



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

ANÁLISIS DEL PATRÓN DE MOTEADO DE
IMÁGENES DE ULTRASONIDO CLÍNICO DEL
TÁLAMO DE MACACOS RHESUS NEONATOS
EXPUESTOS A ANESTESIA

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

Físico Biomédico

PRESENTA:

Francisco Ricardo Torres Arvizu

TUTOR:

Dr. Iván Miguel Rosado Méndez
Instituto de Física, UNAM



Coyoacán, Ciudad de México, 2020



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.

Hoja de datos del jurado

1. Datos del alumno

Torres
Arvizu
Francisco Ricardo
4422397846
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Física Biomédica
415027580

2. Datos del tutor

Ph. D
Iván Miguel
Rosado Méndez

3. Datos del sinodal 1

Dr.
Raúl Patricio
Esquivel
Sirvent

4. Datos del sinodal 2

Dra.
Lucía
Medina
Gomez

5. Datos del sinodal 3

Dr.
Crescencio
García
Segundo

6. Datos del sinodal 4

Dr.
Jaime Fabián
Vázquez
De la Rosa

7. Datos de la tesis

Análisis del patrón de moteado de imágenes de ultrasonido clínico del tálamo de

macacos Rhesus neonatos expuestos a anestesia
116 páginas
2020

*A la Facultad de Ciencias y a la Universidad, por la formación que me han dado.
Es gracias a ustedes que es posible el presente trabajo.
En verdad, gracias.*

Reconocimientos

Quiero agradecer especialmente a:

- A mi Tutor de tesis Dr. Iván por el apoyo invaluable moral, académico, administrativo y personal a lo largo de estos meses en los que se se llevo a cabo el proyecto. Además de su infinita paciencia y valiosos consejos.
- A la Dra. Lucía Medina y a Yanalte por su comprensión y toda la ayuda académica, administrativa y personal a lo largo de la carrera.
- A mis sinodales Dr. Raúl Esquivel Sirvent, Dr. Crescencio García Segundo y Dr. Jaime Fabián Vázquez de la Rosa por el tiempo dedicado a la revisión de éste trabajo y por su apoyo y comprensión a lo largo del proceso.
- A mis Padres y abuelos por el apoyo incondicional, paciencia y comprensión en estos años de universidad.
- A Getsemaní por una amistad que ha trascendido fronteras, tiempo y toda clase de obstáculos.
- A mis amigos de Querétaro (Braulio, Diego, Alejandro) por su comprensión y por siempre estar ahí cuando los he necesitado. siempre seremos los Piratas.
- A mis amigos de la carrera (Uriel, Félix, Gemma, Mario) por su apoyo y por compartir tantos momentos y sonrisas que hicieron más amena mi estancia en la facultad.
- A Esteban por su inigualable amistad, muy a pesar de su cercanía a Diana Gato.
- A mis compañeros de laboratorio (Laura, Uriel, Hilario, Abel) por el apoyo y la convivencia.
- A mi amiga Dána Zoila por todos las carcajadas y su apoyo.
- A mis Roomies (Emilio, Iván, Elías, Maria Teresa de Chiapas) por todos los momentos, discusiones y salidas. No cabe duda que el tiempo que estuvimos juntos fue lo mejor que me ha pasado en la carrera.

- A Diana Monroy por su amistad y todo su apoyo y consejos.
- A Undertaker por que siempre ha estado ahí.

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM IA104518. Agradezco a la DGAPA-UNAM la beca recibida.

Resumen

Existe una fuerte evidencia epidemiológica de que la exposición prolongada a ciertos anestésicos durante los primeros años de vida causa efectos en el neurodesarrollo de los niños. Estudios en modelos animales han sugerido que estos efectos se deben a la inducción de apoptosis de neuronas y oligodendrocitos. Recientemente, autoridades regulatorias de los Estados Unidos han emitido una advertencia sobre el uso prolongado de estos fármacos en mujeres embarazadas y en niños pequeños.

En colaboración con la Universidad de Wisconsin-Madison, el Laboratorio de Ultrasonido Médico del Instituto de Física de la UNAM trabaja en el desarrollo de métodos no invasivos de detección de apoptosis de células del tejido cerebral utilizando ultrasonido. Un estudio preliminar en macacos *Rhesus* demostró que técnicas de ultrasonido cuantitativo basadas en el análisis de retrodispersión incoherente tienen el potencial de detectar estos efectos en el tálamo. Sin embargo, este estudio estuvo limitado por posibles sesgos introducidos por la presencia de retrodispersión coherente causada por la compleja microestructura del tálamo.

Para resolver este problema, el objetivo de este trabajo fue implementar y validar un método de análisis del patrón de moteado de imágenes de ultrasonido que permite utilizar la retrodispersión coherente para caracterizar la microestructura del tejido. Esta caracterización consiste en cuantificar descriptores estadísticos de primer orden tanto

paramétricos (basados en el ajuste de un modelo de la función de densidad de probabilidad de las amplitudes de los ecos dispersados) y no paramétricos. Los modelos de función de densidad de probabilidad se basaron en describir el proceso de retrodispersión como una caminata aleatoria en el espacio complejo de la amplitud y fase de los ecos dispersados. Estos modelos incluyeron la distribución K homodina y la Nakagami. Tras la implementación y validación, se realizó un análisis de la correlación de los cambios en descriptores de la dispersión coherente con la inducción de apoptosis evaluada por análisis histológico.

Para validar la herramienta de análisis de retrodispersión coherente, se generaron variables aleatorias con las distribuciones esperadas y se calculó el sesgo y la varianza de los valores de los descriptores estimados. Los valores del sesgo y la varianza se compararon con los reportados en la literatura. Posteriormente, se evaluó la sensibilidad de estos descriptores para detectar zonas con diferentes propiedades dispersivas en un maniquí computacional. Este análisis se basó en cuantificar la razón contraste a ruido entre zonas del maniquí con diferentes propiedades dispersivas. Por último, se aplicaron estos parámetros a datos de un modelo animal de 15 macacos Rhesus expuestos a anestesia por 5 horas.

La validación mostró que para el mayor rango esperado de los parámetros de interés, los valores de sesgo y desviación estándar presentaron un buen acuerdo con los reportados en la literatura. El estudio de la sensibilidad de los parámetros en el maniquí computacional mostró que los descriptores no paramétricos presentaron mayor razón contraste a ruido entre diferentes zonas del maniquí. Sin embargo, al aplicar los datos al modelo animal, ninguno de los parámetros presentó una correlación significativa con el grado de inducción de apoptosis. Es posible que la falta de correlación se deba a la alta varianza de los valores estimados de los descriptores y la falta de estandarización de

la adquisición de datos. Actualmente se están diseñando estrategias para resolver estas limitaciones.

Índice general

Índice de figuras	xv
Índice de tablas	xix
1. Antecedentes	1
1.1. Introducción	1
1.1.1. Morfología del tálamo	3
1.1.2. Ultrasonido cuantitativo	7
1.2. Objetivos	8
1.2.1. Generales	8
1.2.2. Particulares	8
1.3. Hipótesis	9
2. Marco Teórico	11
2.1. Ultrasonido médico	12
2.2. Dispersión	15
2.3. Restrodispersión	16
2.4. Retrodispersión coherente vs retrodispersión incoherente	18
2.5. Modelo de caminatas aleatorias	19
2.6. Distribuciones	22
2.6.1. Distribución de Rayleigh	22
2.6.2. Distribución de Rice	23
2.6.3. Distribución K	24
2.6.4. Distribución K-Homodina	25
2.6.5. Distribución de Nakagami	27
2.7. Entropía	28
3. Metodología	31
3.1. Métodos de estimación de los parámetros de la distribución K-Homodina	31
3.1.0.1. Método basado en momentos de la intensidad	31
3.1.0.2. Método basado en momentos de amplitud	33
3.1.0.3. Métodos basados en SNR, asimetría y Kurtosis	34
3.1.1. Algoritmo de Destrempes	35

ÍNDICE GENERAL

3.1.1.1. El algoritmo en general	37
3.1.2. Validación	40
3.2. Estimación de los parámetros de la distribución de Nakagami	43
3.3. Estimación de Entropía de Shannon para señales de radiofrecuencia	44
3.4. Prueba en maniquí computacional	46
3.5. Modelo animal	49
4. Resultados	55
4.1. Validación	55
4.1.1. Estimación de los parámetros de la distribución K-Homodina usando el algoritmo de Destrempes	55
4.1.2. Validación del algoritmo de Destrempes	55
4.1.3. Validación del algoritmo	58
4.1.4. Estimación de la entropía	61
4.1.5. Evaluación de sensibilidad en el maniquí computacional	62
4.2. Modelo animal	66
5. Discusión	79
5.1. Validación	79
5.2. Modelo animal	83
6. Conclusión	87
Bibliografía	89

Índice de figuras

1.1. Mecanismo de la apoptosis inducida por anestesia. Imagen tomada de (And18).	2
1.2. Vías de la apoptosis. Imagen tomada de (Sus07).	2
1.3. Ubicación anatómica del tálamo. Imagen tomada de (Sne09).	4
1.4. Principales vías de información que pasan a través del tálamo. Imagen tomada de (Kan13).	5
1.5. Principales divisiones del tálamo. Imagen tomada de (MG06).	6
2.1. Procesamiento de la señal de ultrasonido.	14
2.2. Intensidad dispersada como función del producto del número de onda (k) y el radio del dispersor (a), para un dispersor esférico sólido. Imagen tomada de (RM19)	15
2.3. Medición de la potencia dispersada de una onda plana como función del ángulo del detector. Imagen tomada de (RM19).	17
2.4. Modelo de caminatas aleatorias. Imagen tomada de (JR06).	20
2.5. Casos de distribuciones de probabilidad de amplitud de Eco (histograma y curva continua) y distribución de Nakagami como aproximación (rojo). Imagen tomada de (RM14).	27
3.1. Algoritmo para obtener $\gamma(\alpha, X)$. Reproducido de la figura 4 de (DPC13).	38
3.2. Algoritmo para resolver $U_{HK}(\gamma, \alpha) = U$ y $X_{HK}(\gamma, \alpha) = X$. Reproducido de la figura 5 de (DPC13).	39
3.3. Algoritmo en para calcular α , ϵ y σ . Reproducido de la figura 6 de (DPC13).	41
3.4. Algoritmo de Huges para calcular H_c a partir de una señal de RF. Diagrama basado en la figura 1 de (Tsu15).	46
3.5. a) Regiones del maniquí. b) Imagen en modo B del maniquí (imagen tomada con permiso de (RM14)).	47
3.6. Regiones donde se calculó señal contraste ruido. Imagen modificada de (RM14).	49
3.7. Imagen anatómica del tálamo mostrando las PERs evaluadas en amarillo. Imagen tomada de (RMNCM ⁺ 19).	51
3.8. Criterios de clasificación de cambios observados.	53

4.1. Histograma y curva teórica de variables aleatorias generadas con la distribución K-Homodina para dos casos límites a) Distribución K con $\alpha = 1$ $\epsilon = 0$, $\sigma = 1$ b) Distribución de Rayleigh con $\alpha = 100$ $\epsilon = 0$, $\sigma = 1$	56
4.2. Sesgo relativo del parámetro k de la distribución K-Homodina de la implementación aquí representada, referirse los resultados reportados por Destremes y cols. (DPC13) para una comparación.	59
4.3. Sesgo relativo del parámetro α de la distribución K-Homodina de la implementación aquí representada, referirse los resultados reportados por Destremes y cols. (DPC13) para una comparación.	59
4.4. Comparación del Desviación estándar normalizada del parámetro k de la implementación aquí representada, referirse los resultados reportados por Destremes y cols. (DPC13) para una comparación.	60
4.5. Comparación del Desviación estándar normalizada del parámetro α de la implementación aquí representada, referirse los resultados reportados por Destremes y cols. (DPC13) para una comparación.	60
4.6. Funciones de densidad de probabilidad con sus histograma de varias regiones del maniquí a) 2 dispersores por celda, b) 16 dispersores por celda, d) 48 dispersores por celda y c) 48 dispersores por celda en presencia de dispersión coherente.	62
4.7. Izquierda $\hat{\sigma}$, derecha $S(\sigma)$ sobre el maniquí.	63
4.8. Izquierda $\hat{\epsilon}$, derecha $S(\epsilon)$ sobre el maniquí.	64
4.9. Izquierda $\hat{\alpha}$, derecha $S(\alpha)$ sobre el maniquí.	64
4.10. Izquierda \hat{k} , derecha $S(k)$ sobre el maniquí.	64
4.11. Izquierda \hat{m} , derecha $S(m)$ de Nakagami sobre el maniquí.	65
4.12. Izquierda \hat{H}_c , derecha $S(H_c)$ sobre el maniquí.	65
4.13. Izquierda $\hat{\beta}$, derecha $S(\beta)$ sobre el maniquí.	65
4.14. Imagen de la distribución del parámetro β (Izquierda), α (Derecha).	67
4.15. Imagen de la distribución del parámetro ϵ (Izquierda) y k (Derecha).	67
4.16. Imagen de la distribución del parámetro σ (Izquierda), m (Derecha).	67
4.17. Imagen de la distribución del parámetro Entropía (H_c).	68
4.18. Diagramas de caja que representan la distribución de valores del parámetro H_c de los 10 imágenes para ambos lados del tálamo de un sujeto clasificado en la categoría de Aumento (Arriba) y otro clasificado con Aumento Parcial (Abajo). En el diagrama se incluye el número de sujeto, HR y HI indican si el cambio fue significativo (1) o no (0) y el valor p ($p-v$) de la prueba de Wilcoxon, las letras I y R son para señalar al tálamo izquierdo y derecho respectivamente. Morning Pre y Afetrnoon Post indican antes y después de la exposición de anestesia.	69

4.19. Diagramas de caja que representan la distribución de valores del parámetro H_c de las 10 imágenes para ambos lados del tálamo de un sujeto clasificado en la categoría de No cambio (Arriba) y otro clasificado con Discrepancia (Abajo). En el diagrama se incluye el número de sujeto, HR y HI indican si el cambio fue significativo (1) o no (0) y el valor p (p-v) de la prueba de Wilcoxon, las letras I y R son para señalar al tálamo izquierdo y derecho respectivamente. Morning Pre y Afetrnoon Post indican antes y después de la exposición de anestesia.	70
4.20. Diagramas de caja que representan la distribución de valores del parámetro H_c de las 10 imágenes para ambos lados del tálamo de un sujeto en la categoría de Disminución (Arriba) y otro clasificado con Disminución Parcial (Abajo). En el diagrama se incluye el número de sujeto, HR y HI indican si el cambio fue significativo (1) o no (0) y el valor p (p-v) de la prueba de Wilcoxon, las letras I y R son para señalar al tálamo izquierdo y derecho respectivamente. Morning Pre y Afetrnoon Post indican antes y después de la exposición de anestesia.	71
4.21. Porcentaje de cambio del parámetro α vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).	73
4.22. Porcentaje de cambio del parámetro β vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).	74
4.23. Porcentaje de cambio del parámetro ϵ vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).	74
4.24. Porcentaje de cambio del parámetro k vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).	75
4.25. Porcentaje de cambio del parámetro σ vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).	75
4.26. Porcentaje de cambio del parámetro m de Nakagami vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).	76
4.27. Porcentaje de cambio del parámetro H_c vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).	76
4.28. Gráfica de caja donde se observa del porcentaje de cambio del cada parámetro para a) Tálamo izquierdo b) Tálamo derecho. La caja muestra la mediana (Línea roja interior), el intervalo intercuartil (extremos de la caja), el rango (líneas verticales) y los valores atípicos (cruces rojas). . .	78
5.1. Comparación entre el modelo propuesto y los datos de RF de las imágenes de ultrasonido de la región con más dispersión coherente del maniquí computacional(Izquierda) y del tálamo izquierdo (Derecha).	82

Índice de tablas

3.1. Valores conocidos de los parámetros α , ϵ y σ para la evaluación de calidad de las variables aleatorias.	42
4.1. Valores calculados (a partir de números aleatorios generados) y esperados (modelo teórico) de μ para $\epsilon = 5$, $\alpha = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 50, 100$, $\sigma^2 = 1/\alpha$	57
4.2. Valores calculados (a partir de números aleatorios generados) y esperados (modelo teórico) del SNR para los parámetros $\epsilon = 5$, $\alpha = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 50, 100$, $\sigma^2 = 1/\alpha$	57
4.3. Valores calculados (a partir de números aleatorios generados) y esperados (modelo teórico) de μ para $\epsilon = 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 2, 3, 4, 5$, $\alpha = 100$, $\sigma^2 = 1/\alpha$	58
4.4. Suma del valor absoluto del Sesgo y Desviación estándar α y k	61
4.5. Valores de señal contraste ruido.	66
4.6. Distribución de casos de aumento, aumento parcial, no cambio, disminución, disminución parcial y discrepancia al comparar ambos lados del tálamo en cada sujeto	72
4.7. Valores de correlación de Pearson (r) y Spearman (ρ) entre el cambio fraccional de los parámetros entre 6hrs y 0 hrs de cada parámetro y el índice apoptótico. CI-intervalo de confianza, p-v- valor p.	73
4.8. Mediana y percentil del porcentaje de cambio de los parámetros.	77
5.1. Error cuadrático medio entre el ajuste dado por el algoritmo y la señal de RF demodulada.	83

Antecedentes

1.1. Introducción

Evidencia experimental ha demostrado que el uso prolongado de la anestesia provoca efectos neurotóxicos en ratas jóvenes y otros animales, ya que estos medicamentos incrementan la apoptosis y reducen la neurogénesis (DSL11).

Todos los anestésicos y agentes sedativos actúan uniéndose a los receptores de GABA (ácido amino- γ butírico) o de N-metil-D-aspartato (NMDA). Al unirse a los receptores, los agentes GABA y NMDA bloquean al receptor, por lo que se priva a la neurona de sinapsis, esta es la señal que activa la vía intrínseca de la apoptosis (Figura 1.1) (Sus07), (Alb14).

En la vía intrínseca de la apoptosis (Figura 1.2) el citocromo c (proteína de la cadena de transporte de electrones) es liberado de la mitocondria, una vez en el citosol esta proteína se une a una proteína adaptadora llamada Apaf1 (*apoptotic protease activating factor 1*) formando un heptámero llamado apoptosoma. Una vez formado apoptosoma, este recluta a las caspasas-9. La caspasa 9 activa a la caspasa-3, la cual es la principal caspasa ejecutora, junto con las caspasas 6 y 7. Las caspasas ejecutoras son las responsables de romper varios sustratos como las citoqueratinas, la proteína nuclear NuMA

1. ANTECEDENTES

entre otras, que finalmente causan los cambios morfológicos y bioquímicos vistos en las células apoptóticas. Por este motivo la concentración de caspasa-3 es utilizada como la medida estándar de apoptosis (And18), (Alb14).

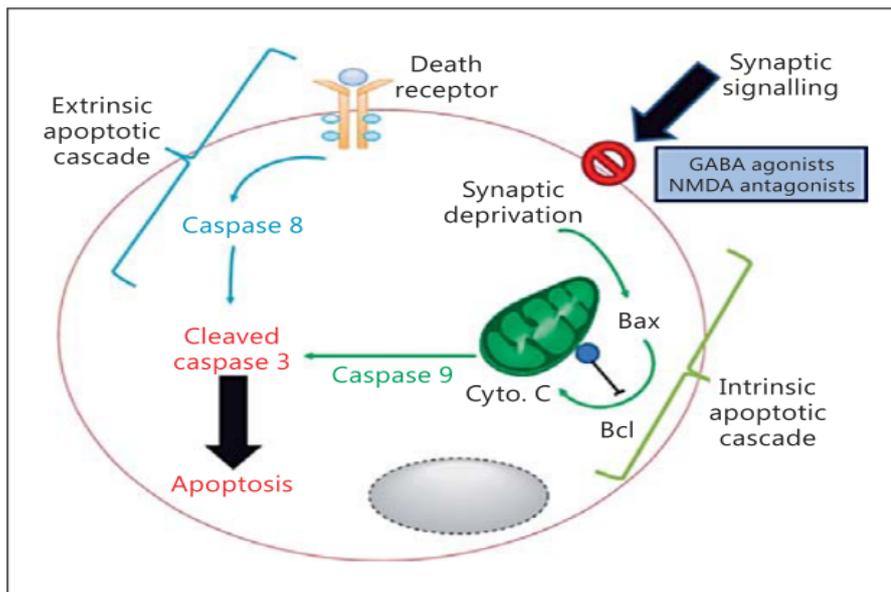


Figura 1.1: Mecanismo de la apoptosis inducida por anestesia. Imagen tomada de (And18).

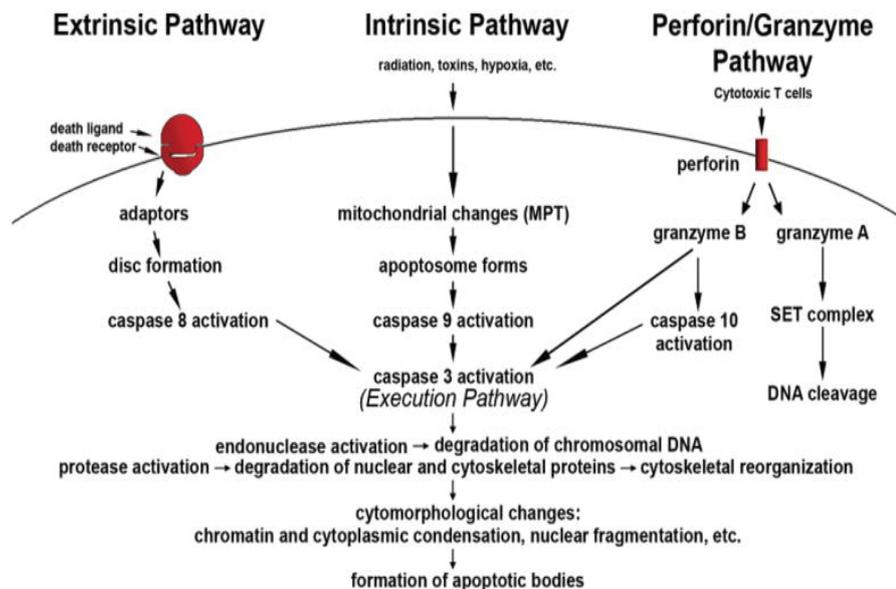


Figura 1.2: Vías de la apoptosis. Imagen tomada de (Sus07).

Los receptores de GABA y NMDA tienen un papel importante en el desarrollo del cerebro. La actividad NMDAR (receptor de NMDA) es importante en múltiples niveles de desarrollo cerebral estabilizando las sinapsis glutamérgicas y modulando la refinación de ejes dendríticos y axonales de la neurona, definiendo el papel de ésta en el circuito neuronal (Van09). Mientras que los receptores de GABA actúan de manera excitatoria y están implicados en procesos de proliferación, migración, diferenciación y construcción preliminar de circuitos en las redes de neuronas (CBC+16).

Adicionalmente se han hecho estudios epidemiológicos en humanos que encontraron una correlación entre la exposición de anestesia a temprana edad con síndromes neuropsicológicos y déficits neurológicos (OB13), lo que sugiere que la anestesia afecta el desarrollo del cerebro. Sin embargo, los mecanismos del daño aún no han sido dilucidados en los infantes (AG17).

1.1.1. Morfología del tálamo

El tálamo (Figura 1.3) es una estructura ovoide diencefálica de materia gris localizada entre el córtex y el mesencéfalo. Existen dos tálamos separados uno de otro por el tercer ventrículo cerebral. El tálamo está recubierto en su superficie superior por una ligera capa de materia blanca, llamada *stratum zonale* y en su superficie lateral por otra capa, la lámina medular externa. La sustancia gris del tálamo está dividida en dos mitades por una hoja vertical de materia blanca, la lámina medular interna, la cual consiste en axones que pasan de un núcleo talámico a otro (Sne09), (Kan13).

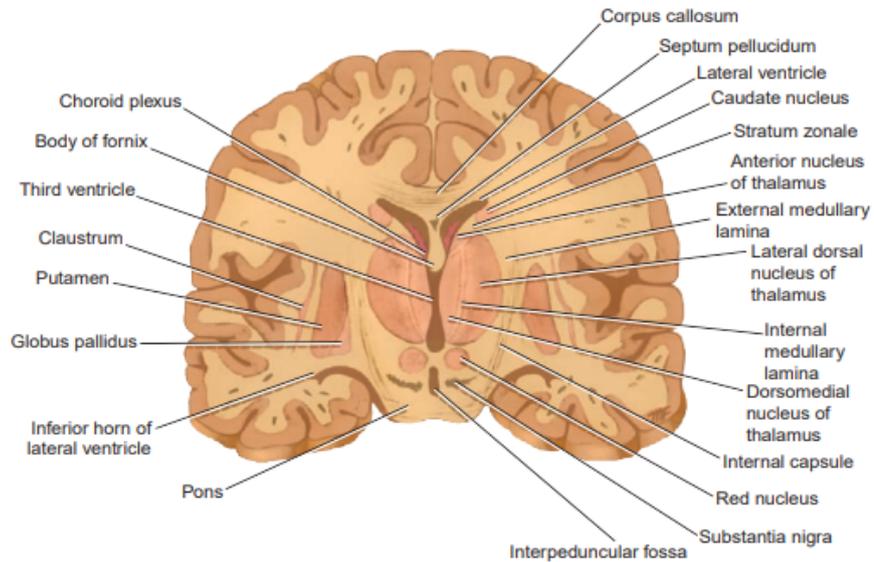


Figura 1.3: Ubicación anatómica del tálamo. Imagen tomada de (Sne09).

Tradicionalmente se creía que el tálamo sólo transporta los estímulos nerviosos sensoriales a las áreas sensoriales primarias en la corteza (Figura 1.4), sin embargo, es una compleja estructura que actúa modulando y procesando la información que pasa a través de él.

1. ANTECEDENTES

de la formación hipocampal. Su rol no está definido, pero se piensa que está relacionado con la memoria y las emociones.

- Medial. Está conectado con el neocórtex y recibe impulsos de la amígdala, ganglio basal y el mesencéfalo. Está implicado en la memoria.
- Ventrolateral. Transportan información de los ganglios basales y cerebelo a la corteza motora.
- Posterior. Participa en la visión y en la audición (MG06).

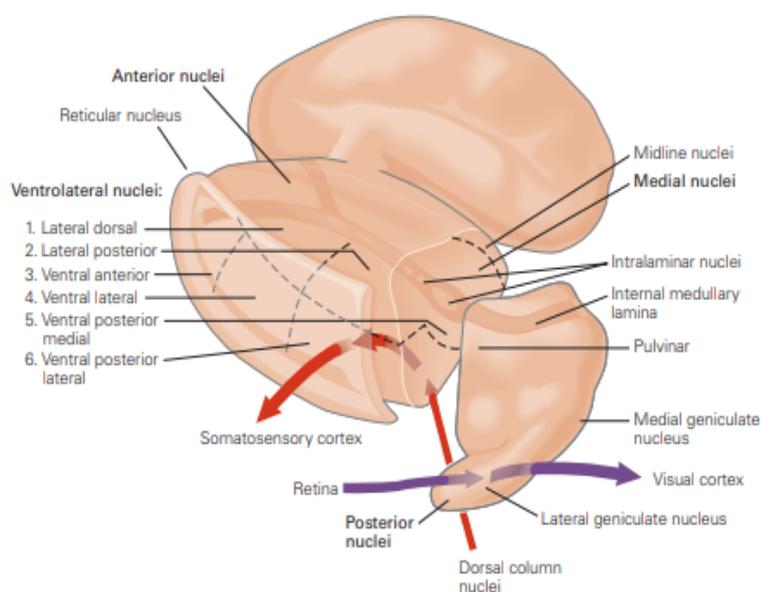


Figura 1.5: Principales divisiones del tálamo. Imagen tomada de (MG06).

Los núcleos inespecíficos se proyectan a algunas regiones corticales y subcorticales. Estos núcleos se localizan en la línea media del tálamo o en la lámina medular interna y reciben impulsos de varias fuentes como la médula espinal, el tallo cerebral y el cerebro. Se piensa que modulan la excitación cortical e integran las señales sensoriales. Por último, cabe mencionar que cubriendo exteriormente al tálamo se encuentra el núcleo reticular, el cual tiene neuronas GABAérgicas, las cuales modulan la actividad de otros núcleos talámicos basándose en la vía talamocortical de la información (MG06).

1.1.2. Ultrasonido cuantitativo

Cada año aproximadamente 6 millones de infantes son sometidos a anestesia alrededor del mundo por lo que es necesario encontrar una técnica no invasiva que permita determinar el daño causado por la anestesia. El ultrasonido cuantitativo ha demostrado ser una herramienta eficiente para caracterizar los distintos tipos de muerte celular en tumores, ya que permite detectar cambios en la microestructura del tejido basándose en ciertas propiedades físicas del tejido como la distribución de dispersores y el tamaño del dispersor. De esta manera se pueden distinguir células dañadas de las células sanas usando el ultrasonido (PSnRG16), (Cas18).

En 2018 la tesis de Laura Castañeda evaluó la neuroapoptosis en el tálamo causada por la exposición al anestésico sevoflurano (SEVO) usando dos parámetros derivados de la *Espectroscopía por Retrodispersión Ultrasónica* (ERU): el tamaño efectivo de dispersor (ESS) y la concentración acústica (CA). El ESS probó que podría ser un potencial biomarcador, ya que se observaron variaciones significativas de su valor antes y después de la exposición de anestesia. Además se mostró que este parámetro tiene una correlación con la concentración de caspasa 3 en el tejido, mientras que CA no resultó ser un biomarcador eficiente. Sin embargo, los resultados obtenidos estuvieron sometidos a condiciones muy limitadas, siendo la más importante la suposición de que el tálamo está formado por tejido que produce dispersión incoherente (Cas18).

La distribución de K-Homodina aparece naturalmente en el contexto de caminatas aleatorias y proporciona un modelo útil para la distribución de la intensidad recibida en una amplia gama de configuraciones de dispersión no Gaussianas, incluido el caso en el que existe dispersión coherente.

Destremes y colaboradores (DPC13) propusieron un método de estimación de los parámetros α (parámetro de agrupamiento de los dispersores), ϵ (componente coherente) y σ (relacionado con el componente difuso) para la distribución de K homodina basado en el primer momento de la intensidad y dos momentos de logarítmicos (X y U). Este método se ha utilizado para evaluar de manera satisfactoria los componentes de las placas arterioescleróticas en la arteria carótida (RCDSC19) y la esteatohepatitis en ratas (TDK⁺19), además ha ayudado en la caracterización histológica de las lesiones de pecho (TKG⁺15). Por estos motivos, esta técnica provee una herramienta prometedora para detectar cambios microestructurales del tejido cerebral inducidos por anestesia sin las limitaciones encontradas anteriormente, y por lo tanto proporcionaría biomarcadores fiables para detectar neuroapoptosis en neonatos.

Por otra parte, la entropía de Shannon ha demostrado ser un parámetro útil y flexible para caracterizar microestructura tisular, al igual que los parámetros de la distribución K-Homodina, y se emplea para evaluar infiltración grasa en el hígado.

1.2. Objetivos

1.2.1. Generales

El objetivo de este trabajo es implementar y validar un método de análisis del patrón de moteado de imágenes de ultrasonido que será utilizado para detectar efectos neurotóxicos de anestesia en el tálamo de macacos Rhesus neonatos.

1.2.2. Particulares

1. Validar la herramienta de análisis de retrodispersión coherente (algoritmo de Destremes para el cálculo de parámetros de la distribución k-Homodina) por medio del ajuste de modelos teóricos siguiendo los siguientes pasos:

- Crear un código para generar variables aleatorias que sigan una distribución k-homodina dados los parámetros estadísticos α, σ^2 y ϵ .
 - Evaluar la calidad de las variables aleatorias por medio de los valores teóricos de SNR (*Signal-to-noise ratio*) y de μ (Intensidad promedio) comparados respecto a los calculados a partir de un conjunto de variables aleatorias.
 - Validar la fiabilidad del algoritmo calculando los parámetros para 1000 muestras de 1000 variables aleatorias con valores de los parámetros $\epsilon \in [0.1, 1.0]$ y $\alpha \in [1, 10]$, siendo $\sigma^2 = 1/\alpha$
2. Implementar el algoritmo de Huges para la estimación de Entropía de señales de radiofrecuencia (RF).
 3. Implementar el algoritmo para calcular los parámetros para un maniquí computacional el cual simula distintas propiedades dispersivas del tejido.
 4. Aplicar los algoritmos para evaluar las señales de RF de los macacos neonatos antes y después de la exposición del anestésico SEVO.
 5. Realizar pruebas estadísticas para determinar si existe una correlación con la expresión de apoptosis y el cambio de los parámetros.

1.3. Hipótesis

Los parámetros de la distribución K-Homodina ($\alpha, \beta, \sigma^2, \epsilon, k$), m de Nakagami y la entropía de Shannon tienen potencial como biomarcadores para detectar cambios microestructurales en el tejido inducidos por neuroapoptosis causada por anestesia suponiendo la presencia de una fuente de dispersión coherente.

Marco Teórico

Cuando una onda se propaga en un medio con diferencias espaciales de impedancia acústica, las ondas se dispersan, generando ecos. La generación de los ecos depende de la amplitud del eco, la frecuencia, la amplitud de la onda y el ángulo de incidencia (Cob06).

Cuando la longitud de onda es más pequeña que el tamaño de la interfase (como en el caso de un vaso sanguíneo grande) se producen los casos especiales de la reflexión y refracción (Cob06).

Con el paso de la onda en el medio esta va perdiendo energía por los fenómenos de absorción y dispersión o esparcimiento (en inglés *scattering*). Cabe mencionar que en el contexto de este trabajo no hay que confundir la dispersión (del inglés *dispersion*) que es el cambio de la velocidad de fase con la frecuencia. La absorción es un fenómeno en el cual la energía acústica se transforma en otros tipos de energía como el calor o luz.

La absorción ocurre cuando hay una diferencia de fase entre la presión y la densidad que puede ser causada por fricción viscosa y procesos de relajación (Cob06).

Por otra parte, la dispersión representa un redireccionamiento de la energía de la onda, generalmente en una vía diferente a la dirección incidente. La atenuación suma los

efectos tanto de la absorción como de la dispersión. Si la onda es plana y los efectos de atenuación son homogéneos en el medio, entonces ésta obedecerá la Ley de Beer-Lambert, la cual es (Cob06):

$$I(x) = I(0)e^{-(\alpha_s + \alpha_a)x} = I(0)e^{-\alpha x} \quad (2.1)$$

donde α , α_s y α_a son los coeficientes de atenuación, dispersión y absorción, además obedecen la siguiente relación $\alpha + \alpha_s = \alpha_a$. El coeficiente atenuación es dependiente de la frecuencia, presión y temperatura (Cob06).

2.1. Ultrasonido médico

El ultrasonido es el término que describe las ondas sonoras que tienen frecuencias superiores a las del rango audible (15 Hz-20 kHz)(BSLB13).

El ultrasonido médico consiste en la aplicación de ondas ultrasónicas para fines diagnósticos y terapéuticos, la diferencia entre uno y otro radica en la frecuencia e intensidad de las ondas ultrasónicas (Cob06). La técnica que usa el ultrasonido para la creación de imágenes médicas se denomina ecografía. Para generar una imagen a través de este método sigue el siguiente proceso:

1. Un transductor compuesto por un arreglo de cristales piezoeléctricos manda pulsos de ultrasonido en una dirección definida por la línea de visión a través del tejido. Parte de la energía de las ondas de ultrasonido se reflejará en forma de eco debido a diferencias de impedancia acústica del medio. La impedancia acústica (Z) se define como la resistencia a la propagación de ondas acústicas y para ondas armónicas está dada por $Z = \rho c$, donde ρ es la densidad másica del medio y c_0 la velocidad de propagación (Cob06).

2. Los ecos producidos en el tejido son detectados por el mismo transductor, y además almacenados en una memoria digital. El proceso se repite para todas las líneas de visión y activando en secuencia grupos de cristales piezoeléctricos adyacentes.
3. Cuando se tienen todas las líneas de visión, éstas se envían al convertidor de imagen para registrar espacialmente los ecos en las posiciones anatómicas correctas. Para esto, se requiere conocer la posición de la línea de visión y el tiempo de vuelo (el tiempo que le toma viajar al pulso a la profundidad que se genera el eco, y al eco volver al transductor). A partir del tiempo de vuelo, es posible deducir la profundidad a partir de la ecuación $d = \frac{tc}{2}$.
4. Posteriormente las señales de eco se someten a varias transformaciones ilustradas en la figura 2.1.

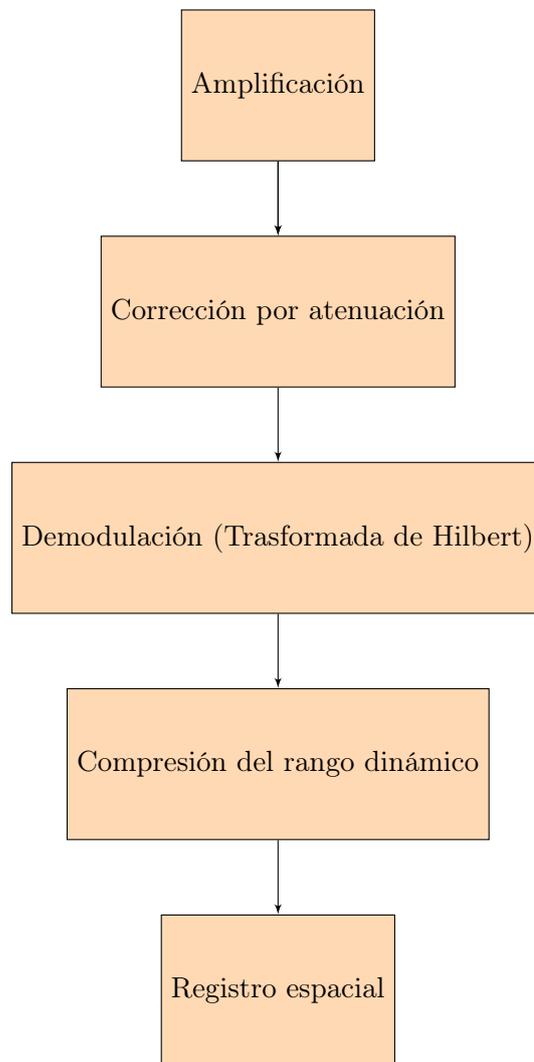


Figura 2.1: Procesamiento de la señal de ultrasonido.

5. Finalmente las señales son convertidas en un mapa de niveles de gris en el monitor. La escala de gris indica la amplitud del eco (Cob06).

2.2. Dispersión

La dispersión o esparcimiento (del inglés scattering) se define como una variación en la amplitud, frecuencia, fase, velocidad o dirección de la propagación de una onda como resultado de la presencia de heterogeneidades espaciales y temporales de impedancia acústica en el medio de propagación. (Shu93)

Normalmente la dispersión se clasifica como función del tamaño del dispersor (RM19). Para un dispersor esférico sólido de radio a y una onda con longitud de onda λ , se tienen los siguientes casos (Figura 2.2):

- Si $a \ll \lambda$ hay dispersión de Rayleigh (Bajas frecuencias)
- Si $a \approx \lambda$ hay dispersión de partícula de tamaño intermedio (efectos de interferencia y refracción)
- Si $a \gg \lambda$ hay reflexión especular (Altas frecuencias).

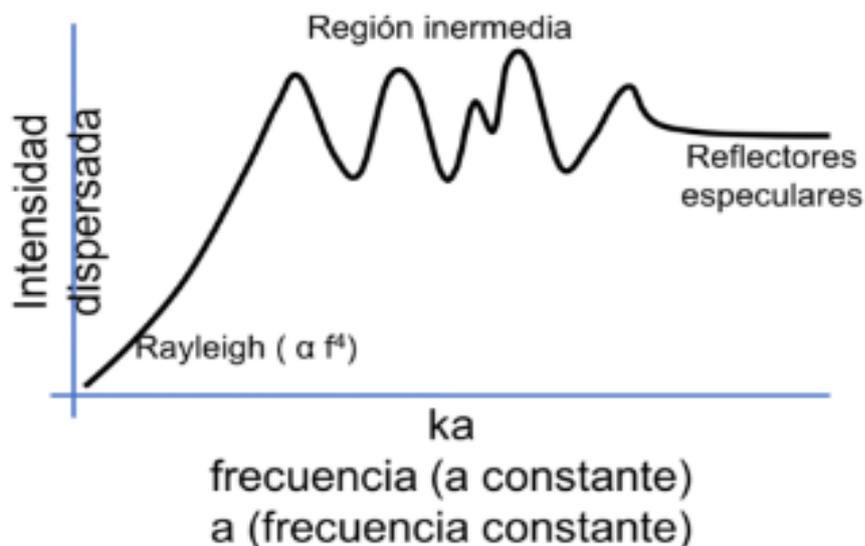


Figura 2.2: Intensidad dispersada como función del producto del número de onda (k) y el radio del dispersor (a), para un dispersor esférico sólido. Imagen tomada de (RM19)

2.3. Restrodispersión

Los ecos resultantes detectados a un instante t resultan de la detección simultánea de las ondas dispersadas dentro del volumen definido por el tamaño del pulso de ultrasonido, a dicho volumen se le conoce como volumen isocrónico. Por tanto, si se duplica el volumen isocrónico, se duplica la intensidad dispersada por unidad de volumen. Debido a que la energía dispersada varía angularmente respecto al haz incidente, es necesario definir una cantidad que permita describir la distribución angular de las ondas dispersadas, esta cantidad se denomina diferencial de la sección eficaz de dispersión, y suele estar normalizada respecto del volumen isocrónico y matemáticamente se expresa como(RM19):

$$\frac{d\sigma(\theta)_s}{Vd\Omega} = \frac{I(\theta)r^2}{VI_0} \quad (2.2)$$

donde $\sigma(\theta)_s$ es la sección eficaz de dispersión, I_0 es la intensidad inicial a cierto ángulo θ y Ω es el ángulo sólido y r es la distancia a la que se mide la intensidad de la onda (Figura 2.3) (IH90).

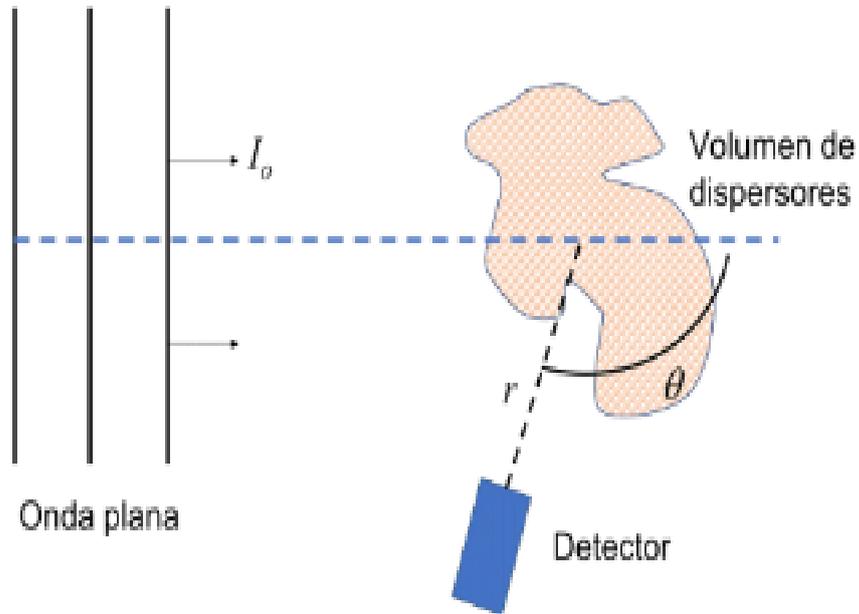


Figura 2.3: Medición de la potencia dispersada de una onda plana como función del ángulo del detector. Imagen tomada de (RM19).

La retrodispersión se refiere al caso particular de la dispersión a un ángulo de 180° , es decir en dirección contraria a la onda incidente.

La capacidad de un medio de retrodispersar energía acústica incidente se cuantifica a través del coeficiente de retrodispersión, el cual se define como la diferencial angular de la sección eficaz de dispersión por unidad de volumen medido a 180° del ángulo de incidencia (RM19).

$$\sigma(180^\circ) = \frac{d\sigma(180^\circ)_s}{V d\Omega} = \frac{I(180^\circ)r^2}{VI_0} \quad (2.3)$$

El coeficiente de retrodispersión está relacionado de manera cercana con las señales de eco que se obtienen con sistemas de ultrasonido clínico que funcionan en modo pulso-eco y por esta razón ha sido uno de los parámetros más estudiados en el desarrollo de

técnicas de cuantitativas de ultrasonido clínico (RM19),(IH90).

2.4. Retrodispersión coherente vs retrodispersión incoherente

. El campo dispersado que resulta de la interacción entre las ondas acústicas incidentes en un medio con fluctuaciones estocásticas espaciales de la compresibilidad y la densidad del medio tiene una amplitud y una fase que son funciones de la posición. Entonces la sección eficaz diferencial de dispersión por unidad de volumen(σ_d) está dada como un el promedio de un proceso estadístico (Shu93)

$$\sigma_d = \frac{\langle \Phi(K) | \Phi^*(K) \rangle}{V} \quad (2.4)$$

donde $\Phi(K)$ es el factor de distribución angular, K es la diferencia entre los vectores de onda del campo incidente y el dispersado y V es el volumen en el medio que genera una diferencia en la intensidad de la onda incidente.

Por lo tanto se puede visualizar el campo dispersado (ψ) como un proceso aleatorio donde se suman el promedio y las fluctuaciones, por lo que la sección diferencial de dispersión está dada por (Shu93):

$$\sigma_d = \frac{k^4}{16\pi^2 V} \left(\left| \int \langle \gamma(r, \theta) \rangle e^{i\vec{K} \cdot \vec{r}_0} dv_0 \right|^2 + \int_V \int_V \langle \gamma_1 - \langle \gamma_1 \rangle \rangle \langle \gamma_2 - \langle \gamma_2 \rangle \rangle e^{i\vec{K} \cdot \delta \vec{r}} dv_1 dv_2 \right) \quad (2.5)$$

los subíndices 1 y 2 representan dos puntos en el medio, γ es la fluctuación de compresibilidad y densidad en el un punto del medio. El primer término de esta expresión pertenece a la contribución coherente y el otro a la incoherente. La contribución coherente describe el promedio del campo dispersado y las correlaciones entre las homogeneidades. Los componentes coherentes generalmente provienen de homoge-

neidades densamente empacadas o distribuidos con cierta organización espacial (Shu93).

Por otra parte, la contribución incoherente describe la fluctuación del campo dispersado y las correlaciones dentro de las inhomogeneidades. El término de la expresión que representa la contribución es la función de autocovarianza, que relaciona la semejanza entre las fluctuaciones γ alrededor de una fluctuación promedio en dos puntos en el medio (Shu93).

Si un medio tiene dispersores distribuidos de forma aleatoria, entonces el promedio de la fase del campo dispersado es cero y no hay componente coherente. El componente coherente aparece cuando el medio tiene una distribución de dispersores ordenados o estos están muy comprimidos. Por otra parte el componente incoherente asume que la coherencia esta dentro de los dispersores, y no se ve influido por la fase de los dispersores en el medio. Entonces en la potencia de la señal recibida tendrá dos contribuciones, uno debido a componentes coherentes denominada potencia de la señal coherente y el resto debido a los dispersores aleatoriamente distribuidos, al que se le conoce como potencia difusa de la señal (Shu93).

2.5. Modelo de caminatas aleatorias

Una onda armónica que incide en un medio dispersor se puede describir con la siguiente ecuación (JR06)

$$E(\vec{r}, t) = A_0(\vec{r}, t)e^{i(\phi(\vec{r}, t) + \vec{k} \cdot \vec{r} + \omega t)} \quad (2.6)$$

donde E es el campo de la onda (en el caso de ultrasonido, E representa un campo de presiones), $\phi(\vec{r}, t)$ representa la fase de la onda y $A_0(\vec{r}, t)$ es la amplitud, la cual es la raíz cuadrada de la intensidad de la onda $I = A^2$ (JR06).

Cuando el pulso de ultrasonido incide en un medio con variaciones micrométricas de impedancia acústica, el campo dispersado está dado por la suma de las ondas dispersadas por cada una de dichas variaciones (suponiendo dispersión débil de tal manera que los dispersores pueden considerarse independientes) (RM14)

$$E(\vec{r}, t) = \sum_{j=1}^N a_j \exp(i\phi_j) \quad (2.7)$$

donde $a_j = a_j(\vec{r}; \vec{r}_j, t)$ y $\phi_j = \phi_j(\vec{r}; \vec{r}_j, t)$ son la amplitud y la fase de la onda dispersada. Esta suma puede modelarse como una caminata aleatoria bidimensional de N pasos. (JR06).

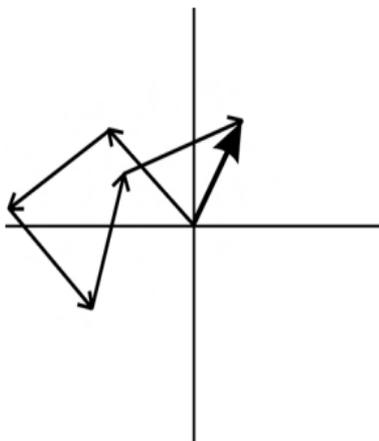


Figura 2.4: Modelo de caminatas aleatorias. Imagen tomada de (JR06).

La magnitud de E está dada por el ángulo y la longitud uniendo el origen y el final de la caminata (Figura 2.4). Las fases son determinadas por diferencias en la distancia entre los dispersores al detector (JR06).

La función de densidad de probabilidad de las amplitudes del campo ($p(\vec{E})$) se puede calcular a través de la función característica adjunta ($\Phi(\vec{u})$), que es una transformada

de Fourier(JR06)

$$\Phi(\vec{u}) = \int e^{\vec{u} \cdot \vec{E}} p(\vec{E}) d\vec{E} \quad (2.8)$$

entonces

$$\langle e^{i\vec{u} \cdot \vec{E}} \rangle = \langle e^{i(u_R E_R + u_I E_I)} \rangle = \langle e^{[i \sum_{j=1}^N a_j (u_R \cos \phi_j + u_I \sin \phi_j)]} \rangle = \langle \prod_{j=1}^N e^{[i a_j u \cos(\phi_j - \theta_u)]} \rangle$$

donde $u = \sqrt{u_x^2 + u_y^2}$ y $\tan \theta_u = u_I / u_R$. Si las contribuciones de cada uno de los dispersores son estadísticamente independientes una de otra, entonces el producto del promedio puede expresarse como productos de promedios. Se tiene que tomar en cuenta que se asume que las fases son estadísticamente independientes de las amplitudes por lo tanto

$$\langle e^{i\vec{u} \cdot \vec{E}} \rangle = \prod_{j=1}^N \langle e^{[i a_j u \cos(\phi_j - \theta_u)]} \rangle = \prod_{j=1}^N \langle J_0(u a) \rangle \quad (2.9)$$

donde J_0 es una función de Bessel de primer orden. Como esta ultima expresión depende de solamente de u , lo que implica que la fase está uniformemente distribuida, entonces

$$\prod_{j=1}^N \langle J_0(u a) \rangle = \langle J_0(u a) \rangle^N \quad (2.10)$$

Si se toma $E = A \exp(i\Phi)$, y ya que las fases son independientes de la amplitudes se puede escribir $p(E)$ como

$$P(E) = P_N(A) P_N(\Phi) \quad (2.11)$$

donde $P_N(A)$ y $P_N(\Phi)$ son las funciones de densidad de probabilidad de la fase y de la amplitud. Tomando la transformada inversa de Fourier de la función característica adjunta y despejando $P_N(A)$ (JR06)

$$P_N(A) = A \int_0^\infty u du J_0(Au) \langle J_0(u a) \rangle^N \quad (2.12)$$

2.6. Distribuciones

El patrón de moteado en las imágenes por ultrasonido, resulta de la interferencia de las ondas dispersadas dentro de la celda de resolución o volumen isocrónico del transductor. Sobre la base de la aleatoriedad de las señales de retrodispersión de ultrasonido, las estadísticas de envolvente (es decir, la distribución de amplitud de eco) se pueden modelar utilizando distribuciones estadísticas matemáticas para evaluar las propiedades del dispersor. Se han propuesto varios modelos estadísticos para describir las propiedades estadísticas de retrodispersión para la caracterización del tejido por ultrasonido(TCK+17).

A continuación, se presentan las principales distribuciones utilizadas para modelar la función de densidad de probabilidad de los ecos dispersados (DC10) (MO).

2.6.1. Distribución de Rayleigh

En el caso en que el número de dispersores en el volumen isocrónico es muy grande ($N \rightarrow \infty$) y poseen una distribución espacial uniforme y aleatoria, entonces el teorema del límite central puede ser aplicado a la ecuación 2.12 obteniendo

$$\langle J_0(ua) \rangle^n \approx \exp\left(-\frac{u^2 \langle a \rangle^2}{4}\right) \quad (2.13)$$

definiendo $\sigma = \frac{2}{\langle a \rangle^2} \cdot \sigma^2$ está relacionada con el promedio de la sección eficaz dentro de la celda de resolución. Sustituyendo en la ecuación 2.13 se obtiene finalmente (DC10)(MO)

$$P_{Ra}(A|\sigma^2) = \frac{A}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{A^2}{2\sigma^2}\right) \quad (2.14)$$

la cual es la distribución de Rayleigh, cuyo promedio, varianza y razón señal a ruido (que se representa como SNR por las siglas en inglés de *Signal-to-Noise Ratio*) están dados por (DC10)(MO)

$$\begin{aligned}\mu_v &= \sqrt{\frac{\pi\sigma^2}{2}} \\ \sigma_v^2 &= \left(\sqrt{\frac{4-\pi}{2}}\right)\sigma \\ SNR &= \frac{\mu_v}{\sigma_v} = 1.913\end{aligned}\tag{2.15}$$

2.6.2. Distribución de Rice

La distribución de Rice n-dimensional se expresa como (DC10)(MO)

$$P_{Ri}(A|\epsilon, \sigma^2) = \frac{\epsilon}{\sigma^2} \left(\frac{A}{\epsilon}\right)^{n/2} I_{n/2-1} \left(\frac{\epsilon}{\sigma^2} A\right) \exp\left(-\frac{\epsilon^2 + A^2}{2\sigma^2}\right)\tag{2.16}$$

donde $\epsilon \geq 0$ y $\sigma > 0$, n es la dimensión de la caminata aleatoria e I_p es una función Bessel modificada de primera clase de orden p . Los casos limite cuando $\epsilon \rightarrow 0$ y $n = 2$ corresponden a las distribuciones de Rayleigh y Rice respectivamente, siendo ésta última (DC10)(MO)

$$P_{Ri}(A|\epsilon, \sigma^2) = \frac{A}{\sigma^2} I_0 \left(\frac{\epsilon}{\sigma^2} A\right) \exp\left(-\frac{\epsilon^2 + A^2}{2\sigma^2}\right)\tag{2.17}$$

La distribución de Rice se deriva del modelo de caminatas aleatorias anteriormente visto, sólo que se añade una fase $\vec{\epsilon}$, siendo el campo resultante (DC10)(MO)

$$\vec{E} = \vec{\epsilon} + \sum_{j=1}^N \vec{a}_j\tag{2.18}$$

donde \vec{a}_j es una forma conveniente de expresar al fasor $a_j e^{j\phi_i}$.

La intensidad promedio o valor esperado (denotado por $E[\bar{I}]$) y el SNR para la distri-

bución de Rice está dado por (DC10)(MO)

$$E[\bar{I}] = \epsilon^2 + 2\sigma^2$$

$$SNR = \frac{(\epsilon^2 + 2\sigma^2)^2}{4\sigma^2(\epsilon^2 + 2\sigma^2)} \quad (2.19)$$

2.6.3. Distribución K

La distribución k se define como (DC10)(MO)

$$P(A|\sigma^2, \alpha) = \frac{A^{\alpha-1+n/2}}{(2\sigma^2)^{(\alpha+n/2)/2}\Gamma(\alpha)\Gamma(n/2)} K_{\alpha-n/2} \left(\sqrt{\frac{2}{\sigma^2}} A \right) \quad (2.20)$$

donde α es un número real positivo denominado la densidad efectiva de dispersores, K_p denota una función Bessel de segunda clase de orden p , Γ es la función gamma de Euler y $\sigma = \bar{a}^2/n\alpha$ donde \bar{a}^2 es la intensidad del paso promedio después de multiplicarlo por el inverso multiplicativo de la raíz cuadrada del número de paso \bar{N} . El factor \bar{a}^2 corresponde a la intensidad difusa de un dispersor.

La distribución K proviene de modelo de caminata aleatoria

$$\vec{E} = \sum_{j=1}^N \vec{a}_j$$

sólo que el número de pasos (N) es variable. Por este motivo las señales retrodispersadas tendrán mayores fluctuaciones aleatorias. Se ha encontrado empíricamente que N sigue una distribución binomial negativa (? RM14)

$$NegBin(N|\alpha, p) = \frac{(N + \alpha - 1)!}{N!(\alpha - 1)!} p^\alpha (1 - p)^N \quad (2.21)$$

con promedio \bar{N} y con $p = 1/(1 + \bar{N}/\alpha)$.

La distribución K tiene una representación compuesta la cual es (DC10)(MO)

$$P(A|\sigma^2, \alpha) = \int_0^\infty P_{Ra}(A|\sigma^2 w) \mathcal{G}(w|\alpha, 1) dw \quad (2.22)$$

donde $\mathcal{G}(w|\alpha, 1)$ denota la distribución gamma la cual es

$$\mathcal{G}(w|\alpha, 1) = w^{\alpha-1} \frac{\exp(-w)}{\Gamma(\alpha)} \quad (2.23)$$

La intensidad promedio y el SNR de la distribución K está dada por (DC10)(MO)

$$E[\bar{I}] = 2\alpha\sigma^2$$

$$SNR = \frac{1}{1 + 2/\alpha} \quad (2.24)$$

2.6.4. Distribución K-Homodina

La distribución K-Homodina está definida por (DC10)(MO)

$$P_{HK}(A|\epsilon, \sigma^2, \alpha) = A \int_0^\infty u J_0(\epsilon u) J_0(uA) \left(1 + \frac{u^2 \sigma^2}{2}\right)^{-\alpha} du \quad (2.25)$$

donde $\sigma > 0$ es proporcional a la amplitud de la componente de la señal difusa de la distribución de Rice, $\alpha > 0$ es el parámetro de la densidad efectiva de los dispersores y $\epsilon \geq 0$ es el parámetro de proporcional a la componente coherente que ocurre en presencia de interfases especulares o la organización periódica de los dispersores y J_0 denota una función Bessel de primer tipo de orden 0 (DC10)(MO).

La distribución K-Homodina proviene de considerar una caminata aleatoria n-dimensional donde se le añade un vector de fase $\vec{\epsilon}$ que produce el siguiente proceso

estocástico (DC10)(MO):

$$\vec{E}|N \approx \vec{\epsilon} + \sum_{j=1}^N \vec{a}_j \quad (2.26)$$

y N sigue la siguiente distribución

$$N \approx NegBin(\alpha, 1/(1 + \bar{N}/\alpha)) \quad (2.27)$$

La distribución K-Homodina tiene una representación compuesta la cual está dada por (DC10)(MO)

$$P_{HK}(A|\epsilon, \sigma^2, \alpha) = \int_0^\infty P_{Ri}(A|\epsilon, \sigma^2) \mathcal{G}(w|\alpha, 1) dw \quad (2.28)$$

La distribución Homodina-K de acuerdo al valor de SNR y sus parámetros puede tender asintóticamente a otras distribuciones:

1. Cuando $\epsilon \rightarrow 0$ en la distribución K Homodina se vuelve la distribución K, Figura 2.5 , en este caso $SNR < 1.913$. Debido a esto, a esta condición se le denomina Pre-Rayleigh.
2. Cuando tienen los parámetros $\sigma^2 = \bar{a}^2/(2\alpha)$, ϵ y $\alpha \rightarrow \infty$ la distribución K-Homodina tiende a la de Rice (Figura 2.5). Ya que para éste caso $SNR > 1.913$, a esta condición se conoce como Post-Rayleigh .
3. Cuando $\epsilon \rightarrow 0$ y $\alpha \rightarrow \infty$ se obtiene la distribución de Rayleigh, Figura 2.5 , con $\sigma = \bar{a}^2/2$ y $SNR = 1.913$ (RM14).

Tres parámetros de la distribución K-Homodina son invariantes ante la escala de intensidad lo que la hace invariante ante la escala de generación de sistema de ultrasonido; (1) el parámetro α y (2) el parámetro de estructura $\kappa = \epsilon^2/\alpha\sigma^2$ (el cocinete entre la señal coherente y la difusa). Otros parámetros considerados son: el parámetro de la señal coherente contra la señal difusa $k = \sqrt{2\kappa}$ y el parámetro $\beta = 1/\alpha$. Para el caso de la distribución K-Homodina se tiene que la intensidad promedio y la SNR están dados

por (DC10)(MO)

$$E(\bar{I}) = \epsilon^2 + 2\sigma^2$$

$$SNR = \frac{(\epsilon^2 + 2\sigma^2\alpha^2)^2}{4\sigma^2\alpha(\epsilon^2 + 2\sigma^2(\alpha + 2))} \quad (2.29)$$

2.6.5. Distribución de Nakagami

La distribución de Nakagami está dada por (DC10)(MO)

$$N(A|m, \Omega) = \frac{2m^m}{\Gamma(m)\Omega^m} A^{2m-1} e^{-mA^2/\Omega} \quad (2.30)$$

donde Γ es la función Gamma de Euler. $\Omega > 0$ y $m > 0$ son llamados el parámetro de escala y el parámetro de forma respectivamente. Para esta distribución (DC10)(MO)

$$E(\bar{I}) = \Omega$$

$$SNR^2 = m \quad (2.31)$$

La distribución de Nakagami es vista como una aproximación a la distribución K-Homodina, como se observa en la figura 2.5 (DC10)(MO).

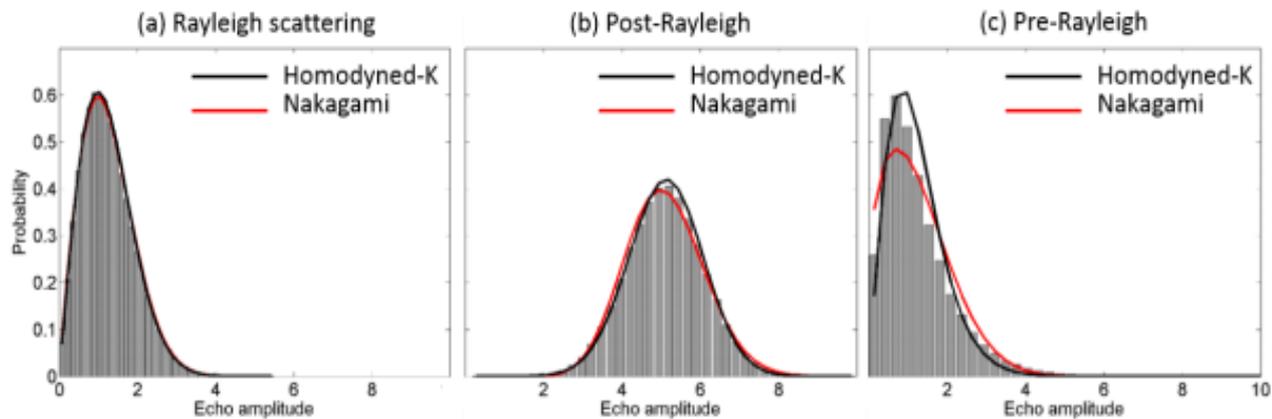


Figura 2.5: Casos de distribuciones de probabilidad de amplitud de Eco (histograma y curva continua) y distribución de Nakagami como aproximación (rojo). Imagen tomada de (RM14).

2.7. Entropía

Una restricción para el empleo de modelos estadísticos de la envolvente de los ecos retrodispersados es que la distribución de las amplitudes debe seguir la distribución utilizada, un requisito que muchas veces no se cumple por cuestiones del procesamiento de la imagen de ultrasonido. Por lo tanto se requiere un parámetro que sea independiente del modelo estadístico. Uno de los enfoques que se ha seguido para resolver este problema es el uso de la entropía de Shannon, ya que ésta es un funcional de densidad de probabilidad que se ha relacionado con propiedades estadísticas de la retrodispersión sin hacer supuestos estadísticos acerca de los datos de las señales (Tsu15).

La información es esencialmente incierta, no determinista y en consecuencia, una fuente de información se modela naturalmente como una variable aleatoria o un proceso aleatorio, y la probabilidad es empleada para desarrollar la teoría de la información. La entropía es la cantidad promedio de información contenida en un mensaje (Tsu15).

El primer intento de una definición matemática de la información fue dado en 1927 por Hartley, quien aplicó sus conceptos a la transmisión de televisión (Tsu15). La información que no es una entidad física sino un concepto abstracto, difícil de cuantificar hasta que Shannon propuso la teoría de la información e introdujo una cantidad matemática llamada entropía como una medida fundamental de información en 1947, siguiendo una sugerencia hecha por John von Neumann. La entropía de Shannon es una expresión matemática que tiene muchas propiedades en común con nuestra idea intuitiva de la información. El más significativo de estos es que es aditivo con respecto a los datos de

entrada, es decir, se puede calcular a partir de la suma de las entropías de Shannon obtenidas de cada dato por separado. Además, se notó casi de inmediato que la entropía de Shannon tenía, al menos, una similitud formal con la entropía tal como se define en la termodinámica, ya que en ambos contextos ésta se relaciona con la incertidumbre o desorden. La relación más directa entre la entropía en ambos contextos es que la entropía termodinámica puede ser vista como la cantidad de entropía de Shannon necesaria para definir el estado microscópico de un sistema, dada una descripción macroscópica. La medida en que esta similitud puede tomarse literalmente sigue siendo objeto de controversia. A pesar de esto, las similitudes han demostrado ser la fuente de inspiración para varios investigadores (Hug93). En el contexto de ultrasonido la entropía surge de interpretar a la señal de radiofrecuencia como arreglo de símbolos que contiene la medida de la información del proceso de interacción de la onda de ultrasonido con el medio (Hug93).

En la ecografía, la entropía de Shannon de las señales de RF retrodispersadas $y = f(t)$ se definen como el negativo del logaritmo de la distribución de probabilidad de las amplitudes de la señal retrodispersa, y se puede expresar de la siguiente manera (Hug93):

$$H_c = - \int_{y_{min}}^{y_{max}} w(y) \log_2(w(y)) dy \quad (2.32)$$

donde t representa el tiempo, $w(y)$ es la función de densidad de probabilidad de $f(t)$, y y_{min} e y_{max} son los valores mínimo y máximo de las amplitudes respectivamente. En la práctica, la entropía de Shannon se obtiene utilizando versiones digitalizadas de una forma continua de una onda subyacente en una forma discreta de la ecuación 2.32. La entropía es una medida de la incertidumbre o imprevisibilidad de la información contenida en una variable. La entropía mínima ocurre cuando todos los valores de amplitud en las señales retrodispersadas son iguales. La entropía máxima se obtiene

2. MARCO TEÓRICO

cuando cada valor de amplitud ocurre exactamente una vez (TCK⁺¹⁷).

Metodología

Los parámetros que se buscan probar como posibles biomarcadores para la detección de neuroapoptosis fueron $\alpha, \beta, \epsilon, \sigma, k$ de la distribución K-Homodina, m de Nakagami y la entropía de Shannon (H_c). En la siguiente sección se presentarán los métodos para estimar estos parámetros a partir del patrón de moteado de una imagen de ultrasonido en modo B.

3.1. Métodos de estimación de los parámetros de la distribución K-Homodina

Los parámetros de la distribución K-Homodina α, ϵ, σ han sido utilizados para la caracterización de tejido mediante el uso de Ultrasonido Cuantitativo. Debido a que la expresión de la distribución K-Homodina no es cerrada, existen varios métodos numéricos que permiten el cálculo de estos a partir de ecos dispersados. A continuación se presenta un breve resumen de ellos, cabe mencionar que el que se utilizó en este trabajo fue el algoritmo de Destremes ([DPC13](#)) el cual se detalla al final.

3.1.0.1. Método basado en momentos de la intensidad

El método de momentos para la estimación de parámetros de la distribución K-Homodina fue propuesto por Dutt y Greenleaf. Básicamente se tiene que resolver el

3. METODOLOGÍA

sistema de ecuaciones (MO)

$$\begin{aligned}E[I] &= \bar{I} \\E[I^2] &= \bar{I}^2 \\E[I^3] &= \bar{I}^3\end{aligned}\tag{3.1}$$

para estimar α, σ, ϵ . Los tres momentos son expresados analíticamente como funciones de $\tau^2 = \sigma^2\alpha$, k y β (MO).

$$\begin{aligned}E[I] &= \tau[k^2 + 2] \\E[I^2] &= \tau^2[8(1 + \beta) + 8k^2 + k^4] \\E[I^3] &= \tau^6[48(1 + 3\beta + 2\beta^2) + 72k^2(1 + \beta) + 18k^4 + k^6]\end{aligned}\tag{3.2}$$

Este sistema de ecuaciones es equivalente a (MO)

$$\begin{aligned}\mu &= \bar{I} \\M_{HK}^{(4)}(\gamma, \alpha) &= \bar{I}^2/\bar{I}^2 \\M_{HK}^{(6)}(\gamma, \alpha) &= \bar{I}^3/\bar{I}^3\end{aligned}\tag{3.3}$$

donde M^ν es un momento estadístico, definido como (MO):

$$M^\nu = E[A^\nu]/E[I]^{\nu/2}\tag{3.4}$$

y para el caso de la distribución K-Homodina está dado en el caso de ν diferente de entero:

$$M_{HK}^\nu = \frac{\Gamma(\nu/2 + 1)}{(\gamma + \alpha)^{\nu/2}} \left(\frac{\Gamma(\nu/2 + \alpha)}{\Gamma(\alpha)} {}_1F_2(-\nu/2; 1, 1 - \nu/2 - \alpha; \gamma) + \frac{\Gamma(\nu/2 + \alpha) \sin(\nu/2)}{\Gamma^2(1 + \nu/2 + \alpha) \sin((\nu/2 + \alpha))} {}_1F_2(\alpha; 1 + \nu/2 + \alpha; 1, 1 + \nu/2 + \alpha; \gamma) \right) \quad (3.5)$$

donde ${}_jF_i$ es la función hipergeométrica general. Para $\nu/2$ entero, entonces (MO)

$$M_{HK}^\nu = \frac{(\nu/2)! (\nu/2)!}{(\nu/2 + \alpha)^{\nu/2} \Gamma(\alpha)} \sum_{i=0}^{\nu/2} \frac{\Gamma(\nu/2 - i + \alpha)}{i! (\nu/2 - i)!} \gamma^i \quad (3.6)$$

Los valores de ϵ y σ^2 se pueden obtener a partir de γ , α y μ usando el cambio de variables (MO)

$$\epsilon = \sqrt{\mu \frac{\gamma}{\gamma + \alpha}} \quad (3.7)$$

$$\sigma = \mu \frac{1}{2(\gamma + \alpha)} \quad (3.8)$$

3.1.0.2. Método basado en momentos de amplitud

Este método es análogo al anterior, solo que utiliza valores de la amplitud (MO) (V95)

$$E[A] = \bar{A}; \quad (3.9)$$

$$E[A^2] = \bar{A}^2$$

$$E[A^3] = \bar{A}^3$$

Dutt y Cols (V95) no encontraron expresiones cerradas para valores de los momentos de la amplitud, por lo que se utilizan expresiones aproximadas, aunque la estimación falla para valores pequeños de α y valores grandes de k debido a la debilidad de las aproximaciones.

Las expresiones cerradas para cualquier momento de la amplitud fueron derivadas por Hruska y Oelze en 2009 (HO09).

El sistema de ecuaciones anteriormente dado es equivalente a (MO):

$$\mu = \bar{I} \quad (3.10)$$

$$M_{HK}^{(2)}(\gamma, \alpha) = \bar{A}/\bar{I}^{1/2} \quad (3.11)$$

$$M_{HK}^{(3)}(\gamma, \alpha) = \bar{A}^3/\bar{A}^{3/2} \quad (3.12)$$

3.1.0.3. Métodos basados en SNR, asimetría y Kurtosis

Dutt planteo en 1995 un método basado en el uso del SNR de la amplitud y de la intensidad, en el cual se propone el estadístico SNR $R = \frac{E[A]}{(E[A^2]-E^2[A])^{1/2}}$ y la asimetría $S = \frac{E[(A-E[A])^3]}{(E[A^2]-E^2[A])^{3/2}}$ para la estimación de α , ϵ y σ . (MO)

Hruska y Oelze propusieron en 2009 (HO09) el uso del SNR R , la asimetría (S) y la curtosis $K = \frac{E[(A^\nu - E[A^\nu])^4]}{(E[A^{2\nu}] - E^2[A^\nu])^2}$, donde ν puede adoptar dos valores obtenidos empíricamente entre 0.72 y 0.8. Estas cantidades son funciones de k y α . Estos métodos se basan en encontrar un punto (k, α) más cercano a las seis curvas de nivel correspondientes a los valores experimentales de SNR, asimetría y curtosis (MO). Las seis curvas de nivel que se intersecan (SNR, asimetría y curtosis para cada una de las dos órdenes de momento obtenidos) representan un sistema bien condicionado, es decir, que las curvas de nivel cerca del punto de intersección son perpendiculares entre sí, para el mayor rango posible de valores de parámetros.

3.1.1. Algoritmo de Destrempes

Este método para estimar los parámetros σ, ϵ, α de la distribución K-Homodina se basa en dos momentos estadísticos (DPC13):

$$X := \overline{I \log(I)} / \bar{I} - \overline{\log(I)} \quad (3.13)$$

$$U := \overline{\log(I)} - \log(\bar{I}) \quad (3.14)$$

Para la distribución K-Homodina, las expresiones analíticas para X y U son

$$U_{HK}(\alpha, \gamma) = -\gamma_E - \log(\gamma + \alpha) + \phi(\alpha) - \gamma^\alpha \frac{\Gamma(-\alpha)}{\alpha \Gamma(\alpha)} {}_1F_2(\alpha; 1 + \alpha, 1 + \alpha; \gamma) + \gamma \frac{\Gamma(\alpha - 1)}{\Gamma(\alpha)} {}_2F_3(1, 1 : 2, 2, 2 - \alpha; \gamma) \quad (3.15)$$

$$X_{HK}(\gamma, \alpha) = \frac{(1 + 2\alpha)}{(\gamma + \alpha)} - \frac{2\gamma^{\alpha/2+1/2}}{(\gamma + \alpha)\Gamma(\alpha)} K_{\alpha+1}(2\sqrt{\gamma}) + \frac{\gamma^\alpha}{(\gamma + \alpha)} \frac{\Gamma(\alpha)}{\Gamma(\alpha)} {}_1F_2(\alpha; 1 + \alpha, 1 + \alpha; \gamma) - \frac{\gamma^{\alpha+1}}{(\gamma + \alpha)} \frac{\Gamma(-1 - \alpha)}{(1 + \alpha)\Gamma(\alpha)} {}_1F_2(1 + \alpha; 2 + \alpha, 2 + \alpha; \gamma) + \frac{\gamma}{(+\alpha)} {}_2F_3(1, 1; 2, 2, 1 - \alpha; \gamma) - \frac{\gamma}{(\gamma + \alpha)} \frac{\alpha \Gamma(-1 + \alpha)}{\Gamma(\alpha)} {}_2F_3(1, 1 : 2, 2, 2 - \alpha; \gamma) \quad (3.16)$$

donde γ_E denota la constante de Euler, ϕ es la función digamma y K_p es una función Bessel modificada. El parámetro γ se denomina parámetro algorítmico $\gamma = \frac{\epsilon^2}{2\sigma^2}$ (DPC13). Los momentos sólo son funciones de los parámetros α y γ . Así el método consiste en resolver las siguientes ecuaciones para γ y α

3. METODOLOGÍA

$$\begin{aligned} \overline{\log(I)} - \log(\bar{I}) = & -\gamma_E - \log(\gamma + \alpha) + \phi(\alpha) - \gamma^\alpha \frac{\Gamma(-\alpha)}{\alpha\Gamma(\alpha)} {}_1F_2(\alpha; 1 + \alpha, 1 + \alpha; \gamma) + \\ & \gamma \frac{\Gamma(\alpha - 1)}{\Gamma(\alpha)} {}_2F_3(1, 1 : 2, 2, 2 - \alpha; \gamma) \quad (3.17) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\overline{\log(I)}/\bar{I} - \overline{\log(I)}}{\overline{\log(I)}/\bar{I} - \overline{\log(I)}} = & \frac{(1 + 2\alpha)}{(\gamma + \alpha)} - \frac{2\gamma^{\alpha/2+1/2}}{(\gamma + \alpha)\Gamma(\alpha)} K_{\alpha+1}(2\sqrt{\gamma}) + \frac{\gamma^\alpha}{(\gamma + \alpha)} \frac{\Gamma(\alpha)}{\Gamma(\alpha)} {}_1F_2(\alpha; 1 + \alpha, 1 + \alpha; \gamma) - \\ & \frac{\gamma^{\alpha+1}}{(\gamma + \alpha)} \frac{\Gamma(-1 - \alpha)}{(1 + \alpha)\Gamma(\alpha)} {}_1F_2(1 + \alpha; 2 + \alpha, 2 + \alpha; \gamma) + \frac{\gamma}{(+\alpha)} {}_2F_3(1, 1; 2, 2, 1 - \alpha; \gamma) \\ & - \frac{\gamma}{(\gamma + \alpha)} \frac{\alpha\Gamma(-1 + \alpha)}{\Gamma(\alpha)} {}_2F_3(1, 1 : 2, 2, 2 - \alpha; \gamma) \quad (3.18) \end{aligned}$$

Finalmente se calculan los parámetros ϵ y σ a través de las relaciones (DPC13)

$$\epsilon^2 = \frac{\mu\gamma}{(\gamma + \alpha)} \quad (3.19)$$

$$\sigma^2 = \frac{\mu}{2(\gamma + \alpha)} \quad (3.20)$$

$$E[\bar{I}] = \mu = \epsilon^2 + 2\sigma^2\alpha \quad (3.21)$$

Antes de detallar el método por el cual se resolverán las dos ecuaciones trascendentales, se mencionaran algunas propiedades de los momentos X y U (DPC13).

La ecuación $X_{HK}(\gamma, \alpha) = X$ tiene una solución si (DPC13):

1. $X \geq 1$ y $\alpha > 0$
2. $X < 0$ y $0 < \alpha \leq \alpha_0 = X_k^{-1}(X) = 1/(1 - X)$

Cabe mencionar que se tiene la conjetura de que $U_{HK}(\gamma(\alpha, X), \alpha)$ es decreciente en todo su dominio (DPC13).

La conjetura de que $U_{HK}(\gamma(\alpha, X), \alpha)$ es decreciente, permite que se pueda usar un algoritmo doble de búsqueda para encontrar las soluciones al sistema de ecuaciones propuesto. Entonces se tiene que solo existen soluciones si y sólo si se cumplen las siguientes condiciones (DPC13).

1. $X > 0$ y $U < 0$.
2. $SX > 1$ y $U > U_K(X_k^{-1}(X))$
3. Sí $X \leq 1$ y $U > U_{Ri}(X_{Ri}^{-1}(X))$

Además, si la solución existe ésta será única (DPC13). De esta manera se pueden definir dos funciones implícitas en el sistema de ecuaciones tales que (DPC13)

$$\gamma = \gamma(X, U) \tag{3.22}$$

$$\alpha = \alpha(X, U) \tag{3.23}$$

3.1.1.1. El algoritmo en general

A partir de las señales de radiofrecuencia demoduladas se pueden calcular las variables X , U y \bar{I} , usando sus definiciones (DPC13).

Primeramente se resuelve la ecuación $X = X_{Hk}(\gamma, \alpha)$ dadas α y X , usando la asintótica de la función $X_{Hk}(\gamma, \alpha)$, se utiliza para obtener un primer γ el cual inicializará el método de bisección para calcular γ como función de α y X (Figura 3.1) (DPC13).

Ya que se calcula γ se puede resolver la ecuación $U_{HK}(\gamma(\alpha, X), \alpha) = U$ (Figura 3.2), es posible obtener α usando una variante del método de bisección.

Para la implementación práctica se tiene que fijar un valor máximo de α el cual se toma como 59.5 de acuerdo a recomendación de los autores (DPC13). Con estas considera-

3. METODOLOGÍA

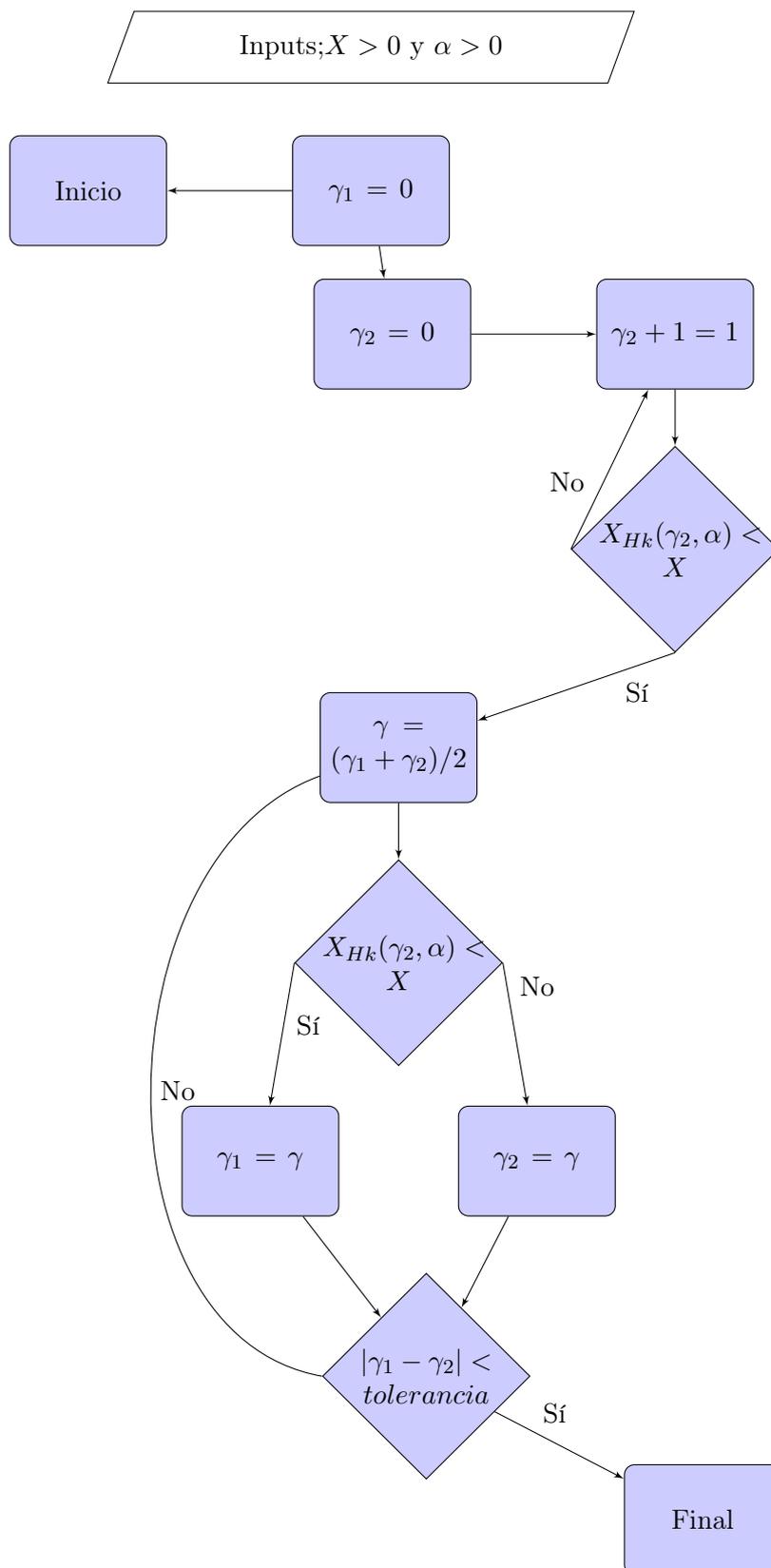


Figura 3.1: Algoritmo para obtener $\gamma(\alpha, X)$. Reproducido de la figura 4 de (DPC13).

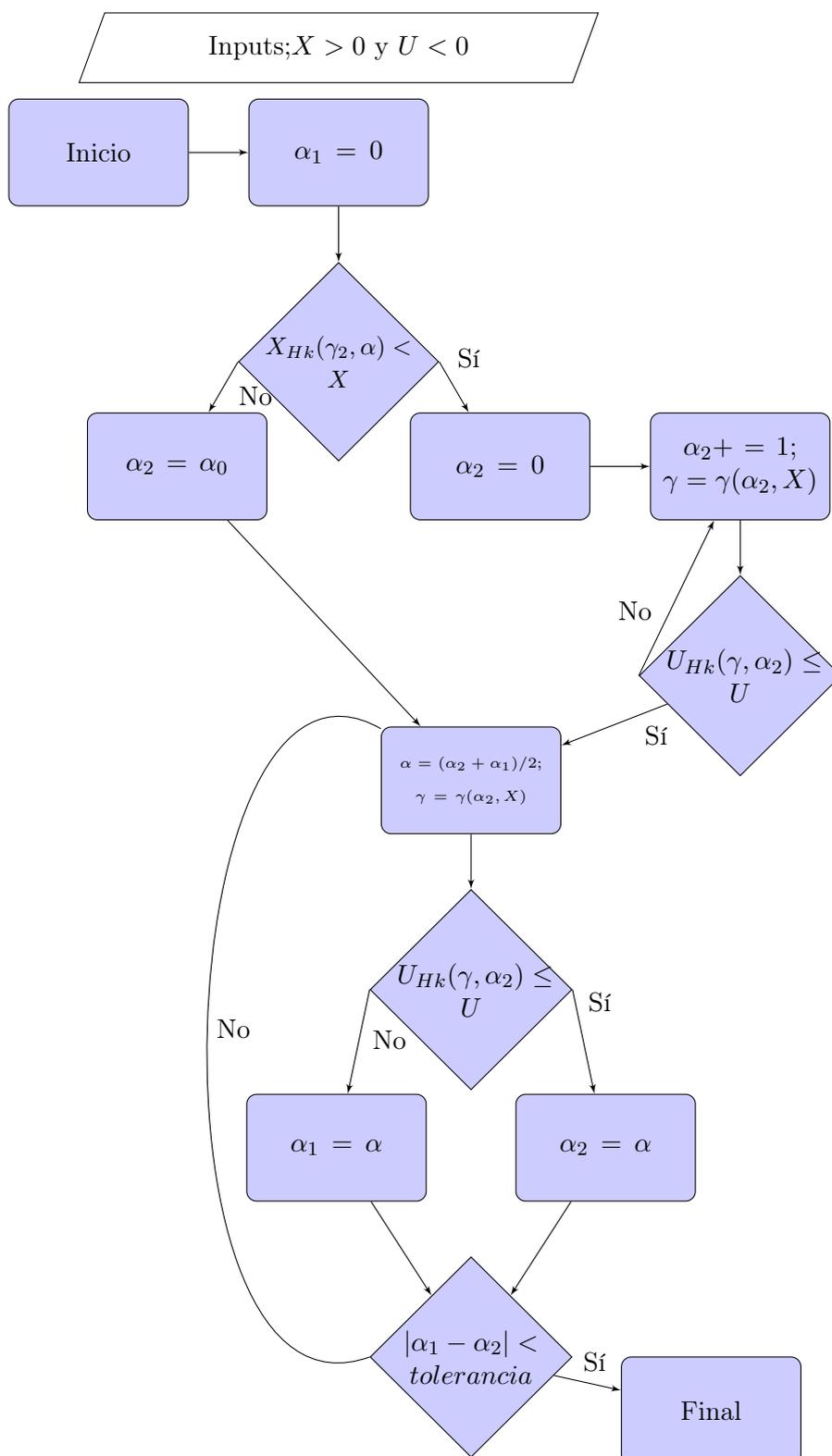


Figura 3.2: Algoritmo para resolver $U_{HK}(\gamma, \alpha) = U$ y $X_{HK}(\gamma, \alpha) = X$. Reproducido de la figura 5 de (DPC13).

ciones el algoritmo general se puede apreciar en la figura 3.3.

3.1.2. Validación

Para validar el algoritmo de Destrempes, se realizaron simulaciones computacionales en utilizando el lenguaje MATLAB(Mathworks, Natick, MA, EE. UU.) para generar conjuntos de variables aleatorias que siguieran una distribución Homodina-K con parámetros α , ϵ y σ conocidos.

Las variables aleatorias se crearon a través de la representación compuesta de la distribución K-Homodina (Ecuación 2.28) (DPC13).

Posteriormente se graficaron los histogramas y la función de densidad de probabilidad teórica para las condiciones Rayleigh ($\alpha = 100$, $\epsilon = 0$ y $\sigma = 1$) y PreRayleigh ($\alpha = 1$, $\epsilon = 0$ y $\sigma = 1$).

Para evaluar de manera cualitativa la calidad de las variables se compararon los valores teóricos del SNR y de μ , que se obtienen a partir de los parámetros conocidos mostrados en la tabla 3.1, usando las ecuaciones 2.29, a partir de los conjuntos que de las variables generadas usando las siguientes expresiones(DPC13):

$$\mu = \bar{I} \tag{3.24}$$

$$SNR = \frac{\sigma(\bar{I})}{\mu} \tag{3.25}$$

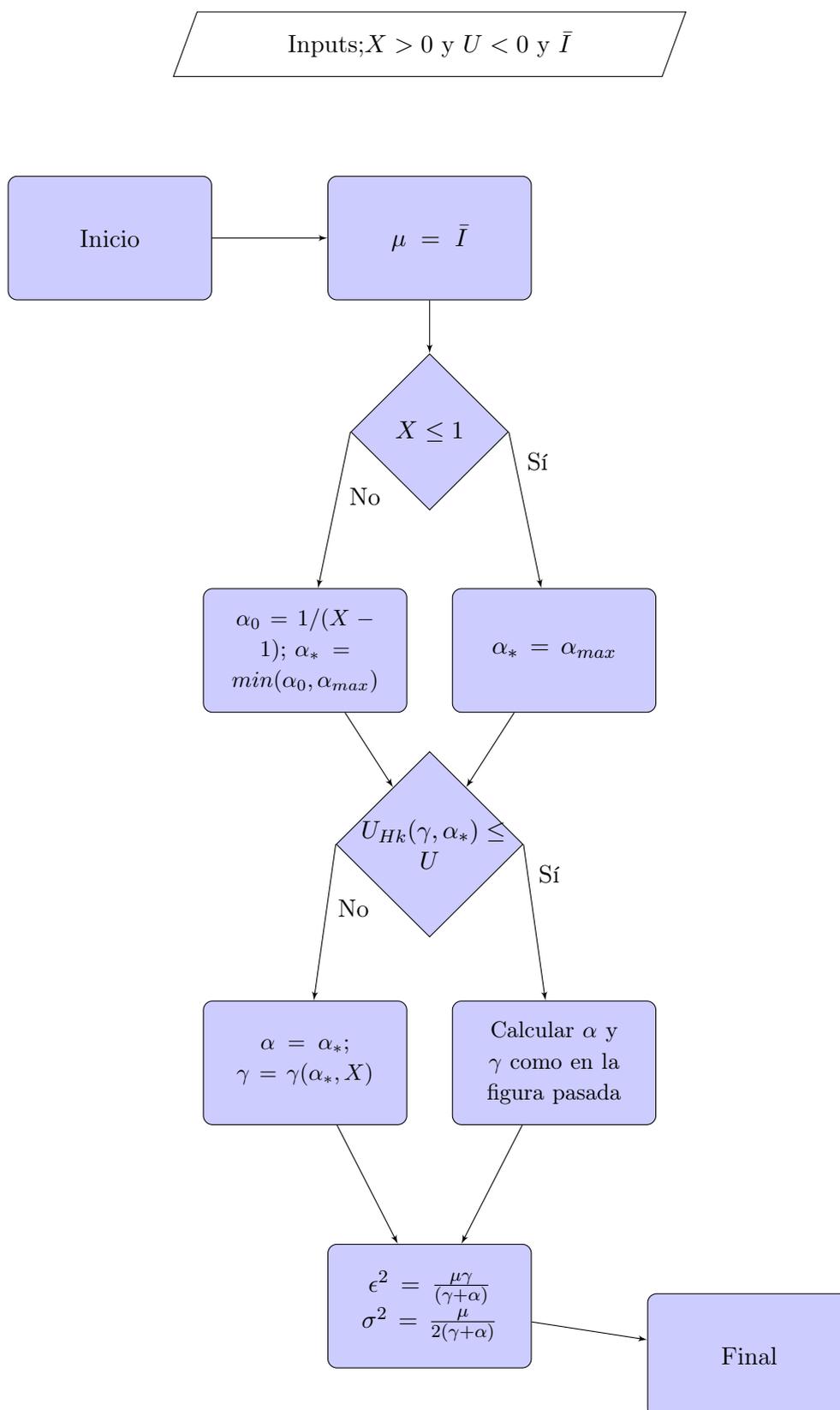


Figura 3.3: Algoritmo en para calcular α , ϵ y σ . Reproducido de la figura 6 de (DPC13).

3. METODOLOGÍA

Parámetros fijos	Parámetros variables
$\alpha=100, \sigma = 1/\alpha$	$\epsilon = [0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 2, 3, 4, 5]$
$\epsilon=100$	$\epsilon = [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 50, 100] \sigma = 1/\alpha$

Tabla 3.1: Valores conocidos de los parámetros α , ϵ y σ para la evaluación de calidad de las variables aleatorias.

Ya con una función generadora de variables confiable, se procedió a validar nuestra implementación del algoritmo de Destremes comparando el sesgo y varianza normalizados con los valores reportados por Destremes y Cloutier. Para la validación se generaron 1000 grupos de 1000 variables con combinaciones de los parámetros donde $\alpha \in [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]$ y $\epsilon \in [0.1, 0.2, 0.3, \dots, 1.0]$ y $\sigma^2 = 1/\alpha$, de esta manera se obtuvieron 100 combinaciones de parámetros donde se probó el algoritmo (DPC13). Es importante notar que dadas estas condiciones $k = \epsilon$.

A cada conjunto de variables con cada valor de α y k se les aplicó nuestra implementación del algoritmo. Una vez estimados los parámetros (α y k), se calculó para cada parámetro el sesgo normalizado dado por

$$(\bar{p} - p)/p$$

y la desviación estándar normalizada dada por

$$S(p)/p$$

donde p es el valor real de cada parámetro, \bar{p} y $S(p)$ son el promedio y la desviación estándar del grupos de variables (DPC13). El sesgo normalizado es un parámetro que mide la exactitud del algoritmo y la desviación estándar normalizada mide la precisión del algoritmo.

Para las 100 combinaciones se representaron los valores de sesgo y desviación estándar normalizados de manera gráfica mediante un mapa de densidad generado en Wolfram Mathematica (Mathworks, Natick, MA, EE. UU.) y se compararon con los mapas obtenidos por los autores. Además, se generó una tabla con la suma total del valor absoluto del sesgo y la desviación estándar normalizados de α y ϵ .

3.2. Estimación de los parámetros de la distribución de Nakagami

Para la estimación de los parámetros de Nakagami se usó el método de estimación por máxima verosimilitud (MLE por Maximum Likelihood Estimator). La distribución de Nakagami en amplitud es equivalente a la distribución gamma de la intensidad $I = A^2$, la estimación de los parámetros de la distribución de Nakagami equivalen al conocido problema de estimación de parámetros de la distribución gamma, siendo el MLE es la solución única para la ecuación (MO):

$$\Omega = \bar{I} \tag{3.26}$$

$$\psi(m) - \log(m) = \overline{\log I} - \log(\bar{I}) \tag{3.27}$$

donde ψ indica la función digamma (MO).

3.3. Estimación de Entropía de Shannon para señales de radiofrecuencia

Para estimar la Entropía de Shannon a partir de las señales de radiofrecuencia se usó un algoritmo propuesto por Huges, el cual consiste en reconstruir la función de densidad de probabilidad $w(y)$ como una serie de Fourier, a partir de las señales de radiofrecuencia (RF) crudas y normalizadas respecto a la máxima amplitud ($y = y(t)$).

La $w(y)$ se puede expresar como (Tsu15) (Hug93):

$$w(y) = \sum_{-\infty}^{\infty} a_n e^{i\pi n y} \quad (3.28)$$

donde $a_n = \frac{1}{2} \int_a^b e^{-i\pi n y} dt$, siendo a y b los límites del intervalo de las amplitudes normalizadas de las señales de RF en el dominio temporal (Tsu15) (Hug93).

A partir de $w(y)$ se puede calcular la entropía (H_c) usando la ecuación 2.32 (Hug93) (TCK⁺17).

Como no es posible sumar infinitos términos de una serie de Fourier, Tsui y cols. determinaron que el número óptimo de estos para obtener una estimación fiable de H_c es de 32 (Tsu15).

Considerando esto se puede calcular H_c usando los siguientes pasos (TCK⁺17):

1. Normalizar las señales de RF respecto al máximo valor absoluto de la amplitud de la señal.
2. Seleccionar una región de interés y tomar cada línea de señales por separado de la región.

3. Calcular el número de intervalos o bins del histograma y las clases de este.
4. Ya con los intervalos del histograma, se procede a calcular la serie de Fourier de $w(y)$, cuyos coeficientes se estiman usando la regla trapezoidal.
5. Ya con $w(y)$ reconstruida se procede calcular la entropía

$$H_c = - \int_{y_{min}}^{y_{max}} w(y) \log_2(w(y)) dy$$

mediante la regla trapezoidal para cada línea de amplitudes de la señal de RF.

6. Se promedian los valores de H_c para todas las líneas de RF de la región de interés, obteniendo así el valor de H_c que se le asignará a la región.

Cabe mencionar que este procedimiento (Figura 3.4) igualmente se implementó en MATLAB.

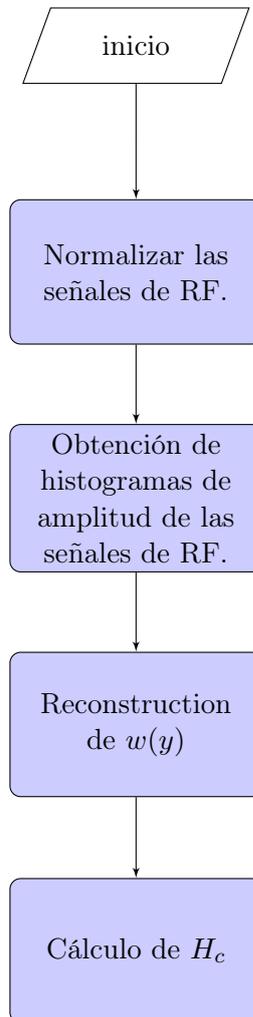


Figura 3.4: Algoritmo de Huges para calcular H_c a partir de una señal de RF. Diagrama basado en la figura 1 de (Tsu15).

3.4. Prueba en maniquí computacional

Para probar los métodos de estimación de parámetros anteriormente descritos en así como para evaluar su sensibilidad para diferenciar diferentes condiciones de retrodispersión se utilizaron señales de radiofrecuencia de un maniquí computacional con distintas propiedades retrodispersivas.

El maniquí consta de 11 regiones con distintos arreglos de dispersores que producen diferentes patrones de moteado con diferentes propiedades estadísticas. Las regiones amarillas de la izquierda tiene concentraciones de dispersores de 2, 16 y 32 dispersores por volumen isocrónico (RM14). En la región superior azul se tienen dispersores a una concentración de 48 dispersores por celda. Las regiones inferiores (verdes) también hay 48 dispersores por celda, sólo que a cada región se le añadieron dispersores periódicos espaciados a 0.06mm, 0.12mm, 0.24mm y 0.3 mm o 0.7λ - 7.8λ comparado con la longitud (λ) de onda del pulso de ultrasonido. Los pulsos simulados fueron de 6 MHz de frecuencia central, 72% -6dB de ancho de banda. En la figura 3.5 se ilustran las regiones del maniquí así como una imagen en modo B del mismo. Dicho maniquí fue reportado en (RM14).

Se generaron 10 repeticiones del maniquí variando las posiciones de los dispersores aleatorios en cada uno.

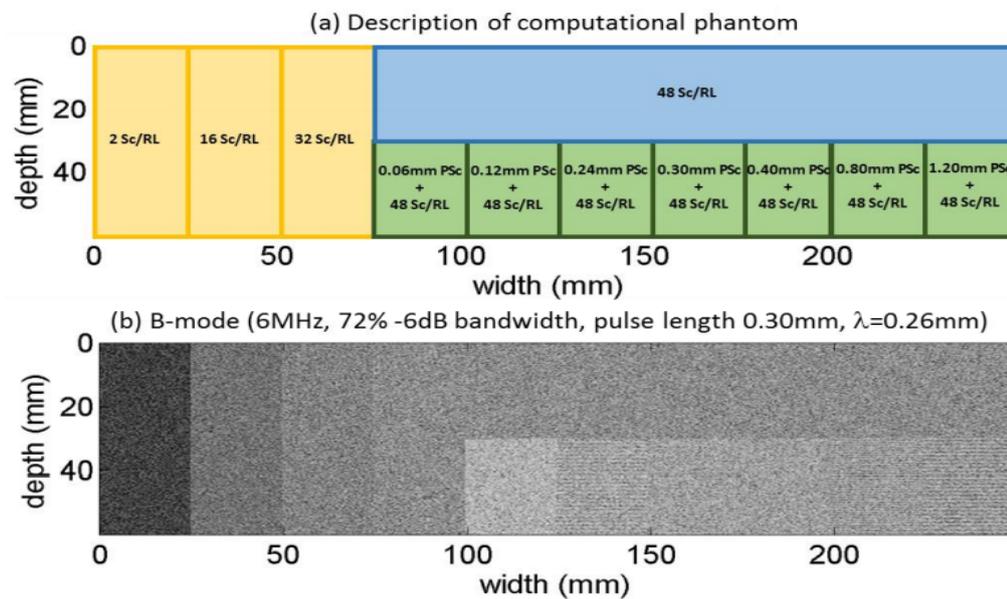


Figura 3.5: a) Regiones del maniquí. b) Imagen en modo B del maniquí (imagen tomada con permiso de (RM14)).

Para la estimación de los parámetros de las distribuciones Homodina-K ($\alpha, \beta, \epsilon, \sigma, k$), y

3. METODOLOGÍA

Nakagami (m) sobre el maniquí se usó el método de la técnica de ventana deslizante, implementado igualmente en MATLAB (Tsu15).

La técnica de ventana deslizante es un método típico para construir imágenes paramétricas de ultrasonido, en esta técnica se utiliza una región de interés o también llamada región de estimación de parámetros (PER) dentro de la imagen para recopilar datos locales para estimar un parámetro; esta estimación se repite a medida que la PER se mueve a través de la imagen, produciendo un mapa paramétrico. El tamaño de la PER determina la resolución de la imagen paramétrica, una ventana más pequeña ofrece una resolución más alta (TCK+17).

Se utilizó una PER de $4mm \times 4mm$ (RM14). Con estas consideraciones, por cada repetición del maniquí se obtuvieron 210 PERs independientes.

El proceso se realizó para las 10 repeticiones, lo que permitió obtener el promedio y la desviación estándar de cada parámetro en cada PER. Además, se produjeron las imágenes paramétricas promedio y la desviación estándar de cada parámetro.

Finalmente, para evaluar la sensibilidad de cada parámetro para detectar zonas con diferentes condiciones de dispersión se calculó la razón contraste/ruido (CNR) que está dada por

$$CNR = \frac{\hat{p}_i - \hat{p}_c}{\sqrt{S(p_i)^2 + S(p_c)^2}}$$

donde \hat{p}_i y $S(p_i)$ ($i \in \{1, 2, 3\}$) son el promedio y la desviación estándar de los parámetros para las regiones R_i , \hat{p}_c y $S(p_c)$ son el promedio y desviación estándar de los parámetros para las regiones control (C_i) definidas en la figura 3.6. Las regiones fueron elegidas de acuerdo a la sensibilidad mostrada por cada parámetro a los distintos arreglos de dispersores.

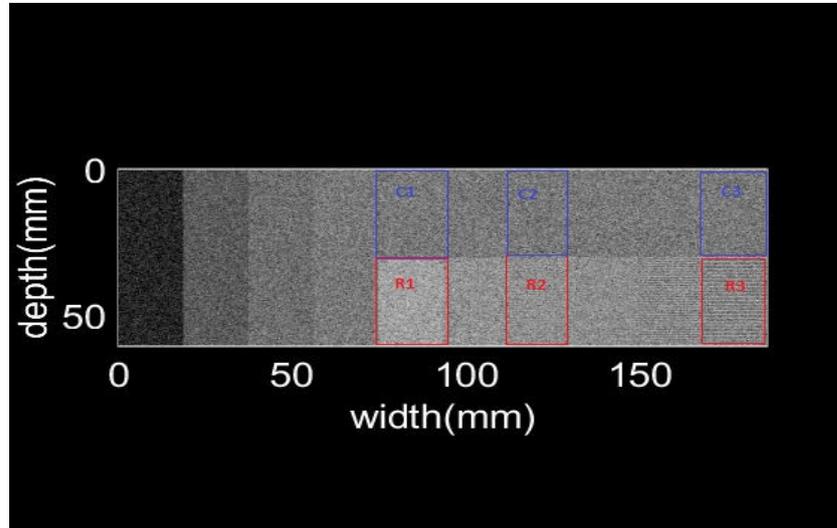


Figura 3.6: Regiones donde se calculó señal contraste ruido. Imagen modificada de (RM14).

3.5. Modelo animal

Para esta parte se utilizó un conjunto de datos al cual se tuvo acceso a través de la colaboración del Laboratorio de Ultrasonido Médico del Instituto de Física de la UNAM con la Dra. Chryssanty Ikonomidou y el Dr. Timothy Hall de los departamentos de los departamentos de Neurología y Física Médica de la Universidad de Wisconsin-Madison respectivamente. Todos los procedimientos se realizaron en el Centro Nacional de Investigación de Primates en Wisconsin. El uso de los animales fue aprobado por el Comité de Uso y Cuidado Institucional de Animales de la Universidad de Wisconsin-Madison, y se llevaron a cabo en total acuerdo con la Política del Servicio de Salud Pública sobre Cuidado Humano y Uso de animales de laboratorio (RMNCM⁺19).

Se utilizaron macacos Rhesus macho recién nacidos (2 y 7 días de edad) a los cuales se les administró el anestésico Sevoflurano (SEVO) durante 5 horas y se mantuvo a una concentración que proporcionó un plano moderado de anestesia quirúrgica definido

3. METODOLOGÍA

por falta de movimiento y un aumento no mayor al 10% en la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea(RMNCM+19).

Cabe mencionar que todos los animales fueron examinados en el nacimiento y antes del experimento y se determinó que eran bebés sanos nacidos a término (24-25 semanas) través del parto vaginal sin complicaciones (RMNCM+19).

Se ha demostrado que la exposición de agentes anestésicos como isoflorano, propofol, ketamina y sevoflorano en macacos rhesus neonatos desencadena daño por apoptosis de las neuronas y oligodendrocitos (RMNCM+19), por lo que puede ser utilizado como un modelo animal representativo para estudiar los posibles efectos de la anestesia en humanos recién nacidos (RMNCM+19).

Los datos de ultrasonido de 15 macacos se obtuvieron con un transductor de fase de matriz craneal neonatal 10 V4 de un escáner Siemens Acuson S3000 (Siemens Healthcare, Unidad de negocios de ultrasonido, Mountain View, CA, EE. UU.). Las señales de eco de radiofrecuencia (RF) sin procesar fueron obtenidas a través de la interfaz Axius Direct User Research del sistema. El ecografista enfocó el tálamo coronalmente a través de la sutura sagital y se obtienen 5-24 cuadros de señales RF. Los datos se procesaron con rutinas MATLAB. Se obtuvo una adquisición antes de la aplicación del anestésico y a las 6 horas de la administración (RMNCM+19).

A las 8 h después de la inducción de la anestesia, los animales fueron sacrificados con una sobredosis de ketamina. Los cerebros de los monos fueron extraídos y posteriormente sometidos a análisis histopatológico. Los detalles de esta técnica se describen en (RMNCM+19).

El análisis histopatológico cuantifica el nivel de apoptosis a través de la activación de la

proteína pro-apoptótica Caspasa 3, la cual mide en el número de células que expresan la proteína por unidad de volumen cubico (mm^3). Los resultados de este análisis fueron obtenidos por el Doctor Kevin Noguchi de la Washington University en Saint Louis.

Debido a la alta variabilidad de imágenes por sujeto y se decidió tomar 10 imágenes por animal para hacer el análisis de las señales de RF. De los 15 monos disponibles sólo se evaluaron 13, ya que fueron en los que se encontraron al menos 10 imágenes con buena visualización del tálamo. A cada imagen se le aplicó el método de la ventana deslizante para crear imágenes paramétricas de α , β , ϵ , σ , k , m de Nakagami y la Entropía H_c usando un traslape de la ventana de 75 %.

De todas las PERs analizadas, la Dra Ikonomidou seleccionó aquellas centradas en el centro de las porciones izquierda y derecha del tálamo (cuadros amarillos de la figura 3.7).

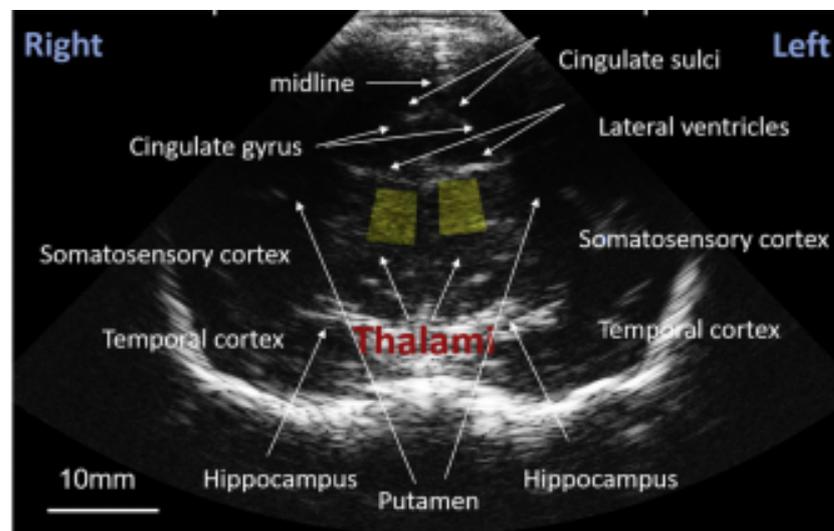


Figura 3.7: Imagen anatómica del tálamo mostrando las PERs evaluadas en amarillo. Imagen tomada de (RMN^{CM}+19).

A partir de los valores de los parámetros se obtuvieron los diagramas de caja de cada parámetro para el tálamo izquierdo y derecho antes y después de ser expuestos a anestesia para cada sujeto.

3. METODOLOGÍA

Para determinar si los cambios que se observaban para cada sujeto entre 0-6 hrs fueron significativos se utilizó la Prueba de rangos con signo de Wilcoxon con una significancia estadística del 95 %, implementada en MATLAB como el comando *'ranksum'*. Esta prueba es no paramétrica que compara el rango medio de dos muestras relacionadas y determina si existen diferencias entre ellas (Wil47).

Para la obtención de valores confiables de los parámetros se usó un criterio de clasificación de datos que toma en cuenta lo siguiente (Cas18):

- Que el cambió en los parámetros para ambos lados del tálamo muestre la misma tendencia después de la exposición de anestesia.
- Que el cambio de los parámetros sea estadísticamente significativo.

Tomando en cuenta estos criterios, se utilizaron seis categorías definidas en (RMNCM⁺19) e ilustradas en el diagrama 3.8:

1. Aumento: El cambio del parámetro muestra un aumento significativo en ambos lados del tálamo.
2. Disminución: El cambio del parámetro muestra una reducción significativa en ambos lados del tálamo.
3. Aumento parcial: El cambio del parámetro muestra aumentos en ambos lados del tálamo, pero sólo uno es significativo.
4. Disminución parcial: El cambio del parámetro muestra disminución en ambos lados del tálamo, pero sólo uno es significativo.
5. No cambio: El parámetro no muestra cambios significativos en ambos lados.

6. Discrepancia: Los dos lados tienen cambios opuestos y al menos uno de ellos muestra diferencias estadísticamente significativas.

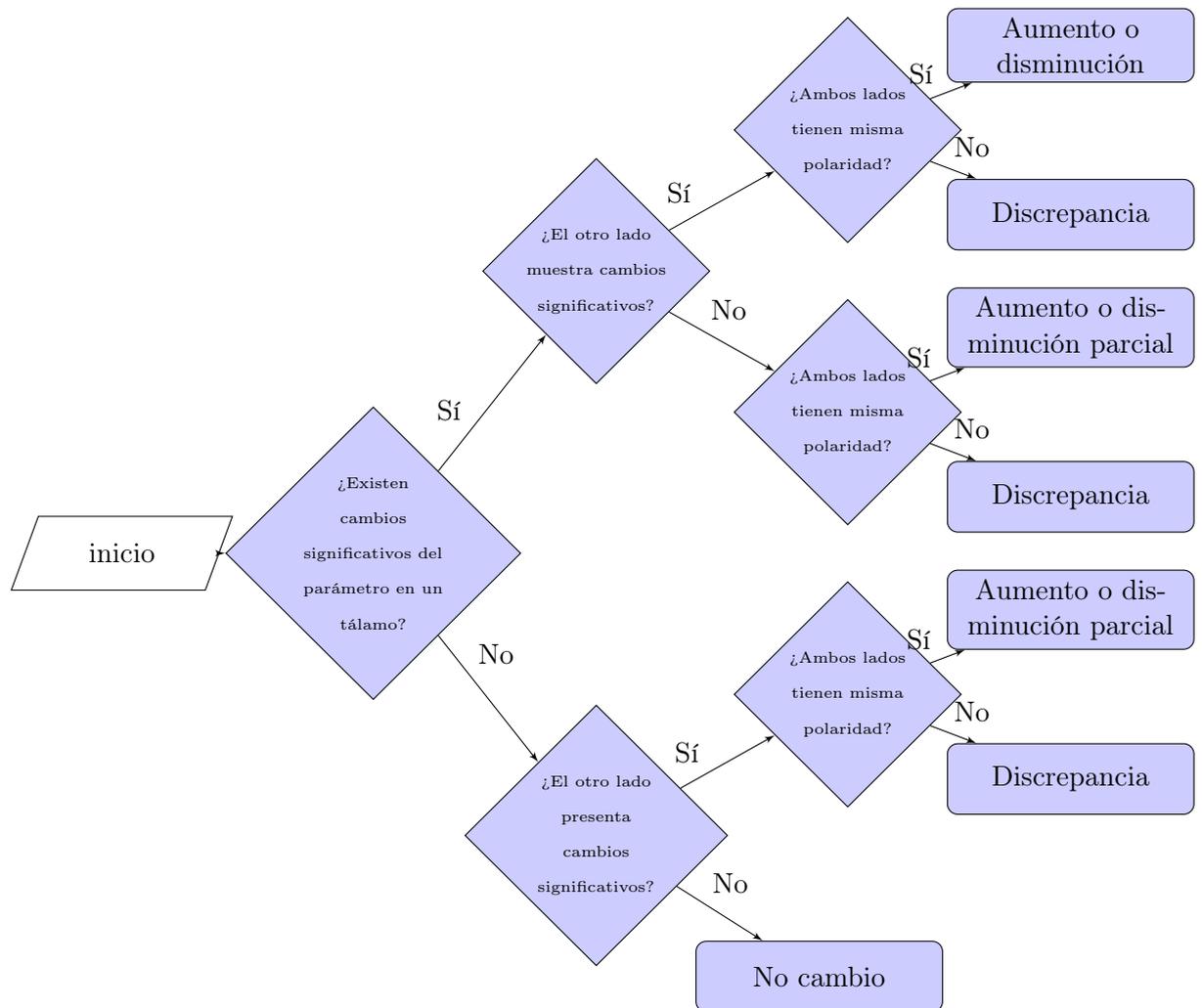


Figura 3.8: Criterios de clasificación de cambios observados.

Los datos que se clasificaron en la categoría de discrepancia no fueron tomados en cuenta para el resto del análisis, ya que según discusiones con la neuróloga ambos lados presentaron el mismo efecto en la evaluación histológica (Cas18).

Finalmente, con los datos aceptados se analizó si existía a una correlación entre la

3. METODOLOGÍA

fracción de cambio de los parámetros en cada lado tras la exposición a anestesia, la cual se define como:

$$\Delta P = \frac{P(6hrs) - P(0hrs)}{P(0hrs)} \quad (3.29)$$

para un parámetro P , y el nivel de apoptosis en cada macaco utilizando los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman. El coeficiente de correlación de Pearson (r) es un índice que mide el grado de covariación entre distintas variables relacionadas linealmente. Este adopta valores en el intervalo $[-1, 1]$. El signo de r indica si la relación es ascendente o descendente y mientras más cerca este de ± 1 , más fuerte será la correlación entre las variables (Dan05). La correlación de Spearman ρ evalúa la monotonicidad entre dos variables continuas u ordinales, es decir, las variables tienden a cambiar al mismo tiempo, pero no necesariamente a un ritmo constante. Al igual que r , puede tomar valores en el intervalo $[-1, 1]$ (Dan05).

4.1. Validación

En este capítulo se mostrarán los resultados obtenidos usando la metodología descrita en el capítulo anterior.

4.1.1. Estimación de los parámetros de la distribución K-Homodina usando el algoritmo de Destrempes

4.1.2. Validación del algoritmo de Destrempes

Las simulaciones de variables aleatorias distribuidas de acuerdo a la distribución K-Homodina permiten validar la precisión y exactitud del algoritmo antes de probarlo en señales de radiofrecuencia. En la figura 4.1 se muestran los histogramas de dos conjuntos de variables aleatorias con las respectivas curvas teóricas para dos condiciones: Pre-Rayleigh ($\alpha = 1$, $\epsilon = 0$, $\sigma = 1$) y Rayleigh ($\alpha = 100$, $\epsilon = 0$, $\sigma = 1$). Se observa un excelente acuerdo entre el modelo teórico y el histograma.

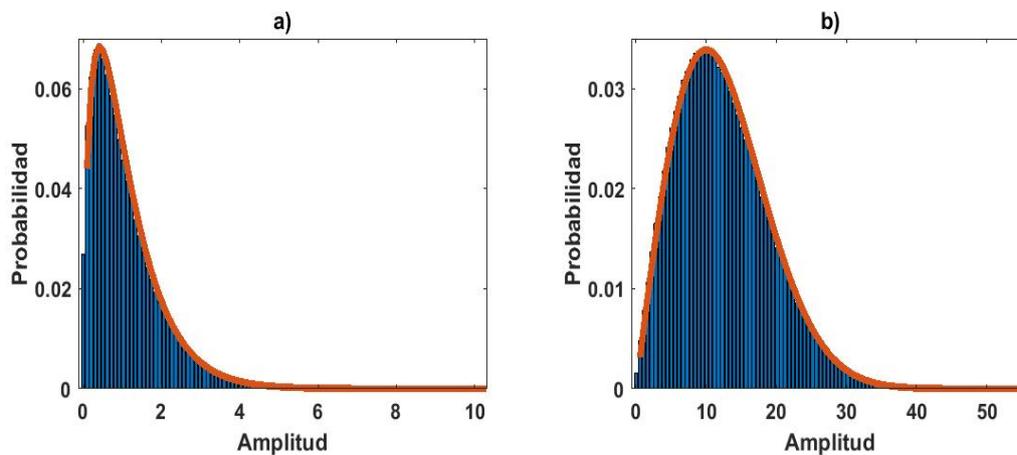


Figura 4.1: Histograma y curva teórica de variables aleatorias generadas con la distribución K-Homodina para dos casos límites a) Distribución K con $\alpha = 1$ $\epsilon = 0$, $\sigma = 1$ b) Distribución de Rayleigh con $\alpha = 100$ $\epsilon = 0$, $\sigma = 1$.

Para evaluar de manera cuantitativa el acuerdo entre la distribución de valores generados y el modelo teórico se calcularon la razón señal/ruido (razón entre el promedio y la desviación estándar) y el la intensidad media ($\mu = \bar{I}$), los cuales se compraron con valores teóricos. Se calculó entonces el sesgo relativo (SR):

$$SR = \frac{p_t - p_c}{p_t} \quad (4.1)$$

donde p es el parámetro a evaluar y los subíndices c y t indican los valores calculados y teóricos. Las tablas 4.1 -4.3 contienen los valores de SNR y μ teóricos y calculados para algunos conjuntos de variables aleatorias, con diferentes α , ϵ , σ :

α	Valor calculado	Esperado	Sesgo relativo
1	27.0000	27.0125	0.0005
2	27.0000	26.9659	0.0013
3	27.0000	27.0311	0.0012
4	27.0000	26.9918	0.0003
5	27.0000	26.9851	0.0006
6	27.0000	26.9929	0.0003
7	27.0000	27.0321	0.0012
8	27.0000	27.0763	0.0028
9	27.0000	26.9815	0.0007
10	27.0000	27.0157	0.0006
50	27.0000	26.9746	0.0009
100	27.0000	27.0305	0.0011

Tabla 4.1: Valores calculados (a partir de números aleatorios generados) y esperados (modelo teórico) de μ para $\epsilon = 5$, $\alpha = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 50, 100$, $\sigma^2 = 1/\alpha$.

α	Valor calculado	Esperado	Sesgo relativo
1	2.5513	2.5537	0.0010
2	2.5981	2.6026	0.0018
3	2.6143	2.6002	0.0054
4	2.6225	2.6196	0.0011
5	2.6274	2.6326	0.0020
6	2.6308	2.6328	0.0008
7	2.6331	2.6262	0.0026
8	2.6349	2.6275	0.0028
9	2.6363	2.6380	0.0007
10	2.6374	2.6467	0.0035
50	2.6455	2.6496	0.0015
100	2.6466	2.6415	0.0019

Tabla 4.2: Valores calculados (a partir de números aleatorios generados) y esperados (modelo teórico) del SNR para los parámetros $\epsilon = 5$, $\alpha = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 50, 100$, $\sigma^2 = 1/\alpha$.

ϵ	Valor calculado	Esperado	Sesgo relativo
0	2.0000	2.0090	0.0045
0.2	2.0400	2.0402	0.0001
0.4	2.1600	2.1661	0.0028
0.6	2.3600	2.3664	0.0027
0.8	2.6400	2.6450	0.0019
1	3.0000	3.0026	0.0009
2	6.0000	5.9913	0.0014
3	11.0000	11.0201	0.0018
4	18.0000	18.0082	0.0005
5	27.0000	27.0032	0.0001

Tabla 4.3: Valores calculados (a partir de números aleatorios generados) y esperados (modelo teórico) de μ para $\epsilon=0,0.2,0.4, 0.6,0.8,1,2,3,4,5$, $\alpha = 100, \sigma^2 = 1/\alpha$.

El rango de valores del sesgo relativo para todas simulaciones fue 0.0001 a 0.0054, lo cual demuestra que la función generadora de variables recrea de forma adecuada números aleatorios que siguen una distribución K-Homodina.

4.1.3. Validación del algoritmo

Tras haber implementado el algoritmo de Destremes se procedió a validar su implementación a partir de comparar los niveles de sesgo y desviación estándar normalizada de los parámetros estimados con los reportados por Destremes y cols (DPC13).

Las figuras 4.2-4.5 muestran los mapas de densidad de los valores de sesgo relativo y desviación estándar normalizada respecto al valor esperado para los 1000 grupos de 1000 variables con parámetros $\alpha \in [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]$ y $k \in [0.1, 0.2, 0.3, \dots, 1.0]$ y $\sigma^2 = 1/\alpha$. En las figuras se observa que los niveles de sesgo y desviación estándar logrados con la implementación aquí realizada y los valores reportados por Destremes y cols (DPC13).

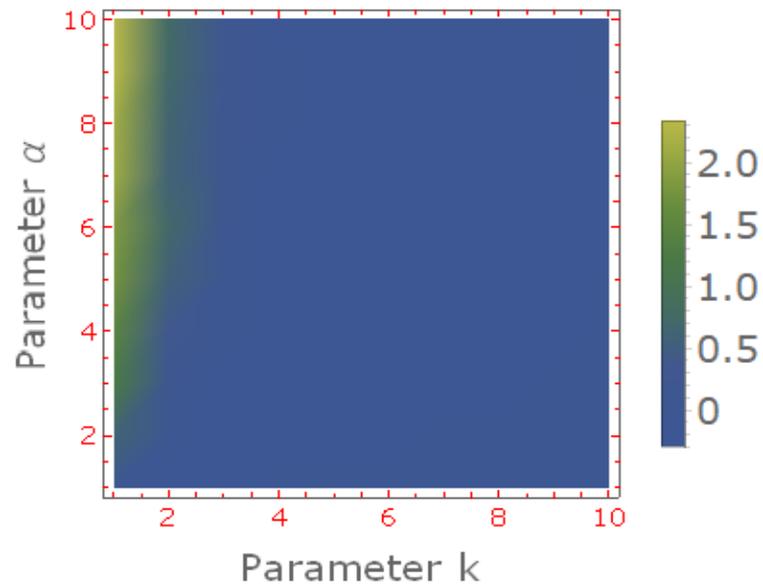


Figura 4.2: Sesgo relativo del parámetro k de la distribución K-Homodina de la implementación aquí representada, referirse los resultados reportados por Destrempe y cols. (DPC13) para una comparación.

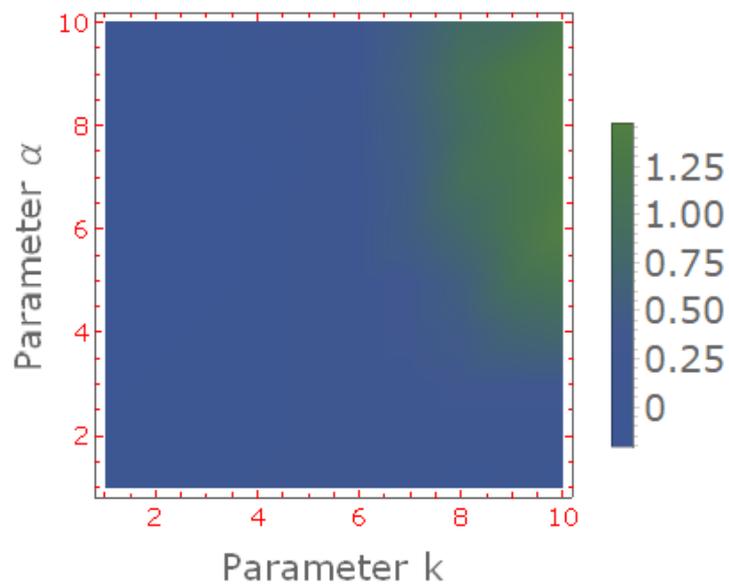


Figura 4.3: Sesgo relativo del parámetro α de la distribución K-Homodina de la implementación aquí representada, referirse los resultados reportados por Destrempe y cols. (DPC13) para una comparación.

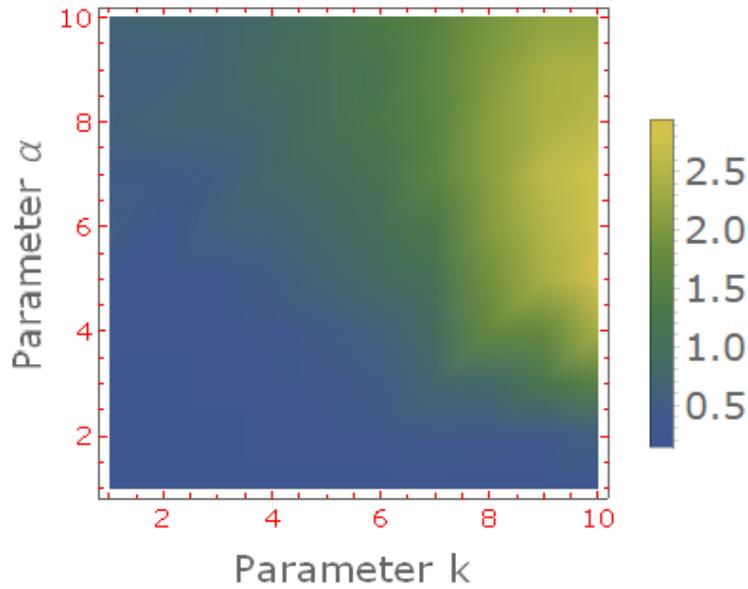


Figura 4.4: Comparación del Desviación estándar normalizada del parámetro k de la implementación aquí representada, referirse los resultados reportados por Destrempes y cols. (DPC13) para una comparación.

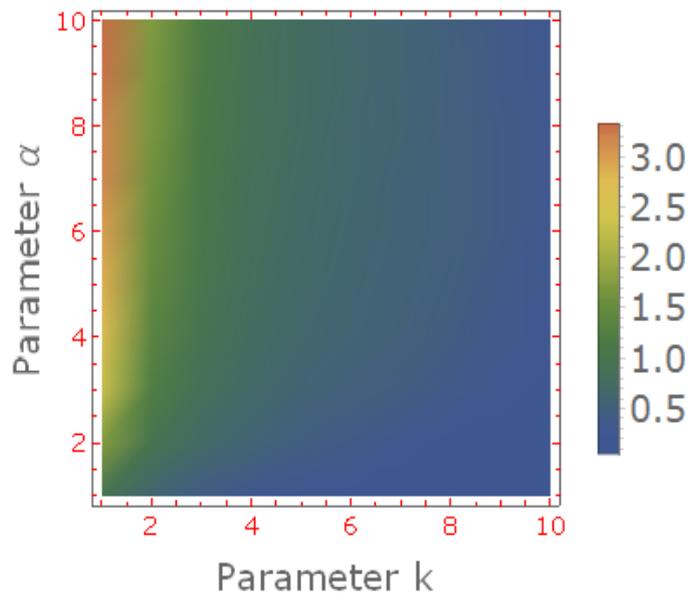


Figura 4.5: Comparación del Desviación estándar normalizada del parámetro α de la implementación aquí representada, referirse los resultados reportados por Destrempes y cols. (DPC13) para una comparación.

La tabla 4.4 contiene la suma del valor absoluto del sesgo relativo y la desviación es-

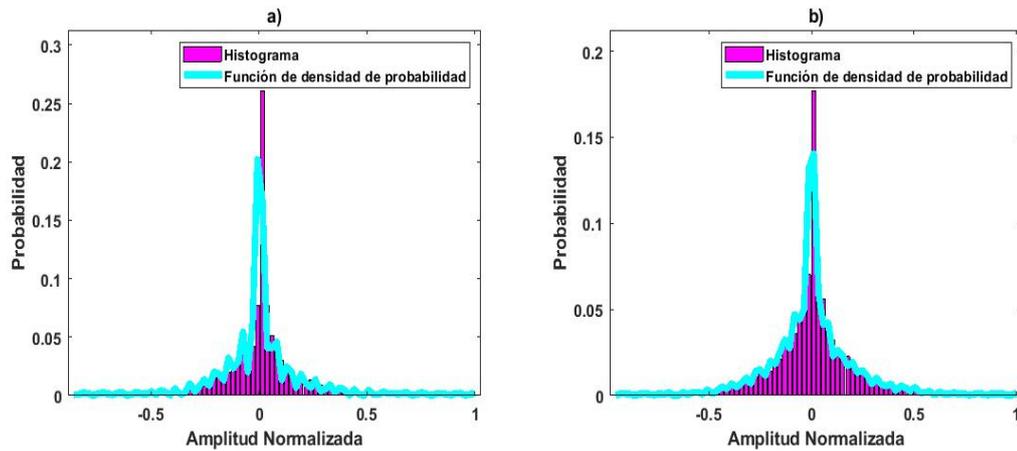
tándar normalizada sobre los valores de α y k en las figuras anteriores. Los valores alcanzados con nuestra implementación, aunque la variabilidad y precisión para la estimación del parámetro α no fue la óptima.

	Implementación propia	Destrempes y cols.
Sesgo α	33.1	17.5
Sesgo k	32.6	34.7
Desviación estándar α	97.6	84.5
Desviación estándar k	82.3	62.1

Tabla 4.4: Suma del valor absoluto del Sesgo y Desviación estándar α y k

4.1.4. Estimación de la entropía

Las figuras 4.6 muestran las funciones de probabilidad reconstruidas a partir de las señales de RF con el algoritmo de Huges y los histogramas



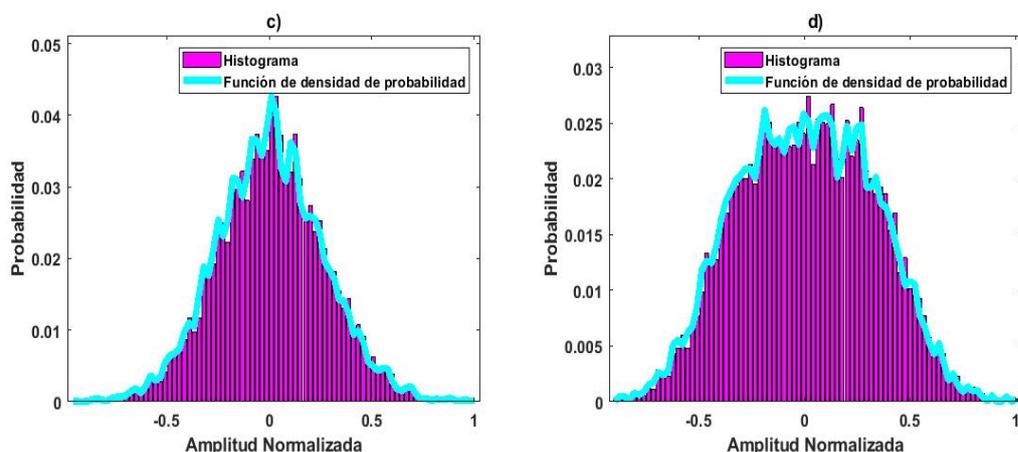


Figura 4.6: Funciones de densidad de probabilidad con sus histograma de varias regiones del maniquí a) 2 dispersores por celda, b) 16 dispersores por celda, d) 48 dispersores por celda y c) 48 dispersores por celda en presencia de dispersión coherente.

Con base en lo anterior se puede observar que las funciones de densidad de probabilidad reconstruidas recrean de forma adecuada las distribuciones de amplitudes normalizadas.

Las figura 4.6 muestra que histogramas tienden a ser más anchos conforme el número de dispersores aumenta, lo cual coincide con lo reportado por Tsui y cols.(Tsu15). Sin embargo, cuando hay presencia de dispersión coherente la distribución pierde su forma apuntada siendo más achatada y ancha.

4.1.5. Evaluación de sensibilidad en el maniquí computacional

Las figuras 4.7-4.12 paramétricas muestran el promedio y desviación estándar de los 10 imágenes del maniquí computacional donde se estimaron parámetros usando el algoritmo de Destrempes, para el promedio se usó la notación \hat{p} para el promedio y $S(p)$ para la desviación estándar, donde p es un parámetro.

La figura 4.9 muestra que el parámetro σ tiende a aumentar con la separación entre fibras, es decir conforme la señal deja de volverse estacionaria, es decir la separación

entre las las fibras periódicas, lo que implica que este parámetro podría ser un posible parámetro que indicara la presencia de señales no estacionarias.

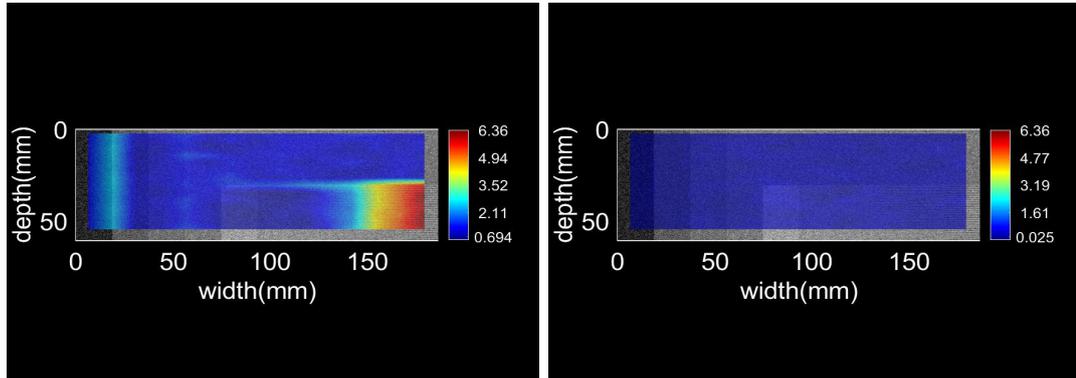


Figura 4.7: Izquierda $\hat{\sigma}$, derecha $S(\sigma)$ sobre el maniquí.

Las figuras 4.10-4.12 indican que los valores promedio de los parámetros ϵ , k , H_c y α aumentan en presencia de dispersión coherente. El parámetro m de Nakagami muestra un incremento gradual conforme el número de dispersores aumenta y en presencia de dispersión coherente, aunque hay que notar que disminuye si la distancia entre los dispersores periódicos aumenta sin importar el número de dispersores.

Los parámetros m de Nakagami y ϵ tienen una desviación estándar pequeña comparada con el promedio y además ésta presenta una distribución uniforme, lo que implica que son parámetros más estables. Lo contrario son los parámetros k y α que presentan una alta relativa variabilidad.

Como se observó en la figura 4.6, la entropía aumenta conforme aumenta el ancho del histograma, lo cual ocurre cuando el número de dispersores aumenta o si existen fuentes de dispersión coherente (como dispersores periódicos). La entropía es un parámetro bastante estable, ya que su desviación estándar es varios ordenes de magnitud más pequeña que su promedio.

4. RESULTADOS

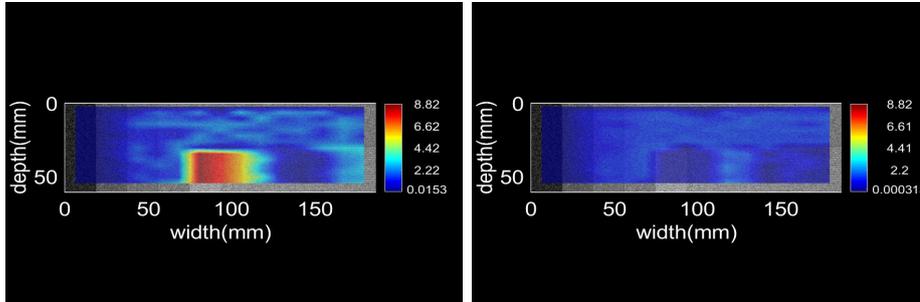


Figura 4.8: Izquierda $\hat{\epsilon}$, derecha $S(\epsilon)$ sobre el maniquí.

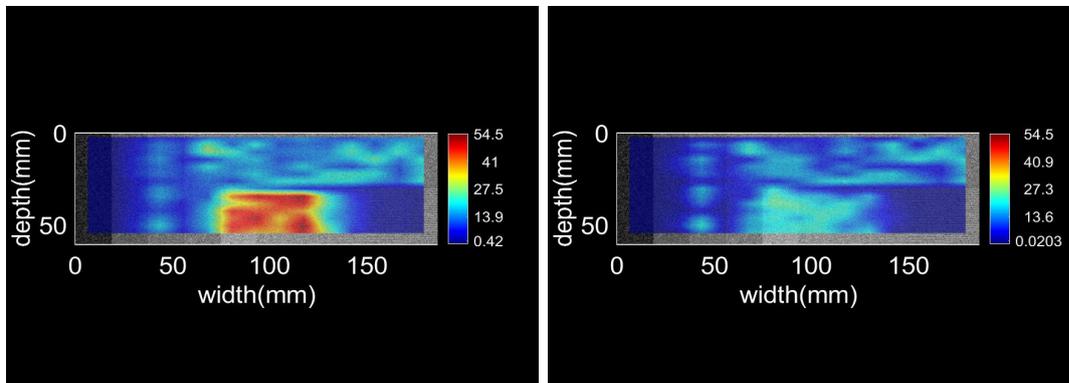


Figura 4.9: Izquierda $\hat{\alpha}$, derecha $S(\alpha)$ sobre el maniquí.

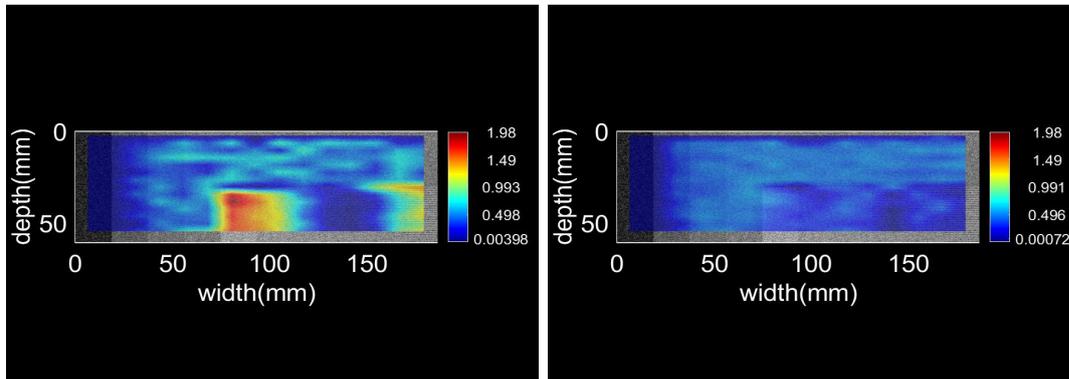


Figura 4.10: Izquierda \hat{k} , derecha $S(k)$ sobre el maniquí.

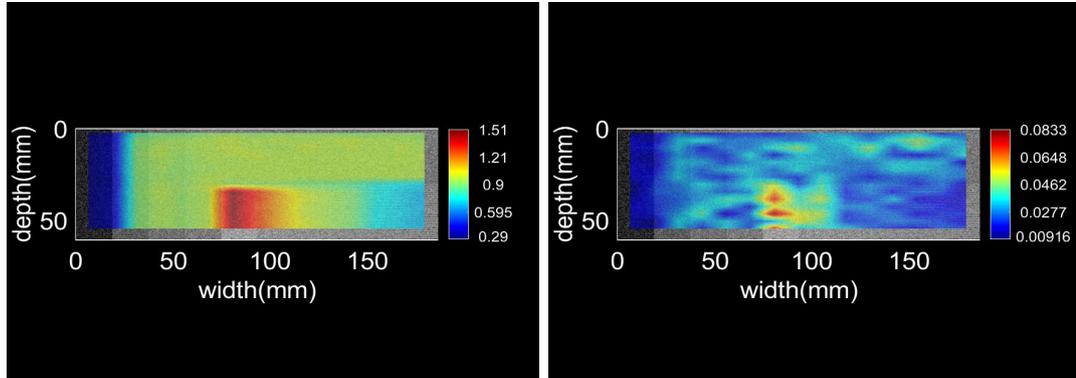


Figura 4.11: Izquierda \hat{m} , derecha $S(m)$ de Nakagami sobre el maniquí.

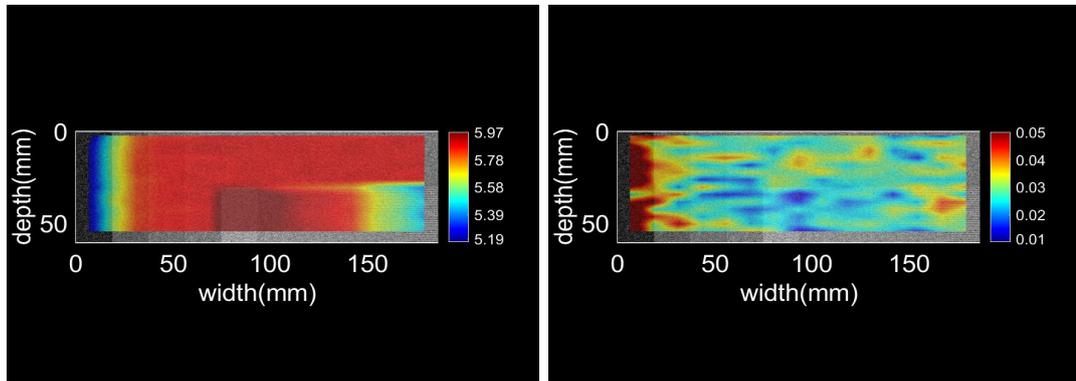


Figura 4.12: Izquierda \hat{H}_c , derecha $S(H_c)$ sobre el maniquí.

El parámetro β (Figura 4.13) tiende a aumentar conforme el número de dispersores disminuye, ya que este parámetro es el inverso multiplicativo de α . A diferencia de α , este parámetro presenta una desviación estándar pequeña y uniforme en el maniquí.

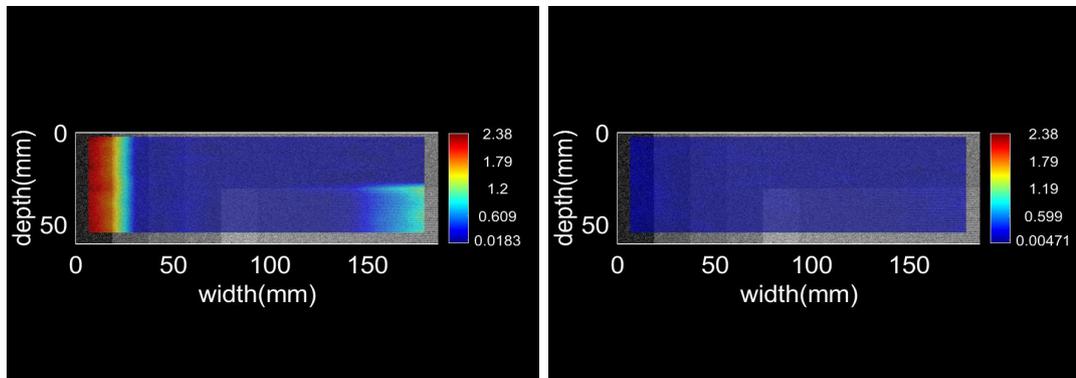


Figura 4.13: Izquierda $\hat{\beta}$, derecha $S(\beta)$ sobre el maniquí.

4. RESULTADOS

La tabla 4.5 contiene el valor de la señal/ruido, el subíndice de α indica de que región se trata de la figura . En los demás parámetros excepto σ , estos se evaluaron sólo en la región 1. σ se evaluó en la región 3, ya que como se pudo observar en su imagen paramétrica (Figura 4.7) es donde presenta su máximo valor.

Parámetro	Señal contraste ruido
Ω de Nakagami	18.45
m de Nakagami	6.23
ϵ	4.54
α_1	0.8
α_2	0.99
σ^2	7.39
ϵ	4.54
k	1.91
H_c	4.6524

Tabla 4.5: Valores de señal contraste ruido.

Los valores más altos de CNR para la región 1 (Figura 3.7) fueron para los parámetros k , ϵ , H_c y m de Nakagami, lo que implica que estos parámetros son sensibles para detectar regiones donde hay fuentes que producen dispersión coherente. Para la región 2 sólo se estimó la CNR de α ya que en esta región fue donde su valor promedio fue mayor. Finalmente, en la región 3, σ tiene un alto CNR, lo cual sugiere que este parámetro podría indicar la existencia de características no estacionarias de la señales de RF.

4.2. Modelo animal

Las figuras 4.14-4.17 son las imágenes paramétricas de un mismo sujeto. En los casos de α , β , ϵ , σ de la distribución Homodina-K m de Nakagami se les realizó una compresión logarítmica debido a su amplio rango de valores. En el caso de k y la entropía no fue

necesario este procedimiento.

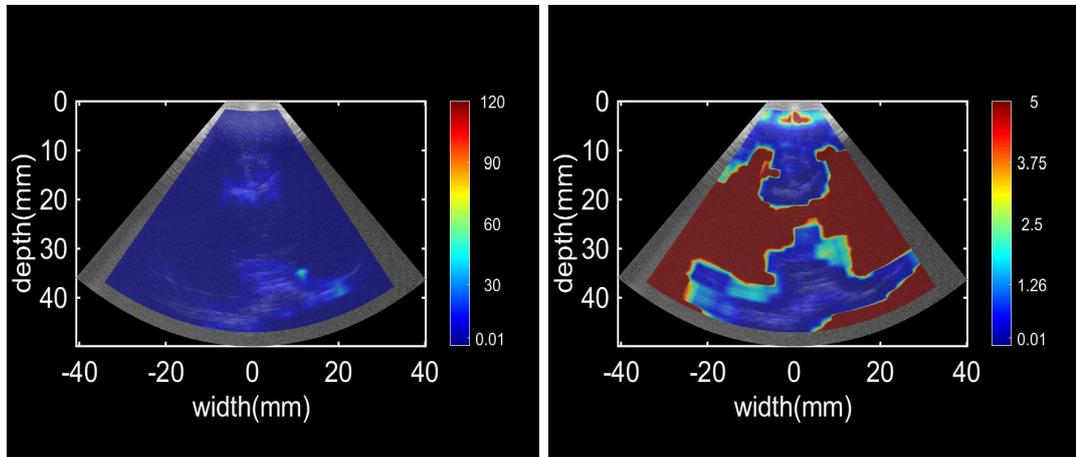


Figura 4.14: Imagen de la distribución del parámetro β (Izquierda), α (Derecha).

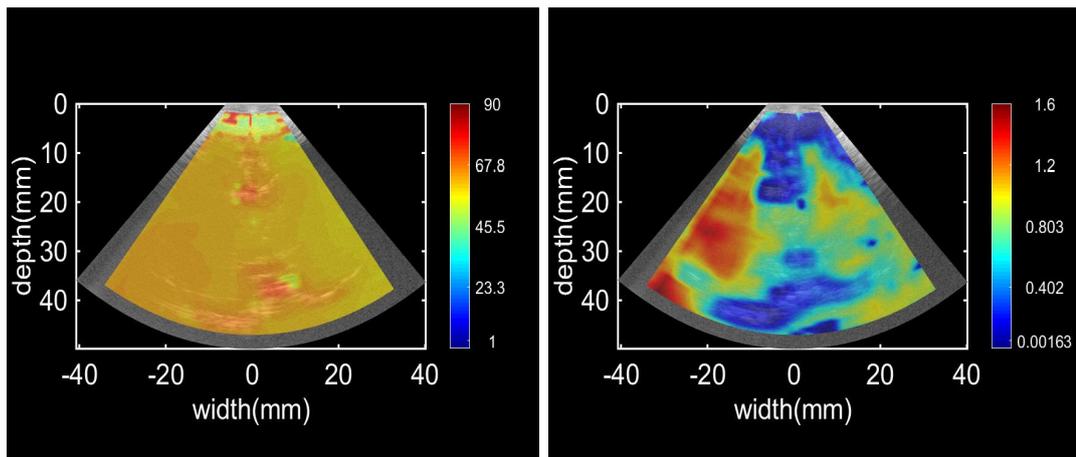


Figura 4.15: Imagen de la distribución del parámetro ϵ (Izquierda) y k (Derecha).

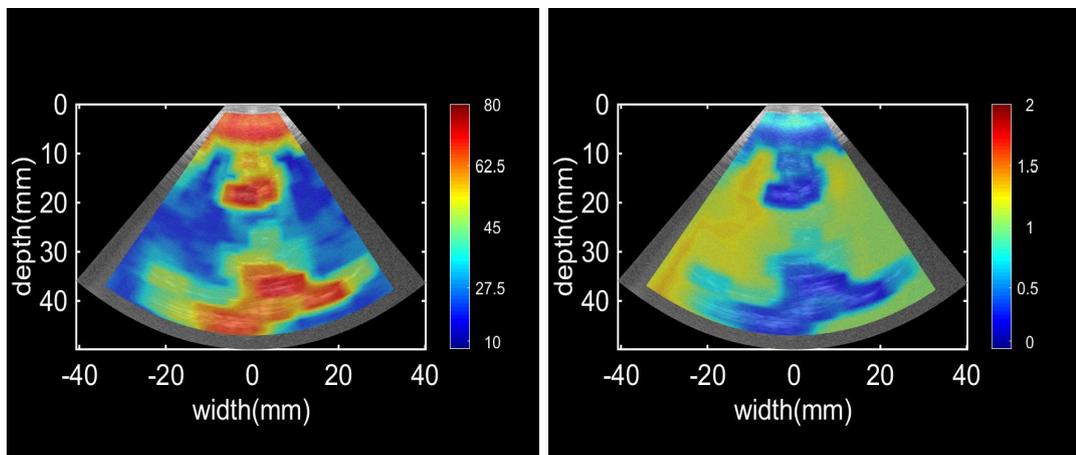


Figura 4.16: Imagen de la distribución del parámetro σ (Izquierda), m (Derecha).

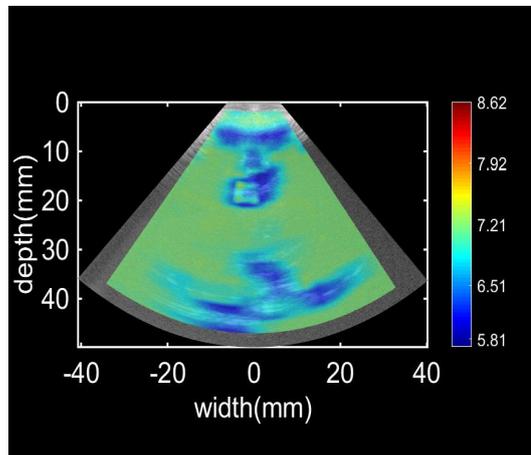


Figura 4.17: Imagen de la distribución del parámetro Entropía (H_c).

En las imágenes se observa que los parámetros α , ϵ , m y H_c tienen valores elevados en toda la imagen lo cual indica la presencia de dispersión coherente en el cerebro incluido el tálamo.

Las figuras 4.18-4.19 son las gráficas de caja de valores del parámetro H_c en las 10 imágenes tomadas antes y después de la exposición de anestesia.

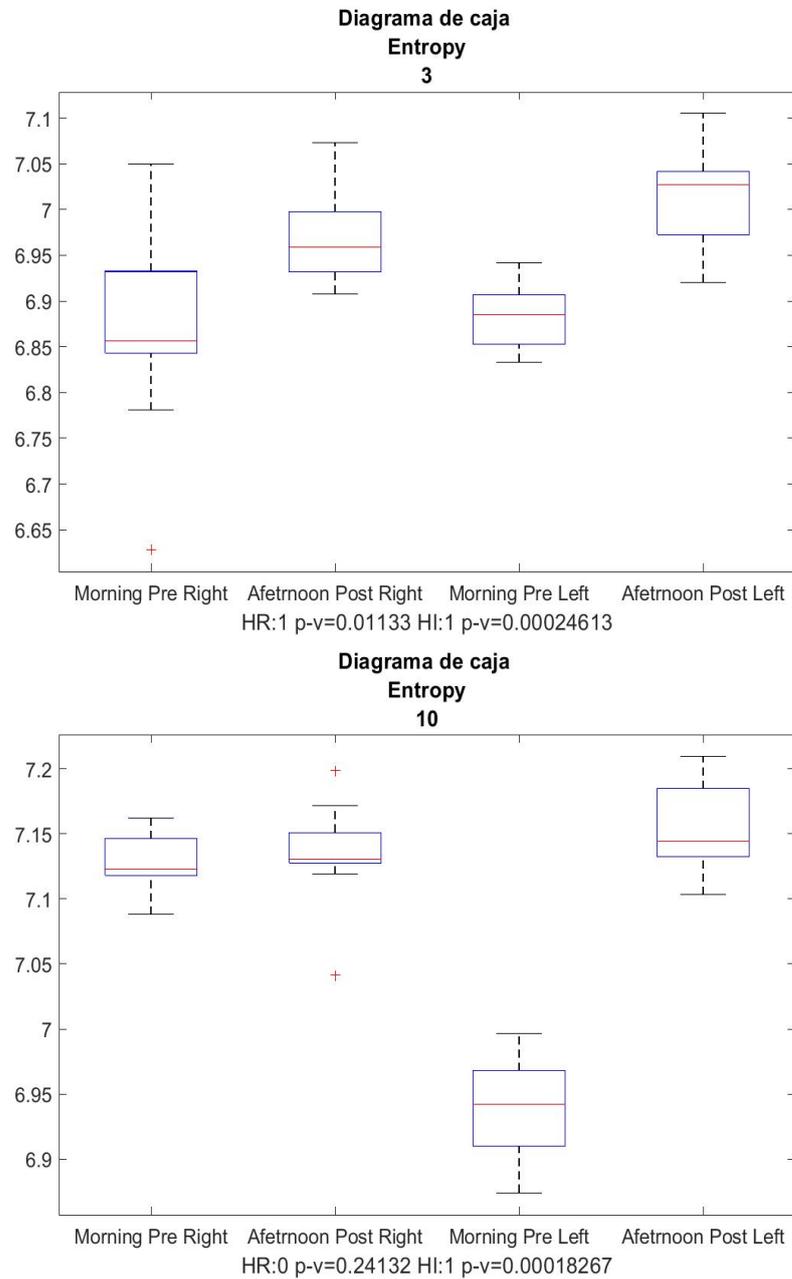


Figura 4.18: Diagramas de caja que representan la distribución de valores del parámetro H_c de los 10 imágenes para ambos lados del tálamo de un sujeto clasificado en la categoría de Aumento (Arriba) y otro clasificado con Aumento Parcial (Abajo). En el diagrama se incluye el número de sujeto, HR y HI indican si el cambio fue significativo (1) o no (0) y el valor p (p-v) de la prueba de Wilcoxon, las letras I y R son para señalar al tálamo izquierdo y derecho respectivamente. Morning Pre y Afetnoon Post indican antes y después de la exposición de anestesia.

4. RESULTADOS

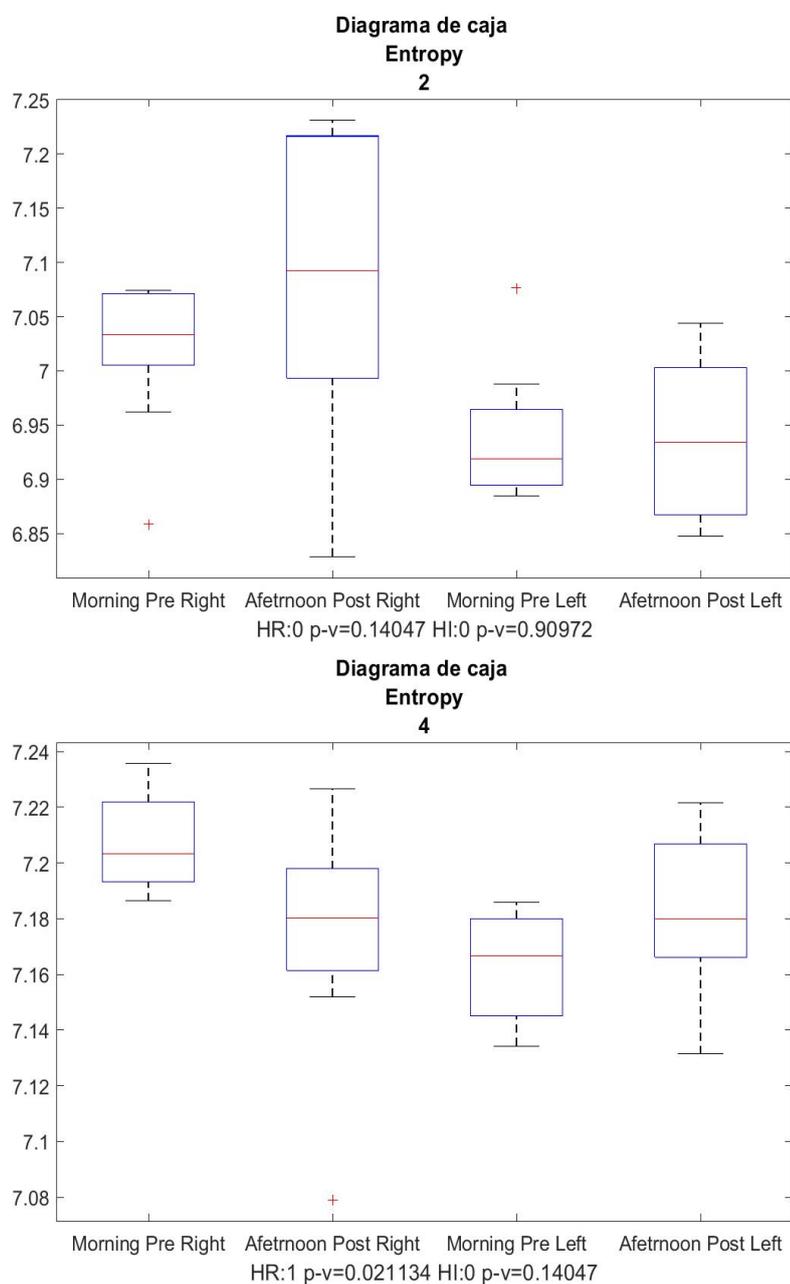


Figura 4.19: Diagramas de caja que representan la distribución de valores del parámetro H_c de las 10 imágenes para ambos lados del tálamo de un sujeto clasificado en la categoría de No cambio (Arriba) y otro clasificado con Discrepancia (Abajo). En el diagrama se incluye el número de sujeto, HR y HI indican si el cambio fue significativo (1) o no (0) y el valor p (p-v) de la prueba de Wilcoxon, las letras I y R son para señalar al tálamo izquierdo y derecho respectivamente. Morning Pre y Afetnoon Post indican antes y después de la exposición de anestesia.

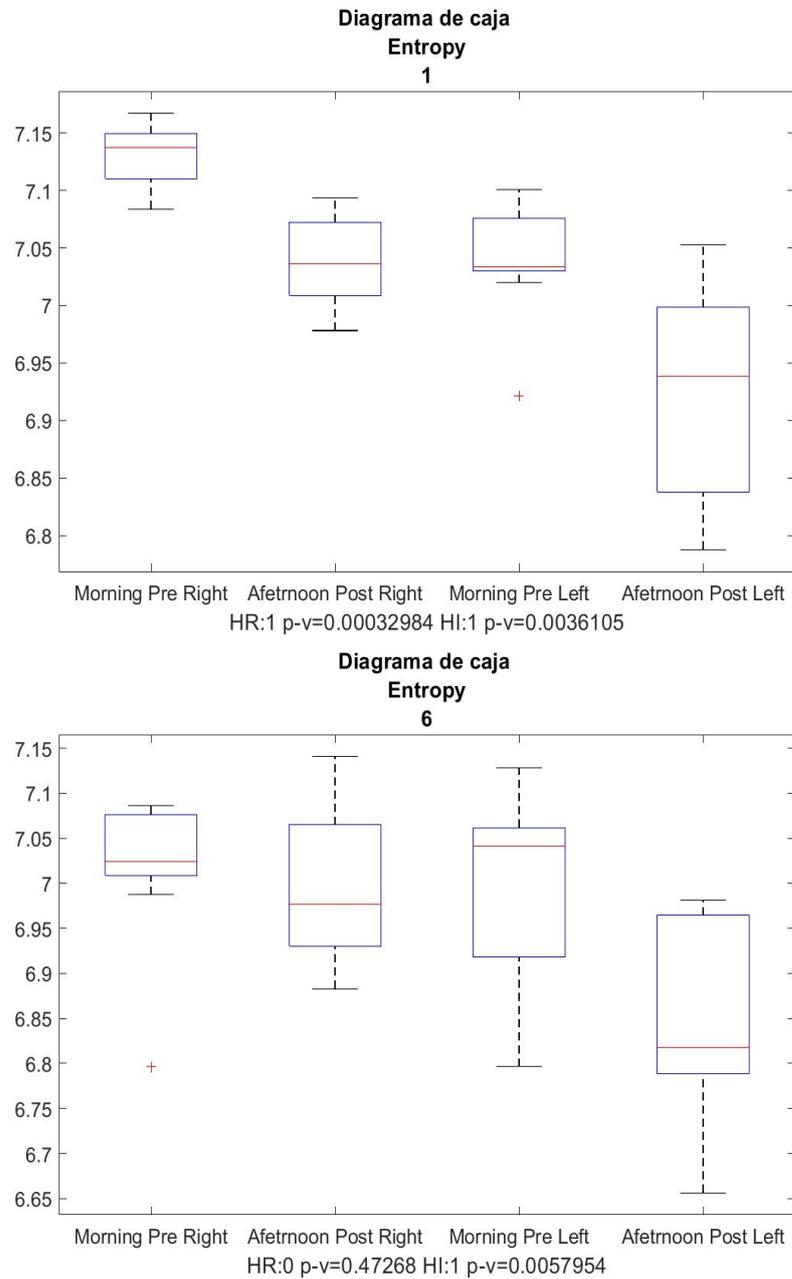


Figura 4.20: Diagramas de caja que representan la distribución de valores del parámetro H_c de las 10 imágenes para ambos lados del tálamo de un sujeto en la categoría de Disminución (Arriba) y otro clasificado con Disminución Parcial (Abajo). En el diagrama se incluye el número de sujeto, HR y HI indican si el cambio fue significativo (1) o no (0) y el valor p (p-v) de la prueba de Wilcoxon, las letras I y R son para señalar al tálamo izquierdo y derecho respectivamente. Morning Pre y Afetnoon Post indican antes y después de la exposición de anestesia.

4. RESULTADOS

La tabla 4.6 contiene el número de sujetos por categoría de clasificación de acuerdo con los criterios de cambio entre *6hrs* y *0hrs* discutidos en la metodología. La tabla muestra que se rechazaron entre 2 y 6 sujetos en promedio por parámetro. Tampoco hay una tendencia de aumento o disminución clara para cada parámetro tras la exposición a anestesia.

Parámetro	Número de sujetos					
	Aumento	Disminución	Aumento Parcial	Disminución Parcial	No cambio	Discrepancia
α	1	2	0	2	3	5
β	3	0	2	0	3	5
ϵ	1	3	1	1	5	2
k	1	3	1	2	1	5
σ	1	2	3	0	3	4
m de Nakagami	1	2	0	1	3	6
H_c	1	2	1	1	3	5

Tabla 4.6: Distribución de casos de aumento, aumento parcial, no cambio, disminución, disminución parcial y discrepancia al comparar ambos lados del tálamo en cada sujeto

Después de restringir el número de datos a aquellos sujetos que no presentaran discrepancia, se evaluó la correlación del cambio fraccional del parámetro con la expresión de apoptosis mediante los coeficientes de r de Pearson y ρ de Spearman. La tabla 4.7 muestra los resultados del análisis de correlación para cada lado del tálamo.

Parámetro	Lado Derecho		Lado Izquierdo	
	r de Pearson	ρ de Spearman	r de Pearson	ρ de Spearman
α	-0.34 $CI = [-0.85, 0.47]$	-0.35 $pv = 0.38$	0.36 $CI = [-0.85, 0.45]$	-0.38 $pv = 0.35$
β	0.2 $CI = [-0.58, 0.79]$	0.35 $pv = 0.38$	0.52 $CI = [-0.28, 0.89]$	0.35 $pv = 0.38$
ϵ	0.27 $CI = [-0.39, 0.74]$	0.29 $pv = 0.38$	0.35 $CI = [-0.78, 0.31]$	-0.26 $pv = 0.43$
σ	-0.007 $CI = [-0.66, 0.65]$	0.26 $pv = 0.49$	0.29 $CI = [-0.45, 0.8]$	0.1 $pv = 0.81$
k	0.27 $CI = [-0.82, 0.52]$	0.33 $pv = 0.42$	0.55 $CI = [-0.24, 0.9]$	0.38 $pv = 0.35$
m de Nakagami	-0.28 $CI = [-0.82, 0.52]$	-0.33 $pv = 0.42$	-0.57 $CI = [-0.91, 0.21]$	-0.57 $pv = 0.15$
H_c	0.23 $CI = [-0.55, 0.8]$	-0.07 $pv = 0.882$	-0.05 $CI = [-0.67, 0.73]$	-0.38 $pv = 0.35$

Tabla 4.7: Valores de correlación de Pearson (r) y Spearman (ρ) entre el cambio fraccional de los parámetros entre 6hrs y 0 hrs de cada parámetro y el índice apoptótico. CI-intervalo de confianza, p-v- valor p.

En ninguno de los parámetros se observa una correlación fuerte ($r > 0.8$ y $\rho > 0.8$) usando ambos coeficientes con respecto expresión de apoptosis.

Las figuras 4.21-4.27 muestran las gráficas de la fracción de cambio de cada parámetro contra la expresión apoptosis.

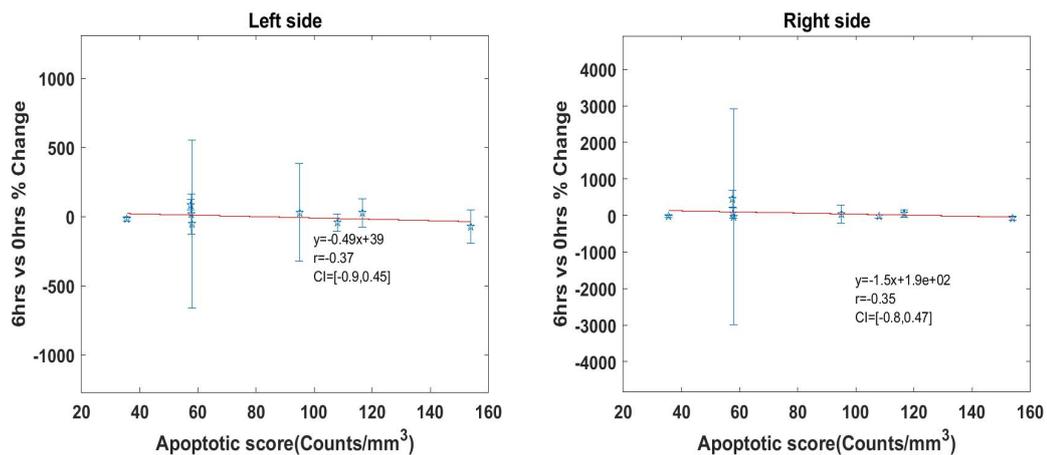


Figura 4.21: Porcentaje de cambio del parámetro α vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).

4. RESULTADOS

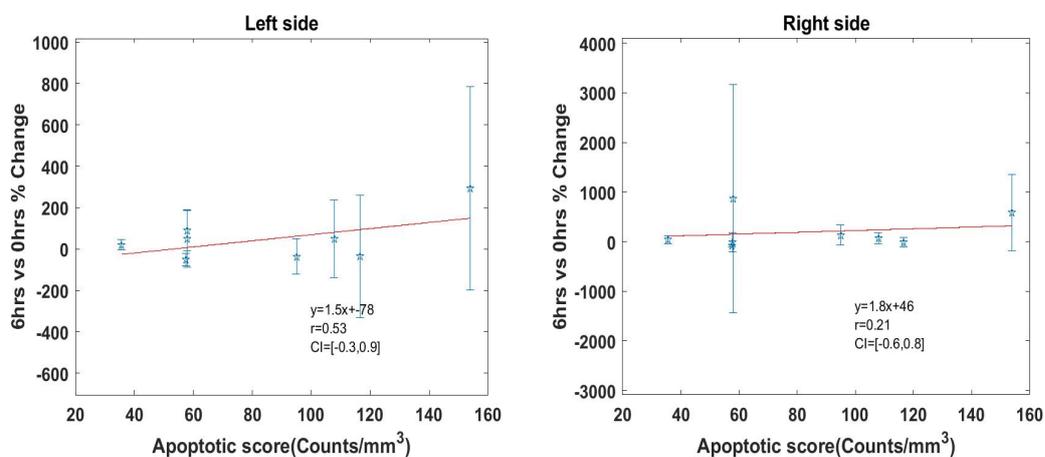


Figura 4.22: Porcentaje de cambio del parámetro β vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).

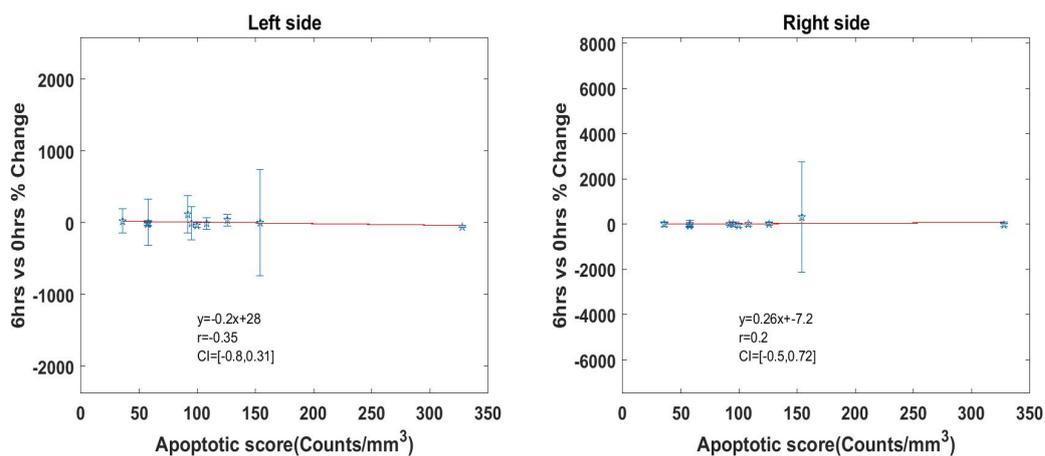


Figura 4.23: Porcentaje de cambio del parámetro ϵ vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).

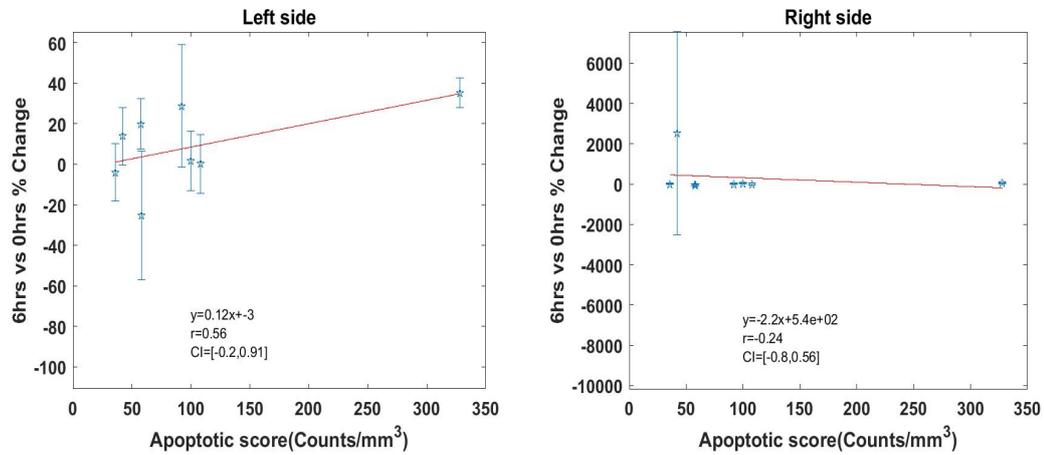


Figura 4.24: Porcentaje de cambio del parámetro k vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).

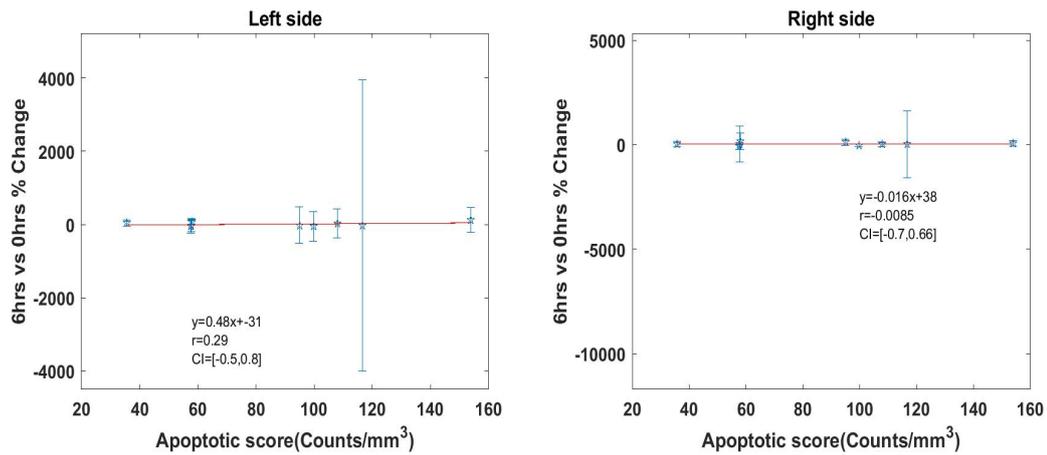


Figura 4.25: Porcentaje de cambio del parámetro σ vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).

4. RESULTADOS

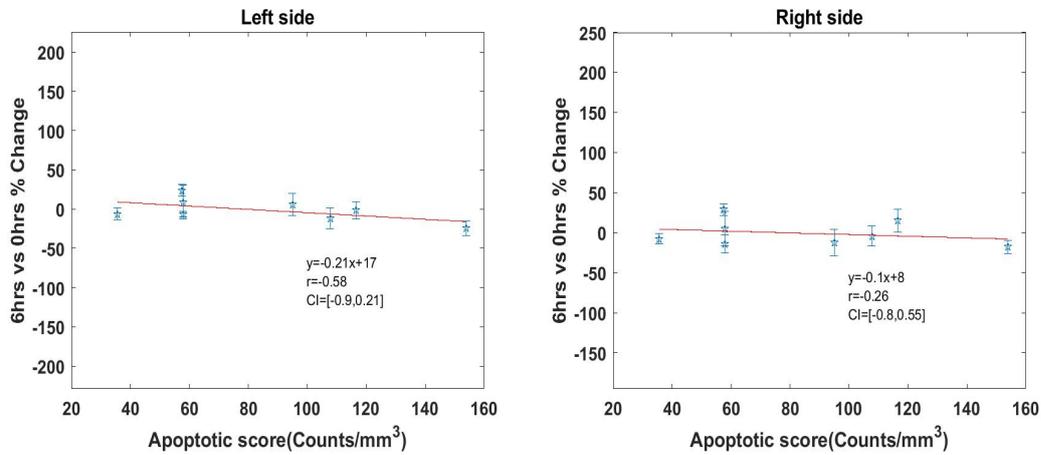


Figura 4.26: Porcentaje de cambio del parámetro m de Nakagami vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).

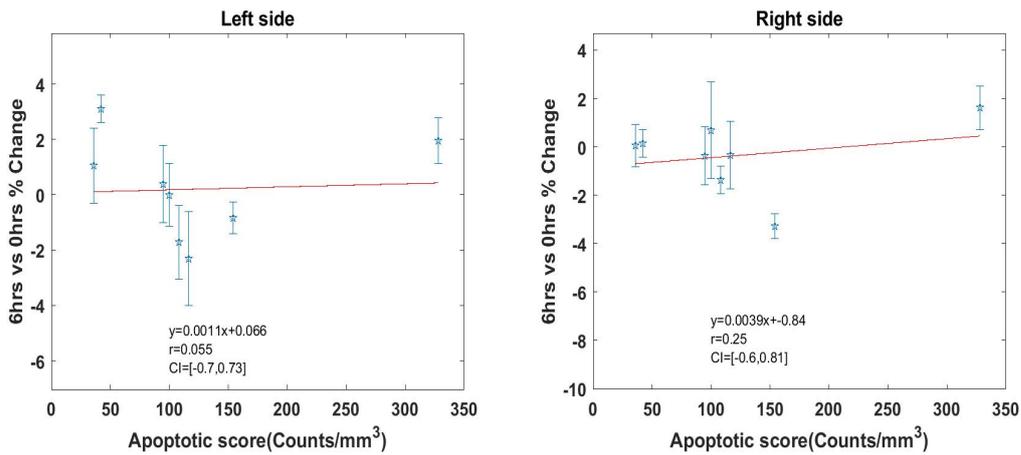


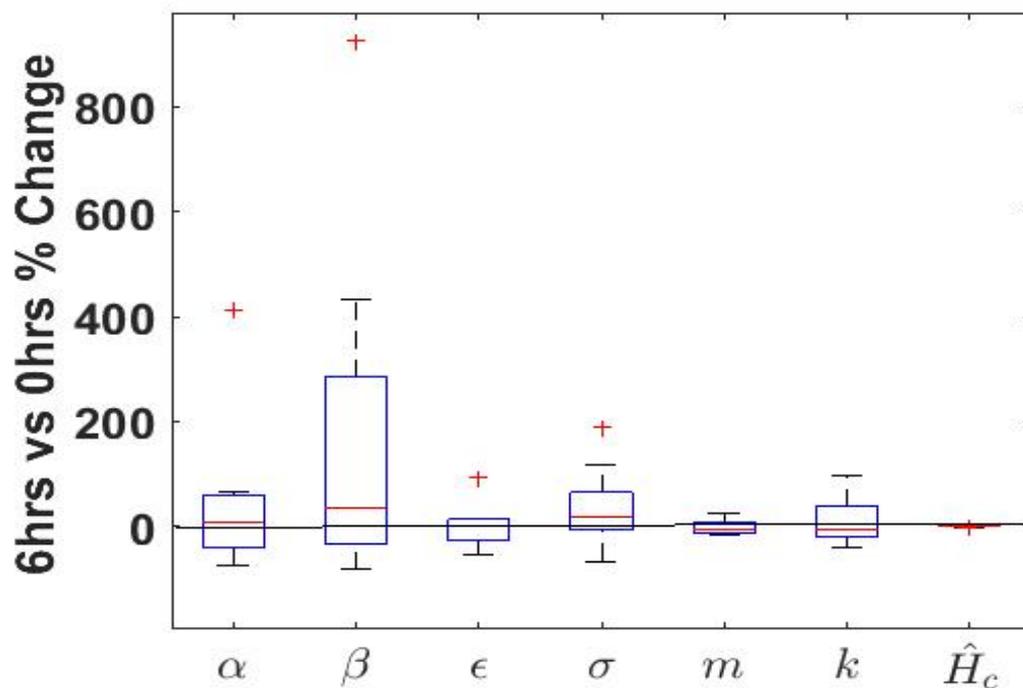
Figura 4.27: Porcentaje de cambio del parámetro H_c vs índice de apoptótico. Tálamo izquierdo (izquierda) y derecho (derecha).

La tabla 4.8 muestra la mediana, el percentil 25% y el percentil 75% de los cambios fraccionales entre 6 hrs y 0 hrs para cada parámetro entre todos los monos.

	Lado Derecho			Lado Izquierdo		
	Mediana (%)	%Percentil 25 %	Percentil 75 %	Mediana (%)	Percentil 25 %	Percentil 75 %
α	6.68	-40.5	59.38	1.4	-47.79	29.08
β	34.19	-33.88	285.84	34.65	35.78	70.08
ϵ	-19.8	-25.91	12.48	-4.31	-15.93	19.5
σ	19.3	-7.42	69.43	-19.5	30.87	47.96
k	-5.29	-21.33	36.85	7.75	-1.9	24.36
m de Nakagami	-4.49	-13.4	0.28	-3.88	-0.9	7.27
H_c	-0.101	-0.86	0.49	0.18	-1.25	1.5

Tabla 4.8: Mediana y percentil del porcentaje de cambio de los parámetros.

Las figuras 4.28 muestran la distribución de los cambios porcentuales para todos los parámetros de todos los sujetos para cada lado del tálamo.



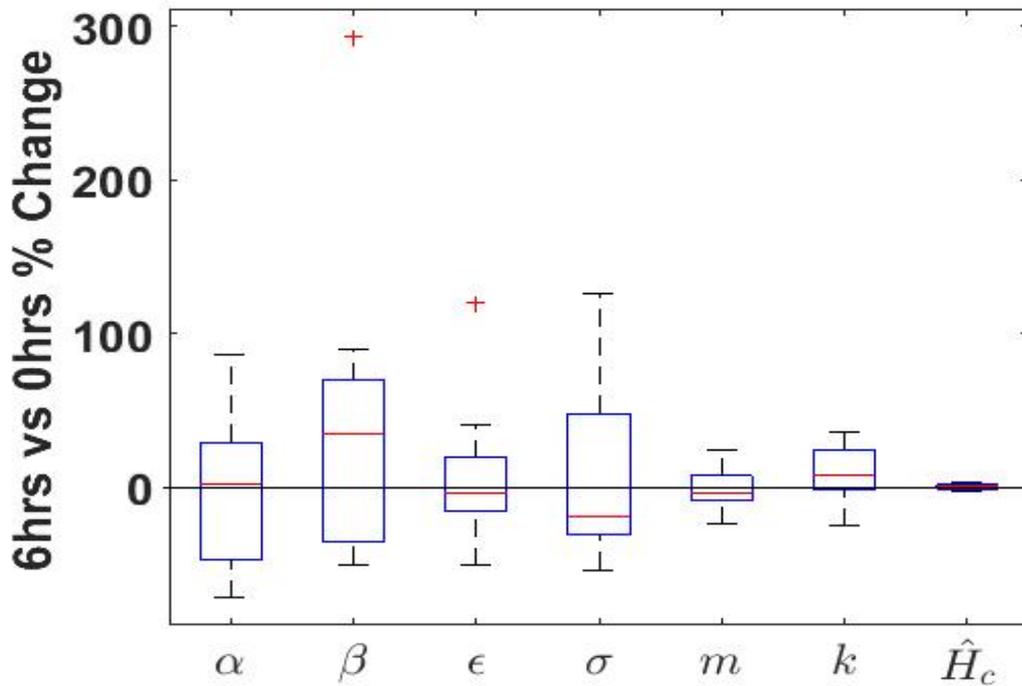


Figura 4.28: Gráfica de caja donde se observa del porcentaje de cambio del cada parámetro para a) Tálamo izquierdo b) Tálamo derecho. La caja muestra la mediana (Línea roja interior), el intervalo intercuartil (extremos de la caja), el rango (líneas verticales) y los valores atípicos (cruces rojas).

Se observa que el intervalo intercuartil contiene el valor cero para todos los parámetros.

5.1. Validación

El presente trabajo comenzó con la validación del algoritmo de Destrempes. La utilidad de realizar la validación es determinar la exactitud y precisión de los métodos implementados cuando se aplican a señales de radiofrecuencia de ultrasonido médico. Los resultados de la validación mostraron niveles similares en sesgo y varianza a los reportados por Destrempes y cols. (DPC13) (Tabla 4.4). Los resultados de los niveles sesgo fueron relativamente grandes para las condiciones de $\epsilon > 0.4$ y $\alpha > 8$ fueron relativamente grandes. Este rango de valores se encontró principalmente en regiones del maniquí computacional que presentaban fuentes de dispersión coherente.

Los parámetros que mostraron valores con una mayor razón contraste/ruido en el maniquí computacional fueron ϵ , m , H_c y k , la definición de los parámetros ϵ (componente de la potencia de la señal coherente retrodispersada) y k (cociente de las amplitudes de las componentes coherente e incoherente) explica que su valor fuera mucho mayor en las regiones con dispersión coherente y estacionaria. El alto valor de α y m en la región se puede relacionar con la alta concentración de fibras periódicas. Las regiones

5. DISCUSIÓN

con bajas concentraciones de dispersores predominan un valores altos del parámetro β , por ser el inverso multiplicativo de la concentración efectiva de dispersores α . Por otra parte, se observó que el parámetro σ tiene sensibilidad en regiones donde hay señales con características no estacionarias. Gracias estos resultados se puede concluir que los parámetros de la distribución K-Homodina y Nakagami son adecuados para evaluar regiones con diferentes condiciones de retrodispersión.

Un problema que presenta el algoritmo de Destremes es su alto coste computacional, ya que la generación de imágenes paramétricas usando el método de la ventana deslizante suele tardar de horas a días dependiendo del el nivel de traslape las PERs.

No todos los sistemas de imágenes generan datos de imágenes de radiofrecuencia (RF) sin procesar como los que se utilizaron en este trabajo. Ajustar la configuración de un sistema de ultrasonido o usar técnicas de procesamiento de señal también puede alterar la distribución estadística de los datos de imagen obtenidos del sistema (Figura 1.1). En particular, diferentes métodos de demodulación y compresión pueden tener diferentes estadísticas de la envolvente. Estos aspectos dificultan el ajuste de modelos de distribuciones estadísticas a datos experimentales para la formación de imágenes paramétricas por ultrasonido.

Por otra parte la creación de imágenes paramétricas genera otros problemas como es la baja resolución espacial debido a que la resolución de las imágenes, que es menor respecto a la del escáner B convencional. Es posible disminuir el tamaño de la PER para mejorar la resolución espacial sin embargo la precisión y exactitud del algoritmo se ven comprometidas. Por este motivo se utiliza una ventana con un tamaño que corresponde a varias veces la resolución espacial del escáner en modo B para capturar suficientes muestras del proceso de dispersión dentro de la PER (TCK⁺¹⁷).

Además de la baja resolución de imagen, las imágenes paramétricas estadísticas de ultrasonido conllevan otro desafío práctico: los datos adquiridos para la estimación de parámetros deben seguir el modelo de distribución empleado. La figura 5.1 muestra dos histogramas de las amplitudes demoduladas: una corresponde a las señales de RF de una región de una imagen de ultrasonido y la otra fue generada usando la función generadora de variables usando los parámetros estimados con el algoritmo de Destrempes, para cuantificar las diferencias entre ambas distribuciones se usó el error cuadrático medio (Tabla 5.1). Como se observa en la tabla 5.1 y la figura 5.1 el modelo usado para ajustar los histogramas a una distribución K-Homodina presenta un buen acuerdo con la estadística del patrón de moteado de la imagen, a pesar de la complejidad del algoritmo de estimación (TCK⁺17). Es importante mencionar, que este es un problema que no presenta el parámetro H_c , ya que no depende de un modelo estadístico, sólo de los datos crudos de RF. El parámetro H_c depende de la forma del histograma de amplitudes normalizadas que cambia al aumentar la cantidad de dispersores por PER y la presencia de dispersores distribuidos de forma organizada. Debido a esto H_c es útil para caracterizar regiones con diversas propiedades dispersivas.

Por otra parte el parámetro m de Nakagami ha sido ampliamente utilizado para caracterizar distintas zonas con diferentes concentraciones de dispersores, debido a que es análogo al parámetro α de la distribución K-Homodina. La distribución de Nakagami presenta una forma funcional mucho más manejable que la distribución K-Homodina, por lo que el método de estimación del parámetro m es menos costoso en términos computacionales además de ser más preciso, como indica su distribución de la desviación estándar en las distintas regiones del maniquí computacional. Esto podría explicar por qué el CNR es mucho mayor que la del parámetro α .

5. DISCUSIÓN

Adicionalmente es importante recalcar que H_c tiende a ser mucho más estable que los parámetros de la distribución K-homodina, además de presentar un valor CNR comparable a los parámetro ϵ de la distribución k homodina y el parámetro m de Nakagami para detección de zonas con dispersión coherente teniendo un menor costo computacional en su estimación.

Una de las principales suposiciones al usar parámetros estadísticos en ultrasonido cuantitativo es que las señales provienen de un proceso estacionario aleatorio, es decir, que la covarianza de dos muestras depende de la separación de estas y no de la ocurrencia respecto al sistema de origen (RM14). Sin embargo, esta suposición resulta no ser siempre cierta en tejidos humanos. Por ello es imprescindible complementar el análisis aquí mostrado con herramientas que indiquen la presencia de características no estacionarias. Una de estas técnicas es el espectro generalizado (GS), el cual permite explotar la información entre la fase con la amplitud (RM14). El espectro generalizado ha sido utilizado ampliamente para analizar señales provenientes de dispersores uniformemente distribuidos, es decir, con organización espacial periódica. Además ha demostrado ser robusto en presencia de componentes difusos, características que presentan las señales de este estudio (RM14).

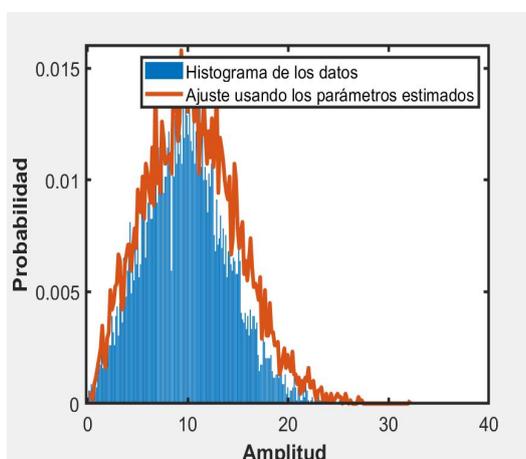
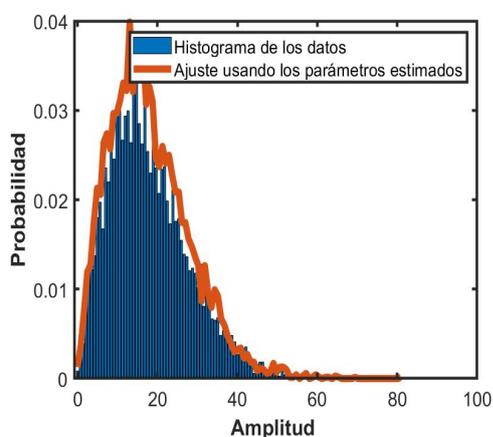


Figura 5.1: Comparación entre el modelo propuesto y los datos de RF de las imágenes de ultrasonido de la región con más dispersión coherente del maniquí computacional(Izquierda) y del tálamo izquierdo (Derecha).

	Error cuadrático medio
Maniquí	6.3168e-06
Tálamo	7.6049e-06

Tabla 5.1: Error cuadrático medio entre el ajuste dado por el algoritmo y la señal de RF demodulada.

5.2. Modelo animal

En este trabajo se utilizaron las herramientas validadas descritas en la sección anterior para identificar como posibles biomarcadores no invasivos para la detección en tejido se cerebral apoptótico inducido por la exposición de 5 horas de anestesia. Este trabajo se buscó resolver las limitaciones encontrados por Laura Castañeda y cols. al usar el tamaño efectivo del dispersor (ESS) y la concentración acústica (AC) para el mismo fin (Cas18), cuyo análisis se basó en la suposición que el tálamo no presenta dispersión coherente. Sin embargo, esta suposición no es necesaria cuando se usan los parámetros anteriormente mostrados ya que varios de ellos (k , ϵ , m y H_c) permiten obtener información del tejido relacionada con la dispersión coherente. Haciendo una revisión detallada en la estructura tisular del tálamo presenta axones de neuronas alineados los cuales podrían actuar como fuentes de dispersión coherente, por lo que aun aumento exacerbado de la neuroapoptosis reduciría en cierta medida el valor de los parámetros sensibles a dispersión coherente. Cuando se expone a anestesia al cerebro de mamíferos se inducen cambios en la organización de los conexiones axones entre el tálamo y neocortex(Zho14), es decir, se alteran las fuentes de dispersión coherente.

5. DISCUSIÓN

Cabe mencionar que los parámetros de la distribución K-Homodina y Nakagami han sido usados para detectar apoptosis en el campo de la oncología o en la caracterización de tejidos de forma exitosa (SDT⁺03) .

El criterio de aceptación se basa en que ambos lados del tálamo deben presentar el mismo acuerdo en la tendencia de cambio de los parámetros después de la aplicación de anestesia ya que ambos lados del tálamo presentaron el mismo efecto inmunohistoquímico a la anestesia. Tras discriminar los datos que no cumplían con los requerimientos de aceptación antes descritos, entre el 15 % -46 % de los datos fue rechazado dependiendo del parámetro. Esto sugiere que debe modificarse la metodología tanto en la adquisición como el procesamiento de datos (Cas18).

El análisis inmunohistoquímico del mismo grupo de sujetos reportado en (RMNCM⁺19), mostró un aumento en el número de células que expresan de Caspasa 3 (proteína apoptótica) debido a la exposición a anestesia. En el caso del tálamo se presentó apoptosis principalmente de oligodendrocitos, que son células gliales pequeñas con pocas prolongaciones y en menor medida de neuronas, mientras que en el resto de del encéfalo predominó la muerte de neuronas(RMNCM⁺19). Por este motivo se esperaría ver una reducción significativa de los parámetros α , m , ϵ , k y H_c , ya que se pierden las fuentes de dispersión coherente que serían básicamente los axones de las neuronas. Además, se presentaría aumento de β y σ , debido a la pérdida de dispersores. Sin embargo, los resultados revelan que ninguno de los parámetros con excepción de α (que muestra una tendencia ascendente) muestra una tendencia de cambio clara respecto al control. Por el contrario se observa que los cambios de los parámetros tienden a mantener su mediana cercana a cero en la mayoría de los casos para ambos lados del tálamo.

El porcentaje de cambio de los parámetros α , β , ϵ , σ y k presentó una gran variabilidad

entre los sujetos, mientras que m y H_c son mucho más estables. Dicha variabilidad puede estar asociada al algoritmo de estimación de los parámetros de distribución K-Homodina, a la compleja estructura que presenta histológica el tálamo y además a la variabilidad biológica entre sujetos.

El análisis de regresión no mostró una correlación fuerte ($r > 8$ y $\rho > 0.8$) entre el porcentaje de cambio de los parámetros con la expresión de apoptosis, esto sugiere que estos parámetros no tienen la suficiente sensibilidad para detectar neuroapoptosis.

Una limitación importante que no se consideró y pudo afectar en cierta medida este estudio, fue la influencia de la atenuación de la onda de ultrasonido en la estimación de los parámetros de las distribuciones K-homodina y Nakagami. Este efecto particularmente se ha reportado para el parámetro m de Nakagami, ya que conforme aumenta la atenuación, el error de estimación del parámetro aumenta linealmente (BNPwL15). Por lo tanto, este factor debe tenerse en cuenta en estudios similares al del presente trabajo ya que esto es una fuente adicional de varianza en la estimación de parámetros.

Conclusión

El objetivo de este trabajo fue implementar y validar un método de análisis del patrón de moteado de imágenes de ultrasonido que será utilizado para detectar efectos neurotóxicos de anestesia en el tálamo de macacos Rhesus neonatos.

Con la validación con variables aleatorias se logró validar el algoritmo de estimación de parámetros de la distribución K-Homodina, así como conocer sus rangos de precisión y exactitud ($k > 0.4$ y $\alpha < 10$).

A partir de los datos adquiridos con el maniquí computacional se determinó que los parámetros k , ϵ y H_c son altamente sensibles en la detección de zonas que presentan alta dispersión coherente, teniendo un valor alto de razón contraste/ruido.

Al aplicar el análisis estadístico de las amplitudes de los ecos dispersados a los datos del modelo animal se encontró que ninguno de estos parámetros tiene el potencial para poder ser biomarcadores del daño cerebral en el tálamo ocasionado por anestesia en macacos neonatos. Esto se debe a que no se encontró una correlación fuerte o una monotonidad clara ($r > 0.8, \rho > 0.8$) con la expresión de neuroapoptosis, y además con excepción de α no hubo una tendencia clara de cambio del valor del parámetro después de la exposición a anestesia respecto al control.

6. CONCLUSIÓN

Este trabajo tuvo las siguientes limitaciones:

1. La falta de precisión y exactitud del algoritmo de Destrempes para valores de $\epsilon (> 0.4)$ y $\alpha (< 8)$.
2. La alta tasa de rechazo en los datos debida al criterio de consistencia en la respuesta en ambos lados del tálamo.
3. Las suposiciones que las señales de RF provenientes fueron estacionarias y que el efecto de la atenuación no fue significativo en el error de estimación de los parámetros.

Con el fin de solucionar estas limitaciones se propone el siguiente trabajo a futuro:

1. Utilizar parámetros como el espectro generalizado (GS) para verificar que las señales de RF sean estacionarias.
2. Mejorar la toma de datos y evaluar de la reproducibilidad y repetibilidad de la técnica.
3. Aplicar técnicas reportadas de reducción de varianza de los parámetros de la distribución K-homodina, como la composición angular. Normalmente en esta técnica se utiliza en algunos escáneres clínicos para reducir el patrón de moteado en imágenes, aunque también se ha aplicado a la estimación de parámetros como el tamaño del dispersor. La composición angular consiste básicamente en adquirir señales de diferentes vistas angulares y promediar los parámetros estimados de las PERs obtenidas. (HO09)

Bibliografía

- [AG17] Dean B. Andropoulos and Michael F Greene. Anesthesia and Developing Brains — Implications of the FDA Warning. *The NEE ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 363(1):1–3, 2017. [3](#)
- [Alb14] Bruce Alberts. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science, sixth edition, 2014. [1](#), [2](#)
- [And18] Dean B. Andropoulos. Effect of anesthesia on the developing brain: Infant and fetus. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 43(1):1–11, 2018. [xv](#), [2](#)
- [BNPwL15] Michal Byra, Andrzej Nowicki, Hanna Piotrkowska-wroblewska, and Jerzy Litniewski. Correcting the influence of tissue attenuation on Nakagami distribution shape parameter estimation. *2015 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 2(1):10–13, 2015. [85](#)
- [BSLB13] JT Bushberg, JA. Seibert, E.M. Jr Leidholdt, and JM. Boone. *The Essential Physics of Medical Imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, third edition, 2013. [12](#)
- [Cas18] Laura Castañeda Martínez. Cuantificación de propiedades acústicas de tejido cerebral a través de técnicas de retrodispersión ultrasónica, 2018. [7](#), [52](#), [53](#), [83](#), [84](#)

- [CBC⁺16] William C W Chen, James E Baily, Mirko Corselli, Mary Diaz, Bin Sun, Guosheng Xiang, Gillian A Gray, Johnny Huard, and Bruno Péault. GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metab Brain Dis*, 33(2):557–573, 2016. [3](#)
- [Cob06] Richard S.C. Cobbold. *Foundations of biomedical ultrasound*. Oxford University Press, third edition, 2006. [11](#), [12](#), [14](#)
- [Dan05] Wayne W. Daniel. *Bioestadística*. LIMUSA. V NORIEGA, 4ed. edition, 2005. [54](#)
- [DC10] Francois Destrepes and Guy Cloutier. A CRITICAL REVIEW AND UNIFORMIZED REPRESENTATION OF STATISTICAL. *Ultrasound in Med. Biol.*, 36(7):1037–1051, 2010. [22](#), [23](#), [24](#), [25](#), [26](#), [27](#)
- [DPC13] François Destrepes, Jonathan Porée, and Guy Cloutier. Estimation method of the homodyned K-distribution based on the mean intensity and two log-moments. *SIAM Journal on Imaging Sciences*, 6(3):1499–1530, 2013. [xv](#), [xv](#), [xv](#), [xvi](#), [xvi](#), [xvi](#), [xvi](#), [8](#), [31](#), [35](#), [36](#), [37](#), [38](#), [39](#), [40](#), [41](#), [42](#), [58](#), [59](#), [60](#), [79](#)
- [DSL11] Charles Dimaggio, Lena S. Sun, and Guohua Li. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesthesia and Analgesia*, 113(5):1143–1151, 2011. [1](#)
- [HO09] David P Hruska and Michael L Oelze. Improved Parameter Estimates Based on the Homodyned K Distribution. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency control*, 56(11):2471–2481, 2009. [34](#), [88](#)

- [Hug93] Michael S. Hughes. Analysis of digitized waveforms using Shannon entropy Analysis of digitized waveforms using Shannon entropy. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 892, 1993. [29](#), [44](#)
- [IH90] F. Insana and J. Hall. Parametric Ultraound Imaging from Backscatter coefficient measurements: image formation and interpretation . *Ultrasound Imaging*, 267:245–267, 1990. [16](#), [18](#)
- [JR06] Eric Jakeman and K.D. Ridley. *Modeling fluctuaions in scattered waves*. CRC Press, 2006. [xv](#), [19](#), [20](#), [21](#)
- [Kan13] Eric R. Kandel. *Principles of Neural Science*. McGrawHill Medical, fifth edit edition, 2013. [xv](#), [3](#), [5](#)
- [MG06] S Murray Sherman and R.W. Guillery. *Exploring the Thalamus and Its Role in Cortical Function*. The MIT Press, second edi edition, 2006. [xv](#), [5](#), [6](#)
- [MO] Jonathan Mamou and Michael L. Oelze. *Quantitative Ultrasound in Soft Tissues*. Springer, New York. [22](#), [23](#), [24](#), [25](#), [26](#), [27](#), [32](#), [33](#), [34](#), [43](#)
- [OB13] Emily A. Olsen and Ansgar M. Brambrink. Anesthetic neurotoxicity in the newborn and infant. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 26(5):535–542, 2013. [3](#)
- [PSnRG16] Maurice M Pasternak, Ali Sadeghi-naini, Shawn M Ranieri, and Anoja Giles. High-frequency ultrasound detection of cell death: Spectral differentiation of different forms of cell death in vitro. *Oncoscience*, 3(September):275, 2016. [7](#)
- [RCDSC19] Marie Helene Roy-Cardinal, Francois Destrempes, Gilles Soulez, and Guy Cloutier. Assessment of Carotid Artery Plaque Components with

- Machine Learning Classification Using Homodyned-K Parametric Maps and Elastograms. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 66(3):493–504, 2019. [8](#)
- [RM14] Ivan Miguel Rosado-Mendez. *Advanced Spectral Analysis Methods for Quantification of Coherent Ultrasound Scattering: Applications in the Breast*. PhD thesis, University of Wisconsin-Madison, 2014. [xv](#), [xv](#), [xv](#), [20](#), [24](#), [26](#), [28](#), [47](#), [48](#), [49](#), [82](#)
- [RM19] Iván Miguel Rosado Mendez. *Temas Selectos en Física del Diagnóstico Médico: Introducción a la Física del Ultrasonido Médico Notas de clase*. UNAM. 2019. [xv](#), [xv](#), [15](#), [16](#), [17](#), [18](#)
- [RMNCM⁺19] Ivan M. Rosado-Méndez, Kevin K Noguchi, Laura Castañeda-Martinez, George Kirvassilis, Sophie H Wang, Francesca Manzella, Brant S Swiney, Kobe Masuoka, Saverio Capuano, Kevin G Brunner, Kristin Crosno, Quinton W Guerrero, Hayley Whitson, Ansgar Brambrink, Heather S Simmons, Andres F Mejia, James A Zagzebski, and Timothy J Hall. Neurobiology of Disease Quantitative ultrasound and apoptotic death in the neonatal primate brain. *Neurobiology of Disease*, 127(February):554–562, 2019. [xv](#), [49](#), [50](#), [51](#), [52](#), [84](#)
- [SDT⁺03] P.M. Shankar, Vishruta A. Dumane, George Thomas, Catherine W. Piccoli, John M Reid, Flemming Forsberg, and Barry B. Goldberg. Classification of breast masses in ultrasonic B scans using Nakagami and K distributions. *PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY*, 2229, 2003. [84](#)
- [Shu93] Gary A. Shung, K. Kirkcand Thieme. *Acoustic scattering theory applied to soft biological tissues*. CRC press, Boca Raton, FL., 1993. [15](#), [18](#), [19](#)

-
- [Sne09] Richard S. Snell. *Clinical Neuroanatomy*. Lippincott Williams & Wilkins, sevent edi edition, 2009. [xv](#), [3](#), [4](#)
- [Sus07] Elmore Susan. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol.*, 35(4):495–516, 2007. [xv](#), [1](#), [3](#)
- [TCK⁺17] Po-Hsiang Tsui, Chin-Kuo Chen, Wen-Hung Kuo, King-jen Chang, and Jui Fang. Small-window parametric imaging based on information entropy for ultrasound tissue characterization. *Nature Publishing Group*, pages 1–17, 2017. [22](#), [30](#), [44](#), [48](#), [80](#), [81](#)
- [TDK⁺19] An Tang, François Destrempes, Siavash Kazemirad, Julian Garcia-Duitama, Bich N. Nguyen, and Guy Cloutier. Quantitative ultrasound and machine learning for assessment of steatohepatitis in a rat model. *European Radiology*, 29(5):2175–2184, 2019. [8](#)
- [TKG⁺15] Isabelle Trop, Mona El Khoury, Louis Gaboury, Louise Allard, Boris Chayer, and Guy Cloutier. The Added Value of Statistical Modeling of Backscatter Properties in the Management of Breast Lesions at US 1. *Radiology*, 275(3), 2015. [8](#)
- [Tsu15] Po-Hsiang Tsui. Ultrasound Detection of Scatterer Concentration by Weighted Entropy . *Entropy*, 17:6598–6616, 2015. [xv](#), [28](#), [44](#), [46](#), [48](#), [62](#)
- [V95] Dutt V. *Statistical analysis of ultrasound echo envelope*. PhD thesis, Mayo Graduate School, 1995. [33](#)
- [Van09] Editor. Van Dongen AM. *Biology of the NMDA Receptor*. CRC Press/-Taylor & Francis, first edition, 2009. [3](#)
- [Wil47] Frank Wilcoxon. Probability Tables for Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics*, 3(3):119–122, 1947. [52](#)
-

BIBLIOGRAFÍA

- [Zho14] Zhaowei Zhou. Anaesthetics-Induced Neurotoxicity in Developing Brain: An Update on Preclinical Evidence. *Brain Sciences*, 4:136–149, 2014.

83