



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE FISICA

---

# Análisis de la Difusión y Curtosis Aparentes en Imágenes por Resonancia Magnética

---

Trabajo Especial de Grado como requisito para optar al  
Título de Licenciado en Física

Autor: Br. Gustavo Javier Quintero Marquina

Tutor: Dr. Miguel Martín Landrove

Cotutor: Dr. Misael Rosales

Mérida-Venezuela  
2019

*A mi familia.*

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Reconocimiento-No comercial- Compartir igual

# Agradecimientos

A mis padres Javier y Eribel, que sin su apoyo no hubiera llegado a donde estoy hoy.

A mi hermana Gabriela, espero algún día poder retribuirte todo la ayuda que me has dado.

A mis tíos Miguel y José, por siempre estar pendientes.

A mi tía Susana, por estar ahí en momentos clave.

Al Dr. Miguel Martín Landrove, por haber aceptado guiar este trabajo.

Al Dr. Misael Rosales, por sus consideraciones y sugerencias como cotutor.

Al Dr. Gerardo Ceballos y al Dr. Manuel Morocoima por haber aceptado ser jurados.

A todas aquellas personas que de alguna u otra manera me apoyaron y ayudaron de manera directa e indirecta a la elaboración y culminación de este trabajo.

www.bdigital.ula.ve

# Resumen

El procesamiento digital de imágenes médicas ha permitido pasar de un análisis cualitativo a un análisis cuantitativo de la información extraída del tejido u órgano en estudio a partir de éstas, logrando avances significativos en el estudio y la comprensión de diferentes procesos patológicos. Un ejemplo de esto se muestra en el presente trabajo; en el cual se emplean imágenes de resonancia magnética por difusión del cerebro de una persona sana, para comprender, evaluar y analizar la difusión y curtosis aparentes de las moléculas de agua dentro de este, específicamente en la materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo, comprobándose que dichos tejidos pueden ser diferenciados a través de los valores de difusión y curtosis aparente asociados a cada uno de ellos.

**Palabras claves:** Imagen de Resonancia Magnética, Cerebro, Difusión, Curtosis.

www.bdigital.ula.ve

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

# Índice general

<b>Introducción</b>	<b>5</b>
<b>1. Marco Teórico</b>	<b>6</b>
1.1. Imagen digital . . . . .	6
1.2. Imágenes médicas . . . . .	7
1.3. Imagen de resonancia magnética . . . . .	7
1.4. Equipo de resonancia magnética . . . . .	7
1.5. Resonancia magnética nuclear . . . . .	8
1.6. Descripción general de la IRM . . . . .	11
1.6.1. El vector de magnetización . . . . .	12
1.6.2. Perturbando el equilibrio dinámico: el campo de RF . . . . .	12
1.6.3. Retorno al equilibrio dinámico: relajación . . . . .	14
1.6.4. Ecuación de Bloch . . . . .	15
1.6.5. Detección de la señal del vector de magnetización . . . . .	16
1.6.6. Selección de corte o volumen . . . . .	17
1.6.7. Codificación de posición: el teorema $\mathbf{k}$ . . . . .	18
1.6.8. Control de las características de la imagen . . . . .	21
1.7. Difusión . . . . .	22
1.7.1. Difusión molecular . . . . .	23
1.7.2. El cuerpo humano . . . . .	24
1.7.3. Difusión molecular en el cuerpo humano . . . . .	25
1.7.4. Isotropía e anisotropía de la difusión molecular en el cuerpo humano . . . . .	25
1.7.5. Tensor sobre $\mathbb{R}^3$ . . . . .	26

1.7.6. Ecuación de Bloch-Torrey . . . . .	31
1.7.7. Curtosis . . . . .	36
<b>2. El Cerebro</b>	<b>38</b>
2.1. Anatomía del cerebro . . . . .	38
2.2. Las células nerviosas . . . . .	39
2.2.1. La neurona . . . . .	39
2.2.2. Las células gliales . . . . .	40
2.3. Materia gris y materia blanca . . . . .	41
2.3.1. Materia gris . . . . .	41
2.3.2. Materia blanca . . . . .	41
2.4. Líquido cefalorraquídeo . . . . .	41
<b>3. Metodología</b>	<b>43</b>
<b>4. Resultados y análisis</b>	<b>45</b>
Conclusiones y sugerencias	64
Funciones desarrolladas en MATLAB	66
Bibliografía	69

# Introducción

Las imágenes de resonancia magnética han dado un rápido crecimiento y desarrollo en la investigación del movimiento de las moléculas de agua dentro de los tejidos biológicos, cuyo principal uso ha sido la detección temprana de diferentes procesos patológicos que afectan este movimiento. La difusión molecular es el movimiento aleatorio de todas las moléculas (líquidas o gaseosas) dentro de un sistema a temperaturas por encima del cero absoluto, este movimiento está regido por un gradiente de concentración y puede ser descrito matemáticamente por una función de distribución de probabilidad del tipo gaussiana. En cualquier tejido biológico, las membranas celulares (barreras) y el espacio intra y extracelular (compartimientos) alteran la función de distribución de probabilidad de la difusión de las moléculas de agua. Existe una métrica estadística adimensional, que permite cuantificar cuando una función de distribución de probabilidad es o no gaussiana, a esta métrica se le conoce como curtosis. Recientemente, se ha demostrado cómo estimar en el cerebro la curtosis de la función de distribución de probabilidad de la difusión de las moléculas de agua, con modelos y métodos de ajuste de datos relativamente simples a partir de las imágenes de resonancia magnética por difusión. Estos modelos y métodos proveen información acerca de la complejidad y el entorno microestructural del tejido mostrado en la imagen. Todo esto ha abierto investigaciones para la cuantificación de las microestructuras del cerebro y las posibilidades en el desarrollo de nuevos marcadores para diferentes patologías. Estos avances en la adquisición de datos a partir de las imágenes por resonancia magnética motivó la realización del presente trabajo; con el fin de analizar la difusión y curtosis aparentes en tejidos, a través de un modelo que permitió la evaluación de estos parámetros, así como también comprender los métodos de ajuste de datos y procesamiento de imágenes médicas.

Para tal fin este trabajo se ha organizado en 4 capítulos. En el capítulo 1 se presentan las herramientas teóricas mínimas indispensables, para el análisis de la difusión y curtosis aparentes. En el capítulo 2 se describe la anatomía básica del cerebro (órgano de estudio). La metodología desarrollada se presenta en el capítulo 3 y los resultados y análisis obtenidos se presentan en el capítulo 4. Por último se dan las conclusiones obtenidas por este trabajo.

# Capítulo 1

## Marco Teórico

En la actualidad el diagnóstico clínico y estudio de ciertas patologías, no sería posible sin los avances en las técnicas de adquisición y visualización de las imágenes médicas, por lo que, el procesamiento digital de las imágenes médicas constituye, una de las líneas de generación de conocimiento fundamentales en la medicina actual; todo esto integrando la física, la matemática, la estadística y principios de la ingeniería. A continuación se presentan las herramientas teóricas mínimas indispensables, para el análisis de la difusión y curtosis aparentes en imágenes de resonancia magnética.

### 1.1. Imagen digital

Una imagen digital corresponde a un arreglo en tres o dos dimensiones (dependiendo si es una imagen cromática ó acromática), donde a cada elemento del arreglo se le denomina pixel y es un número entero que representa un valor de intensidad de color o nivel de gris [8]. Dependiendo del tipo de dato numérico (uint8, uint16...) al que pertenezca la imagen, se fija el intervalo de valores que toman los pixeles. Matemáticamente una imagen digital se define como:

**Definición 1.1.** Para cada  $n, m, l \in \mathbb{N}$  definimos  $I_n = \{1, \dots, n\}$ ,  $I_m = \{1, \dots, m\}$ ,  $I_l = \{1, 3\}$ . Un **arreglo de orden**  $n \times m \times l$  es una aplicación

$$f : I_n \times I_m \times I_l \longrightarrow \mathbb{N}$$
$$(i, j, k) \longrightarrow f(i, j, k) = a_{ijk}.$$

Denotaremos  $f = (a_{ijk})$  ó  $(a_{ijk})$  un arreglo de orden  $n \times m \times l$ .

Para el caso de una imagen digital del tipo uint8, se tienen las siguientes definiciones:

- Una **Imagen Digital Cromática** corresponde a un arreglo  $f = (a_{ijk})$  donde cada  $a_{ijk}$  es un número entero entre  $[0, 255]$  con  $k = [1, 2, 3]$  que representa una intensidad de un color primario (rojo, verde y azul).
- Una **Imagen Digital Acromática** corresponde a un arreglo  $f = (a_{ijk})$  donde cada  $a_{ijk}$  es un número entero entre  $[0, 255]$  con  $k = 1$  que representa una intensidad del color gris.

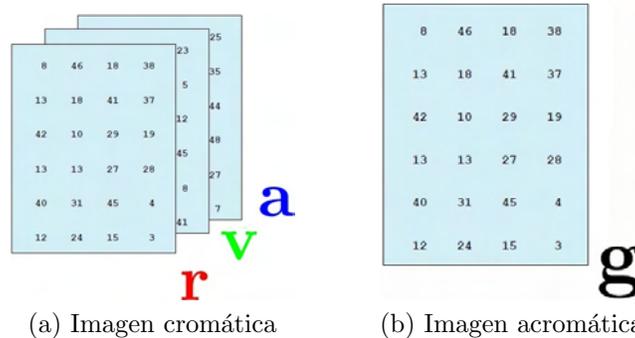


Figura 1.1: Representación de una imagen digital.

## 1.2. Imágenes médicas

Las imágenes médicas proveen información específica del cuerpo humano para identificar, diagnosticar o examinar determinadas patologías. Tienen diferentes métodos o técnicas de adquisición, dependiendo de la información que se quiera extraer de los órganos y tejidos en estudio. Entre estas técnicas se encuentra la imagen de resonancia magnética (IRM).

## 1.3. Imagen de resonancia magnética

La IRM es una imagen digital acromática, que refleja el comportamiento a gran escala, de los núcleos atómicos con propiedades magnéticas (en particular los núcleos de hidrógeno) en las moléculas de agua, grasas, proteínas... dentro de los órganos y tejidos, empleando el fenómeno físico de la resonancia magnética nuclear (RMN) [6].

## 1.4. Equipo de resonancia magnética

Un equipo de resonancia magnética es el responsable de la captación de las IRM. Está constituido por un conjunto de elementos, tales como un imán principal (comúnmente de

material superconductor), el cual genera un campo magnético externo con una magnitud entre [1,7] T, bobinas de radio frecuencias, bobinas de gradiente, antenas receptoras de radio frecuencias y computadoras que analizan las señales medidas para producir imágenes detalladas en 2D o 3D, con un gran nivel de precisión, que permite detectar o descartar alteraciones en los órganos o tejidos del cuerpo humano.

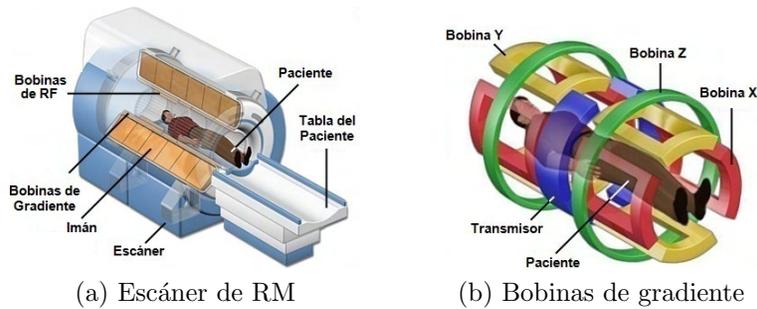


Figura 1.2: Equipo de RM.

## 1.5. Resonancia magnética nuclear

La RMN estudia el comportamiento de los núcleos atómicos con momento angular de giro o espín no nulo y momento magnético asociado, en un campo magnético externo [24]. El átomo de hidrógeno está constituido en su núcleo por un protón; por lo tanto, tiene un espín y un momento magnético no nulo. Debido a su abundancia en el cuerpo humano (en las moléculas de agua) es usualmente el elemento de interés en la IRM. Aunque el espín no puede ser explicado por la mecánica clásica (solo puede ser explicado correctamente combinando la teoría de relatividad especial, con la mecánica cuántica), ésta se emplea para entender el fenómeno físico de la RMN. Para un núcleo con momento angular de giro  $\mathbf{J}$  o espín y momento magnético  $\boldsymbol{\mu}$  asociado, se cumple la siguiente relación

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \mathbf{J}, \quad (1.1)$$

donde  $\mathbf{J}$  y  $\boldsymbol{\mu}$  poseen la misma dirección y  $\gamma$  es una constante conocida como radio giromagnético, cuyo valor depende del elemento al que pertenezca el núcleo. Además, el momento angular de giro o espín satisface

$$\frac{d\mathbf{J}}{dt} = \boldsymbol{\tau}, \quad (1.2)$$

donde  $\boldsymbol{\tau}$  es el torque neto externo actuando sobre el sistema estudiado. Cuando el núcleo se somete a un campo magnético externo  $\mathbf{B} = (0, 0, B_0)$ , se tiene que

$$\boldsymbol{\tau} = \boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B}, \quad (1.3)$$

y, asociado con las Ecs. (1.2) y (1.1), se obtiene

$$\frac{d\boldsymbol{\mu}}{dt} = \boldsymbol{\mu} \times \gamma \mathbf{B}. \quad (1.4)$$

La solución a esta ecuación es

$$\begin{aligned} \mu_x(t) &= \mu_x(0) \cos(\omega_0 t) + \mu_y(0) \sin(\omega_0 t) \\ \mu_y(t) &= -\mu_x(0) \sin(\omega_0 t) + \mu_y(0) \cos(\omega_0 t) \\ \mu_z(t) &= \mu_z(0), \end{aligned} \quad (1.5)$$

con

$$\omega_0 = \gamma B_0. \quad (1.6)$$

Las constantes  $\mu_x(0)$ ,  $\mu_y(0)$ , y  $\mu_z(0)$  son los valores de las componentes para  $t = 0$ . Teniendo en cuenta que

$$\begin{aligned} \mu_{xy}(t) &= \mu_x(t) + i\mu_y(t) \\ \mu_{xy}(0) &= \mu_x(0) + i\mu_y(0), \end{aligned}$$

la componente transversal puede reescribirse como

$$\mu_{xy}(t) = \mu_{xy}(0)e^{-i\omega_0 t}. \quad (1.7)$$

Las Ecs. (1.5) y (1.7) muestran que la componente transversal de  $\boldsymbol{\mu}$  rota alrededor del eje-z, con una frecuencia angular  $\omega_0$  conocida como *frecuencia natural* o *frecuencia de Larmor*, y la componente longitudinal o componente-z es independiente del tiempo. Por lo tanto, el movimiento de  $\boldsymbol{\mu}$  es una precesión alrededor del eje-z con una frecuencia de precesión  $\omega_0$  (Figura 1.3).

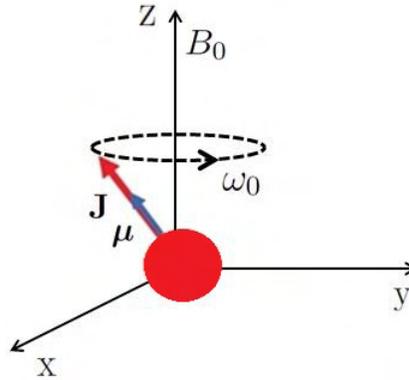


Figura 1.3: Movimiento de precesión de una partícula con momento angular  $\mathbf{J}$  y momento magnético asociado  $\boldsymbol{\mu}$ , en un campo magnético externo de magnitud  $B_0$ .

Por otro lado, la energía asociada a este sistema es la energía potencial

$$E = -\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{B} = -\mu B_0 \cos(\theta) = -\gamma J B_0 \cos(\theta). \quad (1.8)$$

En la mecánica clásica,  $J$  y  $\theta$  pueden tomar cualquier valor, de este modo la Ec. (1.8) implica que no hay restricciones sobre los valores de energía permitidos para el núcleo. Como se mencionó anteriormente, la descripción clásica es incorrecta, la mecánica cuántica predice que los valores de energía están cuantizados, y restringidos por

$$E = -m\gamma\hbar B_0, \quad (1.9)$$

con  $m = -j, -j + 1, \dots, j - 1, j$ . La constante  $j$  es el número cuántico de espín. Dependiendo del número de protones y neutrones en el núcleo, su valor puede ser  $0, 1/2, 1, 3/2, \dots$ . Para los núcleos de hidrógeno el valor de espín es  $j = 1/2$ . Por lo tanto, existen dos valores o estados posibles de energía que éstos pueden adoptar (efecto Zeeman),

$$\begin{aligned} E_{\uparrow} &= -\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0 \\ E_{\downarrow} &= \frac{1}{2}\gamma\hbar B_0. \end{aligned} \quad (1.10)$$

Los dos estados posibles de energía son llamados “*spin up*” ( $\uparrow$ ) y “*spin down*” ( $\downarrow$ ). El estado de “*spin up*” tiene el nivel más bajo de energía y preferentemente estará ocupado, pero la mecánica cuántica prohíbe que todos los núcleos ocupen este estado. Un núcleo en estado  $E_{\uparrow}$  puede cambiar al estado  $E_{\downarrow}$  por absorción de un fotón con energía igual a

$$E_{\downarrow} - E_{\uparrow} = \hbar\gamma B_0. \quad (1.11)$$

Por lo tanto, cuando el núcleo absorbe la energía de un fotón, que tiene una frecuencia de oscilación que coincide con su frecuencia natural de precesión, ocurre el *fenómeno de la resonancia* [24]. Lo que implica que, para que se produzca el fenómeno de la resonancia, un fotón con energía  $E = \hbar\omega_{RF}$  debe cumplir que

$$\omega_{RF} = \gamma B_0 \quad (1.12)$$

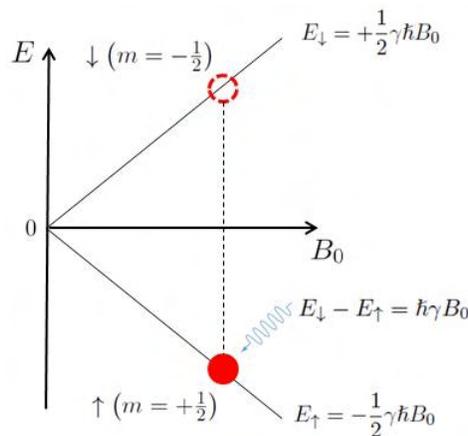


Figura 1.4: Efecto Zeeman para una partícula con espín  $j = 1/2$ . En presencia de un campo magnético externo independiente del tiempo de magnitud  $B_0$ , la partícula puede ocupar dos estados de energía diferentes, el estado “*spin up*” ( $\uparrow$ ) y el estado “*spin down*” ( $\downarrow$ ). La diferencia entre los estados de energía es proporcional a  $B_0$ .

## 1.6. Descripción general de la IRM

La IRM es un proceso de toma de imágenes por secciones, donde la sección en estudio esta formada por un conjunto de cortes consecutivos y cada corte se subdivide en filas y columnas de elementos de volumen individuales, denominados voxeles. Además, cada corte tiene una imagen asociada. Cada imagen es un conjunto de señales de radiofrecuencia (RF), que son emitidas por el órgano y tejido en estudio durante el proceso de adquisición de la misma. La fuente de las señales de RF, es inducida mediante la magnetización que se produce en el tejido, cuando el paciente se coloca en un campo magnético externo y la magnetización del tejido depende de la presencia de átomos de hidrógeno en él.

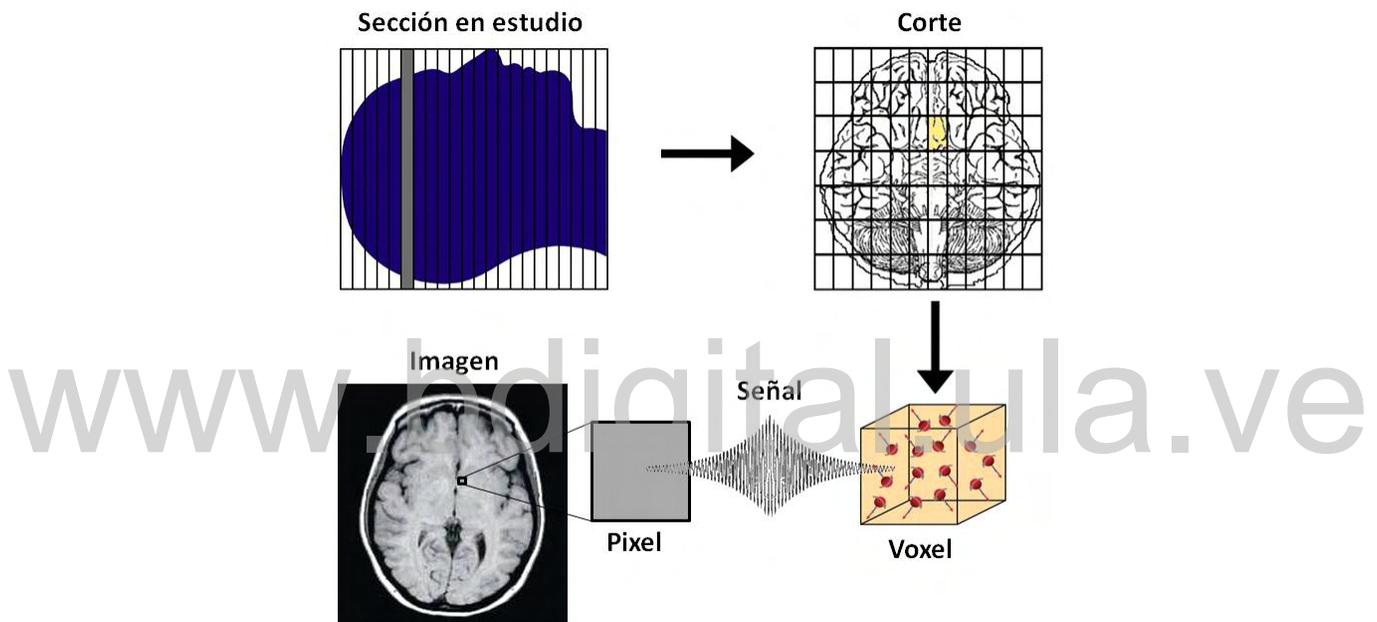


Figura 1.5: Formación de una IRM [21].

El contraste en la imagen, depende de la característica física específica del órgano y tejido que se este estudiando, y su visualización depende de como se modifique el campo magnético durante el proceso de adquisición de la imagen. Estas características físicas especificas se pueden clasificar en:

- Características magnéticas de los tejidos,  $T_2$ ,  $T_1$  y  $\rho$ .
- Movimiento de fluidos, flujo vascular, perfusión y difusión.
- Efectos espectroscópicos relacionados con la estructura molecular del órgano y tejido en estudio.

### 1.6.1. El vector de magnetización

En la IRM, cada pixel de la imagen representa a un elemento de volumen perteneciente a un corte del tejido u órgano en estudio, este elemento de volumen es denominado voxel y contiene una gran cantidad de átomos de hidrógeno. Por lo tanto, en cada voxel, existe una gran cantidad de espines cuyo comportamiento se modela con un vector de magnetización neta, el cual representa la suma de todos los momentos magnéticos individuales dentro de éste.

En equilibrio dinámico, cada voxel tiene un vector macroscópico de magnetización  $\mathbf{M}_0$ , esto es

$$\mathbf{M}_0 = \sum_{i=1}^{n_s} \boldsymbol{\mu}_i. \quad (1.13)$$

Cuanto mayor sea el campo magnético externo, mayor será el vector de magnetización neta. La distribución estadística de un gran número de espines, indica que éstos tienen componentes transversales en todas las posibles direcciones en el plano-xy. En promedio, la suma de todas estas componentes es cero, por lo tanto, el vector de magnetización neta no tiene componente-xy en equilibrio dinámico, así

$$\mathbf{M}_0 = (0, 0, M_0). \quad (1.14)$$

Además, se puede demostrar que la magnetización macroscópica neta precesa alrededor del eje del campo magnético externo, porque  $\mathbf{M}_0$  satisface la Ec. (1.4):

$$\frac{d\mathbf{M}_0}{dt} = \mathbf{M}_0 \times \gamma \mathbf{B}. \quad (1.15)$$

Para establecer una relación directa entre la magnetización del voxel y el valor de la intensidad del pixel, se debe medir la magnetización en el voxel, pero la medición directa de la componente longitudinal de  $\mathbf{M}_0$  es imposible por razones técnicas. Solamente la componente transversal puede ser medida. Para medir la componente transversal de  $\mathbf{M}_0$  se emplea el efecto de la resonancia, perturbando el equilibrio, al aplicar una onda electromagnética de RF.

### 1.6.2. Perturbando el equilibrio dinámico: el campo de RF

Al aplicar una onda electromagnética de RF con la energía apropiada Ec. (1.11), el vector de magnetización neta adquiere una componente transversal, debido al cambio en la distribución de los niveles de energía por parte de los núcleos de hidrógeno presentes en el voxel, a causa de la absorción de la onda de RF. La componente magnética de la onda electromagnética de RF es  $\mathbf{B}_1$ ; dentro de un marco de referencia estacionario, esta puede ser escrita como

$$\mathbf{B}_1(t) = B_1(\cos(\omega_0 t), -\sin(\omega_0 t), 0). \quad (1.16)$$

La componente longitudinal de  $\mathbf{B}_1(t)$  es cero y la componente transversal esta dada por

$$B_{1_{xy}}(t) = B_1 \cos(\omega_0 t) - iB_1 \sin(\omega_0 t) = B_1 e^{-i\omega_0 t}.$$

El vector de magnetización neta en condiciones de no equilibrio se denota por  $\mathbf{M}$ . Con  $\mathbf{M}_0$  reemplazado por  $\mathbf{M}$  y  $\mathbf{B}$  por  $\mathbf{B} + \mathbf{B}_1(t)$ , la Ec. (1.15) se convierte en

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \mathbf{M} \times \gamma(\mathbf{B} + \mathbf{B}_1(t)). \quad (1.17)$$

Para encontrar el movimiento de  $\mathbf{M}$ , se cambia a un marco de referencia rotacional con frecuencia angular  $\omega_0$ . Ahora, el campo efectivo percibido por  $\mathbf{M}$  es el campo estacionario  $\mathbf{B}_1$ . Consecuentemente,  $\mathbf{M}$  precesa sobre  $\mathbf{B}_1$  con una frecuencia de precesión

$$\omega_1 = \gamma B_1. \quad (1.18)$$

El ángulo entre el eje-z y  $\mathbf{M}$  es llamado ángulo de giro  $\alpha$ :

$$\alpha = \int_0^t \gamma B_1 d\tau = \gamma B_1 t = \omega_1 t. \quad (1.19)$$

Existen dos ángulos de giro importantes para el proceso de medición de la magnetización neta, estos ángulos son producto de dos tipos de pulsos de RF:

- El pulso de  $90^\circ$  lleva a  $\mathbf{M}$  a lo largo del eje- $y'$ , es decir

$$\mathbf{M} = (0, M_0, 0). \quad (1.20)$$

- El pulso de  $180^\circ$  o inversión hace rotar a  $\mathbf{M}$  en el eje-z negativo.

$$\mathbf{M} = (0, 0, -M_0). \quad (1.21)$$

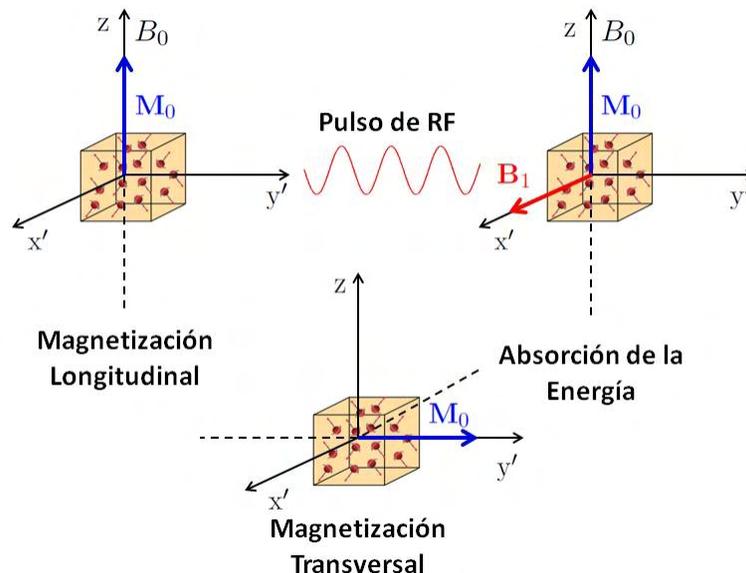


Figura 1.6: Perturbación del vector de magnetización neta de un voxel con un pulso de RF de  $90^\circ$ .

### 1.6.3. Retorno al equilibrio dinámico: relajación

Cuando el campo de RF es apagado, el sistema retorna a su equilibrio dinámico. La componente transversal retorna a cero, y la componente longitudinal se convierte nuevamente en  $M_0$ . Este retorno al equilibrio esta gobernado por dos constantes de tiempos, llamadas *tiempos de relajación*.

El decaimiento de la magnetización transversal a cero, se debe a que cada núcleo de hidrógeno experimenta un campo magnético ligeramente diferente debido a su entorno químico, es decir, estos núcleos pueden pertenecer a diferentes moléculas, tales como  $H_2O$ ,  $-OH$ ,  $-CH_3$ ... Como resultado de estas interacciones llamadas “*spin-spin*”, los espines rotan a frecuencias angulares ligeramente diferentes, que resulta en una perdida de la fase coherente (defasaje) y una disminución de la componente transversal  $M_{xy}$ . Este proceso es descrito por un modelo de primer orden, dado por

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2} \sin \alpha. \quad (1.22)$$

La constante de tiempo  $T_2$  es llamada *tiempo de relajación spin-spin*.

El retorno de la magnetización longitudinal, es el resultado de la interacción de los espines con el “*lattice*” (macromoléculas circundantes), ha este proceso se le conoce como relajación “*spin-lattice*” y es un fenómeno de transferencia de energía. La energía transferida al *lattice* causa un incremento en las vibraciones de las moléculas circundantes, que son transformadas en calor. Luego de esta transferencia de energía, los espines retornan a su estado de baja energía, y la componente longitudinal de la magnetización neta aumenta hasta su valor de equilibrio. Nuevamente, el proceso puede ser descrito por un modelo de primer orden, y esta gobernado por una constante de tiempo  $T_1$  llamada *tiempo de relajación spin-lattice*, esto es

$$M_z(t) = M_0 e^{-t/T_1} \cos \alpha + M_0 (1 - e^{-t/T_1}). \quad (1.23)$$

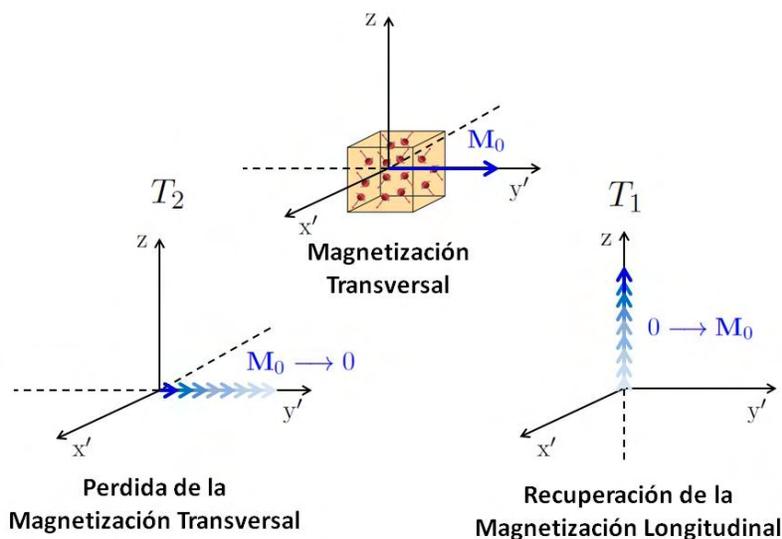


Figura 1.7: Recuperación de la magnetización longitudinal.

Por lo tanto, la capacidad de la IRM para distinguir entre diferentes tipos de tejido, se basa en el hecho de que diferentes tejidos, tanto normales como patológicos, se magnetizarán a diferentes niveles o cambiarán sus niveles de magnetización, es decir, se relajarán a diferentes velocidades (características magnéticas de los tejidos) [21].

#### 1.6.4. Ecuación de Bloch

En 1946, Bloch [4] formuló un conjunto de ecuaciones que describen el comportamiento de la magnetización neta en un campo magnético externo  $\mathbf{B}$  bajo la influencia de pulsos de RF. Modificó la Ec. (1.15) para tener en cuenta la observación de que la magnetización neta se “relaja” a valores de equilibrio después de la aplicación de pulsos de RF. Bloch asumió que esta relajación ocurre a lo largo del eje-z y en el plano-xy a diferentes velocidades, siguiendo un modelo de primer orden. En un marco de referencia estacionario, este modelo es

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \mathbf{M} \times \gamma\mathbf{B} - \begin{pmatrix} -\frac{1}{T_2} & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{T_2} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{T_1} \end{pmatrix} \mathbf{M} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{M_0}{T_1} \end{pmatrix}, \quad (1.24)$$

donde sus componentes son

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \gamma M_y B_0 - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= -\gamma M_x B_0 - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \frac{M_0 - M_z}{T_1}, \end{aligned} \quad (1.25)$$

y cuya funciones solución son

$$\begin{aligned} M_x(t) &= e^{-t/T_2} (M_x(0) \cos \omega_0 t + M_y(0) \sin \omega_0 t) \\ M_y(t) &= e^{-t/T_2} (M_y(0) \cos \omega_0 t - M_x(0) \sin \omega_0 t) \\ M_z(t) &= M_z(0) e^{-t/T_1} + M_0 (1 - e^{-t/T_1}), \end{aligned} \quad (1.26)$$

reescribiendo la componente transversal, se obtiene

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) e^{-t/T_2} e^{-i\omega_0 t} \quad (1.27)$$

$$M_z(t) = M_z(0) e^{-t/T_1} + M_0 (1 - e^{-t/T_1}). \quad (1.28)$$

Cambiando a un marco de referencia rotacional e inmediatamente después de un pulso de RF de  $90^\circ$ , es decir, cuando  $M_{xy}(0) = M_0 \sin \alpha$  y  $M_z(0) = M_0 \cos \alpha$ , de las Ecs. (1.27) y (1.28) se obtienen las Ecs. (1.22) y (1.23).

### 1.6.5. Detección de la señal del vector de magnetización

Un dipolo magnético cuya posición varía con el tiempo, puede inducir una corriente alterna en una bobina (Ley de Inducción de Faraday). En el fenómeno de relajación para un pulso de  $90^\circ$ , la componente transversal del vector de magnetización neta en cada voxel, rota en sentido horario con frecuencia de precesión en el marco de referencia estacionario. Esto puede ser visto como un dipolo magnético, cuya posición varía con el tiempo, por lo tanto, puede inducir una corriente alterna en una bobina colocada en el plano-xy, midiendo así la magnetización. Un detector en cuadratura se utiliza para realizar esta medición. Como se ilustra en la Figura 1.8, las bobinas detectan las señales  $s_x(t)$  y  $s_y(t)$ , respectivamente

$$\begin{aligned} s_x(t) &= M_0 e^{-t/T_2} \cos(-\omega_0 t) \\ s_y(t) &= M_0 e^{-t/T_2} \sin(-\omega_0 t). \end{aligned} \quad (1.29)$$

En notación compleja, se tiene que

$$s(t) = s_x(t) + i s_y(t) = M_0 e^{-t/T_2} e^{-i\omega_0 t}. \quad (1.30)$$

Esta es la señal de la magnetización en el marco de referencia estacionario. Para la descripción en el marco de referencia rotacional la Ec. (1.30) se convierte en

$$s(t) = M_0 e^{-t/T_2}. \quad (1.31)$$

En el intervalo de tiempo que se tarda en aplicar un nuevo pulso, conocido como *tiempo de repetición* (TR), la componente longitudinal del vector de magnetización neta toma un valor, que se modela a partir la Ec. (1.23), como

$$M_z(TR) = M_0 (1 - e^{-TR/T_1}). \quad (1.32)$$

Al aplicar el nuevo pulso de  $90^\circ$ , la señal medida de la magnetización se expresa como

$$s(t) = M_0 (1 - e^{-TR/T_1}) e^{-t/T_2}. \quad (1.33)$$

Esta señal depende de la cantidad de núcleos de hidrógeno  $M_0$ , de la magnitud del campo magnético externo  $B_0$ , de los tiempos de relajación  $T_1$ ,  $T_2$ , del TR y del momento  $t$  de la medición. Nótese que  $M_0$ ,  $T_1$  y  $T_2$  son parámetros dependientes del tejido, mientras que  $B_0$ , TR y  $t$  son parámetros dependientes del sistema o del operador del mismo. La Ec. (1.33) se verifica para un pulso de  $90^\circ$ . Para ángulos de giro más pequeños debe ser modificada y también depende de  $\alpha$ , un parámetro adicional dependiente del operador.

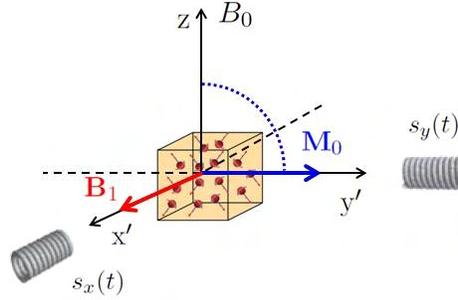


Figura 1.8: Detección de la magnetización transversal.

La señal  $s(t)$  no contiene información posicional, es decir, la Ec. (1.33) no permite diferenciar la señal perteneciente a una sección o corte en particular del cuerpo humano. Para precisar esto, se emplean las bobinas de gradiente del equipo de resonancia magnética.

### 1.6.6. Selección de corte o volumen

Para obtener la señal de un corte en particular del cuerpo humano perpendicular al eje  $z$  (bloque transversal), se superpone un campo magnético que varía linealmente con éste sobre el campo magnético principal  $\mathbf{B}$ . Esto es, lo que se conoce como un *gradiente de campo magnético lineal*, en notación

$$\mathbf{G} = (G_x, G_y, G_z) = \left(0, 0, \frac{\partial B_z}{\partial z}\right), \quad (1.34)$$

donde  $G_z$  es la amplitud constante del gradiente de selección de corte. El valor del campo magnético superpuesto es 1000 veces más pequeño que el valor del campo magnético principal. Al aplicar este gradiente, se ve afectada la frecuencia de precesión de los espines, por lo tanto la frecuencia de Larmor Ec. (1.6) es ahora

$$\omega(z) = \gamma(B_0 + G_z z). \quad (1.35)$$

Un corte o bloque del cuerpo humano con espesor  $\Delta z$ , contiene un conjunto de espines que precesan en un rango bien definido de frecuencias

$$\Delta\omega = \gamma G_z \Delta z, \quad (1.36)$$

alrededor de  $\gamma B_0$ . Situando el centro del corte en la posición  $z_0$ , se aplica un pulso de RF con un ancho de banda de  $BW = \Delta\omega$  centrado alrededor de la frecuencia  $\gamma(B_0 + G_z z_0)$  para excitar a los espines contenidos dentro del corte  $\Delta z$ . Esto asegura que si aplicamos un pulso de RF con las especificaciones dadas, solo los espines que se encuentran en el intervalo  $\Delta z$  comenzaran a resonar, por lo que estos serán los únicos que generen una señal. Note

que cambiando la frecuencia central del pulso de RF, se selecciona un corte en una posición espacial diferente. El ancho o grosor del corte seleccionado es

$$\Delta z = \frac{\Delta\omega}{\gamma G_z} = \frac{BW}{\gamma G_z}, \quad (1.37)$$

lo cual muestra que el ancho del corte o bloque es proporcional al ancho de banda del pulso de RF e inversamente proporcional, al gradiente en la dirección del corte o volumen seleccionado (Figura 1.9).

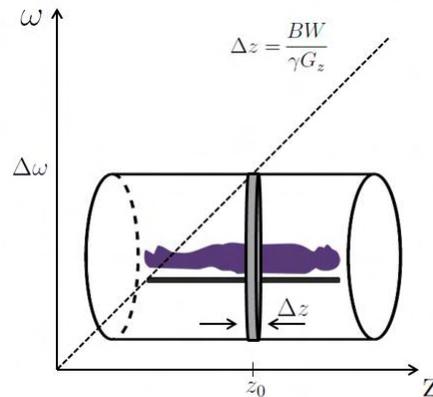


Figura 1.9: Selección de corte.

Una vez seleccionado el corte, ¿cómo distinguir la señal correspondiente a cada voxel del mismo?.

### 1.6.7. Codificación de posición: el teorema k

Para poder localizar y distinguir la señal perteneciente a cada voxel del corte, se aplican dos nuevos gradientes de campo magnético, denominados *gradiente de codificación de fase* y *gradiente de codificación de frecuencia*.

Al visualizar el corte como una matriz en el plano-xy, donde cada elemento de la matriz representa un voxel, el resultado de aplicar el gradiente de codificación de fase, permite diferenciar la señal por fila ó columna dependiendo de la dirección donde se aplicó el gradiente en el plano-xy (eje-y ó eje-x, respectivamente); porque el vector de magnetización neta perteneciente a cada voxel experimenta un desfase gradual en el eje donde se aplicó el gradiente. Por lo tanto, se puede distinguir la señal de cada fila o columna del corte según su fase. Ahora dentro de cada señal con fase diferente (la señal perteneciente a una fila o columna). ¿Cómo diferenciar la señal de cada voxel?. Esta se obtiene con el gradiente de codificación de frecuencia; el cual varía gradualmente la frecuencia de precesión de la magnetización neta en cada voxel, en la dirección faltante en el plano-xy. Por lo tanto, cada voxel ahora tiene asociado una señal con una fase y frecuencia única, lo que permite localizarlo y distinguirlo

dentro del corte. Este proceso se repite, según el número de filas ó columnas del corte para medir la señal de cada uno de sus elementos.

Ahora, ¿cómo se reconstruye la imagen a partir de la señal medida?. Después de un pulso de RF de  $90^\circ$ , la componente transversal del vector de magnetización neta en el marco de referencia rotacional, para cualquier voxel dentro del corte, ubicado en la posición  $(x, y)$  es (Ec.(1.33))

$$M_{xy}(x, y, t) = M_0(x, y)(1 - e^{-TR/T_1})e^{-t/T_2}. \quad (1.38)$$

Sea  $\mathbf{r} = (x, y, z)$  el vector posición y  $\rho(x, y, z)$  la función de densidad de magnetización neta que es proporcional a la densidad de espines en  $(x, y, z)$  al tiempo  $t = 0$ . Si un gradiente de campo magnético  $\mathbf{G}$  es aplicado a un tiempo  $t = TE$  (tiempo de codificación) la componente transversal de la magnetización neta gira a una frecuencia temporal que difiere con  $\mathbf{r}$

$$\omega(\mathbf{r}, t) = \gamma \mathbf{G}(t) \cdot \mathbf{r}(t), \quad (1.39)$$

la señal medida es

$$s(t) = \int \int \int \rho(x, y, z)(1 - e^{-TR/T_1})e^{-t/T_2}e^{-i\gamma \int_0^t \mathbf{G}(\tau)\mathbf{r}(\tau)d\tau} dx dy dz. \quad (1.40)$$

La cual es equivalente a la Transformada de Fourier, es decir,

$$s(t) = \mathcal{F}\{(x, y, z)\}(k_x, k_y, k_z). \quad (1.41)$$

En efecto, si  $\mathbf{k}(t)$  esta definido como

$$\mathbf{k}(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t \mathbf{G}(\tau)d\tau, \quad (1.42)$$

y definimos la densidad ponderada de espín por

$$\rho^*(x, y, z) = \rho(x, y, z)(1 - e^{-TR/T_1})e^{-TE/T_2}, \quad (1.43)$$

donde  $\rho^*(x, y, z)$  para cumplir con la definición de la Transformada de Fourier, debe ser independiente del tiempo, es decir,  $e^{-t/T_2}$  debe ser constante. Por lo tanto,  $e^{-t/T_2} = e^{-TE/T_2}$  ya que para  $t = TE$ , la constante  $T_2$  de relajación no influye durante el período de medición de la señal. Así, la Ec. (1.40) puede ser reescrita como

$$s(\mathbf{k}) = \mathcal{F}\{\rho^*(x, y, z)\}(k_x, k_y, k_z) = \int \int \int \rho^*(x, y, z)e^{-2\pi i(\mathbf{k}\cdot\mathbf{r})} dx dy dz. \quad (1.44)$$

Este modelo de la señal es válido si se considera que los espines no están en movimiento, es decir, cuando  $\mathbf{r}(t) = \mathbf{r}$ , ya que el movimiento de estos produce pérdida de la señal.

Una vez medidas todas las señales de los voxeles pertenecientes al corte de la sección en estudio, se dice que se han recogido todos los datos en el espacio de Fourier (o espacio- $\mathbf{k}$ ), al

tomar la inversa de la Transformada de Fourier a estos datos, se produce la reconstrucción de la imagen  $\rho^*(x, y, z)$ , esto es

$$\rho^*(x, y, z) = \mathcal{F}^{-1}\{s(\mathbf{k})\} = \int \int \int s(\mathbf{k}) e^{2\pi i(\mathbf{k}\cdot\mathbf{r})} dx dy dz. \quad (1.45)$$

La imagen  $\rho^*(x, y, z)$  representa el ponderado (o promedio) de la distribución de densidad de espín en el corte o volumen seleccionado. Por lo tanto, las IRM no son imágenes de densidad de protones “puras” pero representa una densidad de protones ponderada que depende sobre los parámetros dependientes del tejido  $T_1$  y  $T_2$ , y los parámetros dependientes del operador TR y TE.

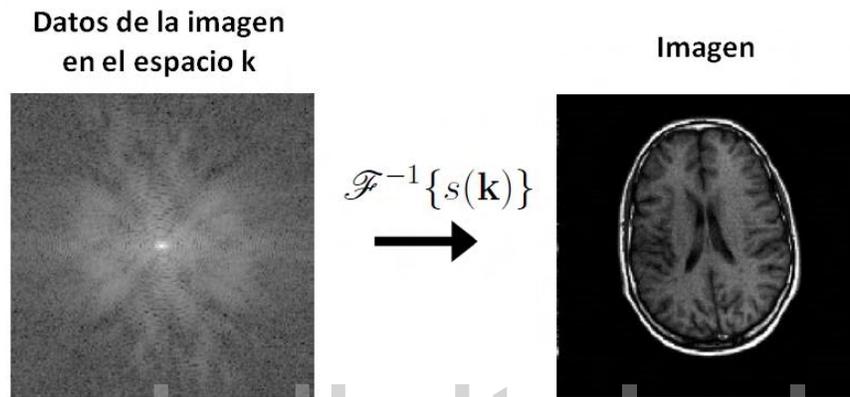
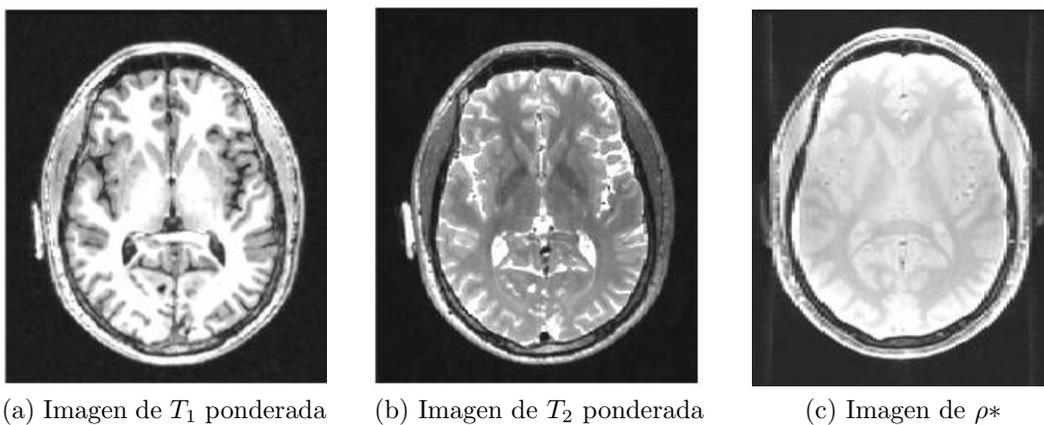


Figura 1.10: Relación entre los datos de la imagen en el espacio k y la IRM.

Si el proceso de medición se efectúa para un valor corto de TR, la imagen obtenida se llama  $T_1$  ponderada. Si se elige un valor alto de TE, la imagen es  $T_2$  ponderada. Un largo TR y un corto TE da una imagen de  $\rho^*$  o una imagen de densidad de protones ponderada.



(a) Imagen de  $T_1$  ponderada

(b) Imagen de  $T_2$  ponderada

(c) Imagen de  $\rho^*$

Figura 1.11: Imágenes asociadas a las características magnéticas de los tejidos para un mismo corte.

### **1.6.8. Control de las características de la imagen**

No todos los tipos de estudios clínicos requieren imágenes con las mismas características. Por lo tanto, se debe emplear un protocolo de imagen en el que el proceso de adquisición se optimice para un requisito clínico específico.

El operador de un equipo de RM tiene el control sobre las características físicas y la calidad de las imágenes que se producen. Cada una de estas características se ve afectada por una combinación de los factores que componen el protocolo de adquisición de la misma. Es así que las características básicas de la calidad de una IRM vienen dadas por:

#### **1.6.8.1. Sensibilidad al contraste**

La sensibilidad al contraste es la capacidad de un protocolo de adquisición de imagen, para producir una imagen de objetos o tejidos del cuerpo que tienen diferencias físicas relativamente pequeñas o contrastes inherentes. Una de las principales ventajas de la IRM es que tiene una alta sensibilidad al contraste para visualizar las diferencias entre los tejidos del cuerpo; es decir, tiene la capacidad de representar una amplia variedad de características físicas. Aunque la IRM tiene una alta sensibilidad al contraste en relación con la mayoría de las otras modalidades de imagen, debe optimizarse para cada estudio clínico. Esto incluye la selección de las características o fuentes de contraste que se deben tomar en cuenta, y luego ajustar los factores del protocolo para que se optimice la sensibilidad a esa característica específica.

#### **1.6.8.2. Detalle**

Una particularidad distintiva de cada modalidad de imagen es su capacidad para visualizar pequeños objetos y estructuras dentro del cuerpo. La visibilidad de los detalles anatómicos, denominada resolución espacial, está limitada por el desenfoque que se produce durante el protocolo de adquisición. Todos los métodos de imágenes médicas producen imágenes con alguna borrosidad, pero no en la misma medida.

#### **1.6.8.3. Ruido**

El ruido es todo aquello en un conjunto de datos, señal, imágenes o información en general, que no es de interés (se decide que “no es de interés” o es irrelevante), y/o degrada o distorsiona la señal (datos) de interés, la contamina, y/o impide o limita el estudio o uso de tal información (estorba).

El ruido en una imagen reduce su calidad, especialmente al limitar la visibilidad de los objetos de bajo contraste y las diferencias entre los tejidos. La mayoría del ruido en las IRM es el resultado de señales de RF aleatorias y no deseadas, medidas del cuerpo del paciente.

#### 1.6.8.4. Artefactos

Los artefactos son objetos indeseables, como rayas y manchas que aparecen en las imágenes, y estos no representan directamente una estructura anatómica. Por lo general, se producen por ciertas interacciones de las funciones del cuerpo o por el movimiento del paciente durante el proceso de adquisición de la imagen.

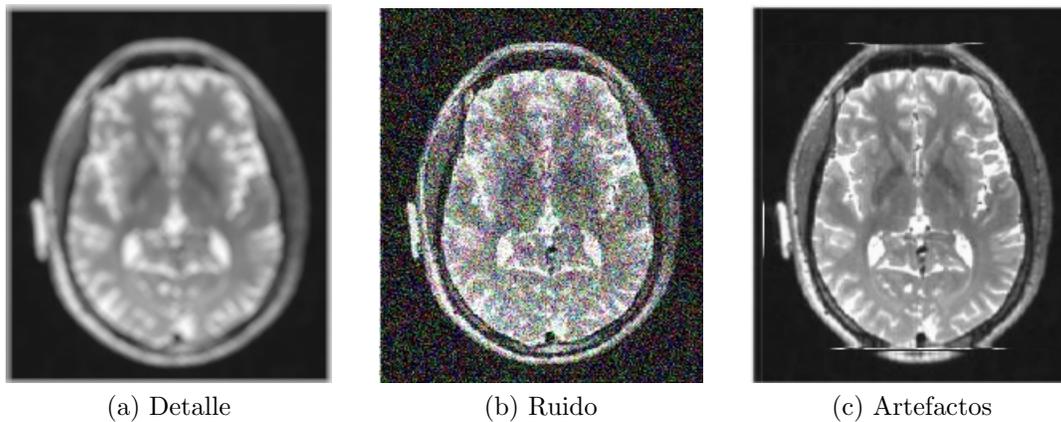


Figura 1.12: Algunas características en la calidad de la IRM.

#### 1.6.8.5. Resolución espacial

Hace referencia a la cantidad de píxeles en la imagen y juega un papel importante en la determinación tanto del detalle como del ruido.

Las IRM de interés en este trabajo, son aquellas en la que el contraste depende de la característica física del movimiento de fluidos, específicamente del movimiento debido al proceso de difusión.

### 1.7. Difusión

La difusión es el transporte masivo dentro de un sistema de una cierta propiedad característica (energía, momentum, concentración, carga eléctrica...) debido a su desviación del equilibrio en una determinada región del mismo. De tal manera que la densidad de dicha propiedad busca un estado de equilibrio haciéndose uniforme sobre todo el volumen del sistema [15].

Dentro de los procesos de difusión, es de interés el proceso de difusión molecular, descrito por las leyes de Fick y la teoría de Einstein para el movimiento Browniano.

### 1.7.1. Difusión molecular

La difusión molecular, es el movimiento aleatorio de todas las moléculas (líquidas o gaseosas) a temperaturas por encima del cero absoluto. Este movimiento aleatorio esta regido por un gradiente de concentración, esto es, las moléculas se mueven dentro de un medio, desde una región de mayor concentración a una región de menor concentración. La tasa de cambio de este movimiento es una función dependiente de la temperatura, la viscosidad del fluido y la masa de las moléculas. Una vez que las concentraciones son iguales, las moléculas continúan moviéndose, pero como no hay gradiente de concentración, el proceso de difusión molecular ha cesado y es gobernado por el proceso de auto-difusión, originado por la energía cinética de las moléculas. El resultado de la difusión es una mezcla gradual de material tal que la distribución de moléculas es uniforme en todo el medio. Puesto que las moléculas están todavía en movimiento, pero se ha establecido un equilibrio, el resultado final de la difusión molecular se llama “equilibrio dinámico”. En un medio con una temperatura uniforme, sin fuerzas externas que actúen sobre las moléculas, el proceso de difusión resultará en una mezcla uniforme [19]. La difusión molecular se describe matemáticamente utilizando las leyes de Fick.

$$\mathbf{J} = -D\nabla C \quad (1.46)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla C), \quad (1.47)$$

donde

- $\mathbf{J}$ : Es la densidad de flujo molecular.
- $D$ : Es el coeficiente de difusión.
- $C$ : Es la concentración molecular.

En 1905 Einstein [7] propone una función solución a la Ec. (1.47) para el caso unidimensional, esta es

$$f(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}}, \quad (1.48)$$

la función  $f(x, t)$  es un función de distribución de probabilidad (FDP) gaussiana, que modela el proceso de la difusión molecular como una “caminata aleatoria”. Einstein demostró que en una dimensión, el desplazamiento cuadrático medio de una partícula, coincide con la varianza de la función solución, esto es

$$\langle x^2(t) \rangle = \sigma^2 = 2Dt, \quad (1.49)$$

donde

- $\langle x^2(t) \rangle$ : Es el desplazamiento cuadrático medio de una partícula en una dimensión.
- $D$ : Es el coeficiente de difusión.

- $t$ : Es el tiempo del desplazamiento.

Para obtener el desplazamiento promedio de la partícula, se toma la raíz cuadrada a la Ec. (1.49), así

$$\langle x(t) \rangle = \sigma = \sqrt{2Dt}. \quad (1.50)$$

En tres dimensiones la Ec. (1.48) puede ser escrita como

$$f(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi Dt)^3}} e^{-\left(\frac{|\mathbf{r}|^2}{4Dt}\right)} = \frac{1}{\sqrt{(4\pi Dt)^3}} e^{-\left(\frac{x^2+y^2+z^2}{4Dt}\right)} \quad (1.51)$$

y para este caso se tiene que

$$\langle \mathbf{r}(t) \rangle = \sqrt{6Dt} \quad (1.52)$$

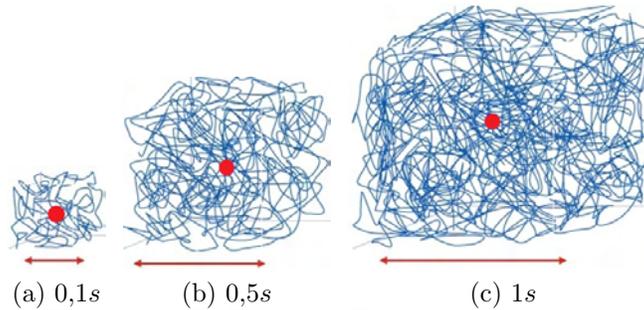


Figura 1.13: Desplazamiento medio de una partícula  $\langle \mathbf{r}(t) \rangle$ , para diferentes valores de  $t$ , en un medio homogéneo.

## 1.7.2. El cuerpo humano

El ser humano está constituido por diferentes sistemas que interactúan entre sí, con el objetivo principal de mantener una condición interna estable en el cuerpo compensando los cambios en su entorno, mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior.

Cada sistema está formado por órganos, y cada órgano por tejidos, y cada tejido por células. La célula es la unidad funcional básica de todo ser vivo y cumple con una tarea específica dependiendo del tejido, órgano y sistema al que ésta pertenezca.

El (60-65) % del cuerpo humano de un adulto es líquido, principalmente una solución acuosa de iones y otras sustancias. Si bien casi todo este líquido queda dentro de las células y se conoce como líquido intracelular, aproximadamente una tercera parte se encuentra en los espacios exteriores a las células y se denomina líquido extracelular. Este líquido extracelular se divide en el líquido intersticial (contenido en el intersticio, o espacio entre las células) y el plasma sanguíneo circulante (el plasma y los elementos celulares de la sangre). El líquido extracelular está en movimiento constante por todo el cuerpo y se transporta rápidamente en la sangre circulante para mezclarse después con la sangre y los líquidos tisulares por difusión a través de las paredes capilares [2].

### 1.7.3. Difusión molecular en el cuerpo humano

El proceso de difusión ocurre dentro del cuerpo humano a nivel celular a través de la membrana celular y dentro de las células en todas direcciones. La membrana celular permite el intercambio entre el medio intra y extra celular de las moléculas e iones que necesitan las células para cumplir con sus funciones.

La difusión a través de la membrana celular se divide en dos subtipos denominados difusión simple y difusión facilitada. En la difusión simple el movimiento cinético de las moléculas o de los iones se produce a través de una abertura en la membrana, o a través de espacios intermoleculares sin ninguna interacción con las proteínas transportadoras de la membrana. Este movimiento es a favor de un gradiente de concentración y no implica gasto energético por parte de las células. En la difusión facilitada las moléculas e iones se mueven por medio de la interacción con una proteína transportadora. La proteína transportadora ayuda al paso de las moléculas o de los iones a través de la membrana, mediante su unión química con los misma y este movimiento no obedece a un gradiente de concentración e implica un gasto energético por parte de la célula [9].

Las moléculas de agua se difunde a través de la membrana celular por medio de ambos procesos, y dentro de las células en todas las direcciones.

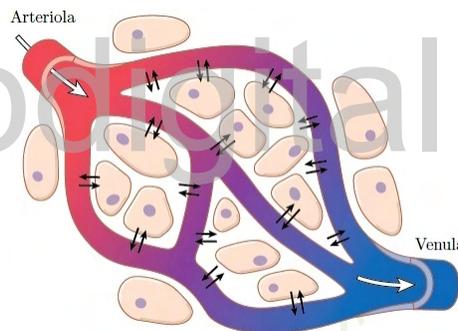


Figura 1.14: Difusión molecular en el medio intra y extracelular.

### 1.7.4. Isotropía e anisotropía de la difusión molecular en el cuerpo humano

La difusión puede ser isotrópica y anisotrópica. Es isotrópica cuando es invariante en relación con una dirección particular, y por lo tanto, no posee dependencia direccional. Es anisotrópica cuando varía en relación con una dirección particular, es decir, posee dependencia direccional.

Debido a las estructuras altamente asimétricas en algunos tejidos, como lo son el tejido nervioso y muscular, y a las diferentes estructuras en los medios intra y extra celular los procesos de difusión molecular en el cuerpo humano son anisotrópicos. Para poder caracterizar

la dependencia direccional de la difusión de las moléculas de agua dentro de los diferentes tipos de tejidos, se emplea la herramienta matemática conocida como tensor.

### 1.7.5. Tensor sobre $\mathbb{R}^3$

Un tensor es la representación matemática de una entidad física, que esta caracterizada por una magnitud y múltiples componentes.

**Definición 1.2.** *Un Tensor del tipo  $\binom{m}{n}$  sobre  $\mathbb{R}^3$ , es una transformación multilinear*

$$T : \underbrace{((\mathbb{R}^3)^* \times \dots \times (\mathbb{R}^3)^*)}_{m\text{-veces}} \times \underbrace{(\mathbb{R}^3 \times \dots \times \mathbb{R}^3)}_{n\text{-veces}} \longrightarrow \mathbb{R}$$

Algunos ejemplos del tensor de tipo  $\binom{m}{n}$  son:

- Un tensor del tipo  $\binom{0}{0}$ , tiene a  $T = \lambda \in \mathbb{R}$

- Un tensor del tipo  $\binom{0}{1}$ , tiene a  $T = \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{bmatrix}$

- Un tensor del tipo  $\binom{0}{2}$ , tiene a  $T = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix}$

#### 1.7.5.1. Tensor de difusión sobre $\mathbb{R}^3$

La difusión en cualquier medio puede describirse matemáticamente a través de un tensor de rango 2, es decir, a través de una matriz  $3 \times 3$ , cuyos elementos representan los valores de difusión a lo largo de 9 direcciones.

**Definición 1.3.** *El Tensor de Difusión  $\mathbf{D} : \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^3 \longrightarrow \mathbb{R}$  es una forma bilineal definida por*

$$\mathbf{D} \left( \begin{pmatrix} x_1 \\ y_1 \\ z_1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} x_2 \\ y_2 \\ z_2 \end{pmatrix} \right) = (x_1 \ y_1 \ z_1) \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_2 \\ y_2 \\ z_2 \end{pmatrix}$$

## Ejemplos del Tensor de Difusión

- **Tensor de Difusión Isotrópica.** Para el caso de la difusión en medios homogéneos, el tensor de difusión toma la forma de una matriz diagonal. Donde todos los elementos de la diagonal son los mismos e iguales a un solo coeficiente de difusión. Para medios isotropicos se tiene que

$$\mathbf{D}_{isotropico} = \begin{pmatrix} D & 0 & 0 \\ 0 & D & 0 \\ 0 & 0 & D \end{pmatrix}$$

- **Tensor de Difusión Anisotrópica.** Para el caso de la difusión en medios no homogéneos, el tensor de difusión toma la forma de una matriz simétrica, con 6 elementos únicamente. Para medios anisotropicos se tiene que

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

### 1.7.5.2. Elipsoide de Difusión

Dado que a toda forma bilineal se le asocia una forma cuadrática. Se tienen las siguientes definiciones

**Definición 1.4.** Se llaman cuádricas a la representación gráfica de un conjunto  $E$  de puntos  $(x, y, z) \in \mathbb{R}^3$  tales que verifica una ecuación general de segundo grado

$$a_{11}x^2 + 2a_{12}xy + 2a_{13}xz + a_{22}y^2 + 2a_{23}yz + a_{33}z^2 + 2a_1x + 2a_2y + 2a_3z + a_4 = 0 \quad (1.53)$$

Donde  $a_k$  y  $a_{ij} \in \mathbb{R}$  ( $1 \leq i, j \leq 3$ ,  $1 \leq k \leq 4$ ) con algunos  $a_{ij} \neq 0$  y  $a_k \neq 0$

Si existen ternas  $(x, y, z) \in \mathbb{R}^3$  que verifican la Ec. (1.53), decimos que  $E$  es una cuádrica real. Se quiere identificar a las cuádricas que representan

$$\underbrace{a_{11}x^2 + 2a_{12}xy + 2a_{13}xz + a_{22}y^2 + 2a_{23}yz + a_{33}z^2}_{\text{forma cuadratica}} + \underbrace{2a_1x + 2a_2y + 2a_3z}_{\text{terminos lineales}} + a_4 = 0 \quad (1.54)$$

Los términos de productos cruzados indican que la cuádrica esta rotada respecto a los ejes canónicos. Además, los términos lineales indican que posiblemente sea necesario realizar una traslación (completando cuadrados) para identificar y graficar la cónica. Así, otra forma de escribir la Ec. (1.54) es en forma matricial.

$$(x \ y \ z) \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + (2a_1 \ 2a_2 \ 2a_3) \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + a_4 = 0$$

De lo anterior surge la siguiente definición.

**Definición 1.5.** Sea  $T : \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$  una forma bilineal. La función

$$Q(x, y, z) = T \left( \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \right)$$

Se denomina forma cuadrática asociada a  $T$ . Se quiere conocer las formas cuadráticas reales asociadas al Tensor de Difusión  $\mathbf{D}$ , es decir a  $Q : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$  definida por

$$Q(x, y, z) = (x \ y \ z) \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}$$

El tipo de cuádrica representada por la Ec. (1.54), depende únicamente de los coeficientes  $a_{ij}$ ; por lo tanto, es de interés la forma cuadrática real de tres variables

$$Q(x, y, z) = (x \ y \ z) \mathbf{D}_Q \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}$$

donde

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

es una matriz simétrica asociada a la forma cuadrática  $Q$ , por lo tanto,  $\mathbf{D}_Q$  es ortogonalmente diagonalizable, es decir, existe  $P \in M_{3 \times 3}(\mathbb{R})$  ortonormal tal que

$$P^{-1} \mathbf{D}_Q P = P^T \mathbf{D}_Q P = \mathbf{D}$$

Ahora, se quiere eliminar los términos de los productos cruzados. Para ello, se hallan  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 \in \mathbb{R}$  con  $\lambda_i > 0$  ( $i \in \{1, 2, 3\}$ ) autovalores de la matriz  $\mathbf{D}_Q$ . Además, se puede construir una base ortonormal de autovectores  $\{\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3\}$  y una matriz cambio de base canónica  $\{\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3\}$  a la base ortonormal  $P = (\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3)$  tal que

$$P^T \mathbf{D}_Q P = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} = \mathbf{D}$$

la cual permite pasar de las coordenadas en la base canónica  $(x, y, z)$  a un nuevo sistema de coordenadas rectangulares en la base de autovectores  $(x', y', z')$

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = P \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} \implies (x \ y \ z) = (x' \ y' \ z') P^T$$

Así, la forma cuadrática se reduce

$$Q(x, y, z) = (x' \ y' \ z')P^T \mathbf{D}_Q P \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix}$$

$$Q(x, y, z) = (x' \ y' \ z')\mathbf{D} \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix}$$

$$Q(x, y, z) = \lambda_1 x'^2 + \lambda_2 y'^2 + \lambda_3 z'^2$$

y la ecuación que representa a la cuádrica  $E$  toma la forma:

$$(x' \ y' \ z') \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} + (2a_1 \ 2a_2 \ 2a_3)P \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} + a_4 = 0$$

equivalente a,

$$\lambda_1 x'^2 + \lambda_2 y'^2 + \lambda_3 z'^2 + 2a'_1 x' + 2a'_2 y' + 2a'_3 z' + a_4 = 0$$

Se puede ver que los términos lineales se modifican por el cambio de base realizado. Hasta aquí, se han eliminado los términos del producto cruzado definiendo un nuevo sistema.

- Si  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 = D$ , entonces

$$D \left( x'^2 + \frac{2a'_1}{D} x' \right) + D \left( y'^2 + \frac{2a'_2}{D} y' \right) + D \left( z'^2 + \frac{2a'_3}{D} z' \right) + a_4 = 0$$

al completar cuadrados se obtiene

$$\left( x - \left( -\frac{a'_1}{D} \right) \right)^2 + \left( y - \left( -\frac{a'_2}{D} \right) \right)^2 + \left( z - \left( -\frac{a'_3}{D} \right) \right)^2 = \left( \frac{1}{D} \sqrt{a_1'^2 + a_2'^2 + a_3'^2 - Da_4} \right)^2$$

La cual es, la ecuación de una esfera, que tiene las siguientes características

1. Está rotada respecto del sistema de coordenadas  $(x, y, z)$  canónico. Las direcciones y sentidos positivos del nuevo sistema de coordenadas rectangulares  $(x', y', z')$  están dadas por las columnas de  $P$ .
2. El centro de la esfera en el sistema  $(x', y', z')$  es  $\left( -\frac{a'_1}{D}, -\frac{a'_2}{D}, -\frac{a'_3}{D} \right)$  y el radio es

$$R = \frac{1}{D} \sqrt{a_1'^2 + a_2'^2 + a_3'^2 - Da_4}$$

Para obtener la ecuación canónica, se plantea las ecuaciones de traslación:

$$x'' = x' + \frac{a'_1}{D}, \quad y'' = y' + \frac{a'_2}{D}, \quad z'' = z' + \frac{a'_3}{D}$$

Lo cual equivale a realizar una traslación del sistema  $(x', y', z')$  a un nuevo sistema de coordenadas rectangulares  $(\theta, x'', y'', z'')$ , la ecuación que representa la cuádrica  $E$  tiene la forma

$$x''^2 + y''^2 + z''^2 = R^2$$

- Si  $\lambda_i > 0$  con  $i \in \{1, 2, 3\}$  tiene el mismo signo que  $a_4 \neq 0$ , entonces procediendo de manera similar al caso de la esfera, se obtiene la siguiente ecuación del Elipsoide

$$\frac{x''^2}{a^2} + \frac{y''^2}{b^2} + \frac{z''^2}{c^2} = 1$$

La forma cuadrática asociada al Tensor de Difusión  $\mathbf{D}$ , también puede ser obtenida a través de la función solución a la Ec. (1.47) considerando los siguientes casos [3]:

- Si  $D$  es un coeficiente constante en cualquier dirección (difusión isotrópica), entonces podemos escribir la Ec. (1.47) como

$$\frac{\partial f}{\partial t} = D\nabla^2 f,$$

y la función solución es

$$f(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi Dt)^3}} e\left(-\frac{x^2+y^2+z^2}{4Dt}\right). \quad (1.55)$$

Igualando el exponente de la Ec. (1.55) a el valor constante  $-\frac{1}{2}$ , se obtiene una esfera centrada en el origen (esfera de difusión) de la forma

$$x^2 + y^2 + z^2 = \left(\sqrt{2Dt}\right)^2,$$

donde el radio de la esfera de difusión  $R = \sqrt{2Dt}$ , es el desplazamiento promedio de una molécula desde el centro de la esfera a una posición determinada después de un tiempo  $t$ .

- Si  $D$  es un coeficiente variable (difusión anisotrópica), entonces la función solución a la Ec. (1.47) es

$$f(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{\sqrt{|\mathbf{D}|(4\pi t)^3}} e\left(-\frac{-\mathbf{r}^T \mathbf{D} \mathbf{r}}{4t}\right) = \frac{1}{\sqrt{|\mathbf{D}|(4\pi t)^3}} e\left(-\frac{\lambda_1 x^2 + \lambda_2 y^2 + \lambda_3 z^2}{4t}\right). \quad (1.56)$$

Para obtener la cuádrlica asociada, nuevamente se iguala el exponente de la función de distribución de desplazamiento a un valor constante, en este caso a  $-\frac{1}{2}|\mathbf{D}|$ , y se obtiene un elipsoide centrado en el origen (elipsoide de difusión) de la forma

$$\frac{x^2}{\left(\sqrt{2\lambda'_1 t}\right)^2} + \frac{y^2}{\left(\sqrt{2\lambda'_2 t}\right)^2} + \frac{z^2}{\left(\sqrt{2\lambda'_3 t}\right)^2} = 1, \quad (1.57)$$

donde  $\sqrt{2\lambda'_1 t}$ ,  $\sqrt{2\lambda'_2 t}$ ,  $\sqrt{2\lambda'_3 t}$  representan el desplazamiento cuadrático medio de las moléculas en los tres ejes principales  $(x, y, z)$  y a su vez la longitud de los semiejes del elipsoide de difusión; siendo  $\lambda'_1, \lambda'_2, \lambda'_3$  los coeficiente de difusión de las moléculas en los tres ejes principales respectivamente.

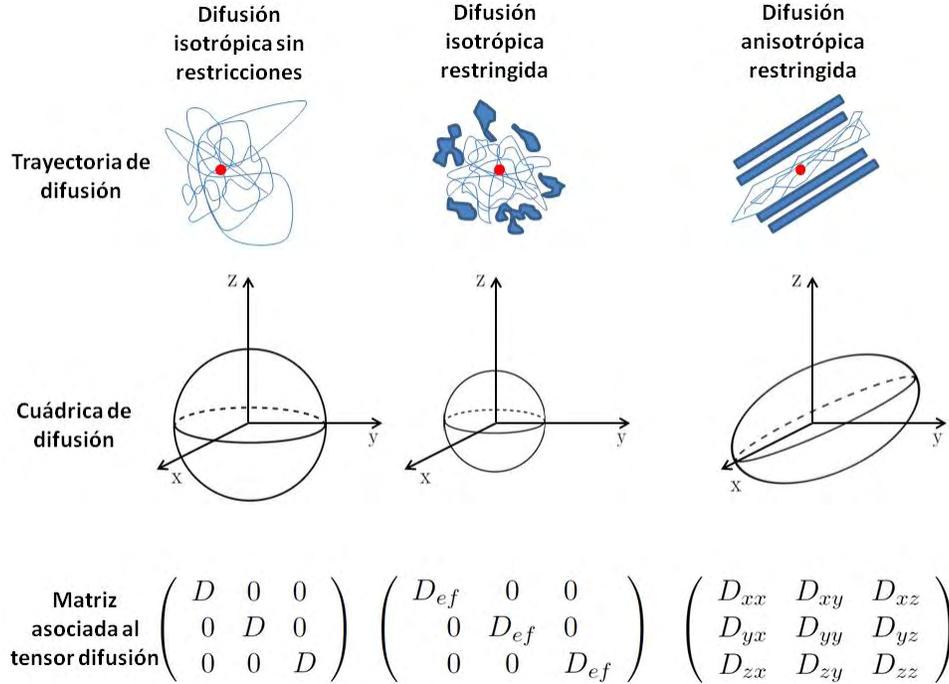


Figura 1.15: Tensor de difusión y cuádrlica asociada en diferentes medios.

### 1.7.6. Ecuación de Bloch-Torrey

En 1956 H.C. Torrey [26] añadió al modelo que formuló Bloch, el efecto sobre la magnetización neta debido al proceso de la difusión molecular, obteniendo

$$\frac{\partial \mathbf{M}}{\partial t} = \mathbf{M} \times \gamma \mathbf{B} - \begin{pmatrix} -\frac{1}{T_2} & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{T_2} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{T_1} \end{pmatrix} \mathbf{M} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{M_0}{T_1} \end{pmatrix} + \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla \mathbf{M}), \quad (1.58)$$

donde  $\mathbf{D}$  es el tensor de difusión. Esta ecuación se diferencia de la ecuación de Bloch Ec. (1.24) no solo por la adición del término de difusión, sino también, en que la derivada con respecto al tiempo ahora es parcial, ya que hace referencia a como en un punto en particular del espacio, varía la magnetización neta. Ahora, ¿cómo obtener a partir de la medición de la magnetización neta, una cuantificación del proceso de la difusión molecular en cada voxel?. En 1965 Stejskal y Tanner [22], proponen un protocolo de adquisición de la señal que refleja el proceso de la difusión molecular; el cual consta de una secuencia denominada *Pulsed Gradient Spin Echo* (PGSE). Teniendo en cuenta que el vector de magnetización neta en cada voxel, representa la suma de todos los momentos magnéticos asociados a los núcleos de hidrógeno dentro de éste. Después de llevar la magnetización neta al plano transversal, es decir, después de aplicar un pulso de RF de  $90^\circ$ , se aplica un gradiente de codificación de fase en un intervalo de tiempo  $\delta$ , con la finalidad de que los núcleos de hidrógenos contenidos

en cada voxel, precesen a fases distintas de manera gradual en la dirección donde se aplicó el gradiente. Posteriormente, se aplica un pulso de RF de  $180^\circ$  y luego otro gradiente de codificación de fase después de un tiempo  $\Delta$  del primer gradiente, este gradiente es de igual magnitud y duración al primero, equivalente a aplicar nuevamente el mismo gradiente pero en dirección opuesta, lo que trae consigo que, los núcleos de hidrógeno contenidos en cada voxel del corte, precesen nuevamente a la misma fase. Debido al proceso de la difusión molecular, los núcleos de hidrógenos que están en movimiento contenidos en cada voxel, no precesen nuevamente a la misma fase, lo que se traduce en una disminución de la magnitud del vector de magnetización neta y por ende en una disminución en la amplitud de la señal medida. Obteniendo así la cuantificación del proceso de la difusión molecular en cada voxel, en la dirección donde se aplico el gradiente.

Ahora, ¿cuál es el modelo de la señal para este caso?. La medición de la señal corresponde con la magnetización transversal, por lo tanto se consideran las componentes x y y de la Ec. (1.58). Además, en una secuencia PSGE un gradiente de campo magnético  $\mathbf{g}(t)$  es aplicado, así

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}, t) = (0, 0, B_0 + \mathbf{g}(t) \cdot \mathbf{r}), \quad (1.59)$$

donde  $\mathbf{g}$  es el gradiente de codificación de fase o gradiente de difusión y  $\mathbf{r}$  es el vector desplazamiento de los espines durante el tiempo  $\Delta$  de la secuencia, luego

$$\frac{\partial M_x}{\partial t} = \gamma M_y (B_0 + \mathbf{g}(t) \cdot \mathbf{r}) - \frac{M_x}{T_2} + \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla M_x) \quad (1.60)$$

$$\frac{\partial M_y}{\partial t} = \gamma M_x (B_0 + \mathbf{g}(t) \cdot \mathbf{r}) - \frac{M_y}{T_2} + \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla M_y). \quad (1.61)$$

Tomando  $M_{xy} = M_x + iM_y$  se obtiene

$$\frac{\partial M_{xy}}{\partial t} = -i\gamma B_0 M_{xy} - i\gamma \mathbf{g}(t) \cdot \mathbf{r} M_{xy} - i\frac{1}{T_2} M_{xy} + \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla M_{xy}). \quad (1.62)$$

Para determinar como varia la magnetización neta únicamente debido al proceso de la difusión molecular, se necesita resolver esta ecuación sin considerar el movimiento de precesión  $\gamma B_0$  y los efectos del tiempo de relajación  $T_2$ . Para esto, se resuelve la ecuación en ausencia de difusión, esto es  $\mathbf{r} = 0$  y  $\mathbf{D} = 0$ . Por lo que,  $M_{xy}(t, \mathbf{r})$  decrece exponencialmente como

$$M_{xy}(t, \mathbf{r}) = e^{-i(\gamma B_0 + 1/T_2)t} \psi(t, \mathbf{r}), \quad (1.63)$$

donde  $\psi(t, \mathbf{r})$  no depende de  $T_2$  ni de  $\gamma B_0$ , evaluando (1.63) en la ecuación (1.62) se obtiene

$$\partial_t \psi(t, \mathbf{r}) = \partial_{\mathbf{r}} [D(\mathbf{r}) \partial_{\mathbf{r}} \psi(t, \mathbf{r})] - i\mathbf{g}(t) \mathbf{r} \psi(t, \mathbf{r}). \quad (1.64)$$

La solución de la Ec. (1.64) se puede obtener separando la función solución  $\psi(t, \mathbf{r})$  en una parte imaginaria (la solución sin difusión) y una parte real (la solución con difusión). La función solución para la parte real describe la evolución de la densidad de espines  $\rho(t, \mathbf{r})$ , esto es

$$\partial_t \rho(t, \mathbf{r}) = \partial_{\mathbf{r}} [D(\mathbf{r}) \partial_{\mathbf{r}} \rho(t, \mathbf{r})]. \quad (1.65)$$

La Ec. (1.65) coincide con la Ec. (1.47), y su solución fundamental es la función de Green  $G_{t;\mathbf{r},\mathbf{r}_0}$ , es decir

$$\partial_t G_{t;\mathbf{r},\mathbf{r}_0} = \partial_{\mathbf{r}} [D(\mathbf{r})\partial_{\mathbf{r}} G_{t;\mathbf{r},\mathbf{r}_0}] + \delta(t)\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0) \quad (1.66)$$

$$[\partial_t - \partial_{\mathbf{r}} D(\mathbf{r})\partial_{\mathbf{r}}] G_{t;\mathbf{r},\mathbf{r}_0} = \delta(t)\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0), \quad (1.67)$$

la función de Green  $G_{t;\mathbf{r},\mathbf{r}_0}$  cumple con la condición inicial  $G_{t;\mathbf{r},\mathbf{r}_0} = \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)$ . Y además, representa a la FDP solución a la Ec. (1.47). En 1991 Callaghan [5] propone considerar la secuencia de PGSE con una aproximación de pulsos de gradientes infinitamente estrechos, es decir  $\delta \ll \Delta$  e introduce la definición del espacio  $\mathbf{q}$  (semejante al espacio  $\mathbf{k}$ , pero en él se emplean gradientes de difusión). Ahora, de manera análoga a la Ec. (1.40) y considerando  $\mathbf{g}(\tau) = \mathbf{q}[\delta(\tau - t) - \delta(\tau)]$ , se obtiene el siguiente modelo para la señal medida

$$\frac{S(t, \mathbf{q})}{S(t, \mathbf{q})|_{\mathbf{q}=0}} = \int \frac{d\mathbf{r}_0 d\mathbf{r}_t}{V} e^{-i\mathbf{q}(\mathbf{r}_t - \mathbf{r}_0)} G_{t;\mathbf{r}_t, \mathbf{r}_0} \equiv G_{t, \mathbf{q}}. \quad (1.68)$$

Donde al dividir por el volumen del voxel  $V$ , la señal queda normalizada. Ahora, teniendo en cuenta que  $\mathbf{r} = \mathbf{r}_t - \mathbf{r}_0$ , y definiendo el propagador promedio del voxel como

$$G(t, \mathbf{r}) \equiv \langle G_{t;\mathbf{r}_t, \mathbf{r}_0} \rangle = \int \frac{d\mathbf{r}_0}{V} G_{t;\mathbf{r}_t, \mathbf{r}_0}. \quad (1.69)$$

El propagador proporciona una estimación promedio del entorno de difusión (independientemente de su heterogeneidad) e indica que la función considera solo el desplazamiento de los espines debido al proceso de difusión. Así de la Ec. (1.68), resulta

$$\begin{aligned} S(t, \mathbf{q}) &= \int \frac{d\mathbf{r}_0 d\mathbf{r}_t}{V} e^{-i\mathbf{q}\mathbf{r}} G_{t;\mathbf{r}_t, \mathbf{r}_0} \\ &= \int d\mathbf{r} e^{-i\mathbf{q}\mathbf{r}} \left( \int \frac{d\mathbf{r}_0}{V} G_{t;\mathbf{r}_t, \mathbf{r}_0} \right) \\ &= \int d\mathbf{r} e^{-i\mathbf{q}\mathbf{r}} G(t, \mathbf{r}). \end{aligned}$$

Por lo tanto,

$$S(t, \mathbf{q}) = \int d\mathbf{r} e^{-i\mathbf{q}\mathbf{r}} G(t, \mathbf{r}). \quad (1.70)$$

Existen muchos métodos para obtener el modelo de la señal para la Ec. (1.70), en este trabajo se considera el modelo propuesto por Jensen en 2005 [13]. La Ec. (1.70) es la transformada de Fourier de  $G(t, \mathbf{r})$  y corresponde con la definición de función generadora acumulativa [1], por lo tanto, la señal  $S(t, \mathbf{q})$  puede ser expandida de la siguiente forma (Serie de Taylor).

$$\ln[S(t, \mathbf{q})] = \sum_{n=1}^{\infty} m_n \frac{(i\mathbf{q})^n}{n!}, \quad (1.71)$$

donde  $m_n$  son los acumulantes de la FDP solución a la Ec. (1.47). Los términos  $m_1$  y  $m_2$  corresponden al primer y segundo momento de la FDP, es decir

$$\begin{aligned} m_1 &= \mu = 0 \\ m_2 &= \sigma^2 = 2Dt, \end{aligned}$$

Debido a que  $m_1 = 0$ , todos los momentos  $m_n$  de orden  $n$  impar son ceros, por lo tanto, expandiendo la ecuación (1.71) hasta  $n = 2$ , se tiene que

$$\begin{aligned} \ln[S(t, \mathbf{q})] &= m_1 \frac{(i\mathbf{q})}{1!} + m_2 \frac{(i\mathbf{q})^2}{2!} \\ &= 2Dt \frac{i^2 \mathbf{q}^2}{2} \\ &= -\mathbf{q}^2 t D. \end{aligned}$$

Tomando  $b = \mathbf{q}^2 t$ , resulta

$$\ln \left( \frac{S(b)}{S(0)} \right) = -bD_{ap} \Rightarrow S(b) = S(0)e^{-bD_{ap}}, \quad (1.72)$$

cabe destacar que  $D_{ap}$  es el coeficiente de difusión aparente (CDA), y recibe este nombre ya que en las leyes de Fick, la difusión es el movimiento neto de las moléculas debido a un gradiente de concentración. Con esta modalidad de imagen, el movimiento molecular debido a los gradientes de concentración no se puede diferenciar del movimiento molecular debido a los gradientes de presión, los gradientes térmicos o las interacciones iónicas. Además, no se corrige los aumentos en la distancia recorrida por las moléculas debido a vías tortuosas. Por lo tanto, cuando se mide el movimiento molecular con estas imágenes, solo se puede calcular un coeficiente de difusión “aparente”, y su valor hace referencia en la dirección donde se aplicó el gradiente de difusión para la medición de la señal. Por otra parte, el valor de  $b$  cuyas unidades son  $s/mm^2$  es un parámetro dependiente del sistema, es decir, su valor se fija al momento de aplicar la secuencia para obtener la imagen. Este modelo es válido si la difusión es gaussiana (tejido isotrópico) dentro de todo el voxel. Pero para tejido anisotrópico, el CDA posee dependencia direccional dentro del voxel y se modela con el tensor de difusión, por lo tanto, en un mismo voxel puede haber más de un valor para el CDA y esta asociado a la dirección de la aplicación de los gradientes de difusión para la medición de la señal.

Las imágenes de difusión ponderada (IDP) son el producto de la aplicación de 3 gradientes de difusión en tres direcciones ortogonales (correspondientes a los gradientes aplicados en los ejes x,y,z), y el coeficiente  $D_{ap}$  para estas imágenes es proporcional a la traza del tensor de difusión.

$$D_{ap} = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} = \frac{\text{Tr}(\mathbf{D})}{3}. \quad (1.73)$$

A partir de la Ec. (1.72), es claro que para cada valor de  $b$  establecido en la secuencia de medición de la señal, se obtiene un valor en la escala de grises para cada voxel del corte en

estudio, por lo tanto, para cada  $b$  hay una imagen asociada a la medición de la difusión en una determinada dirección.

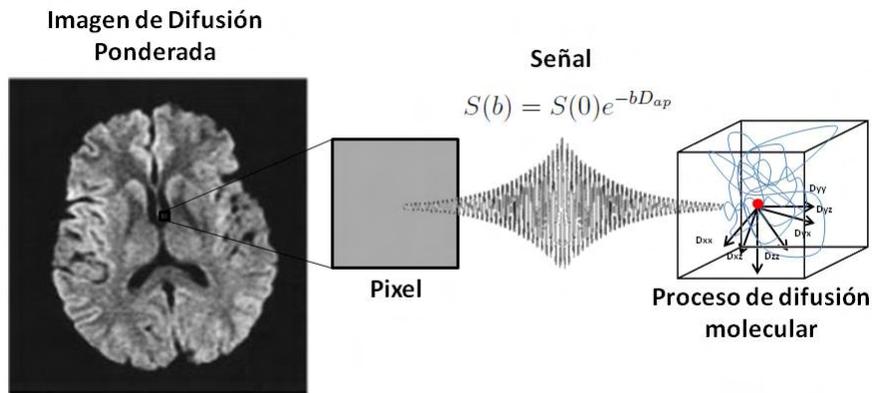


Figura 1.16: Imagen de difusión ponderada.

En la siguiente figura, se muestra como está relacionado el modelo obtenido en la Ec. (1.72) con el decaimiento de la intensidad de un mismo pixel en una IDP, para diferentes valores de  $b$  e indica la interpretación física referente al decaimiento de la señal.

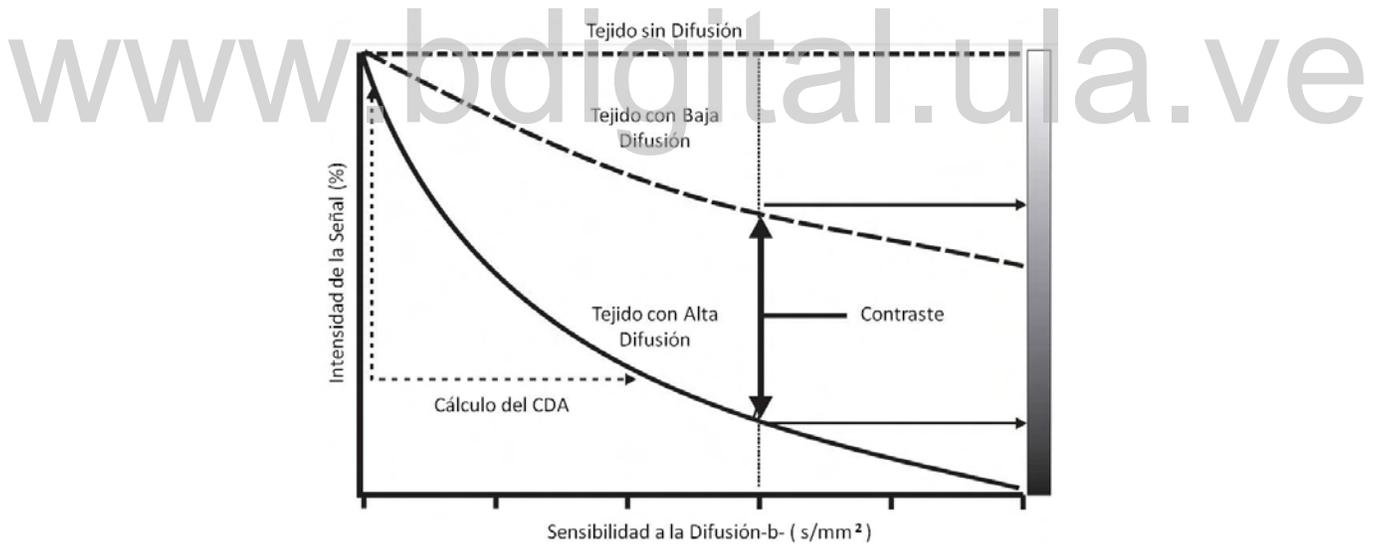


Figura 1.17: Relación de la intensidad de la señal con los valores de difusión dentro de los tejidos [21].

Para valores de  $b > 1500 \text{ s/mm}^2$ , a medida que la secuencia se vuelve cada vez más sensible a las distancias moleculares más cortas y a las estructuras celulares heterogéneas, el comportamiento del decaimiento de la señal de un pixel se desvía del modelo obtenido en la Ec. (1.72) (Figura 1.18).

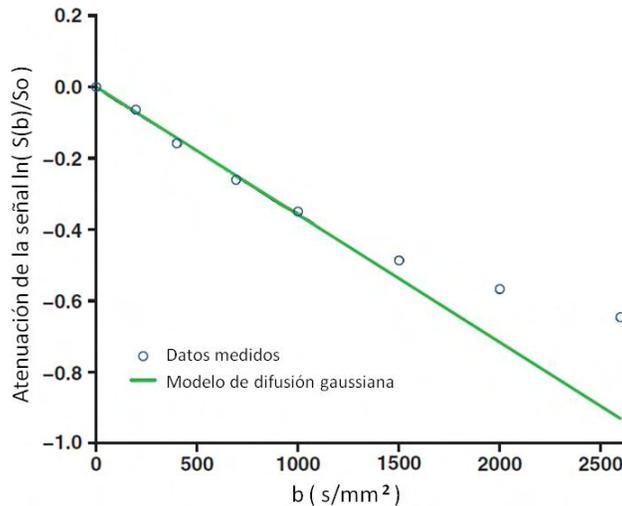


Figura 1.18: Atenuación de la señal en función de la sensibilidad a la difusión [23].

Ahora, ¿se puede expandir el modelo de la señal correspondiente a la Ec. (1.72) para  $n > 2$ ?, la respuesta es sí, pero primero se debe definir el término de curtosis.

### 1.7.7. Curtosis

La curtosis es una métrica estadística adimensional, que determina el grado de concentración que presentan los valores de una variable, alrededor de la zona central de la distribución de frecuencias. Matemáticamente se define como

$$K = \frac{m_4}{\sigma^4} \quad (1.74)$$

donde:

- $m_4$  : es el cuarto momento de la función de distribución con respecto a la media.
- $\sigma$  : es la desviación estándar.

Una FDP gaussiana, posee un valor de curtosis igual a 3. Por lo tanto, se define al exceso de curtosis como

$$K = \frac{m_4}{\sigma^4} - 3 \quad (1.75)$$

Sin embargo, en la teoría de probabilidad y estadística actual, se le conoce a la Ec. (1.75) como curtosis. Esta ecuación compara la concentración de los datos respecto a la media de una FDP con la FDP gaussiana. Según el valor de  $K$  que tenga la FDP se clasifica en

- Leptocúrtica Si  $K > 0$ , y la FDP posee una mayor concentración de datos respecto a la media que la FDP gaussiana.

- Mesocúrtica Si  $K = 0$ , y la FDP tiene la misma concentración de datos respecto a la media que la FDP gaussiana.
- Platicúrtica Si  $K < 0$ , y la FDP tiene una menor concentración de datos respecto a la media que la FDP gaussiana.

Debido a la gran cantidad de barreras presentes en los medios intra y extra celular (membranas celulares, organelas, macromoléculas...) la difusión de las moléculas de agua en los tejidos biológicos es descrita por una FDP leptocúrtica [25]. Así, la Ec. (1.71) puede expandirse hasta  $n = 4$ , es decir

$$\ln[S(t, \mathbf{q})] = m_2 \frac{(i\mathbf{q})^2}{2!} + m_4 \frac{(i\mathbf{q})^4}{4!},$$

teniendo en cuenta que la curtosis se define como  $K = \frac{m_4}{\sigma^4} \Rightarrow m_4 = K\sigma^4$ , así

$$\begin{aligned} \ln[S(t, \mathbf{q})] &= 2Dt \frac{(i\mathbf{q})^2}{2!} + K(2Dt)^2 \frac{(i\mathbf{q})^4}{4!} \\ &= -\mathbf{q}^2 t D + \frac{1}{6} (\mathbf{q}^2 t)^2 D^2 K \\ &= -bD + \frac{1}{6} b^2 D^2 K. \end{aligned}$$

Por lo tanto, la señal queda

$$\ln \left( \frac{S(b)}{S(0)} \right) = -bD_{ap} + \frac{1}{6} b^2 D_{ap}^2 K_{ap} \Rightarrow S(b) = S(0) e^{(-bD_{ap} + \frac{1}{6} b^2 D_{ap}^2 K_{ap})}. \quad (1.76)$$

donde  $K_{ap}$  es conocido como el coeficiente de curtosis aparente (CA). Este modelo de señal es el que mejor se ajusta para el decaimiento de la intensidad de un pixel considerando valores de  $b > 1500 \text{ s/mm}^2$  (Figura 1.19) y además es el modelo empleado en este trabajo para el análisis de la difusión y curtosis aparentes en las imágenes de resonancia magnética.

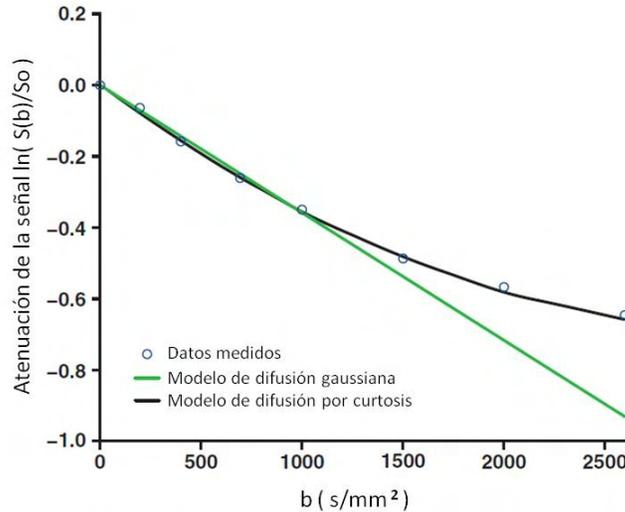


Figura 1.19: Atenuación de la señal en función de la sensibilidad a la difusión [23].

# Capítulo 2

## El Cerebro

El ser humano está constituido por diferentes sistemas que interactúan entre sí, con el objetivo principal de mantener una condición interna estable en el cuerpo, compensando los cambios en su entorno mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior. Dentro de estos sistemas se encuentra el sistema nervioso. El sistema nervioso comprende el conjunto de órganos que regulan, coordinan e integran todas las actividades del organismo. Asimismo, constituye una unidad funcional compleja que se puede dividir desde el punto de vista didáctico, en dos componentes morfológicos fundamentales; el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). El SNC agrupa todas las estructuras del sistema nervioso que se encuentran alojadas dentro del estuche osteofibroso formado por la cavidad craneal y el conducto vertebral. El SNC se divide en dos componentes fundamentales de acuerdo con su ubicación dentro del estuche osteofibroso, estas son, el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo, está constituido por todas las partes del SNC que se encuentran alojadas en la cavidad craneal; es decir, por el tronco del encéfalo, el cerebelo, el diencéfalo y los hemisferios cerebrales. El conjunto formado por el diencéfalo y los hemisferios cerebrales se denomina *cerebro*, órgano de interés para el análisis de la difusión y curtosis aparentes en este trabajo.

### 2.1. Anatomía del cerebro

El cerebro de un humano adulto tiene un peso promedio de 1,4 Kg y constituye cerca del 2% del peso total del cuerpo [18]. Se compone de dos grandes hemisferios cerebrales, en cuya superficie (corteza cerebral), se observan una serie de elevaciones (circunvoluciones) y depresiones (surcos). Los hemisferios cerebrales se encuentran separados parcialmente por una profunda fisura longitudinal, y están conectados entre sí por una estructura denominada cuerpo calloso. Los hemisferios cerebrales ocupan el espacio intracraneal existente por encima de la tienda del cerebelo, cada hemisferio está subdividido en lóbulos, la mayoría de los cuales llevan el nombre de los huesos del cráneo que están sobre éstos.

El cerebro puede dividirse en varios tipos de tejido, siendo de interés para este trabajo dos de ellos. Si se observa a simple vista un corte del cerebro, se pueden apreciar dos zonas de aspecto diferente que corresponden con dos tipos de tejido. La zona de color más oscuro, se llama *sustancia ó materia gris* (MG) y la zona más clara es llamada *sustancia ó materia blanca* (MB); ambas constituidas por los bloques de construcción básicos del sistema nervioso, es decir por las células nerviosas. Ahora ¿cuál es la diferencia entre estos dos tipos de tejidos?, para responder esta pregunta, primero se debe conocer la estructura y función de las células nerviosas.

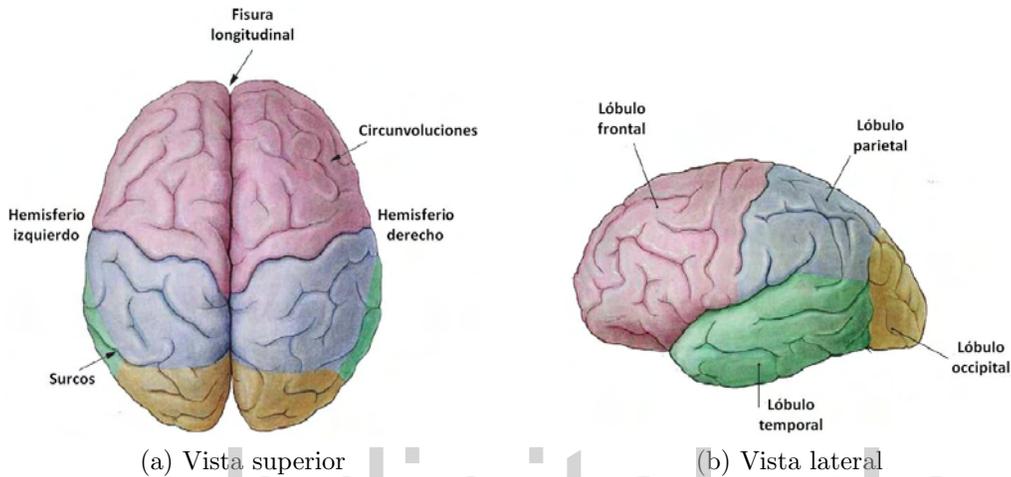


Figura 2.1: Anatomía básica del cerebro.

## 2.2. Las células nerviosas

Dentro del SNC se pueden distinguir dos grupos celulares básicos, células propias del SNC y células comunes con otros sistemas del organismo. Las células propias del SNC se clasifican en: las células excitables denominadas *neuronas*, y las células no excitables, que incluyen a las *células gliales*.

### 2.2.1. La neurona

Las neuronas son las unidades estructurales y funcionales del sistema nervioso. Son células excitables especializadas en originar, recibir, integrar, seleccionar y transmitir señales eléctricas a otras células, a través de cambios electroquímicos en sus membranas. Tienen formas y tamaños diversos y en su mayoría comparten una estructura en común, siendo esta:

- El cuerpo celular o soma neuronal, el cual contiene el núcleo y es el centro metabólico de la neurona.
- Las dendritas, que son prolongaciones de la neurona que se originan a partir del cuerpo celular. Constituyen la porción receptiva de éstas y suelen ser muy numerosas. Las dendritas que se originan directamente del cuerpo celular se denominan dendritas primarias o principales. Éstas se ramifican repetidamente, dando origen a las dendritas secundarias. El conjunto de dendritas primarias y sus ramificaciones se conoce como árbol dendrítico.
- El axón, es la porción más larga y fibrosa que se origina en un área algo engrosada del cuerpo celular denominada cresta axónica. Constituye la porción conductora de la neurona y solamente existe uno por neurona. Los axones son delgados, lisos y muy largos (pueden medir más de 1 m). La primera porción del axón se denomina segmento inicial. Una característica importante del axón es que, excepto en el segmento inicial, su superficie se encuentra cubierta por una vaina de mielina (axones mielinizados) o por una envoltura celular (axones amielínicos). La vaina de mielina que rodea el axón no es continua sino que se encuentra interrumpida de manera periódica. Los axones suelen terminar ramificándose en varias prolongaciones, llamadas terminaciones axonales o telodendrias, que finalmente establecen contactos o sinapsis con otras neuronas o con células efectoras (músculo o glándulas).

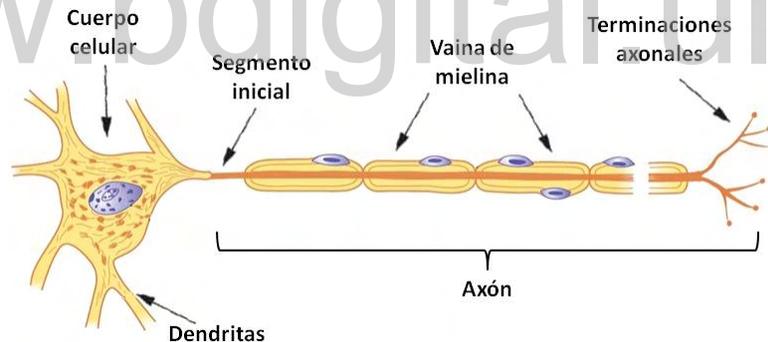


Figura 2.2: Neurona.

### 2.2.2. Las células gliales

Las células gliales cumplen funciones de comunicación en conjunto con las neuronas y proporcionan soporte estructural y metabólico a éstas. A diferencia de las neuronas, las células gliales no tienen axones, dendritas ni conductos nerviosos, son más pequeñas y mucho más abundantes que las neuronas. La morfología de estas células dependen de la función y proceso en el cual participen. Existen dos tipos básicos de células gliales, las células de la macroglía y de la microglía.

- Las células de la macroglía, participan en la formación de mielina alrededor de los axones. También envuelven y separan los cuerpos celulares de las neuronas.
- Las células de la microglía, son células más pequeñas que las células de la macroglía, presentan prolongaciones cortas con abundantes espinas, se encuentran dispersas entre las neuronas y se encargan de eliminar las células muertas y los residuos celulares.

## 2.3. Materia gris y materia blanca

La división del cerebro en MG y MB es muy útil para una primera aproximación a su estructuración elemental, cabe destacar que no es la única zona del SNC que posee estos dos tipos de tejidos, ya que los mismos se encuentran en todo el SNC.

### 2.3.1. Materia gris

Reciben este nombre las zonas del SNC donde existe un predominio de somas neuronales, dendritas y vasos sanguíneos. Debido a su abundante riego sanguíneo, estas zonas del SNC muestran una coloración gris rosácea. La MG puede situarse en la superficie o en las zonas profundas del SNC. En el primer caso, forma mantos más o menos extensos que se denominan cortezas, un ejemplo de estos mantos es la corteza cerebral. En general, las cortezas aparecen muy plegadas, lo que aumenta enormemente su superficie y disponen a las neuronas en capas superpuestas. La presencia de MG en la superficie del SNC indica que esa zona realiza funciones complejas. Las masas de MG situadas en el espesor del SNC se denominan núcleos, y se definen como zonas discretas de MG cuyas neuronas están relacionadas funcionalmente entre sí. Los núcleos pueden ser visibles macroscópicamente, aunque son microscópicos en la mayoría de los casos. Por lo general, las masas de MG situadas en el espesor del SNC llevan a cabo funciones más básicas que las situadas en la superficie.

### 2.3.2. Materia blanca

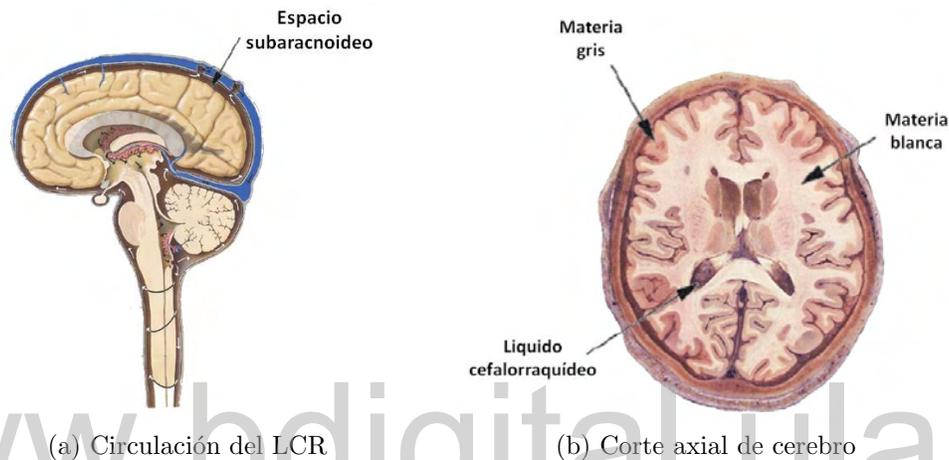
Se corresponde con las zonas del SNC en las que existe un predominio de axones mielinizados. El color blanquecino, se debe a su alto contenido en mielina. La materia blanca está muy organizada. La agrupación de axones mielinizados, con un trayecto y función precisos, suele denominarse fascículo, cordón o tracto.

## 2.4. Líquido cefalorraquídeo

El SNC está formado por estructuras blandas y deformables que podrían lesionarse fácilmente, por lo cual están debidamente protegidas. El estuche osteofibroso formado por el

cráneo y la columna vertebral aísla y protege el SNC, el cual, además, está recubierto por tres membranas, conocidas como meninges, en cuyo interior se encuentra el líquido cerebrospinal o cefalorraquídeo (LCR).

El LCR ocupa el espacio subaracnoideo y proporciona una cubierta líquida al cerebro y a todo el SNC; éstos flotan o permanecen en él, lo que aumenta su protección y aligera su peso. El LCR es incoloro y transparente, pobre en proteínas, contiene glucosa y algunas células. Se produce y se reabsorbe continuamente, por lo que está en circulación de manera permanente. Desempeña la función de regular el medio extracelular neuronal y la composición de este medio es fundamental para un funcionamiento neuronal y glial adecuado.



(a) Circulación del LCR

(b) Corte axial de cerebro

Figura 2.3: Ubicación de la MG, MB y del LCR.

En virtud de todo lo anterior, se puede decir que, el proceso de la difusión de las moléculas de agua en la MG, MB y en el LCR tienen una dependencia direccional diferente, en cada uno de ellos. En la MB esta dependencia es mayor, debido al predominio de los axones mielinizados; mientras que en la MG, esta dependencia es menor, debido al predominio de los somas neuronales y dendritas. En el LCR la difusión de las moléculas de agua se puede considerar como una difusión isotrópica restringida; debido a que este es un líquido constituido por proteínas, glucosa y algunas células. A causa de esta diferencia, estos tejidos son los de interés en este trabajo para el análisis de la difusión y curtosis aparentes en el cerebro.

# Capítulo 3

## Metodología

Para evaluar la difusión y curtosis aparentes en el tejido cerebral, en particular en la MG, MB y en el LCR, se emplearon imágenes de resonancia magnética por difusión, correspondientes a 19 cortes axiales consecutivos del cerebro humano de una persona sana, donde cada corte tiene asociadas 496 imágenes. Estas imágenes fueron tomadas del repositorio digital Dryad [10], donde se especifica que su adquisición, se realizó utilizando un equipo de resonancia magnética Siemens Trio de 3 Teslas y una secuencia de imagen eco-planar de difusión ponderada doble de espin eco, con 33 gradientes de difusión para cada valor de  $b \in [0, 3000] \text{ s/mm}^2$  donde  $b = 200n \text{ s/mm}^2$ ,  $n = \mathbb{N} \wedge 0 \leq n \leq 15$ , es decir, las 496 imágenes asociadas a cada corte, se dividen en 15 grupos, donde cada grupo está asociado con un valor específico de  $b \neq 0 \text{ s/mm}^2$ , y contiene 33 imágenes correspondientes con la dirección de medición de la difusión (gradientes de difusión). Las imágenes se proporcionan en formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) y en un archivo “.mat”, con una dimension de  $96 \times 96$  pixeles para cada corte y una resolución isotrópica de  $2,5 \text{ mm}$ .

Se utilizó el software MATLAB R2017b (The MathWorks, Inc) y el software SPM12 (Statistical Parametric Mapping) para el procesamiento y análisis de las imágenes. Se desarrolló un conjunto de funciones en MATLAB (ver Apéndice) para obtener los mapas del CDA y de la CA (imágenes cuya intensidad de cada pixel está relacionada con el valor del CDA y de la CA) para cada corte del cerebro humano en estudio. La elaboración de los mapas, se realizó con la IDP asociada a cada valor de  $b \neq 0 \text{ s/mm}^2$  para cada corte; siendo ésta obtenida, al multiplicar las imágenes correspondientes con la medición de la difusión en tres direcciones ortogonales (imágenes que corresponden con los gradientes aplicados en los ejes x,y,z) y tomando la raíz cúbica de este producto [20]. Posteriormente, cada imagen de IDP asociada a cada valor de  $b$  de cada corte, se divide por la imagen del corte asociada con  $b = 0 \text{ s/mm}^2$ , esto para eliminar los efectos en el contraste debido a la constante de relajación  $T_2$ . Luego, haciendo uso del modelo de la señal propuesto por Jensen [13], se obtienen los mapas de CDA y CA para cada corte, a través de un ajuste polinomial de segundo orden. Para ello, se toma el logaritmo neperiano del mismo pixel, en cada IDP asociada a cada valor de  $b$

de cada corte. Estos valores se grafican en función de  $b$  para realizar el ajuste polinomial y obtener los coeficientes del polinomio que corresponden con los valores del CDA y de la CA asociados a ese pixel; el procedimiento se repite para todos los pixeles de las IDP asociados a cada corte, obteniendo así el mapa de CDA y CA de cada corte.

El software SPM12 se usó para la segmentación y clasificación de la MG, MB y LCR de cada corte, con la imagen asociada a  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  respectivamente. El resultado de esta segmentación, son 3 nuevos mapas de MG, MB y LCR asociados a cada corte; donde la intensidad de cada pixel en una escala entre  $[0,255]$  refleja el porcentaje de MG, MB y LCR contenido en él. Esto permitió asociar a cada pixel dentro de el intervalo  $[127,255]$  correspondiente a cada tipo de tejido cerebral de cada corte, un valor del CDA y de la CA a través del mismo pixel en los mapas de CDA y CA ya obtenidos.

A las imágenes empleadas no se les aplicó ningún preprocesamiento (suavizado, registro previo, filtrado espacial o normalización) lo que implica que pueden contener pixeles ruidosos. Por lo tanto, se aplicó un filtrado gaussiano o suavizado con tres valores de FWHM ( $2\text{mm}, 5\text{mm}, 8\text{mm}$ ), haciendo uso del SPM12, para posteriormente repetir todo el procedimiento descrito anteriormente, y comparar ambos resultados (los obtenidos de las imágenes sin preprocesar y preprocesadas).

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

# Capítulo 4

## Resultados y análisis

Debido a la gran cantidad de imágenes, mapas e histogramas obtenidos a partir del procesamiento de las imágenes de resonancia magnética por difusión, correspondientes a los 19 cortes axiales consecutivos del cerebro en estudio, las figuras mostradas a continuación, hacen referencia al corte axial número 7. En la Figura 4.1, se muestran los diferentes cortes axiales del cerebro estudiado. Las IDP obtenidas y asociadas a cada valor de  $b$  para el corte 7 se presentan en la Figura 4.2. La gráfica de la Figura 4.3 muestra como varia la intensidad de un pixel en la posición (32,55) en cada IDP y el ajuste polinómico empleado dado por la Ec. (1.76)

$$\ln\left(\frac{S(b)}{S(0)}\right) = -bD_{ap} + \frac{1}{6}b^2D_{ap}^2K_{ap},$$

donde  $S(b)$  es la intensidad del pixel asociado a cada valor de  $b$  y  $S(0)$  la intensidad del pixel para  $b = 0$   $s/mm^2$ . Una vez realizado el ajuste polinómico a cada pixel, se almacenó en la misma posición en dos nuevas matrices el valor del CDA y CA respectivamente. Obteniendo los mapas de la Figura 4.4. A través del proceso de segmentación Figura 4.5, se asociaron los valores de los mapas del CDA y CA a cada tipo de tejido cerebral, después de esta asignación se obtuvo la distribución estadísticas de los valores del CDA y CA en cada tipo de tejido Figura 4.6. Las Tablas 4.1 y 4.2 corresponden con el valor obtenido del CDA y CA a partir de los histogramas para cada uno de los 19 cortes axiales del cerebro.

Por otro lado, en virtud del ruido presente en la Figura 4.4, a los intervalos atípicos de valores mostrados en la Figura 4.6, y a los altos valores de la desviación estándar en las Tablas 4.1 y 4.2, se aplicó un suavizado con un filtro gaussiano con tres valores diferentes de FWHM ( $2mm, 5mm, 8mm$ ) a todas las imágenes de cada corte, para repetir el proceso con estas imágenes, obteniendo los mapas de la Figura 4.7 y la Figura 4.8 con sus histogramas y tablas respectivos.

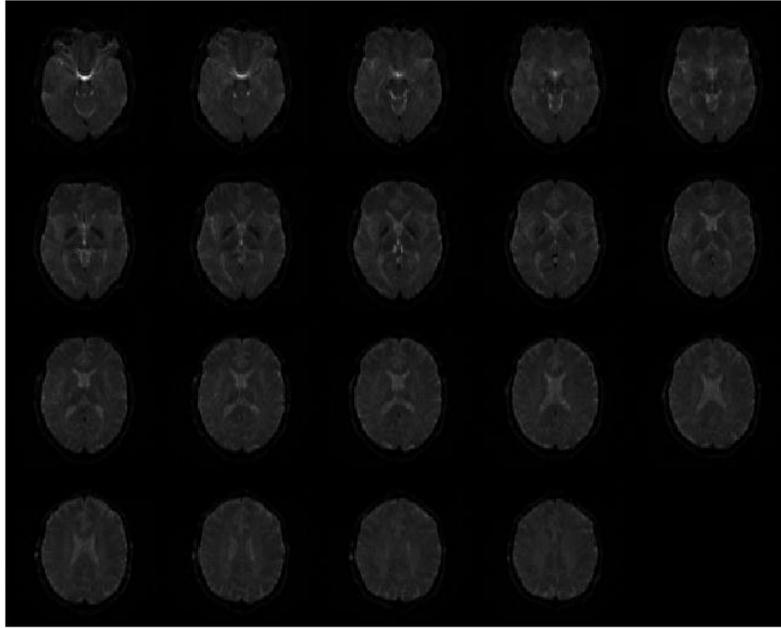


Figura 4.1: Imagen correspondiente a los 19 cortes axiales, enumerados a partir de la esquina superior izquierda, en orden ascendente, de izquierda a derecha para  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  del cerebro de una persona sana.

www.bdigital.ula.ve

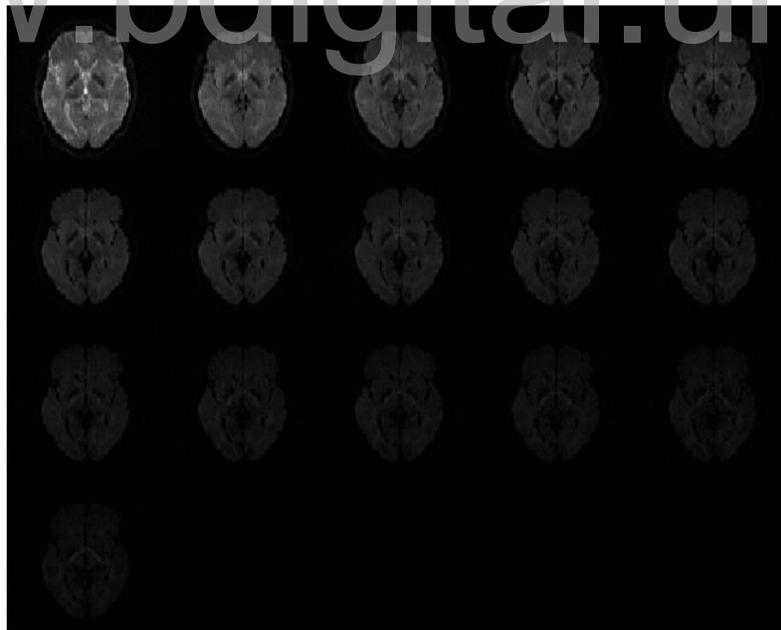


Figura 4.2: Imagen correspondiente a las 15 IDP asociadas a cada valor de  $b$  del corte 7; enumeradas a partir de la esquina superior izquierda, partiendo de  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  con  $b$  ascendente de  $200 \text{ s/mm}^2$  en  $200 \text{ s/mm}^2$  de izquierda a derecha, hasta llegar a  $3000 \text{ s/mm}^2$ .

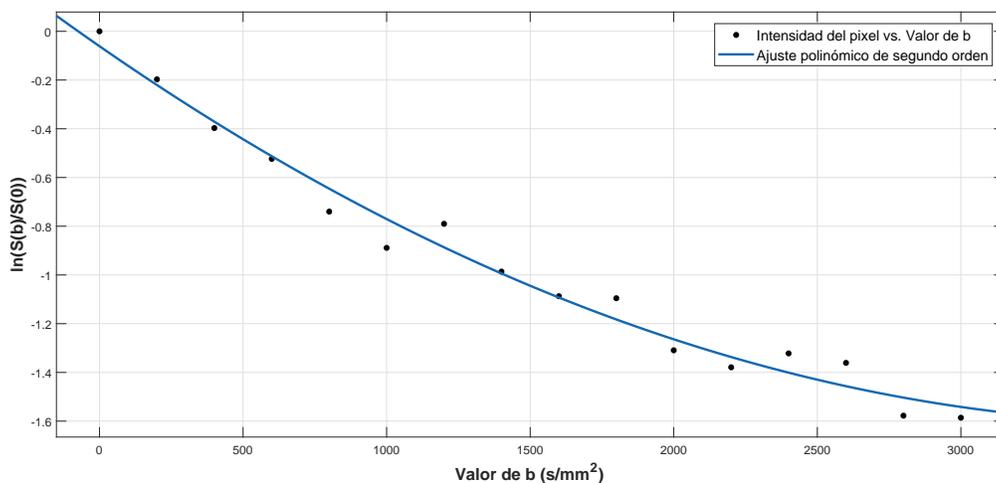


Figura 4.3: Ajuste polinomial de segundo orden para la intensidad del pixel (32,55) del corte 7 en función de su valor de  $b$  asociado.

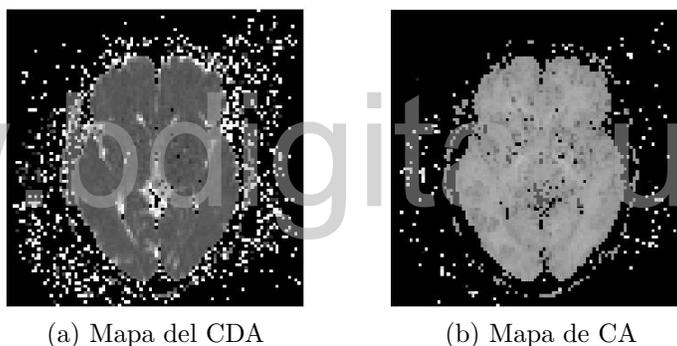


Figura 4.4: Mapas del coeficiente de difusión aparente y curtosis aparente para el corte 7.

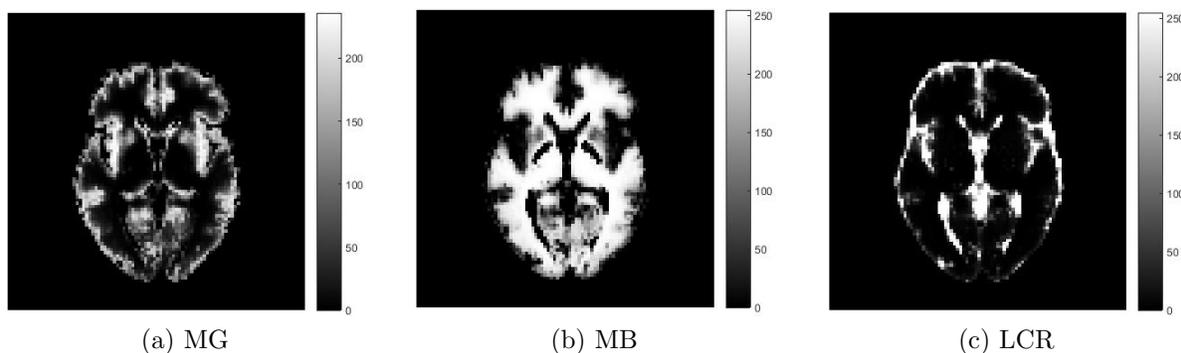


Figura 4.5: Mapas del porcentaje de materia gris, materia blanca y liquido cefalorraquideo contenido en cada pixel para el corte 7.

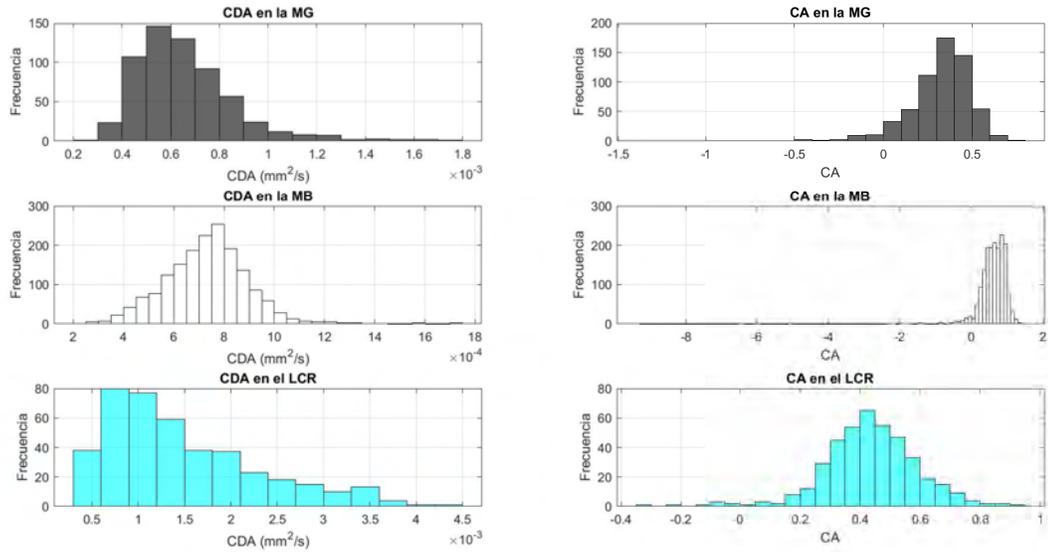


Figura 4.6: Histogramas correspondientes a los valores del coeficiente de difusión aparente (izquierda) y curtosis aparente (derecha) en cada tipo de tejido del corte 7.

Tabla 4.1: Coeficiente de difusión aparente en cada tipo de tejido de cada corte.

Corte	MG $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4} mm^2/s$	MB $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4} mm^2/s$	LCR $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-3} mm^2/s$
1	(6,55 ± 2,18)	(7,23 ± 2,00)	(1,16 ± 0,61)
2	(6,47 ± 2,11)	(7,22 ± 1,88)	(1,12 ± 0,57)
3	(6,41 ± 2,03)	(7,18 ± 1,62)	(1,24 ± 0,70)
4	(6,38 ± 1,97)	(7,33 ± 1,56)	(1,30 ± 0,75)
5	(6,48 ± 2,05)	(7,42 ± 1,58)	(1,35 ± 0,80)
6	(6,33 ± 1,80)	(7,24 ± 1,56)	(1,49 ± 0,86)
7	(6,53 ± 2,10)	(7,28 ± 1,66)	(1,48 ± 0,82)
8	(6,38 ± 1,89)	(7,29 ± 1,73)	(1,51 ± 0,81)
9	(6,55 ± 2,03)	(7,31 ± 1,62)	(1,58 ± 0,84)
10	(6,48 ± 1,94)	(7,29 ± 1,58)	(1,55 ± 0,90)
11	(6,36 ± 1,82)	(7,35 ± 1,56)	(1,59 ± 0,90)
12	(6,32 ± 1,79)	(7,29 ± 1,45)	(1,66 ± 0,88)
13	(6,26 ± 1,77)	(7,24 ± 1,44)	(1,77 ± 0,90)
14	(6,31 ± 1,80)	(7,29 ± 1,42)	(1,79 ± 0,95)
15	(6,34 ± 1,72)	(7,35 ± 1,38)	(1,73 ± 0,98)
16	(6,31 ± 1,72)	(7,43 ± 1,39)	(1,54 ± 0,82)
17	(6,29 ± 1,70)	(7,34 ± 1,30)	(1,49 ± 0,78)
18	(6,45 ± 1,87)	(7,32 ± 1,29)	(1,34 ± 0,70)
19	(6,44 ± 1,88)	(7,35 ± 1,27)	(1,47 ± 0,84)

Tabla 4.2: Valor obtenido del coeficiente de curtosis aparente en cada tipo de tejido de cada corte.

<b>Corte</b>	<b>MG</b> ( $\mu \pm \sigma$ )	<b>MB</b> ( $\mu \pm \sigma$ )	<b>LCR</b> ( $\mu \pm \sigma$ )
1	(0, 29 $\pm$ 0, 41)	(0, 45 $\pm$ 0, 55)	(0, 39 $\pm$ 0, 56)
2	(0, 30 $\pm$ 0, 41)	(0, 50 $\pm$ 0, 39)	(0, 41 $\pm$ 0, 23)
3	(0, 30 $\pm$ 0, 23)	(0, 54 $\pm$ 0, 35)	(0, 43 $\pm$ 0, 26)
4	(0, 30 $\pm$ 0, 28)	(0, 57 $\pm$ 0, 35)	(0, 45 $\pm$ 0, 24)
5	(0, 30 $\pm$ 0, 23)	(0, 59 $\pm$ 0, 38)	(0, 40 $\pm$ 0, 33)
6	(0, 30 $\pm$ 0, 32)	(0, 62 $\pm$ 0, 45)	(0, 46 $\pm$ 0, 17)
7	(0, 31 $\pm$ 0, 22)	(0, 59 $\pm$ 0, 50)	(0, 43 $\pm$ 0, 16)
8	(0, 30 $\pm$ 0, 28)	(0, 59 $\pm$ 0, 37)	(0, 45 $\pm$ 0, 16)
9	(0, 31 $\pm$ 0, 20)	(0, 57 $\pm$ 0, 66)	(0, 43 $\pm$ 0, 18)
10	(0, 31 $\pm$ 0, 20)	(0, 61 $\pm$ 0, 46)	(0, 44 $\pm$ 0, 16)
11	(0, 30 $\pm$ 0, 19)	(0, 63 $\pm$ 0, 32)	(0, 44 $\pm$ 0, 14)
12	(0, 31 $\pm$ 0, 21)	(0, 63 $\pm$ 0, 51)	(0, 45 $\pm$ 0, 12)
13	(0, 31 $\pm$ 0, 19)	(0, 64 $\pm$ 0, 37)	(0, 45 $\pm$ 0, 11)
14	(0, 31 $\pm$ 0, 31)	(0, 68 $\pm$ 0, 30)	(0, 45 $\pm$ 0, 11)
15	(0, 32 $\pm$ 0, 16)	(0, 72 $\pm$ 0, 31)	(0, 45 $\pm$ 0, 11)
16	(0, 32 $\pm$ 0, 17)	(0, 76 $\pm$ 0, 30)	(0, 45 $\pm$ 0, 12)
17	(0, 32 $\pm$ 0, 15)	(0, 76 $\pm$ 0, 31)	(0, 44 $\pm$ 0, 14)
18	(0, 32 $\pm$ 0, 16)	(0, 75 $\pm$ 0, 36)	(0, 42 $\pm$ 0, 13)
19	(0, 32 $\pm$ 0, 17)	(0, 73 $\pm$ 0, 35)	(0, 40 $\pm$ 0, 13)

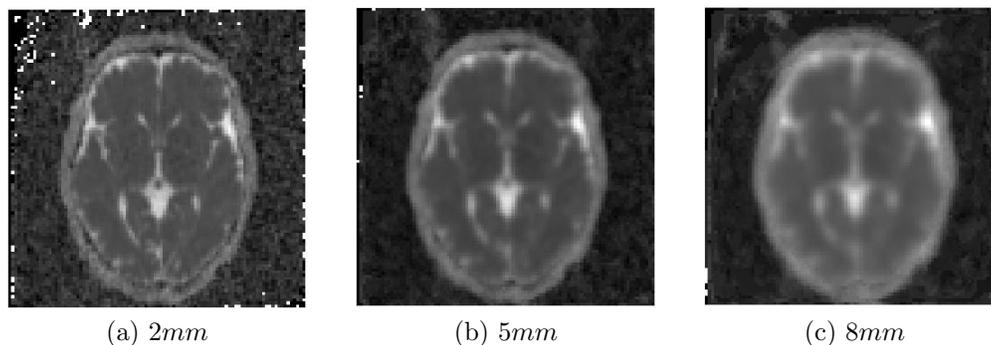


Figura 4.7: Mapas del coeficiente de difusión aparente obtenidos a partir de las imágenes preprocesadas del corte 7, con un filtro gaussiano para diferentes valores del FWHM.

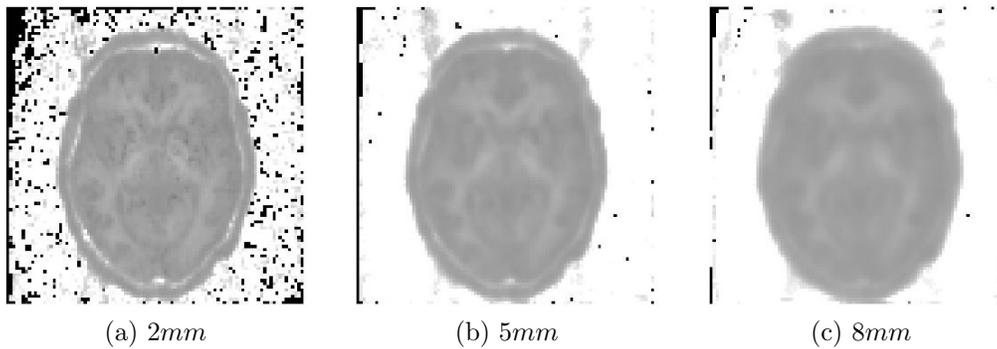


Figura 4.8: Mapas del coeficiente de curtosis aparente obtenidos a partir de las imágenes preprocesadas del corte 7, con un filtro gaussiano para diferentes valores del FWHM.

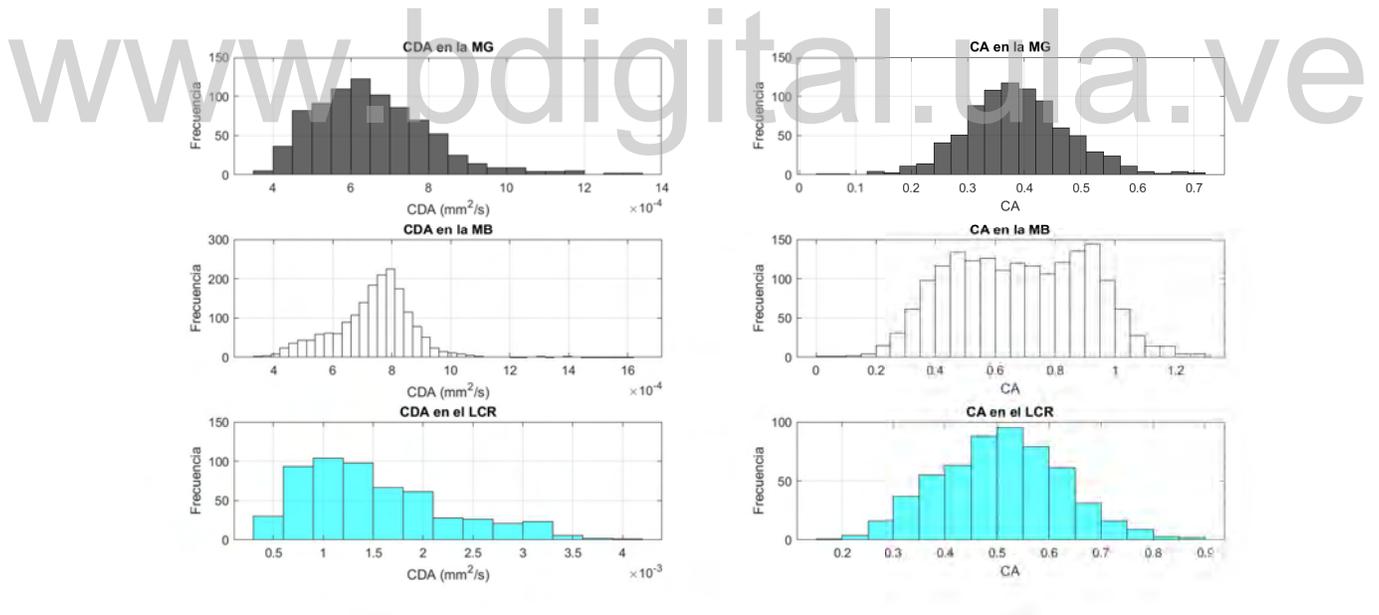


Figura 4.9: Histogramas correspondientes a los valores del coeficiente de difusión aparente (izquierda) y curtosis aparente (derecha) obtenidos a partir de las imágenes preprocesadas del corte 7, con un filtro gaussiano con FWHM de 2mm.

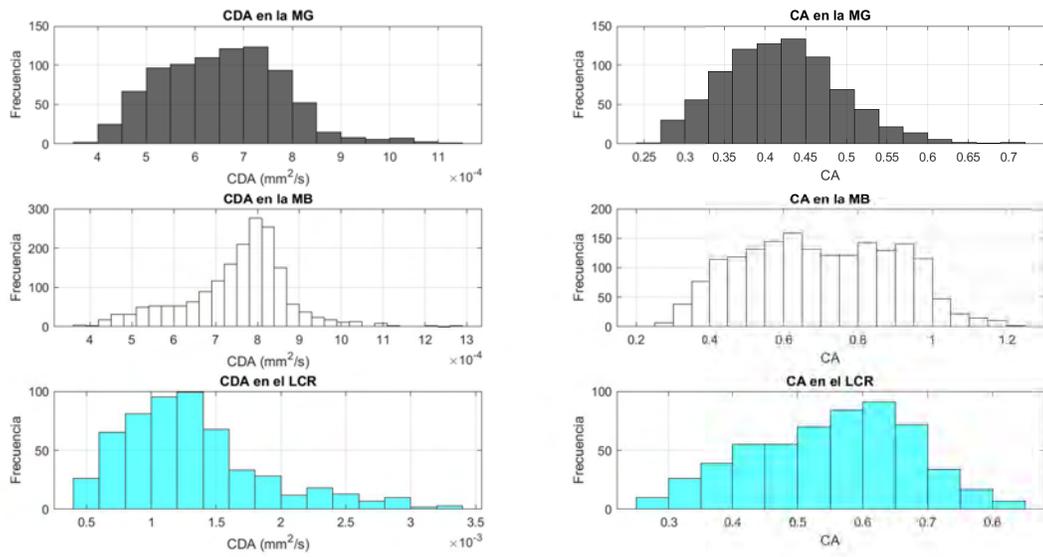


Figura 4.10: Histogramas correspondientes a los valores del coeficiente de difusión aparente (izquierda) y curtosis aparente (derecha) obtenidos a partir de las imágenes preprocesadas del corte 7, con un filtro gaussiano con FWHM de  $5mm$ .

www.bdigital.ula.ve

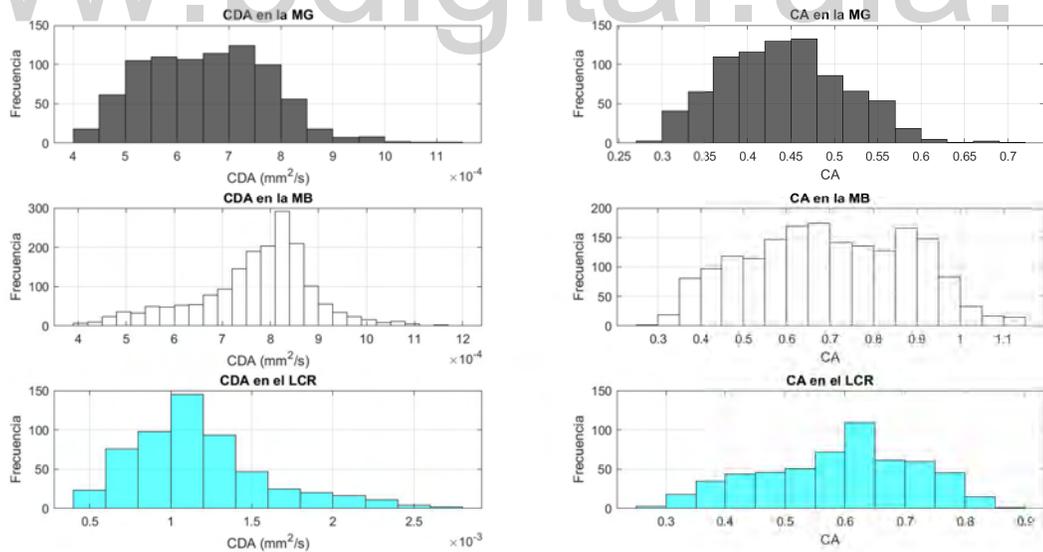


Figura 4.11: Histogramas correspondientes a los valores del coeficiente de difusión aparente (izquierda) y curtosis aparente (derecha) obtenidos a partir de las imágenes preprocesadas del corte 7, con un filtro gaussiano con FWHM de  $8mm$ .

Tabla 4.3: Coeficiente de difusión aparente en cada tipo de tejido de cada corte, obtenido a partir de las imágenes preprocesadas, con un filtro gaussiano con FWHM de  $2mm$ .

<b>Corte</b>	<b>MG</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4}mm^2/s$	<b>MB</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4}mm^2/s$	<b>LCR</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-3}mm^2/s$
1	(6, 59 ± 1, 65)	(7, 28 ± 1, 65)	(1, 14 ± 0, 47)
2	(6, 50 ± 1, 47)	(7, 24 ± 1, 45)	(1, 09 ± 0, 44)
3	(6, 47 ± 1, 49)	(7, 33 ± 1, 32)	(1, 21 ± 0, 52)
4	(6, 44 ± 1, 39)	(7, 41 ± 1, 25)	(1, 26 ± 0, 57)
5	(6, 47 ± 1, 41)	(7, 55 ± 1, 25)	(1, 41 ± 0, 69)
6	(6, 45 ± 1, 46)	(7, 35 ± 1, 33)	(1, 50 ± 0, 74)
7	(6, 57 ± 1, 52)	(7, 39 ± 1, 33)	(1, 52 ± 0, 73)
8	(6, 48 ± 1, 45)	(7, 40 ± 1, 38)	(1, 50 ± 0, 67)
9	(6, 54 ± 1, 42)	(7, 44 ± 1, 27)	(1, 48 ± 0, 64)
10	(6, 54 ± 1, 43)	(7, 38 ± 1, 22)	(1, 49 ± 0, 71)
11	(6, 37 ± 1, 29)	(7, 42 ± 1, 22)	(1, 53 ± 0, 71)
12	(6, 36 ± 1, 32)	(7, 37 ± 1, 21)	(1, 61 ± 0, 73)
13	(6, 30 ± 1, 29)	(7, 37 ± 1, 23)	(1, 68 ± 0, 76)
14	(6, 31 ± 1, 27)	(7, 37 ± 1, 15)	(1, 73 ± 0, 77)
15	(6, 38 ± 1, 26)	(7, 44 ± 1, 12)	(1, 70 ± 0, 79)
16	(6, 33 ± 1, 23)	(7, 48 ± 1, 16)	(1, 54 ± 0, 68)
17	(6, 33 ± 1, 27)	(7, 44 ± 1, 10)	(1, 41 ± 0, 62)
18	(6, 39 ± 1, 32)	(7, 39 ± 1, 06)	(1, 33 ± 0, 63)
19	(6, 41 ± 1, 37)	(7, 36 ± 1, 03)	(1, 39 ± 0, 66)

Tabla 4.4: Coeficiente de curtosis aparente en cada tipo de tejido de cada corte, obtenido a partir de las imágenes preprocesadas, con un filtro gaussiano con FWHM de  $2mm$ .

<b>Corte</b>	<b>MG</b> ( $\mu \pm \sigma$ )	<b>MB</b> ( $\mu \pm \sigma$ )	<b>LCR</b> ( $\mu \pm \sigma$ )
1	(0,40 ± 0,16)	(0,56 ± 0,22)	(0,51 ± 0,18)
2	(0,40 ± 0,12)	(0,59 ± 0,20)	(0,50 ± 0,14)
3	(0,39 ± 0,10)	(0,62 ± 0,21)	(0,52 ± 0,15)
4	(0,39 ± 0,10)	(0,65 ± 0,21)	(0,52 ± 0,15)
5	(0,39 ± 0,10)	(0,69 ± 0,22)	(0,51 ± 0,14)
6	(0,39 ± 0,10)	(0,69 ± 0,23)	(0,51 ± 0,12)
7	(0,39 ± 0,09)	(0,68 ± 0,23)	(0,51 ± 0,12)
8	(0,38 ± 0,09)	(0,67 ± 0,23)	(0,51 ± 0,12)
9	(0,38 ± 0,09)	(0,68 ± 0,23)	(0,51 ± 0,12)
10	(0,38 ± 0,09)	(0,70 ± 0,23)	(0,51 ± 0,12)
11	(0,38 ± 0,08)	(0,70 ± 0,22)	(0,51 ± 0,11)
12	(0,38 ± 0,08)	(0,70 ± 0,22)	(0,51 ± 0,11)
13	(0,38 ± 0,08)	(0,71 ± 0,22)	(0,51 ± 0,11)
14	(0,38 ± 0,08)	(0,74 ± 0,23)	(0,51 ± 0,10)
15	(0,38 ± 0,08)	(0,77 ± 0,24)	(0,51 ± 0,11)
16	(0,38 ± 0,08)	(0,80 ± 0,25)	(0,51 ± 0,11)
17	(0,38 ± 0,08)	(0,80 ± 0,25)	(0,51 ± 0,11)
18	(0,38 ± 0,08)	(0,79 ± 0,26)	(0,49 ± 0,12)
19	(0,38 ± 0,09)	(0,77 ± 0,27)	(0,48 ± 0,12)

Tabla 4.5: Coeficiente de difusión aparente en cada tipo de tejido de cada corte, obtenido a partir de las imágenes preprocesadas, con un filtro gaussiano con FWHM de 5mm.

<b>Corte</b>	<b>MG</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4}mm^2/s$	<b>MB</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4}mm^2/s$	<b>LCR</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-3}mm^2/s$
1	(6, 68 ± 1, 49)	(7, 30 ± 1, 41)	(1, 05 ± 0, 35)
2	(6, 54 ± 1, 23)	(7, 31 ± 1, 34)	(1, 01 ± 0, 32)
3	(6, 47 ± 1, 15)	(7, 47 ± 1, 23)	(1, 09 ± 0, 37)
4	(6, 44 ± 1, 11)	(7, 54 ± 1, 20)	(1, 14 ± 0, 42)
5	(6, 44 ± 1, 13)	(7, 72 ± 1, 18)	(1, 25 ± 0, 51)
6	(6, 47 ± 1, 21)	(7, 50 ± 1, 27)	(1, 32 ± 0, 58)
7	(6, 56 ± 1, 25)	(7, 53 ± 1, 24)	(1, 32 ± 0, 56)
8	(6, 50 ± 1, 20)	(7, 55 ± 1, 26)	(1, 30 ± 0, 48)
9	(6, 51 ± 1, 19)	(7, 61 ± 1, 20)	(1, 29 ± 0, 46)
10	(6, 52 ± 1, 16)	(7, 55 ± 1, 15)	(1, 30 ± 0, 51)
11	(6, 36 ± 1, 08)	(7, 58 ± 1, 17)	(1, 35 ± 0, 53)
12	(6, 34 ± 1, 09)	(7, 54 ± 1, 22)	(1, 42 ± 0, 55)
13	(6, 27 ± 1, 06)	(7, 56 ± 1, 29)	(1, 47 ± 0, 57)
14	(6, 27 ± 1, 03)	(7, 52 ± 1, 13)	(1, 52 ± 0, 58)
15	(6, 35 ± 1, 00)	(7, 58 ± 1, 08)	(1, 46 ± 0, 57)
16	(6, 29 ± 0, 98)	(7, 60 ± 1, 14)	(1, 33 ± 0, 47)
17	(6, 31 ± 1, 01)	(7, 61 ± 1, 13)	(1, 23 ± 0, 43)
18	(6, 30 ± 1, 04)	(7, 53 ± 1, 05)	(1, 17 ± 0, 45)
19	(6, 31 ± 1, 04)	(7, 44 ± 0, 98)	(1, 20 ± 0, 46)

Tabla 4.6: Coeficiente de curtosis aparente en cada tipo de tejido de cada corte, obtenido a partir de las imágenes preprocesadas, con un filtro gaussiano con FWHM de 5mm.

<b>Corte</b>	<b>MG</b> ( $\mu \pm \sigma$ )	<b>MB</b> ( $\mu \pm \sigma$ )	<b>LCR</b> ( $\mu \pm \sigma$ )
1	(0,44 ± 0,12)	(0,60 ± 0,18)	(0,55 ± 0,15)
2	(0,43 ± 0,10)	(0,61 ± 0,17)	(0,54 ± 0,12)
3	(0,42 ± 0,08)	(0,64 ± 0,18)	(0,56 ± 0,13)
4	(0,42 ± 0,08)	(0,66 ± 0,17)	(0,56 ± 0,14)
5	(0,42 ± 0,08)	(0,71 ± 0,19)	(0,55 ± 0,12)
6	(0,42 ± 0,08)	(0,70 ± 0,20)	(0,56 ± 0,12)
7	(0,42 ± 0,07)	(0,70 ± 0,20)	(0,55 ± 0,12)
8	(0,42 ± 0,07)	(0,69 ± 0,20)	(0,56 ± 0,12)
9	(0,41 ± 0,07)	(0,70 ± 0,20)	(0,56 ± 0,12)
10	(0,41 ± 0,06)	(0,71 ± 0,20)	(0,56 ± 0,12)
11	(0,41 ± 0,06)	(0,71 ± 0,20)	(0,55 ± 0,12)
12	(0,41 ± 0,06)	(0,72 ± 0,20)	(0,56 ± 0,11)
13	(0,41 ± 0,06)	(0,72 ± 0,20)	(0,56 ± 0,11)
14	(0,41 ± 0,06)	(0,75 ± 0,21)	(0,56 ± 0,10)
15	(0,41 ± 0,06)	(0,78 ± 0,22)	(0,56 ± 0,11)
16	(0,41 ± 0,06)	(0,80 ± 0,23)	(0,57 ± 0,11)
17	(0,41 ± 0,06)	(0,81 ± 0,24)	(0,56 ± 0,12)
18	(0,41 ± 0,07)	(0,81 ± 0,24)	(0,54 ± 0,13)
19	(0,41 ± 0,07)	(0,79 ± 0,24)	(0,53 ± 0,12)

Tabla 4.7: Coeficiente de difusión aparente en cada tipo de tejido de cada corte, obtenido a partir de las imágenes preprocesadas, con un filtro gaussiano con FWHM de 8mm.

<b>Corte</b>	<b>MG</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4}mm^2/s$	<b>MB</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4}mm^2/s$	<b>LCR</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-3}mm^2/s$
1	(6,76 ± 1,45)	(7,36 ± 1,36)	(1,00 ± 0,28)
2	(6,60 ± 1,20)	(7,40 ± 1,31)	(0,95 ± 0,27)
3	(6,49 ± 1,10)	(7,61 ± 1,23)	(1,03 ± 0,30)
4	(6,46 ± 1,08)	(7,72 ± 1,21)	(1,06 ± 0,34)
5	(6,45 ± 1,09)	(7,90 ± 1,17)	(1,15 ± 0,40)
6	(6,50 ± 1,16)	(7,66 ± 1,26)	(1,19 ± 0,45)
7	(6,57 ± 1,20)	(7,69 ± 1,23)	(1,18 ± 0,42)
8	(6,52 ± 1,15)	(7,71 ± 1,25)	(1,18 ± 0,36)
9	(6,52 ± 1,15)	(7,80 ± 1,23)	(1,16 ± 0,35)
10	(6,52 ± 1,13)	(7,76 ± 1,19)	(1,18 ± 0,39)
11	(6,37 ± 1,06)	(7,77 ± 1,21)	(1,22 ± 0,41)
12	(6,33 ± 1,07)	(7,74 ± 1,31)	(1,28 ± 0,43)
13	(6,27 ± 1,03)	(7,75 ± 1,37)	(1,31 ± 0,44)
14	(6,26 ± 1,01)	(7,69 ± 1,19)	(1,35 ± 0,44)
15	(6,35 ± 0,98)	(7,74 ± 1,13)	(1,29 ± 0,42)
16	(6,27 ± 0,94)	(7,75 ± 1,17)	(1,20 ± 0,36)
17	(6,29 ± 0,95)	(7,78 ± 1,22)	(1,12 ± 0,34)
18	(6,24 ± 0,96)	(7,69 ± 1,12)	(1,06 ± 0,34)
19	(6,24 ± 0,95)	(7,56 ± 1,03)	(1,07 ± 0,34)

Tabla 4.8: Coeficiente de curtosis aparente en cada tipo de tejido de cada corte, obtenido a partir de las imágenes preprocesadas, con un filtro gaussiano con FWHM de  $8mm$ .

<b>Corte</b>	<b>MG</b> ( $\mu \pm \sigma$ )	<b>MB</b> ( $\mu \pm \sigma$ )	<b>LCR</b> ( $\mu \pm \sigma$ )
1	(0,46 ± 0,11)	(0,61 ± 0,16)	(0,58 ± 0,14)
2	(0,45 ± 0,09)	(0,62 ± 0,16)	(0,56 ± 0,12)
3	(0,44 ± 0,07)	(0,64 ± 0,16)	(0,59 ± 0,13)
4	(0,44 ± 0,07)	(0,67 ± 0,16)	(0,58 ± 0,13)
5	(0,44 ± 0,08)	(0,70 ± 0,17)	(0,58 ± 0,12)
6	(0,44 ± 0,08)	(0,69 ± 0,18)	(0,59 ± 0,13)
7	(0,44 ± 0,07)	(0,70 ± 0,19)	(0,59 ± 0,13)
8	(0,44 ± 0,07)	(0,70 ± 0,19)	(0,60 ± 0,13)
9	(0,43 ± 0,07)	(0,71 ± 0,18)	(0,59 ± 0,13)
10	(0,43 ± 0,06)	(0,71 ± 0,18)	(0,60 ± 0,13)
11	(0,43 ± 0,06)	(0,71 ± 0,18)	(0,59 ± 0,13)
12	(0,43 ± 0,06)	(0,72 ± 0,18)	(0,59 ± 0,13)
13	(0,43 ± 0,06)	(0,73 ± 0,18)	(0,60 ± 0,12)
14	(0,43 ± 0,06)	(0,75 ± 0,19)	(0,60 ± 0,11)
15	(0,43 ± 0,06)	(0,78 ± 0,20)	(0,60 ± 0,12)
16	(0,43 ± 0,06)	(0,79 ± 0,21)	(0,61 ± 0,13)
17	(0,43 ± 0,06)	(0,80 ± 0,22)	(0,60 ± 0,14)
18	(0,43 ± 0,07)	(0,81 ± 0,22)	(0,57 ± 0,14)
19	(0,43 ± 0,07)	(0,80 ± 0,23)	(0,56 ± 0,13)

Con base en el modelo de la Ec.(1.76), se ha evaluado a partir de las IRM el CDA y la CA en los 3 tipos de tejidos de interés del cerebro, para comprender la relación de estos valores con el entorno microestructural del tipo de tejido al que pertenecen.

Del ajuste realizado en la Figura 4.3 se obtuvieron los siguientes resultados

```

Linear model Poly2:
f(x) = p1*x^2 + p2*x + p3
Coefficients (with 95% confidence bounds):
p1 = 1.079e-07 (5.491e-08, 1.61e-07)
p2 = -0.0008173 (-0.0009822, -0.0006524)
p3 = -0.0612 (-0.1678, 0.04543)

Goodness of fit:
SSE: 0.07159
R-square: 0.9795
Adjusted R-square: 0.9763
RMSE: 0.07421
    
```

Figura 4.12: Resultado del ajuste polinómico de segundo orden de la Figura 4.3.

La bondad del ajuste refleja que el modelo empleado predice en un 97,95 % el comportamiento de la intensidad del pixel (32,55), y además como la gráfica residual de este ajuste (Figura 4.13) no revela ningún patrón, y ninguno de los residuos es un dato atípico, se puede afirmar que este modelo es una buena aproximación al comportamiento de los datos.

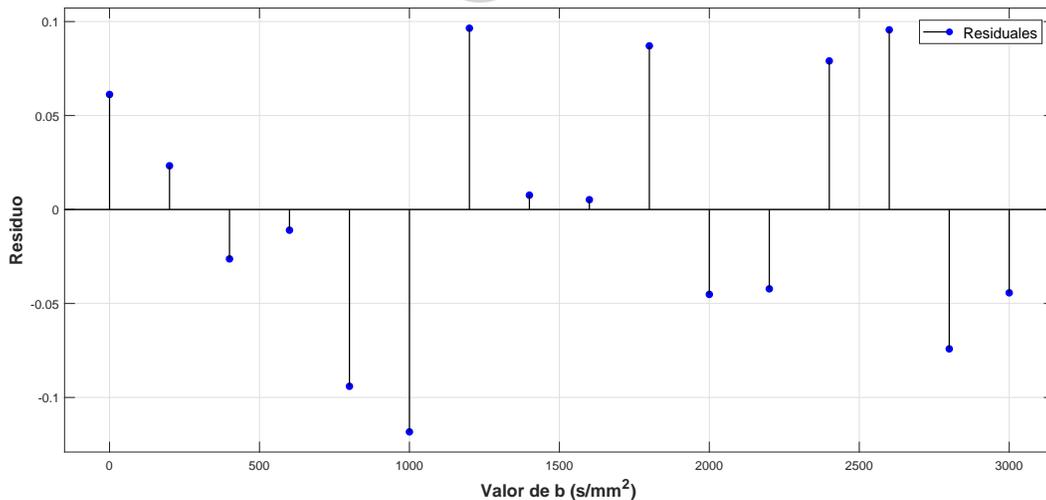


Figura 4.13: Gráfica residual asociada a la Figura 4.3

En el mapa del CDA de la Figura 4.4, se observan pixeles de color negro y pixeles de color blanco dentro del tejido cerebral, en la escala de grises de la siguiente figura, estos pixeles

corresponden con valores del CDA negativos y valores iguales o mayores que el del CDA en el agua, a la temperatura corporal, en promedio  $3,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  [12].

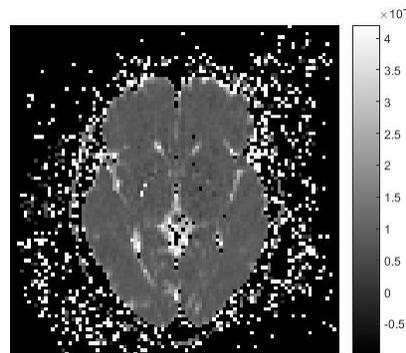


Figura 4.14: Mapa del CDA para el corte 7.

Los valores negativos del CDA no pueden ser interpretados desde el punto de vista físico, ya que el modelo empleado para el ajuste, se obtuvo a partir de la expansión en serie de Taylor de la transformada de Fourier de la FDP para los desplazamientos moleculares Ec.(1.48), donde

$$\sigma^2 = 2Dt,$$

con  $t \geq 0$ , por lo tanto  $D \geq 0$ . Adicionalmente, los valores del CDA mayores que el CDA del agua a la temperatura corporal no pueden ser obtenidos en los tejidos biológicos. Entonces, ¿qué está pasando con la obtención de estos valores atípicos?. La respuesta se encuentra en el comportamiento de la intensidad de los píxeles asociados a estos valores.

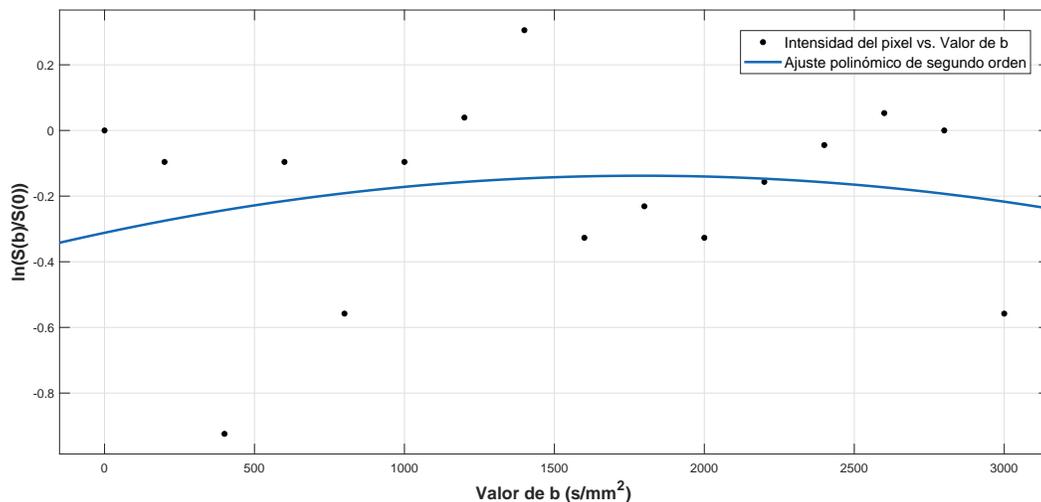


Figura 4.15: Ajuste polinomial de segundo orden para la intensidad del pixel (49,16) del corte 7 en función de su valor de  $b$  asociado.

En la gráfica correspondiente a la Figura 4.15 se observa un comportamiento aleatorio de la intensidad del pixel (49,16), por lo tanto, al aplicar el ajuste polinómico de segundo orden, no se cumple el modelo de la Ec. (1.76), obteniendo de este ajuste los siguientes resultados

```

Linear model Poly2:
f(x) = p1*x^2 + p2*x + p3
Coefficients (with 95% confidence bounds):
p1 = -5.416e-08 (-2.79e-07, 1.707e-07)
p2 = 0.0001941 (-0.0005051, 0.0008933)
p3 = -0.3118 (-0.7638, 0.1403)

Goodness of fit:
SSE: 1.287
R-square: 0.03044
Adjusted R-square: -0.1187
RMSE: 0.3146
    
```

Figura 4.16: Resultado del ajuste polinómico de segundo orden de la Figura 4.15

donde se aprecia que este polinomio solo predice en un 3,04% el comportamiento de los datos, y el valor del CDA obtenido es negativo. De modo que, justificada la obtención de los valores negativos del CDA, en la siguiente figura se muestra el comportamiento de la intensidad de un pixel asociado a un valor de CDA mayor que  $3,06 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ .

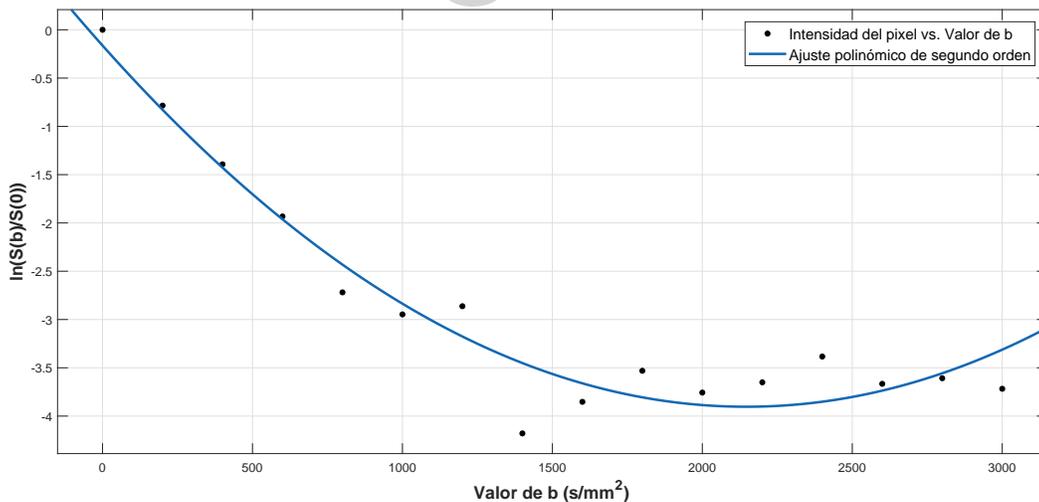


Figura 4.17: Ajuste polinomial de segundo orden para la intensidad del pixel (37,27) del corte 7 en función de su valor de b asociado.

El ajuste obtenido en la Figura 4.17, muestra que la intensidad del pixel (32,27) decrece aproximadamente hasta  $2000s/mm^2$ , y en el intervalo  $(2000, 2500]s/mm^2$  empieza a crecer. Además, los resultados obtenidos para este ajuste son

```

Linear model Poly2:
f(x) = p1*x^2 + p2*x + p3
Coefficients (with 95% confidence bounds):
p1 = 8.117e-07 (5.825e-07, 1.041e-06)
p2 = -0.003485 (-0.004198, -0.002772)
p3 = -0.163 (-0.6238, 0.2978)

Goodness of fit:
SSE: 1.337
R-square: 0.9402
Adjusted R-square: 0.931
RMSE: 0.3207

```

Figura 4.18: Resultado del ajuste polinómico de segundo orden de la Figura 4.17

donde se puede ver que el ajuste predice en un 94,02% el comportamiento de los datos, y el valor del CDA obtenido es mayor que  $3,06 \times 10^{-3}mm^2/s..$

En los tejidos biológicos los valores esperados para la CA son positivos, y a medida que hay mayor complejidad microestructural dentro del tejido en estudio, se espera que el valor de CA aumente [16]. Es por esto que, los valores negativos de CA en el mapa de CA son considerados como valores atípicos, y su causa es de la misma naturaleza que los presentados en el mapa de CDA.

Se puede apreciar en la Tabla 4.1 que los valores del CDA en los tejidos estudiados cumplen con la siguiente relación  $LCR > MB > MG$ . Además, el error para la mayoría de los valores del LCR son mayores al 50%; y su justificación es debido a la obtención de los valores atípicos para este tejido (ver Figura 4.6). También se observa en términos generales, que los valores del LCR aumentan hasta el corte 14 y luego comienzan a disminuir. Los cortes donde se aprecia un valor mayor y menor del CDA en la MG corresponden a los cortes 9 y 13, para la MB son el corte 16 y 3, y en el caso del LCR son el corte 14 y 2.

Para los valores obtenidos de la CA en la Tabla 4.2 se observa que  $MB > LCR > MG$ . Asimismo, se puede notar que para el corte 1 en los tres tipos de tejidos, el error es mayor al 100% del valor obtenido para el CDA, luego para el corte 2 esto se repite únicamente en la MG y en los otros dos tipos de tejidos el error es menor que el 100% pero mayor al 50%; este comportamiento se mantiene en general para el resto de los cortes en los tres tipos de tejidos. Estos valores tan altos de los errores son debido a los valores atípicos obtenidos en el mapa de CA (ver Figura 4.6). El valor mayor y menor de la CA en la MG corresponde con los cortes 17 y 1 respectivamente, para la MB son el corte 16 y 1, y para el LCR son los cortes 13,14,15 y 1 respectivamente.

El resultado de aplicar un preprocesamiento a las imágenes con un filtro gaussiano, se

puede ver en una disminución de los valores atípicos presentes en los mapas del CDA y CA, y esto se traduce en una menor dispersión de los datos en los histogramas (Figura 4.8, 4.9 y 4.10) y en un menor error de los valores obtenidos para el CDA y CA en las tablas de la 4.3 a la 4.8.

Ahora, se está en condiciones de visualizar las diferencias entre los valores obtenidos para el CDA y CA con las imágenes sin filtrar y las imágenes filtradas. Para ello, se van a comparar los valores del CDA y CA correspondientes al corte 7, como se muestra en las siguientes tablas.

Tabla 4.9: Coeficiente de difusión aparente para el corte 7 en cada tipo de tejido, obtenido a partir de las imágenes sin filtrado (sf) y con un filtrado gaussiano para diferentes valores del FWHM.

<b>FWHM</b> <i>mm</i>	<b>MG</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4} mm^2/s$	<b>MB</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4} mm^2/s$	<b>LCR</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-3} mm^2/s$
sf	(6, 53 ± 2, 10)	(7, 28 ± 1, 66)	(1, 48 ± 0, 82)
2	(6, 57 ± 1, 52)	(7, 39 ± 1, 33)	(1, 52 ± 0, 73)
5	(6, 56 ± 1, 25)	(7, 53 ± 1, 24)	(1, 32 ± 0, 56)
8	(6, 57 ± 1, 20)	(7, 69 ± 1, 23)	(1, 18 ± 0, 42)

A partir de la Tabla 4.9, es evidente que el valor del CDA en los tejidos tiene el siguiente orden  $LCR > MB > MG$  y que el error disminuye significativamente a medida que el filtro gaussiano aplicado aumenta su valor de FWHM. Para el caso particular del LCR, el valor del CDA asociado también decrece. Igualmente, se puede ver que el aumento del valor del CDA en la MB se debe al aumento del FWHM y un comportamiento similar ocurre en la MG. Cave destacar que los resultados obtenidos en esta tabla se pueden generalizar a la mayoría de los cortes estudiados.

Tabla 4.10: Curtosis aparente para el corte 7 en cada tipo de tejido, obtenido a partir de las imágenes sin filtrado y con un filtrado gaussiano para diferentes valores del FWHM.

<b>FWHM</b> <i>mm</i>	<b>MG</b> $(\mu \pm \sigma)$	<b>MB</b> $(\mu \pm \sigma)$	<b>LCR</b> $(\mu \pm \sigma)$
sf	(0, 31 ± 0, 22)	(0, 59 ± 0, 50)	(0, 43 ± 0, 16)
2	(0, 39 ± 0, 09)	(0, 68 ± 0, 23)	(0, 51 ± 0, 12)
5	(0, 42 ± 0, 07)	(0, 70 ± 0, 20)	(0, 55 ± 0, 12)
8	(0, 44 ± 0, 07)	(0, 70 ± 0, 19)	(0, 59 ± 0, 13)

En la Tabla 4.10 se tiene que la CA en  $MB > LCR > MG$ . Además, se puede apreciar que el error de la CA en todos los tejidos disminuye y el valor de la CA aumenta, cuando el filtro gaussiano aplicado aumenta su valor de FWHM. En general, esto se cumple para todos los cortes trabajados. En base a los artículos [11] y [17], se conoce que el valor del

CDA cumple que en  $LCR > MG > MB$ ; debido a esto y a que los resultados obtenidos hasta ahora no lo verifican, se decidió considerar aquellos pixeles en los mapas de MG, MB, y LCR que contienen un mayor porcentaje de cada tejido, es decir, se consideran los pixeles asociados a los intervalos [191,255], [218,255] y los pixeles con el máximo (max) valor de intensidad asociado a cada mapa de cada corte. Para observar si hay diferencias entre los valores obtenidos para el CDA y CA considerando los diferentes intervalos, se tienen las siguientes tablas comparativas para el corte 7.

Tabla 4.11: Coeficiente de difusión aparente para el corte 7 en cada tipo de tejido, obtenido a partir de los diferentes intervalos.

<b>Intervalo de intensidad de los pixeles</b>	<b>MG</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4} mm^2/s$	<b>MB</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-4} mm^2/s$	<b>LCR</b> $(\mu \pm \sigma) \times 10^{-3} mm^2/s$
[127,255]	(6, 53 ± 2, 10)	(7, 28 ± 1, 66)	(1, 48 ± 0, 82)
[191,255]	(7, 49 ± 1, 56)	(7, 72 ± 1, 33)	(1, 73 ± 0, 81)
[218,255]	(8, 07 ± 1, 64)	(7, 90 ± 1, 22)	(1, 85 ± 0, 81)
max	(8, 56 ± 1, 48)	(7, 90 ± 1, 20)	(2, 04 ± 0, 81)

Los valores obtenidos en la Tabla 4.11 verifican en el intervalo [218,255] y para el valor máximo de intensidad, que el valor del CDA cumple con la relación  $LCR > MG > MB$ . Adicionalmente, se observa que a medida que el intervalo se hace más pequeño, el valor del CDA en los tejidos aumenta y su error disminuye, así como también la diferencia entre los valores de la MG y MB se hace más pequeña.

Tabla 4.12: Curtosis aparente para el corte 7 en cada tipo de tejido, obtenido a partir de los diferentes intervalos.

<b>Intervalo de intensidad de los pixeles</b>	<b>MG</b> $(\mu \pm \sigma)$	<b>MB</b> $(\mu \pm \sigma)$	<b>LCR</b> $(\mu \pm \sigma)$
[127,255]	(0, 31 ± 0, 22)	(0, 59 ± 0, 50)	(0, 43 ± 0, 16)
[191,255]	(0, 35 ± 0, 39)	(0, 65 ± 0, 51)	(0, 48 ± 0, 15)
[218,255]	(0, 34 ± 0, 57)	(0, 69 ± 0, 54)	(0, 50 ± 0, 14)
max	(0, 49 ± 0, 21)	(0, 90 ± 0, 30)	(0, 52 ± 0, 12)

Para el valor de la CA en la Tabla 4.12, se sigue manteniendo la relación  $MB > LCR > MG$ . También, se puede ver que a medida que el intervalo se hace más pequeño, el valor de la CA en los tejidos aumenta y el error en el caso del LCR disminuye. El error en la MG y MB es mayor al 50% en los tres intervalos considerados, lo cual se puede atribuir a valores atípicos.

## Conclusiones y sugerencias

Para comprender, evaluar y analizar la difusión y curtosis aparentes dentro del cerebro, específicamente en la MG, MB y LCR mediante imágenes de resonancia magnética por difusión, se realizó un ajuste polinomial de segundo orden asociado al modelo propuesto por Jensen [13], para crear los mapas del CDA y CA de cada uno de los 19 cortes del cerebro. Al lograr segmentar y clasificar en cada corte del cerebro los tres tipos de tejidos, se obtuvo una forma de agrupar los píxeles dentro de los mapas del CDA y CA. Esto permitió la elaboración de los histogramas para la distribución de los valores del CDA y CA en cada tipo de tejido, y obtener un valor promedio de éstos en cada uno de los cortes, de cuyos análisis se obtienen las siguientes conclusiones:

- Se demostró que el modelo propuesto por Jensen es una buena aproximación, al comportamiento del decaimiento de la intensidad de los píxeles, en las imágenes de resonancia magnética por difusión.
- Los valores del CDA obtenidos en los tres tipos de tejidos, demuestran la dependencia direccional del movimiento de las moléculas de agua en cada uno de ellos. Esto permite resaltar como las características estructurales específicas en cada tejido, afectan el proceso de la difusión de las moléculas de agua en el cerebro. Además, el tejido con el valor mayor del CDA en todos los cortes es el LCR.
- Se probó que el mayor valor de la CA obtenido en todos los cortes de los tejidos estudiados corresponde a la MB, esto se atribuye principalmente a que en la MB existe mayor complejidad microestructural.
- Se comprendió que el preprocesamiento de las imágenes con un filtro gaussiano, ayuda a disminuir los valores atípicos en los mapas del CDA y CA obtenidos, y trae como consecuencia una variabilidad y disminución del error en los valores obtenidos para el CDA y CA en los tejidos de interés, estando esto directamente relacionado con el FWHM del filtro.
- Para que se verifique la relación de los valores del CDA en la MG y MB obtenida en estudios previos, se deben considerar los píxeles dentro de un intervalo de intensidad más cercano al valor máximo en cada mapa de tejido.

- Se sugiere repetir la metodología empleada en este trabajo para el cálculo del CDA y CA en regiones específicas de interés dentro de cada corte del cerebro, aplicando un mejor preprocesamiento a las imágenes para obtener resultados más confiables.
- Es importante señalar que en este trabajo, los valores del CDA y CA de la tabla 4.1 a la 4.8, corresponden al valor promedio de estos coeficientes en todas las regiones dentro los mapas de los tejidos, que contengan pixeles dentro del intervalo [127,255].

Finalmente, se puede decir en términos generales que las imágenes de resonancia magnética por difusión, proveen información importante de la estructura de los tejidos en estudio y que la interpretación adecuada de los datos extraídos de estas imágenes, requiere el desarrollo de modelos teóricos que conecten la señal de la IRM por difusión a las características más relevantes de la microestructura de los tejidos en estudio a nivel celular, y técnicas de procesamiento de imágenes que permitan la menor variabilidad de la información contenida en estas.

## Perspectivas

La metodología empleada en este trabajo para analizar la difusión y curtosis aparentes en la MG, MB y LCR, puede ser repetida para evaluar estos parámetros en el caso del cerebro de una persona con una determinada patología.

# Apéndice

## Funciones desarrolladas en MATLAB

Función 1: Cálculo de las IDP asociadas a cada valor de  $b$ .

```
1 function M = IDP(N) % N es el archivo human_brain_data.mat
2 M(:,:,:,1) = N(:,:,:,1);
3 j = 26; % Gradiente en x
4 k = 29; % Gradiente en y
5 l = 32; % Gradiente en z
6 for i = 2:16 % Valores de b
7     M(:,:,:,i) = (N(:,:,:,j).*N(:,:,:,k).*N(:,:,:,l)).^(1/3); % IDP
8     j = j + 33;
9     k = k + 33;
10    l = l + 33;
11 end
```

Función 2: Obtención de los mapas de difusión y curtosis.

```
1 function [CDA,CA] = Ajuste(M) % M es la salida de la funcion 1.
2 x = [0:200:3000]; % Valores de b
3 for k = 1:19 % Cortes
4     for i = 1:96 % Filas del corte k
5         for j = 1:96 % Columnas del corte k
6             for m = 1:16 % IDP asociadas al corte k
7                 y(m) = log(M(i,j,k,m)/M(i,j,k,1)); % ln(S(m)/S(0))
8             end
9             p = polyfit(x,y,2); % Ajuste polinomial.
10            CA(i,j,k) = (p(1)/(p(2))^2)*6; % Curtosis aparente
11            CDA(i,j,k) = p(2)*-1; % Difusion aparente
12        end
13    end
14 end
```

Función 3: Clasificación de los valores de difusión y curtosis a cada tipo de tejido.

```

1 function [x,y,x1,y1,x2,y2] = Clasificacion(LCR,MB,MG,CDA,CA);
2 % LCR, MB y MG son los mapas de los tejidos
3 % CDA y CA son los mapas obtenidos de la funcion 2
4 q = input('Introduzca el valor de la intensidad del pixel minimo
:');
5 s = input('Seleccione el tipo de imagen\n 1-Imagen sin filtrar\
n 2-Imagen filtrada\n');
6 if s == 1
7     d = 'C1.mat';
8 else
9     d = 'CS1.mat';
10 end
11 for k = 1:19 % Cortes
12     l = 1;
13     o = 1;
14     p = 1;
15     for i = 1:96 % Filas del corte k
16         for j = 1:96 % Columnas del corte k
17             if LCR(i,j,k) >= q;
18                 x(1) = CDA(i,j,k)*(LCR(i,j,k)/255);
19                 % Vector de valores de la difusión en el LCR
20                 y(1) = CA(i,j,k)*(LCR(i,j,k)/255);
21                 % Vector de valores de la curtosis en el LCR
22                 l = l + 1;
23             end
24             if MB(i,j,k) >= q;
25                 x1(o) = CDA(i,j,k)*(MB(i,j,k)/255);
26                 % Vector de valores de la difusión en la MB
27                 y1(o) = CA(i,j,k)*(MB(i,j,k)/255);
28                 % Vector de valores de la curtosis en la MB
29                 o = o + 1;
30             end
31             if MG(i,j,k) >= q;
32                 x2(p) = CDA(i,j,k)*(MG(i,j,k)/255);
33                 % Vector de valores de la difusión en la MG
34                 y2(p) = CA(i,j,k)*(MG(i,j,k)/255);
35                 % Vector de valores de la curtosis en la MG
36                 p = p + 1;
37             end
38         end
39     end

```

```

40     x(isnan(x)) = [];
41     x(isinf(x)) = [];
42     x1(isnan(x1)) = [];
43     x1(isinf(x1)) = [];
44     x2(isnan(x2)) = [];
45     x2(isinf(x2)) = [];
46     y(isnan(y)) = [];
47     y(isinf(y)) = [];
48     y1(isnan(y1)) = [];
49     y1(isinf(y1)) = [];
50     y2(isnan(y2)) = [];
51     y2(isinf(y2)) = [];
52     save(d, 'x', 'y', 'x1', 'y1', 'x2', 'y2')
53     % Almacenamiento de los valores de la difusion y curtosis
      en cada tejido
54     if s == 1
55         if k < 9
56             d(2) = double(d(2)) + 1;
57         elseif k == 9
58             d = 'C10.mat';
59         elseif k >= 10 && k <= 19
60             d(3) = double(d(3)) + 1;
61         end
62     else
63         if k < 9
64             d(3) = double(d(3)) + 1;
65         elseif k == 9
66             d = 'CS10.mat';
67         elseif k >= 10 && k <= 19
68             d(4) = double(d(4)) + 1;
69         end
70     end
71 end

```

Función 4: Valor promedio y error asociado a la difusión y curtosis en cada tipo de tejido.

```

1 function [CDA_LCR, CA_LCR, CDA_MB, CA_MB, CDA_MG, CA_MG] = Resultado
2 a = dir;
3 d = 'C1.mat';
4 j = 1;
5 k = 3;
6 while j <= 38
7     if length(a(k).name) == length(d)
8         if a(k).name == d

```

```

9         load(a(k).name);
10        CDA_LCR(j,1) = mean(x);
11        CDA_LCR(j,2) = std(x);
12        CA_LCR(j,1) = mean(y);
13        CA_LCR(j,2) = std(y);
14        CDA_MB(j,1) = mean(x1);
15        CDA_MB(j,2) = std(x1);
16        CA_MB(j,1) = mean(y1);
17        CA_MB(j,2) = std(y1);
18        CDA_MG(j,1) = mean(x2);
19        CDA_MG(j,2) = std(x2);
20        CA_MG(j,1) = mean(y2);
21        CA_MG(j,2) = std(y2);
22        j = j + 1;
23        k = 3;
24        if j <= 9
25            d(2) = double(d(2)) + 1;
26        elseif j == 10
27            d = 'C10.mat';
28        elseif j > 10 && j <= 19
29            d(3) = double(d(3)) + 1;
30        elseif j == 20
31            d = 'CS1.mat';
32        elseif j > 20 && j <= 28
33            d(3) = double(d(3)) + 1;
34        elseif j == 29
35            d = 'CS10.mat';
36        elseif j >= 30 && j <= 38
37            d(4) = double(d(4)) + 1;
38        end
39    end
40 end
41 k = k + 1;
42 end

```

# Bibliografía

- [1] M. Abramowitz and I. A. Stegun. *Handbook of mathematical functions: with formulas, graphs, and mathematical tables*, volume 55. Courier Corporation, 1965.
- [2] K. E. Barrett. *Ganong fisiología médica*. McGraw Hill Mexico, 2013.
- [3] P. J. Basser. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR in Biomedicine*, 8(7):333–344, 1995.
- [4] F. Bloch. Nuclear induction. *Physical review*, 70(7-8):460, 1946.
- [5] P. T. Callaghan. *Principles of nuclear magnetic resonance microscopy*. Oxford University Press on Demand, 1993.
- [6] O. Demirkaya, M. H. Asyali, and P. K. Sahoo. *Image processing with MATLAB: applications in medicine and biology*. CRC Press, 2008.
- [7] A. Einstein. Über die von der molekularkinetischen theorie der wärme geforderte bewegung von in ruhenden flüssigkeiten suspendierten teilchen. *Annalen der physik*, 322(8):549–560, 1905.
- [8] R. C. Gonzalez, R. E. Woods, et al. *Digital Image Processing*. Prentice Hall Upper Saddle River, NJ, 2002.
- [9] J. E. Hall. *Guyton e Hall tratado de fisiología médica*. Elsevier Madrid, 2017.
- [10] B. Hansen and S. Jespersen. Data from: Data for evaluation of fast kurtosis imaging, b-value optimization and exploration of diffusion mri contrast, 2016.
- [11] J. Helenius, L. Soinnie, J. Perkio, O. Salonen, A. Kangasmaki, M. Kaste, R. A. Carano, H. J. Aronen, and T. Tatlisumak. Diffusion-weighted mr imaging in normal human brains in various age groups. *American journal of neuroradiology*, 23(2):194–199, 2002.
- [12] M. Holz, S. R. Heil, and A. Sacco. Temperature-dependent self-diffusion coefficients of water and six selected molecular liquids for calibration in accurate 1h nmr pfg measurements. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2(20):4740–4742, 2000.

- [13] J. H. Jensen, J. A. Helpert, A. Ramani, H. Lu, and K. Kaczynski. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 53(6):1432–1440, 2005.
- [14] J. I. José Ojeda. *Neuroanatomía Humana, Aspectos funcionales y clínicos*. Masson, 2004.
- [15] A. N. Matveev. *Molecular Physics*. Mir Publishers, 1985.
- [16] L. Minati and W. P. Wkeglarz. Physical foundations, models, and methods of diffusion magnetic resonance imaging of the brain: A review. *Concepts in Magnetic Resonance Part A: An Educational Journal*, 30(5):278–307, 2007.
- [17] L. Moraru and L. Dimitrievici. Apparent diffusion coefficient of the normal human brain for various experimental conditions. In *AIP Conference Proceedings*, volume 1796, page 040005. AIP Publishing, 2017.
- [18] A. Parent. *Carpenter’s human neuroanatomy*. Williams & Wilkins, 1996.
- [19] F. Reif. *Fundamentals of statistical and thermal physics*. Waveland Press, 2009.
- [20] P. W. Schaefer, P. E. Grant, and R. G. Gonzalez. Diffusion-weighted mr imaging of the brain. *Radiology*, 217(2):331–345, 2000.
- [21] P. Sprawls. *Magnetic Resonance Imaging: Principles, Methods, and Techniques*. Medical Physics Publishing, 2000.
- [22] E. O. Stejskal and J. E. Tanner. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The journal of chemical physics*, 42(1):288–292, 1965.
- [23] A. J. Steven, J. Zhuo, and E. R. Melhem. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *American journal of roentgenology*, 202(1):W26–W33, 2014.
- [24] P. Suetens. *Fundamentals of medical imaging*. Cambridge University Press, 2002.
- [25] A. Tabesh, J. H. Jensen, B. A. Ardekani, and J. A. Helpert. Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 65(3):823–836, 2011.
- [26] H. C. Torrey. Bloch equations with diffusion terms. *Physical review*, 104(3):563, 1956.