



Universidad
Carlos III de Madrid

Trabajo Fin de Grado

**Herramienta basada en Matlab para la
realización y análisis de estudios
estructurales y funcionales a partir de
imágenes de resonancia magnética**

Belén Tellado Vázquez

Grado en Ingeniería de Sistemas Audiovisuales

Tutora: Vanessa Gómez Verdejo

Resumen

La Neuroimagen es un conjunto de técnicas de la especialidad médica de la Neurología que obtienen y analizan imágenes de los órganos y tejidos del sistema nervioso.

Una de las técnicas de la Neuroimagen es la imagen por resonancia magnética. En este trabajo fin de grado se trabajará con dos tipos de imágenes por resonancia magnética cerebrales: La resonancia magnética estructural, que obtiene información sobre su estructura y composición, y, la resonancia magnética funcional (fMRI) que permite mostrar en imágenes las regiones que ejecutan una tarea determinada, y, a partir de su postprocesado, obtener el mapa de activación cerebral que indica qué zona está relacionada con una determinada tarea, aplicando métodos estadísticos a una secuencia de imágenes fMRI, obtenidas mientras el sujeto del experimento está realizando la tarea en cuestión.

En este trabajo se ha desarrollado una interfaz en MATLAB para la realización de estudios estructurales y funcionales mediante imágenes de resonancia magnética de una forma sencilla, sin necesidad de conocimientos en el campo de la neurología.

Esta herramienta permite el cálculo y representación de mapas de activación cerebrales (estudio funcional) basados en series temporales de imágenes fMRI en 2D mediante dos procedimientos estadísticos distintos: uno basado en la estimación de la información mutua mediante la densidad de probabilidad de Parzen, y otro basado en el criterio de independencia HSIC (Hilbert-Schmidt Independence Criterion). También permite representar imágenes estructurales del cerebro (estudio estructural). Una imagen estructural es una de las imágenes de resonancia magnética que forman un experimento.

La interfaz proporciona funcionalidad para analizar los resultados obtenidos mediante dos atlas cerebrales (el atlas de Áreas de Brodmann y el Automated Anatomical Atlas) que identifican la región a la que pertenece un punto de interés seleccionado por el usuario tanto en la imagen del mapa de activación como en una imagen estructural, además de permitir obtener diferentes vistas (axial, coronal y sagital) centradas en el punto seleccionado.

*"Es del cerebro y únicamente de él,
de donde surgen los placeres,
las alegrías, la risa y las bromas,
y también el dolor y el duelo."*
Hipócrates

Índice general

1. Introducción y motivación	7
1.1. Introducción	7
1.1.1. El cerebro	8
1.1.2. Imagen por resonancia magnética	10
1.2. Motivación	14
2. Análisis del estado del arte	16
2.1. Atlas Cerebrales	17
2.2. Formatos de Archivos	22
2.3. Paquetes de Software	23
2.3.1. MRICron: Magnetic Resonance Image Conversion	23
2.3.2. BrainVoyager	24
2.3.3. FreeSurfer	25
2.3.4. ITK: Insight Segmentation and Registration Toolkit	26
2.3.5. SPM: Statistical Parametric Mapping	27
2.3.6. AFNI: Analysis of Functional Neuroimages	29
2.3.7. FSL: FMRIB Software Library	31
2.4. Cálculo del mapa de activación cerebral	33
2.4.1. Método basado en la estimación de información mutua mediante la densidad de probabilidad de Parzen	33
2.4.2. Método basado en el criterio de independencia HSIC	36

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	3
3. Objetivo y requisitos	38
3.1. Objetivo	38
3.2. Requisitos	40
4. Diseño de la solución técnica	42
4.1. Inicio de la herramienta	43
4.2. Estudio estructural	46
4.2.1. Representación imagen estructural	48
4.2.2. Análisis de áreas	48
4.3. Estudio funcional	59
4.3.1. Cálculo del mapa de activación cerebral	59
4.3.2. Análisis de áreas	61
5. Conclusiones	65
5.1. Evaluación	66
5.2. Líneas futuras	66
6. Presupuesto y planificación	67
6.1. Presupuesto	67
6.1.1. Costes de recursos materiales	67
6.1.2. Costes de recursos humanos	68
6.1.3. Presupuesto total	69
6.2. Planificación	69
A. Áreas de Brodmann	71

Índice de tablas

6.1. Costes recursos materiales	68
6.2. Costes recursos humanos	69
6.3. Resumen total del presupuesto	69
6.4. Desglose aproximado de la planificación del Trabajo Fin de Grado	70

Índice de figuras

1.1. Partes del encéfalo.	8
1.2. Visión lateral de los lóbulos en el cerebro	9
1.3. Vista lateral del cerebro, mostrando la sustancia gris (zonas más externas y oscuras), y la sustancia blanca (zonas más internas y blancas).	10
1.4. Equipo de resonancia magnética	11
1.5. Imagen de resonancia magnética estructural del cerebro humano.	11
1.6. Imagen de resonancia magnética funcional del cerebro humano.	12
1.7. Mapa de activación cerebral. La barra de color lateral muestra el grado de activación.	14
1.8. Imagen con tensor de difusión del cerebro humano.	14
2.1. Relación entre vóxel y píxel.	17
2.2. Ejes del sistema de coordenadas de Talairach.	18
2.3. Mapa de activación cerebral sobre una rejilla de Talairach.	18
2.4. Localización del hipocampo izquierdo según base de datos Breede.	19
2.5. Enumeración de las áreas de Brodmann.	20
2.6. Situación de las comisuras anterior y posterior.	21
2.7. Dataset con 4 sub-bricks.	29
2.8. Captura de pantalla de AFNI	31
3.1. Ejemplo de estudio funcional.	39

3.2. Ejemplo de estudio estructural. Imagen de resonancia magnética.	39
4.1. Logo de la herramienta.	42
4.2. Esquema de las pantallas de la aplicación.	44
4.3. Relación entre pantallas de la interfaz, descripción y funciones que se utilizan.	45
4.4. Inicio de la aplicación.	46
4.5. Ayuda inicial.	46
4.6. Información <i>Acerca de</i> de la pantalla inicial.	47
4.7. Estudio estructural	47
4.8. Esquema que muestra las dos formas de seleccionar un punto para realizar el análisis de áreas.	49
4.9. Adaptación de las coordenadas según las dimensiones del vóxel al sistema de coordenadas de Talairach.	51
4.10. Normalización del valor de la coordenada según el sistema de coordenadas de Talairach.	52
4.11. Pasos para determinar si un punto seleccionado es válido.	54
4.12. Imagen dividida para determinar la coordenada Z de cada punto seleccionado.	55
4.13. Imagen del etiquetado de regiones según atlas AAL de una imagen estructural.	57
4.14. Imagen de los cortes axial, coronal y sagital de una imagen estructural.	58
4.15. Archivo SPM.mat de información asociada al experimento funcional.	60
4.16. Mapa de activación obtenido mediante el procedimiento de Parzen a la izquierda, y mediante el procedimiento de HSIC a la derecha.	61
4.17. Imagen del etiquetado de regiones según atlas de Áreas de Brodmann de un mapa de activación.	63
4.18. Imagen de los cortes axial, coronal y sagital de un mapa de activación.	64

Capítulo 1

Introducción y motivación

1.1. Introducción

La **Neuroimagen** es un conjunto de técnicas de la especialidad médica de la Neurología que obtienen y analizan imágenes de los órganos y tejidos del sistema nervioso. Mediante estas imágenes, pueden obtenerse datos de la actividad neuronal proporcionando un mapa del cerebro a través del cual se hacen posibles los diagnósticos cerebrales.

La Neuroimagen es una especialidad multidisciplinaria, formada por biólogos, estadísticos, ingenieros, farmacéuticos, físicos, matemáticos, médicos, psicólogos, químicos, técnicos.. que puede dividirse en dos amplias categorías:

- Neuroimagen estructural: relacionada con la estructura del cerebro, mide el tamaño del cerebro y de las regiones específicas dentro de él; y con el diagnóstico a gran escala de daños y enfermedades intracraneales como tumores. Ejemplos de técnicas de neuroimagen estructural son:
 - Tomografía axial computarizada
 - Imagen de resonancia magnética
- Neuroimagen funcional: mide la activación cerebral durante la realización de alguna actividad. Está relacionada con el diagnóstico a pequeña escala de enfermedades metabólicas y lesiones (como el mal de Alzheimer). También con la investigación cognitiva y la construcción de interfaces cerebrales para ordenador. Ejemplos de técnicas de neuroimagen funcional son:
 - Electroencefalograma
 - Magnetoencefalograma

- Tomografía axial por positrones
- Imagen de resonancia magnética funcional

Por otro lado, dependiendo de la sensibilidad de las técnicas de neuroimagen, se distinguen dos métodos principales de exploración. Los que detectan la actividad electromagnética como son: la electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG), y los que detectan cambios en el flujo sanguíneo o en el metabolismo cerebral que acompaña a la actividad neuronal, como son: la imagen por resonancia magnética (MRI) y la tomografía de emisión por positrones (PET).

A continuación, se hará una introducción de las diferentes partes en las que se divide el cerebro y los tipos de materias que lo forman. Se describirá también en qué consiste la imagen por resonancia magnética, pues en este proyecto se trabajará con imágenes de resonancia magnética cerebrales y mapas de activación cerebrales.

1.1.1. El cerebro

El encéfalo es la masa nerviosa contenida dentro del cráneo. En él se distinguen tres partes como se observa en la Figura 1.1.

- Cerebro
- Cerebelo
- Tronco encefálico

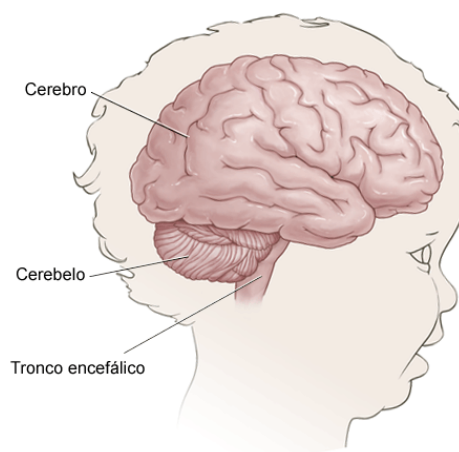


Figura 1.1: Partes del encéfalo.

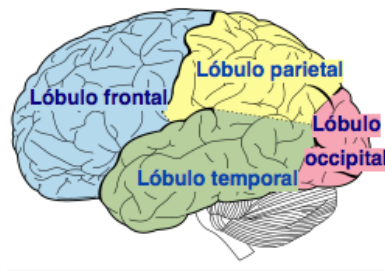


Figura 1.2: Visión lateral de los lóbulos en el cerebro

El cerebro es, con diferencia, la más voluminosa de todas ellas. El cerebro es el mayor órgano del sistema nervioso central y forma parte del centro de control de todo el cuerpo. Puede dividirse en tres partes:

- **Corteza cerebral** que a su vez puede dividirse en dos hemisferios, izquierdo y derecho. Cada hemisferio consta de los siguiente cuatro lóbulos:
 - Lóbulo occipital
 - Lóbulo parietal
 - Lóbulo temporal
 - Lóbulo frontal
- **Cuerpo estriado**
- **Rinencéfalo**

El cerebro está compuesto por una sustancia (o materia) blanca y una sustancia (o materia) gris (véase Figura 1.3):

La **sustancia blanca** es una parte del sistema nervioso central compuesta de fibras nerviosas cubiertas de mielina. Las fibras nerviosas contienen sobre todo muchos axones (un axón es la parte de la neurona encargada de la transmisión de información a otra célula nerviosa). La mielina es una capa aislante que se forma alrededor de los nervios formando una vaina, y está compuesta de proteína y sustancias grasas. El propósito de la vaina de mielina es permitir la transmisión rápida y eficiente de impulsos a lo largo de las neuronas. La materia blanca afecta activamente a cómo aprende y funciona el cerebro. Está implicada en la liberación de la información sensorial del resto del cuerpo a la corteza cerebral, así como también en la regulación de las funciones autónomas (inconscientes) como temperatura corporal, frecuencia cardíaca y tensión arterial. Determinados núcleos de la materia blanca están implicados en la expresión de las emociones, la liberación de hormonas de la glándula pituitaria y la regulación de la ingesta de agua y alimentos.



Figura 1.3: Vista lateral del cerebro, mostrando la sustancia gris (zonas más externas y oscuras), y la sustancia blanca (zonas más internas y blancas).

La **sustancia gris**, en cambio, está compuesta por las somas y cuerpos neuronales, que no poseen mielina, y se la relaciona más con el procesamiento de la información. Comprende regiones del cerebro comprometidas en el control muscular, las percepciones sensoriales como la vista y la audición, la memoria, las emociones y el habla. La materia gris está asociada principalmente con el procesamiento y el conocimiento, y la materia blanca modula la distribución de los potenciales de acción, actuando como un retransmisor y coordinando la comunicación entre las diferentes regiones del cerebro.

La información sobre la estructura y la función del cerebro humano proviene de varios métodos experimentales utilizando diversas técnicas. Uno de estos métodos experimentales es la Neuroimagen.

1.1.2. Imagen por resonancia magnética

La imagen por resonancia magnética (MRI) sirve para estudiar la anatomía del cerebro, obtiene información sobre su estructura y composición. Su funcionamiento se basa en ondas de radio que interactúan con los átomos del cuerpo mientras están sometidos a un potente imán que rodea al paciente. El campo magnético del imán fuerza a los átomos de hidrógeno de los tejidos a alinearse en una dirección. Entonces las ondas de radio que se envían hacia los átomos de hidrógeno resuenan. La máquina registra estas señales, que se almacenan para ser procesadas por un ordenador. Los distintos tipos de tejidos del cuerpo devuelven señales específicas ya que en cada tejido del cuerpo los átomos giran a diferente velocidad y eso permite diferenciar los tejidos.

La MRI puede detectar únicamente objetos basados en hidrógeno, así que los huesos, que está basados en calcio, serán anulados en la imagen, y no tendrán efectos en la visión de tejidos blandos. Esto convierte la MRI en una técnica excelente para examinar el interior del cerebro y las articulaciones.

Existen tres tipos de imágenes por resonancia magnética:



Figura 1.4: Equipo de resonancia magnética

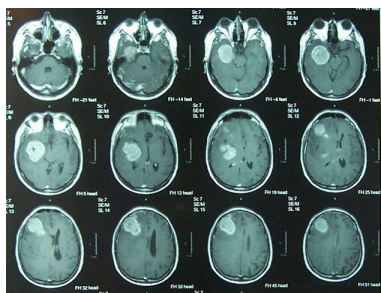


Figura 1.5: Imagen de resonancia magnética estructural del cerebro humano.

- Imagen por resonancia magnética estructural
- Imagen por resonancia magnética funcional
- Imagen con tensores de difusión

En este proyecto se trabajará con los dos primeros tipos de imágenes de resonancia magnética: la imagen estructural y la imagen funcional. Mediante las imágenes funcionales se calculan los mapas de activación cerebrales que se explican más adelante.

Imagen por resonancia magnética estructural

La imagen por resonancia magnética estructural es una técnica no invasiva (aquellas técnicas terapéuticas o de diagnóstico que no cortan o punzan la piel, ni insertan instrumentos dentro del cuerpo) que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. Esta información es procesada por ordenadores y transformada en imágenes del interior de lo que se ha analizado. En la Figura 1.5 se muestra un ejemplo de imagen por resonancia magnética estructural.

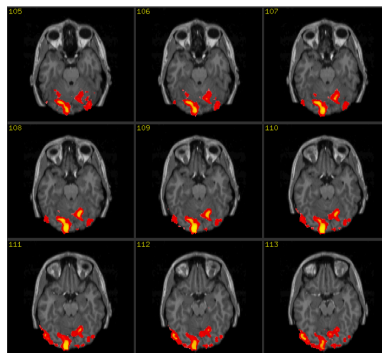


Figura 1.6: Imagen de resonancia magnética funcional del cerebro humano.

No usa radiación ionizante, sino campos magnéticos para alinear la magnetización nuclear de núcleos de hidrógeno del agua en el cuerpo. Los campos de radiofrecuencia se utilizan para sistemáticamente alterar el alineamiento de esa magnetización, causando que los núcleos de hidrógeno produzcan un campo magnético rotacional detectable por el escáner.

Imagen por resonancia magnética funcional

La imagen por resonancia magnética funcional es un procedimiento clínico y de investigación, que permite mostrar en imágenes las regiones cerebrales que ejecutan una tarea determinada. Detecta las regiones en donde hay actividad neuronal al medir los niveles de oxigenación sanguínea, siguiendo el supuesto que en donde haya más actividad cerebral, se necesitará más oxígeno. Es útil ya que proporciona un contraste mucho mayor entre los diferentes tejidos blancos (materia gris y materia blanca) que la tomografía. El procedimiento se realiza en el mismo resonador magnético utilizado para los exámenes de diagnóstico, pero con modificaciones especiales del software y del hardware. Se trata de un procedimiento relativamente nuevo que utiliza imágenes de resonancia magnética para medir los pequeños cambios metabólicos que ocurren en una parte activa del cerebro. En la Figura 1.6 se muestra un ejemplo de imagen por resonancia magnética funcional.

El procesamiento y análisis de imágenes biomédicas es una herramienta importante en la mejora de la calidad y cantidad de información dada por los métodos no invasivos, es por ello, que juega un papel muy importante para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de patologías. La identificación de los diferentes tejidos es importante para la planificación de los tratamientos a seguir.

Además, del postprocesado de las imágenes de resonancia magnética funcionales se obtiene el mapa de activación cerebral.

Mapa de activación cerebral

Un mapa de activación cerebral indica qué zona del cerebro se encarga o está relacionada con una determinada tarea. Lo hace aplicando métodos estadísticos a una secuencia de imágenes fMRI obtenidas mientras el sujeto del experimento está realizando la tarea en cuestión. En la Figura 1.7 se muestra un ejemplo de mapa de activación cerebral.

Las imágenes fMRI que se utilizan en este trabajo para obtener el mapa de activación cerebral están basadas en el método BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). Este método supone que un incremento del oxígeno está relacionado con un incremento de la actividad neuronal en esa parte determinada del cerebro.

Si se necesita ver qué áreas del cerebro intervienen cuando se mueve, por ejemplo, la mano derecha, se introduce a un voluntario, con la instrucción de mantenerse completamente inmóvil dentro del aparato, y mover únicamente los dedos cuando se le indique. Durante tres minutos moverá los dedos de forma intermitente. La región cerebral que comanda el movimiento de la mano sufrirá vasodilatación, y ocasionará que cambie la concentración de desoxihemoglobina¹ local. Esto causará un cambio del magnetismo local en esa área que es detectado por el resonador magnético. Las neuronas al requerir energía demandan oxígeno, que es transportado por la hemoglobina en forma de oxihemoglobina², que posee propiedades diamagnéticas³. Estas células degradan rápidamente el oxígeno local y aumenta el nivel de desoxihemoglobina paramagnética⁴ en la región. Este desbalance se compensa enviando un sobre-flujo de oxihemoglobina, que luego va disminuyendo hasta alcanzar el equilibrio al cabo de aproximadamente 24 segundos.

Para obtener el mapa de activación lo que se quiere es encontrar los vóxeles (unidad cúbica que compone un objeto tridimensional) que son necesarios para reconstruir la señal de estímulo, para ello en este trabajo se utilizarán dos criterios que se presentarán más adelante, uno basado en el criterio de información mutua, y otro basado en independencia según el método HSIC (Hilbert Schmidt Independence Criterion).

Imagen por tensor de difusión

La imagen por tensor de difusión (DTI) es una técnica de resonancia magnética que permite generar información de acuerdo a las características de difusión del agua dentro del tejido cerebral.

¹La desoxihemoglobina es la molécula de hemoglobina sin oxígeno.

²La oxihemoglobina es la hemoglobina cuando está unida al oxígeno.

³El diamagnetismo es una propiedad que consiste en repeler los campos magnéticos.

⁴Se dice que una sustancia es paramagnética si su permeabilidad magnética es similar a la del vacío, $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{NA}^{-2}$.

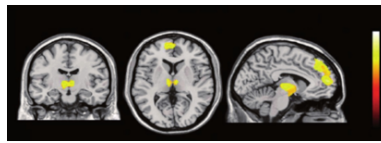


Figura 1.7: Mapa de activación cerebral. La barra de color lateral muestra el grado de activación.

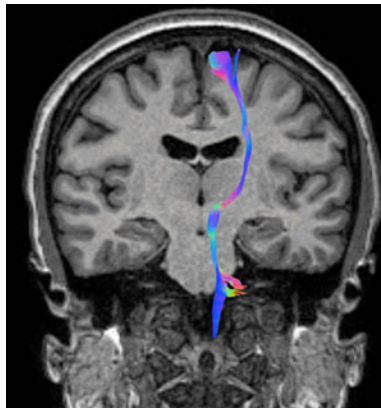


Figura 1.8: Imagen con tensor de difusión del cerebro humano.

La tractografía es la representación en tres dimensiones de la ITD, y se puede graficar por medio de un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca, y en los tres ejes del espacio: X derecha-izquierda, Y anterior-posterior y Z rostro-caudal. En la Figura 1.8 se muestra un ejemplo de este tipo de técnica.

1.2. Motivación

La Bioingeniería es la ciencia que surge de la aplicación de los conocimientos de la ingeniería en las ciencias biológicas. Dentro de ella, hay numerosos ingenieros con conocimientos de procesamiento de señal y de imagen trabajando con este tipo de imágenes, sin embargo, carecen de los conocimientos neurológicos para analizar correctamente los resultados.

La motivación de este proyecto viene dada por la necesidad de una herramienta para la realización de estudios estructurales (representación y análisis de imágenes estructurales) y funcionales (cálculo, representación y análisis de mapas de activación) basados en imágenes de resonancia magnética cerebrales de una forma sencilla proporcionando información neuroanatómica. Para ello, la herramienta de ayuda desarrollada en este proyecto, BrainMap Lab, permite analizar

las diferentes regiones cerebrales que se distinguen en los estudios estructurales y funcionales, obteniendo información acerca de ellas y generando diferentes vistas de esas regiones.

La herramienta está orientada a ingenieros que trabajan con imágenes de resonancia magnética calculando mapas de activación cerebrales, y que no tienen conocimientos acerca de neurología.

Pretende llenar el vacío o falta de conocimientos de esta ciencia y ayudarle al análisis de los resultados de los mapas de activación cerebrales, y ser, por lo tanto, un puente entre los resultados de la neurología y de la ingeniería.

Capítulo 2

Análisis del estado del arte

A lo largo de este capítulo se realiza una revisión del estado del arte de los principales temas a tener en cuenta para poder diseñar y desarrollar una herramienta para realización de estudios estructurales y funcionales a partir de imágenes de resonancia magnética cerebrales.

Para identificar las diferentes regiones de las que se compone el cerebro, en las imágenes de resonancia magnética se utilizan los llamados atlas cerebrales. Se exponen en este capítulo los principales atlas cerebrales existentes, y se detalla, en concreto aquellos que se podrán utilizar mediante la herramienta BrainMap Lab desarrollada en este trabajo.

En BrainMap Lab se emplearán imágenes en formato ANALYZE, no obstante, existen diferentes formatos de archivo en los que pueden encontrarse las imágenes de resonancia magnética y se enumeran en este capítulo.

Se exponen los principales paquetes de software existentes para trabajar con imágenes de resonancia magnética, diferenciando entre los paquetes de software estructurales, que sólo permiten visualización, y los paquetes de software funcionales, que además de visualización permiten también cálculo y representación de mapas de activación cerebrales basados en imágenes de resonancia magnética.

Es de relevancia para la realización de este proyecto la información relacionada con el tipo de preprocesado que realizan los paquetes de software existentes, el formato de archivo en el que se encuentran las imágenes de entrada, el tipo de atlas cerebral que utilizan y los modos de visualización que permiten, pues la herramienta que se presenta en este trabajo también realizará preprocesado a sus imágenes de entrada, utilizará atlas cerebrales para etiquetar regiones y permitirá varios modos de visualización.

También se describen los procedimientos para calcular los mapas de activación cerebrales que se emplearán en BrainMap Lab: el método basado en la

estimación de información mutua mediante la densidad de probabilidad de Parzen y el método basado en el criterio de independencia HSIC.

2.1. Atlas Cerebrales

Los atlas cerebrales están contruidos a partir de una o más representaciones del cerebro. Tienen como objetivo ayudar a manipular, analizar e interpretar los datos cerebrales de una forma efectiva mediante la construcción de promedios, plantillas y modelos para describir como se organiza el cerebro y cada una de sus partes. La mayoría de los atlas están basados en una representación detallada de la anatomía de un solo sujeto (o unos pocos) en un sistema de coordenadas 3D estándar, o espacio estereotáxico¹.

El mapa del cerebro se representa mediante vóxeles. El vóxel (*volumetric pixel*) es la unidad cúbica que compone un objeto tridimensional. Constituye la unidad mínima procesable de una matriz tridimensional, es el equivalente del píxel en un objeto 2D.

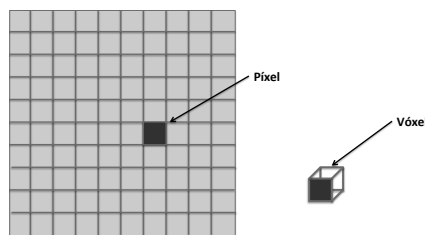


Figura 2.1: Relación entre vóxel y píxel.

A continuación se enumeran y describen los principales atlas cerebrales, detallando principalmente el Atlas de Talairach, el Atlas de Áreas de Brodmann y el atlas Automated Anatomical Labeling (AAL), pues son los que se utilizan en la herramienta BrainMap Lab, aunque la herramienta se diseñará para que permita la incorporación de más atlas en un futuro.

Atlas de Talairach proporciona un sistema de coordenadas estandarizado para la localización de estructuras cerebrales. En este sistema de coordenadas la primera coordenada (X) especifica el punto en dirección izquierda/derecha del cerebro, la segunda coordenada (Y) especifica la dirección posterior/anterior, y la tercera coordenada (Z) la dirección inferior/superior (véase Figura 2.2). Fue construido a partir de la disección de un cerebro tipo en el que se localizaron todas las estructuras y regiones cerebrales,

¹Que utiliza una referencia precisa en los tres planos del espacio.

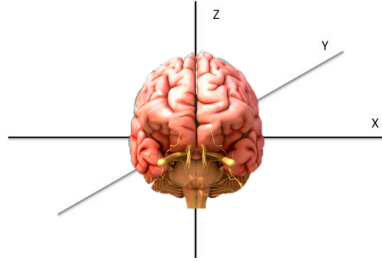


Figura 2.2: Ejes del sistema de coordenadas de Talairach.

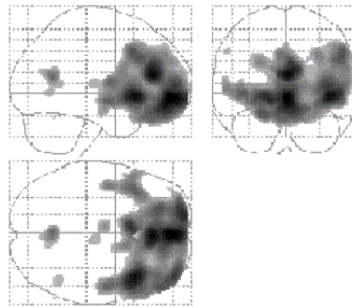


Figura 2.3: Mapa de activación cerebral sobre una rejilla de Talairach.

sobre el que se construyó un gran rejilla tridimensional que permite establecer con precisión la posición de cada estructura cerebral en función de las casillas que ocupe (Véase rejilla de Talairach en la Figura 2.3). La aplicación de este método consiste en ajustar la rejilla de Talairach [17, 18] mediante una transformación lineal por tramos, produciendo una teselación del cerebro en 1.056 celdas. Para su implementación, el neuroespecialista ha de seleccionar la comisura anterior y posterior y un tercer punto que defina el plano interhemisférico.

Este atlas fue publicado por Jean Talairach en dos libros, uno en 1967 y otro en 1988 [32].

Automated Anatomical Labeling (AAL) Se trata de un paquete de software y a la vez un atlas digital. Se utiliza en neuroimagen funcional para obtener etiquetas neuroanatómicas de regiones de un espacio de tres dimensiones. (Véase la Figura 2.4). Las regiones identificadas en AAL se obtienen de la base de datos Breede [32, 36]. Ésta es una base de datos de neuro-informática que contiene resultados de publicaciones de estudios de neuroimagen y utiliza coordenadas de Talairach. El paquete de software AAL es dependiente de MATLAB y de SPM, sin embargo, el atlas digital puede utilizarse independiente de este último software.

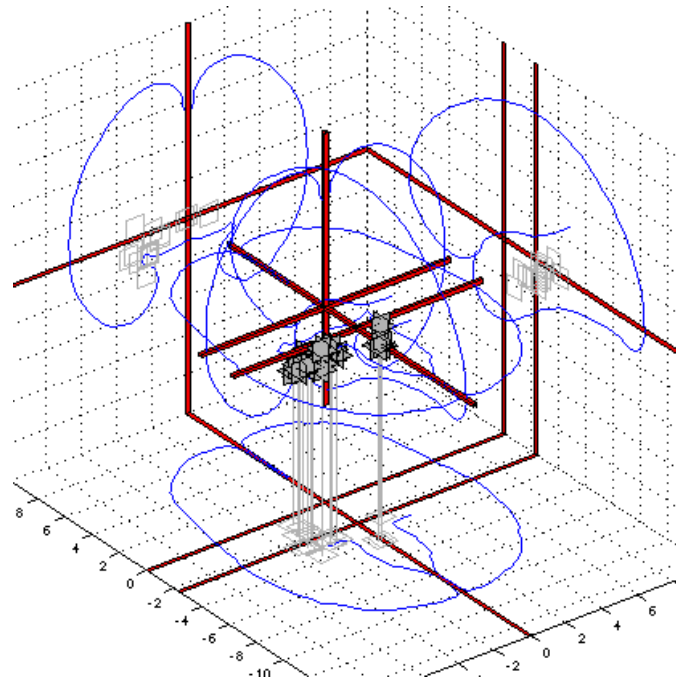


Figura 2.4: Localización del hipocampo izquierdo según base de datos Breede.

Atlas de las áreas de Brodmann En 1909 el neurólogo Korbinian Brodmann [37] dividió el cerebro humano en 52 áreas según la función que realizan. Véase la Figura 2.5. Un área de Brodmann es una región de la corteza cerebral definida en base a su citoarquitectura. La citoarquitectura es la disposición de las células que constituyen la corteza cerebral, es decir, la manera en que las células se encuentran organizadas en el cerebro.

Las diferentes áreas que forman este atlas se detallan en el apéndice A.

Sistema de coordenadas bicomisurales (CA-CP) es un estándar internacional dentro de la cartografía cerebral. Virtualmente, todos los laboratorios PET que trabajan en cartografía cerebral utilizan el sistema de coordenadas bicomisurales como método para informar de las localizaciones de la activación cerebral. El espacio de coordenadas bicomisurales se encuentra definido por tres planos ortogonales : 1) el plano mediosagital, 2) el plano a través de las comisuras (ver figura 2.1) anterior², posterior³ y ortogonal al plano mediosagital, y 3) el plano a través de la comisura anterior y ortogonal a los otros dos planos. Siguiendo la alineación con estos planos, una imagen cerebral es escalada a lo largo de cada eje en las dimensiones de un

²La comisura anterior es un haz de fibras nerviosas. Está dispuesta en sentido transversal. Se prolonga lateralmente entre los hemisferios cerebrales.

³La comisura posterior (epitalámica) está situada por debajo de la base de la glándula pineal y por encima de la abertura del acueducto del mesencéfalo.

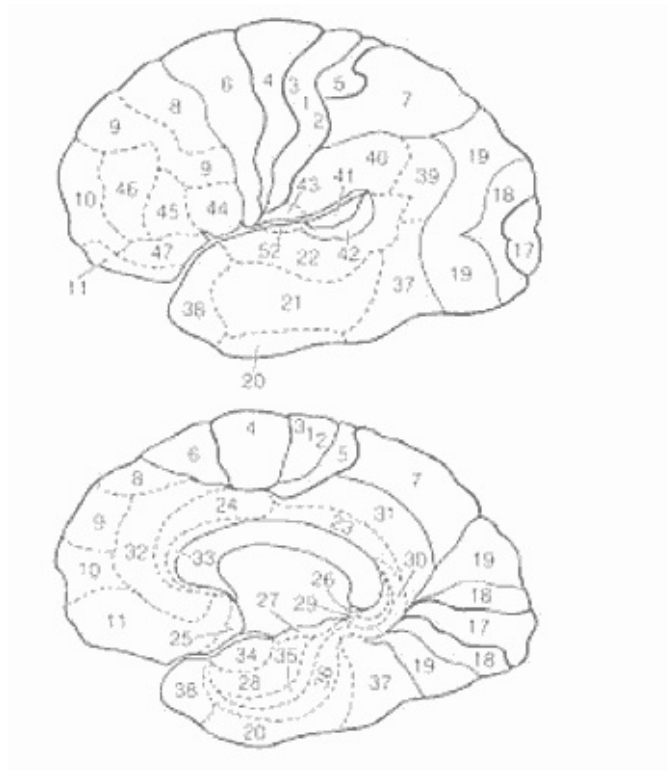


Figura 2.5: Enumeración de las áreas de Brodmann.

cerebro estándar. Una vez es adaptada al espacio bicomisural, cada punto en una imagen cerebral es accesible mediante una dirección x-y-z referida al espacio definido por el atlas cerebral. Para más información sobre este sistema de coordenadas véase la referencia [35].

Atlas cerebral de Harvard es una importante fuente de imágenes TC (Tomografía computarizada), MRI (Imagen por resonancia magnética), SPECT (Tomografía computarizada por emisión de fotones individuales), y PET (Tomografía de emisión por positrones) procedentes de un número de poblaciones clínicas, estando representadas tanto enfermedades cerebrovasculares, neoplásicas y degenerativas (incluyendo ACV (Accidente cerebrovascular), demencia vascular y enfermedad de Alzheimer), como enfermedades inflamatorias, autoinmunes e infecciosas (esclerosis múltiple y SIDA). Para más información sobre este atlas véase la referencia [35].

Atlas de perfusión cerebral SPECT ha sido producido por el Brigham and Women's Hospital [35] presentando 21 imágenes SPECT.

Atlas estructural cortical y estructural subcortical de Harvard-Oxford Se trata de un atlas probabilístico que cubre 48 áreas estructurales corticales

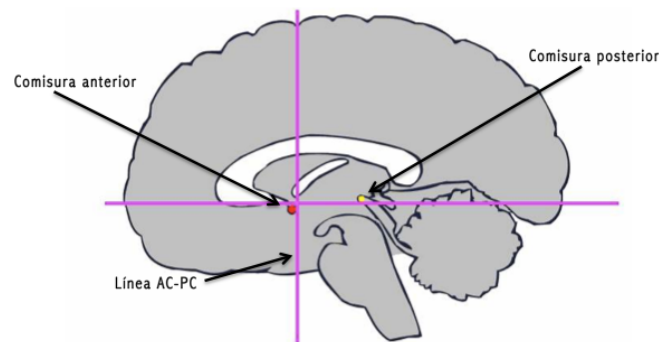


Figura 2.6: Situación de las comisuras anterior y posterior.

y 21 áreas estructurales subcorticales. Para más información véanse las referencias [11, 12, 13, 14].

Atlas cyto- y myelo-arquitectónico histológico de Jülich Este atlas contiene 52 estructuras de materia gris y 10 de materia blanca. Para más información sobre este atlas véase las referencias [1, 2, 3].

Atlas de materia blanca basado en DTI de JHU Se trata dos tipos de atlas de materia blanca de los que puede obtenerse más información en las referencias [4, 5, 6]. Estos dos atlas son:

Atlas de etiquetas de materia blanca ICBM-DTI-81 Consta de 50 etiquetas de materia blanca creadas mediante segmentación a mano de mapas de 81 sujetos.

Atlas de tractografía de materia blanca de JHU Formado por 20 estructuras identificadas probabilísticamente mediante promediado de resultados de tractografía determinista ejecutada en 28 sujetos normales.

Atlas de conectividad talámica de Oxford Atlas probabilístico de 7 regiones subtalámicas, segmentadas de acuerdo a su conectividad de materia blanca con las áreas corticales. Este atlas de conectividad proporciona probabilidad de conexión anatómica entre puntos del tálamo a cada una de las 7 zonas corticales. Para más información sobre este atlas véanse las referencias [7, 8].

Atlas estriatal de conectividad y estructural de Oxford-GSK-Imanova Se trata de dos atlas:

Atlas de conectividad Un atlas probabilístico de regiones, segmentadas de acuerdo a su conectividad entre materia blanca y las áreas corticales. Para más información sobre este atlas véase la referencia [15].

Atlas estructural Atlas de regiones, segmentadas de acuerdo a la estructura anatómica. Para más información sobre este atlas véase la referencia [10].

Atlas estructural MNI Consta de 9 regiones estructurales anatómicas. Para más información sobre este atlas véanse las referencias [19, 20].

Atlas probabilístico del cerebelo Un atlas probabilístico del cerebelo con 28 regiones estructurales anatómicas. Para más información sobre este atlas véase la referencia [21].

2.2. Formatos de Archivos

En este apartado, se verán los diferentes formatos de archivos en los que se pueden encontrar las imágenes de resonancia magnética para trabajar con ellas, ya sea para visualizarlas o para calcular a partir de ellas mapas de activación cerebrales.

AFNI [47] formado por una pareja de archivos con extensión *.head y *.brik. El primero es un archivo de cabecera que contiene información de control para poder interpretar los datos que forman la imagen y el segundo contiene los valores de los vóxeles.

ANALYZE [38] formado por parejas de archivos con extensión *.hdr y *.img. El primero se corresponde con un archivo de cabecera donde se almacenan datos de la imagen como número de píxeles en cada eje y tamaño del vóxel, y el segundo corresponde a los números que forman la información en la imagen.

CTF [41] Un archivo con extensión *.mri. Guarda datos de control en la cabecera y a continuación los datos de la imagen.

DICOM [54] Es el estándar reconocido mundialmente para el intercambio de pruebas médicas. Consiste en un único archivo con una cabecera con campos estandarizados que permite almacenar información sobre el paciente, las condiciones en las que se tomó la imagen y el formato interno de ésta, y un cuerpo con datos de imagen.

MINC [40] este formato tiene extensión *.mnc y proviene de el software *Mni-tools* (Montreal Neurological Institute).

NIFTI [39] formado por un sólo archivo con extensión *.nii, o *.nii.gz en el caso de que esté comprimido mediante gzip. Se trata de una adaptación y extensión que surge del estándar ANALYZE 7.5. Permite datasets de 1D a 5D de diversos tipos numéricos.

PAR/REC [53] es el formato en el que se encuentran una serie de imágenes tras haber sido obtenidas por el escáner. El archivo *.rec contiene los bytes de todas las imágenes, y el archivo *.par contiene meta-información, como número de imágenes por corte y tamaño de vóxel.

2.3. Paquetes de Software

En este apartado se exponen los principales paquetes de software existentes para la visualización y análisis de imágenes de resonancia magnética. Los paquetes de software pueden ser estructurales, aquellos que sólo permiten visualización, o funcionales, que además de visualización permiten también cálculo y representación de mapas de activación cerebrales basados en imágenes de resonancia magnética.

- Paquetes de software estructurales:
 - MRICron: Magnetic Resonance Image Conversion
 - BrainVoyager
 - FreeSurfer
 - ITK: Insight Segmentation and Registration Toolkit
- Paquetes de software funcionales:
 - SPM: Statistical Parametric Mapping
 - AFNI: Analysis of Functional Neuroimages
 - FSL: FMRIB Software Library

2.3.1. MRICron: Magnetic Resonance Image Conversion

MRICron es una herramienta de visualización y análisis de imágenes creada por Chris Rorden. Es de código abierto y permite la colaboración de diferentes desarrolladores para la ampliación del paquete de herramientas. [46] Acepta archivos en formato NIFTI , aunque también incluye una herramienta de conversión entre archivos DICOM, y PAR/REC en NIFTI (vistos en la Sección 2.2).

Además, MRICron permite:

- Crear imágenes en 2D y 3D de alta resolución.
- Identificar regiones de interés etiquetándolas según el atlas de áreas de Brodmann.

- Definir regiones de interés tridimensionales.
- Representar mapas de activación estadísticos obtenidos con otras herramientas como SPM.
- Usar plantillas de cerebros estándar incluidos en el paquete (o descargar cualquier otra) para sobre ellos representar como una capa el mapa estadístico. El color de la capa puede ser modificado y se pueden cargar múltiples capas a la vez.
- Realizar cortes axiales, coronales y sagitales de la imagen en 3D del córtex cerebral, para poder ver como es en su interior. Esto se hace mediante tres parámetros (uno por cada dimensión) X, Y y Z. Cada parámetro contiene mil valores. Si por ejemplo se quiere eliminar el hemisferio izquierdo para ver el corte producido en el interior de la superficie, habría que decir que elimine los siguientes valores: $X = 0:500$; $Y = 0:1000$; $Z = 0:1000$.
- Elegir entre sistema de coordenadas MNI y sistema de coordenadas Talairach.

2.3.2. BrainVoyager

BrainVoyager [45] es un paquete de software multiplataforma, para el análisis y visualización de datos funcionales y estructurales de MRI. Ha sido escrito en C++, puede expandir su funcionalidad mediante diferentes plug-ins adicionales. Se distribuye mediante licencia comercial.

Permite:

- Preprocesamiento de imágenes funcionales:
 - Corrección *Slice Scan* mediante interpolación senoidal.
 - Corrección de movimientos de la cabeza mediante alineamiento espacial de todos los sujetos al primer volumen.
 - Suavizado espacial mediante un filtro de Gaussianas.
 - Eliminación de desviaciones no lineales de baja frecuencia mediante un filtro paso alto temporal.
- Preprocesamiento de imágenes anatómicas:
 - Correcciones de homogeneidad de intensidad y transformaciones espaciales: Analiza el cambio de intensidad de materia blanca y lo transforma a coordenadas AC- PC o Talairach.

- Segmentación cerebral: Para la visualización en 3D, el cerebro es segmentado analizando la intensidad de regiones de 20x20x20 vóxels, además se definen umbrales para una técnica de crecimiento de regiones adaptativa.
 - Segmentación de córtex: Se separa la materia blanca de la materia gris mediante el mismo procedimiento que la segmentación cerebral.
- Normalización al espacio de Talairach.
 - Alineamiento cortical para que la correspondencia entre cerebros sea mejor.
 - Análisis de series temporales de datos fMRI.

BrainVoyager puede leer imágenes en formato ANALYZE y las transforma a su formato interno adecuado para poder trabajar sobre ellas.

2.3.3. FreeSurfer

FreeSurfer es un paquete de herramientas automáticas para la reconstrucción de la superficie cortical del cerebro de los datos estructurales MRI y disponer los datos MRI funcionales en capas sobre la superficie reconstruida. Se trata de un paquete de herramientas para el análisis y la visualización de datos de escáner de cerebro funcionales y estructurales.

FreeSurfer ha sido creado por Athinoula A. Martinos Centro de Escáner Biomédico.[48] El código fuente está accesible vía CVS Access (sistema de control de versiones).

Como se ha dicho, FreeSurfer es un paquete de herramientas para el estudio de la anatomía cortical y subcortical. En la superficie cortical, las herramientas construyen modelos de las fronteras entre materia blanca y materia gris cortical además de la superficie pial⁴. Una vez que estas superficies son conocidas, un array de medidas anatómicas es posible, incluyendo: espesor cortical, área de superficie, curvatura y superficie normal en cada punto del córtex. Estas superficies pueden ser infladas o aplanadas para mejorar la visualización. Además, ha sido definido un atlas basado en una superficie cortical basándose en patrones plegables medios mapeados en una esfera. Las superficies de individuos pueden ser ajustadas con este atlas mediante un algoritmo de registro no lineal de alta dimensión. El registro está basado en alinear los patrones plegables corticales y así, directamente se alinea la anatomía en vez de la intensidad de la imagen. El atlas esférico forma un sistema de coordenadas en el que existe correspondencia

⁴Superficie en pleno contacto con la piamadre, que es la meninge interna que protege el sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal).

punto a punto entre sujetos. Este sistema de coordenadas puede ser utilizado para crear grupos de mapas.

El formato de archivos con los que trabaja es NIFTI (*.nii) (descrito en la Sección 2.2).

FreeSurfer proporciona las siguientes herramientas:

- Representación de la superficie cortical entre materia blanca y gris.
- Representación de la superficie pial.
- Segmentación de la materia blanca del resto del cerebro.
- Eliminación del cráneo.
- Registro no lineal de la superficie cortical de un individuo con un atlas estereotáctico ⁵.
- Etiquetado de las regiones y subregiones de la superficie cortical.

2.3.4. ITK: Insight Segmentation and Registration Toolkit

ITK [46] es una librería de herramientas para el análisis y procesamiento de imágenes médicas. Permite interactuar con diferentes funciones de las imágenes tales como umbralización, detección de bordes, gradiente, curvatura y otros filtros de imagen que se encargan de destacar particularidades en una imagen dependiendo del uso que se quiera hacer de la imagen.

Las herramientas están implementadas en C++ y debido a que se trata de un proyecto de código abierto, cualquier desarrollador puede ampliar o depurar el software.

ITK acepta archivos en formato NIFTI (*.nii) y DICOM. Descritos en la Sección 2.2)

Esta herramienta permite:

- Implementar funciones o filtros básicos utilizando cada librería aparte.
- Hacer pipeline ⁶ pasando la imagen de un filtro a otro.

⁵Conjunto de mapas cerebrales con coordenadas que permiten situar una determinada región del cerebro.

⁶Conexión entre los resultados de la ejecución de algún algoritmo de procesamiento, a la entrada de otro, con el fin de utilizar una secuencia de diferentes algoritmos y obtener resultados más elaborados.

- Intereactuación con los tonos de intensidad de la imagen y de umbral permitiendo aplicar funciones matemáticas, binarias o físicas a la imagen.
- Manipular el contraste, y el brillo de la imagen; así como destacar formas, eliminar ruido y resaltar tonalidades.

Dado que ITK no incluye ninguna herramienta propia para la visualización de sus resultados, suele utilizarse junto con el kit de herramientas VTK de software libre, que sí que proporciona la mecanismos para la realización de gráficos en 3D, procesamiento de imágenes y visualización.

2.3.5. SPM: Statistical Parametric Mapping

SPM [42] se refiere tanto a la técnica estadística para examinar diferencias en actividades cerebrales obtenidas durante experimentos de neuroimagen funcional, mediante tecnologías de neuroimagen basadas en fMRI o PET; como al paquete de software creado por el Wellcome Department of Imaging Neuroscience de la Universidad College de Londres para realizar tales análisis. Se trata del principal software para la obtención de mapas de activación cerebrales.

Está escrito usando MATLAB y está distribuido bajo licencia GPL.⁷

El análisis estadístico mediante SPM está basado en el Modelo General Lineal (GLM), el cual es una generalización de la regresión lineal. Estos mapas de activación obtenidos se conocen como Mapas Estadísticos Paramétricos (SPMs), los cuales son imágenes o campos con valores que están distribuidos, bajo hipótesis nula, de acuerdo a una función densidad de probabilidad conocida, usualmente la T de Student (T-map) o distribuciones F (F-map).

SPM acepta archivos con formatos tanto DICOM como PAR/REC, sin embargo, deben ser convertidos (SPM proporciona un conversor para ello) a formato ANALYZE o NIFTI para poder trabajar sobre ellos. (Véase la Sección 2.2)

SPM requiere de un extenso pre-procesamiento espacial de las imágenes para eliminar ruido o corregir errores de muestreo antes de cualquier comparación estadística. Para ello, realiza las siguientes operaciones con la imagen:

- Reorienta las imágenes, así todas ellas coinciden aproximadamente en las coordenadas [0 0 0] con la comisura anterior.
- Realinea las imágenes de un mismo sujeto para que una coordenada determinada corresponda a un mismo vóxel a lo largo de toda la serie tempo-

⁷GPL: Licencia pública general. Su propósito es declarar que el software cubierto por esta licencia es software libre y protegerlo de intentos de apropiación que restrinjan esas libertades a los usuarios.

ral. Corrige los movimientos de cabeza durante la realización del examen. Cuando ocurre un movimiento, la señal de un vóxel específico podrá estar contaminada por los vóxels vecinos, y los datos resultantes pueden ser inútiles.

- Realiza un corregistro de las imágenes. Esto tiene como resultado que un punto en una imagen de un sujeto, se corresponde con el mismo punto en otra imagen de ese mismo sujeto. Segmenta las imágenes para separar materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo creando una imagen para cada una de ellas.
- Normaliza las imágenes. Se trata de un registro intrasujeto. Deforma las imágenes del cerebro de un sujeto para adaptarlas a una plantilla de cerebro estándar, por ejemplo a la plantilla que utiliza coordenadas de un sistema de Talairach.
- Realiza un suavizado de las imágenes: Convoluciona las imágenes con un kernel Gaussiano isotrópico (campana de Gauss en 3 dimensiones). El proceso de suavizado espacial en una imagen, es equivalente a aplicar un filtro paso bajo a los datos de muestreo antes de la reconstrucción. Por lo tanto, muchos de los datos adquiridos serán descartados como producto del suavizado. Esta operación aumenta la relación señal a ruido (SNR) ya que elimina fundamentalmente las componentes ruidosas de la imagen.

Después del preprocesado, las imágenes ya están preparadas para que sea posible el estudio estadístico propiamente dicho para la extracción de los mapas de activación. Esto se realiza en dos etapas: el análisis estadístico y la inferencia estadística.

El resultado del análisis estadístico asigna un valor a cada vóxel, que representa la probabilidad de la ausencia de efectos significativos, o lo que es lo mismo, la probabilidad de que se cumpla la hipótesis de que ese vóxel no pertenezca a una región cerebral activada por la tarea que se está realizando. Estos mapas de activación son de vital utilidad en la medicina además de para la localización de actividad en regiones del cerebro a través de una cierta tarea, para determinar las redes distribuidas que corresponden al funcionamiento cerebral, y hacer predicciones sobre estados psicológicos o de enfermedad.

La visualización de los resultados obtenidos, puede ser de varias formas:

- Superposición de imágenes en capas sobre una imagen anatómica mediante tres opciones:
 - slices: Superponen la activación en tres cortes axiales.
 - sections: Proyecta la activación en los tres ejes: sagital, coronal y axial.

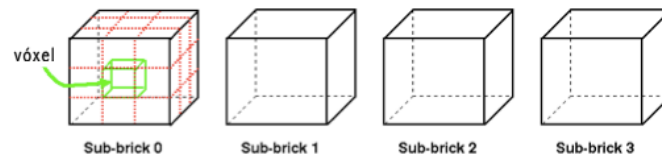


Figura 2.7: Dataset con 4 sub-bricks.

- renders: Proyecta la activación en la superficie de un cerebro en 3D.
- Cerebro de Vidrio y Matriz: SPM proyecta el cerebro mostrando todos aquellos vóxeles que superan las restricciones estadísticas impuestas en el análisis. A la derecha de la pantalla mostrará también la matriz de diseño y el contraste especificados para la obtención del mapa de activación. Además, permite conocer mediante un botón contextual:
 - El punto de máxima activación.
 - El vóxel más cercano que supere el umbral estadístico.
 - El vóxel con mayor activación del cluster más cercano.

Muchos usuarios de SPM han contribuido en la creación de nuevas herramientas y plantillas para el análisis de neuroimágenes basadas en SPM. Desde la página web del software se permite la descarga de estas extensiones implementadas mediante MATLAB, así como el envío de nuevas aportaciones.

2.3.6. AFNI: Analysis of Functional Neuroimages

AFNI [47] se refiere tanto al programa interactivo del mismo nombre, como al paquete entero de software. Es un entorno de procesado, análisis y visualización de datos MRI funcionales. Es decir, realiza un mapeado de la actividad cerebral humana. AFNI está desarrollada por el NIMH Centro de Computación Estadística y Científica. Tiene licencia GPL multiplataforma y se encuentra en constante expansión.

La unidad básica de almacenamiento de datos es el 3D dataset. Un dataset consiste en uno o más arrays en 3D de valores de vóxel (bytes, shorts, floats o números complejos, cada número es el valor de intensidad de cada vóxel). Cada array en 3D contiene una colección de cortes obtenidos del escáner, y se denomina sub-brick.

La información del dataset se almacena en dos tipos de archivos:

- Archivo *.head contiene información de control que el compilador incluye de forma automática al procesar algún otro archivo fuente.
- Archivo *.brik contiene los valores de todos los sub-bricks.

AFNI puede leer datos en diferentes formatos (descripciones en Sección 2.2):

- ANALYZE.
- MINC.
- CTF.
- Texto ASCII: Archivos en1 D. Números organizados en columnas.
- NIFTI.

Tiene programas para la conversión entre los datasets de salida de AFNI y dichos formatos. Es decir, lee y escribe en los formatos mencionados.

Los datasets pueden encontrarse en cualquiera de los siguientes sistemas de coordenadas:

- Datos originales provenientes del escáner.
- AC-PC alineado: El dataset se encuentra rotado de forma que las comisuras anterior y posterior se encuentran horizontales (en el eje y).
- Talairach: El dataset ha sido reescalado al atlas de Talairach.

El programa coge una serie de datos de entrada y produce un conjunto de datos de salida. Este entorno de trabajo se conoce como procesamiento por lotes, porque los datos de entrada son recogidos en lotes de archivos y son a su vez procesados por el programa también en lotes.

Antes de analizar los archivos, AFNI realiza un preprocesado similar al realizado por SPM:

- Registro de las imágenes
- Suavizado espacial
- Filtrado con máscara para eliminar las partes no pertenecientes al cerebro.
- Normaliza la línea temporal de las series a 100.

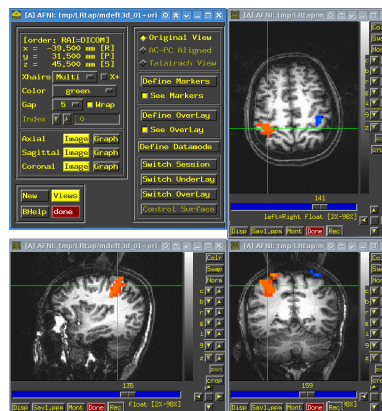


Figura 2.8: Captura de pantalla de AFNI

Después del preprocesado, ya puede tener lugar el análisis para la separación en diferentes áreas activadas y así dar lugar al mapa de activación.

Las funciones básicas que AFNI permite son las siguientes:

- Cambio entre vista y análisis entre diferentes datasets.
- Visualización de la imagen en plano axial, sagital o coronal.
- Visualización de gráficos (lineales y de superficie) de datos extraídos.
- Gráficos de series temporales de regiones cuadradas de imágenes.
- Transformación en coordenadas Talairach.
- Computación de mapas de activación utilizando método de correlación.
- Coloración de capas de mapas de activación en imágenes anatómicas de alta resolución.
- Umbral interactivo de capas funcionales.

2.3.7. FSL: FMRIB Software Library

FSL [43] es una librería de herramientas de análisis para datos de escaneo de cerebro en fMRI, MRI y DTI. Está escrita principalmente por miembros del Grupo de Análisis FMRIB, Oxford.

Funciona en PCs y MAC y la mayoría de las herramientas pueden ejecutarse tanto en línea de comandos como mediante interfaz de usuario. Está distribuido bajo licencia GPL.

FSL acepta el formato Analyze (*.img y *.hdr) y también el formato NIFTI (*.nii). (Descripciones de los formatos en la Sección 2.2)

Incluye los siguientes atlas, que ya han sido descritos anteriormente en la Sección 2.1:

- Atlas estructural cortical y estructural subcortical de Harvard-Oxford.
- Atlas cyto- y myelo-arquitectónico histológico de J§lich
- Atlas de etiquetas de materia blanca ICBM-DTI-81.
- Atlas de tractografía de materia blanca de JHU.
- Atlas de conectividad talámica de Oxford.
- Atlas estriatal de conectividad y estructural de Oxford-GSK-Imanova.
- Atlas de Talairach.
- Atlas estructural MNI.
- Atlas probabilístico del cerebelo.

FSL agrupa sus herramientas en dos tipos: Para el análisis estructural y para el análisis funcional.

Dentro de las herramientas para análisis funcional, se encuentran herramientas para el preprocesado de imagen (corrección de movimiento, corrección de cortes en el tiempo (*slice-timing correction*)) y análisis de series temporales de imágenes según un modelo GLM. La *slice-time correction* se realiza debido a que la obtención de cortes del cerebro no tiene lugar en un mismo instante para todos los cortes. Lo que en realidad ocurre, es que cada corte se adquiere en un instante de tiempo diferente, y realmente se querría que todos los cortes reflejasen el cerebro en el mismo instante de tiempo. Así, no se daría lugar a duda sobre si la imagen reflejada de un corte cerebral obtenido un instante más tarde está más activa que la obtenida un instante antes. Este algoritmo de corrección utiliza una interpolación senoidal entre diferentes puntos temporales; además de realizar una transformada de Fourier de la seál en cada vóxel.

Dentro de las herramientas para análisis estructural, hay herramientas para la eliminación de todo lo que no forma parte del cerebro (como huesos y partes blandas), realizar registro de imágenes y análisis para la detección de atrofas cerebrales.

2.4. Cálculo del mapa de activación cerebral

Para la obtención del mapa de activación cerebral (descrito en el apartado 1.1.2) mediante la herramienta BrainMap Lab, que se desarrolla en este trabajo, se tienen dos procedimientos diferentes para realizar el cálculo estadístico, y que se presentan a continuación: uno es utilizando una estimación de la información mutua basada en la densidad de probabilidad de Parzen y otro es mediante el criterio de independencia de HSIC.

2.4.1. Método basado en la estimación de información mutua mediante la densidad de probabilidad de Parzen

Mediante este método se utiliza un criterio basado en información mutua (MI) para analizar series de tiempo fMRI e identificar efectos específicos producidos por una tarea, mediante una estimación de la densidad de probabilidad de Parzen.

La información mutua es un concepto perteneciente a la Teoría de la Información y ampliamente aceptado en el campo del aprendizaje máquina como una medida precisa para encontrar las características más relevantes en datos.

El criterio de información mutua (véase la referencia [50]) mide la relación estadística entre dos o más variables, es decir, aporta una medida de la relevancia de una variable para predecir el valor de otra. Sean U y V dos variables dependientes, y sus distribuciones de densidad de probabilidad marginales $p_u(u)$ y $p_v(v)$ y su distribución de densidad de probabilidad conjunta $p_{u,v}(u, v)$, la información mutua entre U y V viene dada por:

$$I(U, V) = \int \int p_{u,v} \log \frac{p_{u,v}(u, v)}{p_u(u)p_v(v)} dudv \quad (2.1)$$

Si U y V son independientes $p_{u,v} = p_u(u)p_v(v)$ el valor de su MI es cero. Si las dos variables están muy relacionadas su MI tendrá un valor muy alto.

Debido a que el cálculo computacional de (2.1) comprende realizar una integral doble sobre los dominios de U y V , las expresiones $p_u(u)$, $p_v(v)$ y $p_{u,v}(u, v)$ necesitarían ser conocidas. Se realiza, entonces, la siguiente operación equivalente: obtener la esperanza del logaritmo del cociente entre la probabilidad conjunta y las probabilidades marginales.

$$I(U, V) = \int \int p_{u,v} \log \frac{p_{u,v}(u, v)}{p_u(u)p_v(v)} dudv = E \left\{ \log \frac{p_{u,v}(u, v)}{p_u(u)p_v(v)} \right\} \quad (2.2)$$

La esperanza puede ser directamente evaluada a partir de un conjunto de N muestras idénticamente distribuidas, y así se obtiene el valor de la información mutua:

$$\hat{I}(U, V) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \log \frac{p_{u,v}(u_n, v_n)}{p_u(u_n)p_v(v_n)} \quad (2.3)$$

Para calcular computacionalmente esta medida, las funciones de densidad de probabilidad deben ser conocidas. Sin embargo, en cualquier aplicación práctica como puede ser el caso de las series temporales fMRI, las funciones de densidad de probabilidad son desconocidas y el conjunto de datos que se tiene es finito. Al ser desconocidas, se necesita utilizar una estimación de la distribución de probabilidad y se obtendrá mediante el método de ventanas de Parzen.

La aproximación de densidad de probabilidad mediante ventanas de Parzen es una manera no paramétrica de estimar las funciones de densidad de probabilidad de variables aleatorias desconocidas, de las que sólo se tiene un conjunto de muestras. Sea $\{u_1, u_2, \dots, u_N\}$ un conjunto de muestras idénticamente distribuidas de la variable aleatoria U , la aproximación de Parzen a su función de densidad de probabilidad $\hat{p}_u(u)$ viene dada por:

$$\hat{p}_u(u) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N K\left(\frac{u - u_n}{h}\right) \quad (2.4)$$

Donde $K(\cdot)$ es la función ventana y h es el parámetro que establece su ancho. Normalmente se utiliza como función ventana una Gaussiana con matriz de covarianza Σ , según la expresión:

$$K\left(\frac{u - u_n}{h}\right) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{d}{2}} h^d |\Sigma|^{\frac{1}{2}}} \exp\left(-\frac{(u - u_n)^T \Sigma^{-1} (u - u_n)}{2h^2}\right) \quad (2.5)$$

Siendo d la dimensión de la variable aleatoria U . $\hat{p}_u(u)$ se obtiene según la expresión:

$$\hat{p}_u(u) = \frac{1}{N(2\pi)^{\frac{d}{2}} h^d |\Sigma|^{\frac{1}{2}}} \sum_{n=1}^N \exp\left(-\frac{(u - u_n)^T \Sigma^{-1} (u - u_n)}{2h^2}\right) \quad (2.6)$$

El estimador de Parzen sitúa una ventana en cada muestra y evalúa la densidad de probabilidad sumando los núcleos.

Un método directo para estimar la MI consiste en estimar las diferentes densidades de probabilidad $p_{u,v}(u, v)$, $p_u(u)$ y $p_v(v)$ según (2.6) y sustituyendo después en (2.3).

En el caso particular del estudio de imágenes fMRI, el objetivo es medir la información mutua entre el l -ésimo vóxel de la respuesta suavizada del cerebro y el vector de referencia suavizado. Se considera que para el l -ésimo vóxel de la respuesta suavizada del cerebro de un sujeto, la serie temporal $\{u_n^{(l)}\}$, $1 \leq n \leq N$ está disponible junto con la serie temporal de referencia suavizada $\{v_n^{(l)}\}$, $1 \leq n \leq N$. Entonces, el valor de información mutua entre el l -ésimo vóxel de la serie temporal y del estímulo, puede ser estimado mediante la siguiente expresión:

$$\hat{I}(U^{(l)}, V) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \log \frac{N \sigma_u^{(l)} \sigma_v}{|\Sigma_{u,v}^{(l)}|^{1/2}} \times \frac{\sum_{n'=1}^N \exp\left(-\frac{(z_n^{(l)} - z_{n'}^{(l)})^T \Sigma_{u,v}^{(l)-1} (z_n^{(l)} - z_{n'}^{(l)})}{2h^2}\right)}{\sum_{n'=1}^N \exp\left(-\frac{(u_n^{(l)} - u_{n'}^{(l)})^2}{2h^2 \sigma_u^{(l)2}}\right) \sum_{n'=1}^N \exp\left(-\frac{(v_n^{(l)} - v_{n'}^{(l)})^2}{2h^2 \sigma_v^{(l)2}}\right)}$$

donde $z_n^{(l)}$ es un vector con los componentes $(u_n^{(l)}, v_n^{(l)})$, $\sigma_u^{(l)}$ y $\sigma_v^{(l)}$ son las varianzas de la respuesta suavizada del l -ésimo vóxel y del vector de referencia suavizado respectivamente, y $\Sigma_{u,v}^{(l)}$ es la matriz de covarianza. Finalmente, forzando que $\Sigma_{u,v}^{(l)}$ sea una matriz diagonal (sus términos de covarianza se hacen valer cero), la expresión anterior se simplifica a la expresión que se muestra a continuación:

$$\hat{I}(U^{(l)}, V) = \sum_{n=1}^N \log \frac{\sum_{n'=1}^N \exp\left(-\frac{(u_n^{(l)} - u_{n'}^{(l)})^2}{2h^2 \sigma_u^{(l)2}}\right) \exp\left(-\frac{(v_n^{(l)} - v_{n'}^{(l)})^2}{2h^2 \sigma_v^{(l)2}}\right)}{\sum_{n'=1}^N \exp\left(-\frac{(u_n^{(l)} - u_{n'}^{(l)})^2}{2h^2 \sigma_u^{(l)2}}\right) \sum_{n'=1}^N \exp\left(-\frac{(v_n^{(l)} - v_{n'}^{(l)})^2}{2h^2 \sigma_v^{(l)2}}\right)}$$

Este método de cálculo se implementa en el código de la herramienta que se presenta en este trabajo fin de grado en la función *parzen.m* desarrollada en MATLAB. Esta función recibe dos vectores, uno contiene los datos que representan la persona que realiza el movimiento, y el otro indica cuando se está recibiendo el impulso y cuando no. La función devolverá un vector que contiene valores entre 0 y 0.4, que representa el grado de activación de cada pixel cerebral mientras el sujeto realizaba el movimiento requerido durante el experimento, con el que, finalmente, se podrá representar el mapa de activación.

2.4.2. Método basado en el criterio de independencia HSIC

La segunda forma que se utiliza en este proyecto para obtener el mapa de activación cerebral mediante el análisis de series temporales de imágenes fMRI es el método HSIC (Hilbert-Schmidt Independence Criterion) (Véase bibliografía [49]). Se trata de uno de los llamados método núcleo para evaluar la dependencia estadística entre dos variables aleatorias. Adicionalmente, aplica un test estadístico para obtener un umbral θ para detectar si dos variables son independientes o no, y obtiene un p -value que indica con qué probabilidad son independientes.

El método HSIC permite medir relaciones no lineales entre variables, es robusto cuando se emplean grandes dimensiones y un número bajo de muestras de entrenamiento, que son características típicas en los métodos de núcleo como es HSIC. Además este método se considera computacionalmente ligero.

A continuación se muestra el desarrollo matemático del método HSIC:

Sean $u[n]$ y $v[n]$, con $1 \leq n \leq N$ dos series temporales, HSIC propone usar la norma cuadrada Hilbert-Schmidt de la matriz de covarianza como criterio de independencia estadística según la siguiente

$$HSIC(u[n], v[n]) := \|C_{uv}\|_{HS}^2 \quad (2.7)$$

La matriz de covarianza C_{uv} acepta una descomposición en un conjunto de autovectores con sus autovalores asociados $\gamma_i, 1 \leq i \leq D$. La norma cuadrada Hilbert-Schmidt de C_{uv} es calculada computacionalmente como la suma de los cuadrados de sus autovalores. Esta medida está limitada a la detección de relaciones de primer orden. Para superar esta limitación se puede formular una extensión kernelizada de este parámetro.

Sean $\phi : \mathcal{U} \rightarrow \mathcal{F}$ y $\varphi : \mathcal{V} \rightarrow \mathcal{G}$ un mapeo no lineal a una dimensión más grande que reproduce el kernel de Hilbert del espacio \mathcal{F} y \mathcal{G} respectivamente. Así, es posible definir una matriz de covarianza entre estas dos características según la expresión:

$$C_{\phi\varphi} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \phi(u[n])\varphi(v[n])^T - \frac{1}{N^2} \sum_{n=1}^N \phi(u[n]) \sum_{n=1}^N \varphi(v[n])^T \quad (2.8)$$

El criterio Hilbert-Schmidt Independence Criterion (HSIC) puede ser expresado en términos de kernel:

$$HSIC_{\phi\varphi}(u[n], v[n]) = \|C_{\phi,\varphi}\|_{HS}^2 = \frac{1}{N^2} Tr(K_u H K_v H) \quad (2.9)$$

donde K_u y K_v son matrices de kernel con componentes $K_u\{i, j\} = \phi^T(u[i])\phi(u[j])$ y $K_v\{i, j\} = \varphi^T(v[i])\varphi(v[j])$, $Tr(\cdot)$ es el operador de traza, y $H_{i,j} = \delta_{ij} - \frac{1}{N}$ centra ambas series temporales \mathcal{F} y \mathcal{G} .

Para aplicar el criterio HSIC al estudio de imágenes fMRI y calcular computacionalmente los llamados *p-values*, se definen las hipótesis que se muestran a continuación:

$$\begin{cases} H_0 : P_{uv} = P_u P_v \\ H_1 : P_{uv} \neq P_u P_v \end{cases} \quad (2.10)$$

Después, considerando que el estimador HSIC sigue una distribución Gamma de dos parámetros como la que se muestra a continuación:

$$\widehat{HSIC} \sim \frac{u^{a-1} e^{-u/b}}{mb^a \Gamma(a)} \quad (2.11)$$

donde $a = E[\widehat{HSIC}]^2 / V[\widehat{HSIC}]$ y $b = E[\widehat{HSIC}] / V[\widehat{HSIC}]$, se puede calcular computacionalmente los *p-values* directamente a partir del estimador HSIC y de su función de distribución para comprobar la independencia. Este *p-value* representa la probabilidad de obtener un resultado al menos tan extremo como el observado, asumiendo que la hipótesis de independencia es verdadera. Ambas variables se consideran independientes cuando su *p-value* estimado mediante HSIC es mayor que un nivel de significado α .

El método HSIC se emplea en este trabajo para medir la dependencia no lineal entre cada vóxel y la señal de estímulo. El método HSIC se implementa en el código de la herramienta presentada en este trabajo fin de grado en la función de MATLAB *hsic.m*. Esta función implementa el test de independencia HSIC usando una aproximación Gamma al umbral del test. Se complementa con otras dos funciones desarrolladas en MATLAB *hsicTestGamma.m* y *rbf_bot.m*.⁸

Como resultado de este proceso de cálculo se obtiene un vector de probabilidades (valores entre 0 y 1) que representan el grado en que cada pixel o punto del cerebro se encuentra activado debido al movimiento que está realizando el sujeto durante el experimento. Este vector de probabilidades es la variable que se utiliza para representar el mapa de activación cerebral.

⁸Estas dos funciones tienen copyright y pertenecen a Arthur Gretton. Gretton, A., K. Fukumizu, C.-H. Teo, L. Song, B. Schoelkopf and A. Smola: A Kernel Statistical Test of Independence. MPI Technical Report 168, 2008.

Capítulo 3

Objetivo y requisitos

3.1. Objetivo

El objetivo del presente trabajo es la realización de una interfaz de usuario desarrollada en MATLAB, para la realización de estudios funcionales y estructurales mediante imágenes de resonancia magnética. Permitirá el cálculo y representación de mapas de activación cerebrales (estudio funcional) basados en imágenes fMRI en 2D de una forma sencilla, sin necesidad de conocimientos en el campo de la neurología. Proporcionará funcionalidad para analizar los resultados obtenidos de forma visual mediante atlas cerebrales y diferentes vistas de regiones cerebrales. Concretamente, la herramienta en cuestión permitirá realizar:

Estudio funcional Permite el cálculo y representación de un mapa de activación cerebral a partir de datos de entrada del experimento de un sujeto. Estos datos de entrada son un conjunto de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI).

- Elección del método estadístico mediante el que se quiere realizar el cálculo computacional para la obtención del mapa de activación cerebral. Puede ser:
 - Parzen (descrito en la Sección 2.4.1).
 - HSIC (descrito en la Sección 2.4.2).
- Seleccionar un punto de la imagen que se obtiene como resultado del cálculo del mapa de activación. La elección del punto se podrá hacer pinchando con el ratón o introduciendo las coordenadas en milímetros manualmente. Con este punto seleccionado se podrá obtener:
 - Etiquetado de la región cerebral según el atlas cerebral elegido.

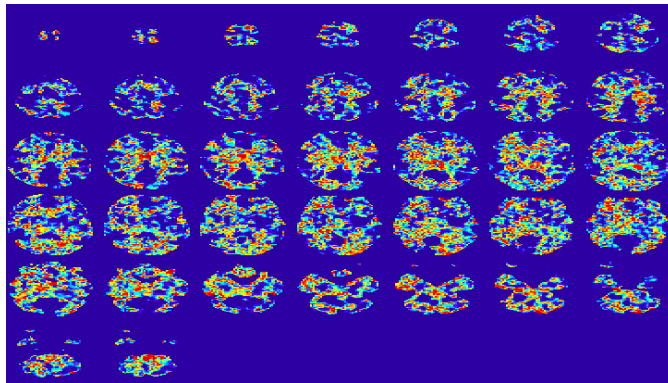


Figura 3.1: Ejemplo de estudio funcional.

- Obtención de los planos axial, coronal y sagital del cerebro centrados en el punto.

Estudio estructural En este estudio puede representarse una imagen estructural del cerebro. Una imagen estructural es una de las imágenes de resonancia magnética que forman un experimento. En esta imagen se muestran cortes cerebrales tomados en el eje Z a diferentes alturas. Una vez que se está visualizando la imagen puede realizarse el análisis de áreas.

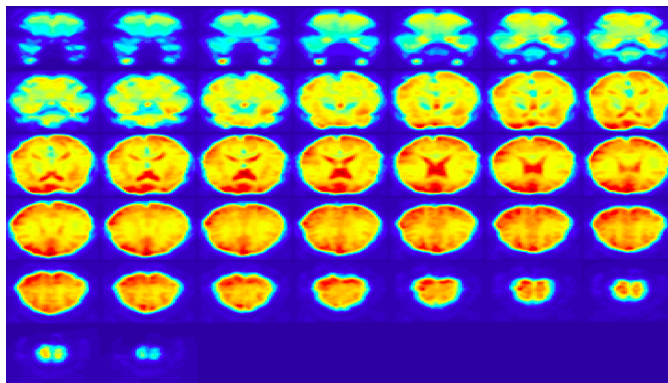


Figura 3.2: Ejemplo de estudio estructural. Imagen de resonancia magnética.

- Para realizar el análisis de áreas se seleccionará un punto de la imagen que se está visualizando. La elección del punto se podrá hacer pinchando con el ratón o introduciendo las coordenadas en milímetros manualmente. A partir de este punto seleccionado se podrá:
 - Obtener el nombre de la región cerebral a la que pertenece ese punto según el atlas cerebral elegido.
 - Obtención de los planos axial, coronal y sagital del cerebro centrados en el punto.

3.2. Requisitos

Para llevar a cabo la presente herramienta se fija como condición que sea sencilla de utilizar y que el modo de trabajo con ella sea secuencial, es decir, que el usuario se sienta guiado a través de las pantallas de la interfaz de un modo intuitivo.

Para ello, se establecen una serie de requisitos que deben cumplirse. La herramienta desarrollada debe permitir las siguientes acciones:

- Cargar datos de entrada para la obtención del mapa de activación cerebral. Estos datos de entrada se podrán seleccionar mediante un botón *Examinar* con el que se elige la ruta en la que se encuentran las imágenes del experimento del sujeto. Estos datos de entrada están en formato *ANALYZE* (son parejas de archivos *.hdr y *.img, según se explicó en la Sección 2.2).
- Elección del tipo de función mediante la que se quiere realizar el cálculo computacional para la obtención del mapa de activación cerebral. Esta función puede ser:
 - Parzen
 - HSIC
- Elegir si se desea o no que el mapa de activación cerebral salga umbralizado. Para representar el mapa de activación se calcula un vector (mediante la función seleccionada por el usuario, HSIC o Parzen) con valores comprendidos entre 0 y 1 (si se ha elegido utilizar el método de HSIC) o entre 0 y 0.4 (si se ha elegido utilizar el método de Parzen). Si se umbraliza el mapa, aquellos valores inferiores a 0.05 no serán tenidos en cuenta, se forzará que su valor sea cero.
- Obtención de los planos axial, coronal y sagital del cerebro centrados en unas coordenadas (X, Y, Z) proporcionadas por el usuario en milímetros .
- Obtención de los planos axial, coronal y sagital del cerebro centrados en unas coordenadas (X, Y, Z) seleccionadas por el usuario al pinchar con el ratón sobre un pixel determinado del mapa de activación cerebral.
- Elegir el atlas cerebral mediante el que se quiere identificar la región a la que pertenece el punto seleccionado en un menú desplegable.
- Será posible guardar un mapa de activación cerebral una vez que ha sido calculado, abrir mapas que están precalculados y han sido guardados, guardar mapas de activación como una imagen en formato *.JPEG, y también imprimir el mapa de activación que se está visualizando.

- Se controlará que la ruta seleccionada para cargar las imágenes de un experimento con las que se calcula el mapa de activación, es una ruta válida que contiene imágenes en el formato anteriormente indicado.
- Se controlará que el archivo de datos asociado al experimento SPM.mat para el cálculo del mapa de activación es un archivo válido.
- La interfaz dispondrá de un apartado de ayuda para el usuario para guiarle en cada pantalla.
- La herramienta realizará control de errores sobre las acciones que realiza el usuario, para evitar que la aplicación finalice inesperadamente por un uso indebido. Cuando se detecte que el usuario ha realizado una acción incorrecta se le mostrará un cuadro de dialogo de alerta o error, indicándole lo que debe hacer. Estos controles son:
 - Comprobar que el usuario ha seleccionado un archivo o una opción antes del pulsar el botón *Siguiente* en las pantallas que así lo requieran.
 - Comprobar que el usuario ha seleccionado un archivo de tipo o formato válido en las pantallas en las que se le pida seleccionar un archivo.
 - Comprobar que el usuario ha introducido unas coordenadas válidas para elegir un punto del mapa cerebral y proceder a su análisis.
 - Comprobar que el usuario ha seleccionado un punto válido del mapa cerebral y proceder a su análisis (es decir, que ha pinchado con el ratón en un punto que pertenece a un corte cerebral y no al fondo de la imagen).

Una vez establecido cuál es el objetivo de este trabajo, se explicará el diseño de la solución técnica llevada a cabo en el siguiente capítulo.

Capítulo 4

Diseño de la solución técnica

Para cumplir con el objetivo de diseñar y desarrollar una herramienta para la realización de estudios funcionales y estructurales mediante imágenes de resonancia magnética, que permita el cálculo y representación de mapas de activación cerebrales basados de imágenes fMRI en 2D de una forma sencilla, sin necesidad de conocimientos en el campo de la neurología, y, que a su vez, proporcione la funcionalidad necesaria para analizar los resultados obtenidos de forma visual mediante atlas cerebrales y diferentes vistas de regiones cerebrales, se ha diseñado la herramienta de la manera que se expondrá en este capítulo.

El desarrollo de la herramienta presentada en este trabajo, a la que se ha dado el nombre de BrainMap Lab, ha sido desarrollada mediante MATLAB (MATrix LABoratory), una herramienta de software matemático que ofrece un entorno de desarrollo integrado (IDE) con un lenguaje de programación propio (lenguaje M). Además, la interfaz de usuario que se presenta en este trabajo se ha construido mediante GUIDE, la herramienta para la construcción de interfaces de usuario incluida MATLAB.



Figura 4.1: Logo de la herramienta.

La herramienta permite la realización de estudios estructurales y estudios funcionales mediante imágenes de resonancia magnética del cerebro. Las imágenes con las que se trabajará estarán en formato ANALYZE (ver Sección 2.2). Se dividirá la explicación del diseño en tres apartados, uno para explicar el inicio de la herramienta, y uno para cada tipo de estudio, en los que se detallará la

funcionalidad que permiten además de las funciones de MATLAB que se utilizan para ello. En el estudio estructural se permite representar una imagen de resonancia magnética y sobre ella realizar el análisis de áreas. En el estudio funcional se permite calcular un mapa de activación cerebral a partir de imágenes de resonancia magnética (o representar uno previamente calculado) y sobre él realizar el análisis de áreas. El análisis de áreas consiste en seleccionar un punto de la imagen y obtener a qué región cerebral pertenece y las vistas axial, coronal y sagital que cortan el cerebro por ese punto. Este análisis de áreas se realiza de igual manera y utilizando las mismas funciones tanto en el estudio estructural como en el funcional, por lo que solamente se describirá detalladamente el proceso y funcionamiento para el caso del estudio estructural. Para ayudar a la comprensión de la herramienta, en la Figura 4.2 se muestra un esquema de las pantallas de la aplicación.

Además, en la Figura 4.3 se muestra un diagrama con las diferentes pantallas que componen la interfaz, el archivo de MATLAB correspondiente a cada una de ellas y la descripción de lo que se lleva a cabo en esa pantalla. También se relaciona cada pantalla con las funciones que se utilizan en ella.

4.1. Inicio de la herramienta

La herramienta se inicia ejecutando el archivo *BrainMapLab.app*, se trata de un ejecutable que arrancará la aplicación sin necesidad de utilizar la línea de comandos de MATLAB.

La pantalla de inicio de la aplicación muestra un mensaje de bienvenida, y solicita al usuario que elija que tipo de estudio que desea realizar.

Esta pantalla de inicio se corresponde con el archivo *interfaz00.m* de MATLAB y se puede observar en el diagrama de pantallas y funciones de la Figura 4.3. Se muestra un menú de dos opciones para elegir el tipo de estudio (estructural o funcional), además de una breve descripción de cada tipo de estudio. En todas las pantallas de la aplicación se dispone de un botón con una flecha hacia la izquierda que retrocede a la pantalla anterior cuando se pulsa. También cuenta con una barra de menú superior con las opciones:

- Archivo
 - Salir: Cierra la aplicación.
- Ayuda: Muestra un cuadro de diálogo informando al usuario de que debe elegir un tipo de estudio (estructural o funcional) para continuar y un breve resumen de cada tipo de estudio. Ver Figura 4.5.

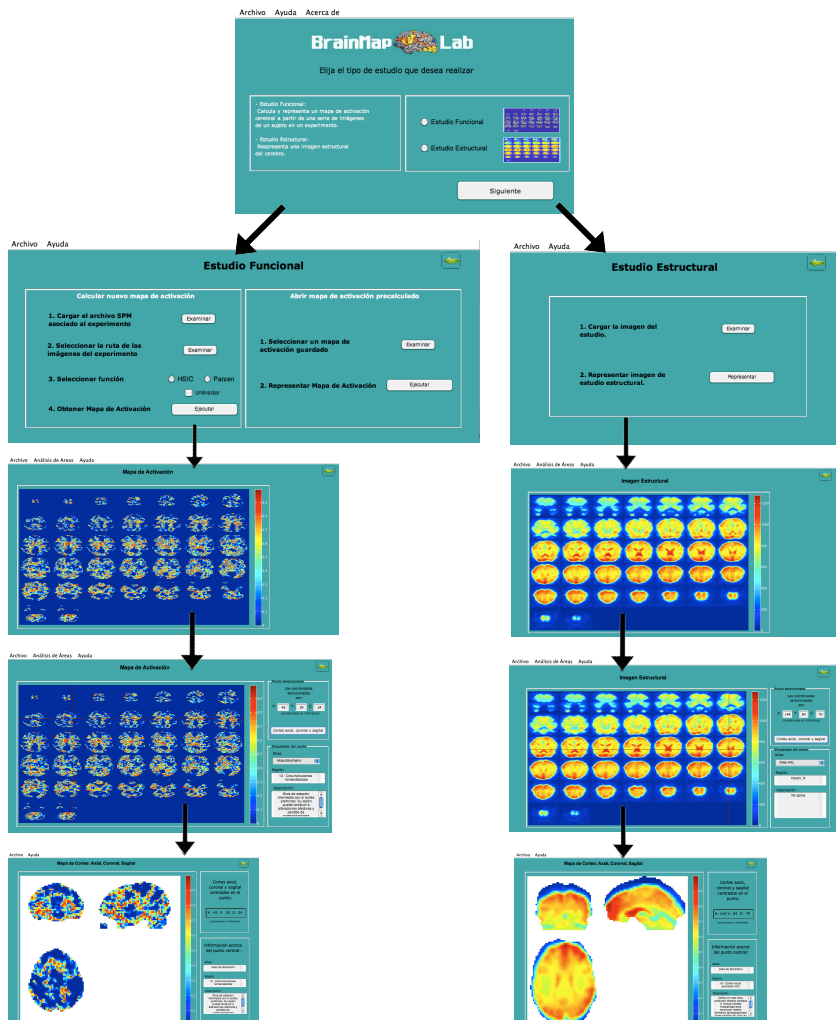


Figura 4.2: Esquema de las pantallas de la aplicación.

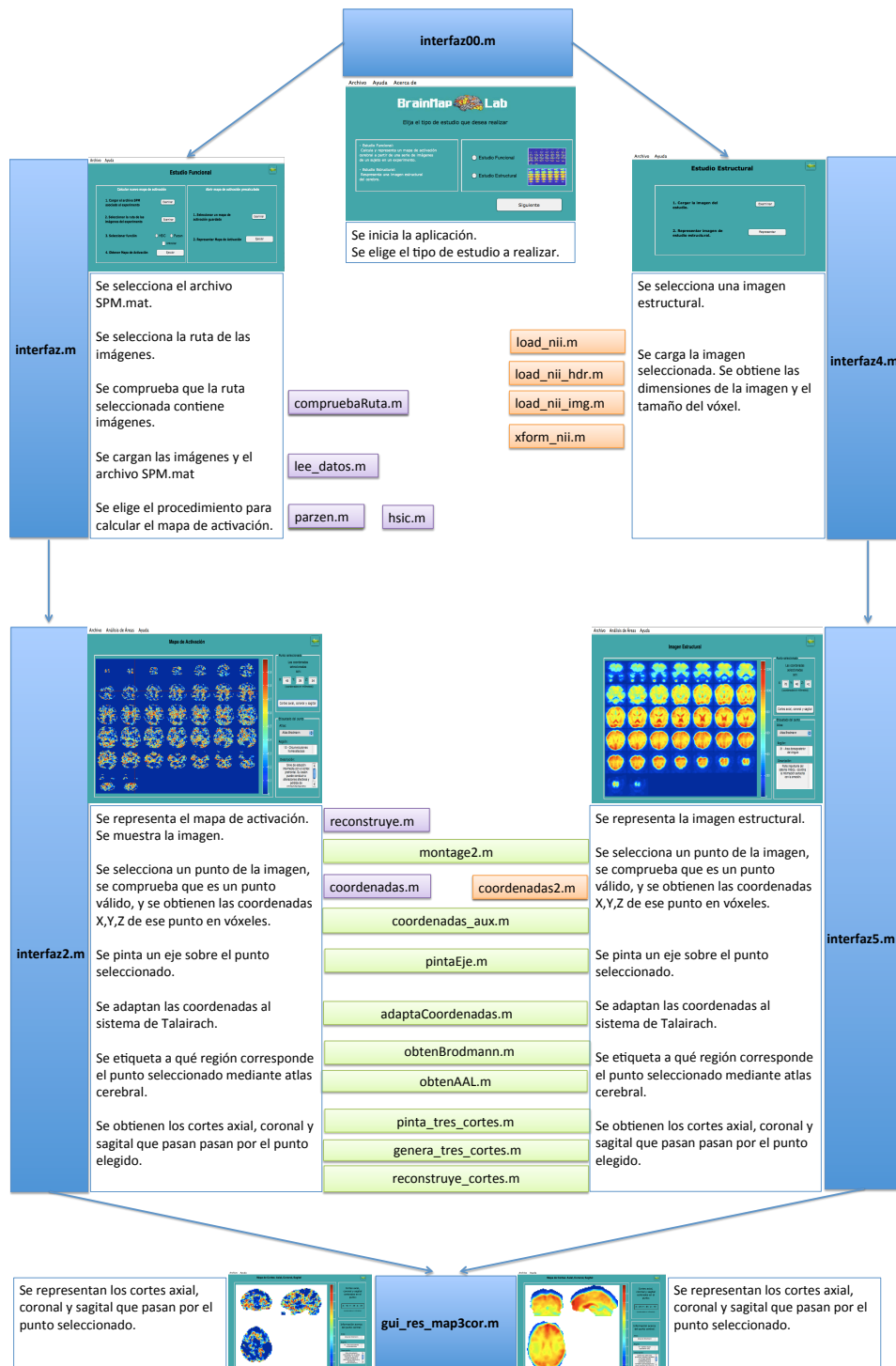


Figura 4.3: Relación entre pantallas de la interfaz, descripción y funciones que se utilizan.



Figura 4.4: Inicio de la aplicación.

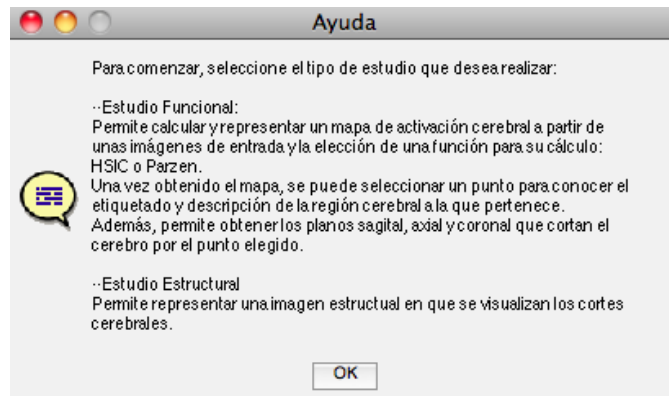


Figura 4.5: Ayuda inicial.

- Acerca de: Muestra un cuadro de diálogo indicando el nombre y propósito de la herramienta, el nombre de la autora y de la tutora, el nombre del departamento y de la universidad. Ver Figura 4.6.

Una vez que se selecciona el tipo de estudio se puede pulsar el botón *Siguiente* y comenzar a trabajar con la herramienta.

4.2. Estudio estructural

Uno de los estudios que puede realizarse con BrainMap Lab es el estructural. En este estudio se selecciona una imagen de resonancia magnética mediante el botón *Examinar* y se representa al pulsar el botón *Representar*. El resultado que se obtiene es la visualización de diferentes cortes axiales del cerebro tomados a diferentes alturas del eje Z .

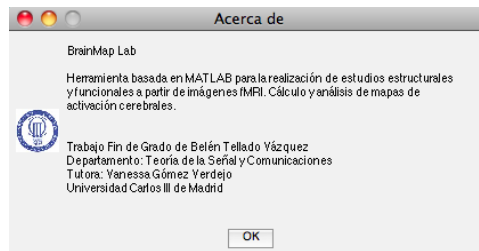
Figura 4.6: Información *Acerca de* de la pantalla inicial.

Figura 4.7: Estudio estructural

Para analizar la imagen estructural representada se utiliza el menú *Análisis de áreas* disponible en la barra de menú superior.

4.2.1. Representación imagen estructural

Para cargar las imágenes estructurales se utiliza la pantalla de la interfaz creada mediante el archivo *interfaz4.m*. En ella se selecciona la imagen estructural y se pulsa el botón *Representar* para proceder a su carga mediante las funciones obtenidas de la referencia citada en [39]. Estas funciones son *load_nii.m*, *load_nii_hdr.m*, *load_nii_img.m* y *xform_nii.m* y se emplean para crear una estructura de datos de MATLAB a partir de una imagen en formato ANALYZE (archivo *.hdr y archivo *.img). Dentro de esa estructura de datos se encuentra la imagen, además de diferentes datos de utilidad que se encontraban en el archivo de cabecera como son: las dimensiones de la imagen en vóxeles, el número de cortes cerebrales de los que consta la imagen, o las dimensiones en milímetros de un vóxel. Estos datos son útiles para el posterior análisis de áreas. La estructura de datos se almacena en una variable global para que esté disponible para su uso en las siguientes pantallas de la interfaz.

Cuando se ha terminado de cargar la imagen se cierra *interfaz4.m* y se abre la pantalla *interfaz5.m*. En esta pantalla se representa la imagen estructural mediante la función *montage2.m* que modifica la imagen para que sea de dos dimensiones y poder mostrarla con la función interna de MATLAB *imagesc.m*. Una vez que se está visualizando la imagen estructural, puede procederse a su análisis mediante la opción del menú superior *Análisis de áreas*.

4.2.2. Análisis de áreas

Esta opción del menú proporciona la funcionalidad necesaria para analizar la imagen estructural que se está visualizando, pues permite seleccionar un punto de interés sobre la imagen, identificar a qué región cerebral pertenece mediante atlas cerebrales y obtener los cortes axial, coronal y sagital que cortan la imagen en ese punto.

Para seleccionar un punto de la imagen puede hacerse de dos formas: seleccionándolo haciendo click en la imagen con el ratón, o bien, introduciendo las coordenadas X, Y, Z en milímetros del punto. En la Figura 4.8 se muestran estas dos formas y los pasos que se siguen en cada una de ellas. En color azul se muestra las operaciones que se realizan en la propia pantalla *interfaz5.m*, y en color verde se muestra las operaciones que se realizan llamando a una función auxiliar.

A continuación, se detallará el funcionamiento de estas dos formas de selec-

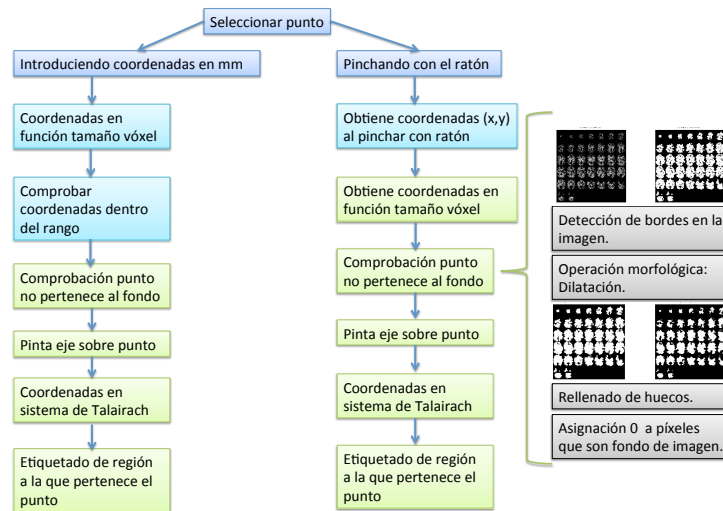


Figura 4.8: Esquema que muestra las dos formas de seleccionar un punto para realizar el análisis de áreas.

cionar un punto para realizar el análisis de áreas en la imagen estructural.

Selección de un punto de interés introduciendo las coordenadas X, Y, Z en milímetros

Dentro de la opción de la barra de menú superior *Análisis de áreas*, se selecciona *Introduciendo coordenadas*. Se mostrará en la zona derecha de la pantalla un panel con información de *Punto seleccionado*, y un panel con información de *Etiquetado del punto*. Se introducirán en los *Edit Text* las coordenadas X, Y, Z del punto que se quiere estudiar en milímetros y se pulsará el botón *Etiquetar*. Se dibujará un eje sobre el punto seleccionado para que el usuario lo identifique fácilmente. Esto se consigue haciendo que los píxeles de la columna y la fila que pasan por el punto elegido tomen el máximo valor posible (es decir, color rojo) mediante la función $pintaEje.m$.

Una vez que se ha pulsado el botón *Etiquetar*, como las coordenadas se han introducido en milímetros, internamente se divide por el tamaño del voxel para encontrar la correspondencia con el punto exacto de la imagen y obtener las coordenadas en función del tamaño del voxel.

$$coordenada\ en\ voxels = \frac{coordenada\ en\ mm}{dimension\ del\ voxel}$$

Se comprueba que el rango de las coordenadas introducidas es correcto. El valor de las coordenadas debe ser mayor que cero, y menor que la dimensión de

la imagen en vóxeles. En el caso de que se introduzca una coordenada cuyo rango no sea válido se mostrará un aviso por pantalla para que el usuario rectifique el valor. Además se comprueba que las coordenadas introducidas se corresponden con un punto válido. Un punto válido es aquel que pertenece a un corte cerebral de la imagen y no al fondo de la imagen. Para realizar esta comprobación se utilizan las siguientes técnicas de tratamiento digital de la imagen mediante la función *comprueba_aux.m*:

Esta función segmenta la imagen, y obtiene una región por cada objeto (cortes cerebrales) que hay en ella. Las regiones se definen a partir de las fronteras delimitadas por los bordes detectados. Se realizan los siguientes pasos que pueden observarse en la Figura 4.11:

1. Deben ponerse las coordenadas X, Y del punto introducido en función del tamaño de la imagen representada según la siguiente expresión:

$$\text{coordenada} = \frac{\text{coordenada en vóxeles}}{\text{dimension voxel}} \text{dimension imagen}$$

2. Segmentación por frontera. Se buscan los bordes de la imagen mediante la función *edge.m* aplicando el método *canny*. Este método está basado en la detección de máximos en primeras derivadas de la imagen.
3. Con *imclearborder.m* se limpian los bordes de las regiones detectadas en la imagen.
4. Operaciones morfológicas: Los operadores morfológicos analizan la estructura geométrica de una imagen usando como sonda un patrón de ajuste que se denomina elemento estructurante. Desplazando el elemento estructurante sobre la imagen, el operador analiza su posición en relación al primer plano y al fondo de la misma. Su centro se sitúa en cada píxel de la imagen original, aplicando la operación morfológica sobre los puntos situados bajo el elemento estructurante. Se dilata la imagen mediante el operador *imdilate.m* con un elemento estructurante tipo línea. El resultado de la dilatación es reemplazar cada píxel blanco de la imagen original por una réplica del elemento estructurante.
5. Se rellenan los huecos interiores que hayan quedado tras la dilatación con *imfill.m*.
6. Se ordenan los objetos detectados mediante *bwlabeln.m* asignando el valor 0 a los píxeles de la imagen que pertenecen al fondo, y a los demás un número según a que objeto detectado pertenezcan.

Se busca si las coordenadas introducidas corresponden con un valor 0. Si es así, quiere decir que pertenecen al fondo, y por lo tanto, no se ha seleccionado un

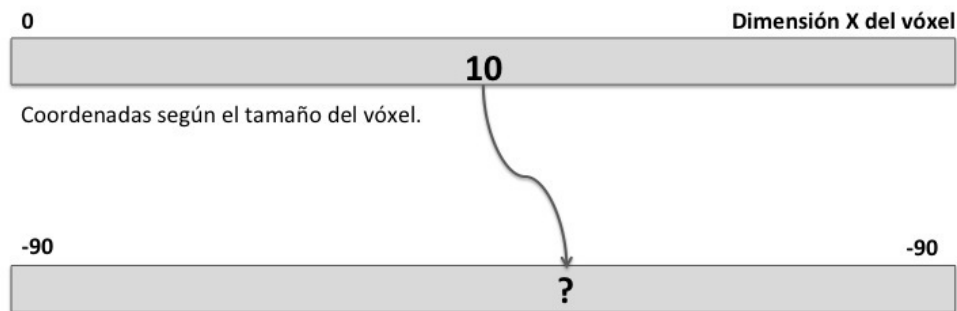


Figura 4.9: Adaptación de las coordenadas según las dimensiones del vóxel al sistema de coordenadas de Talairach.

punto válido. Se mostrará un cuadro de diálogo por pantalla para que el usuario rectifique su selección e introduzca otras coordenadas.

A continuación, se normaliza el rango de las coordenadas al sistema de coordenadas de Talairach, para posteriormente poder realizar el etiquetado de regiones mediante el atlas de Áreas de Brodmann y el atlas Automated Anatomical Labeling (AAL), pues ambos atlas utilizan este sistema de coordenadas. Esta adecuación del rango se realiza mediante *adaptaCoordenadas.m*.

Esta función toma las coordenadas X, Y, Z que pertenecen al rango de dimensiones del vóxel del experimento, y las adecuará al rango de dimensiones del sistema de coordenadas de Talairach. Véase la Figura 4.9.

En el sistema de coordenadas de Talairach, las coordenadas varían en los siguientes rangos:

- $X \in (-90, 90)$
- $Y \in (-126, 90)$
- $Z \in (-72, 108)$

Por lo tanto, el número de escalones que se tiene en el sistema de coordenadas de Talairach es:

- $X \rightarrow |-90| + 90 + 1 = 181 \text{ escalones}$
- $Y \rightarrow |-126| + 90 + 1 = 217 \text{ escalones}$

- $Z \rightarrow |-72| + 108 + 1 = 181 \text{ escalones}$

Se quiere que el valor que toma una coordenada en el rango entre 0 y la dimensión máxima del vóxel, tome el correspondiente valor al estar en el sistema de coordenadas de Talairach. Para ello, la función *adaptaCoordenadas.m*:

- Toma las dimensiones del vóxel en X, Y, Z del experimento.
- Obtiene el paso con el que habría que dividir el número de escalones que pueden tener las coordenadas en el sistema de Talairach para igualar a él la longitud de las dimensiones del vóxel de las imágenes del experimento.

$$\text{paso} = \frac{\text{numero de escalones sist. Talairach}}{\text{escalones en dimension del voxel}}$$
- Obtiene un vector para cada coordenada (X, Y, Z) con el mismo rango que tienen los vectores de coordenadas en el sistema de Talairach y lo rellena con el paso necesario para que sea semejante en número de elementos a la longitud de las dimensiones del vóxel de las imágenes del experimento.
- Finalmente, obtiene el valor normalizado de la coordenada en el sistema de coordenadas de Talairach, que será lo que valga el vector de coordenadas del sistema de Talairach en la posición con igual número que el valor de la coordenada que se quería normalizar.

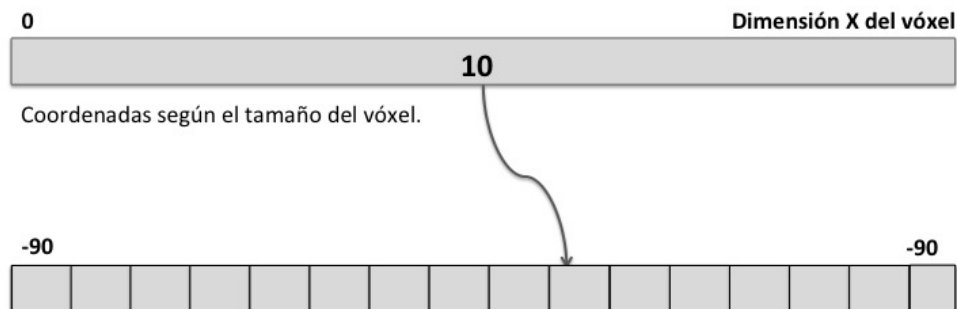


Figura 4.10: Normalización del valor de la coordenada según el sistema de coordenadas de Talairach.

Una vez que se han adaptado las coordenadas introducidas al sistema de coordenadas de Talairach, puede procederse a etiquetar el punto. Por defecto está seleccionado en el desplegable el etiquetado de regiones según el atlas de Áreas de Brodmann, pero puede modificarse y elegir el atlas Automated Anatomical Labeling (AAL). Ver apartado 4.2.2.

Selección de un punto de interés pinchando con el ratón en la imagen

Dentro de la opción de la barra de menú superior *Análisis de áreas*, se selecciona *Pinchando con ratón*. Se mostrará en la zona derecha de la pantalla un panel con información de *Punto seleccionado*, y un panel con información de *Etiquetado del punto*. El cursor del ratón se convertirá en una cruz con la que poder pinchar sobre la imagen de resonancia magnética cerebral. Una vez que se ha pinchado sobre un punto debe pulsarse la tecla *Enter* en el teclado para devolver el control sobre la aplicación a MATLAB. En este momento, el panel con información de *Punto seleccionado* se rellena con las coordenadas en milímetros del punto seleccionado, y el etiquetado de la región a la que pertenece el punto. Por defecto, este etiquetado se hace con el atlas de Áreas de Brodmann, pero puede modificarse en el menú desplegable y elegir el atlas Automated Anatomical Labeling (AAL).

Cuando se elige la opción *Pinchando con ratón*, la herramienta utiliza la función propia de MATLAB *getpts.m*, que permite seleccionar un punto de la pantalla al hacer click. El punto seleccionado queda definido por sus coordenadas (X, Y) . La coordenada Z (altura) se obtiene según en qué corte de la imagen cerebral se haya hecho click, pues estos cortes están tomados a diferentes alturas del eje Z . Para esto, se utiliza la función *coordenadas2.m*.

La función *coordenadas2.m* obtiene la coordenada Z según en qué corte de la imagen cerebral se haya hecho click, y también comprueba que se ha hecho click en un punto válido, esto es, que se ha hecho click dentro del área de la imagen pero no en el fondo de la imagen, es decir, se ha hecho click dentro de un corte del cerebro. Esta comprobación se realiza mediante métodos de tratamiento digital de la imagen.

Esta función genera una máscara según el número y forma de los cortes que haya en el mapa de activación, mediante técnicas de tratamiento digital de imagen, que se verán a continuación. Esta máscara sirve para determinar si el punto seleccionado con el ratón es un punto válido o no.

Si el punto es válido, obtiene a partir de las coordenadas X, Y devueltas por la función *getpts.m* que determinan el punto de interés seleccionado con el ratón, unas coordenadas X, Y en función de las dimensiones en vóxeles de la imagen, y la coordenada Z , según a que corte cerebral pertenezcan esas coordenadas X, Y .

El tratamiento digital de imagen que se realiza sobre la imagen estructural, para determinar si el punto seleccionado es válido o no, es el siguiente y se muestra en la Figura 4.11:

Se quiere segmentar la imagen, y obtener una región por cada objeto (por cada corte cerebral) que hay en ella. Las regiones se definen a partir de las

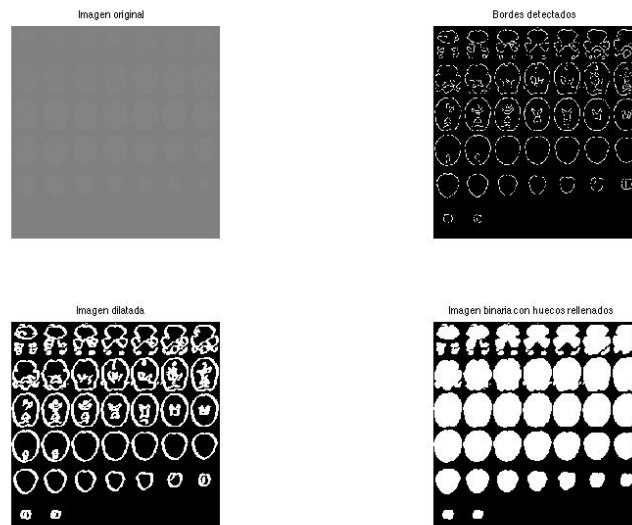


Figura 4.11: Pasos para determinar si un punto seleccionado es válido.

fronteras delimitadas por los bordes detectados.

1. Deben ponerse las coordenadas X, Y del punto introducido en función del tamaño de la imagen representada según la siguiente expresión:

$$\text{coordenada} = \frac{\text{coordenada en voxels}}{\text{dimension voxel}} \text{dimension imagen}$$

2. Segmentación por frontera. Se buscan los bordes de la imagen mediante la función *edge.m* aplicando el método *canny*. Este método está basado en la detección de máximos en primeras derivadas de la imagen.
3. Con *imclearborder.m* se limpian los bordes de las regiones detectadas en la imagen.
4. Operaciones morfológicas: Los operadores morfológicos analizan la estructura geométrica de una imagen usando como sonda un patrón de ajuste que se denomina elemento estructurante. Desplazando el elemento estructurante sobre la imagen, el operador analiza su posición en relación al primer plano y al fondo de la misma. Su centro se sitúa en cada píxel de la imagen original, aplicando la operación morfológica sobre los puntos situados bajo el elemento estructurante. Se dilata la imagen mediante el operador *imdilate.m* con un elemento estructurante tipo línea. El resultado de la dilatación es reemplazar cada píxel blanco de la imagen original por una réplica del elemento estructurante.

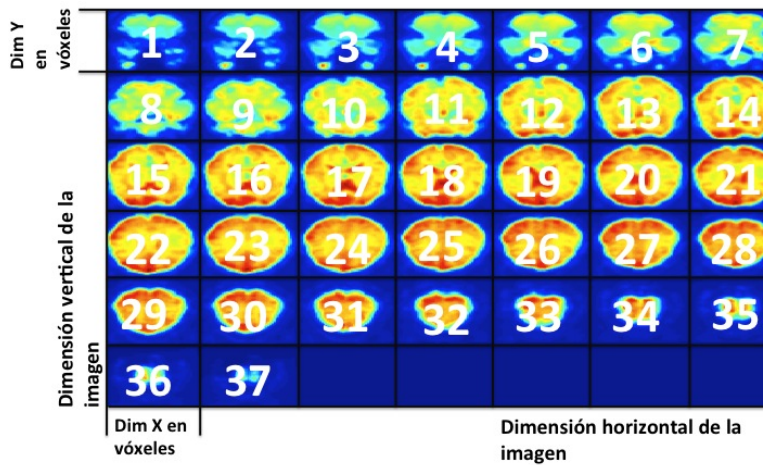


Figura 4.12: Imagen dividida para determinar la coordenada Z de cada punto seleccionado.

- Se rellenan los huecos interiores que hayan quedado tras la dilatación con *imfill.m*.
- Se ordenan los objetos detectados mediante *bwlabeln.m* asignando el valor 0 a los píxeles de la imagen que pertenecen al fondo, y a los demás un número según a que objeto detectado pertenezcan.

Se busca si las coordenadas del punto seleccionado con el ratón valen 0. Si es así, quiere decir que pertenecen al fondo, y por lo tanto, no se ha seleccionado un punto válido. Se mostrará un cuadro de diálogo por pantalla para que el usuario rectifique su selección y haga click en otro punto.

A partir de las dimensiones de la imagen (que se obtienen mediante la función interna de MATLAB *bwlabeln.m*), se comprueba que el punto seleccionado con el ratón está dentro de las dimensiones de la imagen. Si no es así, quiere decir que se ha hecho click con el ratón fuera del área de la imagen y por lo tanto no es un punto válido. Se mostrará un cuadro de diálogo por pantalla para que el usuario rectifique su selección y haga click en otro punto.

En el caso de que el punto seleccionado sí sea válido, se continua con el cálculo de las coordenadas.

Se recorre toda la imagen creando una división de la imagen que establece a qué corte pertenece cada pixel, así se puede determinar la coordenada Z (en vóxeles) del punto seleccionado a partir de sus coordenadas (X, Y). La división de la imagen se muestra en la Figura 4.12.

Una vez que se han obtenido las coordenadas del punto seleccionado y com-

probado que éste es válido, se dibujará un eje sobre el punto para que el usuario lo identifique fácilmente mediante la función *pintaEje.m*. Esto se consigue haciendo que los píxeles de la columna y fila que pasan por el punto elegido tomen el máximo valor posible (es decir, color rojo).

Etiquetado de regiones

Una vez que se ha seleccionado un punto de interés en la imagen, y se ha obtenido cuáles son sus coordenadas X, Y, Z según el sistema de coordenadas de Talairach, puede procederse al etiquetado de la región a la que pertenece dicho punto.

Si el punto se ha seleccionado pinchando con el ratón en la imagen, el etiquetado de la región se mostrará automáticamente al pulsar la tecla *Enter*. Si el punto se ha seleccionado introduciendo manualmente las coordenadas en milímetros, será necesario pulsar el botón *Etiquetado* para obtener dicha información.

Por defecto, se muestra el etiquetado de la región a la que pertenece el punto seleccionado según el atlas de Áreas de Brodmann. No obstante, mediante el menú desplegable puede elegirse que el etiquetado se realice según el atlas Automated Anatomical Labeling (AAL). En un futuro también podrían añadirse más atlas cerebrales a la herramienta, y se seleccionarían en este menú desplegable.

El etiquetado según el atlas cerebral de las Áreas de Brodmann se realiza mediante la función de MATLAB *obtenBrodmann.m* y el etiquetado según el atlas AAL mediante la función *obtenAAL.m*. Estas funciones obtienen a qué región pertenece un punto determinado por unas coordenadas X, Y, Z en el sistema de Talairach, y en el caso de atlas de Áreas de Brodmann, incluye además de una breve descripción asociada a esa área, la función que realiza y lo que implicaría un daño en esa zona del cerebro. Los cálculos realizados en estas funciones están basados en los estudios realizados por la referencia [52].

En estas dos funciones se utilizarán cuatro variables de datos:

XYZAB.mat Matriz que contiene 5 vectores. Los vectores X, Y, Z con coordenadas que marcan diferentes puntos del cerebro, el vector A con un número que identifica a qué región del atlas AAL pertenece el punto cuyas coordenadas están a su izquierda, y vector B, con un número que indica a qué región del atlas de Brodmann pertenece el punto cuyas coordenadas están a su izquierda.

label_brod.mat Vector que contiene el nombre de las diferentes áreas de Brodmann.

descrip_brod.mat Vector que contiene la descripción asociada a cada área de

Brodmann.

label_aal.mat Vector que contiene la etiqueta (nombre) de las diferentes regiones que componen el cerebro según el atlas Automated Anatomical Labeling (AAL).

El funcionamiento del etiquetado según el atlas de Áreas de Brodmann o atlas AAL es el siguiente: Se establece un radio de 6.5mm alrededor del punto seleccionado que marca una región de interés y se buscan los puntos de esa región de interés en las tres primeras columnas de la matriz *XYZAB.mat*. Se buscan las regiones cerebrales a las que pertenecen los puntos encontrados que forman la región de interés, obteniendo los valores de la posición correspondiente en la cuarta columna para el caso de etiquetado según AAL; y el valor de la posición correspondiente en la quinta columna en el caso de etiquetado según Áreas de Brodmann. La región a la que pertenece un mayor porcentaje de puntos es la que se devuelve como resultado del etiquetado.

En el caso del etiquetado según el atlas AAL: Con el valor obtenido en la cuarta columna de *XYZAB.mat* se obtiene el nombre de la región correspondiente en el vector *label_aal.mat*.

En el caso del etiquetado según el atlas Áreas de Brodmann: Con el valor obtenido en la quinta columna de *XYZAB.mat* se obtiene el nombre de la región correspondiente en el vector *label_brod.mat* y la descripción asociada en el vector *descrip_area.m*.

Finalmente, esta información obtenida es la que se muestra en la interfaz de usuario como se ve en la Figura 4.13.

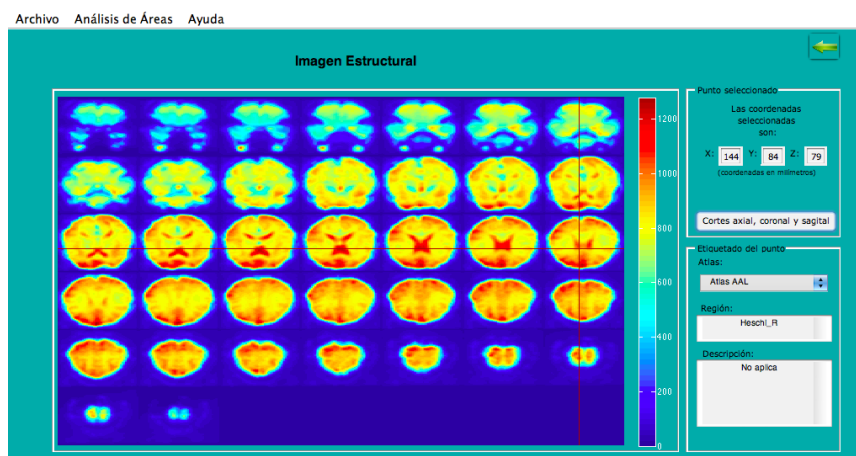


Figura 4.13: Imagen del etiquetado de regiones según atlas AAL de una imagen estructural.

Obtención de vistas axial, coronal y sagital

Una vez que se ha seleccionado un punto de interés en la imagen estructural y se ha obtenido la información del etiquetado de regiones correspondiente, puede procederse a la obtención de los cortes axial, coronal y sagital centrados en el punto elegido pulsando el botón *Cortes axial, coronal y sagital* de la interfaz de usuario.

Para obtener los tres cortes se utiliza la función *pinta_tres_cortes_estruc.m* que utiliza otras dos funciones auxiliares: *reconstruye_cortes* y *genera_tres_cortes.m* y muestra su resultado en la otra pantalla de la interfaz creada por el archivo *gui_res_map3cor.m*.

Primero, la función *reconstruye_cortes.m* convierte la imagen estructural en una matriz RGB de dimensiones $M \times N \times 3$ utilizando una máscara de reconstrucción dada, para posteriormente trabajar con esta imagen reconstruida.

A continuación, la función *genera_tres_cortes.m* a partir de la imagen RGB reconstruida y las coordenadas del punto elegido obtiene los tres cortes como se muestra en la Figura 4.14.

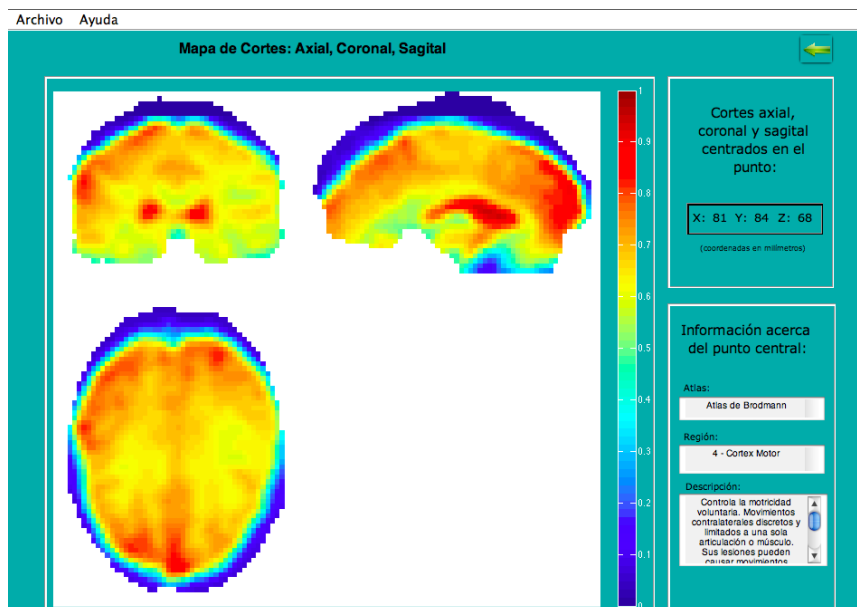


Figura 4.14: Imagen de los cortes axial, coronal y sagital de una imagen estructural.

4.3. Estudio funcional

El siguiente estudio que se puede realizar mediante BrainMap Lab es el funcional. Existe la posibilidad de calcular un mapa de activación a partir de imágenes de un experimento o representar un mapa previamente calculado. Para realizar este estudio se selecciona la ruta en la que se encuentra el conjunto de imágenes fMRI del experimento y su archivo asociado *SPM.mat* generado por la máquina al realizarse el experimento. Este archivo es una estructura de datos en la que se almacena importante información para el cálculo del mapa de activación. A continuación, se explicará cómo se realiza el cálculo del mapa de activación cerebral y qué funciones intervienen. También se explicará cómo se realiza el análisis de áreas (etiquetado y obtención de cortes) en este tipo de estudio.

4.3.1. Cálculo del mapa de activación cerebral

El cálculo del mapa de activación cerebral se inicia en la función de MATLAB *interfaz.m* que crea una pantalla de la interfaz. Para realizar el cálculo del mapa deben seguirse los siguientes pasos:

1. Seleccionar el archivo SPM asociado al experimento.
2. Seleccionar la ruta donde se encuentran las imágenes fMRI del experimento con las que se calculará el mapa.
3. Seleccionar el método que desea emplearse (Parzen o HSIC) para realizar el cálculo estadístico para la obtención del mapa (ver Sección 2.4).
4. Marcar el *Checkbox* si se desea que el mapa resultante esté umbralizado.
5. Pulsar el botón *Ejecutar* para que comience el cálculo del mapa.

Una vez se ha pulsado el botón *Ejecutar*, la herramienta comprueba mediante la función *compruebaRuta.m* que la ruta seleccionada contiene imágenes en el formato requerido y el archivo *SPM.mat*. En caso de no ser así, muestra un cuadro de diálogo por pantalla para que el usuario modifique su selección. Si la ruta es correcta se procede a la carga los datos de entrada: el archivo SPM y las imágenes del experimento mediante la función *lee_datos.m*.

El archivo SPM es una estructura compleja de datos como la que se muestra en la Figura 4.15 de la que interesa obtener un vector que indica cuándo se está recibiendo el impulso y cuándo no. Por otro lado, se leen los archivos de cabecera (*.hdr) de las imágenes de los que se obtiene:

Field	Value	Min	Max
xY	<1x1 struct>		
xBF	<1x1 struct>		
nscan	160	160	160
Sess	<1x1 struct>		
xGX	<1x1 struct>		
xX	<1x1 struct>		
xVi	<1x1 struct>		
SPMid	'SPM8: spm_spm (v3468)'		
xM	<1x1 struct>		
xsDes	<1x1 struct>		
swd	'/Users/manel/datos/Publicaciones/Articulos/fMRI/MutualInfo/datos crud...		
xVol	<1x1 struct>		
Vbeta	<1x2 struct>		
VResMS	<1x1 struct>		
VM	<1x1 struct>		
xCon	<1x1 struct>		

Figura 4.15: Archivo SPM.mat de información asociada al experimento funcional.

1. Dimensiones de cada imagen en vóxeles (largo, ancho, alto).
2. Dimensiones de cada voxel en milímetros (largo, ancho, alto).

Y también se cargan las imágenes del experimento que hay en la ruta elegida.

Con las imágenes, con el vector que indica los instantes en los que se está recibiendo el impulso y con las dimensiones de la imagen en vóxeles se procede a calcular el mapa de activación cerebral mediante la función *hsic.m* si se ha elegido el procedimiento de HSIC, o mediante la función *parzen.m* si se ha elegido el procedimiento de Parzen. Lo que se obtiene es un vector con valores comprendidos entre 0 y 1 en el caso del método HSIC y 0 y 0.4 en el caso de Parzen, que representan el grado de activación que presenta cada uno de los píxeles de la imagen. Si se ha marcado la opción *Umbralizar* los valores de este vector obtenido que valgan menos de 0.05 se forzarán a valer 0. Finalmente, este vector es transformado en una imagen en 4-D mediante la función *reconstruye.m*, y posteriormente *montage2.m* la convierte en dos dimensiones para poder ser representada en una nueva pantalla *interfaz2.m* mediante la función de MATLAB *imagesc.m* dando lugar al mapa de activación cerebral que puede observarse en la Figura 4.16 .

Cuando se está visualizando el mapa de activación pueden realizarse tres opciones sobre él:

1. Imprimirlo.
2. Guardarlo como una imagen JPEG.
3. Guardarlo como una variable. En este caso se guardará en una estructura de datos el vector que contiene los valores que representan el grado de ac-

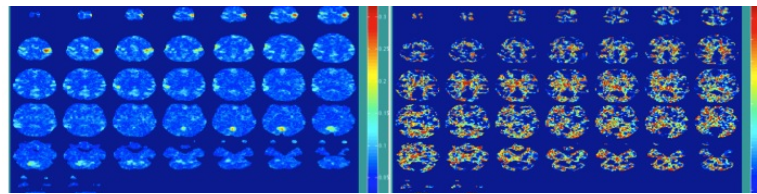


Figura 4.16: Mapa de activación obtenido mediante el procedimiento de Parzen a la izquierda, y mediante el procedimiento de HSIC a la derecha.

tivación de cada píxel, el vector que contiene las dimensiones de la imagen en vóxeles y el vector que contiene las dimensiones en milímetros de un vóxel.

Además de calcular el mapa de activación, existe la opción de representar un mapa de activación calculado previamente. Mediante la opción *Representar mapa precalculado* se selecciona y carga un archivo guardado que contiene una estructura de datos de la que se extraen las tres variables que contiene. El vector que contiene los valores que representan el grado de activación de cada píxel se representa mediante las funciones *reconstruye.m* y *montage2.m* dando lugar a la visualización del mapa guardado. El vector que contiene las dimensiones de la imagen en vóxeles y el vector que contiene las dimensiones en milímetros de un vóxel se utilizan para poder realizar las operaciones de análisis de áreas sobre este mapa precalculado.

4.3.2. Análisis de áreas

Una vez que se ha obtenido el mapa de activación cerebral, es posible analizar la imagen de igual manera que se realiza en el estudio estructural, seleccionando un punto de la imagen y obteniendo el nombre de la región cerebral a la que pertenece y los cortes axial, sagital y coronal que pasan por ese punto. Esto se lleva a cabo en la pantalla en la que se visualiza el mapa de activación creada mediante el archivo *interfaz2.m*.

Selección de un punto de interés introduciendo sus coordenadas en milímetros

La selección de un punto de interés para analizarlo introduciendo sus coordenadas en milímetros manualmente se hace de la misma manera que se ha descrito para el caso del estudio estructural (ver Sección 4.2.2) y que se puede observar esquemáticamente en la Figura 4.8.

1. Se introducen las coordenadas en milímetros.
2. Se pulsa el boton *Etiquetado*.
3. Se comprueba que las coordenadas del punto introducido están dentro del rango de las dimensiones de la imagen mediante la función.
4. Se comprueba que el punto con el que se corresponden esas coordenadas pertenece a un corte del mapa de activación y no al fondo de la imagen mediante la función *coordenadas_aux.m*.
5. Se divide el valor de las coordenadas introducidas en milímetros entre el tamaño del vóxel para poder utilizarlas en las funciones que sirven para obtener los cortes axial, coronal y sagital.
6. Se obtiene también el valor de las coordenadas en el sistema de coordenadas de Talairach pues es el que se utiliza para etiquetar las regiones cerebrales mediante la función *adaptaCoordenadas.m*.
7. Se muestra un eje sobre el punto seleccionado para que se identifique claramente el punto.

Selección de un punto de interés pinchando con el ratón en la imagen

La selección de un punto de interés haciendo click con el ratón en la imagen se hace de manera similar a lo detallado en el caso del estudio estructural (ver Sección 4.2.2). Se pincha con el ratón en un punto de la imagen del mapa de activación y la función *getpts.m* devuelve unas coordenadas (X, Y) del punto seleccionado.

Para obtener cuál es la coordenada Z del punto seleccionado, es decir, en qué corte cerebral del mapa se pulsó, y comprobar que se seleccionó un punto válido de un corte cerebral (que el píxel no pertenezca al fondo de la imagen), se utiliza la función *coordenadas.m*. Esta función realiza lo siguiente:

1. Comprueba que se ha pinchado dentro de la imagen.
2. Recorre toda la imagen del mapa estableciendo lo que ocupa cada corte cerebral. Así es posible determinar a qué corte pertenece el punto seleccionado y por lo tanto, saber cuál es su coordenada Z .
3. Comprueba mediante técnicas de tratamiento digital de la imagen que el píxel seleccionado pertenece a un corte del mapa y no al fondo de la imagen. Para esto se utilizan las mismas técnicas descritas en el caso del estudio estructural (Ver Sección 4.2.2).

Además, igual que sucede en el estudio estructural, se pinta un eje centrado en el punto seleccionado para que se más fácil identificarlo en la imagen mediante la función *pintaEje.m*.

Etiquetado de regiones

Una vez que se ha seleccionado un punto de interés (bien pinchando con el ratón, o bien introduciendo las coordenadas en milímetros manualmente) es posible obtener el nombre de la región a la que pertenece ese punto según el atlas de Áreas de Brodmann (por defecto) o según el atlas Automated Anatomical Labeling (AAL). El etiquetado en el estudio funcional se realiza de igual forma y empleando las mismas funciones que describieron para el caso del estudio estructural (ver Sección 4.2.2).

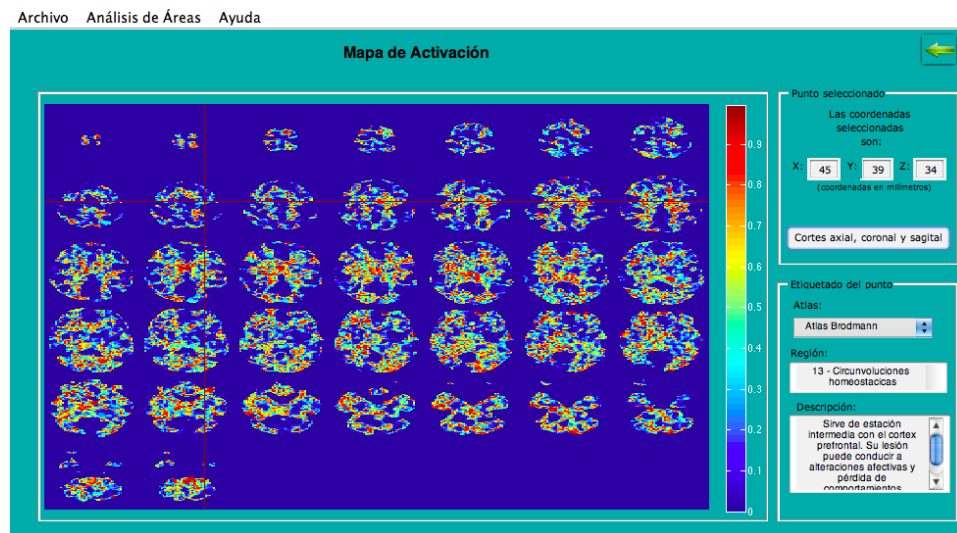


Figura 4.17: Imagen del etiquetado de regiones según atlas de Áreas de Brodmann de un mapa de activación.

Obtención de vistas axial, coronal y sagital

Una vez que se ha seleccionado un punto de interés y se ha obtenido su etiquetado de regiones correspondiente, es posible visualizar los cortes axial, coronal y sagital que cortan el cerebro en el punto seleccionado. Para ello, se pulsa el botón *Cortes axial, coronal y sagital* y se utilizan las mismas funciones que se han descrito para la obtención de cortes en el caso del estudio estructural (ver Sección 4.2.2).

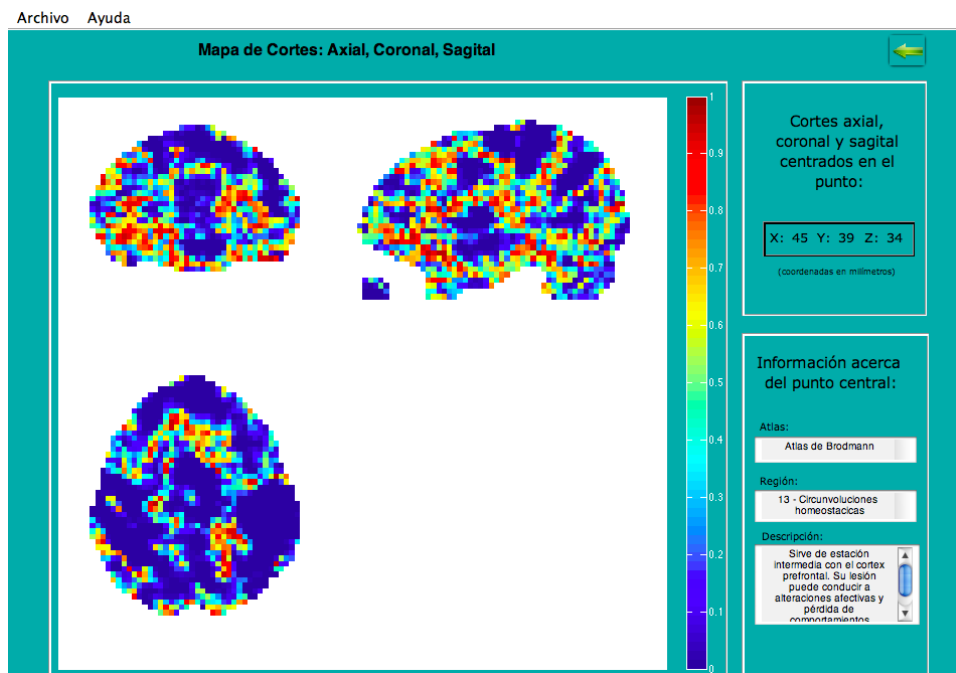


Figura 4.18: Imagen de los cortes axial, coronal y sagital de un mapa de activación.

Capítulo 5

Conclusiones

En este Trabajo Fin de Grado se ha realizado una revisión del estado del arte de las técnicas para la realización de estudios estructurales y funcionales mediante imágenes de resonancia magnética cerebrales. A partir de esta revisión, se desarrolló BrainMap Lab, una herramienta para la realización de estudios tanto estructurales como funcionales mediante la que los ingenieros que trabajen con ella puedan analizar e interpretar sus resultados, tal como se estableció en la Sección 3.1.

En este trabajo se han podido aplicar conocimientos aprendidos a lo largo de la carrera acerca de desarrollo en MATLAB, estadística y tratamiento digital de la imagen; además, se han adquirido nuevos conocimientos acerca de la Neuroimagen, qué es, para qué sirve, qué técnicas la componen, los mapas de activación cerebral, qué son, para qué sirven, maneras de obtenerlos... También se ha aprendido cómo se planifica y elabora un proyecto desde la fase 0 de "idea o iniciativa", pasando por las fases de "búsqueda de información" y "desarrollo", hasta finalmente la redacción de esta memoria.

La herramienta que se ha desarrollado es útil para este tipo de estudios, tanto para representar y analizar imágenes estructurales, como para calcular, representar e interpretar mapas de activación cerebrales (estudios funcionales). Éstos analizan la actividad cerebral y detectan las áreas cerebrales relacionadas con una determinada tarea. Determinan exactamente la parte del cerebro que está controlando funciones esenciales como el pensamiento, el habla, el movimiento y las sensaciones. La herramienta aporta a los ingenieros que trabajan con imágenes de resonancia magnética una ayuda para interpretar sus resultados desde el punto de vista neurológico: qué regiones son las que se ven activadas al ejecutar una tarea y cuáles no, qué funciones realiza esa región, identificar si una región está dañada puesto que debería verse activada en el mapa y no es así, poder visualizar esas regiones según otras perspectivas geométricas..

En definitiva, aunque los ingenieros tengan conocimientos de procesado de señal, carecen de formación en neurología para interpretar los resultados, y ese es el valor que pretende aportar esta herramienta.

5.1. Evaluación

Durante el proceso de desarrollo de la herramienta, el procedimiento que se ha seguido para evaluar su correcto funcionamiento ha sido ejecutar la herramienta y depurar el código comprobando el valor que toma cada variable en cada paso.

Además, de la ejecución y depuración del código, se pidió a otras personas no familiarizadas con MATLAB, ni con el tema tratado en el proyecto, que probasen la herramienta para así detectar los posibles usos indebidos que podía hacer un usuario, controlarlos y evitar que la herramienta finalizase de forma inesperada.

5.2. Líneas futuras

En un futuro, este trabajo podría ser completado de la siguiente manera:

- Añadir más atlas cerebrales mediante los que analizar y etiquetar las regiones del cerebro. Estos nuevos atlas se seleccionarían mediante el menú desplegable disponible en la interfaz.
- Añadir otros procedimientos para el cálculo de los mapas de activación cerebrales como puede ser uno basado en el algoritmo de k-vecinos más próximos (KNN) para la estimación de las densidades de probabilidad para el cálculo de la información mutua.
- Añadir algoritmos de detección de diferentes enfermedades y trastornos cerebrales para que sea posible su ejecución a través de esta interfaz.

Capítulo 6

Presupuesto y planificación

En este capítulo se presenta el presupuesto necesario para la realización de la herramienta BrainMap Lab presentada en este trabajo. También se detalla la planificación de las diferentes tareas llevadas a cabo y el tiempo total empleado.

La elaboración del presente Trabajo Fin de Grado comenzó en octubre del año 2012 y finalizó en junio del año 2014. Durante los primeros seis meses se compatibilizó con las últimas asignaturas de la carrera, y los doce meses restantes con un trabajo de 8 horas diarias.

6.1. Presupuesto

Para calcular el presupuesto es necesario diferenciar entre costes de recursos materiales y costes de recursos humanos.

6.1.1. Costes de recursos materiales

Los costes de recursos materiales que han sido necesarios para la realización de esta herramienta son los siguientes:

- **Espacio de trabajo:** En este apartado se engloban los costes de electricidad, mobiliario, etc. El local utilizado ha sido la vivienda personal de la autora de este trabajo, por lo que no se estima oportuno contabilizar gastos de alquiler de local. Los costes de electricidad a lo largo de 440 horas de trabajo durante 18 meses ascienden a 50 €.
- **Ordenador:** Como herramienta principal de trabajo, para la programación del código de la herramienta, escritura de la memoria y búsqueda de infor-

Descripción	Coste
Espacio de trabajo:	50€
Ordenador	240€
Software	500€
Línea de conexión ADSL	396€
Material de oficina	60€
TOTAL	1246€

Tabla 6.1: Costes recursos materiales

mación necesaria, se ha utilizado un ordenador portátil APPLE Macbook con un coste de 1200€. Este ordenador puede ser reutilizado y amortizado en cinco años, por lo que el coste referente al ordenador utilizado es 240€.

- **Software:** Todos los programas empleados para realización de esta herramienta han sido software a excepción del software matemático MATLAB R2012a cuya licencia individual standard tiene un coste de 2000€. Dado que se puede amortizar en 4 años, supone un coste de 500€.
- **Línea de conexión ADSL:** La línea de conexión de ADSL tiene un coste de 44€/mensual, al ser compartida entre dos personas, durante 18 meses tiene un coste de 396€.
- **Material de oficina:** Como material de oficina se ha utilizado papel, bolígrafos, subrayadores e impresiones, con un coste total de 60€.

En la tabla 6.1 se muestran los costes de los recursos materiales asociados a la realización del presente trabajo.

6.1.2. Costes de recursos humanos

Para calcular los costes de los recursos humanos de este trabajo es necesario tener en cuenta el número de horas empleadas en la realización del mismo. El tiempo empleado en el desarrollo completo del trabajo han sido 440 horas distribuidas a lo largo de 18 meses. Los honorarios correspondientes de un ingeniero de telecomunicación son 35€/hora, por lo tanto, 15400€. La dirección del proyecto tiene unos honorarios de 70€/hora por 20 horas, por lo tanto 1400€.

En la tabla 6.2 se muestran los costes de los recursos humanos asociados a la realización del presente trabajo.

Persona	Honorario	Horas	Total
Belén Tellado Vázquez	35€	440	15400€
Vanessa Gómez Verdejo	70€	20	1400€
TOTAL			16800€

Tabla 6.2: Costes recursos humanos

Descripción	Coste
Costes recursos materiales	1246€
Costes recursos humanos	16800€
Subtotal	18046 €
IVA (21 %)	3789,67€
TOTAL	21835,66€

Tabla 6.3: Resumen total del presupuesto

6.1.3. Presupuesto total

Finalmente, teniendo en cuenta los costes de los recursos materiales y de los recursos humanos descritos anteriormente, el coste total de este trabajo es el que figura en la tabla 6.3.

El presupuesto total de la elaboración del trabajo asciende a VEINTIÚN MIL OCHOCIENTOS TREINTA Y CINCO EUROS.



Fdo: Belén Tellado Vázquez

Graduada en Ingeniería de Sistemas Audiovisuales.

6.2. Planificación

Para la realización del presente Trabajo Fin de Grado se ha empleado un total de 440 horas distribuidas a lo largo de 18 meses. En la tabla 6.4 se muestra un desglose aproximado del número de horas empleado para las distintas tareas del trabajo.

Tarea	Horas
Búsqueda de información	140
Desarrollo estudio estructural	10
Desarrollo estudio funcional HSIC	45
Desarrollo estudio funcional Parzen	30
Desarrollo etiquetado de regiones	75
Desarrollo obtención de cortes	40
Redacción memoria	100
TOTAL	440

Tabla 6.4: Desglose aproximado de la planificación del Trabajo Fin de Grado

Apéndice A

Áreas de Brodmann

A continuación, se enumeran y describen las áreas de Brodmann ([55]):

- Áreas 3,1,2, 5, 40 Córtex somatosensorial primario: Se encarga de recibir todas las sensaciones táctiles, articulares y musculares del lado contralateral del cuerpo. Los daños a esta área producirán confusiones en la percepción táctil del individuo (temperatura, presión, dolor, tacto).
- Áreas 4 Córtex motor Irrigación: arteria cerebral media: Controla la motricidad voluntaria. Movimientos contralaterales discretos y limitados a una sola articulación o músculo. Sus lesiones pueden causar movimientos espásticos y dificultosos, parestesia contralateral, flacidez y reflejos tendinosos exagerados.
- Área 5 Córtex somatosensorial asociativo: Relacionada con los movimientos voluntarios dirigidos hacia un destino en relación con la integración de los estímulos visuales. Lesiones en esta área pueden ocasionar Ataxia óptica, que es la incapacidad de dirigir los movimientos hacia un objeto que se ve con claridad.
- Áreas 6 y 7 Córtex premotor y postmotor: Organiza los movimientos que se originarán o aquellos donde intervendrán los estímulos visual, táctil o auditivo. La lesión de esta área producirá Apraxia (dificultad para ejecutar movimientos diestros, secuenciales y complejos, tales como caminar).
- Áreas 8 y 10 Córtex motor secundario: Suele asociarse con movimientos oculares.
- Área 12 Córtex prefrontal:
- Área 9 Córtex dorsolateral prefrontal: Se relaciona en general con los procesos mentales superiores de pensamiento, tales como el juicio, la voluntad

o el razonamiento. La lesión bilateral de esta corteza produce cambios permanentes en la personalidad del individuo.

- Área 10 área frontopolar
- Áreas 11 y 15 área orbitofrontal (Circunvalación orbitaria y recta, más parte de la porción rostral del giro frontal superior)
- Área 12 área orbitofrontal: Se relaciona en general con los procesos mentales superiores de pensamiento, tales como el juicio, la voluntad o el razonamiento. La lesión bilateral de esta corteza produce cambios permanentes en la personalidad del individuo.
- Áreas 13 y 14 Circunvoluciones homeostáticas: Sirve de estación intermedia con el cortex prefrontal. Su lesión puede conducir a alteraciones afectivas y pérdida de comportamientos inhibitorios sociales.
- Área 15 Circunvoluciones homeostáticas: Su estimulación genera una sensación vaga e indefinida de náuseas o dolor epigástrico y sensación epigástrica creciente.
- Área 17 Córtex visual primario: Fusiona la información que viene de ambos ojos (visión binocular) y analiza la información respecto de la orientación de los estímulos en el campo visual. La lesión en esta área produce ceguera completa de una zona del campo visual cuya extensión dependerá del tamaño del área lesionada.
- Área 18 Córtex visual asociativo: Daños en este área producen efectos variados e incluyen desde incapacidad para reconocer rostros familiares (prosopagnosia) hasta pérdida del color en ciertas partes del campo de la visión.
- Área 19 Córtex visual asociativo: Daños en este área producen efectos variados e incluyen desde incapacidad para reconocer rostros familiares (prosopagnosia) hasta pérdida del color en ciertas partes del campo de la visión.
- Área 20 Circunvolución temporal inferior: Este área se ocupa de la representación de alto nivel de los objetos.
- Área 21 Circunvolución temporal media: Córtex de asociación auditiva primaria : Esta área controla el reconocimiento de rostros o caras.
- Área 22 Circunvolución temporal superior: Córtex de asociación auditiva secundaria: Comprensión de palabras y la producción de discursos significativos. La afasia de Wernicke, que es provocada por un daño en esta área, da como resultado un discurso fluido pero carente de significado.

- Área 23 área ventral posterior del cíngulo: área relacionada con los instintos y las emociones.
- Área 24 área ventral anterior del cíngulo: área relacionada con los instintos y las emociones.
- Área 25 área subgenual: Las funciones de este área son: evaluación de palabras emocionales, razonamiento con implicaciones morales, hiperesteria mecánica.'
- Área 26 área ectoesplénica del cíngulo: Este área forma parte del sistema de memoria. Rellamada de acontecimientos episódicos. Recuerdos de memoria episódica. Codificación de palabras y caras.
- Área 27 Corteza piriforme (Rinoencéfalo): Forma parte del sistema de memoria. Reconocimiento de la memoria y de los recuerdos. Consolidación de los procesos de memoria, memoria para estímulos nuevos e inesperados.
- Área 28 Corteza entorrinal (Rinoencéfalo): Forma parte del sistema de memoria. Reconocimiento de la memoria y de los recuerdos. Consolidación de los procesos de memoria, memoria para estímulos nuevos e inesperados.
- Área 34 Uncus (Rinoencéfalo): Forma parte del sistema de memoria. Reconocimiento de la memoria y de los recuerdos. Consolidación de los procesos de memoria, memoria para estímulos nuevos e inesperados.
- Área 29 área retrosplenial del cíngulo: Forma parte del sistema de memoria. Aprendizaje de habilidades motoras complejas. Recuerdos de memoria episódica. Memoria topográfica y topoquinética.
- Área 30 área subesplénica del cíngulo: Parte importante del sistema límbico, coordina la información sensorial con la emoción.
- Área 31 área dorsoposterior del cíngulo: Parte importante del sistema límbico, coordina la información sensorial con la emoción.
- Área 32 área dorsoanterior del cíngulo: Parte importante del sistema límbico, coordina la información sensorial con la emoción.
- Área 33 Induseum griseum: Parte importante del sistema límbico, coordina la información sensorial con la emoción.
- Área 35 Corteza perirrinal: área relacionada con los instintos y las emociones.
- Área 36 Corteza parahipocámpica: Forma parte del sistema de memoria. Reconocimiento de la memoria y de los recuerdos. Consolidación de los procesos de memoria, memoria para estímulos nuevos e inesperados.

- Área 37 Circunvolución occipitotemporal lateral: Se encarga de la integración multi-modal, de la ordenación elevada de objetos y del reconocimiento facial.
- Área 38 Polo temporal: Este área está implicada en el proceso de memorización.
- Área 39 Circunvolución angular asociación heteromodal: Comprensión de palabras y la producción de discursos significativos. La afasia de Wernicke, que es provocada por un daño en esta área, da como resultado un discurso fluido pero carente de significado.
- Área 40 Circunvolución supramarginal asociación heteromodal: Comprensión de palabras y la producción de discursos significativos. La afasia de Wernicke, que es provocada por un daño en esta área, da como resultado un discurso fluido pero carente de significado.
- Área 41 Córtex auditivo primario: Detecta los cambios de frecuencia y de localización de la fuente sonora. Luego la información se dirige al área auditiva secundaria. Las lesiones pueden producir dificultad en la ubicación del sonido en el espacio y pérdida de la audición.
- Área 42 Córtex auditivo asociativo: Detecta los cambios de frecuencia y de localización de la fuente sonora. Luego la información se dirige al área auditiva secundaria. Las lesiones pueden producir dificultad en la ubicación del sonido en el espacio y pérdida de la audición.
- Área 43 Córtex gustativo: área del gusto.
- Área 44 Área de Broca: Circunvolución opercular: Su función es comprender y articular el lenguaje hablado y escrito. Daños en esta área puede producir varios tipos de afasias, que son dificultades e imposibilidades para entender el lenguaje o emitirlo.
- Área 45 Área de Broca: Circunvolución triangular: Su función es comprender y articular el lenguaje hablado y escrito. Daños en esta área puede producir varios tipos de afasias, que son dificultades e imposibilidades para entender el lenguaje o emitirlo.
- Área 46 Córtex prefrontal dorsolateral: Este área posibilita la comprensión de las palabras así como también la recuperación del léxico necesario para formular enunciados.
- Área 47 Circunvolución frontal inferior: Este área integra la información del contenido emocional. Daños en este área producen trastornos del comportamiento.

- Área 48 Circunvolución posrinocenfalica anterior: área relacionada con el sentido olfativo y gustativo.

Bibliografía

- [1] Eickhoff et al., A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25(4):1325-35 (2005)
- [2] Eickhoff et al., Testing Anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *NeuroImage* 32(2): 570-582 (2006)
- [3] Eickhoff et al., Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *NeuroImage*, 36(3): 511-521 (2007)
- [4] Mori et al., *MRI Atlas of Human White Matter*. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands (2005)
- [5] Wakana et al., Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *NeuroImage* 36:630-644 (2007)
- [6] Hua et al., Tract probability maps in stereotaxic spaces: analysis of white matter anatomy and tract-specific quantification. *NeuroImage*.
- [7] Behrens et al., Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nature Neuroscience* 6(7):750-757 (2003)
- [8] Behrens et al., Characterisation and propagation of uncertainty in diffusion weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 50:1077-1088 (2003)
- [9] Tziortzi et al., A combined diffusion tensor imaging (DTI) and [11C]-(+)-PHNO positron emission tomography (PET) study to quantify dopamine D3/D2 receptors in pallidum. *OHBM* (2011)
- [10] Tziortzi et al., Imaging dopamine receptors in humans with [11C]-(+)-PHNO: dissection of D3 signal and anatomy. *NeuroImage* 54: 264-77 (2011)
- [11] Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, Hodge SM, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT, Seidman LJ. Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006 Apr;83(2-3):155-71
- [12] Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, Herbert MR, Bent EK, Koneru VK, Dietrich ME, Hodge SM, Rauch SL, Grant PE, Cohen BM, Seidman LJ, Caviness VS, Biederman J. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2005 Jul;162(7):1256-65
- [13] Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage.* 2006 Jul 1;31(3):968-80.
- [14] Goldstein JM, Seidman LJ, Makris N, Ahern T, O'Brien LM, Caviness VS Jr, Kennedy DN, Faraone SV, Tsuang MT. Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biol Psychiatry.* 2007 Apr 15;61(8):935-45
- [15] Tziortzi et al., Connectivity-Based Functional Analysis of Dopamine Release in the Striatum Using Diffusion-Weighted MRI and Positron Emission Tomography. *Cerebral Cortex* (2013)
- [16] Talairach et al. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme, New York. (1988)
- [17] Lancaster et al. Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Human Brain Mapping* (2007)
- [18] Lancaster et al. Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping* 10:120-131 (2000)
- [19] Collins et al. Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation. *Human Brain Mapping* 3(3): 190-208. (1995)

- [20] Mazziotta et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Phil. Trans. Royal Soc. B Biol. Sci.* 356(1412):1293-1322 (2001)
- [21] Diedrichsen, J., Balster, J.H., Cussans, E., Ramnani, N. (2009). A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage*.
- [22] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, Bernard Mazoyer and M. Joliot (January 2002). Automated Anatomical Labeling of activations in SPM using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15 (1): 273-289. doi:10.1006/nimg.2001.0978. PMID 11771995.
- [23] Wilmer Antonio Blanco Riaño, Sergio Alejandro Rojas Barbosa, Fernando Martínez Santa. Diseño de software para el procesamiento y análisis de imágenes biomédicas en 2D utilizando librerías ITK. *Revista Tecnura*. Volumen 14 Numero 26 páginas 88 - 101 Enero - Junio de 2010
- [24] D. Rodríguez, Implementación multiplataforma de procesamiento de imágenes 2D mediante librerías ITK <http://www.elai.upm.es/spain/Investiga/GCII/personal/dllanos/DLlanos.htm>
- [25] F.J. Muñoz Rodríguez. Reducción del ruido en una imagen digital. <http://www4.ujaen.es/~satorres/practicas/practica2.pdf>
- [26] La cabecera del estándar DICOM. David del Río Medina, Carlos Bocanegra Sánchez, David Santo Orcero *Revista eSalud.com* Vol 4, No 16 (2008)
- [27] Chris Rorden, Hans-Otto Karnath, Leonardo Bonilha (2007). Improving lesion-symptom mapping. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19: 1081-1088.
- [28] Goebel, R., Esposito, F. Formisano, E. (2006). Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with Brainvoyager QX: From single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 27, 392-40
- [29] Gispert, J D; Pascau, J; Reig, S; García-Barreno, P; Desco, M. Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. Published in *Rev Esp Med Nucl.* 2003;22:43-53. - vol.22 núm 01
- [30] Peter T. Fox, Joel S. Perlmutter, Marcus E. Raichle. A stereotactic method of Anatomical localization for positron emission tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography* 9(1): 141-153. PMID: 3881487. (1985).
- [31] Finn Arup Nielsen. The Brede database: a small database for functional neuroimaging. *NeuroImage*, 19(2), Presented at the 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 19-22, 2003, New York, NY.
- [32] Talairach et al. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme, New York. 1988.
- [33] Gretton, A., K. Fukumizu, C.-H. Teo, L. Song, B. Schoelkopf and A. Smola: A Kernel Statistical Test of Independence. *MPI Technical Report* 168, 2008.
- [34] Dr. Antonio García Linares. *Informática y Atlas Cerebrales*. *Informática y Salud*. Num 27. Septiembre-Octubre 2000. http://www.seis.es/seis/i_s/is27/i_s27f.htm
- [35] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, Bernard Mazoyer, M. Joliot . Automated Anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic Anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15: 273-289. (2002).
- [36] Base de Datos Breede. <http://neuro.imm.dtu.dk/services/brededatabase/>
- [37] Apuntes Neuroanatomía Universidad de La Frontera. Chile. http://www.med.ufro.cl/Recursos/neuroanatomia/archivos/9_citoarquitectura_archivos/Page569.htm
- [38] The Analyze Data Format. <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/FormatAnalyze>
- [39] NIFTI. Neuroimaging Informatics Technology Initiative. <http://nifti.nimh.nih.gov/>
- [40] MINC. <http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/HomePage>
- [41] CTF. http://fieldtrip.fcdonders.nl/getting_started/ctf
- [42] SPM. Statistical Parametrical Mapping. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [43] FSL. <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>
- [44] BrainVoyager. <http://www.brainvoyager.com/>
- [45] MRCron. <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/micro/mricron/index.html>
- [46] ITK. Insight Segmentation and Registration Toolkit. <http://www.itk.org/>
- [47] AFNI. Analysis of Functional Neuroimages. <http://afni.nimh.nih.gov/afni/>

- [48] FreeSurfer. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
- [49] Analysis of fMRI time series with kernel independence estimation. Gómez Verdejo, V; Martínez-Ramón, M; Camps-Valls, G; Calhoun, V. D.; Oliviero, A.
- [50] Analysis of fMRI time series with mutual information. Gómez Verdejo, V; Martínez-Ramón, M; Florensa-Vila, J. ; Oliviero, A. Medical Image Analysis. volume 16. (2012)
- [51] Matlab Central. <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8797-tools-for-nifti-and-analyze-image>
- [52] Valer Jurca Brain Research Group. Food Physics Lab. National Food Research Institute. Tsukuba. Japan.
- [53] PAR/REC http://dbic.dartmouth.edu/wiki/index.php/Imaging_Data_Formats
- [54] DICOM <http://dicom.nema.org/>
- [55] Áreas de Brodmann http://www.med.ufro.cl/Recursos/neuroanatomia/archivos/9_citoarquitectura_archivos/Page569.htm