

Guillem Moliner Michavila

**CONNECTIVITAT ESTRUCTURAL EN LA SUBSTÀNCIA NEGRA A PARTIR
D'IMATGES DE RESSONÀNCIA MAGNÈTICA**

TREBALL DE FI DE GRAU

dirigit per Maria Rosa Fenoll Brunet i Francesc Xavier Aymerich Martínez

Grau d'Enginyeria Biomèdica



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2024

Agraïments

Aquest treball és el resultat de molts anys de dedicació i esforç, així com de les valuoses aportacions de moltes persones que han compartit amb mi l'experiència única d'estudiar el grau d'Enginyeria Biomèdica.

En primer lloc, vull expressar el meu més sincer agraïment als directors del meu treball, el Dr. Francesc Xavier Aymerich i la Dra. Maria Rosa Fenoll Brunet. La seva guia, excel·lent suport i incomparables consells han estat essencials per a l'assoliment dels objectius plantejats en aquest treball.

També vull agrair al Manel Alberich Jordà i a la Dra. Deborah Pareto Onghena, investigadors principals al departament de Neuroradiologia i a tota la gent amb la que he compartit aquests mesos al departament de Neuroradiologia de la Vall d'Hebron, on vaig tenir la gran oportunitat de realitzar aquesta meravellosa estada. La seva orientació, coneixements i experiència han estat de gran ajuda per a la realització d'aquest projecte.

No puc oblidar la meua família i amics, que han estat un suport fonamental durant tot aquest procés. La seva força i ànims m'han motivat a seguir endavant en tot moment i a concloure aquesta etapa tan important de la meua vida acadèmica. Sense la seva confiança i ànim, aquest treball no hauria estat possible. En especial, vull fer una menció a la meua parella i companya de carrera, Mar Rodríguez Moreno. El seu constant suport i confiança m'han ajudat en tot moment a seguir endavant. Sense ella, aquest projecte tampoc hauria estat possible. Finalment, vull expressar el meu agraïment a totes aquelles persones que, d'una manera o altra, han contribuït a la realització d'aquest treball. Cada comentari, suggeriment i paraula d'ànim han estat vitals per a la seva finalització.

Com a enginyer biomèdic, trobo la neurociència un àmbit de la medicina especialment apassionant. La combinació d'eines d'enginyeria amb la medicina permet desenvolupar projectes innovadors i enriquidors, amb un impacte significatiu en el camp de la salut neurològica.

Moltes gràcies a tothom..

Resum

Aquest treball de fi de grau (TFG) explora el Sistema Nerviós Central (SNC) mitjançant l'ús de diferents tècniques avançades de neuroimatge i anàlisi de dades. Un dels mètodes centrals és la Imatge de Tensor de Difusió (DTI), una tècnica de la Ressonància Magnètica (RM), la qual permet analitzar les propietats de difusió de l'aigua en els teixits cerebrals, oferint una visió detallada de l'estructuració de les fibres que conformen els tractes, permetent entendre l'estructuració cerebral.

Per a la visualització dels tractes neuronals, s'ha utilitzat la Tractografia, que permet la representació gràfica de les vies de connectivitat estructural dintre del cervell. Eines de programari especialitzades com el DSI Studio s'han utilitzat per a la reconstrucció dels tractes en els diferents casos de l'estudi, mentre que l'SPSS Statistics ha servit per a l'anàlisi estadístic de les dades recollides, especialment per a l'estudi de les mètriques de difusió.

Aquest estudi posa un èmfasi especial en regions cerebrals com la Substància Negra i el Putamen, àrees clau per a la modulació del moviment i altres funcions cognitives i motores.

En conjunt, el TFG proporciona una anàlisi profund de les estructures i les vies de connectivitat entre aquestes regions esmentades anteriorment, subratllant la importància de la connectivitat per a la comprensió de la funció cerebral i les seves alteracions en altres patologies d'interès, com poden ser el Parkinson i l'Alzheimer, entre altres.

(239 paraules)

Paraules clau: “Imatge de Tensor de Difusió (DTI)”, “Central Nervous System”, “DSI Studio”, “Sustancia Nigra”, “Putamen”, “SPSS Statistics”, “Mètriques de Difusió”, “Ressonància Magnètica (RM)”, “Tractes”, “Tractografia”, “Connectivitat”, “Isotropia”, “Anisotropia”, “Tensor de Difusió”, “Cervell”.

Summary

This bachelor's thesis explores the Central Nervous System (CNS) using advanced neuroimaging techniques and data analysis. A central method employed is Diffusion Tensor Imaging (DTI), a Magnetic Resonance Imaging (MRI) technique that analyzes water diffusion properties in brain tissues, providing detailed insights into the structure of fiber tracts and enabling a better understanding of brain architecture.

For visualizing neural tracts, Tractography was used, which graphically represents structural connectivity pathways within the brain. Specialized software tools like DSI Studio were employed to reconstruct tracts in various study cases, while SPSS Statistics was used for statistical analysis of the collected data, particularly focusing on diffusion metrics.

The study places special emphasis on brain regions such as the Substantia Nigra and Putamen, key areas for movement modulation and other cognitive and motor functions. Overall, the thesis provides an in-depth analysis of the structures and connectivity pathways between these regions, highlighting the importance of connectivity for understanding brain function and its alterations in various pathologies of interest, such as Parkinson's and Alzheimer's diseases.

(239 words)

Keywords: "Diffusion Tensor Imaging (DTI)", "Central Nervous System", "DSI Studio", "Substantia Nigra", "Putamen", "SPSS Statistics", "Diffusion Metrics", "Magnetic Resonance Imaging (MRI)", "Tracts", "Tractography", "Connectivity", "Isotropy", "Anisotropy", "Diffusion Tensor", "Brain".

Continguts

Agraïments.....	1
Resum.....	2
Summary.....	3
1. Introducció.....	6
1.1 Motivació del projecte.....	6
1.2 Objectius.....	7
1.3 Hipòtesis de treball.....	7
2. Marc Teòric.....	8
2.1 Obtenció d'Imatges amb Ressonància Magnètica (MRI).....	8
2.2 Obtenció d'Imatges amb tensor de difusió (DTI).....	16
2.2.1 Paràmetres i principis.....	16
2.2.2 Limitacions del model tensorial.....	21
2.2.3 Generalized q-Sampling Imaging.....	23
2.3 Mètriques de Difusió.....	25
2.4 Tractografia.....	28
2.5 Importància clínica d'avaluar la modulació del control motor pels Ganglis Basals.....	33
2.6 Aplicacions diagnòstiques del DTI en estudis clínics previs.....	43
3. Materials i Mètodes.....	46
3.1 Materials.....	46
3.1.1 Programari d'anàlisi d'imatge: Software DSI Studio.....	46
3.1.2 Estudi Estadístic: IBM SPSS Statistics.....	48
3.1.3 Població Estudiada.....	48
3.1.4 Gestió de dades clíniques amb Python: Google Colab.....	49
3.1.5 Atlas anatòmic de referència: ATLAS ICBM152_Adult.....	49
3.2 Mètodes.....	51
3.2.1 Protocol d'obtenció d'imatges per difusió (DTI).....	51
3.2.2 Protocol de correcció de distorsions d'imatge: Codis Topup i Eddy.....	54
4. Resultats.....	59
4.1 Resultats del protocol d'obtenció i millora de les imatges clíniques.....	59
4.2 Control de qualitat i selecció dels paràmetres de la tractografia amb DSI Studio.....	61
4.3 Estudi Estadístic amb IBM SPSS Statistics.....	67
4.3.1 Anàlisi Descriptius, Valors Extremes i Anàlisi de Normalitat (Veure Versió Completa).....	67
4.3.2 Matrius de Correlacions amb les Mètriques de Difusió per als Tractes (Veure Versió Completa).....	70
4.3.3 Models de Regressió Lineal per les mètriques de difusió (Veure Versió Completa).....	72
4.4 Imatges de reconstrucció tridimensional i connectometria dels tractes cerebrals estudiats.....	76
5. Discussió.....	86
6. Conclusions.....	88
Apèndix A.....	89

1. Introducció

1.1 Motivació del projecte

La investigació en neurociències ha experimentat un creixement notable en les últimes dècades, impulsat per la combinació de tecnologies emergents i un millor enteniment dels processos cerebrals. Un dels avenços més significatius ha estat el desenvolupament de tècniques d'imatge cerebral com la Imatge de Tensor de Difusió (DTI), que han permès als científics visualitzar i analitzar amb una precisió sense precedents les estructures i vies neuronals del cervell humà.

Aquestes tècniques han obert noves vies per a l'exploració de les connexions cerebrals implicades en una àmplia gamma de funcions motores i cognitives, oferint la possibilitat de comprendre millor els mecanismes subjacents a diverses malalties neurològiques. En aquest context, la motivació d'aquest projecte radica en la necessitat d'explorar en profunditat les estructures cerebrals com la Substància Negra i el Putamen. Aquestes regions són especialment importants perquè estan implicades en la regulació dels moviments i en la coordinació motora, així com en funcions cognitives, i són conegudes per estar afectades en patologies com el Parkinson.

El Parkinson és una malaltia neurodegenerativa que afecta milions de persones a tot el món, i la seva progressió està estretament relacionada amb alteracions en la Substància Negra, una estructura clau en el sistema dopaminèrgic del cervell. La degeneració de les neurones dopaminèrgiques en aquesta regió condueix a una disminució de la dopamina, un neurotransmissor essencial per al control motor, la qual cosa resulta en els símptomes característics de la malaltia, com la rigidesa, el tremolor i la bradicinèsia.

Malgrat els avenços en el tractament dels símptomes del Parkinson, encara hi ha una necessitat urgent d'entendre millor els canvis microestructurals i de connectivitat que es produeixen en aquestes regions cerebrals des d'una fase primerenca de la malaltia. La DTI, a través de la seva capacitat per mesurar la difusió de l'aigua en els teixits cerebrals, ofereix una finestra única per a l'estudi d'aquestes alteracions.

Aquest projecte, per tant, busca aprofitar les capacitats de la DTI per aprofundir en el coneixement de la connectivitat cerebral i de com aquesta es veu afectada en malalties neurodegeneratives com el Parkinson. A través d'aquesta investigació, es pretén oferir noves perspectives per al diagnòstic precoç i el desenvolupament de tractaments més efectius, contribuint així a la millora de la qualitat de vida dels pacients afectats per aquestes patologies. La comprensió detallada de les alteracions microestructurals en la Substància Negra i el Putamen podria, a llarg termini, facilitar la identificació de biomarcadors que permetin detectar la malaltia abans de l'aparició dels símptomes clínics, un pas fonamental cap a la medicina preventiva.

1.2 Objectius

Per assolir una comprensió més profunda de les alteracions cerebrals associades a malalties neurodegeneratives, és essencial establir un conjunt clar d'objectius que guiaran la investigació. Aquest treball pretén abordar aspectes clau de la microestructura i la connectivitat cerebral utilitzant tècniques de neuroimatge avançada. Aquests objectius no només permetran explorar les anomalies presents en la Substància Negra i el Putamen, sinó que també contribuiran al desenvolupament d'eines diagnòstiques i models predictius que puguin ser utilitzats en futurs estudis. Amb aquesta finalitat, els objectius principals d'aquest treball són:

1. Aplicar tècniques avançades de neuroimatge, amb un focus especial en la **Imatge de Tensor de Difusió (DTI)**, per caracteritzar la microestructura cerebral i la connectivitat de la substància negra i el putamen.
2. Utilitzar la **Tractografia** per visualitzar i analitzar les vies de connectivitat estructural en les regions cerebrals seleccionades.
3. Realitzar un anàlisi estadístic exhaustiu de les mètriques de difusió per identificar **patrons significatius** entre les regions cerebrals estudiades.

1.3 Hipòtesis de treball

El present projecte es fonamenta en tres hipòtesis principals, les quals guiaran el desenvolupament de la investigació i l'anàlisi de dades. Aquestes hipòtesis es basen en evidències prèvies de la literatura científica i en la naturalesa de les tècniques avançades de neuroimatge, com la Imatge de Tensor de Difusió (DTI). A través d'aquestes hipòtesis, es pretén explorar les possibles alteracions microestructurals i de connectivitat en regions cerebrals específiques implicades en malalties neurodegeneratives, com ara el Parkinson.

Hipòtesi 1: L'aplicació de tècniques avançades de neuroimatge com la DTI permetrà descriure la microestructura de la Substància Negra i el Putamen en una població de control, establint valors de referència detallats per a aquestes regions cerebrals.

Hipòtesi 2: Les mètriques de difusió, com l'anisotropia fraccional, mostraran una correlació amb les funcions motores i cognitives en les regions estudiades, proporcionant una comprensió més profunda de la variabilitat normal en aquestes funcions dins d'una població control.

Hipòtesi 3: La tractografia identificarà patrons de connectivitat estructural cerebral dins d'una població control, els quals podrien servir com a base per a futures comparacions en l'estudi de malalties neurodegeneratives.

2. Marc Teòric

La **Imatge del Tensor de Difusió** o Diffusion Tensor Imaging (DTI) és una tècnica avançada de ressonància magnètica que ha revolucionat l'estudi de la microestructura del teixit cerebral in vivo. Aquesta tècnica es basa en l'anàlisi de la difusió molecular de les molècules d'aigua, el moviment aleatori de les quals, conegut com a **moviment Brownià**, reflecteix les característiques intrínseques dels teixits. Aquest fenomen permet proporcionar informació detallada sobre la seva microestructura, cosa que resulta crucial en l'estudi de diferents malalties neurològiques.[1]

En entorns isotròpics, com els líquids purs, la difusió és igual en totes les direccions. No obstant això, en el teixit cerebral, la difusió de l'aigua es veu restringida per estructures com les beïnes de mielina, les membranes cel·lulars i els tractes de la matèria blanca, creant un patró anisotròpic de difusió. Aquest patró permet que la DTI quantifiqui la difusió mitjançant el **coeficient de difusió aparent** (ADC) i descriu la direccionalitat a través de l'**anisotropia fraccional** (FA). A més, la codificació direccional en color (DEC) ajuda a identificar la direcció principal de les fibres neuronals, oferint així una visió tridimensional i detallada de la connectivitat cerebral. [1]

Les millores recents en el maquinari de ressonància magnètica han reduït els temps d'adquisició de DTI, permetent obtenir imatges completes del cervell en un temps clínicament viable. Això ha fet que la DTI s'hagi convertit en una eina essencial per a l'estudi de diverses malalties neurològiques, incloent-hi **l'esclerosi múltiple**, **l'epilèpsia**, els tumors cerebrals, la **isquèmia cerebral** i els trastorns metabòlics. [1]

Un dels focus recents de la investigació és la **Substància Negra**, una àrea del cervell implicada en el control del moviment i altament afectada en malalties com el **Parkinson**. L'estudi de la microestructura de la Substància Negra mitjançant DTI pot oferir informació valuosa sobre els canvis patològics que es produeixen en aquesta regió, ajudant en el desenvolupament de noves estratègies diagnòstiques i terapèutiques. La identificació d'alteracions microestructurals en aquesta àrea podria facilitar la detecció precoç de la malaltia i millorar els tractaments disponibles.

A més, s'ha demostrat recentment que les capacitats de la imatge de difusió en ressonància magnètica tenen un gran potencial en la valoració de la funció electro-mecànica del cor en estats normals i patològics. Això ressalta la versatilitat de la DTI en la detecció i quantificació de característiques estructurals, tant en el cervell com en altres òrgans. [1]

2.1 Obtenció d'Imatges amb Ressonància Magnètica (MRI)

La MRI és una tècnica mèdica no invasiva utilitzada en radiologia per visualitzar les estructures internes del cos. Aquesta tècnica fa ús de la ressonància magnètica nuclear (MRN) als nuclis dels àtoms de la imatge dintre del cos.

Un escàner de ressonància magnètica és un aparell que posiciona al pacient dins d'un gran imant, creant així un camp magnètic que alinea la magnetització dels nuclis atòmics del cos. Aquest dispositiu emet polsos de radiofreqüència per alterar l'alineació d'aquests

nuclis de manera controlada. Com a resultat, els nuclis generen un camp magnètic giratori que l'escàner pot detectar. Aquesta informació és utilitzada per crear una imatge detallada de la zona examinada. A més, s'apliquen diversos gradients de camp magnètic que fan que els espins dels nuclis girin a diferents velocitats depenent de la seva posició, permetent així codificar cada ubicació espacial mitjançant una freqüència i fase específiques. [2][3]

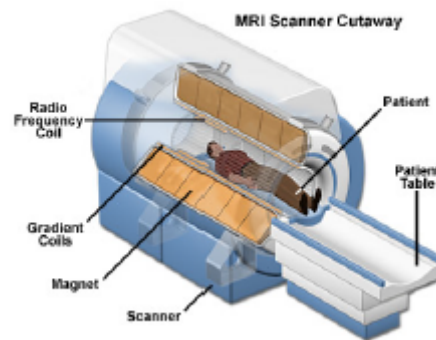


Figura 1: Escàner de MRI

La ressonància magnètica ofereix un excel·lent contrast entre els diferents teixits tous del cos, la qual cosa la fa especialment útil per a imatges detallades del cervell, els músculs, el cor o zones afectades per càncer. A diferència de les tomografies computades o els raigs-X tradicionals, la ressonància magnètica no utilitza radiació ionitzant, fent-la una opció més segura per a la imatge mèdica. [4]

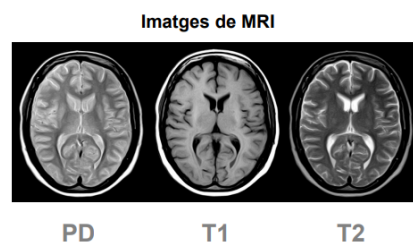


Figura 2: Imatges adquirides amb la MRI

Origen: Els primers passos en la investigació de la Ressonància Magnètica (RM) es van fer el 1945 a la Universitat de Stanford, amb l'equip liderat per Felix Bloch. Al cap d'un any, Edward Purcell, a la Universitat de Harvard, va realitzar les primeres proves amb objectes sòlids. Tots dos científics van ser reconeguts amb el Premi Nobel de Física el 1952 per aquestes aportacions pioneres. A la dècada dels 70, els avenços del nord-americà Paul Lauterbur i del britànic Sir Peter Mansfield van transformar la RM en una tècnica

capaç de crear imatges, una innovació que els va valer el Premi Nobel de Medicina el 2003. A principis dels anys 80, els progressos derivats dels seus estudis van fer possible la disponibilitat dels equips de RM. Més tard, el 1991, el Premi Nobel de Química va ser concedit a Richard R. Ernst per establir els fonaments científics de l'aplicació clínica de la RM, mitjançant l'ús de polsos de freqüència, gradients magnètics i transformades de Fourier. [2] [3] [4]

A continuació, detallo el seu **funcionament** explicant les **bases de la física** en les quals es basa la tècnica:

La informació obtinguda en la MRI, prové de les propietats magnètiques naturals dels àtoms. La base física d'aquest fenomen ve donada per dos tipus de moviments dels nuclis atòmics:

1. **Moviment giratori o spín**, és un moviment harmònic que, seguint una superfície cònica, efectua l'eix de rotació.
2. **Moviment de precessió**, és semblant al giratori, però aquest moviment del cos que gira sobre el seu eix i es trasllada (Figura 3).
 - a. Degut al seu espí, quan el protó és sotmès a un camp magnètic extern i uniforme, B_0 , realitza un moviment de precessió de freqüència ω .
 - b. Aquesta freqüència f , anomenada freqüència de **Larmor**, és proporcional al camp magnètic extern, B_0 , i a la constant giromagnètica γ (que depèn del tipus d'àtom que considerem).

$$\omega = \gamma \cdot B_0 \rightarrow 2\pi \cdot f = \gamma \cdot B_0 \rightarrow f = \frac{\gamma \cdot B_0}{2\pi} \quad (1)$$

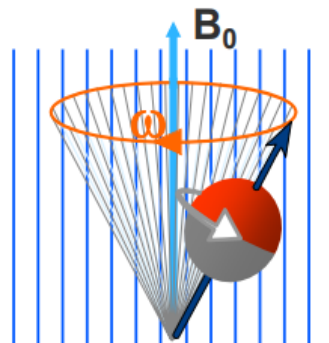


Figura 3: Moviment de precessió. [2]

Els camps magnètics provoquen moviments de precessió en els espins, nuclis i àtoms que es troben en el cos. La ressonància magnètica (MRI) explota aquesta propietat per obtenir informació precisa sobre l'estructura i la morfologia de l'àrea estudiada. Quan es transmet un senyal de radiofreqüència (RF), el moment magnètic dels espins es modifica, i el sistema mesura el corrent elèctric resultant d'aquest canvi (decaïment dels polsos de RF). Els temps de relaxació dels espins varien en funció del tipus de teixit i del medi, i aquestes variacions es processen per crear una imatge. L'element principal per avaluar la resposta als camps magnètics és l'hidrogen (^1H), ja que és l'element més abundant en el cos humà i les seves propietats magnètiques faciliten la seva detecció.

El procés per obtenir la imatge d'MRI consta de quatre etapes: **polarització, excitació, lectura i reconstrucció**. [4]

1. Polarització

Els espins d'hidrogen poden adoptar dos possibles estats de moment magnètic, amb $m = \frac{1}{2}$ i $m = -\frac{1}{2}$. En absència de camp magnètic, els espins es mouen de manera aleatòria, i per tant, els moments magnètics d'una població d'espins es cancel·len entre si. La magnetització M es defineix com la suma de tots els vectors moment magnètic d'una població d'espins per unitat de volum. Per tant, en absència de camp magnètic, $M=0$. [4]

Quan s'aplica un camp magnètic extern estàtic B_0 , els espins tendeixen a orientar-se en la direcció del camp magnètic. Així, el moment magnètic ja no és nul i els espins es divideixen en dos grups: aquells que estan alineats amb el camp magnètic (associats al nivell d'energia inferior) i aquells que estan oposats al camp (amb una energia superior). La diferència energètica entre aquests dos estats és proporcional a la intensitat del camp magnètic (efecte Zeeman) i es pot calcular com:

$$\Delta E = \gamma h B_0 \quad (2)$$

on γ és la constant anomenada **giro-magnètica** i h és la constant de **Planck**.

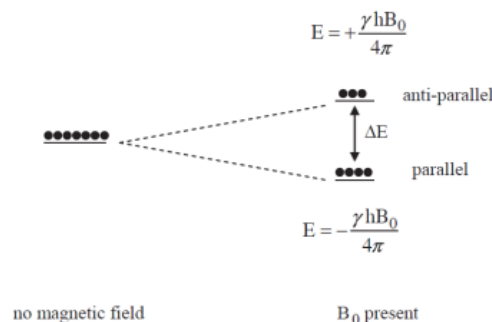


Figura 4: Intercanvi d'energia entre estats degut a l'efecte d'un camp magnètic.

A més, l'equació de Boltzmann [4] permet quantificar la diferència entre els grups dels estats d'espín, la seva equació ve descrita com:

$$\frac{N_{\text{paral·lel}}}{N_{\text{antiparal·lel}}} = e^{-\frac{\Delta E}{KT}} \quad (3)$$

Sota l'acció del B_0 , els espins precessen entorn a la freqüència esmenada anteriorment, la freqüència de precessió o freqüència de Larmor (ω_0). Suposant que la direcció de B_0 es troba sobre l'eix z, i considerant que els espins estan distribuïts uniformement en el pla xy, la suma de les components netes genera un vector de magnetització que s'orienta en la mateixa direcció que el camp magnètic B_0 .

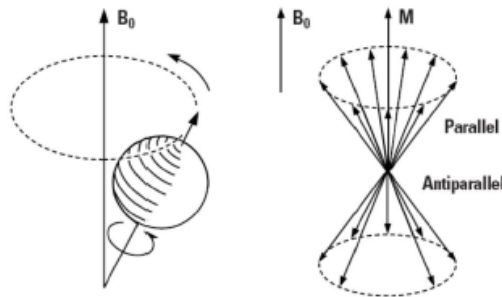


Figura 5: Moviment de precessió dels espins en presència del camp estàtic B_0 .

El camp magnètic B_0 ha de ser el més homogeni possible, ja que és el factor que determina la freqüència de precessió. Obtenir camps magnètics que siguin tant homogenis com potents és un repte complex. Actualment, hi ha ressonadors magnètics que aconseguen camps de B_0 de fins a 7T per a ús clínic. **En aquest estudi, s'ha treballat amb un camp de 3T.**

Si s'apliquen gradients lineals en el temps, el camp magnètic vist per cada espín es modifica, pel que també variarà la seva freqüència de precessió segons:

$$\omega(x, y, z, t) = \gamma B(x, y, z, t) \quad (4)$$

On $B(x,y,z,t)$ ve definit per la següent equació:

$$B(x, y, z, t) = B_0 + xGx + yGy + zGz \quad (5)$$

Aquesta propietat dels gradients de camp magnètic, que varien en intensitat depenent de la posició, permeten la **codificació espacial**. Això és clau per generar les imatges.

2. Excitació

Si s'aplica un camp de radiofreqüència (RF) extern adequat, els protons poden absorbir energia i canviar de nivell (de paral·lel a antiparal·lel).

Els polsos de RF han de tenir la freqüència de Larmor per què es produeixi l'absorció d'energia, és a dir la ressonància.

Si s'aplica la condició de ressonància, els espins (nuclis d'H) no només canviaran a l'estat antiparal·lel, sinó que també començaran a girar de forma coherent (és a dir, tots amb la mateixa fase). [4]

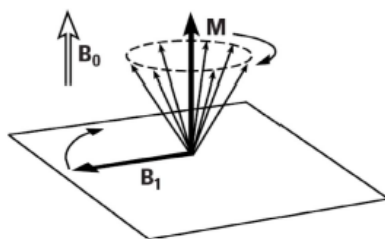


Figura 6: Excitació mitjançant un camp RF que induïx un camp magnètic perpendicular a B_0 .

3. Lectura

Quan s'interromp l'emissió externa de RF, els protons tornen al seu estat inicial (de mínima energia), emetent l'energia que havien absorbit del pols de RF. A aquest procés se l'anomena relaxació.

Separem el vector M en dues components: M_z (component longitudinal) i M_{xy} (component transversal). Durant la relaxació, els nuclis emeten una senyal de RF que és registrada per unes altres antenes receptores. Aquesta senyal, que s'anomena CIL (senyal de Caiguda per Inducció Lliure) permet obtenir un espectre de RMN (senyal primària).

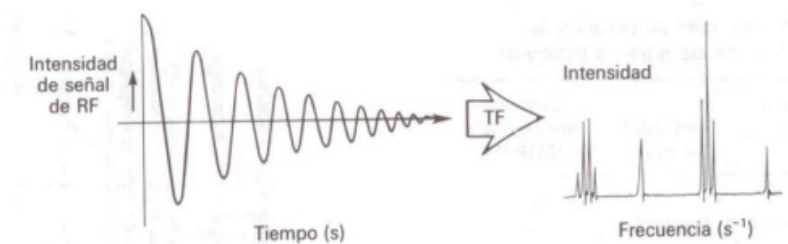


Figura 7: Senyal RF transformada a senyal CIL, la qual ens permet obtenir un espectre de RMN.

Quan s'aplica un pols de RF, el moment magnètic dels àtoms varia, i els spins varien la seva alineació. Un cop apagat, els spins retornen a l'estat d'equilibri. Aquest procés es coneix com relaxació.

És precisament el senyal de relaxació (el retorn espontani dels protons al seu estat d'equilibri) el que proporciona informació sobre la composició dels teixits

analitzats. Bloch va proposar dues hipòtesis per explicar les diferents maneres en què els moments magnètics dels protons retornen a l'estat d'equilibri després d'una excitació. Les **equacions de Bloch** es descriuen com:

$$M_{||}(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (6)$$

$$M_{\perp}(t) = M_{\perp} e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (7)$$

Les equacions de Bloch indiquen que els components del vector de magnetització dels protons augmenten en l'eix paral·lel al camp principal del ressonador (eix z) i disminueixen en el pla transversal (pla xy), seguint funcions exponencials governades per constants de temps, anomenades T1 i T2, respectivament. [4]

La MRI ofereix tres tipus d'imatges. Els temps de relaxació (T1 i T2) depenen de cada tipus de teixit, aportant el contrast en les imatges:

- **PD (densitat de protons):** en aquest tipus d'imatge cada vòxel representa la quantitat de protons.
- **T1:** El valor de cada vòxel depèn del temps de relaxació T1 (component longitudinal, Mz).
 - És el temps de relaxació de la component longitudinal Mz (paral·lela a B0), o temps de relaxació spin-lattice, i indica la devolució d'energia dels protons.
 - T1 es defineix com el temps emprat per la component longitudinal per recuperar el 63% del seu valor inicial.
- **T2:** El valor de cada vòxel depèn del temps de relaxació T2 (component transversal, Mxy).
 - És el temps de relaxació de la component transversal Mxy (perpendicular B0), o temps de relaxació spin-spin, i indica la interacció dels protons (desfasament d'espín).
 - T2 es defineix com el temps emprat per la component transversal en decaure fins al 37% del seu valor inicial.

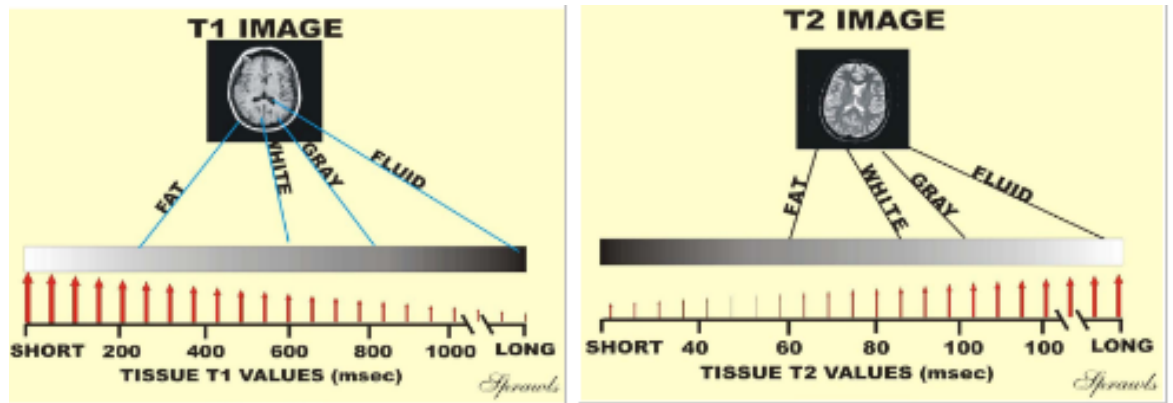


Figura 8: Tant T1 com T2 depenen del teixit que s'ha excitat i del camp magnètic. [4]

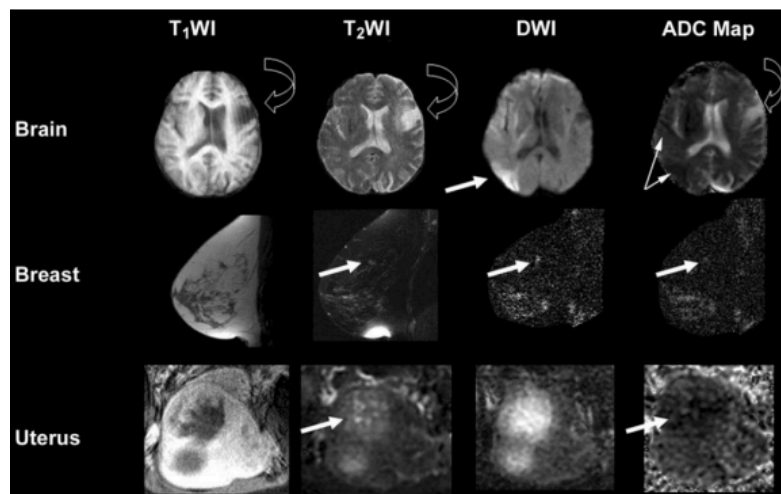


Figura 9: Exemples d'imatges en MRI.

4. Reconstrucció

La informació rebuda en la lectura i emmagatzemada prové de l'espai-k, pel que ha de reconstruir-la per convertir-la en una imatge. Si les dades van ser adquirides mitjançant una trajectòria cartesiana, simplement es realitza la transformada inversa de Fourier d'aquestes mostres. Si les dades no van ser adquirides en forma cartesiana (com en les trajectòries espirals), cal reubicar les mostres adquirides mitjançant algun procés d'interpolació abans de realitzar la transformada inversa de Fourier.

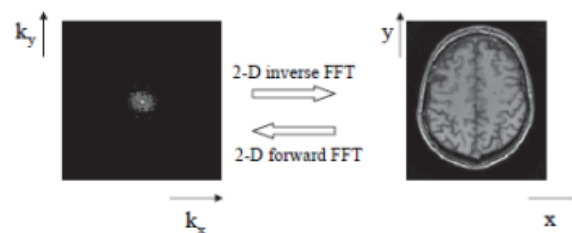


Figura 10: Reconstrucció de la imatge, mitjançant la transformada de Fourier. [4]

Tipus d'escàners de MRI:

1. Bàsics

- MRI amb potenciació de T1 (permet diferenciar millor entre fluïds i teixits seus).
- MRI amb potenciació de T2 (permet diferenciar millor la matèria blanca de la matèria gris).
- MRI amb potenciació de T1 (utilitza una seqüència de GE, que permet compensar la desviació del model matemàtic del càlcul del temps de relaxació T1 amb el real).
- MRI amb potenciació de T2 (utilitza una seqüència de GE, que permet compensar la desviació del model matemàtic del càlcul del temps de relaxació T2 amb el real).
- MRI amb la densitat de protons.

2. Especialitzats

- Difusió per MRI
- Transferència de magnetització MRI
- FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery)
- MRI funcional (fMRI)
- altres

En aquest estudi s'ha utilitzat la difusió d'MRI.

2.2 Obtenció d'imatges amb tensor de difusió (DTI)

2.2.1 Paràmetres i principis

La DTI és una tècnica de RM que es pot utilitzar per caracteritzar les propietats orientacionals del procés de difusió de les molècules d'aigua. La difusió molecular fa referència al moviment translacional aleatori de les molècules (moviment brownià) que resulta de l'energia tèrmica que porten aquestes molècules. El desplaçament de les molècules varia segons les característiques de l'entorn analitzat. Bàsicament, es poden trobar dos tipus de moviments de difusió, isotròpic i anisotròpic. El moviment isotròpic correspon a entorns sense gradient de concentració, on la probabilitat de desplaçament de les molècules és igual en totes les direccions, i el desplaçament molecular mitjà i el flux són nuls. La mobilitat aleatòria d'aquestes molècules es descriu estadísticament bé pel moviment brownià. El moviment anisotròpic correspon a medi amb barreres altament orientades on la tortuositat és diferent per a cada direcció a l'espai, donant lloc a una difusió anisotròpica. Les molècules d'aigua situades en tractes de fibres són més propenses a ser anisotròpiques, ja que es veuen restringides en el seu moviment, movent-se més en la dimensió paral·lela al tracte de fibres que no pas en les dues dimensions ortogonals a aquest, mentre que les molècules d'aigua disperses a la resta del cervell tenen un moviment menys restringit i, per tant, mostren més isotropia. [5] [6]

La difusió és un procés tridimensional i l'anisotropia és la característica d'un medi en el qual les propietats físiques tenen valors diferents quan es mesuren al llarg d'eixos orientats en diferents direccions. Per capturar la informació de difusió es consideren dos paràmetres principals: l'anisotropia de la difusió, que representa la quantitat de direccionalitat, i l'orientació de l'eix al llarg del qual les molècules d'aigua es mouen preferentment.

El coeficient de difusió mesurat per RM també s'anomena coeficient de difusió aparent (ADC). L'anisotropia de la difusió pot resultar de la presència d'obstacles que limiten el moviment molecular en algunes direccions. L'ADC depèn de les interaccions de les molècules en difusió amb les estructures cel·lulars durant un temps de difusió determinat i no és una mesura del coeficient de difusió intrínsec. [5] [6]

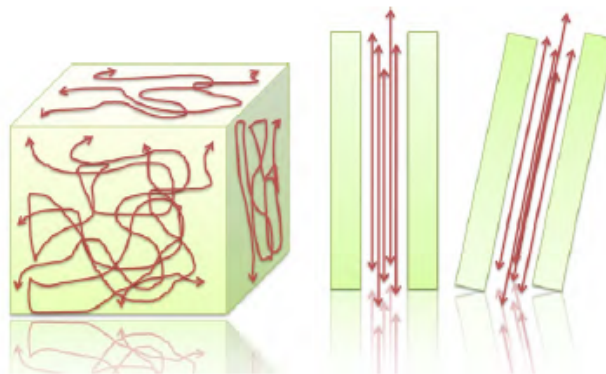


Figura 11: Moviment de difusió en una molècula en un medi isotròpic (imatge esquerra) i en el medi anisotròpic (imatge dreta)

La tècnica d'imatge per tensor de difusió (DTI) ens capacita per modelar el moviment aleatori de les molècules d'aigua en el teixit cerebral a través de tensors matemàtics. Aquesta representació permet quantificar la direcció preferent d'aquest moviment en cada punt del cervell, una propietat coneguda com a anisotropia. A partir d'aquesta informació, podem generar mapes de les principals vies de connexió neuronal (tractografia) i estudiar la integritat d'aquestes xarxes. Aquesta eina resulta especialment valuosa en l'estudi de malalties com l'esclerosi múltiple, on es produeix una degeneració de la mielina que afecta la difusió de l'aigua. [5] [6]

En tres dimensions, l'equació de difusió d'Einstein diu que el coeficient de difusió, D (en mm^2/s), és proporcional a la mitjana al quadrat de desplaçament, (R^2) dividit pel nombre de dimensions, n , i el temps de difusió, ΔT [7]:

$$D = \frac{(\Delta r^2)}{2n\Delta t} \quad (8)$$

La presència de parets cel·lulars i la heterogeneïtat dels teixits humans impedeixen que la difusió sigui isotròpica en tots els punts del cos. Per descriure aquest fenomen, Bassler et al. van proposar l'ús del tensor de difusió. Aquest model matemàtic sofisticat representa la

difusió com una distribució normal multivariant, permetent caracteritzar amb precisió la difusió anisotròpica en els teixits biològics

$$P(\Delta\bar{r}, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\Delta t)^3 |D|}} \exp\left\{-\frac{\Delta\bar{r} D^{-1} \Delta\bar{r}}{4\Delta t}\right\} \quad (9)$$

Així doncs, el model queda de la següent forma:

$$E(q, \tau) = \int_{R^3} P(\Delta\bar{r}, \Delta t) e^{2\pi i q \Delta\bar{r}} d\Delta\bar{r} = e^{-bq^T Dq} \quad (10)$$

on el tensor de difusió D que ha estat explicat a l'apartat anterior és la matriu de covariància 3x3:

$$\bar{D} = [D_{xx} \ D_{xy} \ D_{xz}; \ D_{yx} \ D_{yy} \ D_{yz}; \ D_{zx} \ D_{zy} \ D_{zz}] \quad (11)$$

Aquesta matriu diagonalitzable, i permet obtenir un model tensorial amb els auto-valors i auto-vectors associats a la direcció màxima de difusió.

$$D_{diag} = [\lambda_1 \ 0 \ 0; \ 0 \ \lambda_2 \ 0; \ 0 \ 0 \ \lambda_3] \quad (12)$$

Figura X: Matriu 3x3 Diagonalitzada

$$Q = [\hat{e}_1 \ \hat{e}_2 \ \hat{e}_3] \quad (13)$$

Figura X: Vector fila que conté tres vectors unitaris

El senyal detectat es modela com:

$$S = S_0 \cdot e^{-b \cdot ADC} = S_0 \cdot e^{-\hat{g}_i^T D \hat{g}_i} \quad (14)$$

Els paràmetres b representen els valors de configuració dels gradients de polsos, mentre que els \hat{g}_i corresponen als vectors de gradient ortonormals. La matriu diagonal D conté els autovalors associats a aquests vectors.

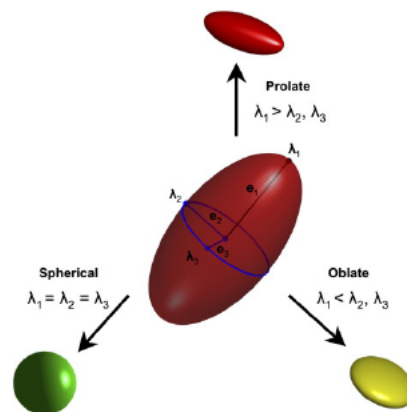


Figura 12: representació gràfica de l'aproximació de la difusió obtinguda utilitzant el model tensorial.

A partir de la figura 12, es poden descriure les diferents formes geomètriques en termes de les seves components principals. Les tres formes representades són:

1. Prolata (Prolate)

- a. Forma allargada
- b. Es caracteritza per tenir un eix principal (λ_1) que és més llarg que els altres dos (λ_2 i λ_3). Això es denota com $\lambda_1 > \lambda_2, \lambda_3$.

2. Oblata (Oblate)

- a. Forma aplanada
- b. En aquest cas, un dels eixos (λ_1) és més curt que els altres dos, és a dir, $\lambda_1 < \lambda_2, \lambda_3$.

3. Esfèrica (Spherical)

- a. Forma esfèrica o gairebé esfèrica
- b. Tots els eixos tenen la mateixa llargada, per tant $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$.

Aquests termes es refereixen a les formes que adopta un objecte en funció dels valors de les seves components principals ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$), que es mostren com vectors propis associats a la distribució de massa o tensió d'un objecte. La figura també inclou angles etiquetats com θ_1, θ_2 i θ_3 , que es refereixen als angles que descriuen l'orientació de l'eix principal en un espai tridimensional.

Si apliquem el model tensorial per a tots els vòxels d'una regió, el que s'obté és un mapa de regions de difusió. Quan s'utilitzen algorismes de seguiment dels vòxels en funció de la direcció de difusió, es poden crear tractes que permeten remodelar el recorregut dels tractes.

Això, ha permès obtenir mesures estandaritzades que permeten simplificar tota l'estructura de informació. L'estructura de dades és un volum 3D amb una matriu de difusió per vòxel de 3x3. Les principals mesures són relatives a la traça i l'anisotropia del tensor de difusió.
[8]

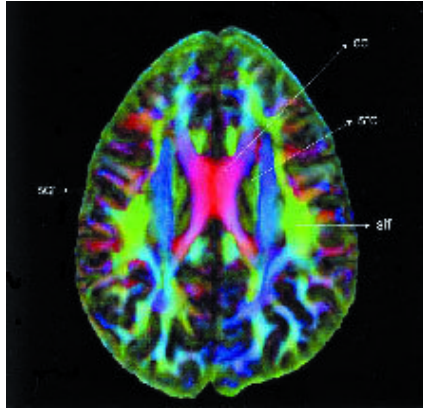


Figura 13: Mapa en color de la anisotropia fraccional a la altura del *corpus callosum* [8]

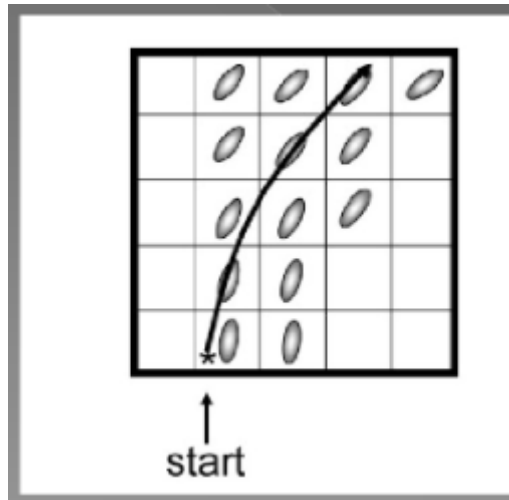


Figura 14: Seguiment dels vòxels en funció de la direcció donada pels tensors [8]

Es defineix la traça del tensor com:

$$Tr(D) = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) \quad (15)$$

La mesura de difusió (MD) o coeficient de difusió aparent (ADC) representa el valor mitjà de la difusió en totes les direccions de l'espai. Aquesta mesura ens indica la facilitat amb què les molècules d'aigua es difonen dins d'un teixit, independentment de l'orientació de les fibres o estructures presents en aquest teixit [8].

$$ADC = \frac{Tr(D)}{3} = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3} \quad (16)$$

El grau de direccionalitat de la difusió ve donat per les mesures associades a l'anisotropia del vòxel. S'han fet moltes mesures sobre l'anisotropia, algunes d'elles rotacionalment invariants. La més utilitzada és la Fractional Anisotropy (FA), descrita per Basser and Pierpaoli [9].

$$FA = \sqrt{\frac{1}{3}} \cdot \sqrt{((\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2)} \quad (17)$$

Encara que l'FA és una mesura molt útil per quantificar l'anisotropia, no proporciona una descripció completa de la difusió en un vòxel. Per obtenir una imatge més precisa, és necessari considerar tant el valor de l'FA com la direcció dels autovectors del tensor de difusió. A través de la visualització en color, podem representar simultàniament el grau d'anisotropia i la seva orientació espacial. A la següent figura, es mostra un exemple d'aquesta representació, on els colors més intensos i saturats indiquen regions amb alta anisotropia i una direcció de difusió ben definida, com és el cas de la columna vertebral. [10]

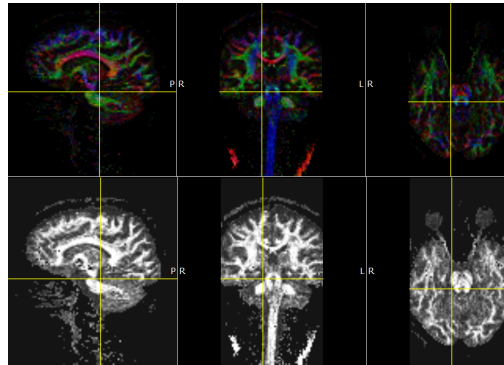


Figura 15: Visualització dels valors de FA amb coloració RGB per a cada direcció (x,y,z)

2.2.2 Limitacions del model tensorial

El tensor de difusió és un bon model del comportament de la difusió respecte el senyal adquirit, per a nivells de 'b' relativament baixos (per exemple, $b < 1500$ s/mm). El model no és consistent quan els valors de configuració dels polsos de gradient superen $b > 2000$ s/mm.

Els problemes amb el model tensorial deriven de dos fonts:

1. Els components de difusió deguts al sondeig que afecten al decaïment del senyal segueixen un comportament bi-exponencial.
2. Promitjat parcial de les estructures de teixits amb diferents propietats difusives. Això fa que, per exemple, quan en un vòxel que pertany a la matèria blanca hi ha un creuament de fibres, el model tensorial modela la difusió com isotròpica, i perd els màxims deguts al creuament de fibres.

Aquest model no permet aproximar amb fidelitat les regions amb estructures complexes on hi ha creuaments o desdoblaments de fibres. Per tal de compensar-ho s'han creat diferents tècniques per poder seguir amb millor precisió totes les zones on el model tensorial no arriba. S'han desenvolupat moltes tècniques al respecte, com són:

- BEDI: Modela el senyal amb un model bi-exponencial.
- MDTI: Funciona igual que DTI, però separa l'afectació de les components "ràpida" i "lenta". Integra dos models de DTI per poder detectar creuaments.

$$S = S_0(k e^{\hat{g}_i^T D_s \hat{g}_i} - (1 - k) e^{\hat{g}_i^T D_f \hat{g}_i}) \quad (18)$$

On D_s és la matriu associada a les components lentes, i D_f la associada a les components ràpides.

- HARDI: Estima el valor de ADC segons l'angle codificat. Utilitza el mètode de la descomposició per harmònics esfèrics per determinar els perfils de difusió complexos.
- QBI o Q-Ball: Modela el senyal amb una distribució de probabilitats de difusió en una direcció, obtinguda fent el mostreig a l'espai-q sobre una esfera. Utilitza la transformada Funk-Radon per obtenir la distribució de orientacions. S'obté un mostreig de l'espai-q sobre una esfera de radi R, i s'obté la probabilitat de difusió en una direcció com la integral sobre el cercle format per la perpendicular a la direcció d'avaluació (transformada Funk-Radon). Això permet detectar el creuament de fibres. Aquest model segueix els mateixos principis que el model HARDI, però el fet d'obtenir una distribució de probabilitats de direccions de difusió, fa millorar la relació senyal-soroll d'aquesta respecte del valor de ADC que utilitza HARDI [10]. A més, Q-Ball permet tenir les direccions més precises, per a valors de 'b' més alts. Valors de 'b' alts suposen una disminució de la relació senyal-soroll, però alhora, suposen poder modelar la distribució amb un espectre més ampli, cosa que fa que augmenti la discriminació entre direccions. [10]

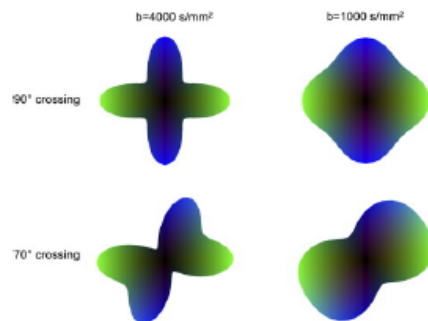


Figura 16: Distribució en un vòxel per diferents valors de 'b'.

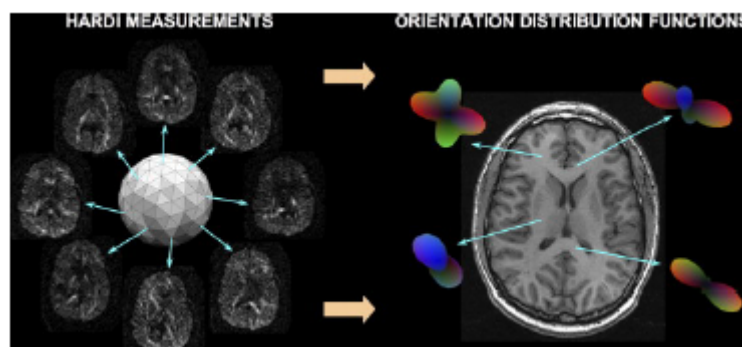


Figura 17: Relació entre el mostreig a l'espai-q i els valors de distribució de direccions de difusió.

- HYDI: estima els models DTI, DSI i Q-Ball amb un mostreig no uniforme de l'espai-q.
- GQI: és una tècnica avançada que ens permet estudiar amb gran detall com es mouen les molècules d'aigua dins dels teixits biològics. És una evolució d'una tècnica anterior anomenada Q-ball imaging, i ens proporciona una informació encara més precisa sobre la direcció i la velocitat amb què es difonen aquestes molècules.

En aquest estudi s'ha utilitzant el mètode GQI o *Generalized q-Sampling Imaging*.

2.2.3 Generalized q-Sampling Imaging

Generalized Q-ball Imaging (GQI) és una tècnica avançada d'imatge per ressonància magnètica (IRM) que s'utilitza per estudiar la microestructura del teixit nerviós. A diferència d'altres tècniques d'IRM de difusió, el GQI permet una anàlisi més detallada de la complexitat de les fibres nervioses en regions del cervell on aquestes es creuen en múltiples direccions.

Com funciona el GQI?

- El GQI es basa en el fet que les molècules d'aigua es difonen de manera anisòtropa en el teixit nerviós, és a dir, es difonen més ràpidament al llarg de les fibres nervioses que perpendicularment a elles. Aquesta informació sobre la difusió de l'aigua es captura en una sèrie d'imatges de difusió, que després són analitzades mitjançant models matemàtics per obtenir informació sobre la direcció i la força de la difusió en cada punt del teixit. [10]
- El GQI, en particular, utilitza un model matemàtic que permet estimar la funció de distribució de l'orientació (ODF), que descriu la probabilitat que les fibres nervioses estiguin orientades en una determinada direcció en cada punt del teixit. A partir de la ODF, es poden identificar múltiples direccions de fibres en un mateix voxel, cosa que és especialment útil en regions de creuament de fibres. A nivell interpretatiu, és una funció densitat de probabilitat sobre una esfera, i modela la projecció de l'espectre de difusió sobre cada direcció [11]. Està definida com:

$$ODF(u) = \int_{R^3} \hat{p} \Delta(\rho u) \rho^2 d\rho, \text{ amb } \|u\| = 1 \quad (19)$$

on u és el vector de mostreig sobre una esfera de radi 1, ρ és el radi, i $2d$ és l'element de volum 3D. Típicament, els vectors u tenen una distribució uniforme al llarg de l'esfera, amb una separació promig respecte el seu veí més proper (mean nearest-neighbour) de 10.

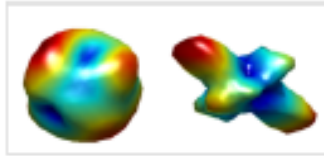


Figura 18: Les representacions 3D de les ODFs mostren diferències notables entre els dos vòxels analitzats. En el primer vòxel, la distribució de la difusió és més isotròpica, amb múltiples màxims locals de similar magnitud, suggerint la presència de múltiples fibres amb orientacions diverses. En canvi, en el segon vòxel, la difusió és més anisotròpica, amb màxims ben definits que indiquen una orientació preferencial de les fibres. Aquesta capacitat per detectar múltiples màxims locals en un mateix vòxel és una de les principals avantatges de l'ús d'ODFs, ja que permet modelar de manera més precisa la complexitat de la microestructura del teixit en regions amb creuament de fibres.

L'ODF (Funció de Distribució d'Orientació) és una representació matemàtica que ens permet visualitzar les múltiples direccions de difusió de l'aigua en un punt concret del teixit cerebral. Aquesta funció s'obté a partir de les dades d'imatge de difusió mitjançant una transformada de Fourier, que ens permet passar del domini espacial al domini freqüencial de la difusió. En essència, l'ODF ens mostra la probabilitat que una molècula d'aigua es difongui en una determinada direcció dins d'un vòxel. A partir d'aquesta informació, podem reconstruir les trajectòries de les fibres nervioses, proporcionant una visió detallada de la connectivitat cerebral. [10]

Tot i que el GQI és millor que la DTI en la quantificació i visualització de fibres en àrees de creuament, encara hi ha algunes limitacions evidents en aquest mètode de reconstrucció. Aquestes limitacions es troben en gairebé tots els mètodes d'IRM.

Primer, el procés de reconstrucció de tractes està sent determinat pels investigadors i el resultat de la reconstrucció està sent estretament relacionat amb el valor de FA, el valor de QA, el llinard d'angle, el gruix de tall i el nombre de mostres. Com que les diferències en la selecció de paràmetres durant el procés de reconstrucció estan conduint a diferències en les fibres nervioses, la practicabilitat dels mètodes d'imatge de difusió que s'estan utilitzant està sent una mica compromesa. [10] [11]

Segon, el nombre i la direcció de les fibres que s'estan seguint depenen de la mida i la ubicació de la ROI. Diferents ROIs ens estan portant a seguir fibres diferents, la qual cosa està fent que el procés de selecció de ROIs sigui més complicat i ple d'incerteses.

Tercer, si s'estan complint les necessitats equilibrades de l'esquema de mostreig, llavors l'SDF mesurat utilitzat per la GQI no està garantint necessàriament el resultat correcte. [11]

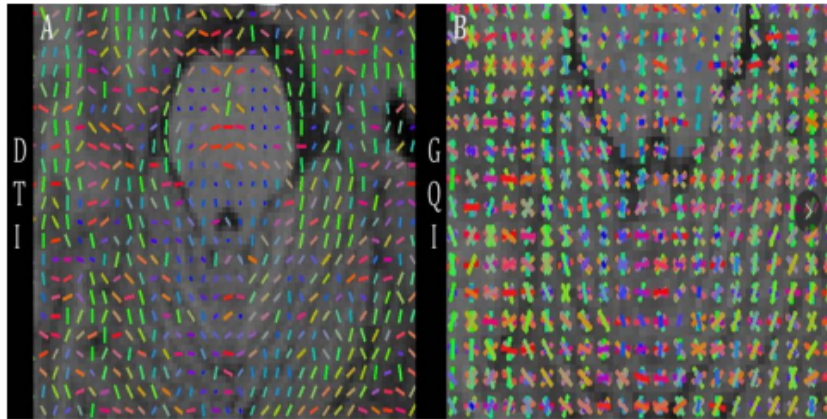


Figura 19: Comparació entre el mètode DTI i el GQI amb els mapes de FA de la part superior del cerebel. [11]

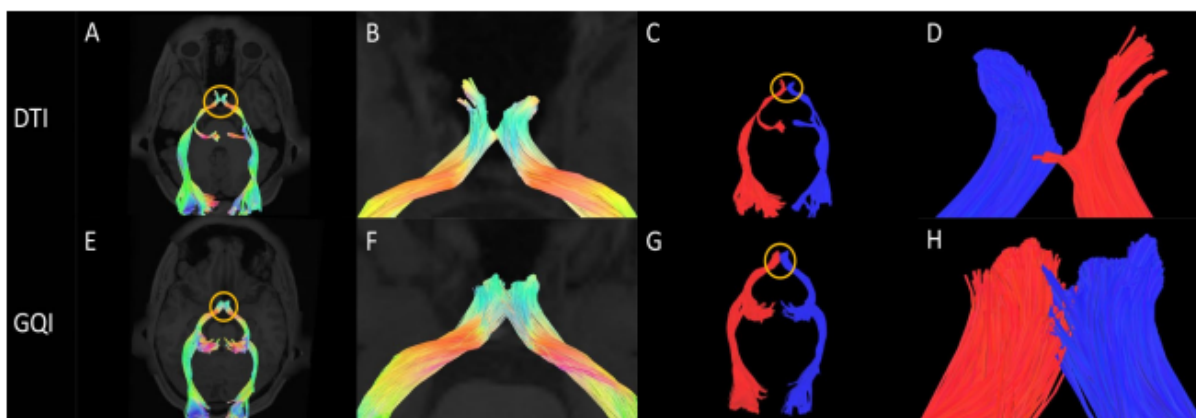


Figura 20: Imatge de la reconstrucció del nervi òptic amb DTI i a la banda de la dreta, amb el GQI [11]

La tècnica de reconstrucció GQI encara es troba en una fase inicial de desenvolupament, i presenta limitacions a l'hora de visualitzar fibres nervioses en zones de creuament. No obstant això, en comparació amb altres mètodes de reconstrucció com la DTI, la GQI demostra una major precisió, amb avantatges evidents.

La claredat en la visualització dels recorreguts de les fibres és un indicatiu prometedor que suggereix la necessitat d'estudis addicionals amb un major nombre de subjectes per confirmar de manera definitiva les superioritats de la GQI. Si s'assoleixen aquests objectius, el camp d'aplicació de la GQI s'ampliarà considerablement, posicionant-la com una eina complementària valuosa en neurocirurgia.

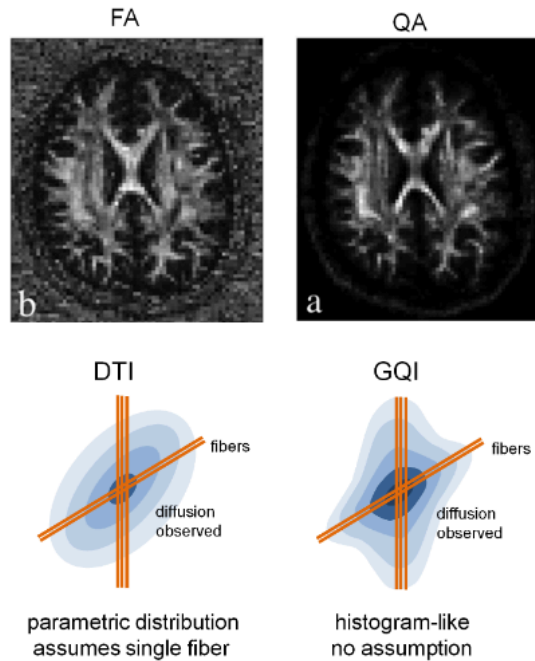


Figura 21: Diferències entre DTI i GQI [13]

Així doncs es pot resumir com que el model de DTI no considera la difusió restringida, per tant, els paràmetres FA, AD i MD són sensibles a una àmplia gamma de canvis biològics, incloent-hi l'edema, la inflamació o simplement la superposició de fibres creuades [14]. Mètodes més avançats pretenen proporcionar mètriques més específiques. La GQI separa la difusió isotròpica de la difusió anisotròpica, minimitzant així el volum parcial de l'aigua lliure. La difusió anisotròpica es quantifica encara més per a cada direcció de difusió principal, minimitzant el volum parcial de les fibres creuades. Un estudi de neurocirurgia ha demostrat que la QA és robusta davant l'edema peritumoral i contribueix a una tractografia més fiable [14]. Un estudi amb un fantom ha demostrat que la QA és més robusta a l'efecte de l'aigua lliure i al volum parcial de les fibres creuades. [14].

2.3 Mètriques de Difusió

La RMN de difusió (dMRI) és una tècnica d'imatge que permet explorar els canvis microscòpics en l'estructura dels teixits biològics. Això ho fa capturant dades de RMN sensibles a la difusió de les molècules d'aigua dins dels teixits. A partir d'aquestes dades, es poden calcular mesures de difusió, com ara la difusivitat i l'anisotropia, que resumeixen el patró de difusió de l'aigua i proporcionen informació sobre l'organització i la integritat dels teixits. [13]

Les mesures de difusió es classifiquen en dos tipus principals: basades en models i sense models.

Mesures basades en models: aquestes mesures s'obtenen ajustant els senyals de dMRI a un model matemàtic concret, com ara el model tensorial o el model NODDI. Els paràmetres d'aquests models proporcionen les mesures de difusió, que s'associen sovint a referències físiques o biològiques. No obstant això, la violació dels supòsits del model pot ser un

problema en estudis biològics, ja que els teixits reals poden tenir una complexitat que no es reflecteix completament en el model. [13]

Mesures sense models: aquestes mesures es calculen directament a partir de la funció de densitat de probabilitat (FDP) de la distribució de difusió, sense necessitat d'un model predefinit. Això s'aconsegueix analitzant l'histograma de la distribució de difusió.

Cada enfocament té els seus avantatges i inconvenients:

Mesures basades en models:

- Avantatges:
 - Requereixen menys mostres de difusió.
 - Les mesures s'associen sovint a referències físiques o biològiques.
- Inconvenients:
 - Alteració dels supòsits del model en estudis biològics complexos.

Mesures sense models:

- Avantatges:
 - No tenen suposicions de model, evitant la seva violació.
- Inconvenients:
 - Requereixen més mostres de difusió.
 - La interpretació biològica pot requerir validació experimental.

L'elecció de l'enfocament més adequat depèn dels objectius específics de l'estudi i de les característiques dels teixits que s'analitzen. En general, les mesures basades en models poden ser una bona opció quan es busquen mesures quantificables amb referències físiques o biològiques, mentre que les mesures sense models poden ser més útils quan la complexitat dels teixits real no es pot capturar completament per un model predefinit.

Taula 1-a. Mètriques de difusió. Aquesta taula mostra de manera resumida les mètriques de difusió i la seva interpretació. [14]

MÈTRIQÜES DE DIFUSIÓ	MODEL/MÈTODES	INTERPRETACIÓ	CANVIS	EXPLICACIÓ
ANISOTROPIA FRACCIONAL (FA)	Tensor de Difusió	L'AF (anisotropia fraccional) està associada de manera no específica a la integritat axonal.	Decreix: desmielinització (Chang, 2017), inflamació, edema, pèrdua axonal. [16]	L'anisotropia fraccional (FA) és una mesura del grau d'anisotropia, o dependència direccional, d'un procés de difusió en un teixit biològic. És un valor escalar entre 0 i 1 que indica com varia la difusió de les molècules d'aigua en un teixit respecte d'una difusió isòtropa, és a dir, distribuïda uniformement en totes les direccions. Un valor de 0 indica una difusió completament isòtropa, mentre que un valor d'1 indica una difusió completament anisòtropa, on la difusió es restringeix a una única direcció. L'FA s'utilitza habitualment en imatges mèdiques,

				especialment en imatges de tensors de difusió (DTI), per mesurar les propietats microestructurals dels teixits del cos, com ara els fascicles de matèria blanca del cervell o els tendons i lligaments del sistema musculoesquelètic. Sovint s'utilitza com a marcador de la integritat estructural del teixit i pot servir per detectar anomalies o canvis en l'estructura del teixit en diverses malalties o condicions.
DIFUSIVITAT AXIAL (AD)	Tensor de Difusió	L'AD (anisotropia fraccional) està associada de manera no específica a la integritat axonal.	Disminueix amb la pèrdua axonal (Budde et al., 2007; Song et al., 2003)	La difusivitat axial és una mesura de la velocitat a la qual les molècules d'aigua es difonen al llarg de la direcció principal de difusió en un teixit. És un dels tres paràmetres de difusivitat que s'obtenen habitualment de la imatge per tensor de difusió (DTI). La difusivitat axial és un valor escalar que se sol representar amb el símbol " λ_1 " i s'expressa en unitats de mil·límetres quadrats per segon (mm^2/s). La difusivitat axial s'utilitza sovint en combinació amb altres mesures de difusivitat i mètriques derivades de la DTI per estudiar la microestructura i funció de diversos teixits del cos, incloent el cervell, la medulla espinal i el sistema musculoesquelètic.
DIFUSIVITAT RADIAL (RD)	Tensor de Difusió	La RD (difusivitat radial) està associada de manera no específica amb la mielinització.	Augmenta amb: la desmielinització (Budde et al., 2007; Song et al., 2002; Song et al., 2005)	La difusivitat radial és una mesura de la velocitat a la qual les molècules d'aigua es difonen perpendicularment a la direcció principal de difusió en un teixit. És un valor escalar representat pel símbol " λ_2 " i s'expressa en mil·límetres quadrats per segon (mm^2/s). Reflecteix el grau en què la difusió és lliure en el teixit perpendicularment a la direcció principal de difusió i es pot utilitzar per caracteritzar les propietats estructurals del teixit. Per exemple, una difusivitat radial elevada pot indicar una falta d'organització estructural o coherència en un teixit, mentre que una difusivitat radial baixa pot indicar una estructura de teixit altament organitzada o densament empaquetada. La difusivitat radial s'utilitza sovint en combinació amb altres mesures de difusivitat i mètriques derivades de la DTI per estudiar la microestructura i funció de diversos teixits del cos, incloent el cervell, la medulla espinal i el sistema musculoesquelètic.
DIFUSIVITAT MITJANA (MD)	Tensor de Difusió	La MD està associada amb l'edema i la infiltració cel·lular.	Augmenta: edema vasogènic, disminueix: edema citotòxic.	La difusivitat mitjana és un valor escalar representat típicament pel símbol " λ " i s'expressa en unitats de mil·límetres quadrats per segon (mm^2/s). Es calcula com la mitjana dels tres autovalors del tensor de difusió, que representa el grau de restricció difusional en tres direccions ortogonals en un teixit. La difusivitat mitjana reflecteix el grau global de llibertat difusional en el teixit i es pot utilitzar per caracteritzar les propietats estructurals del teixit.
ANISOTROPIA QUANTITATIVA (QA)	Imatge Q-espai	La QA està associada amb la densitat axonal.	Disminueix: pèrdua axonal (Yeh 2019)(Shen 2015)	L'anisotropia quantitativa (QA) és una mesura de l'anisotropia d'un procés de difusió en un teixit biològic. És menys afectada per l'edema, mentre que la FA i l'AD també són sensibles a l'edema (Yeh, 2013).
ISOTROPIA (ISO)	Imatge Q-espai	ISO està associat amb l'edema.	Incrementa: Edema	L'ISO és una mesura de la difusió isotròpica (Yeh. 2010). Representa la difusió isotròpica de fons contribuïda pel LCR o l'edema, incloent-hi tant la difusió isotròpica restringida com la no restringida.
IMATGE DE DIFUSIÓ RESTRINGIDA (RDI)	Imatge Q-espai	La RDI està associada amb la infiltració	Augmenta: infiltracions	La RDI quantifica la quantitat total de difusió restringida independentment de l'orientació (Yeh 2017).

		cel·lular durant la inflamació (Yeh 2017) (Yeh 2021).	cel·lulars (inflamació o infiltració tumoral)	
IMATGE DE DIFUSIÓ NO- RESTRINGIDA (NRDI)	Imatge Q-espai	La NRDI està associada amb l'edema (Yeh 2017).	Augmenta: edema per inflamació	La NRDI quantifica la quantitat total de difusió no restringida independentment de l'orientació (Yeh 2017).

Taula 1-b. Fórmules matemàtiques corresponents a les mètriques de difusió[15]:

MÈTRICA DIFUSIÓ	FÒRMULA MATEMÀTICA
ANISOTROPIA FRACCIONAL (FA)	$FA = \sqrt{\frac{1}{3}} \cdot \sqrt{((\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2)}$ (20)
DIFUSIVITAT AXIAL (AD)	$AD = \lambda_1$ (21)
DIFUSIVITAT RADIAL (RD)	$RD = \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2}$ (22)
DIFUSIVITAT MITJANA (MD)	$MD = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3}$ (23)
ANISOTROPIA QUANTITATIVA (QA)	$QA = \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)}{\lambda_1}$ (24)
ISOTROPIA (ISO)	$ISO = 1 - FA$ (25)
IMATGE DE DIFUSIÓ RESTRINGIDA (RDI)	$RDI = \frac{RD}{AD}$ (26)

2.4 Tractografia

La tractografia es basa en l'estimació de la direcció de difusió a nivell de vòxel, utilitzant models com el tensorial o espectral, per aproximar la direcció dels tractes dins de la matèria blanca. El mapa complet dels tractes neurològics, conegut com a tractografia, s'obté a partir de la informació de difusió proporcionada per la ressonància magnètica de difusió (MRI de difusió). Aquesta tècnica permet detectar connexions entre diferents regions cerebrals, identificar anomalies en la difusió i estudiar patrons en certes poblacions.

El procés per obtenir la tractografia es basa en la informació de difusió local a cada vòxel. A través d'algorismes de seguiment, s'estima la direcció de les fibres utilitzant les dades obtingudes de les imatges per difusió. Habitualment, la tractografia es visualitza en 3D, mostrant cada tracte segons la direcció mitjana que segueix, amb codificació RGB per als eixos de referència.

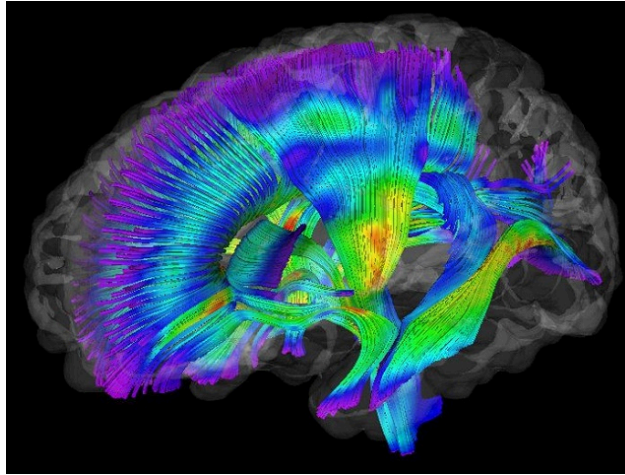


Figura 22: Exemple de imatge de Tractografia de tractes cerebrals de la matèria blanca per ressonància magnètica [16]

La tractografia convencional es fonamenta en l'estimació d'una trajectòria a partir d'una estimació de la difusió. Hi ha nombrosos algorismes de seguiment que s'adapten a diversos teixits anatòmics i a diferents comportaments en regions específiques, fins i tot integrant coneixements previs amb la resposta de difusió. Aquests algorismes es poden classificar segons si són deterministes o probabilístics, i segons si la decisió es pren a nivell local o global.[16]

1. Algorismes de seguiment de tipus determinístics

- a. Molts algorismes de seguiment de la matèria blanca estimen les trajectòries a partir d'un conjunt de llavors o punts de partida. Els algorismes deterministes basats en l'optimització segueixen un model com el següent [28]:

$$V_{traj} = \frac{dr}{d\tau} \quad (27)$$

on $r(\tau)$ és el camí, i V_{traj} el vector de camp que indica la direcció local a seguir.

- b. Els algorismes de seguiment poden utilitzar dues tècniques diferents:
 - i. **Seguiment optimitzat streamline (STT)**: aproxima el vector de propagació per la direcció del màxim auto-vector:

$$V_{traj} = \widehat{e_1} \quad (28)$$

- ii. **Desviament del tensor (DT)**: és una aproximació alternativa per determinar la direcció del tracte, utilitzant tota la informació del tensor per desviar el vector d'entrada V_{in} :

$$V_{traj} = D^n \cdot V_{in} \quad (29)$$

V_{in} representa la direcció de propagació de l'anterior pas d'integració. El tensor desvia el vector d'entrada sobre la direcció de \widehat{e}_1 , però limita la curvatura de desviament, cosa que permet suavitzar la reconstrucció del tracte. n correspon a l'exponent que controla la rellevància de l'anisotropia, i D és la matriu de difusió.

c. Aquests dos algorismes de seguiment es poden implementar mitjançant diferents mètodes d'integració. Els més utilitzats són:

- i. **Euler:** Utilitza com a direcció de propagació l'estimada a l'inici de la posició inicial.

$$V_{traj} = V_{traj}(r) \quad (30)$$

Aquest valor s'acostuma a obtenir interpolant el senyal de difusió ponderat (DWI), o interpolant els tensors. També es pot utilitzar el valor del vòxel més proper. Com que estima la direcció de la fibra a l'inici del pas, normalment Euler no és precís alhora de reconstruir trajectòries curvades. Aquest problema es pot alleujar utilitzant un pas d'amplada més reduïda, i dependrà també del grau d'incert i resolució de la interpolació.

- ii. **Runge Kutta (RK) de 2n o 4t ordre:** l'algorisme de Runge Kutta permet aproximar millor les trajectòries curvades que permetin modelar-se amb factors quadràtics (de segon ordre) o superiors. Requereix 2 o 4 avaluacions de direcció de propagació (segons sigui d'ordre 2 o 4). A continuació s'explicarà el d'ordre 4. Les direccions de propagació són: una a l'inici, dues al punt intermig i la darrera al punt final del pas. V_{traj} és la combinació promig de les quatre estimacions.

$$V_{traj} = \frac{1}{6}(V_{traj,1} + 2V_{traj,2} + 2V_{traj,3} + V_{traj,4}) \quad (31)$$

- iii. **Voxel Tracking:** una alternativa als mètodes convencionals és el voxel tracking, que no es basa en el seguiment de trajectòries tradicionals. En canvi, és un mètode de clustering voxel a voxel que utilitza els voxels com a unitat per enllaçar-los entre si, formant un camí. A diferència del seguiment de fibres, no hi ha un "tracking" en el sentit convencional, sinó que la trajectòria es recrea a partir dels voxels enllaçats. Aquesta tècnica és diferent del seguiment de fibres streamline tradicional, ja que se centra en l'agrupament voxel a voxel per reconstruir les trajectòries de la matèria blanca.

d. Cal comentar que els algorismes de tractografia s'aturen quan els angles per enllaçar un vòxel amb qualsevol dels seus vòxels veïns són superiors a

l'angle màxim de curvatura permès, i també en base a les propietats difusives del vòxel. Per DTI, quan l'FA té uns nivells de difusió molt baixos, l'algorisme de tractografia s'atura.

- e. Normalment els algorismes de tractografia posen una llavor per cada vòxel, i s'estenen en ambdues direccions a cada pas, quedant-se sempre amb la millor direcció i seguint iterativament fins a aturar-se. Això crea tractes repetits. El darrer pas previ a l'obtenció de la tractografia és un filtrat que permeti eliminar tractes repetits. Opcionalment, també es pot aplicar un filtre de contorns que permeti suavitzar la tractografia.

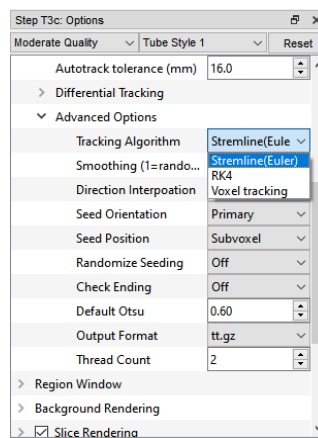


Figura 23 (Font Pròpia): Diferents models per configurar la tractografia amb el DSI Studio [17]

2. Algorismes de seguiment probabilístics

- a. Encara que els algorismes determinístics streamline són unes bones eines per visualitzar patrons a la matèria blanca, ofereixen molt poca informació sobre la fiabilitat dels resultats específics i són susceptibles de generar resultats erronis deguts a errors associats a un sol pas (concatenació d'errors).
- b. Els algorismes de seguiment probabilístics poden superar algunes d'aquestes limitacions. La majoria es basen en algun tipus de mètode iteratiu de Monte Carlo, on les múltiples trajectòries es generen a partir de llavors amb variacions aleatòries a les direccions de la trajectòria.
- c. Els models basats en algorismes probabilístics són: PICO (Probability Index of Connectivity), RAVE (Random Vector) i ProbTrack. Tots aquests algorismes permeten crear una distribució de tractes, que es pot utilitzar per estimar la probabilitat de connectivitat per a l'algorisme de tractografia. Les probabilitats de connexió es poden utilitzar per substituir la mesura de confiança dels tractes determinístics basats en streamline. Aquesta probabilitat de connexió es pot utilitzar per segmentar estructures com el tàlem, els peduncles cerebrals, el cos callós, i el còrtex, d'acord amb els patrons de connectivitat màxima.

La tractografia permet estudiar les connectivitats entre diferents regions del cervell. Aquesta eina, juntament amb la segmentació de la matèria blanca en regions anatòmiques o funcionals definides, permet estudiar patrons de connexions neurològiques, i detectar-ne per a diferents poblacions, permetent així, l'estudi de deformacions a nivell de difusió en malalties o patrons conductuals. La ciència que estudia les interconnexions neurològiques s'anomena **connectòmica**, i estudia el nombre de tractes que uneixen diferents regions, i la distribució d'aquesta quantificació en una visió global.

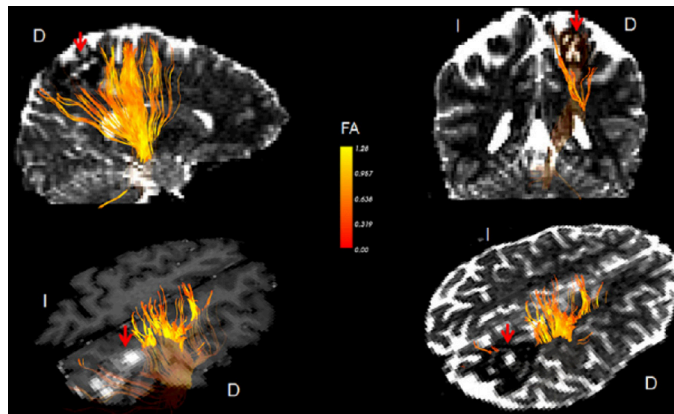


Figura 24: Exemple d'imatge obtinguda amb tractografia que mostra les interconnexions neurològiques [18]
OpenSourceJournal

Per aquest estudi, es va utilitzar un esquema de difusió de múltiples capes, amb els valors de b de 1000, 2000 i 3000 s/mm^2 . El nombre de direccions de mostreig de difusió va ser de 64 per a cada capa. La resolució en pla era de 2 mm, i l'espessor de les seccions era de 2 mm. La difusió restringida es va quantificar mitjançant la imatge de difusió restringida. Les dades de difusió es van reconstruir mitjançant la imatge de mostreig de difusió generalitzada amb una ràtio de longitud de mostreig de difusió de 2.5 (*diffusion sample length ratio* amb anglès). Es va utilitzar un algorisme de seguiment de fibres determinista [11][12] amb estratègies de seguiment augmentades per millorar la reproductibilitat..

Es van col·locar com a ROIs la Substantia Nigra i l'altra ROI, el Putamen. El llindar d'anisotropia es va seleccionar aleatòriament entre 0.5 i 0.7 mitjançant el llindar d'Otsu. El llindar angular es va seleccionar aleatòriament entre 45 graus i 90 graus. La mida del pas es va establir segons l'espaiament dels voxels. Les fibres amb una longitud menor a 10.0 mm o més gran a 50.0 mm es van descartar. Es van col·locar un total de 1.000.000 de llavors.

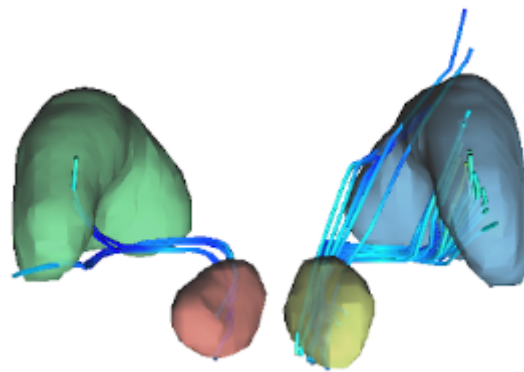
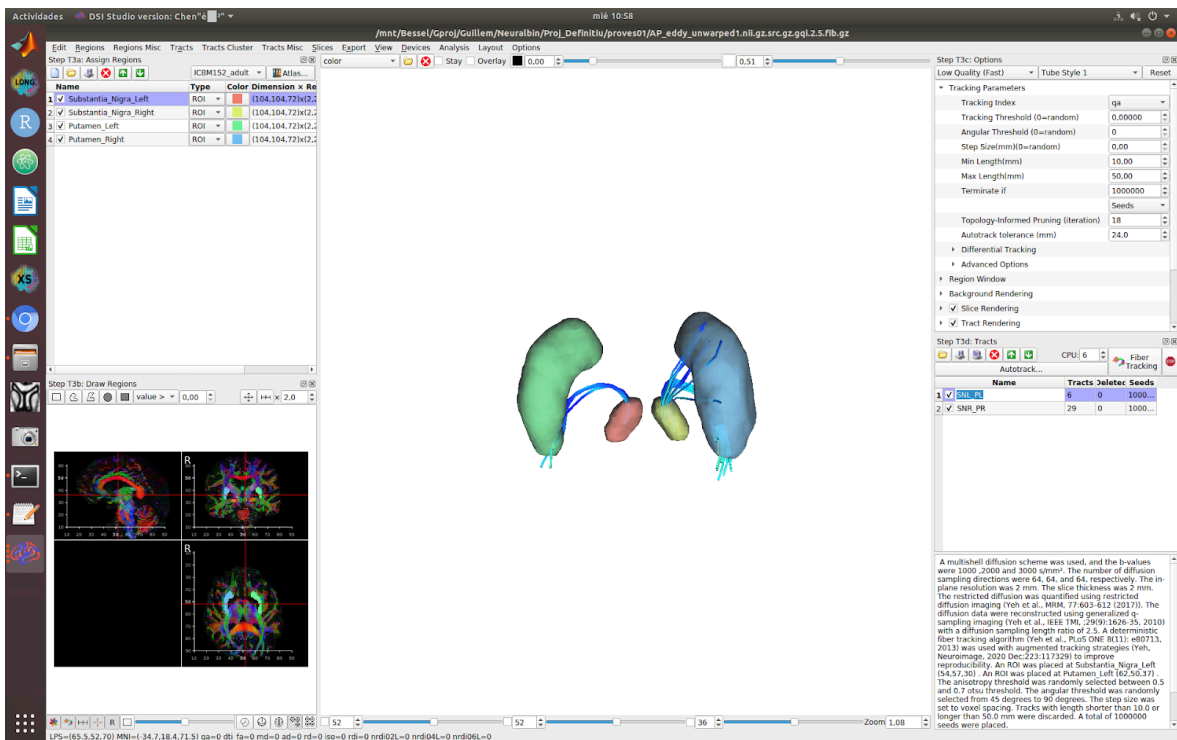


Figura 25 (Font Pròpia): Exemple d'imatge obtinguda amb tractografia, metodologia que s'ha fet servir en aquest estudi. A nivell d'interpretació clínica, permet observar i comparar tractes cerebrals entre la Substància Negra i el nucli Putamen de la banda esquerra i dreta. Imatge Original.

2.5 Importància clínica d'avaluar la modulació del control motor pels Ganglis Basals

Els ganglis basals són un conjunt de nuclis profundament situats dins dels hemisferis cerebrals que no es projecten directament a les neurones motores inferiors, sinó que influeixen en el moviment mitjançant la regulació de les neurones motores superiors. Aquest conjunt inclou el nucli caudat, el putamen i el globus pàl·lid. A més, la substància negra, situada a la base del mesencèfal, i el nucli subtalàmic del tàlem ventral, són essencials per a la funció motora dels ganglis basals. [19]

El subconjunt d'aquests nuclis que són rellevants per a aquesta explicació de la funció motora inclou el nucli caudat, el **putamen** i el globus pàl·lid. Altres dues estructures, la **substància negra** a la base del mesencèfal i el nucli subtalàmic al tàlem ventral, estan íntimament associades amb les funcions bàsiques d'aquests nuclis dels ganglis basals. Els

components motors dels ganglis basals, juntament amb la substància negra i el nucli subtalàmic, formen un **circuit subcortical** que connecta la major part de les àrees del còrtex amb les neurones motores superiors al còrtex motor primària i al còrtex premotor, així com al tronc de l'encèfal.

Les neurones d'aquest circuit responen abans i durant els moviments, i els seus efectes sobre les neurones motores superiors són essencials per al curs normal dels moviments voluntaris. Quan es veu afectat un d'aquests components dels ganglis basals o de les estructures associades, el pacient no pot canviar suauement entre els comandaments que inicien un moviment i els que el finalitzen. Els moviments alterats resultants es poden entendre com a conseqüència de l'activitat anormal de les neurones motores superiors en absència del control supervisor que normalment proporcionen els ganglis basals. [19]

La dopamina modula els circuits dels ganglis basals

La dopamina té un impacte significatiu en com els ganglis basals regulen el moviment i el comportament. Aquí tens una versió simplificada:

- **Circuit dopaminèrgic:** Les neurones dopaminèrgiques de la porció compacta de la substància nigra influeixen profundament en les neurones espinoses del cos estriat. Aquestes neurones espinoses envien senyals cap al globus pàl·lid intern, que a la vegada envia senyals al complex VA/VL del tàlem.
- **Efecte de la dopamina:** La dopamina actua mitjançant dos tipus de receptors (D1 i D2):
- **Receptors D1:** Augmenten l'excitació de les neurones espinoses.
- **Receptors D2:** Redueixen l'excitació de les neurones espinoses.

Aquesta dualitat permet que la dopamina moduli les respostes de les neurones espinoses a les aferències corticals, afectant així les vies motrius i el comportament.

- **Vies motrius:** La dopamina regula les dues vies principals dels ganglis basals:
- **Via directa:** Facilita la desinhibició i l'activació del moviment intencionat.
- **Via indirecta:** Inhibeix els moviments competitiu, ajustant així l'activitat motora.
- **Modulació del comportament:** La dopamina també influeix en la conducta motivada i en la resposta a recompenses. Per exemple, el temps de reacció cap a un objectiu pot ser més curt si es relaciona amb una recompensa, un efecte alterat per antagonistes dels receptors D1 i D2. [19]

En resum, la dopamina ajuda a equilibrar i ajustar l'activitat dels ganglis basals, influenciant tant la regulació del moviment com les respostes motivades, modulant les respostes neuronals en els ganglis basals, afectant la via motriu tant directa com indirecta, tal i com podem observar també a la següent figura.

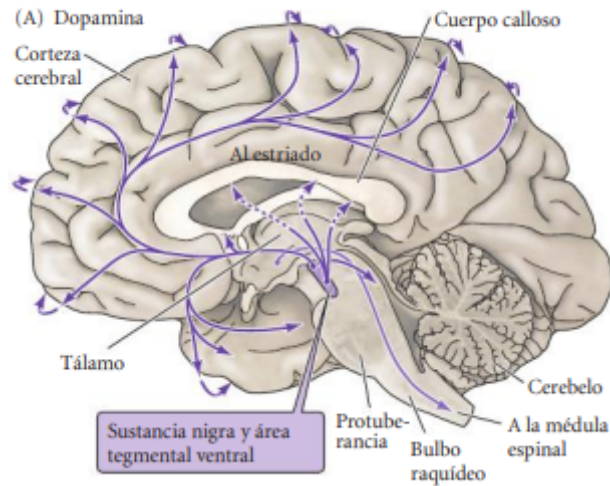


Figura 26: Esquema de la dopamina, afecta als senyals ens els ganglis basals. [19]

Projeccions cap als Ganglis Basals

Els nuclis motors dels ganglis basals es divideixen en diversos grups, sent el més gran el cos estriat, que inclou el nucli caudat i el putamen. Aquestes dues subdivisions estan connectades per ponts de substància grisa que donen un aspecte estriat en els talls parasagitals. El cos estriat rep la major part de les aferències dels ganglis basals, i les seves neurones reben senyals del còrtex. Les neurones espinoses mitjanes del cos estriat integren aferències de diverses parts del cervell i envien axons cap al globus pàl·lid i la substància negra, principals fonts d'eferències dels ganglis basals.

El neocòrtex projecta la major part de les seves aferències cap al cos estriat, sent el còrtex cerebral la principal font d'entrades per als ganglis basals. Les àrees d'associació dels lòbuls frontal i parietal, juntament amb les corteses temporal, insular i cingular, contribueixen significativament a aquestes projeccions, que formen la via corticoestriatal cap al nucli caudat i el putamen. [19]

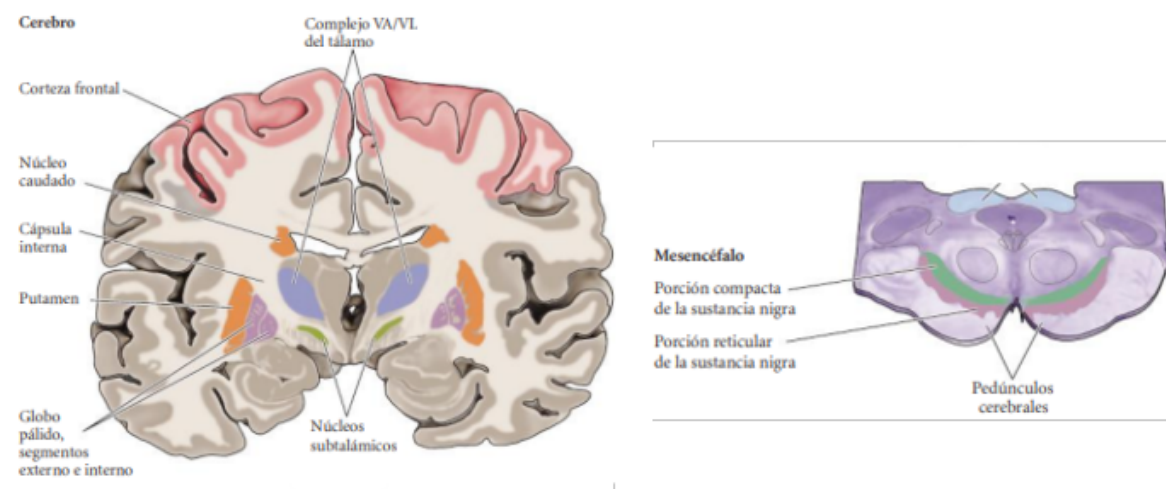


Figura 27: Components motors dels ganglis basals. [19]

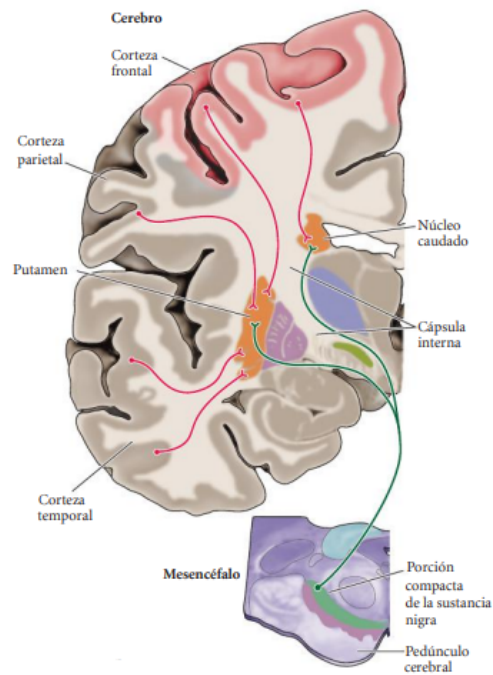


Figura 28: Organització anatòmica de les aferències als ganglis basals. Projeccions des del còrtex cerebral i la porció compacta de la substància negra fins en nucli caudat i el putamen.[19]

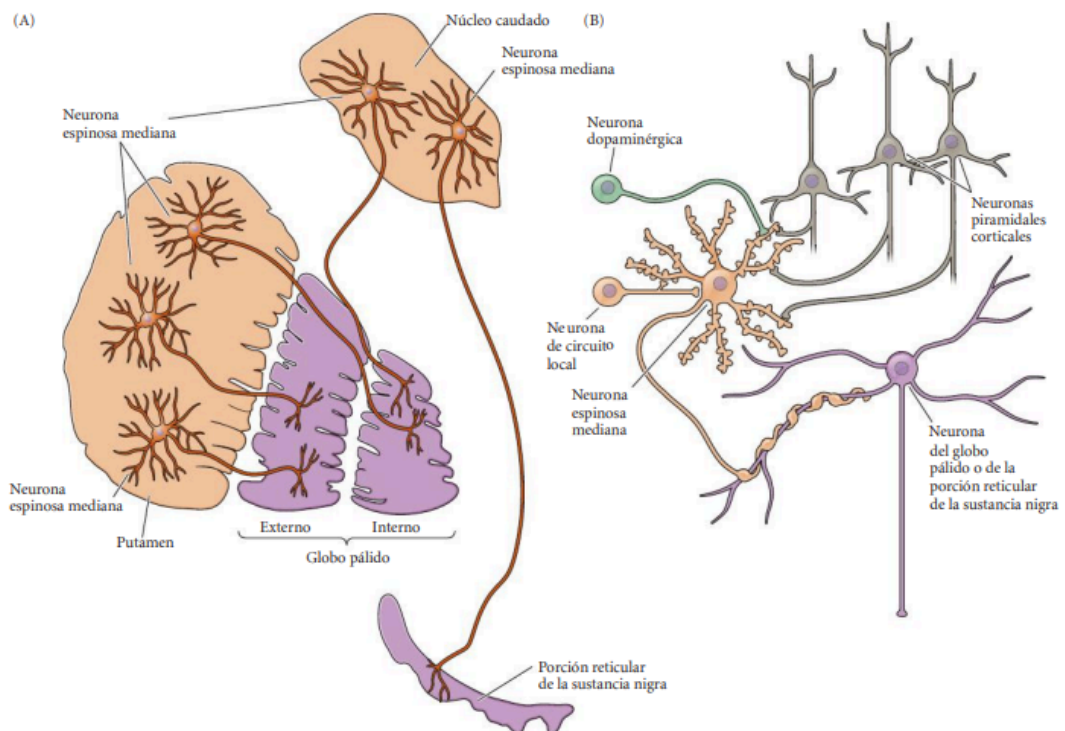


Figura 29: (A) Neurones espinoses mitjanes al nucli caudat i al putamen. (B) Esquema que mostra les aferències convergents en una neurona espinosa mitjana procedents de les neurones corticals, les cèl·lules dopaminèrgiques de la substància negra i les neurones de circuit local dins del cos estriat. La disposició d'aquestes sinapsis suggereix que la resposta de les neurones espinoses mitjanes a les aferències principals, provinents del còrtex cerebral, pot ser modulada per la dopamina i per les aferències de les neurones de circuit local. La eferència principal de les neurones espinoses mitjanes es dirigeix cap al globus pàl·lid i la porció reticular de la substància negra. [19]

El nucli caudat i el putamen reben projeccions de diferents parts del còrtex cerebral, reflectint les seves funcions diverses. El caudat està més relacionat amb els moviments oculars i les àrees d'associació, mentre que el putamen rep senyals de les àrees sensorials i motores. La distribució de les vies corticoestriatals i l'organització compartimental del cos estriat suggereixen que aquestes estructures funcionen de manera paral·lela i especialitzada per processar diferents tipus d'informació motora i sensorial.

D'altra banda, les neurones de circuit local i talàmiques es connecten a les dendrites i al cos cel·lular de les neurones espinoses mitjanes, modulant l'eficàcia de les senyals corticals. Les aferències dopaminèrgiques de la substància negra influeixen en les sinapsis corticals, i les neurones espinoses necessiten moltes senyals excitadores per superar la seva baixa activitat espontània. Aquestes neurones es tornen actives just abans d'un moviment, amb les del putamen activant-se abans de moviments corporals i les del nucli caudat abans de moviments oculars. Això suggereix que aquestes neurones estan implicades en la selecció de moviments, anticipant la decisió de moure's cap a un objectiu.[19]

Projeccions des dels ganglis basals cap a altres regions encefàliques

El globus pàl·lid i la porció reticular de la substància negra tenen funcions similars i reben senyals dels ganglis basals. Les neurones del cos estriat innerven moltes menys neurones del globus pàl·lid, però tenen un impacte feble i ampli. Les neurones del globus pàl·lid intern i la substància negra reticular originen vies que permeten als ganglis basals influir en les neurones motores superiors, connectant amb el còrtex a través del tàlem. Aquestes connexions són essencials per a la selecció i iniciació de moviments motors.

Les neurones del globus pàl·lid intern i la porció reticular de la substància negra són clau per als circuits que connecten els ganglis basals amb les neurones motores superiors. El globus pàl·lid intern envia senyals al còrtex motor passant pel tàlem, mentre que la porció reticular pot comunicar-se directament amb les neurones que controlen els moviments oculars i, en alguns casos, passa pel tàlem abans d'arribar al còrtex premotor. [19]

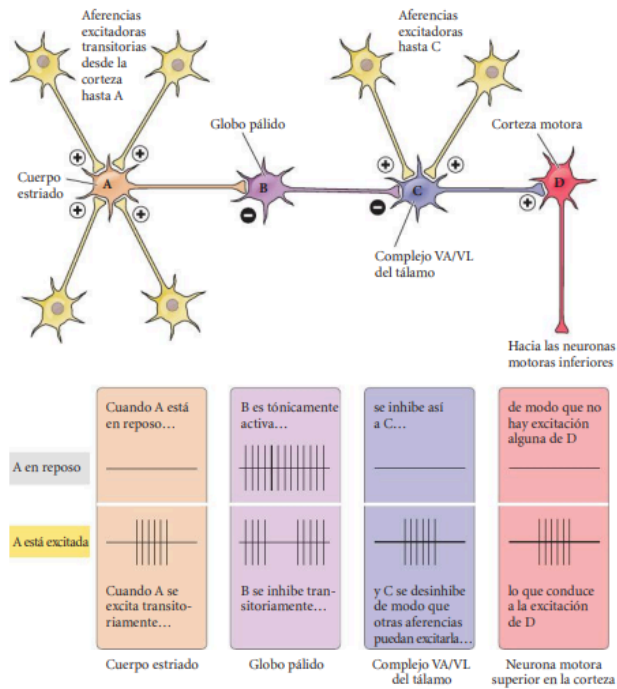


Figura 30: Cadena de cèl·lules nervioses disposades en un circuit inhibidor. Connexió de dues neurones A i B, i una neurona excitadora C, que activa D, una neurona motora superior en el còrtex. Els quadres amb color, simbolitzen el patró d'activitat de les neurones de quan la neurona està amb repòs com quan està activada. Aquests circuits són fonamentals per les activar les operacions dels ganglis basals. [19]

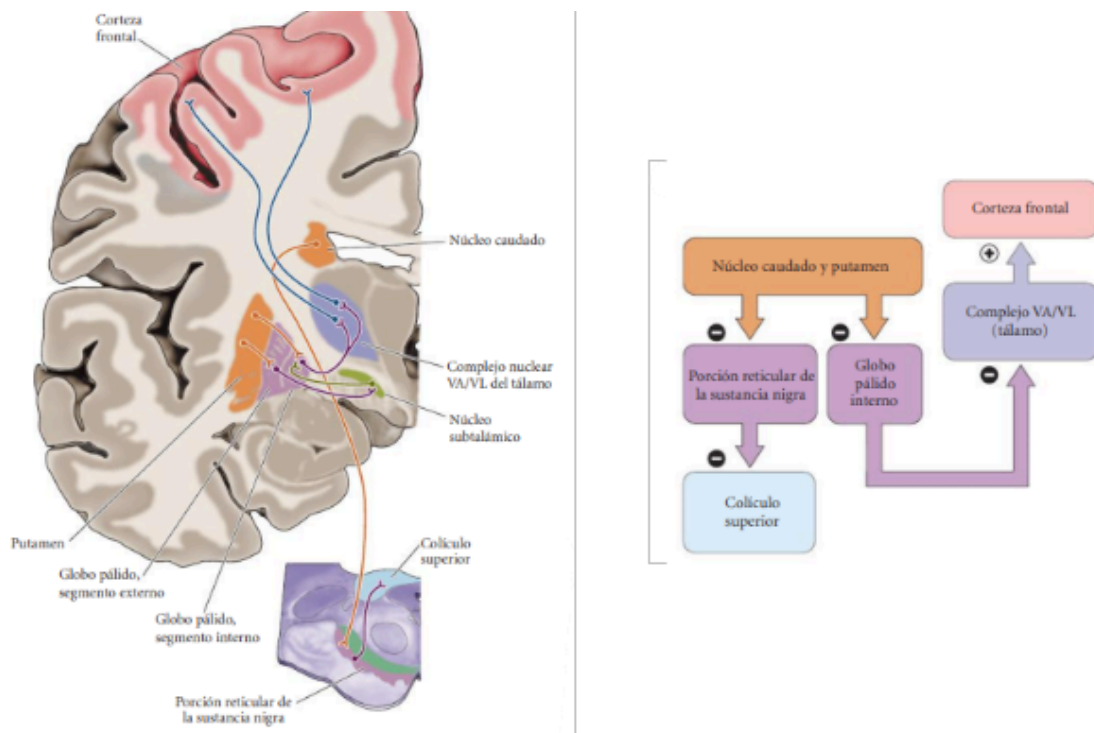


Figura 31: Organització funcional del circuit intrínsec i les eferències des dels ganglis basals. La figura de l'esquerra, mostra el tall coronal idealitzat a través de l'encèfal anterior i el mesencèfal humà que mostren les connexions intrínseques i les projeccions eferents (la informació es transmet del SNC cap a la perifèria) dels ganglis basals. [19]

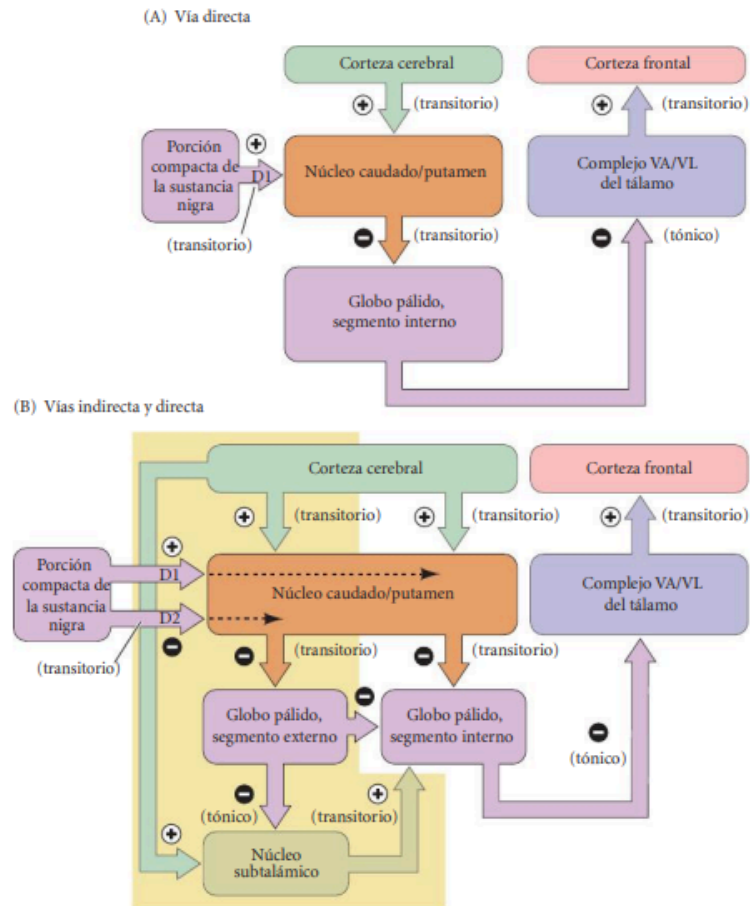


Figura 32: Desinhibició en les vies directes i indirectes a través dels ganglis basals. [19]

(A) En la via directa, les neurones que inhibeixen temporalment des del nucli caudat i el putamen envien senyals cap a neurones que inhibeixen de manera constant en el segment intern del globus pàlid. Aquestes neurones del globus pàlid, al seu torn, envien senyals al tàlem. També es mostren les connexions excitadores des de la cortesa i la substància nigra cap al nucli caudat i el putamen, així com les connexions excitadores des del tàlem de nou cap a la cortesa. [19]

(B) En la via indirecta (marcada en gris), les neurones inhibidores temporalment des del nucli caudat i el putamen es dirigeixen cap a neurones que inhibeixen constantment en el segment extern del globus pàlid. La dopamina, en aquest cas, inhibeix aquestes neurones. Les neurones del globus pàlid (segment extern) envien senyals al nucli subtalàmic, que rep una forta excitació des de la cortesa. El nucli subtalàmic, al seu torn, envia senyals al globus pàlid (segment intern), on aquests senyals excitadors contraresten l'efecte desinhibidor de la via directa. Així, la via indirecta ajusta l'efecte de la via directa. [19]

Funcions encefàliques no motores i trastorns associats

Tradicionalment, els ganglis basals es consideraven estructures motores que regulaven la iniciació dels moviments, com els que impliquen les extremitats i els ulls. No obstant això, també són estructures clau en circuits anatòmics que modulen aspectes no motors del

comportament. Aquests circuits es formen en diverses àrees de la cortesa, inclouen subdivisions específiques dels ganglis basals i del tàlem, i afecten àrees del lòbul frontal fora dels còrtexs motors primaris i premotor. Els circuits no motors més destacats són el circuit prefrontal dorsolateral, que inclou la cortesa prefrontal dorsolateral i la cap del nucli caudat, i un circuit “límbic” que es forma a partir de la cortesa prefrontal orbitomedial, l'amígdala i la formació del hipocamp i passa a través de les divisions ventrals del cos estriat. La similitud anatòmica entre aquests circuits i els motors suggereix que les funcions reguladores no motores dels ganglis basals podrien ser similars a les seves funcions en la regulació de la iniciació del moviment. Per exemple, el circuit prefrontal podria regular processos cognitius com la planificació, la memòria de treball i l'atenció, mentre que el circuit límbic podria regular el comportament emocional i la motivació, així com la transició entre estats d'ànim. La deterioració cognitiva i emocional en la malaltia de Parkinson i Huntington podria ser deguda a disfuncions en aquests circuits no motors. [19]

Actualment, es creu que diversos trastorns són causats, almenys en part, per danys en els components no motors dels ganglis basals. Per exemple, el síndrome de Gilles de la Tourette, que es manifesta amb paraules inapropiades i tics, podria ser resultat de l'activitat excessiva en circuits cognitius de les àrees prefrontals del llenguatge. La esquizofrenia podria estar relacionada amb l'activitat aberrant dels circuits límbic i prefrontal, provocant al·lucinacions, idees delirants i pèrdua d'expressió emocional. A més, els agents antipsicòtics actuen sobre receptors dopaminèrgics en el cos estriat. Altres trastorns psiquiàtrics com el trastorn obsessiu-compulsiu, la depressió i l'ansietat crònica podrien implicar disfuncions en el circuit límbic, particularment en el nucli accumbens, vinculat amb l'addicció i la cerca de recompenses. Un repte per a la investigació futura és entendre millor les relacions entre els problemes clínics i les funcions dels ganglis basals. [19]

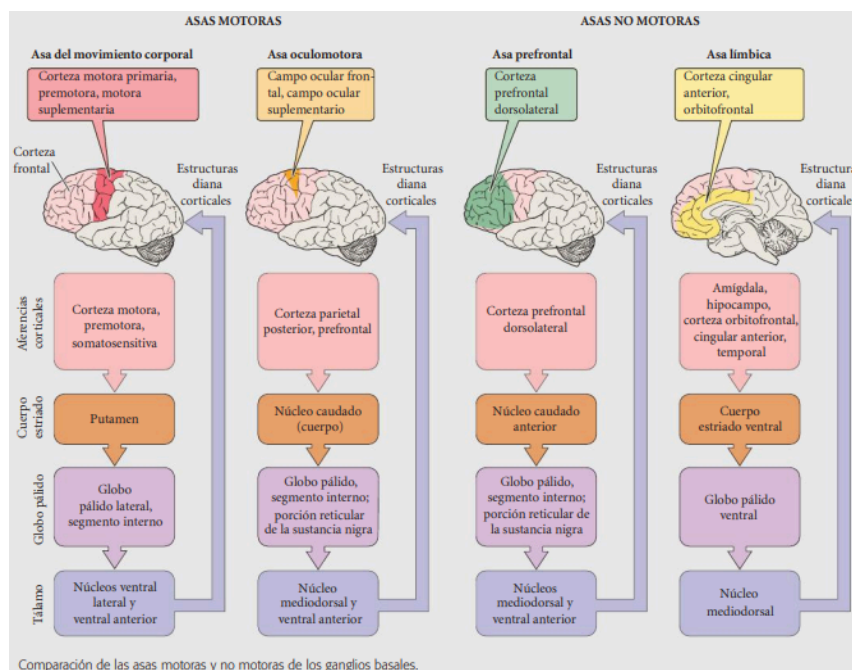


Figura 33: Comparació de les asses motores i no motores en els ganglis basals. [19]

Diversos trastorns són atribuïts a disfuncions en els circuits no motors dels ganglis basals. Per exemple, la malaltia de Parkinson és causada per la pèrdua de neurones dopaminèrgiques nigroestriatals. L'activació de la projecció nigroestriada té efectes oposats però sinèrgics sobre les vies directa i indirecta: la dopamina augmenta la reactivitat de la via directa a l'aferrament cortical (efecte D1) mentre disminueix la reactivitat de la via indirecta (efecte D2). Normalment, aquests efectes dopaminèrgics serveixen per reduir les eferències inhibitories dels ganglis basals i augmentar l'excitabilitat de les neurones motores superiors. Quan es destrueixen les cèl·lules dopaminèrgiques, com en la malaltia de Parkinson, l'eferència inhibitoria dels ganglis basals és anormalment alta, dificultant l'activació talàmica de les neurones motores superiors a la cortesa motora. [19]

Els símptomes de la malaltia de Parkinson, com la disminució de les expressions facials i la dificultat per iniciar i finalitzar els moviments, reflecteixen aquesta falta de desinhibició. La interrupció dels circuits també augmenta la freqüència de descàrrega de les cèl·lules inhibitories a la porció reticular de la substància nigra, reduint la freqüència i l'amplitud dels moviments sacàdics. [19]

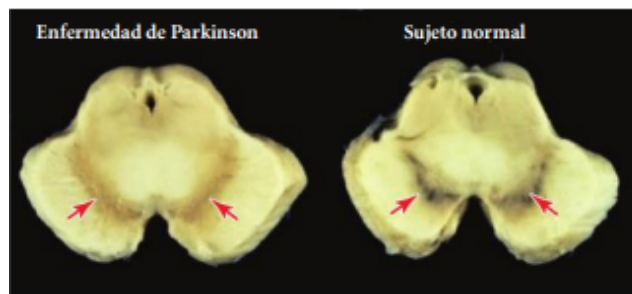


Figura 34: Al mesencèfal d'un pacient amb la malaltia de Parkinson, la substància nigra (àrea pigmentada) està gairebé totalment absent a la regió per sobre del pedúncle cerebral. En el mesencèfal d'un subjecte normal, la substància nigra està intacta. [19]

Els estudis amb monos tractats amb la neurotoxina MPTP mostren símptomes similars als de la malaltia de Parkinson, i una segona lesió al nucli subtalàmic millora la capacitat de començar moviments, com es preveia en la via indirecta.

D'altra banda, els coneixements sobre la via indirecta ajuden a explicar les anomalies motores en la malaltia de Huntington, un trastorn hiperkinètic. En aquesta malaltia, es degraden les neurones espinoses mitjanes que es projecten al segment extern del globus pàl·lid. Aquesta pèrdua provoca una activitat anormalment alta al globus pàl·lid extern, la qual redueix les eferències excitadores del nucli subtalàmic i disminueix les eferències inhibitoris dels ganglis basals. Això permet l'activació inapropiada de les neurones motores superiors, causant moviments balístics i coreics no desitjats.

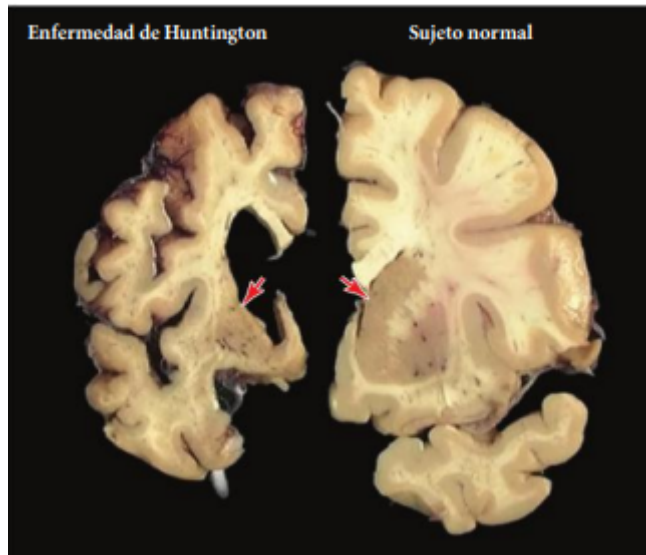


Figura 35: El tamany del nucli caudat i del putamen (cos estriat) està notablement reduït en els pacients amb la malaltia de Huntington. [19]

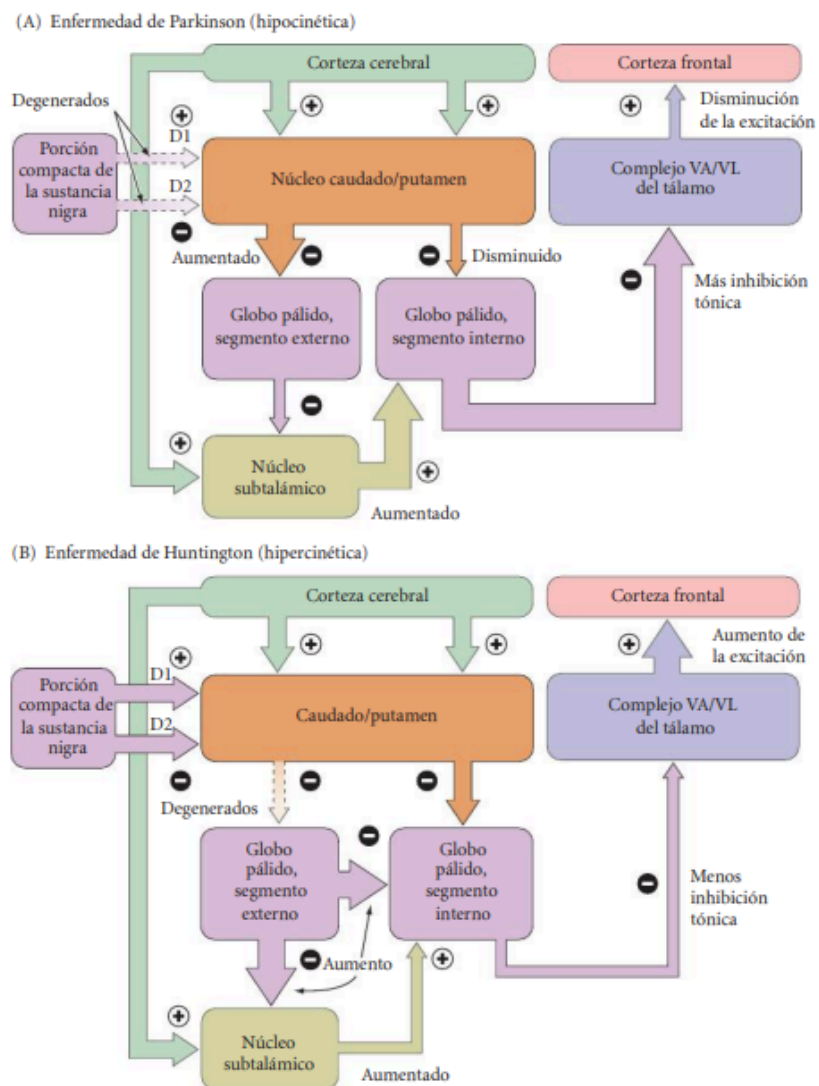


Figura 36: (A) Malaltia de Parkinson. Les eferències dopaminèrgiques proporcionades per la substància negra estan disminuïdes (fletxes amb ratlles), cosa que fa més difícil la generació d'una inhibició transitoria des del nucli caudat i el putamen. (B) En la malaltia de Huntington, la disminució de les projeccions al globus pàl·lid extern augmenta l'excitació motora, provocant moviments excessius i incontrolats. [19]

2.6 Aplicacions diagnòstiques del DTI en estudis clínics previs

Els resultats obtinguts amb la tractografia DTI poden aportar informació clau per a la comprensió dels circuits cerebrals implicats en trastorns motrius com la malaltia de Parkinson o l'ictus, així com en disfuncions no motores com trastorns cognitius i emocionals. En comparació amb altres tècniques d'imatge, la DTI proporciona una visió més precisa de les alteracions en la connectivitat cerebral, ajudant a identificar canvis subtils en l'estructura de les fibres nervioses que podrien ser indicatius de disfuncions cerebrals. Aquesta capacitat de detectar alteracions a nivell microestructural facilita una millor comprensió dels mecanismes subjacents als trastorns neurològics i ofereix pistes per al desenvolupament de noves estratègies terapèutiques. En alguns estudis que s'han fet amb DTI per avaluar els circuits cerebrals, podem trobar per exemple:

Maduració cerebral normal i envelliment

La maduració del cervell humà comença durant la vida intrauterina i es continua desenvolupant després del naixement fins a l'adolescència, amb canvis significatius en la mielinització i la disminució del contingut d'aigua cerebral durant els primers anys. Les tècniques d'imatge com la Imatge de Tensor de Difusió (DTI) ofereixen una visió més detallada d'aquests processos, mostrant que l'ADC disminueix i l'anisotropia de difusió augmenta amb l'edat, reflectint una mielinització progressiva i una millor organització de les fibres de substància blanca. Aquestes tècniques també detecten els canvis relacionats amb l'envelliment, com l'augment de l'ADC i la disminució de l'anisotropia de difusió en adults majors, indicatius de pèrdua de mielina i fibres axonals. La DTI proporciona una detecció més precoç i precisa dels canvis en la maduració i l'envelliment cerebral en comparació amb les tècniques d'IRM convencionals. [1]

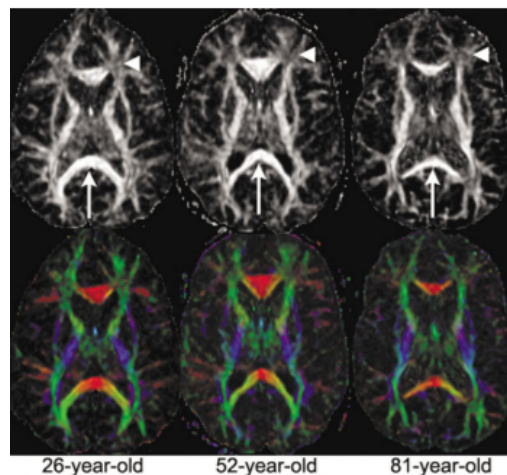


Figura 37: Exemple d'imatge que mostra l'anàlisi amb tractografia dels mapes de FA (imatges superiors) i DEC (imatges inferiors), obtinguts amb IRM convencionals normals. Permet evidenciar la degeneració de la substància blanca en tres persones de diferent edat.[1]

Isquèmia cerebral

L'isquèmia cerebral es produeix quan els vasos sanguinis que aporten oxigen i nutrients a una part específica del cervell es bloquegen o danyen, causant una disminució del flux sanguini per sota dels 10–15 mL/100 g/minut. Aquesta disminució provoca un edema citotòxic, amb una entrada d'aigua des del compartiment extracel·lular que fa que la cèl·lula s'infla. La detecció precoç és crucial per a una teràpia efectiva, ja que una revascularització ràpida pot preservar part del teixit. Les tècniques d'IRM convencionals no detecten lesions isquèmiques a les primeres etapes, però la DTI pot identificar lesions agudes abans que apareguin en les imatges convencionals, observant una reducció en l'ADC i un augment en l'anisotropia de difusió que reflecteixen canvis estructurals en la substància blanca i grisa. A mesura que l'isquèmia avança, l'ADC pot augmentar i l'anisotropia disminuir, indicant alteracions en l'organització normal de les estructures cerebrals. Aquests canvis són útils per predir la viabilitat del teixit i l'evolució de l'ictus, proporcionant informació addicional que les tècniques d'IRM tradicionals no poden oferir. [1]

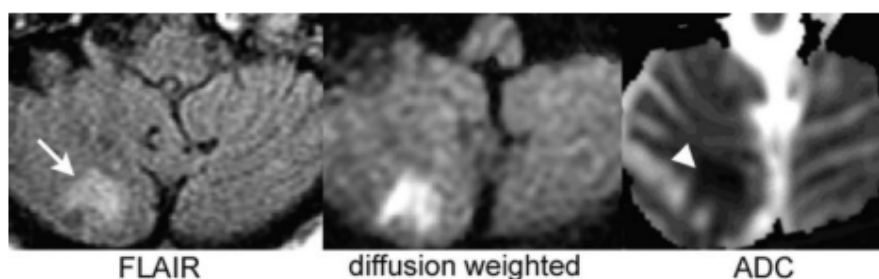


Figura 38: Les imatges axials obtingudes d'una dona de 86 anys, 48 hores després de l'inici de l'ictus, mostren una lesió (fletxa) al cerebel dret amb alta intensitat de senyal en la imatge FLAIR, que es pot veure fàcilment en la imatge ponderada per difusió. Aquest canvi isquèmic agut es confirma per una disminució de l'ADC al mapa d'ADC (punt de fletxa). [1]

Esclerosi Múltiple

La ressonància magnètica (IRM) és considerada la metodologia no invasiva més informativa per diagnosticar i monitoritzar la progressió de l'esclerosi múltiple (EM). No obstant això, les imatges convencionals ponderades en T2 no correlacionen adequadament amb els substrats histopatològics ni amb la discapacitat clínica dels pacients. Aquestes imatges no poden diferenciar entre diferents substrats histopatològics com la inflamació, l'edema, la desmielinització, la gliosi i la pèrdua axonal, ja que totes aquestes lesions mostren un senyal elevat similar en les imatges ponderades en T2. A més, aquestes imatges no poden detectar danys ocults en la substància blanca que aparentment sembla normal (NAWM), la qual cosa pot contribuir a la discapacitat dels pacients amb EM. [1]

Les tècniques d'Imatge de Tensor de Difusió (DTI) ofereixen informació quantitativa complementària que permet avaluar danys estructurals tant en les lesions de l'EM com en la NAWM. Estudis recents han demostrat que les lesions de l'EM presenten un ADC més elevat i un FA més baix que la NAWM, i que la NAWM dels pacients amb EM mostra valors d'ADC més alts i FA més baixos en comparació amb la substància blanca de control. A més, s'han trobat diferències significatives entre lesions agudes i cròniques en termes d'ADC i FA, així com entre diferents subtipus d'EM, reflectint la pèrdua i desorganització de les barreres estructurals al moviment molecular de l'aigua. També s'ha observat una difusivitat augmentada en la substància grisa cerebral dels pacients amb EM, suggerint que aquest tipus de teixit no està exempt del procés patològic de la malaltia. [1]

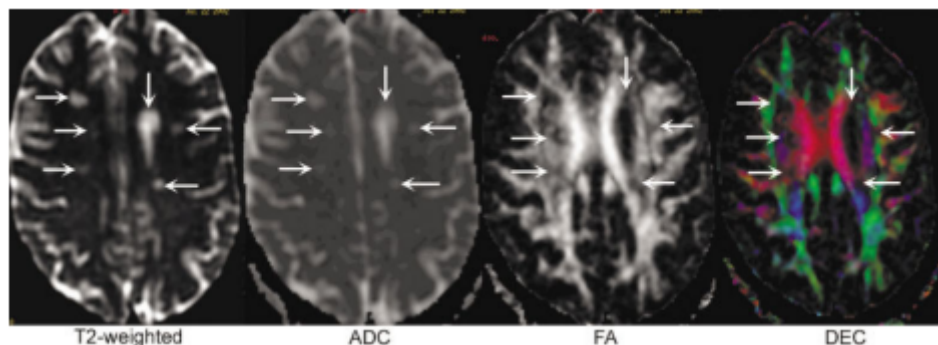


Figura 39: Imatges axials obtingudes d'una dona de 35 anys amb esclerosi múltiple. Es revelen múltiples lesions en la imatge ponderada en T2 (fletxes). Al mapa d'ADC, les lesions apareixen com a hiperintenses en comparació amb el teixit circumdant (valors d'ADC augmentats). Al mapa de FA i a les imatges DEC, les lesions apareixen com a zones fosques dins de la substància blanca i tenen valors de FA disminuïts. [1]

Tumors Cerebrals

Per investigar diverses components del tumor i avaluar la invasió tumoral del teixit normal o l'edema, diversos estudis recents han demostrat que els mapes d'ADC són útils per reconèixer tumors sòlids que capten contrast, tumors que no capten contrast, edema peritumoral, zones necròtiques i quístiques, i la substància blanca normal. Les àrees quístiques o necròtiques tenen els valors d'ADC més alts, mentre que els tumors que capten contrast tenen valors d'ADC més baixos que les àrees quístiques, necròtiques i l'edema.[1]

En general, els valors de FA es redueixen en el tumor, suggerint desordre estructural, tot i que poden no proporcionar informació addicional en la diferenciació tissular. No obstant això, la desorganització dels tractes de substància blanca i l'efecte del tumor en les vies de substància blanca es poden identificar amb aquest valor, la qual cosa no es pot obtenir amb tècniques convencionals de ressonància magnètica. [1]

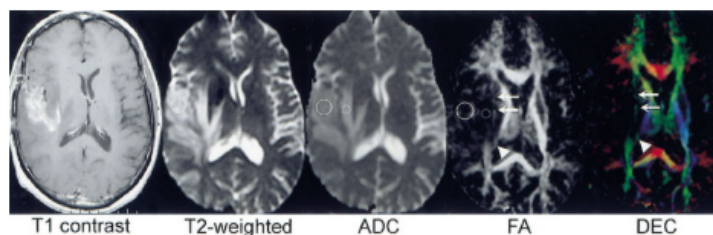


Figura 40: Un home de 53 anys amb glioblastoma multiforme després de tractament mostra una massa amb edema perifèric en imatges T2 i T1 amb contrast. El mapa d'ADC revela valors més alts per a l'edema que per al tumor. També es detecta una disminució de la fracció anisotròpica (FA) en zones específiques, indicant dany a la matèria blanca. [1]

3. Materials i Mètodes

3.1 Materials

3.1.1 Programari d'anàlisi d'imatge: Software DSI Studio

DSI Studio és una eina de programari utilitzada per a la tractografia cerebral, que permet la visualització i anàlisi de les connexions neuronals en el cervell. Aquesta eina és especialment útil per correlacionar estructures de connexió cerebral amb diversos trastorns neuropsicològics. DSI Studio incorpora una varietat de mètodes avançats de RM de difusió, incloent-hi [20]:

- Imatge per tensor de difusió (DTI): Utilitza models matemàtics per descriure la difusió de l'aigua a través de la matèria blanca cerebral, ajudant a identificar les vies de connexió entre diferents regions cerebrals.
- Imatge de mostreig generalitzat q (GQI): permet una representació més detallada de la distribució de la difusió d'aigua, millorant la resolució de les estructures de tracte cerebral.
- Reconstrucció difeomòrfica de l'espai Q (QSDR): una tècnica que millora la precisió de la reconstrucció tridimensional de les estructures cerebrals.
- Connectometria de RM de difusió: un mètode que analitza canvis locals en la connectivitat cerebral, útil per a estudis de connectivitat funcional.
- Seguiment de fibres determinístic generalitzat: un algorisme que traça les vies neuronals en funció de la direcció preferent de difusió de l'aigua en la matèria blanca, facilitant la visualització de les rutes de connectivitat. [8]

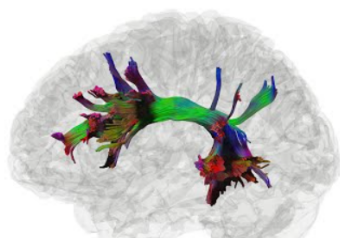


Figura 41: Una captura de pantalla de DSI Studio mapejant la tractografia del fascicle arquejat. [20]

DSI Studio ha facilitat i s'ha utilitzat en més de 1.400 publicacions. Els estudis de recerca que utilitzen DSI Studio s'han publicat en revistes de primer nivell, incloent-hi *Nature Neuroscience*, *Nature Human Behavior*, *Nature Communication*, *Brain*, *Cerebral Cortex* i *NeuroImage*. [20]

Ús en Medicina Clínica per a Pacients amb Tumors: encara que no ha obtingut l'aprovació de la FDA, sota els projectes de recerca, DSI Studio ha ajudat a més de 200 pacients amb tumors cerebrals al Centre Mèdic de la Universitat de Pittsburgh.

El seguiment de fibres amb DSI Studio proporciona una avaluació prequirúrgica superior dels tractes de fibres per a pacients amb lesions cerebrals complexes, incloent-hi gliomes de baix grau i de grau alt. Els estudis prequirúrgics, es basen en un coneixement neuroanatòmic precís i exacte, que permet als metges reconstruir tracts de fibres perilesionals o intralesionals, dissenyar la trajectòria menys invasiva cap a la lesió objectiu i aplicar tècniques de mapeig elèctric intraoperatori més efectives per a una ressecció tumoral màxima i segura en regions corticals i subcorticals eloquents.

L'experiència clínica aplicant el seguiment de fibres de DSI Studio s'ha informat en Neurosurgery, *Journal of Neurosurgery*, i *Neuro-oncology*, entre d'altres. Estem investigant activament el seu potencial no només per a la planificació prequirúrgica i la navegació intraoperatoria, sinó també per a l'avaluació del dany neuroestructural, l'estimació del dany i la recuperació de les vies neuronals postquirúrgiques, i el seguiment dels canvis postquirúrgics i les respostes a la teràpia de rehabilitació.

La darrera innovació és la reconstrucció dels nervis cranials per a l'avaluació prequirúrgica en cirurgia de base del crani, amb resultats molt prometedors. L'objectiu final és facilitar la preservació i recuperació de la funció cerebral en pacients sotmesos a cirurgia cerebral complexa.

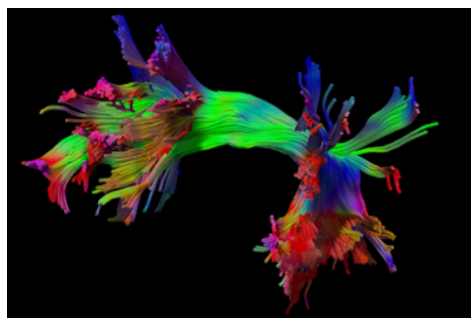


Figura 42: el camí del llenguatge humà: fascicle arquejat esquerre mapejat amb DSI Studio. [20]

Estudis de Histologia: DSI Studio pot processar difusió ex-vivo d'alta resolució "microscòpia MRI" adquirida a un gran volum de dades d'imatge, cosa que fa possible estimar la ubicació, orientació i anisotropia dels tracts en qualsevol mostra histològica.

Els participants han estat analitzats per a diverses mètriques de difusió per als tractes cerebrals específics:

- **SNL_PL (Substància Negra - Putamen Esquerre)**
- **SNR_PR (Substància Negra - Putamen Dret)**

Les mètriques mesurades inclouen:

1. **QA (Quantitative Anisotropy)**: Reflecteix l'anisotropia de la difusió. Els valors ponderats per a SNL_PL i SNR_PR es mostren per separat, així com el valor total combinat (SN_P_Total).
2. **FA (Fractional Anisotropy)**: Mesura l'anisotropia fraccionària en els tractes cerebrals. També es presenta en valors ponderats per a cada tracte i per al total.
3. **MD (Mean Diffusivity)**: Indica la difusió mitjana en els tractes cerebrals. Els valors ponderats per a SNL_PL, SNR_PR i el total són inclosos.
4. **AD (Axial Diffusivity)**: Mesura la difusió axial o longitudinal dins dels tractes.
5. **RD (Radial Diffusivity)**: Mesura la difusió radial o perpendicular als tractes cerebrals.
6. **ISO (Isotropy)**: Reflecteix el grau d'isotropia en la difusió.
7. **RDI (Radial Diffusion Index)**: Índex que quantifica la difusió radial, amb diverses mesures ponderades disponibles.

3.1.4 Gestió de dades clíniques amb Python: Google Colab

Google Colab és una plataforma gratuïta basada en el núvol que permet als usuaris escriure i executar codi Python. És particularment útil per a l'anàlisi de dades i l'aprenentatge automàtic, ja que proporciona accés a GPU i TPU per a un processament més ràpid. En el context d'aquest estudi, Google Colab pot ser utilitzat per executar scripts d'anàlisi de dades, realitzar simulacions, o processar dades de neuroimatge de manera eficient.[22]



Figura 45 (Font pròpia): vista desde l'entorn de programació amb Python del Google Colab, amb les dades carregades i resultats obtinguts, com per exemple la matriu de correlació.

3.1.5 Atlas anatómic de referència: ATLAS ICBM152_Adult

L'Atlas ICBM152_Adult és un atlas anatómic de referència que s'utilitza com a plantilla en l'anàlisi de neuroimatge. Aquest atlas està basat en una mitjana de múltiples escàners cerebrals adults i proporciona una estructura estandarditzada per a l'alineació i comparació de dades cerebrals. És especialment útil per a l'anàlisi d'imatges de RM, ja que facilita la identificació de regions cerebrals i la comparació de dades entre diferents individus i grups. Aquesta versió del Cervell Promig ICBM - una mitjana de 152 escàners de RM ponderats per T1, transformats linealment a l'espai de Talairach - que està especialment adaptada per a l'ús amb el Paquet de Registre Linear MNI (mni_autoreg). [23]

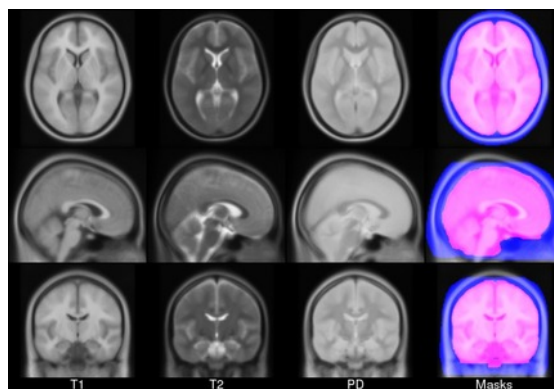


Figura 46: Vista General del registre de l'Atlas

En 2001, dins del projecte ICBM (Mazziotta et al., 1995, 2001a,b), tres llocs (MNI, UCLA, UTHSCSA) van recopilar aproximadament 150 imatges volumètriques de RM de cada una d'una població jove normativa. Aquestes imatges es van adquirir amb una resolució superior a la de les dades MNI305 i presentaven un contrast millorat. Per crear el MNI152, cada individu del cohort MNI va ser alineat linealment amb el MNI305. Aquest

nou template presenta un millor contrast i una millor definició del cap del cervell i del fons del cerebel a causa de l'augment de la cobertura durant l'adquisició. [23]

En aquest estudi s'ha utilitzat per identificar les regions cerebrals de la Substància Negra Esquerra i Dreta i les regions del Putamen Esquerre i Dret.

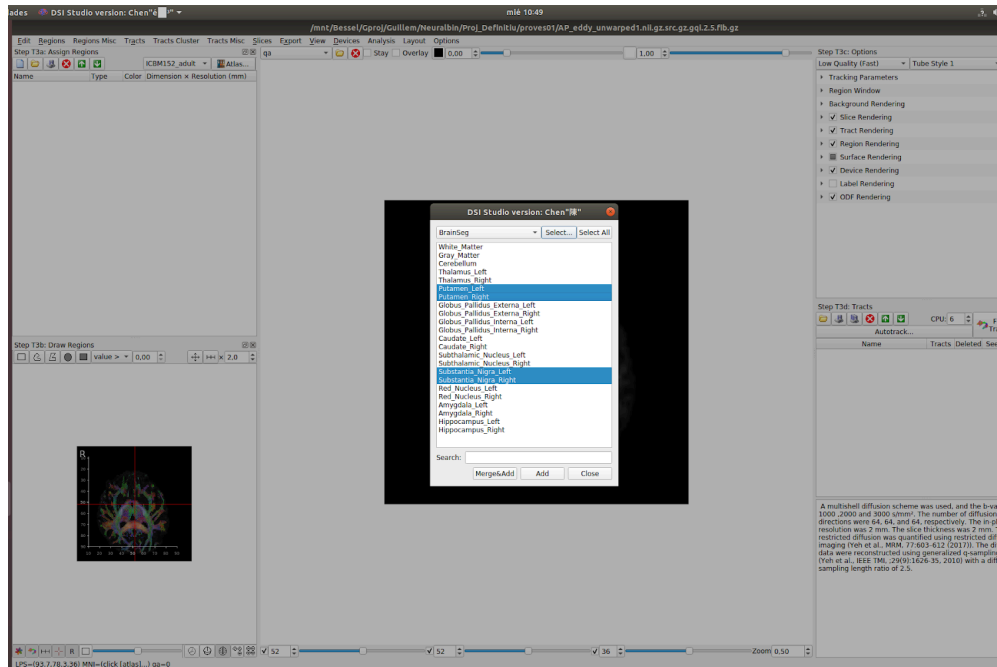


Figura 47 (Font pròpia): Selecció de les ROIS d'interès, amb el DSI Studio, per fer la Tractografia.

3.2 Mètodes

3.2.1 Protocol d'obtenció d'imatges per difusió (DTI)

La DTI captura informació sobre la difusió en diverses direccions i la converteix en un tensor que descriu la difusió local de l'aigua a nivell de voxel. Per mesurar aquesta difusió, s'utilitza la seqüència d'imatge de Stejskal-Tanner [24]. Aquesta seqüència aplica dos impulsos de gradient intensos, col·locats simètricament al voltant d'un impuls de reenfoament de 180°, per aconseguir un pesat de difusió controlat. El primer impuls de gradient reverteix aquest desplaçament de fase, cancel·lant així el desplaçament de fase per als spins estàtics. Els spins que han experimentat un canvi de posició a causa del moviment brownià durant el període de temps (Δ), experimentaran desplaçaments de fase diferents a causa dels dos impulsos de gradient, el que significa que no es refoquen completament i, com a conseqüència, es produirà una pèrdua de senyal.

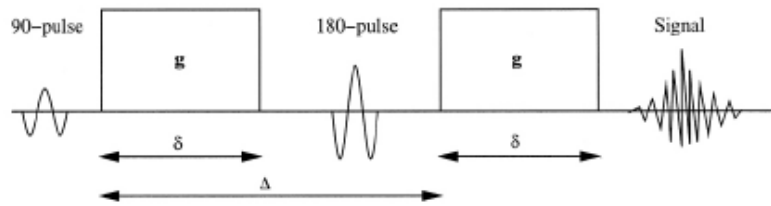


Figura 48: Seqüència d'adquisició de Stejskal-Tanner. [24]

La dependència de la intensitat del senyal de l'eco observat S a la ponderació de la difusió ve donada per la següent expressió:

$$S = S_0 \cdot e^{-bD} \quad (32)$$

on la constant b és el factor de ponderació de difusió, S_0 és el senyal obtingut sense gradient de sensibilització a la difusió (amb $b=0$), i D és la constant de difusió de l'aigua, també coneguda com el coeficient de difusió aparent (o valor ADC, com es va introduir anteriorment), que es pot calcular a partir de l'equació anterior realitzant una transformació logarítmica:

$$D = ADC = \frac{\ln(\frac{S_k}{S_0})}{b} \quad (33)$$

Per a gradients rectangulars, el valor del factor b per la difusió ponderada ve definit com:

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \frac{\delta}{3}) \quad (34)$$

on γ és la proporció giromagnètica, δ i G són la durada i l'amplitud dels pols de gradient de sensibilització a la difusió en una direcció donada, i Δ és l'interval de temps entre els polsos del gradient de difusió.

Per calcular el tensor de difusió en el cas de la difusió anisotròpica, l'equació 1 ha de ser reescrita com:

$$S = S_0 \cdot e^{-b \mathbf{g}^t \bar{D} \mathbf{g}} = S_0 e^{-b \sum_{i,j=x,y,z} (g_i g_j) D_{ij}} \quad (35)$$

on \mathbf{g} representa la representa el vector normalitzat del gradient de sensibilització a la difusió, és a dir:

$$\mathbf{g}^k = (g_x, g_y, g_z)^t = \frac{\mathbf{G}}{|\mathbf{G}|}, \text{ i } \bar{D} \text{ és el tensor de difusió } 3 \times 3$$

$$\bar{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{yx} & D_{zx} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{zy} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Figura 49: Tensor de Difusió 3x3

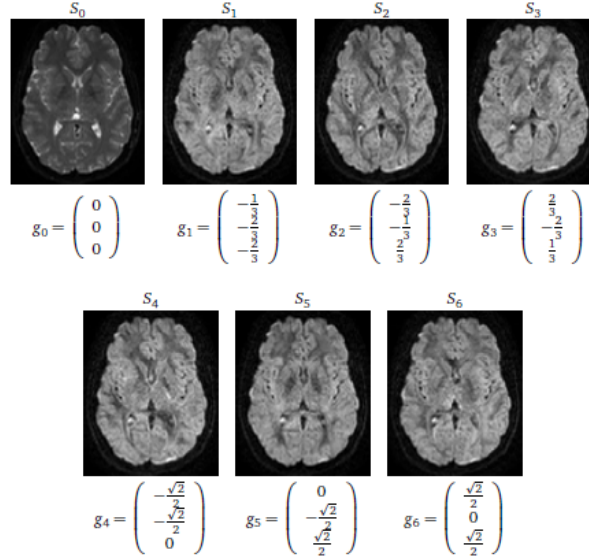


Figura 50: Seqüència d'imatges de DTI i els seus corresponents gradients g_k .

Aquest, té sis graus de llibertat (el nombre de coeficients independents en una representació de matriu). Per estimar el tensor, es necessiten almenys sis mesures (preses de diferents direccions de gradient no colineals) a més de les dades d'imatge base S_0 . S_0, S_1, \dots, S_6 representen les intensitats de la senyal en presència dels gradients g_k (amb $k=0, \dots, 6$). S_0 és la intensitat del senyal en absència d'un gradient de camp sensibilitzant a la difusió ($|g_0|=0$), proporcionant la base per poder relacionar les mesures restants. Aplicant el logaritme natural a ambdòs costats de l'equació número 34, reorganitzant els termes i introduïnt els següents vectors, obtenim:

$$\bar{D} = [D_{xx} \ D_{yy} \ D_{zz} \ D_{xy} \ D_{yz} \ D_{yx}]^t \quad (36)$$

$$\bar{g}_k = [g_x^2 \ g_y^2 \ g_z^2 \ 2g_x g_y \ 2g_y g_z \ 2g_y g_x]^t \quad (37)$$

$$\sum_{ij=x,y,z} D_{ij} = \bar{g}_k^t \cdot \bar{D} = \ln \frac{(S_k/S_0)}{b} = ADC \quad (38)$$

Considerant els diferents gradients g_k ($k= 1, \dots, K$) i les corresponents senyals S_k , obtenim un sistema d'equacions d'on el tensor pot ser calculat com:

$$\bar{g}_k^t \cdot \bar{D} = \frac{1}{b} (\ln(S_0) - \ln(S_k)) \quad k = 1 \dots K \quad (39)$$

Aquest sistema es pot reescriure com una matriu compacta de la següent forma:

$$A \cdot \bar{D} = B \quad (40)$$

On A és una matriu Kx6

$$A = \begin{pmatrix} \bar{g}_1^t \\ \bar{g}_2^t \\ \vdots \\ \bar{g}_k^t \end{pmatrix}$$

$$A = \begin{pmatrix} g_{1x}^2 & g_{1y}^2 & g_{1z}^2 & 2g_{1x}g_{1y} & 2g_{1y}g_{1z} & 2g_{1x}g_{1z} \\ g_{2x}^2 & g_{2y}^2 & g_{2z}^2 & 2g_{2x}g_{2y} & 2g_{2y}g_{2z} & 2g_{2x}g_{2z} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ g_{kx}^2 & g_{ky}^2 & g_{kz}^2 & 2g_{kx}g_{ky} & 2g_{ky}g_{kz} & 2g_{kx}g_{kz} \end{pmatrix} \quad (41)$$

B és el vector ADC k-dimensional:

$$B = (ADC_1 \ ADC_2 \ \dots \ ADC_k)^t \quad (42)$$

La matriu A només depèn de les direccions del gradient de difusió, mentre que el vector B està format pels mapes d'ADC derivats de cadascuna de les direccions de difusió. La solució \bar{D} del sistema d'equacions s'obté multiplicant la pseudo-inversa de la matriu A, denotada com A^t , pel vector B:

$$\bar{D} = A^t B = (A^T A)^{-1} A^T B \quad (43)$$

Finalment, s'obté el tensor de difusió \bar{D} , per descriure en cada voxel mitjançant un tensor simètric diagonal de segon ordre positiu.

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (44)$$

Els elements diagonals, (D_x , D_y i D_z), representen el coeficient de difusió aparent (ADC) al llarg dels eixos x, y i z. Els elements no diagonals representen la correlació de la difusió en direccions perpendiculars.

3.2.2 Protocol de correcció de distorsions d'imatge: Codis Topup i Eddy

Al igual que altres dades de neuroimatge, les dades de difusió han de ser preprocessades abans de ser analitzades. El preprocessament elimina fonts de soroll de la imatge, com ara artefactes de moviment i altres distorsions. Les dades de difusió, en particular, són susceptibles als artefactes de deformació com a resultat de la direcció de codificació de fase. En general, la direcció predominant de codificació, com de Anterior a Posterior (AP),

farà que la part anterior del cervell sembli més "aplanada". L'oposat és cert per a la direcció de codificació de fase de Posterior a Anterior (PA). A vegades, aquestes distorsions són molt subtils, però altres vegades són molt evidents. [9]

El primer pas de preprocessament que farem és topup, que està dissenyat per corregir les distorsions causades per les inhomogeneïtats del camp magnètic. Aquestes inhomogeneïtats són especialment notòries a prop dels sins nasals i al voltant de les vores del cervell, especialment al llarg de l'eix de la direcció de codificació de fase. Per exemple, si recollim les nostres imatges utilitzant una direcció de codificació de fase d'anterior a posterior, les inhomogeneïtats seran més evidents a la part frontal i posterior del cap.

Funció Topup

És una eina per estimar i corregir la susceptibilitat induïda a causa de les distorsions. La imatge de difusió normalment es realitza utilitzant imatges EPI d'eco d'espín ponderades per difusió. Aquestes imatges són molt sensibles als camps de de ressonància diferents de zero. Aquests camps són causats per la distribució de susceptibilitat del cap del pacient (conegut com a camp de de ressonància induït per susceptibilitat) o amb anglès "*eddy current-induced off resonance field*" i pels corrents de Foucault o *eddy currents* (EC) de la commutació ràpida dels gradients de ponderació per difusió (conegut com a camp de de ressonància induït per corrents de Foucault). A més, un protocol de difusió pot ser força llarg, fet que fa gairebé inevitable que el subjecte es mogui. [25]

El camp induït per susceptibilitat serà constant per totes les imatges adquirides (per una primera aproximació), el que significa que el conjunt de imatge serà internament consistent. És un problema principalment, ja que provocarà un desajust geomètric entre les imatges estructurals (les quals no són afectades típicament per les distorsions) i la imatge de difusió.

El mètode utilitzat pel *topup* per trobar el camp de ressonància de susceptibilitat implica realitzar dues o més adquisicions amb paràmetres de codificació de fase diferents, de manera que el camp de distorsions canviï. Un exemple típic és la realització de dues adquisicions amb polaritats oposades en la codificació de fase, de manera que el mateix camp provoca distorsions en direccions oposades en les dues adquisicions. [25]

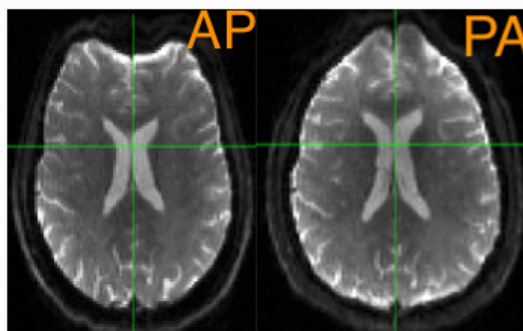


Figura 51: exemple de dues imatges on la segona imatge té la fase invertida respecte la primera imatge [25]

Donades les dues imatges i el coneixement dels paràmetres d'adquisició, intentarà estimar el camp trobant el camp que, aplicat als dos volums, maximitzarà la similitud dels volums sense distorsionar. La similitud es mesura per la suma de les diferències quadrades entre les imatges sense distorsionar. Aquesta mesura ens permet utilitzar Gauss-Newton per trobar conjuntament el camp i qualsevol moviment que s'hagi produït entre les dues adquisicions. [25]

A continuació, mostro el codi corresponent que he utilitzat amb la línia de comandes, per tal de processar tots els subjectes de l'estudi utilitzant el topup.

Procediment del Topup en el voluntari número 06

PAS 1: les inhomogeneïtats són més fàcils de detectar en les imatges que no tenen cap ponderació per difusió aplicada; és a dir, en les imatges amb un valor b de 0. En aquest conjunt de dades, s'ha observat que el primer volum dels conjunts de dades AP i PA tenen un valor b de 0. Per tant, s'han extret aquests volums utilitzant la comanda fslroi.

```
fslroi VOL06_ep2d_diff_dir64_b1000-2000-3000c.nii.gz AP 0 1 #Imatge AP
fslroi VOL06_ep2d_diff_dir64_b0_PA.nii.gz PA 0 1 #Imatge AP invertida en
la fase (PA)
```

PAS 2: s'han creat dos nous arxius, "AP.nii.gz" i "PA.nii.gz". A continuació, s'han combinat utilitzant fslmerge:

```
fslmerge -t AP_PA AP.nii.gz PA.nii.gz #This creates two new files and
combine them
```

PAS 3: també ha estat necessari crear un arxiu que indiqui la direcció de codificació de fase i el temps de lectura. Utilitzant un editor de text, s'han introduït aquests números i s'ha guardat l'arxiu com **acq_param.txt**.

```
#Crear fitxer acq_param6.txt
0 1 0 0.0266003
0 -1 0 0.0266003
```

Els tres primers números de la primera fila representen la codificació de fase al llarg de les dimensions x, y i z. Com que el primer volum es va adquirir en la direcció A-P, s'ha col·locat un "1" a la segona columna. A la següent fila, com que la segona imatge d'aquest conjunt de dades es va adquirir en la direcció oposada, s'ha utilitzat un valor de "-1". L'última columna és el temps de lectura, en mil·lisegons; si és el mateix per a ambdues imatges, s'ha establert a "1". Si no, s'ha substituït pel temps de lectura exacte de cada volum. Per al conjunt de dades actual, aquest número es pot trobar al camp "TotalReadOutTime" de l'arxiu ".json" al directori dwi.

PAS 4: Un cop s'han tingut tots aquests passos, s'ha estat llest per executar topup per estimar la inhomogeneïtat del camp:

```
./topup --imain=AP_PA.nii.gz --datain=acq_param6.txt --config=b02b0.cnf  
--out=AP_PA_topup
```

L'opció --config=b02b0.cnf pot semblar fora de lloc, ja que no s'ha creat cap arxiu amb aquest nom; però no cal preocupar-se, ja que aquest és un arxiu per defecte que està inclòs a les biblioteques de FSL i es detectarà automàticament si s'inclou. Els paràmetres de configuració especificats a l'arxiu estan dissenyats per funcionar amb la majoria de dades d'imatges de difusió, així que no s'han de canviar tret que es tingui un arxiu de configuració personalitzat creat prèviament.

PAS 5: Després d'uns minuts, s'han vist alguns arxius nous, incloent-ne un anomenat **AP_PA_topup_fieldcoef.nii.gz**. Aquestes són les estimacions de les inhomogeneïtats, que es poden visualitzar a fsleyes si es desitja. Ara s'han aplicat a les dades originals codificades en fase A-P, que s'han utilitzat per a l'anàlisi de difusió:

```
applytopup --imain=VOL06_ep2d_diff_dir64_b1000-2000-3000c.nii.gz  
--inindex=1 --datain=acq_param6.txt --topup=AP_PA_topup --method=jac  
--out=AP_Cor_normal
```

Quan ha acabat, s'ha pogut obrir la imatge “AP_Cor.nii.gz” a fsleyes. S'ha carregat també la imatge original sense aplicar el Topup i s'ha alternat entre les dues utilitzant la icona de l'ull a la GUI per veure la imatge abans i després de la correcció. Si s'ha estat satisfet amb els resultats, es pot passar al següent pas de preprocessament de correcció de Eddy.

Codi 1. Codi font pròpia per executar la funció *topup*.

A més, cal destacar que en el applytopup, hi han dos mètodes per fer-ho: “*the least-squares restoration method*” i el “*jacobian modulation method*”. En aquest cas, utilitzo el “*jacobian modulation method*”:

- **Mètode amb Modulació Jacobiana**

Aquest mètode utilitza una interpolació més “tradicional”, ja que utilitza la modulació Jacobiana. Considerem una transformació $R3 \rightarrow R3$ que mapifica un triplet de coordenades $[x, y, z]$ al triplet $[u, v, w]$ on $u=u(x,y,z)$ i equivalentment per a v i w . El Jacobiana és llavors la matriu:

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial u}{\partial x} & \frac{\partial u}{\partial y} & \frac{\partial u}{\partial z} \\ \frac{\partial v}{\partial x} & \frac{\partial v}{\partial y} & \frac{\partial v}{\partial z} \\ \frac{\partial w}{\partial x} & \frac{\partial w}{\partial y} & \frac{\partial w}{\partial z} \end{bmatrix}$$

Figura 52: matriu jacobiana

El determinant de la matriu de transformació proporciona el volum relatiu d'un petit cub amb volum unitari centrat al punt $[x, y, z]$ després de ser mapejat en un paral·lelepíped centrat a $[u, v, w]$. Per compensar aquest canvi local de volum durant el remostreig d'una imatge distorsionada a un espai no distorsionat, la intensitat de cada voxel es multiplica pel seu volum relatiu en els dos espais. [25]

Això s'encarrega dels canvis de volum, però no aborda la variació en la densitat d'informació en una ubicació determinada entre les imatges distorsionades. Imaginem que en una ubicació, 5 vòxels s'han condensat en un sol a una de les adquisicions, mentre que a l'altra s'han estirat en un nombre més gran. Donat només la primera adquisició, el màxim que podem fer és repartir el contingut d'aquest voxel únic a parts iguals entre els 5 vòxels a l'espai no distorsionat. En canvi, a l'altra adquisició, tot i que la informació completa hi és present, es submostrejarà amb un nucli d'interpolació de mida fixa, resultant en una pèrdua de resolució. Finalment, la mitjana d'aquestes dues imatges "restaurades" individualment produiria una superposició "estranya" d'una imatge amb resolució completa i una amb pèrdua de resolució.

Com s'ha exposat, la restauració per mínims quadrats sembla ser una solució més adequada en general. No obstant això, com s'ha mencionat anteriorment, pot ser problemàtica per a dades amb SNR molt baixa, i per tant, la conveniència dels dos mètodes s'hauria d'avaluar amb les dades específiques de cada cas.

Funció Eddy

Les imatges ponderades per difusió, a més de patir inhomogeneïtats del camp, presenten un altre tipus de distorsió particular de la seva modalitat: les **corrents d'eddy** o "**eddy currents**", que són distorsions que semblen ondulacions. A la següent imatge podem veure aquesta correcció, en un exemple d'un projecte [26]:

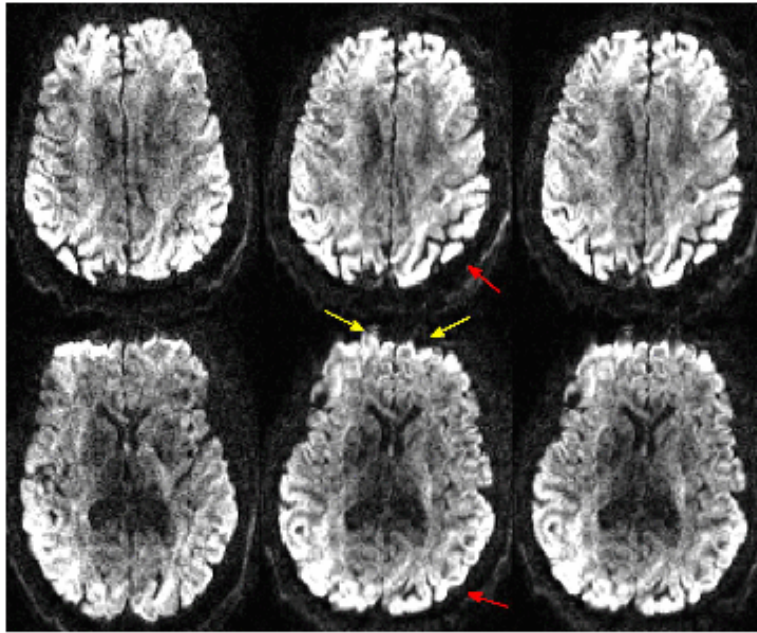


Figura 53: Correcció utilitzant el topup i l'eddy [26]

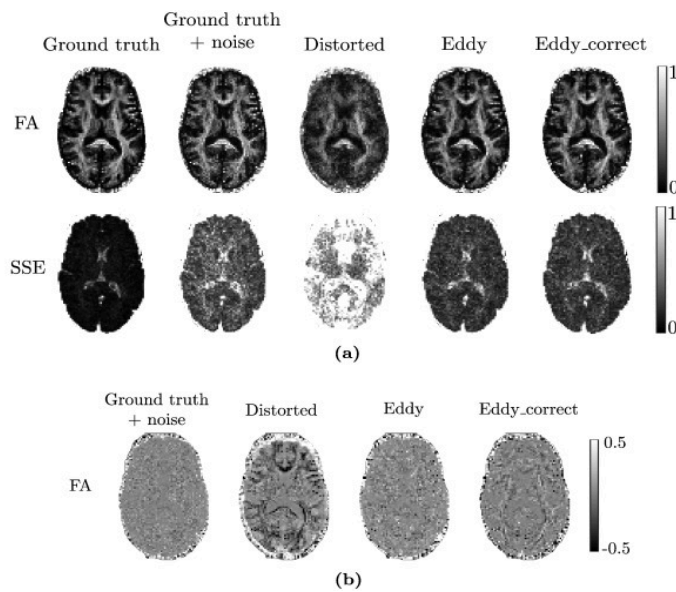


Figura 54: efecte de l'eddy per corregir el la distorsió del moviment del pacient (*eddy currents*).[26]

A continuació, mostro el codi que he utilitzat per part pròpia per tal d'aplicar l'eddy a unes imatges de mostra i poder fer proves amb aquestes imatges:

Procediment amb l'Eddy en el voluntari número 06

PAS 1: per executar la comanda eddy, serà necessari crear dos arxius addicionals, a més dels que ja s'han generat. El primer és una màscara de la imatge que s'utilitzarà amb eddy, la qual hauria de basar-se en el conjunt de dades corregit que s'ha generat utilitzant topup a la secció anterior. Es començarà per extreure el primer volum d'aquest conjunt de dades utilitzant fsroi.

```
fsroi AP_Cor_normal.nii.gz AP_1stVol 0 1
```

PAS 2: A continuació, s'haurà d'utilitzar **bet** per crear una màscara a partir d'aquesta imatge:

```
bet AP_1stVol.nii.gz AP_brain -m -f 0.2
```

PAS 3: També caldrà crear un arxiu anomenat `index.txt`, que contingui un 1 per cada volum que tingui els paràmetres indicats per la primera línia de l'arxiu `acq_params.txt`. Com que tenim 200 volums, es pot crear ràpidament i omplir un nou arxiu anomenat `index.txt` amb tants 1 com sigui necessari mitjançant un bucle `for`.

```
for i in {1..200}; do echo "1" >> index.txt; done
```

PAS 4: Finalment, es podrà executar `eddy` amb el següent codi:

```
./eddy --imain=VOL06_ep2d_diff_dir64_b1000-2000-3000c.nii.gz
--mask=AP_brain_mask.nii.gz --index=index.txt --acqp=acq_param6.txt
--bvecs=VOL06_ep2d_diff_dir64_b1000-2000-3000c.bvec
--bvals=VOL06_ep2d_diff_dir64_b1000-2000-3000c.bval --fwhm=0
--topup=AP_PA_topup --flm=quadratic --out=AP_eddy_unwarpedVOL6
```

Codi 2. Codi font pròpia per executar la funció `eddy`.

4. Resultats

4.1 Resultats del protocol d'obtenció i millora de les imatges clíniques

Mostro una **comparació** de les imatges per al mateix subjecte, en aquest cas el subjecte número 1, per veure com és el resultat després d'aplicar els dos codis sobre la imatge.

Comparació abans i després d'aplicar el topup sobre la imatge:

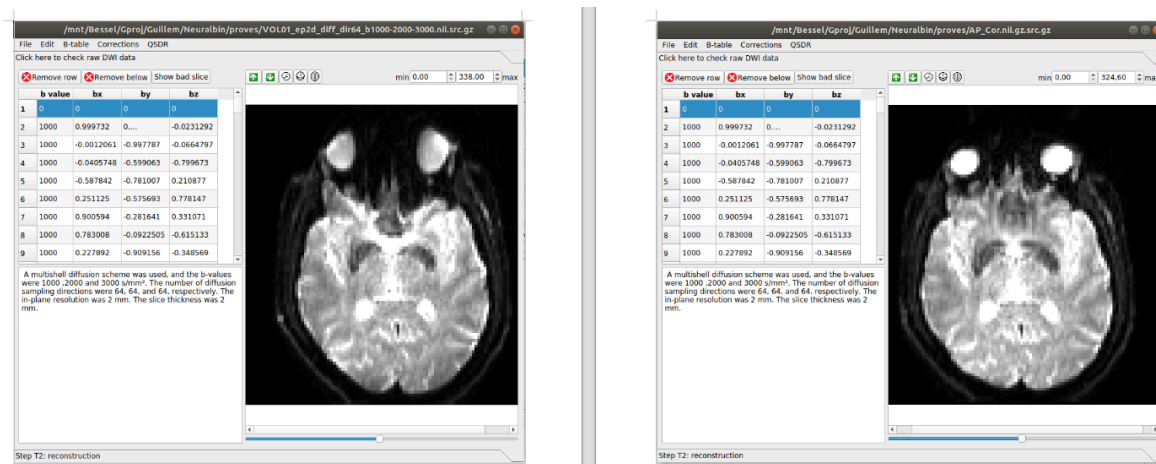


Figura 55 (Imatge Original del TFG): La figura de la dreta correspon al resultat després d'aplicar el topup sobre la imatge.

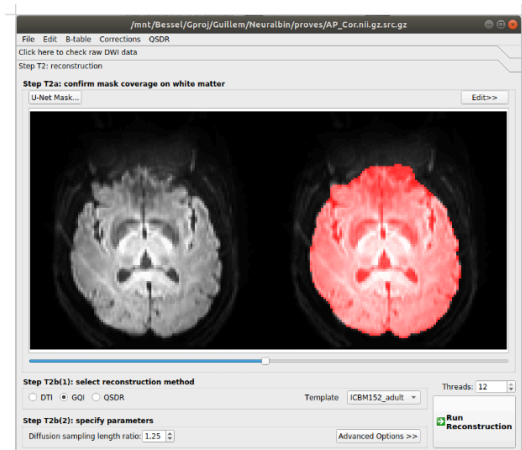


Figura 56 (Imatge Original del TFG): imatges per tal de veure la màscara del cervell després d'aplicar el topup. La figura de la dreta correspon al resultat un cop s'ha aplicat el topup sobre la imatge. La figura de la banda esquerra, correspon a la imatge del propi subjecte abans d'aplicar el topup, mentre que la figura de la dreta, mostra el resultat després d'aplicar el topup.

Resultat després d'aplicar l'eddy:

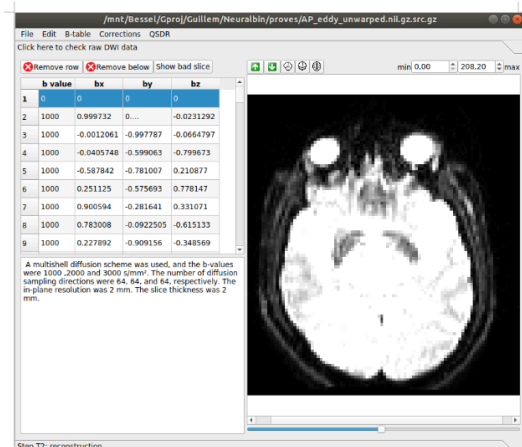
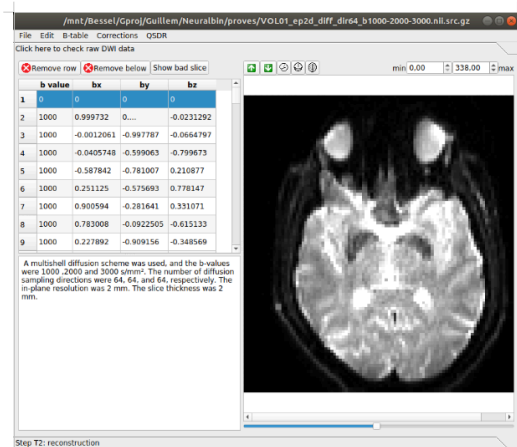


Figura 57 (Imatge Original del TFG): imatges per tal de veure la màscara del cervell després d'aplicar l'eddy. La figura de la dreta correspon al resultat un cop s'ha aplicat el topup sobre la imatge. La figura de la banda esquerra, correspon a la imatge del propi subjecte abans d'aplicar el topup, mentre que la figura de la dreta, mostra el resultat després d'aplicar el topup.

Finalment, aquest seria el resultat obtingut després de fer tots els passos per processar les imatges amb el topup i l'eddy:

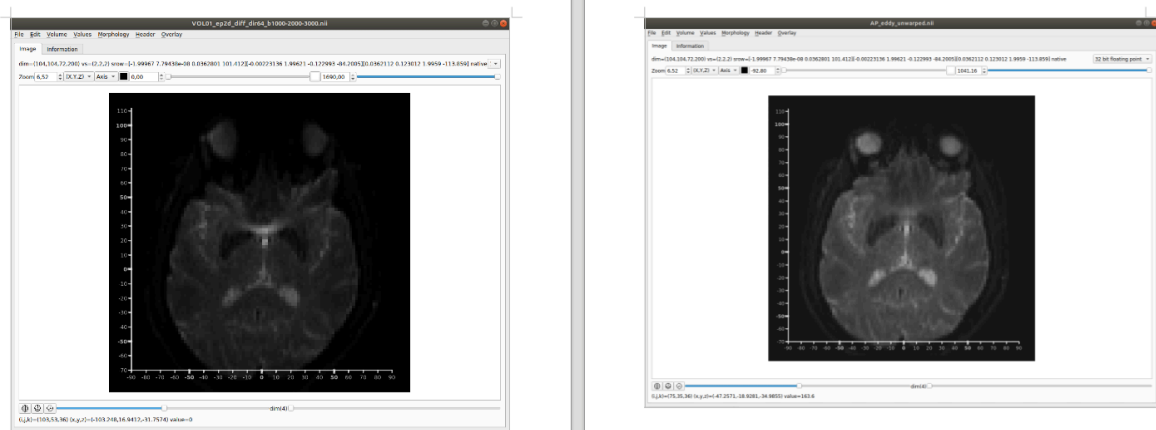


Figura 58 (Imatge Original del TFG): comparació d'ambdues imatges, notant la millora posterior a l'aplicació del topup-eddy. La imatge de la part esquerra és abans de fer el pre-processament amb el topup i l'eddy. La imatge de la part de la dreta, és el resultat posterior quan es fa el procés explicat anteriorment per corregir les distorsions.[]

En observar les dues imatges amb atenció, especialment a les zones més afectades per distorsions i moviment, es pot apreciar que la imatge de la dreta (post-processament) presenta una millora notable en la definició i la coherència de les estructures anatòmiques. Aquesta millora indica que les tècniques aplicades han estat efectives. En particular, es percep una reducció significativa dels artefactes, especialment en les regions perifèriques del cervell, on les distorsions solen ser més pronunciades. Aquest resultat suggereix una correcció adequada dels efectes del moviment i de les inhomogeneïtats del camp magnètic.

4.2 Control de qualitat i selecció dels paràmetres de la tractografia amb DSI Studio

Un cop s'ha aplicat les funcions del topup-eddy, s'ha comprovat que la qualitat de les imatges sigui bona i seguidament amb el dsi studio, s'ha realitzat un procediment per tal de verificar la qualitat de les dades i de les imatges, per tal de poder treballar posteriorment amb la tractografia.

Un cop s'ha obtingut la imatge després de fer el pre-processament amb el topup i l'eddy, el fitxer resultat amb extensió .nii.gz per cada subjecte s'ha carregat al DSI Studio. Aquest fitxer com bé he anomenat anteriorment, consisteix amb la imatge final de cada subjecte per la qual es fa l'estudi de la tractografia. Així doncs, el primer pas és carregar la imatge al DSI Studio, tal i com es pot observar a la següent figura:

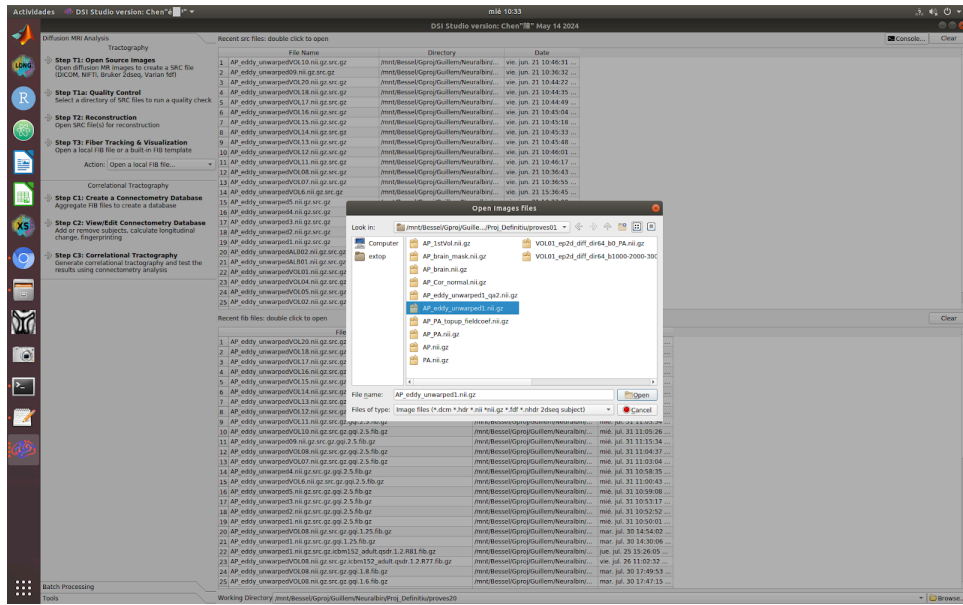


Figura 59 (Imatge Original del TFG): es carrega la imatge al DSI Studio per al subjecte corresponent.

Un cop fet aquest pas, s'obre una finestra directament que ens indica el propi software que s'han de carregar els fitxers dels valors i vectors per al corresponent cas.

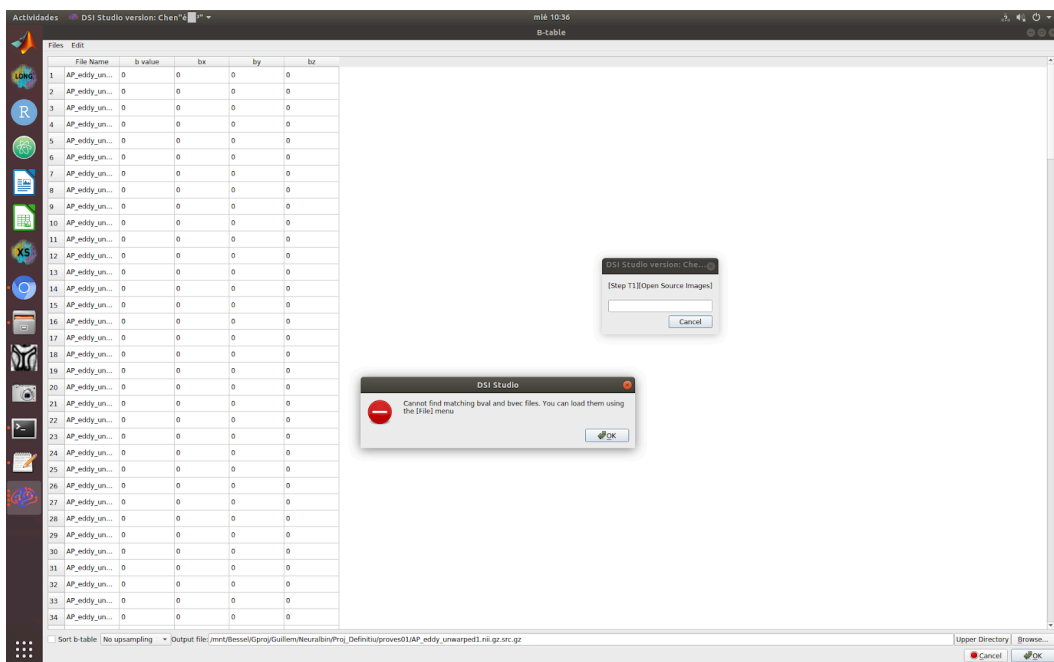


Figura 60 (Imatge Original del TFG): com es pot veure, el DSI Studio ens informa del fet que falten vectors i valors.

Es carreguen els fitxers dels corresponents vectors i valors. Un cop s'han carregat, podem comprovar que la taula dels valors de b, s'han omplert correctament.

File Name	b value	bx	by	bz
1 AP_eddy_un...	0	0	0	0
2 AP_eddy_un...	1000	0.999732	0.000307558	-0.0231292
3 AP_eddy_un...	1000	-0.0021061	-0.997787	-0.0064797
4 AP_eddy_un...	1000	-0.0405748	-0.999003	-0.799673
5 AP_eddy_un...	1000	-0.587842	-0.781007	0.210877
6 AP_eddy_un...	1000	0.251125	-0.976683	0.778147
7 AP_eddy_un...	1000	0.900584	-0.281641	0.331071
8 AP_eddy_un...	1000	0.783008	-0.0922505	-0.615133
9 AP_eddy_un...	1000	0.227892	-0.909156	-0.348569
10 AP_eddy_un...	1000	0.928166	-0.119406	-0.35249
11 AP_eddy_un...	1000	-0.509266	-0.831467	-0.222062
12 AP_eddy_un...	1000	-0.35339	-0.81946	-0.451221
13 AP_eddy_un...	1000	-0.467585	-0.588994	-0.659129
14 AP_eddy_un...	1000	0.502155	-0.438118	0.745582
15 AP_eddy_un...	1000	-0.624796	-0.645239	-0.439655
16 AP_eddy_un...	1000	0.559764	-0.050569	-0.826821
17 AP_eddy_un...	1000	0.83035	-0.533477	0.160998
18 AP_eddy_un...	1000	-0.900058	-0.0123668	-0.435585
19 AP_eddy_un...	1000	-0.303628	-0.489887	-0.817203
20 AP_eddy_un...	1000	-0.121673	-0.944412	-0.305422
21 AP_eddy_un...	1000	-0.793985	-0.430605	0.429147
22 AP_eddy_un...	1000	0.509209	-0.826784	-0.239029
23 AP_eddy_un...	1000	-0.779806	-0.190072	0.586468
24 AP_eddy_un...	1000	-0.946598	-0.245289	0.209251
25 AP_eddy_un...	1000	0.221631	-0.743639	-0.630778
26 AP_eddy_un...	1000	0.00318959	-0.126864	-0.991915
27 AP_eddy_un...	1000	-0.214165	-0.966802	0.139379
28 AP_eddy_un...	1000	-0.771707	-0.614931	0.162258
29 AP_eddy_un...	1000	-0.177334	-0.296936	-0.938293
30 AP_eddy_un...	1000	-0.135693	-0.772892	0.619859
31 AP_eddy_un...	1000	0.883184	-0.404136	-0.238068
32 AP_eddy_un...	1000	-0.550151	-0.281295	0.786261
33 AP_eddy_un...	1000	-0.386162	-0.085883	-0.914155
34 AP_eddy_un...	1000	0.287559	-0.14051	-0.9474

Figura 61 (Imatge Original del TFG): taula anomenada taula de valors b, per al cas en concret que s'ha tractat.

Llavors, un cop s'ha afegit la informació que s'ha explicat anteriorment, s'ha de fer un dels primers passos clau. Aquest pas consisteix en comprovar que no hi ha cap error en taula dels valors b. Això s'ha fet, activant l'opció del software, que diu: **Table : Check B-Table**. Amb aquesta opció s'ha comprovat que la taula està completa i que tot funciona correctament.

Després de realitzar aquest pas, ja tenim el subjecte preparat per fer la reconstrucció, que és el pas previ a la Tractografia. Seguidament, el següent pas important, consisteix en activar l'opció del software que diu: **Show bad Slice**. Aquesta opció ens permet fer un control de qualitat sobre els diferents talls del subjecte i veure que la qualitat dels talls és bona. Si està tot correcte, surt el missatge explicant que no s'han trobat talls amb qualitat dolenta, com es pot observar a la següent imatge.

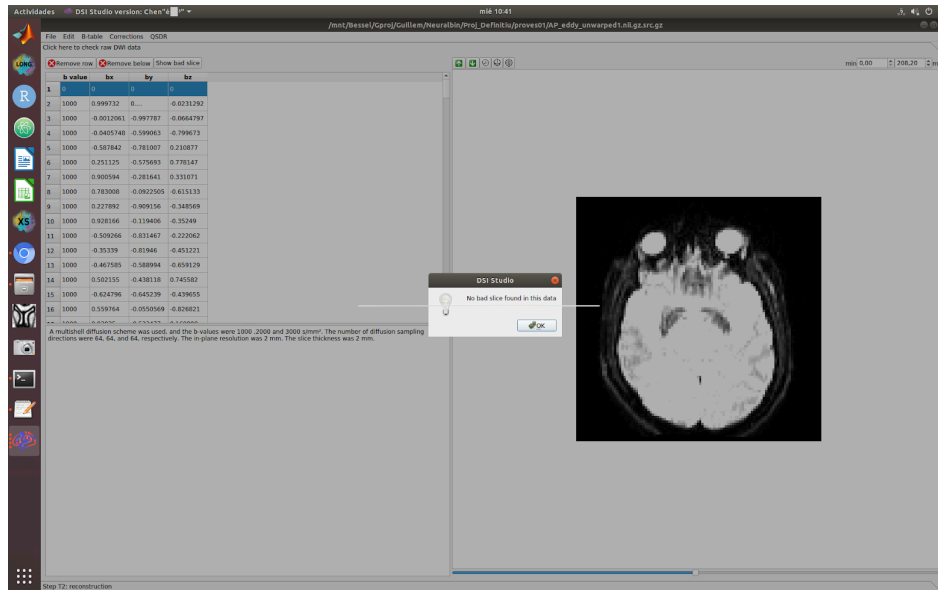


Figura 62 (Imatge Original del TFG): control de qualitat dels talls.

A continuació, però no menys important, quan s’ha comprovat que la taula dels valors b no té cap error i els talls tenen bona qualitat i no hi ha cap error, s’ha de comprovar que realment la màscara del cervell s’adapta gairebé de forma exacta a la zona. Aquest fet, s’ha de comprovar per a tots els talls del propi subjecte i s’ha fet movent el cursor dels talls.

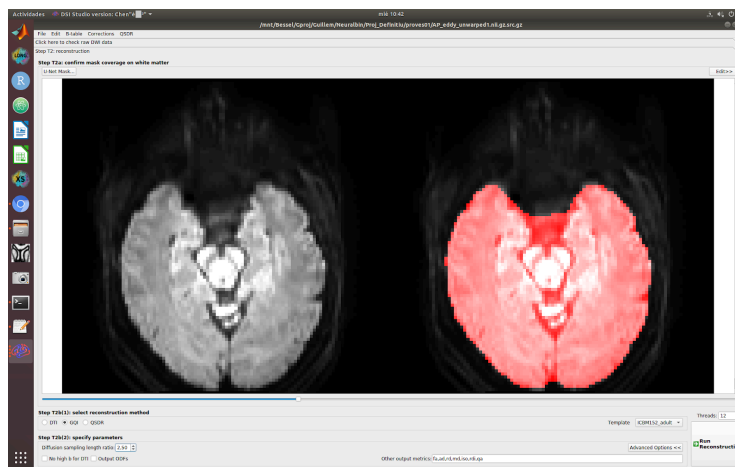


Figura 63 (Imatge Original del TFG): control de qualitat de la màscara del cervell.

Un cop s’ha verificat satisfactòriament aquest pas, passem al següent. Aquest consisteix amb fer la reconstrucció. Per fer-ho, configuro els paràmetres de la reconstrucció, aquests són:

- **Mètode de Reconstrucció:** GQI
- **Diffusion Sample Length Ratio:** 2,5
- **No high b for DTI:** es deselecciona aquesta opció ja que com treballem amb una adquisició on tenim valors de b superiors a 1500 s/mm² (1000, 2000 i 3000 s/mm²).

- **Output Metrics:** s'escriuen les mètriques de difusió que es volen analitzar en la tractografia. En aquest estudi s'han analitzat 10 mètriques de difusió (fa, ad, rd, md, iso, rdi, qa, nrDi02L, nrDi04L i nrDi06L).

Un cop s'han configurat els paràmetres de reconstrucció, s'ha fet la reconstrucció prement el botó de **Run Reconstruction** i es genera un fitxer automàticament dintre del software.

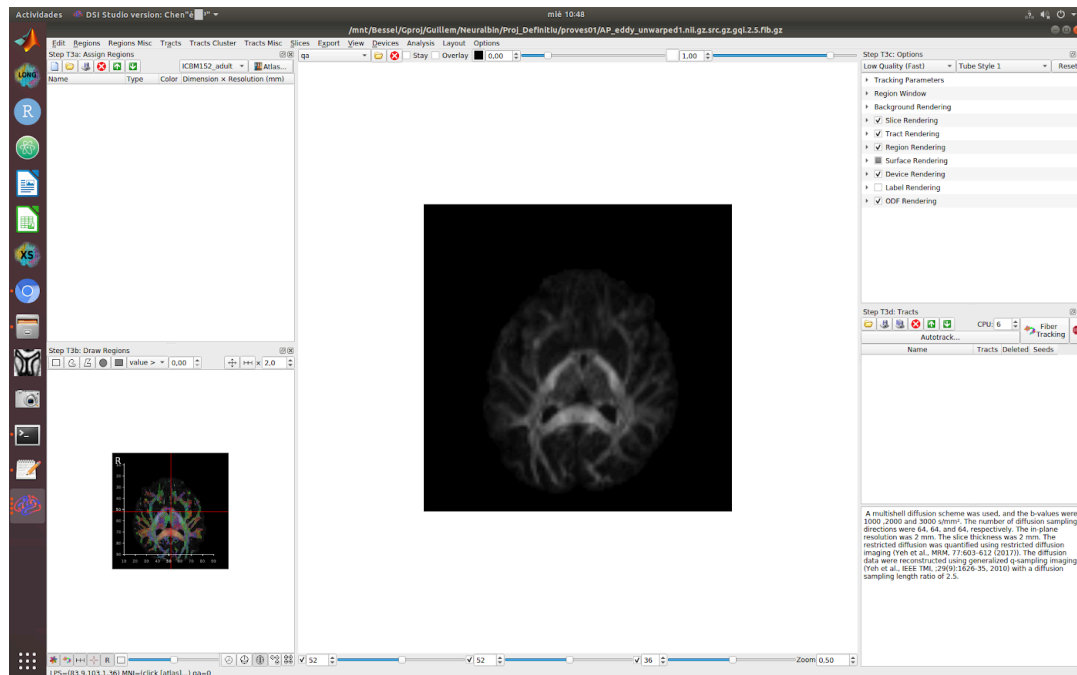


Figura 64 (Imatge Original del TFG): espai de treball per fer la tractografia, obrint el fitxer que s'ha generat de la reconstrucció.

A continuació, s'ha de fer un altre pas clau. Aquest procediment consisteix en comprovar que el paràmetre del diffusion sample length ratio, del pas anterior, ha funcionat bé, sinó s'ha de canviar. Es sap que està bé, ja que el propi creador del software del DSI Studio (Sr.Frank Yeh), ho explica de la següent forma:

- S'han de fer diferents proves, modificant el valor del diffusion sample length ratio, mirant com es creuen les fibres en diferents regions específiques de la imatge en el pla coronal. Per fer-ho, s'ha d'anar al pla coronal de la pròpia imatge, concretament a les coordenades MNI (55, 55, 60) i s'ha de buscar el valor òptim que aquest valor, hauria de presentar patrons creuats a les regions de creuament (blau clar) i mantenir una direcció de les fibres clara al mig del cos callós (vermell clar) [27]:

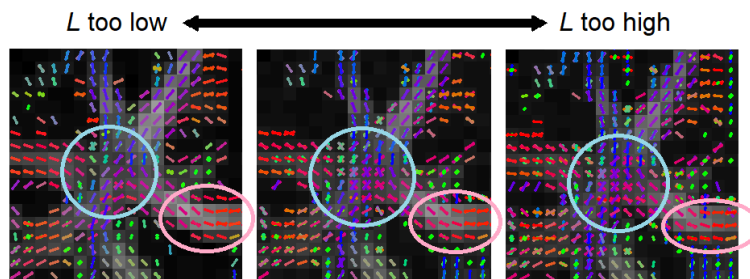


Figura 65: si el valor del diffusion sample length ratio és molt gran, tal es pot observar, tindrem moltes fibres que es creuen a la zona del centre i si és molt petit, no en tindrem cap. El cas ideal, és que es creuin algunes però no de forma excessiva. [27]

Aquest procediment, s'ha realitzat per valors del diffusion sample length ratio desde 0,5 fins 3,0. Finalment, amb les proves que s'han realitzat, he determinat que un valor de diffusion sample length ratio de 2,5 era el cas més òptim per a tots els subjectes. A continuació, mostro unes figures d'un subjecte que he fet aquest procediment:

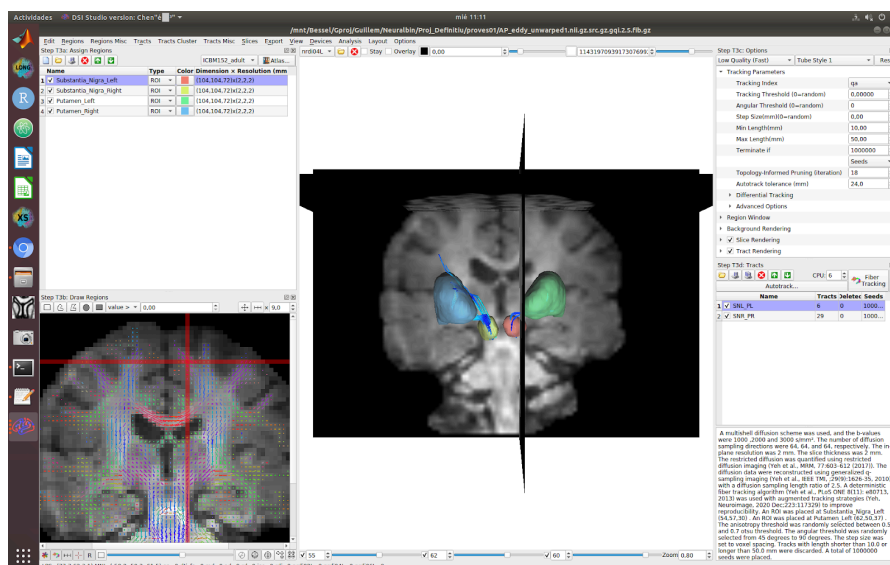


Figura 66 (Imatge Original del TFG): a la barra inferior de la imatge, introdueixo les coordenades detallades anteriorment i canvio el pla a pla coronal..



Figura 67 (Imatge Original del TFG): s'ha comprovat amb els diferents talls que les fibres de les regions del centre i laterals s'adaptin bé i a més, que el valor del diffusion sample length ratio (L), presenti patrons creuats a les regions de creuament (blau clar) i mantingui una direcció de les fibres clara al mig del cos callós (vermell clar), com podem veure en aquest cas.

Un cop s'ha fet tot el procediment per al control de qualitat per a tots els subjectes, comença el procediment per fer la Tractografia i estudiar les diferents regions d'interès i fer el model 3D dels tractes, per obtenir la informació d'interès.

Amb diferents proves que s'han fet per a tots els subjectes de l'estudi, he determinat els paràmetres de la tractografia del propi software com:

- El **llindar d'anisotropia** es va seleccionar aleatòriament entre 0,5 i 0,7 del llindar d'Otsu.
- El **llindar angular** es va seleccionar aleatòriament entre 45 graus i 90 graus.
- La **mida del pas** es va establir segons l'espaiat dels voxels.
- Les trajectòries amb una **longitud** inferior a 10,0 mm o superior a 50,0 mm es van descartar.
- Es van col·locar un total de 1.000.000 de **llavors** (seeds).

Sobretot, el fet més important per trobar els paràmetres més òptims per a l'estudi, consistia en fer la tractografia i veure que les fibres connectessin només entre la regió de la substància negra i la regió del putamen. Llavors, la selecció d'aquests paràmetres va ser estudiada per veure si en altres estudis presentaven un protocol establert, però tots els estudis ho han fet de forma experimental per la substància negra. Sí que hi han articles que descriuen protocols, però són per fer la tractografia del cervell sencer i com que la substància negra és una regió molt petita, ajustar aquests paràmetres de la forma més òptima possible ha estat un gran repte, però que considero que finalment s'ha assolit veient els resultats.

És per això, que aquests paràmetres van ser configurats fent moltes proves. La longitud també va ser clau, ja que aquest paràmetre era determinant per obtenir només els tractes que connectaven entre les regions, si posava una longitud molt gran, tenia fibres que no eren les que realment estava buscant, per això vaig limitar la longitud dels tractes de 10 mm com a mínim fins 50 mm com a màxim.

4.3 Estudi Estadístic amb IBM SPSS Statistics

4.3.1 Anàlisi Descriptius, Valors Extremes i Anàlisi de Normalitat (Veure Versió Completa)

Es pot veure com s'han calculat els valors ponderats totals de les mètriques de difusió, per la Substància Negra i el Putamen, a l'Apèndix A. Aquests valors són els que s'han estudiat als resultats finals.

Analitzant els resultats, s'expliquen aquests com:

- **Anàlisi Descriptius:**

- **Sexe Femení:** Els resultats mostren els valors mitjans de les diferents mètriques de difusió. Per la mètrica qa, la mitjana és de 0,238 amb un error estàndard de 0,005. El valor de fa té una mitjana de 0,404 amb un error estàndard de 0,005, mentre que la md té una mitjana de 0,608 i un error estàndard de 0,006. Pel que fa a la ad, la mitjana és de 0,895 amb un error de 0,010, i la rd té una mitjana de 0,464 amb un error de 0,006. La iso presenta una mitjana de 0,385 amb un error estàndard de 0,007, i finalment, la rdi té una mitjana de 0,700 amb un error de 0,012. Totes aquestes mètriques mostren un interval de confiança al 95% dins dels marges esperats, i les desviacions estàndard són baixes, indicant una variabilitat limitada dins dels grups estudiats.

- **Sexe Masculí:** En l'anàlisi de les mètriques de difusió per als homes, els resultats mostren valors consistents en els tractes de la Substància Negra. La mitjana del valor ponderat total de qa es va situar en 0,220, amb una desviació estàndard de 0,027, mentre que per a la fa, la mitjana va ser de 0,394, amb una desviació estàndard de 0,021. Les mètriques de difusió md i ad van mostrar mitjanes de 0,597 i 0,870 respectivament, indicant una variabilitat moderada amb desviacions estàndard de 0,029 i 0,038. D'altra banda, la rd va tenir una mitjana de 0,461, amb una desviació estàndard de 0,028. Finalment, les mètriques iso i rdi van presentar mitjanes de 0,359 i 0,657, amb desviacions estàndard de 0,042 i 0,074 respectivament, reflectint una major dispersió en els valors d'aquestes dues últimes mètriques.

- **Valors Extremes:**

- **Sexe Femení:** Els valors extrems per les mètriques de difusió mostren una

variabilitat significativa entre els subjectes femenins. Per a la mètrica qa, el valor més alt es va registrar en el subjecte 1 amb 0,266, mentre que el més baix va ser del subjecte 18 amb 0,209. En la mètrica dti_fa, el valor més alt es va observar en el subjecte 3 amb 0,425, i el més baix en el subjecte 18 amb 0,379. Per a md, el valor màxim va ser de 0,625 en el subjecte 1, mentre que el mínim va ser de 0,566 en el subjecte 15. En la mètrica ad, el subjecte 1 va registrar el valor més alt amb 0,935, mentre que el subjecte 15 va tenir el valor més baix amb 0,837. En rd, el valor més alt va ser de 0,483 en el subjecte 10, mentre que el més baix va ser de 0,431 en el subjecte 15. La mètrica iso va tenir el valor més alt en el subjecte 15 amb 0,421, i el valor més baix en el subjecte 18 amb 0,357. Finalment, per a la mètrica rdi, el valor més alt es va trobar en el subjecte 15 amb 0,760, mentre que el més baix va ser de 0,641 en el subjecte 18.

- **Sexe Masculí:** Per a la mètrica qa en els subjectes masculins, el valor més alt es va registrar en el subjecte 4 amb 0,268, mentre que el valor més baix es va observar en el subjecte 12 amb 0,183. En la mètrica dti_fa, el valor més alt va ser en el subjecte 9 amb 0,434, mentre que el valor més baix es va detectar en el subjecte 12 amb 0,371. Per a md, el valor més alt es va trobar en el subjecte 4 amb 0,647, mentre que el més baix va ser en el subjecte 9 amb 0,557. La mètrica ad va mostrar un valor màxim de 0,937 en el subjecte 4 i un mínim de 0,818 en el subjecte 11. En la mètrica rd, el valor més alt va ser de 0,502 en el subjecte 4, mentre que el més baix es va observar en el subjecte 9 amb 0,413. Pel que fa a iso, el valor més alt es va detectar en el subjecte 4 amb 0,439, i el més baix en el subjecte 2 amb 0,294. Finalment, per a la mètrica rdi, el valor més alt va ser de 0,798 en el subjecte 4, mentre que el valor més baix es va observar en el subjecte 2 amb 0,539.

- **Anàlisi de Normalitat:** En l'anàlisi de normalitat per a les mètriques de difusió en

els tractes cerebrals de la Substància Negra i el Putamen per al sexe femení, s'ha utilitzat el test de **Shapiro-Wilk** com a referència principal. Aquesta decisió es fonamenta en el fet que la mida de la mostra en aquest estudi és inferior a 50 casos (N = 19), fet que fa que el test de Shapiro-Wilk sigui més adequat i fiable per avaluar la normalitat.

- **Sexe Femení:** En l'anàlisi de la normalitat de les mètriques de difusió en els tractes cerebrals de la Substància Negra i el Putamen per al sexe femení (N=9), s'ha utilitzat el test de Shapiro-Wilk, que és especialment adequat per mostres inferiors a 50 casos. Aquest test avalua si les dades segueixen una distribució normal. Els resultats obtinguts per a cada mètrica de difusió són els següents:
 - AD (Axial Diffusivity): $p = 0,072$
 - FA (Fractional Anisotropy): $p = 0,089$
 - ISO (Isotropy): $p = 0,064$
 - MD (Mean Diffusivity): $p = 0,092$
 - QA (Quantitative Anisotropy): $p = 0,080$
 - RD (Radial Diffusivity): $p = 0,078$
 - RDI (Radial Diffusion Index): $p = 0,892$

Les significacions del test de Shapiro-Wilk per aquestes mètriques varien entre 0,064 i 0,892. Com que la majoria dels valors de p són superiors a 0,05, això indica que les mètriques no es desvien significativament de la normalitat. En conseqüència, podem considerar que les dades segueixen una distribució normal en la majoria dels casos analitzats.

- **Sexe Masculí:** En l'anàlisi de la normalitat de les mètriques de difusió en els tractes cerebrals de la Substància Negra i el Putamen per al sexe masculí (N=10), s'ha utilitzat el test de Shapiro-Wilk, que és especialment adequat per mostres petites. Aquest test avalua si les dades segueixen una distribució normal. Els resultats obtinguts per a cada mètrica de difusió són els següents:

- AD (Axial Diffusivity): $p = 0,869$
- FA (Fractional Anisotropy): $p = 0,054$
- ISO (Isotropy): $p = 0,677$
- MD (Mean Diffusivity): $p = 0,798$
- QA (Quantitative Anisotropy): $p = 0,631$
- RD (Radial Diffusivity): $p = 0,855$
- RDI (Radial Diffusion Index): $p = 0,480$

Les significacions del test de Shapiro-Wilk per aquestes mètriques varien entre 0,054 i 0,869. Com que la majoria dels valors de p són superiors a 0,05, això indica que les mètriques no es desvien significativament de la normalitat. En conseqüència, podem considerar que les dades segueixen una distribució normal en la majoria dels casos analitzats per al sexe masculí.

4.3.2 Matrius de Correlacions amb les Mètriques de Difusió per als Tractes (Veure Versió Completa)

Les matrius de correlació per ambdòs sexes, es poden explicar com: **(Veure Versió Completa)**

- **Sexe Femení (N=9)**
 - **Relacions Significatives**
 - **QA i FA ($r = 0,683$, $p = 0,043$):** Hi ha una correlació positiva significativa entre QA i FA, indicant que a mesura que augmenta QA, també tendeix a augmentar FA.
 - **MD i AD ($r = 0,875$, $p = 0,002$):** Hi ha una correlació positiva significativa entre MD i AD, suggerint que a mesura que augmenta MD, també augmenta AD.
 - **MD i RD ($r = 0,909$, $p = 0,001$):** Hi ha una correlació positiva significativa entre MD i RD, indicant que a mesura que augmenta MD, també augmenta RD.
 - **ISO i RDI ($r = 0,983$, $p = 0,000$):** Hi ha una correlació positiva significativa entre ISO i RDI, indicant que les dues mètriques estan estretament relacionades.
 - **Relacions No Significatives**
 - **QA i MD ($r = 0,214$, $p = 0,581$):** No hi ha una correlació significativa entre QA i MD.
 - **FA i MD ($r = -0,180$, $p = 0,643$):** No hi ha una correlació significativa entre FA i MD.

- **AD i RD (r = 0,594, p = 0,092):** La correlació és positiva però no significativa.
 - **AD i ISO (r = -0,336, p = 0,376):** No hi ha una correlació significativa entre AD i ISO.
 - **RD i ISO (r = -0,280, p = 0,465):** No hi ha una correlació significativa entre RD i ISO.
 - **RD i RDI (r = -0,246, p = 0,523):** No hi ha una correlació significativa entre RD i RDI.
- **Sexe Masculí (N=10)**
 - **Relacions Significatives**
 - **QA i RDI (r = 0,912, p = 0,000):** Hi ha una correlació positiva molt significativa entre QA i RDI, indicant que a mesura que augmenta QA, també tendeix a augmentar RDI.
 - **MD i AD (r = 0,893, p = 0,001):** Hi ha una correlació positiva significativa entre MD i AD, suggerint que a mesura que augmenta MD, també augmenta AD.
 - **MD i RD (r = 0,952, p = 0,000):** Hi ha una correlació positiva molt significativa entre MD i RD, indicant que a mesura que augmenta MD, també augmenta RD.
 - **ISO i RDI (r = 0,995, p = 0,000):** Hi ha una correlació positiva molt significativa entre ISO i RDI, indicant una relació gairebé perfecta entre aquestes dues mètriques.
 - **Relacions No Significatives**
 - **QA i FA (r = 0,562, p = 0,091):** La correlació entre QA i FA és positiva però no significativa, el que indica que no hi ha una relació clara entre aquestes dues mètriques en aquest conjunt de dades.
 - **FA i MD (r = -0,437, p = 0,207):** La correlació entre FA i MD és negativa però no significativa.
 - **AD i RD (r = 0,712, p = 0,021):** La correlació és positiva i significativa, indicant que a mesura que augmenta AD, també tendeix a augmentar RD.
 - **RD i ISO (r = 0,264, p = 0,461):** La correlació entre RD i ISO no és significativa.

4.3.3 Models de Regressió Lineal per les mètriques de difusió (Veure Versió Completa)

S'han realitzat els models de regressió amb l'SPSS Statistics. Aquests models contempnen l'edat com a variable independent i les mètriques de difusió com a variables dependents, classificant les dades per sexe, per poder comparar si hi han canvis també entre el sexe masculí i femení,

Així doncs, a continuació mostro els diferents models de regressió lineal per les diferents mètriques de difusió i seguidament calculo les distàncies de cada subjecte control respecte la línia de tendència per veure quin residu es produeix.

1. Models de Regressió Classificats per edat i sexe femení, per les mètriques de difusió en els tractes cerebrals de la Substància Negra i el Putamen: (Veure Versió Completa)

- **Mètrica de Difusió QA**
- **Mètrica de Difusió DTI_FA**
- **Mètrica de Difusió MD**
- **Mètrica de Difusió AD**
- **Mètrica de Difusió RD**
- **Mètrica de Difusió ISO**
- **Mètrica de Difusió RDI**

2. Models de Regressió Classificats per edat i sexe masculí, per les mètriques de difusió en els tractes cerebrals de la Substància Negra i el Putamen: (Veure Versió Completa)

- **Mètrica de Difusió QA**
- **Mètrica de Difusió DTI_FA**
- **Mètrica de Difusió MD**
- **Mètrica de Difusió AD**
- **Mètrica de Difusió RD**
- **Mètrica de Difusió ISO**
- **Mètrica de Difusió RDI**

A continuació, mostro els gràfics de la regressió lineal, corresponents a cadascuna de les mètriques de difusió ponderades, en els tractes cerebrals entre la Substància Negra i el Putamen. Els models de regressió lineal estan classificats per sexe i edat, tal i com es pot observar als següents gràfics amb els diferents colors. **(Veure Versió Completa)**

Càlcul de les distàncies de les mètriques de difusió a partir dels models de regressió lineal d'edat i sexe.

En el context de la regressió lineal, calcular les distàncies de les mètriques de difusió (o més generalment, els residus) és fonamental per avaluar l'ajust del model i la seva capacitat predictiva. A continuació, poso un exemple per donar una explicació de com i per què és útil aquest càlcul, amb un exemple concret del QA per al sexe femení:

En regressió lineal, el **residual** o **distància** és la diferència entre el valor observat i el valor predit per l'equació de regressió. Matemàticament, si tenim una regressió del tipus:

$$Y = b_0 + b_1 \cdot X \quad (45)$$

on:

- Y és la variable dependent, en aquest cas l'anisotropia quantitativa (QA).
- X és la variable independent (en aquest cas l'edat).
- b_0 és l'intercept (constant del model de regressió lineal)
- b_1 és el coeficient de la variable independent (en aquest cas, l'edat).

El valor predit de la regressió seria:

$$\hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \quad (46)$$

El residual o distància per una observació concreta és:

$$e_i = |Y_i - \hat{Y}_i| \quad (47)$$

on:

- Y_i és el valor real de QA per l'observació i.
- \hat{Y}_i és el valor predit de QA per l'observació i utilitzant la meua equació de regressió lineal.

1. Sexe Femení (N=9) (Veure Versió Completa)

$$\text{Mètrica Difusió QA} \rightarrow \hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,250 + 0 \cdot \text{Edat}_{\text{Subjecte}} \quad (48)$$

$$\text{Mètrica Difusió FA} \rightarrow \hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,412 + 0 \cdot \text{Edat}_{\text{Subjecte}} \quad (49)$$

$$\text{Mètrica Difusió MD} \rightarrow \hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,567 + 0,001 \cdot \text{Edat}_{\text{Subjecte}} \quad (50)$$

$$\text{Mètrica Difusió AD} \rightarrow \hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,846 + 0,001 \cdot \text{Edat}_{\text{Subjecte}} \quad (51)$$

$$\text{Mètrica Difusió RD} \rightarrow \hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,428 + 0,001 \cdot \text{Edat}_{\text{Subjecte}} \quad (52)$$

$$\text{Mètrica Difusió ISO} \rightarrow \hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,400 + 0 \cdot \text{Edat}_{\text{Subjecte}} \quad (53)$$

$$\text{Mètrica Difusió RDI} \rightarrow \hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,731 - 0,001 \cdot \text{Edat}_{\text{Subjecte}} \quad (54)$$

Analitzant els resultats proporcionats per cada mètrica de difusió, podem fer algunes observacions generals sobre les distàncies o residus, que mostren la diferència entre els valors observats i els valors predits pel model per a cada subjecte.

Observacions:

1. **Mètrica Difusió QA**

- **Residus:** Varien entre 0,004 i 0,042, amb una mitjana de residus relativament baixos (més propers a zero). Això indica que el model prediu relativament bé en la majoria dels casos, amb petits errors de predicció.

2. **Mètrica Difusió FA**

- **Residus:** Van des de 0,004 fins a 0,034, amb una mitjana que mostra un bon ajust del model, tot i que hi ha algunes prediccions amb errors més grans. En general, el model té una precisió acceptable amb petits errors en algunes observacions.

3. **Mètrica Difusió MD**

- **Residus:** Varien entre 0,003 i 0,043, amb un error mitjà que mostra que el model és raonablement precís però amb una variabilitat en la qualitat de la predicció. Algunes prediccions tenen errors relativament grans.

4. **Mètrica Difusió AD**

- **Residus:** Van des de 0,003 fins a 0,051, amb algunes observacions amb errors significatius. Això podria indicar que el model prediu millor per alguns subjectes que per altres.

5. **Mètrica Difusió RD**

- **Residus:** Oscilen entre 0,002 i 0,039. El model sembla ajustar-se bé en general, però presenta alguns errors notables en algunes observacions.

6. **Mètrica Difusió ISO**

- **Residus:** Van des de 0,007 fins a 0,043. El model és consistent amb petits errors en la majoria de les observacions, però presenta algunes discrepàncies.

7. **Mètrica Difusió RDI**

- **Residus:** Oscilen entre 0,001 i 0,077. Hi ha algunes prediccions amb errors significatius, indicant que el model podria no ser tan fiable per a determinats subjectes o edats.

2. **Sexe Masculí (N=10) (Veure Versió Completa)**

Mètrica Difusió QA → $\hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,294 - 0,002 \cdot Edat_{Subjecte}$
(55)

Mètrica Difusió FA → $\hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,421 - 0,001 \cdot Edat_{Subjecte}$
(56)

Mètrica Difusió MD → $\hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,608 - 0 \cdot Edat_{Subjecte}$ (57)

$$\text{Mètrica Difusió AD} \rightarrow \hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,906 - 0,001 \cdot \text{Edat}_{\text{Subjecte}} \quad (58)$$

$$\text{Mètrica Difusió RD} \rightarrow \hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,460 - 0 \cdot \text{Edat}_{\text{Subjecte}} \quad (59)$$

$$\text{Mètrica Difusió ISO} \rightarrow \hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,483 - 0,003 \cdot \text{Edat}_{\text{Subjecte}} \quad (60)$$

$$\text{Mètrica Difusió RDI} \rightarrow \hat{Y} = b_0 + b_1 \cdot X \rightarrow \hat{Y} = 0,888 - 0,005 \cdot \text{Edat}_{\text{Subjecte}} \quad (61)$$

En analitzar els resultats per als subjectes masculins, podem observar com el model prediu cada mètrica de difusió en funció de l'edat dels subjectes. A continuació es detallen les observacions per a cada mètrica de difusió basades en les distàncies o residus calculades:

Observacions:

1. Mètrica Difusió QA

- **Residus:** Van des de 0,001 fins a 0,058. Els residus són variats, amb algunes prediccions molt properes als valors observats (residus petits), mentre que altres mostren errors més grans. La presència d'errors relativament grans indica que el model no és consistent en totes les prediccions.

2. Mètrica Difusió FA

- **Residus:** Oscilen entre 0,002 i 0,062. El model sembla oferir una bona precisió en alguns casos però mostra errors més grans en altres. Les discrepàncies més grans poden suggerir que el model no ajusta perfectament per a certs subjectes.

3. Mètrica Difusió MD

- **Residus:** Van de 0,002 a 0,052. Els residus són relativament petits, amb algunes excepcions. Això indica que el model és bastant precís en general, però hi ha errors que podrien indicar variabilitat no explicada pel model.

4. Mètrica Difusió AD

- **Residus:** Oscilen entre 0,000 i 0,073. El model té alguns errors notables en certes prediccions, indicant que no ajusta igual de bé per a tots els subjectes, especialment per aquells amb grans diferències entre els valors observats i els predits.

5. Mètrica Difusió RD

- **Residus:** Van des de 0,001 fins a 0,048. El model presenta residus petits en general, però hi ha algunes prediccions amb errors més grans que podrien suggerir que el model no és completament fiable en tots els casos.

6. Mètrica Difusió ISO

- **Residus:** Oscilen entre 0,006 i 0,081. Hi ha errors significatius en algunes observacions, el que indica que el model podria no ser tan adequat per a subjectes amb determinades edats o característiques.

7. Mètrica Difusió RDI

- **Residus:** Van des de 0,005 fins a 0,119. Hi ha alguns errors grans en les prediccions, especialment per a certs subjectes, suggerint que el model pot no ser del tot adequat per a tota la gamma d'edats o valors observats.

4.4 Imatges de reconstrucció tridimensional i connectometria dels tractes cerebrals estudiats

En aquest apartat es presenten els resultats obtinguts a partir de l'estudi detallat de 19 casos del grup control, destacant-ne un cas específic, el voluntari control número 1.

Com s'ha esmentat anteriorment, l'ús del programari DSI Studio ha estat essencial per generar la tractografia basada en les imatges de difusió de cada subjecte. Aquest procés ha permès avaluar qualitativa i quantitativament les mètriques de difusió, oferint una eina valuosa per a l'avaluació de l'estat cerebral del subjecte. A més de la tractografia, s'ha generat un conectoma que facilita una anàlisi profunda de la connectivitat entre les diferents regions cerebrals.

Inicialment, s'ha realitzat la tractografia per identificar i estudiar les característiques dels tractes generats entre regions clau, com la **substància negra** (SN) i el **putamen** (P). Els tractes es van generar tant per la **regió esquerra** (SNL_PL) com per la **regió dreta** (SNR_PR). A la figura següent es mostra una visualització dels tractes amb el programari DSI Studio, així com els paràmetres de configuració utilitzats i el nombre de tractes generats: 6 per la regió esquerra i 29 per la regió dreta.

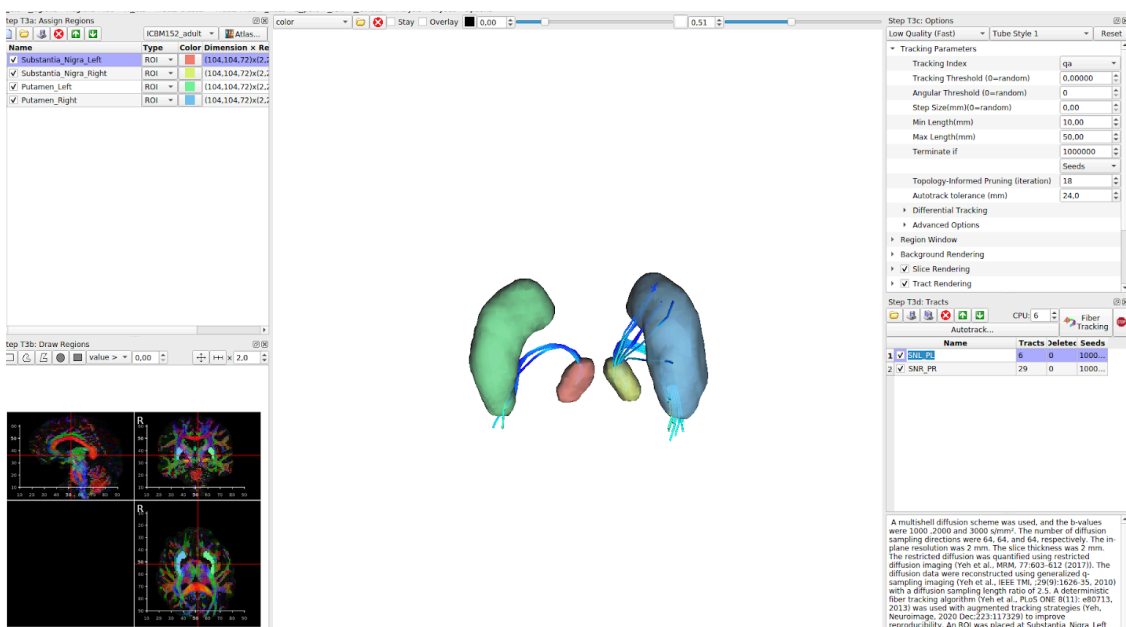


Figura 75 (Font Pròpia): Tractes generats pel voluntari número 1, entre la substància negra esquerra (regió color vermell) i el putamen esquerre (regió color verd) i després, els tractes entre la substància negra de la dreta (regió color groc) i el putamen esquerre (regió color blau)

A continuació, les dades dels tractes es van guardar en un fitxer de text per a l'anàlisi posterior. Aquestes dades són fonamentals per calcular les ponderacions de cada mètrica de difusió i permeten avaluar l'estat cerebral del subjecte mitjançant anàlisis estadístics.

La **matriu de connectivitat**, que s'ha generat a partir de les dades dels tractes, permet avaluar quantitativament la connectivitat entre les regions cerebrals estudiades. Això és crucial per verificar que els subjectes control segueixen un patró de connectivitat normalitzat, sense anomalies en les regions. Les dades quantitatives, es guarden en un fitxer de text.

Un cop guardat el fitxer amb les dades de la matriu de connectivitat, es carrega aquest fitxer en un visualitzador online, per tal de poder veure el conectoma. Aquest s'anomena Circos Tableviewer, del centre de ciències genòmiques. Seguidament, mostro una figura d'exemple, per la mètrica FA, per veure com quedaria. [46]

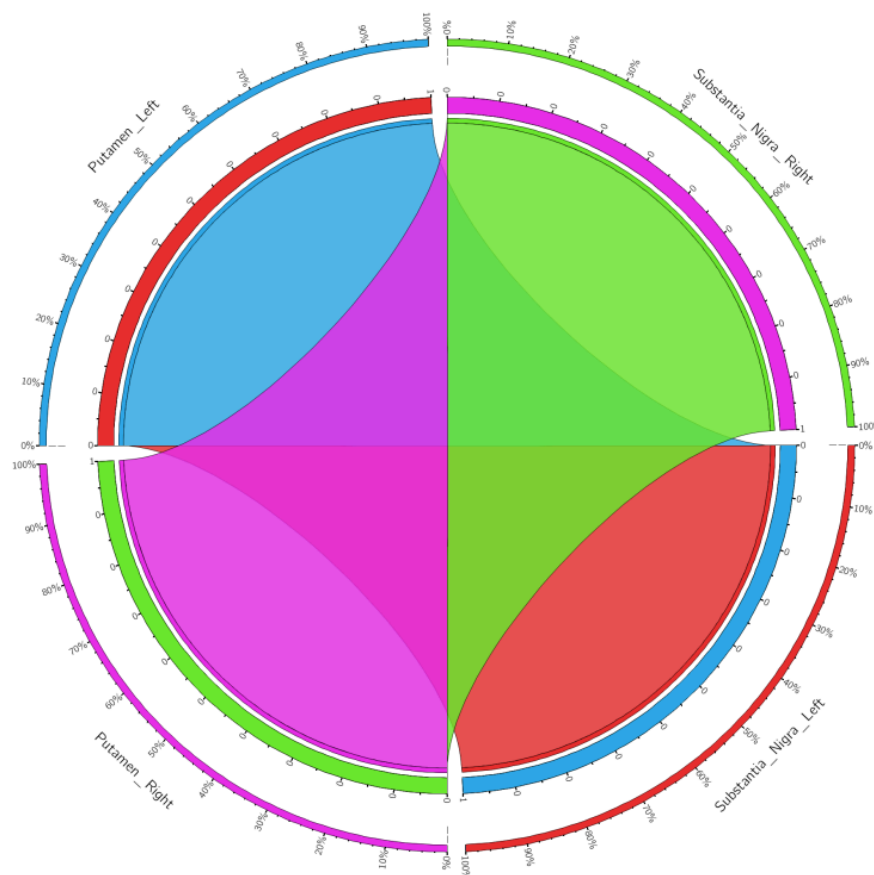


Figura 76 (Font Pròpia): Matriu de connectivitat pel voluntari control número 1, per les regions de la substància negra i el putamen, concretament, la mètrica de difusió anisotropia fraccional (FA).

Després també, les **mesures de les xarxes**, permeten avaluar els diferents grups de tractes en les regions analitzades i de forma quantitativa es poden analitzar dades de gran importància com per exemple el coeficient d'agrupació (clustering coefficient), valors de

Pagerank per analitzar el grau de correlació entre les regions cerebrals estudiades i altres valors de gran interès.

Posteriorment, el **perfil del tracte**, ens permet avaluar informació dels tractes generats per les regions d'estudi i entendre per la mètrica de difusió que ens interressi, com varia el seu valor amb la longitud de les fibres del tracte.

Finalment, i amb igual importància, un cop obtinguts tots els resultats dels tractes, és rellevant destacar els mapes de les mètriques de difusió. Com s'ha detallat a l'apartat 2.6, estudis anteriors han demostrat que l'anàlisi de mapes, com el DEC, permet superposar diferents colors sobre els mapes de difusió del subjecte, facilitant la detecció de deformacions que poden revelar la presència de tumors o altres anomalies. Per exemple, l'examen d'un mapa de difusió FA pot indicar si hi ha zones afectades, cosa que és fonamental per comprendre malalties com l'Alzheimer o el Parkinson. A continuació, es presenten els mapes de difusió generats per al subjecte control número 1.

1. Mapa QA

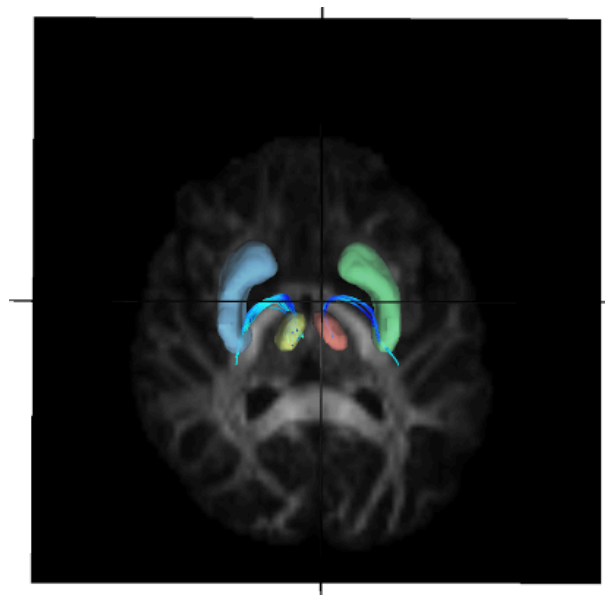


Figura 77 (Font Pròpia): Mapa de la mètrica de difusió anisotropia quantitativa (QA), solapat amb els tractes generats per al subjecte control 1.

2. Mapa DEC

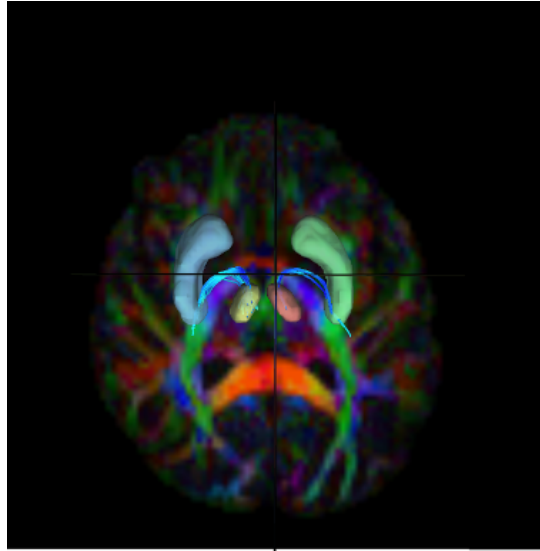


Figura 78 (Font Pròpia): Mapa DEC, solapat amb els tractes generats per al subjecte control 1.

3. Mapa FA

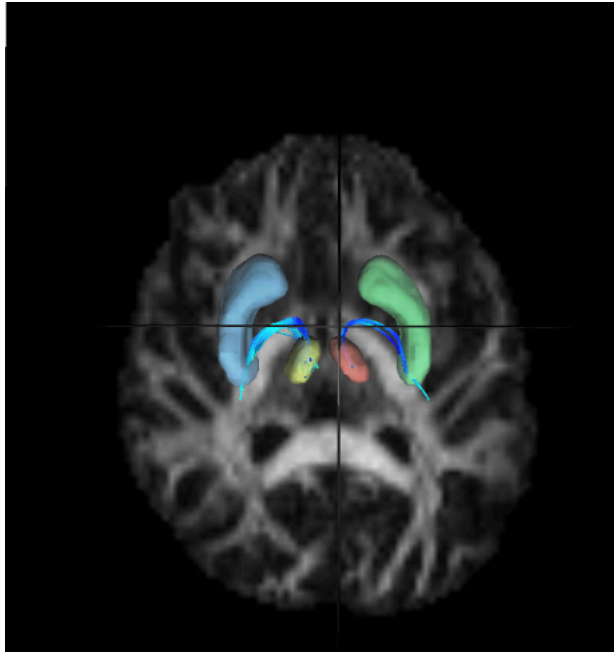


Figura 79 (Font Pròpia): Mapa de la mètrica de difusió anisotropia fraccional (FA), solapat amb els tractes generats per al subjecte control 1.

4. Mapa MD

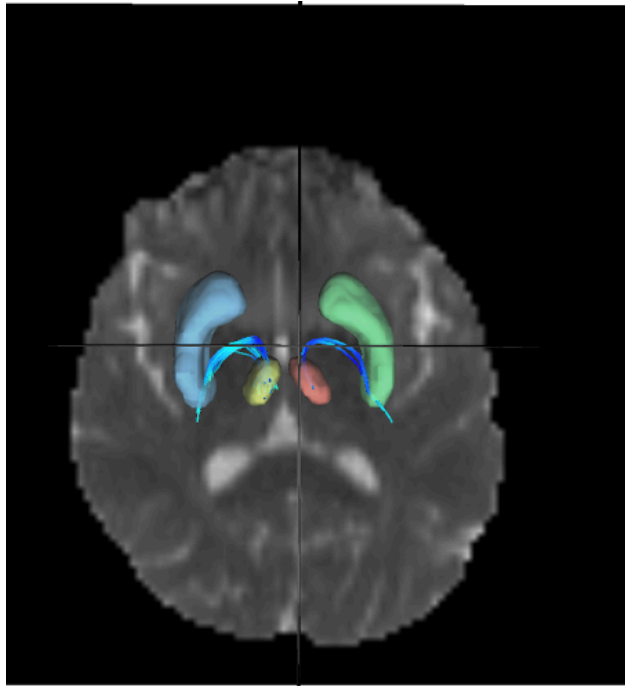


Figura 80 (Font Pròpia): Mapa de la mètrica de difusió difusivitat mitjana (MD), solapat amb els tractes generats per al subjecte control 1.

5. Mapa AD

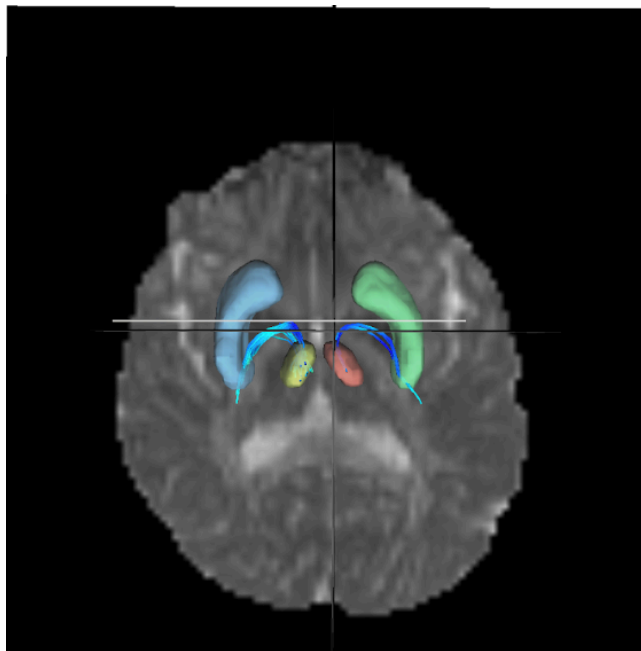


Figura 81 (Font Pròpia): Mapa de la mètrica de difusió difusivitat axial (AD), solapat amb els tractes generats per al subjecte control 1.

6. Mapa RD

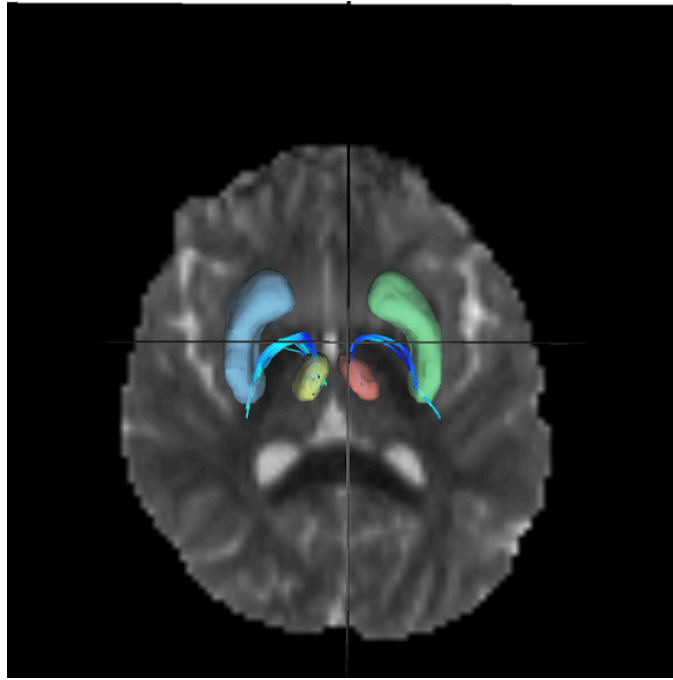


Figura 82 (Font Pròpia): Mapa de la mètrica de difusió difusivitat radial (RD), solapat amb els tractes generats per al subjecte control 1.

7. Mapa ISO

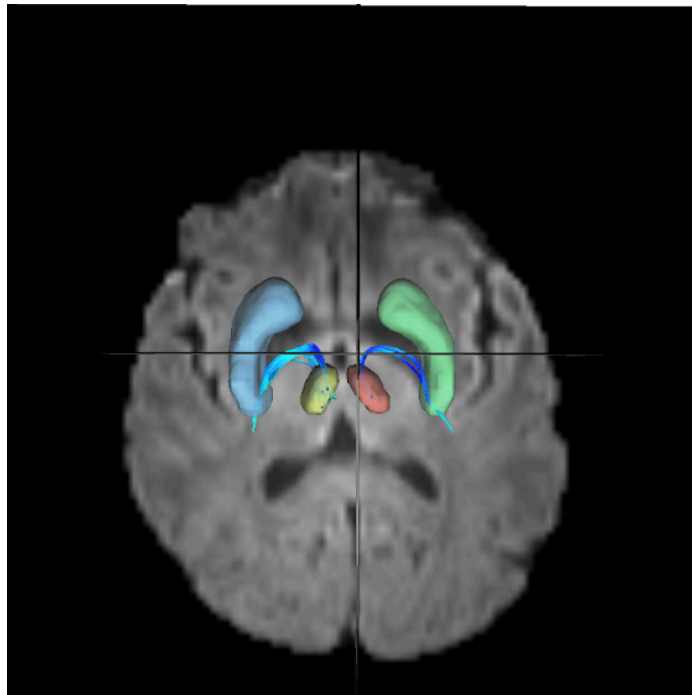


Figura 83 (Font Pròpia): Mapa de la mètrica de difusió difusivitat isotròpica (ISO), solapat amb els tractes generats per al subjecte control 1.

8. Mapa RDI

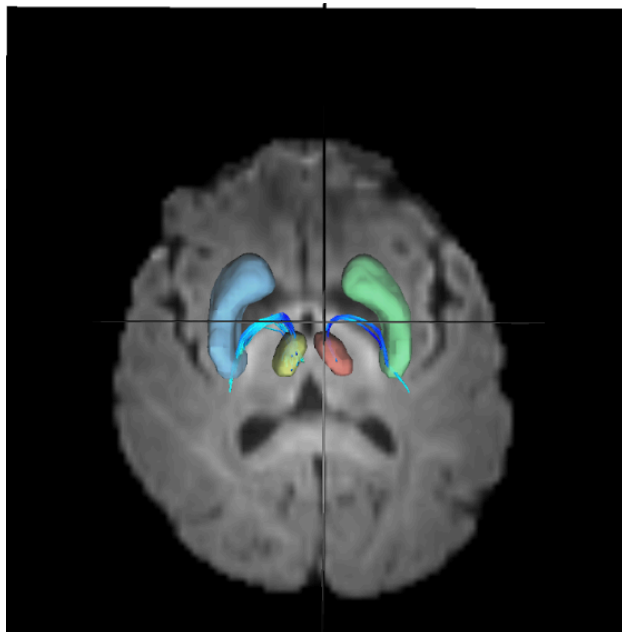


Figura 84 (Font Pròpia): Mapa de la mètrica de difusió restringida (RDI), solapat amb els tractes generats per al subjecte control 1.

Aquests resultats es generen a partir de l'anàlisi de tots els subjectes de l'estudi. L'objectiu principal ha estat assegurar la màxima fiabilitat tant del software com dels resultats obtinguts. En aquest cas, s'ha utilitzat un grup de dades de subjectes controls per verificar si les seves regions cerebrals i les mètriques de difusió segueixen un estàndard normalitzat. Fins ara, no s'ha observat cap afectació, cosa que suggereix que aquest mètode podria ser reproduïble en futurs estudis, com per exemple en l'anàlisi de grups de pacients amb malalties com el Parkinson o l'Alzheimer.

A continuació, presento els diferents conectomes per a cada mètrica de difusió dels 19 subjectes controls. Això permet observar l'estructura de les seves regions cerebrals analitzades i verificar que tots els subjectes presenten un comportament normal per a les 7 mètriques de difusió estudiades: AD, FA, ISO, MD, QA, RD i RDI.

Taula 7-a: Conectoma per als 19 subjectes control, de la mètrica de difusió AD (Veure Versió Completa)

CONTROL 1	CONTROL 2	CONTROL 3	CONTROL 4
CONTROL 5	CONTROL 6	CONTROL 7	CONTROL 8
CONTROL 9	CONTROL 10	CONTROL 11	CONTROL 12
CONTROL 13	CONTROL 14	CONTROL 15	CONTROL 16
CONTROL 17	CONTROL 18	CONTROL 20	

Taula 7-b: Conectoma per als 19 subjectes control, de la mètrica de difusió FA (Veure Versió Completa)

CONTROL 1	CONTROL 2	CONTROL 3	CONTROL 4
CONTROL 5	CONTROL 6	CONTROL 7	CONTROL 8
CONTROL 9	CONTROL 10	CONTROL 11	CONTROL 12
CONTROL 13	CONTROL 14	CONTROL 15	CONTROL 16
CONTROL 17	CONTROL 18	CONTROL 20	

Taula 7-c: Conectoma per als 19 subjectes control, de la mètrica de difusió ISO (Veure Versió Completa)

CONTROL 1	CONTROL 2	CONTROL 3	CONTROL 4
CONTROL 5	CONTROL 6	CONTROL 7	CONTROL 8
CONTROL 9	CONTROL 10	CONTROL 11	CONTROL 12
CONTROL 13	CONTROL 14	CONTROL 15	CONTROL 16
CONTROL 17	CONTROL 18	CONTROL 20	

Taula 7-d: Conectoma per als 19 subjectes control, de la mètrica de difusió MD (Veure Versió Completa)

CONTROL 1	CONTROL 2	CONTROL 3	CONTROL 4
CONTROL 5	CONTROL 6	CONTROL 7	CONTROL 8
CONTROL 9	CONTROL 10	CONTROL 11	CONTROL 12
CONTROL 13	CONTROL 14	CONTROL 15	CONTROL 16

CONTROL 17	CONTROL 18	CONTROL 20	

Taula 7-e: Conectoma per als 19 subjectes control, de la mètrica de difusió QA (Veure Versió Completa)

CONTROL 1	CONTROL 2	CONTROL 3	CONTROL 4
CONTROL 5	CONTROL 6	CONTROL 7	CONTROL 8
CONTROL 9	CONTROL 10	CONTROL 11	CONTROL 12
CONTROL 13	CONTROL 14	CONTROL 15	CONTROL 16
CONTROL 17	CONTROL 18	CONTROL 20	

Taula 7-f: Conectoma per als 19 subjectes control, de la mètrica de difusió RD (Veure Versió Completa)

CONTROL 1	CONTROL 2	CONTROL 3	CONTROL 4
CONTROL 5	CONTROL 6	CONTROL 7	CONTROL 8
CONTROL 9	CONTROL 10	CONTROL 11	CONTROL 12
CONTROL 13	CONTROL 14	CONTROL 15	CONTROL 16
CONTROL 17	CONTROL 18	CONTROL 20	

Taula 7-g: Conectoma per als 19 subjectes control, de la mètrica de difusió RDI (Veure Versió Completa)

CONTROL 1	CONTROL 2	CONTROL 3	CONTROL 4
------------------	------------------	------------------	------------------

CONTROL 5	CONTROL 6	CONTROL 7	CONTROL 8
CONTROL 9	CONTROL 10	CONTROL 11	CONTROL 12
CONTROL 13	CONTROL 14	CONTROL 15	CONTROL 16
CONTROL 17	CONTROL 18	CONTROL 20	

5. Discussió

Els resultats obtinguts en aquest estudi subratllen el potencial de la imatge de difusió com a eina poderosa en l'anàlisi clínica, especialment en l'exploració de diferències entre sexes en relació amb diverses mètriques de difusió cerebral. La creació dels models predictius utilitzats en aquest treball obre la porta a futures anàlisis que podrien aprofundir en com les diferències de sexe influeixen en les malalties neurològiques i en el diagnòstic precís.

Implicacions Científiques dels Resultats

Els resultats obtinguts revelen que les mètriques de difusió cerebral poden variar significativament entre homes i dones. Per exemple, les equacions dels models per a les mètriques de difusió QA, FA, MD, AD, RD, ISO i RDI mostren que les prediccions es comporten de manera diferent segons el sexe, amb canvis en la influència de l'edat sobre les mètriques en homes i dones. Aquestes diferències podrien reflectir variacions biològiques o funcionals que necessiten ser millor enteses per desenvolupar estratègies de diagnòstic i tractament més personalitzades.

Pel que fa al sexe femení, algunes mètriques mostren correlacions significatives, indicant que les variacions en aquestes mètriques es relacionen entre si. Per exemple, MD, AD, i RD estan fortament correlacionades, suggerint que aquests paràmetres poden reflectir canvis similars en l'estructura cerebral. No obstant això, algunes mètriques, com QA i MD, no mostren una relació clara, indicant que no hi ha una associació significativa en aquest conjunt de dades. Les correlacions molt altes, com la correlació entre ISO i RDI ($r = 0,983$), poden indicar una relació gairebé perfecta entre aquestes dues mètriques, suggerint que estan mesurant aspectes molt similars o que podrien estar influenciades per factors comuns.

Pel que fa al sexe masculí, QA, RDI, MD, AD, i RD mostren correlacions significatives, suggerint que aquestes mètriques estan estretament relacionades. La forta correlació entre ISO i RDI ($r = 0,995$) indica una relació gairebé perfecta, suggerint que ambdues mètriques podrien estar mesurant aspectes similars del cervell. Algunes mètriques, com QA i FA, no mostren una relació clara en aquest conjunt de dades, la qual cosa pot indicar que aquestes variables no estan relacionades en el grup de sexe masculí o que la relació és massa feble per detectar-se amb significació estadística.

Aplicacions Potencials i Millores Futures

L'ús de la imatge de difusió en aquest context demostra que és una eina innovadora amb el potencial de millorar l'anàlisi clínica de diverses malalties. La capacitat per observar i modelar les diferències entre sexes i l'impacte de l'edat en les mètriques de difusió obre noves vies per a la investigació en neurociència i medicina. La precisió de les prediccions i la identificació de patrons diferencials entre sexes podrien facilitar la creació de protocols de diagnòstic més acurats i personalitzats.

Limitacions de l'Estudi

Malgrat els resultats prometedors, és important reconèixer les limitacions d'aquest estudi. La mida de la mostra (19 subjectes) és relativament petita, la qual cosa limita la fiabilitat i la generalització dels resultats. Per tal d'augmentar el nivell de confiança i validar els models desenvolupats, seria necessari incloure un nombre més gran de participants. Això permetria una millor representativitat i podria revelar patrons més robustos i generalitzables.

Impacte en la Investigació Mèdica

Els avenços en la imatge de difusió tenen un impacte potencial significatiu en la investigació mèdica, especialment en la identificació precoç de canvis cerebrals associats a diverses condicions neurològiques. A mesura que la tècnica es perfecciona i es validen els models amb més dades, serà possible aplicar aquests models per millorar la detecció i el seguiment de malalties, així com per ajustar els plans de tractament basats en les diferències individuals detectades.

Resolució dels Objectius del Treball

Durant aquest treball, s'han abordat els diferents objectius plantejats mitjançant diverses estratègies i tècniques avançades. A continuació, es detalla com s'han complert aquests objectius:

- **Aplicar tècniques avançades de neuroimatge, amb un focus especial en la Imatge de Tensor de Difusió (DTI), per caracteritzar la microestructura cerebral i la connectivitat de la substància negra i el putamen:** Aquest objectiu s'ha assolit mitjançant l'ús extensiu de DTI per caracteritzar la microestructura i la connectivitat de la Substància Negra i el Putamen. Les dades obtingudes han permès identificar les propietats microestructurals d'aquestes regions cerebrals i han proporcionat informació clau per a la comprensió de la seva connectivitat.
- **Utilitzar la Tractografia per visualitzar i analitzar les vies de connectivitat estructural en les regions cerebrals seleccionades:** La tractografia ha estat una tècnica clau en aquest estudi, permetent la visualització detallada de les vies de connectivitat estructural en les regions d'interès seleccionades. Aquesta tècnica ha facilitat l'exploració i la descripció de les connexions entre aquestes regions, oferint una visió clara de les relacions funcionals i estructurals.
- **Realitzar un anàlisi estadístic exhaustiu de les mètriques de difusió per identificar patrons significatius entre les regions cerebrals estudiades:** Un dels punts forts d'aquest treball ha estat l'anàlisi estadístic detallat de les mètriques de difusió, que ha permès identificar diferències significatives entre les regions cerebrals estudiades. Aquest anàlisi ha estat la base per al desenvolupament d'un

model estadístic robust que, s'ha dissenyat per ser aplicat en futurs estudis amb mostres més àmplies.

6. Conclusions

Després d'analitzar els resultats obtinguts en aquest estudi, es conclou que la imatge de difusió és una eina de gran potencial per a la investigació i el diagnòstic clínic, especialment en l'anàlisi de les diferències entre sexes en les mètriques cerebrals. La creació de models predictius que incloguin variables com el sexe i l'edat representa un avanç significatiu cap a una medicina més personalitzada.

Conclusions sobre el Sexe Femení

Els models predictius desenvolupats mostren, en general, una bona capacitat per predir les mètriques cerebrals en dones, com demostren els residus generalment petits. No obstant això, algunes mètriques presenten errors més grans en determinats casos, cosa que indica la necessitat d'ajustaments addicionals per millorar la precisió del model. Això suggereix que la relació entre l'edat i les mètriques modelades pot ser més complexa del que es preveia inicialment, variant segons la mètrica específica.

Conclusions sobre el Sexe Masculí

En el cas dels homes, els models mostren una variabilitat més gran en els residus, amb errors significatius en algunes mètriques com la QA, FA, AD i RDI. Això suggereix que els models necessiten refinament per ajustar-se millor als valors observats. Tot i així, mètriques com MD i RD ofereixen una major consistència amb residus més petits, indicant una millor adequació per a les dades proporcionades.

Diferències en els Residus

En general, el sexe femení presenta residus més petits en comparació amb els homes, suggerint que els models són més precisos en la predicció de les mètriques cerebrals per a les dones. Per exemple, les mètriques com QA, FA, i MD en dones presenten residus relativament petits i consistents, mentre que en homes, alguns models presenten residus més grans i més variats, indicant prediccions menys precises. Les mètriques AD i RDI són particularment problemàtiques en els models per a homes, amb residus notablement més grans, la qual cosa podria indicar que aquests models necessiten ajustaments per a una millor precisió en aquest grup.

Conclusió General

Aquest treball subratlla la importància de la imatge de difusió com una eina prometedora per a l'anàlisi de les mètriques cerebrals en funció del sexe i l'edat. Els models predictius desenvolupats són un punt de partida valuós per a futurs estudis que podrien millorar la precisió del diagnòstic i personalitzar el tractament de malalties neurològiques. La inclusió

de més subjectes en estudis futurs és essencial per augmentar la robustesa dels models i la seva aplicabilitat clínica, facilitant avenços importants en la investigació científica i mèdica.

L'estudi posa de manifest la necessitat de continuar explorant l'aplicació de la imatge de difusió en diferents contextos clínics, amb la finalitat d'identificar nous biomarcadors cerebrals per a malalties com el Parkinson o l'Alzheimer. A més, el software DSI Studio s'ha demostrat com una eina clau en l'estudi de la tractografia, oferint dades detallades i profundes que són essencials tant per a la investigació com per a la possible aplicació clínica dels models desenvolupats.

Apèndix A

Càlcul de Valors Ponderats de les Mètriques de Difusió en ROIS i Tractes utilitzant Python

Es presenta el codi en Python desenvolupat per calcular els valors ponderats de les mètriques de difusió tant per a les regions d'interès (ROIS), com per als tractes entre la Substància Negra i el Putamen. El procés comença amb l'exportació de les estadístiques per a les regions de la Substància Negra i el Putamen des de DSI Studio. Un cop obtingudes aquestes dades, aquest programa s'encarrega d'estructurar-les en un DataFrame, on les files representen els subjectes i les columnes les mètriques i les dades d'interès. Aquest és l'objectiu principal per al qual s'ha creat el programa, a més de facilitar el càlcul de la ponderació de les mètriques.

El codi que es mostra a continuació permet afegir i organitzar les dades de cada subjecte en un DataFrame. Una vegada estructurat el DataFrame amb totes les dades de les mètriques dels subjectes, es calcula la ponderació per a cada mètrica i, finalment, s'exporten els resultats a un fitxer Excel per tal de realitzar l'anàlisi estadístic. Cal destacar que aquest codi és aplicable a les ROIS, mentre que el codi que segueix està destinat a l'anàlisi estadística dels tractes.

A més, aquest codi també calcula la matriu de correlació per a les 10 mètriques de difusió tant en les ROIS com en els tractes, proporcionant una visió gràfica de les relacions entre aquestes mètriques. Aquesta matriu de correlació és especialment útil per identificar les associacions entre les diferents mesures de difusió en les regions analitzades.

Per facilitar l'organització i la comprensió del procés, el codi està estructurat en blocs dins de Google Colab, una eina que permet treballar de manera modular i visualment ordenada. Aquesta organització per blocs no només ajuda a mantenir el codi clar i manejable, sinó que també facilita la depuració i la modificació del codi segons les necessitats específiques del projecte.

Finalment, després de comparar els resultats de les mètriques ponderades obtingudes amb el programa amb els càlculs manuals, s'ha confirmat que el programa, tant per les ROIS

com pels tractes, realitza els càlculs de manera correcta i precisa. A més, l'estructuració en blocs ha demostrat ser molt eficient per debugar i localitzar possibles errors, ja que tot està més ben organitzat i accessible.

Les fórmules que han estat utilitzades en cada cas per calcular els valors de les ponderacions per a les mètriques de difusió són les següents:

Fórmula per a les estadístiques generades de les quatre regions d'interès (ROIS), que són Substància Negra Esquerra, Dreta i Putamen Esquerre, Dret:

$$\text{Valor Ponderat Mètrica} = \frac{(\text{Valor Mètrica ROI Esquerra} \cdot \text{Volum Esquerra ROI}) + (\text{Valor Mètrica ROI Dreta} \cdot \text{Volum Dreta ROI})}{(\text{Volum ROI Esquerra} + \text{Volum ROI Dreta})} \quad (62)$$

Exemple Pràctic, cas de la mètrica Anisotropia Fraccional (FA) en la Substància Negra (SN):

$$\text{Valor Ponderat Mètrica} = \frac{(\text{Valor FA en la ROI esquerra} \cdot \text{Volum ROI esquerra}) + (\text{Valor FA en la ROI dreta} \cdot \text{Volum ROI dreta})}{(\text{Volum ROI esquerra} + \text{Volum ROI dreta})} \quad (63)$$

Fórmula per a les estadístiques generades dels tractes entre la Substància Negra (SN) i el Putamen (P):

$$\text{Valor Ponderat Mètrica} = \frac{(\text{Valor Mètrica Tractes Esquerra} \cdot \text{Volum Esquerra Tractes}) + (\text{Valor Mètrica Tractes Dreta} \cdot \text{Volum Dreta Dreta})}{(\text{Volum ROI Esquerra} + \text{Volum ROI Dreta})} \quad (64)$$

Exemple Pràctic, cas de la mètrica Anisotropia Fraccional (FA) en els tractes entre la Substància Negra (SN) i el Putamen (P):

$$\text{Valor Ponderat Mètrica} = \frac{(\text{Valor FA tractes esquerra} \cdot \text{Volum tractes esquerra}) + (\text{Valor FA en tractes dreta} \cdot \text{Volum tractes dreta})}{(\text{Volum tractes esquerra} + \text{Volum tractes dreta})} \quad (65)$$

A continuació, mostro els codis utilitzats en cada cas:

Codi Python ROIS

BLOC 1

```
!pip install pyspark
!pip install -U -q PyDrive
!apt install openjdk-8-jdk-headless -qq
import os
os.environ["JAVA_HOME"] = "/usr/lib/jvm/java-8-openjdk-amd64"
```

BLOC 2

```
from pydrive.auth import GoogleAuth
from pydrive.drive import GoogleDrive
from google.colab import auth
from oauth2client.client import GoogleCredentials

# Authenticate and create the PyDrive client
auth.authenticate_user()
```

```

gauth = GoogleAuth()
gauth.credentials = GoogleCredentials.get_application_default()
drive = GoogleDrive(gauth)

```

BLOC 3

```

import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
%matplotlib inline
import pyspark
from pyspark.sql import *
from pyspark.sql.types import *
from pyspark.sql.functions import *
from pyspark import SparkContext, SparkConf

```

BLOC 4

```

# create the Spark Session
spark = SparkSession.builder.getOrCreate()

```

```

# create the Spark Context
sc = spark.sparkContext

```

BLOC 5

```

spark

```

BLOC 6

```

import pandas as pd
import glob
import os

# Defineixo el directori que conté els fitxers CSV
csv_dir = '/content/Metrics'

# Verifico que el directori existeix i conté fitxers
if not os.path.exists(csv_dir):
    print(f"No existeix el directori {csv_dir}.")
else:
    csv_files = sorted(glob.glob(os.path.join(csv_dir, "*.csv")))
    # Verifico quants fitxers CSV s'han trobat
    print(f"He trobat {len(csv_files)} fitxers CSV.")

    if len(csv_files) == 0:
        print("No s'han trobat fitxers CSV. Si us plau, revisa el directori i els noms dels fitxers.")
    else:
        # Limito als primers 30 fitxers CSV
        csv_files = csv_files[:30] # Modificar si el número total de fitxers supera els 30 casos

        # Llista per emmagatzemar els DataFrames dels fitxers CSV
        dfs = []

        for file in csv_files:

```

```

try:
    # Llegeixo cada fitxer CSV i emmagatzemo el seu DataFrame
    df = pd.read_csv(file)
    dfs.append(df)
except pd.errors.ParserError as e:
    print(f"Error en analitzar {file}: {e}")
except Exception as e:
    print(f"Ha passat un error en llegir {file}: {e}")

# Combino els DataFrames en un sol
combined_df = pd.concat(dfs, ignore_index=True)

# Guardo el DataFrame combinat en un fitxer CSV
output_csv = '/content/combined_data.csv'
combined_df.to_csv(output_csv, index=False)
print(f"DataFrame combinat guardat a {output_csv}")

```

BLOC 7

```

import pandas as pd

# Llegeix el fitxer CSV amb les dades combinades
combined_data_file = '/content/combined_data.csv'
combined_df = pd.read_csv(combined_data_file, decimal=',') # El paràmetre
decimal ja està establert a ','

# Llista per emmagatzemar les dades transformades
transformed_data = []

# Itera sobre les files del DataFrame combinat
for i in range(0, len(combined_df), 50):
    # Obté les dades corresponents al pacient actual
    patient_data = combined_df.iloc[i:i+50]

    # Crea un diccionari per emmagatzemar les dades del pacient
    patient_dict = {'Name': f"ID_{i // 50 + 1}"}

    # Itera sobre les files del pacient actual
    for _, row in patient_data.iterrows():
        # Obté el nom de la mètrica i els seus valors
        metric_name = row['Name']
        substantia_nigra_left =
float(row['Substantia_Nigra_Left'].replace(',', '.')) # Substitueix ',' per
'.'
        substantia_nigra_right =
float(row['Substantia_Nigra_Right'].replace(',', '.')) # Substitueix ',' per
'.'
        putamen_left = float(row['Putamen_Left'].replace(',', '.')) #
Substitueix ',' per '.'
        putamen_right = float(row['Putamen_Right'].replace(',', '.')) #
Substitueix ',' per '.'

    # Afegeix les mètriques al diccionari de dades del pacient

```

```

        patient_dict[f'{metric_name}_Substantia_Nigra_Left'] =
substantia_nigra_left
        patient_dict[f'{metric_name}_Substantia_Nigra_Right'] =
substantia_nigra_right
        patient_dict[f'{metric_name}_Putamen_Left'] = putamen_left
        patient_dict[f'{metric_name}_Putamen_Right'] = putamen_right

    # Afegeix les dades del pacient al resultat final
    transformed_data.append(patient_dict)

# Crea un DataFrame amb les dades transformades
transformed_df = pd.DataFrame(transformed_data)

# Guarda el DataFrame transformades en un fitxer CSV
transformed_csv_file = '/content/transformed_data.csv'
transformed_df.to_csv(transformed_csv_file, index=False)
print(f"DataFrame transformada guardada a {transformed_csv_file}")

# Guarda el DataFrame transformades en un fitxer Excel
transformed_excel_file = '/content/transformed_data.xlsx'
transformed_df.to_excel(transformed_excel_file, index=False)
print(f"DataFrame transformada guardada a {transformed_excel_file}")

```

BLOC 8

```

import pandas as pd

# Llegeix el fitxer CSV amb les dades transformades
transformed_data_file = '/content/transformed_data.csv'
transformed_df = pd.read_csv(transformed_data_file)

# Imprimeix els noms de les columnes per verificar
print(transformed_df.columns)

# Llista per emmagatzemar les dades transformades amb ponderació
weighted_data = []

# Itera sobre cada pacient en el fitxer
for i in range(len(transformed_df)):
    # Obté les dades del pacient actual
    patient_row = transformed_df.iloc[i]

    # Crea un diccionari per emmagatzemar les dades ponderades del pacient
    weighted_dict = {'Name': patient_row['Name']}

    # Itera sobre les mètriques per a Substantia Nigra i Putamen
    regions = ['Substantia_Nigra', 'Putamen']
    metrics_base = [
        'qa', 'dti_fa', 'md', 'ad', 'rd', 'iso', 'rdi',
        'nrndi02L', 'nrndi04L', 'nrndi06L'
    ]

    for region in regions:
        for metric_base in metrics_base:

```

```

metric_left = f'{metric_base}_{region}_Left'
metric_right = f'{metric_base}_{region}_Right'

# Determina els noms exactes de les columnes de volum
volume_left_col = f'volume (mm^3)_{region}_Left'
volume_right_col = f'volume (mm^3)_{region}_Right'

# Verifica que les columnes de volum existeixin
if volume_left_col in patient_row and volume_right_col in
patient_row:
    # Obté els valors de la mètrica per al pacient actual
    left_value = patient_row[metric_left]
    right_value = patient_row[metric_right]

    # Calcula la ponderació per a la mètrica actual
    volume_left = patient_row[volume_left_col]
    volume_right = patient_row[volume_right_col]
    weighted_value = ((left_value * volume_left) + (right_value
* volume_right)) / (volume_left + volume_right)

    # Afegeix els valors al diccionari de dades ponderades del
pacient
    weighted_dict[f'{metric_base}_{region}_Left_Value'] =
left_value
    weighted_dict[f'{metric_base}_{region}_Right_Value'] =
right_value

    weighted_dict[f'{metric_base}_{region}_Total_Weighted_Value'] =
weighted_value

    # Afegeix les dades ponderades del pacient al resultat final
    weighted_data.append(weighted_dict)

# Crea un DataFrame amb les dades ponderades
weighted_df = pd.DataFrame(weighted_data)

# Mostra el DataFrame ponderat
print(weighted_df)

# Guarda el DataFrame ponderat en un fitxer CSV
transformedweighted_csv_file = '/content/weighted_data.csv'
weighted_df.to_csv(transformedweighted_csv_file, index=False)
print(f"DataFrame ponderat guardat a {transformedweighted_csv_file}")

# Guarda el DataFrame ponderat en un fitxer Excel
transformedweighted_excel_file = '/content/weighted_data.xlsx'
weighted_df.to_excel(transformedweighted_excel_file, index=False)
print(f"DataFrame ponderat guardat a {transformedweighted_excel_file}")

```

BLOC 9

```

import pandas as pd
import seaborn as sns
import matplotlib.pyplot as plt

```

```

from scipy.stats import pearsonr

# Carrega el fitxer CSV amb les mètriques ponderades
weighted_data_file = 'weighted_data.csv'
df = pd.read_csv(weighted_data_file)

# Selecciona només les columnes que contenen '_Total_Weighted_Value'
weighted_columns = [col for col in df.columns if '_Total_Weighted_Value' in col]

# Filtra les columnes per regió
substantia_nigra_columns = [col for col in weighted_columns if
'Substantia_Nigra' in col]
putamen_columns = [col for col in weighted_columns if 'Putamen' in col]
# Crea DataFrames per a cada regió
df_substantia_nigra = df[substantia_nigra_columns]
df_putamen = df[putamen_columns]

# Calcula la correlació de Pearson entre les mètriques per a cada regió
def plot_correlation_matrix(df_numeric, title):
    plt.figure(figsize=(12, 10))
    sns.heatmap(df_numeric.corr(), annot=True, cmap='coolwarm', fmt=".2f",
vmin=0, vmax=1)
    plt.title(title)
    plt.show()

# Representar la matriu de correlació per a Substantia Nigra
plot_correlation_matrix(df_substantia_nigra, 'Matriu de Correlació de
Pearson per a Substantia Nigra')

# Representar la matriu de correlació per a Putamen
plot_correlation_matrix(df_putamen, 'Matriu de Correlació de Pearson per a
Putamen')

```

Codi Python Tractes

BLOC 1

```

!pip install pyspark
!pip install -U -q PyDrive
!apt install openjdk-8-jdk-headless -qq
import os
os.environ["JAVA_HOME"] = "/usr/lib/jvm/java-8-openjdk-amd64"

```

BLOC 2

```

from pydrive.auth import GoogleAuth
from pydrive.drive import GoogleDrive
from google.colab import auth
from oauth2client.client import GoogleCredentials

# Authenticate and create the PyDrive client
auth.authenticate_user()
gauth = GoogleAuth()

```

```
gauth.credentials = GoogleCredentials.get_application_default()
drive = GoogleDrive(gauth)
```

BLOC 3

```
import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
%matplotlib inline
```

```
import pyspark
from pyspark.sql import *
from pyspark.sql.types import *
from pyspark.sql.functions import *
from pyspark import SparkContext, SparkConf
```

BLOC 4

```
# crea la Sessió de Spark
spark = SparkSession.builder.getOrCreate()
```

```
# crea el Context de Spark
sc = spark.sparkContext
```

BLOC 5

```
spark
```

BLOC 6

```
import pandas as pd
import glob
import os
```

```
# Defineixo el directori que conté els fitxers CSV
csv_dir = '/content/Metrics'
```

```
# Verifico que el directori existeix i conté fitxers
```

```
if not os.path.exists(csv_dir):
    print(f"No existeix el directori {csv_dir}.")
```

```
else:
```

```
    csv_files = sorted(glob.glob(os.path.join(csv_dir, "*.csv")))
```

```
    # Verifico quants fitxers CSV s'han trobat
```

```
    print(f"He trobat {len(csv_files)} fitxers CSV.")
```

```
    if len(csv_files) == 0:
```

```
        print("No s'han trobat fitxers CSV. Si us plau, revisa el directori  
i els noms dels fitxers.")
```

```
    else:
```

```
        # Limito als primers 30 fitxers CSV
```

```
        csv_files = csv_files[:30] # Modificar si el nombre total de  
fitxers supera els 30 casos
```

```
        # Llista per emmagatzemar els DataFrames dels fitxers CSV
```

```
        dfs = []
```

```
        for file in csv_files:
```

```
            try:
```

```

        # Llegeixo cada fitxer CSV i emmagatzemo el seu DataFrame
        df = pd.read_csv(file)
        dfs.append(df)
    except pd.errors.ParserError as e:
        print(f"Error en analitzar {file}: {e}")
    except Exception as e:
        print(f"Ha passat un error en llegir {file}: {e}")

# Combino els DataFrames en un de sol
combined_df = pd.concat(dfs, ignore_index=True)

# Guardo el DataFrame combinat en un fitxer CSV
output_csv = '/content/combined_data.csv'
combined_df.to_csv(output_csv, index=False)
print(f"DataFrame combinat guardat a {output_csv}")

```

BLOC 7

```

import pandas as pd

# Llegeix el fitxer CSV amb les dades combinades
combined_data_file = '/content/combined_data.csv'
combined_df = pd.read_csv(combined_data_file, decimal=',')

# Llista per emmagatzemar les dades transformades
transformed_data = []

# Itera sobre les files del DataFrame combinat en passos de 29 files
for i in range(0, len(combined_df), 29):
    # Obté les dades corresponents al pacient actual
    patient_data = combined_df.iloc[i:i+29]

    # Depuració: imprimeix les primeres files per verificar les dades
    print(f"Processant pacient ID_{i // 29 + 1}")
    print(patient_data.head())

    # Crea un diccionari per emmagatzemar les dades del pacient
    patient_dict = {'Name': f"ID_{i // 29 + 1}"} # Modificat per numerar
    pacients adequadament

    # Itera sobre les files del pacient actual
    for _, row in patient_data.iterrows():
        # Obté el nom de la mètrica i els seus valors
        metric_name = row['Tract Name']

        # Maneja els valors de manera segura, substituint possibles comes
        per punts i convertint a float
        try:
            substantia_nigra_left_putamen_left =
float(row['SNL_PL'].replace(',', '.', ''))
            substantia_nigra_right_putamen_right =
float(row['SNR_PR'].replace(',', '.', ''))
        except ValueError:

```

```

        substantia_nigra_left_putamen_left = None # O qualsevol valor
predeterminat si la conversió falla
        substantia_nigra_right_putamen_right = None # O qualsevol
valor predeterminat si la conversió falla

        # Afegeix les mètriques al diccionari de dades del pacient
        patient_dict[f'{metric_name}_SNL_PL'] =
substantia_nigra_left_putamen_left
        patient_dict[f'{metric_name}_SNR_PR'] =
substantia_nigra_right_putamen_right

        # Si és necessari, potser vols també controlar el cas especial del
0
        if substantia_nigra_left_putamen_left == 0:
            print(f"Zero detectat en SNL_PL per {metric_name} en pacient {i
// 29 + 1}")
        if substantia_nigra_right_putamen_right == 0:
            print(f"Zero detectat en SNR_PR per {metric_name} en pacient {i
// 29 + 1}")

        # Afegeix les dades del pacient al resultat final
        transformed_data.append(patient_dict)

# Crea un DataFrame amb les dades transformades
transformed_df = pd.DataFrame(transformed_data)

# Guarda el DataFrame transformades en un fitxer CSV
transformed_csv_file = '/content/transformed_data.csv'
transformed_df.to_csv(transformed_csv_file, index=False)
print(f"DataFrame transformada guardada a {transformed_csv_file}")

# Guarda el DataFrame transformades en un fitxer Excel
transformed_excel_file = '/content/transformed_data.xlsx'
transformed_df.to_excel(transformed_excel_file, index=False)
print(f"DataFrame transformada guardada a {transformed_excel_file}")

```

BLOC 8

```

import pandas as pd

# Llegeix el fitxer CSV amb les dades transformades
transformed_data_file = '/content/transformed_data.csv'
transformed_df = pd.read_csv(transformed_data_file)

# Llista per emmagatzemar les dades ponderades
weighted_data = []

# Itera sobre cada pacient en el fitxer
for index, patient_row in transformed_df.iterrows():
    # Crea un diccionari per emmagatzemar les dades ponderades del pacient
    weighted_dict = {'Name': patient_row['Name']}

    # Itera sobre les mètriques per a Substantia Nigra i Putamen
    metrics_base = [

```

```

'qa', 'dti_fa', 'md', 'ad', 'rd', 'iso', 'rdi',
'nrdi02L', 'nrdi04L', 'nrdi06L'
]

for metric_base in metrics_base:
    # Obté els noms de columna per a les mètriques i volums
    metric_snl_col = f'{metric_base}_SNL_PL'
    metric_snr_col = f'{metric_base}_SNR_PR'
    volume_snl_col = f'total volume(mm^3)_SNL_PL'
    volume_snr_col = f'total volume(mm^3)_SNR_PR'

    # Verifica que les columnes existeixin
    if all(col in patient_row for col in [metric_snl_col,
metric_snr_col, volume_snl_col, volume_snr_col]):
        # Obté els valors necessaris i maneja possibles NaN
        metric_snl_value = patient_row[metric_snl_col]
        metric_snr_value = patient_row[metric_snr_col]
        volume_snl_value = patient_row[volume_snl_col]
        volume_snr_value = patient_row[volume_snr_col]

        # Calcula el valor ponderat per a SNL_PL
        if volume_snl_value > 0:
            weighted_snl = metric_snl_value * volume_snl_value
        else:
            weighted_snl = None # O podries usar `float('nan')`

        # Calcula el valor ponderat per a SNR_PR
        if volume_snr_value > 0:
            weighted_snr = metric_snr_value * volume_snr_value
        else:
            weighted_snr = None # O podries usar `float('nan')`

        # Calcula el valor total ponderat combinant ambdós volums
        if volume_snl_value + volume_snr_value > 0:
            total_weighted = (weighted_snl + weighted_snr) /
(volume_snl_value + volume_snr_value)
        else:
            total_weighted = None # O podries usar `float('nan')`

        # Afegeix els valors al diccionari de dades ponderades del
pacient
        weighted_dict[f'{metric_base}_SNL_PL_Weighted'] = weighted_snl
        weighted_dict[f'{metric_base}_SNR_PR_Weighted'] = weighted_snr
        weighted_dict[f'{metric_base}_SN_P_Total_Weighted_Value'] =
total_weighted

        # Afegeix les dades ponderades del pacient al resultat final
        weighted_data.append(weighted_dict)

# Crea un DataFrame amb les dades ponderades
weighted_df = pd.DataFrame(weighted_data)

# Mostra el DataFrame ponderat

```

```

print(weighted_df)

# Desa el DataFrame ponderat en un fitxer CSV
transformedweighted_csv_file = '/content/weighted_data.csv'
weighted_df.to_csv(transformedweighted_csv_file, index=False)
print(f"DataFrame ponderat desat a {transformedweighted_csv_file}")

# Desa el DataFrame ponderat en un fitxer Excel
transformedweighted_excel_file = '/content/weighted_data.xlsx'
weighted_df.to_excel(transformedweighted_excel_file, index=False)
print(f"DataFrame ponderat desat a {transformedweighted_excel_file}")

```

BLOC 9

```

import pandas as pd
import seaborn as sns
import matplotlib.pyplot as plt
from scipy.stats import pearsonr

# Carregar el fitxer CSV amb les mètriques ponderades
weighted_data_file = 'weighted_data.csv'
df = pd.read_csv(weighted_data_file)

# Seleccionar només les columnes que contenen '_Total_Weighted_Value'
weighted_columns = [col for col in df.columns if '_Total_Weighted_Value' in col]

# Crear un nou DataFrame només amb les columnes seleccionades
df_numeric = df[weighted_columns]

# Calcular la correlació de Pearson entre les mètriques
correlation_values = {}
for column1 in df_numeric.columns:
    for column2 in df_numeric.columns:
        if column1 != column2:
            correlation = pearsonr(df_numeric[column1],
df_numeric[column2])[0]
            correlation_values[(column1, column2)] = correlation

# Configurar la mida del gràfic
plt.figure(figsize=(12, 10))

# Crear el mapa de calor de la correlació de Pearson
sns.heatmap(df_numeric.corr(), annot=True, cmap='coolwarm', fmt=".2f",
vmin=0, vmax=1) # Afegits vmin i vmax

# Afegir títol
plt.title('Matriz de Correlació de Pearson entre Mètriques Ponderades
Totals')

# Mostrar el gràfic
plt.show()

```


Bibliografía

- [1] Dong, Q., Welsh, R. C., Chenevert, T. L., Carlos, R. C., Maly-Sundgren, P., Gomez-Hassan, D. M., & Mukherji, S. K. (2004). Clinical Applications of Diffusion Tensor Imaging. In *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (Vol. 19, Issue 1, pp. 6–18). <https://doi.org/10.1002/jmri.10424>
- [2] Bases físicas de la IRM”, Desgrez Editorial Masson, 1991
- [3] “Medical imaging physics”, Hende, Editorial WileyLiss, 2002. Capítulos 23-25
- [4] Magnetic Resonance Imaging. Principles, Methods, and Techniques. Visuals for Exploring and Discussion. <http://www.sprawls.org/resources/MRIvisuals>
- [5] Bihan, D. L. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(6), 469-480. <https://doi.org/10.1038/nrn1119>
- [6] Tractografía por tensor de difusión y su aplicación a la neurocirugía - Unidad de Neurocirugía RGS. (n.d.). Retrieved July 29, 2024, from <https://neurorgs.net/docencia/sesiones-residentes/tractografia-por-tensor-de-difusion-y-su-aplicacion-a-la-neurocirugia/>
- [7] A. L. Alexander, J. E. Lee, M. Lazar, and A. S. Field. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3):316–329, July 2007.
- [8] Duque, A., Roa, E., & Castedo, J. (2008). Anatomía de la sustancia blanca mediante tractografía por tensor de difusión. *Radiología*, 50(2), 99-111. [https://doi.org/10.1016/s0033-8338\(08\)71944-1](https://doi.org/10.1016/s0033-8338(08)71944-1)
- [9] C. G. Koay, L. C. Chang, J. D. Carew, C. Pierpaoli, and P. J. Basser. A unifying theoretical and algorithmic framework for least squares methods of estimation in diffusion tensor imaging. *Journal of magnetic resonance* (San Diego, Calif.:1997), 182(1):115–125, Sept. 2006.
- [10] D. S. Tuch. Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(6):1358–1372, Dec. 2004.
- [11] Yeh, F.-C., Jay Wedeen, V., & Isaac Tseng, W.-Y. (2010). Generalized q-Sampling Imaging. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, 29(9). <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2045126>
- [12] Jin, Z., Bao, Y., Wang, Y., Li, Z., Zheng, X., Long, S., & Wang, Y. (2019). Differences between generalized Q-sampling imaging and diffusion tensor imaging in visualization of crossing neural fibers in the brain. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 41(9), 1019–1028. <https://doi.org/10.1007/S00276-019-02264-1/FIGURES/6>
- [13] How to interpret dMRI metrics. (s. f.). DSI Studio Documentation. https://dsi-studio.labsolver.org/doc/how_to_interpret_dmri.html
- [14] Yeh, F., Verstynen, T. D., Wang, Y., Fernández-Miranda, J. C., & Tseng, W. I. (2013). Deterministic Diffusion Fiber Tracking Improved by Quantitative Anisotropy. *PLoS ONE*, 8(11), e80713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080713>
- [15] Quantitative DTI Measures | Radiology Key. (n.d.). Retrieved May 20, 2024, from <https://radiologykey.com/quantitative-dti-measures/#FPa1>
- [16] Medicus, H., & Medicus, H. (2024, 12 marzo). ¿Qué es la tractografía por resonancia magnética? *Homo medicus*. <https://homomedicus.com/que-es-la-tractografia-por-resonancia-magnetica/>
- [17] Step T3 whole brain fiber tracking. (s. f.). DSI Studio Documentation. https://dsi-studio.labsolver.org/doc/gui_t3_whole_brain.html
- [18] Revista Fronteras en Medicina. (s. f.). <https://www.revistafronteras.com.ar/contenido/art.php?recordID=MjIxOQ==>
- [19] Purves D, et al. *Invitación a la neurociencia*. Buenos Aires: Editorial Médica Paramericana, 2001.

- [20] Citations. (s. f.). DSI Studio Documentation. <https://dsi-studio.labsolver.org>
- [21] IBM SPSS Statistics. (s. f.). <https://www.ibm.com/es-es/products/spss-statistics>
- [22] Google Colab. (s. f.). Colab.google. colab.google. <https://colab.google/>
- [23] ICBM 152 linear. (s. f.). McConnell Brain Imaging Centre. <https://www.mcgill.ca/bic/software/tools-data-analysis/anatomical-mri/atlas/icbm152lin>
- [24] 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. (Cited on page 7.)
- [25] TBSS #4: topup and eddy — Andy’s Brain Book 1.0 documentation. (s. f.). https://andysbrainbook.readthedocs.io/en/latest/TBSS/TBSS_Course/TBSS_04_TopUpEddy.html
- [26] eddy - FslWiki. (n.d.). Retrieved May 20, 2024, from <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/eddy>
- [27] Reconstruction. (s. f.). DSI Studio Documentation. https://dsi-studio.labsolver.org/doc/gui_t2.html
- [28] J. A. Lotterie and I. Berry. Fiber tracking on the phantom dataset by using sisyph software. *NeuroImage*, pages 1–4, 2009.
- [29] Figley, C. R., Uddin, M. N., Wong, K., Kornelsen, J., Puig, J., & Figley, T. D. (2022). Potential Pitfalls of Using Fractional Anisotropy, Axial Diffusivity, and Radial Diffusivity as Biomarkers of Cerebral White Matter Microstructure. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 15). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.799576>
- [30] Pop, M., & Stefu, N. (2020). Diffusion Magnetic Resonance Imaging with Applications to Cardiac Muscle: Short Review. *Annals of West University of Timisoara - Physics*, 62(1), 108–119. <https://doi.org/10.2478/awutp-2020-0007>
- [31] Graham, M. S., Drobnyak, I., & Zhang, H. (2016). Realistic simulation of artefacts in diffusion MRI for validating post-processing correction techniques. *NeuroImage*, 125, 1079–1094. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.006>
- [32] Schouten, T. M., Koini, M., de Vos, F., Seiler, S., van der Grond, J., Lechner, A., Hafkemeijer, A., Möller, C., Schmidt, R., de Rooij, M., & Rombouts, S. A. R. B. (2016). Combining anatomical, diffusion, and resting state functional magnetic resonance imaging for individual classification of mild and moderate Alzheimer’s disease. *NeuroImage: Clinical*, 11, 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.002>
- [33] Nir, T. M., Jahanshad, N., Villalon-Reina, J. E., Toga, A. W., Jack, C. R., Weiner, M. W., & Thompson, P. M. (2013). Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer’s disease, MCI, and normal aging. *NeuroImage: Clinical*, 3, 180–195. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.07.006>
- [34] Yeh, F. C., Verstynen, T. D., Wang, Y., Fernández-Miranda, J. C., & Tseng, W. Y. I. (2013). Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy. *PLoS ONE*, 8(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080713>
- [35] Yeh, F. C. (2020). Shape analysis of the human association pathways. *NeuroImage*, 223. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117329>
- [36] Vitali, P., Pan, M. I., Palesi, F., Germani, G., Faggioli, A., Anzalone, N., Francaviglia, P., Minafra, B., Zangaglia, R., Pacchetti, C., & Wheeler-Kingshott, C. A. M. G. (2020). Substantia Nigra Volumetry with 3-T MRI in de Novo and Advanced Parkinson Disease. *Radiology*, 296(2), 401–410. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191235>
- [37] Zhang, Y., Michel-Herve Larcher, K., Mistic, B., & Dagher, A. (n.d.). Anatomical and functional organization of the human substantia nigra and its connections. <https://doi.org/10.7554/eLife.26653.001>
- [38] Giordano, G. M., Pezzella, P., Giuliani, L., Fazio, L., Mucci, A., Perrottelli, A., Blasi, G., Amore, M., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., & Galderisi, S. (2023). Resting-State Brain Activity Dysfunctions in Schizophrenia and Their Associations with Negative Symptom Domains: An fMRI Study. *Brain Sciences*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/brainsci13010083>

- [39] Ziegler, E., Rouillard, M., André, E., Coolen, T., Stender, J., Balteau, E., Phillips, C., & Garraux, G. (2014). Mapping track density changes in nigrostriatal and extranigral pathways in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 99, 498–508. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.033>
- [40] Feraco, P., Gagliardo, C., Tona, G. la, Bruno, E., D'angelo, C., Marrale, M., Poggio, A. del, Malaguti, M. C., Geraci, L., Baschi, R., Petralia, B., Midiri, M., & Monastero, R. (2021). brain sciences Imaging of Substantia Nigra in Parkinson's Disease: A Narrative Review. <https://doi.org/10.3390/brainsci>
- [41] Jin, Z., Bao, Y., Wang, Y., Li, Z., Zheng, X., Long, S., & Wang, Y. (2019). Differences between generalized Q-sampling imaging and diffusion tensor imaging in visualization of crossing neural fibers in the brain. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 41(9), 1019–1028. <https://doi.org/10.1007/S00276-019-02264-1/FIGURES/6>
- [42] Zhang, Y., Du, G., Lenfeldt, N., Hori, M., Caligiuri, M. E., Bergamino, M., Keeling, E. G., Mishra, V. R., Stokes, A. M., & Walsh, R. R. (2020). Assessing White Matter Pathology in Early-Stage Parkinson Disease Using Diffusion MRI: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology* | www.frontiersin.org, 1, 314. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00314>
- [43] Weiss, N., Galanaud, D., Carpentier, A., Naccache, L., & Puybasset, L. (2007). Clinical review: Prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. In *Critical Care* (Vol. 11, Issue 5). <https://doi.org/10.1186/cc6107>
- [44] le Bihan, D., Poupon, C., Amadon, A., & Lethimonnier, F. (2006). Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. In *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (Vol. 24, Issue 3, pp. 478–488). <https://doi.org/10.1002/jmri.20683>
- [45] Tractografía por tensor de difusión y su aplicación a la neurocirugía - Unidad de Neurocirugía RGS. (n.d.). Retrieved July 29, 2024, from <https://neurorgs.net/docencia/sesiones-residentes/tractografia-por-tensor-de-difusion-y-su-aplicacion-a-la-neurocirugia/>
- [46] Circos Table Viewer - Circular Visualization of Tabular Data // with Circos - Circular Genome Data Visualization. (n.d.). Retrieved September 3, 2024, from <https://mk.bcgsc.ca/tableviewer/docs/>