



UNIVERSIDAD DE MENDOZA  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
INSTITUTO DE BIOINGENIERÍA

---

**Protocolo para el procesamiento conjunto de resonancia  
magnética y electroencefalografía en pacientes con  
epilepsia refractaria**

---

TRABAJO FINAL

**Alumno:**

Clara LISAZO

**Director:**

Dr. Bioing. Pablo TERUYA

**Codirector:**

MSc. Daniel FINO

Año 2021



## **Resumen**

La epilepsia es una patología en la que se produce una actividad neuronal excesiva o sincrónica que afecta temporalmente el normal funcionamiento del cerebro. El 30 % del total de los pacientes afectados por esta patología no pueden ser tratados con medicación, denominándose en esos casos epilepsia refractaria. Actualmente, se utilizan múltiples técnicas diagnósticas, principalmente el electroencefalograma (EEG) y la imagenología por resonancia magnética (MRI), que proporcionan información acerca de la localización de la zona epileptogénica, y que son de utilidad al momento del diagnóstico y de la planificación de cirugías de epilepsia. En este trabajo se presenta un protocolo para el procesamiento conjunto de MRI y EEG, orientado al diagnóstico y localización de focos epileptogénicos en pacientes con epilepsia refractaria. Éste incluyó la obtención de tractografías, análisis de componentes independientes de resonancia magnética funcional, mapas de probabilidad de anomalías corticales y de actividad eléctrica, que fueron visualizados en una única escena de forma conjunta para una mejor interpretación. También se desarrolló un software para el análisis de la conectividad estructural y funcional del cerebro a partir de la MRI, que brindó información acerca de la red epileptógena. De esa forma, se incorporó la información eléctrica del EEG a la información anatómica, funcional y estructural provista por la MRI, permitiendo visualizar ambas en forma simultánea. Además, se proyecta al análisis de conectividad neuronal por RM como una técnica que permite identificar las zonas epileptógenas.

**Palabras claves:** resonancia magnética, electroencefalograma, epilepsia



# Índice general

Índice de figuras	XI
Índice de tablas	XIII
1. Introducción	1
2. Marco Teórico	3
2.1. MRI . . . . .	3
2.1.1. Principios físicos . . . . .	3
2.1.2. Tiempos de relajación . . . . .	7
2.1.3. Secuencias de adquisición . . . . .	10
2.1.4. Imágenes ponderadas en difusión (DWI) . . . . .	16
2.1.5. Resonancia magnética funcional (fMRI) . . . . .	24
2.2. Anatomofisiología del Sistema Nervioso . . . . .	29
2.2.1. Tejido nervioso y anatomía de la neurona . . . . .	29
2.2.2. Anatomía del Sistema Nervioso . . . . .	30
2.2.3. Áreas de Brodmann . . . . .	33
2.2.4. Potenciales de acción . . . . .	36
2.2.5. Fisiología de las sinapsis . . . . .	38
2.3. Electroencefalografía . . . . .	39
2.3.1. Origen de la actividad eléctrica cerebral y la señal electroencefalográfica . . . . .	39
2.3.2. Posicionamiento de los electrodos . . . . .	40
2.3.3. Aplicación del EEG en epilepsia . . . . .	41
2.3.4. Monitoreo de video-EEG a largo plazo . . . . .	43
2.4. Epilepsia . . . . .	45
2.4.1. Definición, causas e incidencia . . . . .	45
2.4.2. Diagnóstico . . . . .	46
2.4.3. Abordaje de la cirugía de epilepsia . . . . .	47

<b>3. Estado del arte</b>	<b>49</b>
3.1. Técnicas multimodales en la evaluación previa a la cirugía de epilepsia . . . . .	49
3.2. Software para la visualización de imágenes médicas y EEG . . . . .	51
<b>4. Objetivos</b>	<b>53</b>
4.1. Objetivo general . . . . .	53
4.2. Objetivos específicos . . . . .	53
<b>5. Herramientas y métodos</b>	<b>55</b>
5.1. Equipamiento . . . . .	55
5.2. Adquisición . . . . .	56
5.2.1. MRI . . . . .	56
5.2.2. EEG . . . . .	57
5.3. Software y lenguajes de programación para el procesamiento . . . . .	58
5.4. Selección de pacientes . . . . .	58
5.4.1. Criterios de inclusión . . . . .	58
5.4.2. Criterios de exclusión . . . . .	58
5.5. Investigación en salud . . . . .	59
<b>6. Desarrollo de Ingeniería</b>	<b>61</b>
6.1. Protocolo para el procesamiento de las MRI . . . . .	61
6.1.1. Tractografía determinística . . . . .	61
6.1.2. Análisis ICA de la fMRI . . . . .	62
6.1.3. Morfometría basada en voxel . . . . .	63
6.1.4. Análisis de conectividad . . . . .	65
6.2. Protocolo para el procesamiento de la señal de EEG . . . . .	69
6.2.1. Importación y procesamiento de la MRI . . . . .	70
6.2.2. Importación del registro de EEG . . . . .	70
6.2.3. Procesamiento del EEG . . . . .	71
6.2.4. Estimación del origen de la señal . . . . .	71
<b>7. Análisis económico</b>	<b>75</b>
<b>8. Resultados</b>	<b>77</b>
8.1. Escena multimodal . . . . .	77
8.2. Análisis de conectividad . . . . .	79
<b>9. Conclusiones</b>	<b>81</b>
<b>10. Discusión y trabajo futuro</b>	<b>83</b>
Referencias . . . . .	84

<b>Apéndices</b>	<b>91</b>
<b>A. Material suplementario</b>	<b>93</b>



# Índice de figuras

2.1.	Precesión del espín nuclear . . . . .	4
2.2.	Magnetización resultante $M_0\hat{z}$ del sistema a distintas temperaturas . . . . .	6
2.3.	Efecto de la excitación en la magnetización . . . . .	6
2.4.	Relajación transversal de la magnetización . . . . .	7
2.5.	Imágenes ponderadas en $T_1$ . . . . .	9
2.6.	Evolución temporal de la relajación transversal . . . . .	10
2.7.	Imagen ponderada en $T_2$ . . . . .	10
2.8.	Señal de tensión inducida en las bobinas de detección debido a la variación de $M_\perp$ . . . . .	11
2.9.	Excitación selectiva de un corte de imagen aplicando un pulso de RF y un gradiente de campo al mismo tiempo . . . . .	12
2.10.	Esquema de la secuencia SE . . . . .	13
2.11.	Esquema de la secuencia GRE . . . . .	14
2.12.	Esquema de la secuencia SPGR . . . . .	15
2.13.	Variantes de la secuencia EPI . . . . .	16
2.14.	Secuencia SE con la adición de gradientes para la medición de difusión . . . .	17
2.15.	Secuencia EPI con la adición de gradientes unipolares de difusión . . . .	18
2.16.	Esfera (isotrópica) y elipsoide (anisotrópica) de difusión . . . . .	19
2.17.	Contrastes derivados de la técnica DTI . . . . .	21
2.18.	Esquema del algoritmo de tractografía determinística. . . . .	23
2.19.	Tractografía determinística . . . . .	24
2.20.	Función de respuesta hemodinámica luego de un estímulo breve. . . . .	26
2.21.	Redes comúnmente descriptas por la técnica ICA . . . . .	27
2.22.	Anatomía de la neurona . . . . .	29
2.23.	Estructuras del encéfalo . . . . .	30
2.24.	Vistas lateral y medial del hemisferio cerebral que muestran los puntos de referencia utilizados para dividir la corteza en sus lóbulos principales. . . . .	31
2.25.	Capas meníngreas . . . . .	33
2.26.	Áreas de Brodmann . . . . .	34

2.27. Potencial de acción neuronal . . . . .	37
2.28. Efecto de la orientación de los dipolos en la señal de EEG . . . . .	40
2.29. Diagramas de ubicación estándar de electrodos para EEG. . . . .	41
2.30. EEG que presenta una DEI temporal derecha en un varón de 32 años con epilepsia del lóbulo temporal mesial derecho. . . . .	42
 3.1. Esquema que resume las técnicas actuales para la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria . . . . .	50
3.2. Interfaz gráfica del software 3D Slicer . . . . .	52
3.3. Interfaz gráfica del software Brainstorm . . . . .	52
 5.1. Equipo Signa PET-MR 3T . . . . .	55
5.2. Equipo ATI Tablet EEG . . . . .	56
 6.1. Esquema general que resume los pasos de procesamiento de MRI y EEG para su visualización conjunta . . . . .	62
6.2. Diagrama que resume los pasos para realizar la tractografía determinística . .	62
6.3. Diagrama del proceso de análisis ICA de la fMRI. . . . .	63
6.4. Esquema que resume los pasos del procesamiento de la VBM. . . . .	64
6.5. Esquema que resume los pasos del procesamiento para obtener la CE. . . .	66
6.6. Esquema que resume los pasos del procesamiento para obtener la CF. . . .	67
6.7. Diagrama de flujo del programa que analiza las matrices de conectividad . .	68
6.8. Superficies y segmentaciones generadas por CAT 12 . . . . .	70
6.9. Localización de electrodos sobre la superficie de la cabeza y proyecciones sobre la MRI . . . . .	71
6.10. Respuesta del filtro en la señal de EEG . . . . .	72
6.11. Registro de la señal, con una marca en el inicio de la crisis . . . . .	73
6.12. Localización espacial en la corteza cerebral de la información provista por el EEG . . . . .	73
 8.1. Tractografía determinística registrada con el mapa ICA de la red visual medial.	77
8.2. Mapa resultante de la VBM superpuesto sobre la imagen wT <sub>1</sub> . . . . .	78
8.3. Mapa resultante del procesamiento del EEG superpuesto sobre la imagen wT <sub>1</sub> y la tractografía. . . . .	78
8.4. Representación gráfica de las matrices y métricas de conectividad . . . . .	79
8.5. Curvas ROC del rendimiento de las MC y métricas de eficiencia local y matriz de distancias para localizar focos epileptogénicos. . . . .	80

# Índice de tablas

2.1.	Tiempos de relajación de distintos tipos de tejidos . . . . .	8
2.2.	Contrastes de imagen según los parámetros de adquisición de la secuencia SE. . . . .	13
2.3.	Contrastes de imagen según los parámetros de adquisición de la secuencia GRE. . . . .	15
2.4.	Principales áreas de Brodmann . . . . .	34
5.1.	Parámetros de las principales secuencias de adquisición de RM . . . . .	57
7.1.	Flujo de caja de la licencia del software desarrollado. P: Periodo. . . . .	76
8.1.	Resultados del análisis de los clasificadores binarios de las MC. . . . .	80



# 1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la epilepsia como una enfermedad crónica no transmisible del cerebro que afecta aproximadamente a 50 millones de personas en todo el mundo. Ésta se caracteriza por convulsiones recurrentes, las cuales ocurren como resultado de descargas eléctricas excesivas en determinados grupos de neuronas [1]. Alrededor del 70 % de los casos de epilepsia pueden ser tratados farmacológicamente, el 30 % restante se denominan epilepsias refractarias, y algunos de ellos pueden tratarse mediante cirugía de resección [2].

La eficiencia de la estimulación cerebral profunda, la inyección local de fármacos y las cirugías de desconexión depende de una precisa caracterización del área o red neuronal en donde se originan las convulsiones. Existe, por ende, la necesidad de mejorar las técnicas no invasivas para identificar áreas del cerebro que se involucran en el inicio, propagación y cese de las crisis epilépticas [3].

En la actualidad, existen varias técnicas de utilidad diagnóstica que proporcionan información sobre la localización de los procesos ictales y la zona epileptogénica. Entre ellas se puede mencionar la electroencefalografía (EEG), la magnetoencefalografía (MEG), la imagenología por resonancia magnética (MRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET), entre otras. La aplicación de técnicas multimodales que combinan información electrofisiológica, semiológica y anatómica del cerebro resulta en una mejor comprensión de los procesos ictiogénicos y permite una mejor localización de zonas epileptogénicas.

En este trabajo, principalmente se estudiarán la MRI – incluyendo adquisiciones volumétricas de alta resolución, resonancia magnética funcional (fMRI) e imágenes ponderadas por difusión (DWI) – y la EEG. Dentro de los procesamientos de la MRI, se buscará analizar la conectividad neuronal, estructural y funcional, a partir de la DWI y la fMRI, respectivamente.

La MRI ha revolucionado la evaluación quirúrgica de la epilepsia; su principal rol en este ámbito es revelar lesiones cerebrales que podrían ser causantes de las crisis epilépticas. Identificar lesiones estructurales subyacentes resecables es importante, ya que la eliminación de estas anomalías focales aumenta las posibilidades de que los pacientes entren en remisión. Existen protocolos para la adquisición de MRI de individuos con epilepsia, en

los cuales se obtienen imágenes ponderadas en T1, T2, secuencias FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery Sequence) y GRE (Gradient-Echo Sequence). Todas estas imágenes permiten reconocer lesiones tales como esclerosis hipocampal, gliomas, malformaciones arteriovenosas y displasias corticales focales, las cuales pueden estar presentes en epilepsias refractarias [4, 5].

Por otro lado, la resonancia magnética funcional (fMRI) puede mapear los cambios en la oxigenación debidos a la perfusión sanguínea en el cerebro, que pueden estar asociados con descargas epilépticas interictales y, ocasionalmente, actividad ictal. Es de interés realizar un análisis de la conectividad funcional en estado de reposo (Resting State – fMRI), ya que la función cerebral es considerada deteriorada no sólo si se daña un área elocuente, sino también si se ve afectada la conectividad funcional dentro y entre distintas áreas elocuentes [6].

La tractografía es el resultado del posprocesamiento de la DWI. La dirección de la difusión del agua en cada voxel se utiliza para determinar la orientación de los tractos de materia blanca que no se visualizan normalmente mediante la MRI anatómica. En el momento de la planificación quirúrgica, la tractografía es de utilidad para visualizar las conexiones de las regiones corticales elocuentes [5]. También se utiliza para evitar el daño quirúrgico en la sustancia blanca, y de esta manera prevenir déficits neurológicos posoperatorios [4].

Finalmente, la EEG, con una resolución temporal de 1 ms o menos, provee información neurofisiológica única mediante el muestreo de la señal electroencefalográfica en todos los períodos del ciclo vigilia-sueño. Su excelente resolución temporal, que permite la detección de pequeños cambios en la actividad cerebral en cuestión de milisegundos, la convierte en la técnica *gold standard* para el diagnóstico de la epilepsia y la clasificación del síndrome epiléptico [7].

Es de interés lograr combinar la información provista por las distintas técnicas de diagnóstico, y poder estudiar estos datos de forma conjunta, para optimizar el análisis previo a cirugías de epilepsia y reducir al máximo los efectos adversos de dicho procedimiento quirúrgico.

En este trabajo se busca incorporar la información eléctrica brindada por estudios de EEG a la información anatómica y de conectividad proporcionada por la MRI. Cabe destacar que, además de realizar un análisis de imágenes anatómicas estándar, se investigará la forma de optimizar el posprocesamiento para obtener tractografías, estudios de fMRI y relacionar los datos que estas técnicas proveen.

Este proyecto se enmarca en la colaboración y convenios existentes con la Fundación Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN) y la Fundación Argentina para el Desarrollo en Salud (FADESA).

## 2. Marco Teórico

### 2.1. MRI

Las MRI constituyen una herramienta diagnóstica fundamental en el área de la neurología, ya que, debido a su excelente contraste para visualizar tejidos blandos y la gran versatilidad de secuencias con que pueden adquirirse, aportan información estructural y funcional del cerebro. En esta sección se explicarán, de forma breve, los principios básicos del fenómeno de la resonancia magnética nuclear (RM) y se introducirán los conceptos fundamentales para la aplicación de dicho fenómeno en la adquisición de diferentes tipos de imágenes.

#### 2.1.1. Principios físicos

La adquisición de MRI se basa en el análisis de la respuesta de los protones de hidrógeno del cuerpo humano a campos magnéticos. En este proceso se ven involucrados diversos fenómenos físicos, cuyos principios se detallarán a continuación.

##### Espín nuclear

Todos los núcleos atómicos poseen una combinación y configuración única de protones y neutrones (nucleones). Cada nucleón tiene un espín o momento angular intrínseco ( $\vec{S}$ ), así como también un momento angular asociado con su movimiento en el núcleo ( $\vec{L}$ ). El momento angular nuclear ( $\vec{J}$ ) se obtiene por la adición del momento angular orbital y de los espines de los nucleones [8].

$$\vec{J} = \vec{L} + \vec{S} \quad (2.1)$$

Dentro de los átomos no apareados, el más utilizado para la obtención de MRI es el hidrógeno, ya que es uno de los elementos más abundantes del cuerpo humano. Éste está presente en las moléculas de agua y también ligado a macromoléculas como lípidos y proteínas, por lo que al utilizarlo en RM se puede obtener información de los distintos tipos de moléculas, sustancias y tejidos que lo contienen. Los núcleos de dichos átomos pueden

encontrarse en distintos niveles energéticos de acuerdo a la configuración de sus nucleones, cada uno de los cuales tiene un espín  $s = 1/2$ . Un núcleo excitado permanece en ese estado durante un breve periodo de tiempo, y decae luego a su estado fundamental de mínima energía emitiendo radiación electromagnética. El momento magnético del núcleo en su estado fundamental se denomina espín nuclear [9].

El espín de un protón clásicamente puede interpretarse como un movimiento de precesión de carga, al cual se puede asociar un momento magnético. Existe una relación directa entre el momento magnético y el momento angular nuclear, la cual fue determinada empíricamente:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} \quad (2.2)$$

Donde  $\vec{\mu}$  es el momento magnético y  $\vec{J}$  el momento angular nuclear. La constante de proporcionalidad  $\gamma$  se denomina tasa giromagnética, y depende de cada partícula o núcleo. Para el núcleo de hidrógeno (protón), esta tasa es  $\gamma = 2,675 \times 10^8 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$  [8].

### Interacción del espín de un protón con un campo magnético

La adquisición de MRI se basa en la interacción de un espín nuclear con un campo magnético externo  $\vec{B}_0$ . Los átomos con un número impar de protones, como el hidrógeno, que son inmersos en un campo magnético  $\vec{B}_0$  pueden ser excitados mediante pulsos electromagnéticos. Luego, una vez que cesa la excitación, éstos emiten energías que son características de cada núcleo, afectadas por el ambiente en que se encuentren.

La interacción del núcleo de hidrógeno con el campo externo resulta en la precesión de su espín en la dirección de dicho campo (Figura 2.1).

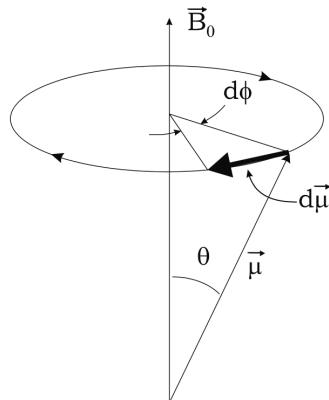


Figura 2.1: Esquema representativo del movimiento de precesión del espín nuclear [8].

El movimiento del espín del protón puede compararse al de un giróscopo que además tiene carga eléctrica, por lo que se genera un bucle de corriente alrededor del mismo eje sobre el que está girando, el cual es capaz de interactuar con  $\vec{B}_0$ , además de producir su

propio campo. La frecuencia angular de precesión para el vector momento magnético de un protón (y para el eje del espín) está dada por:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.3)$$

Siendo  $\omega_0$  la frecuencia angular de precesión,  $\gamma$  la tasa giromagnética y  $B_0$  el campo magnético principal. Esta ecuación es referida como la ecuación de Larmor, y la frecuencia de precesión es denominada frecuencia de Larmor. En el agua, el protón de hidrógeno tiene un valor de  $\gamma$  de aproximadamente  $2,68 \times 10^8 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$ , por lo que  $\gamma/(2\pi)$  es de  $42,6 \text{ MHz} \cdot \text{T}^{-1}$  [8].

### Magnetización macroscópica

Si se generaliza a un grupo de  $N$  núcleos, es útil considerar la variable macroscópica de la suma vectorial del momento magnético por unidad de volumen, también denominada magnetización. Si estos  $N$  núcleos están contenidos en un volumen elemental  $V$ , la magnetización queda definida por:

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \vec{\mu}_i \quad (2.4)$$

Donde  $\vec{M}$  es la magnetización,  $V$  el volumen elemental, y  $\vec{\mu}_i$  los momentos magnéticos de cada uno de los  $N$  núcleos.

Si se tiene una red de  $N$  núcleos con espín  $1/2$  en un volumen  $V$  inmerso en un campo magnético  $\vec{B} = \vec{B}_0 \hat{z}$ , se puede descomponer a la magnetización en sus componentes transversal  $\vec{M}_\perp = M_x \hat{x} + M_y \hat{y}$  y longitudinal  $\vec{M}_\parallel = M_z \hat{z}$  a dicho campo. De esta manera,  $\vec{M} = \vec{M}_\perp + \vec{M}_\parallel$  [9]. En diagnóstico por imágenes se utilizan campos  $B_0$  del orden de unidades de Tesla.

Si se consideran las interacciones entre partículas (interacción espín-espín), y entre la red y las partículas (interacción espín-red), al existir contacto térmico entre los espines y la red, la magnetización alcanza el equilibrio térmico en la dirección del campo. Dicha magnetización  $\vec{M}$  permanecerá en estado de equilibrio termodinámico hasta que se modifique el campo externo. Esta situación se ilustra en la Figura 2.2.

Cuando se apliquen pequeñas excitaciones al sistema, éste volverá a su estado de equilibrio térmico luego de un cierto periodo después de que cesen las mismas. En particular, si durante un corto intervalo de tiempo se aplican pulsos electromagnéticos, en este caso perpendiculares a  $\vec{B}_0$ , aparecen componentes transversales de magnetización  $M_\perp$  en el plano  $xy$ , al mismo tiempo que se reduce la componente longitudinal  $M_\parallel$ . Esto se observa en la Figura 2.3. Para campos  $\vec{B}_0$  del orden de Teslas, la frecuencia del pulso necesaria para excitar el núcleo es del orden de las radiofrecuencias (RF).

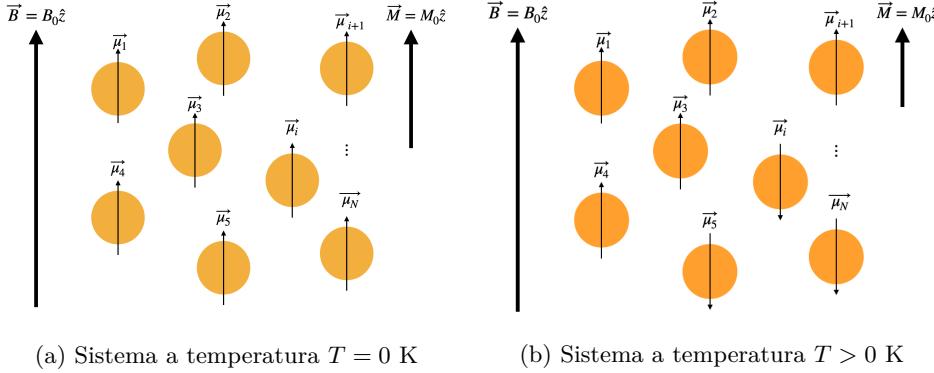


Figura 2.2: Magnetización resultante  $M_0\hat{z}$  del sistema a distintas temperaturas [9].

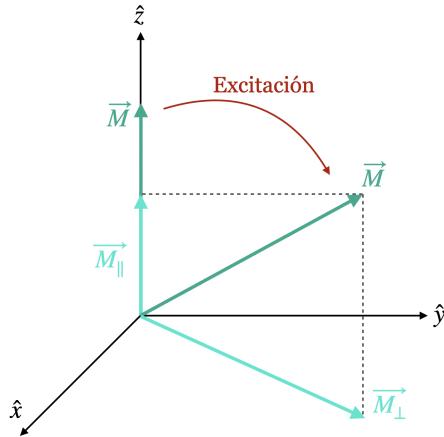


Figura 2.3: Componentes longitudinal y transversal del vector magnetización, en rotación por la excitación del sistema mediante pulsos de RF [10].

La magnitud de la componente transversal de la magnetización depende de la intensidad de los pulsos de RF y del tiempo durante el cual se los aplique. Aquel pulso que invierte al vector  $\vec{M}$  se denomina pulso de  $180^\circ$  o pulso de saturación, y aquel que maximiza a  $M_\perp$  al mismo tiempo que anula a  $M_\parallel$  será un pulso de  $90^\circ$  [10].

Luego de la excitación del sistema, se producen dos respuestas. En primer lugar, al estar el sistema inmerso continuamente en el campo  $B_0\hat{z}$ , las interacciones espín-red generan transiciones de las partículas entre los estados de máxima y mínima energía, hasta volver al estado de equilibrio sobre la componente longitudinal. Mientras más alejado se encuentre el sistema del equilibrio, mayor será su tendencia a recuperarlo, por lo que:

$$\frac{dM_z}{dt} \propto (M_0 - M_z) \quad (2.5)$$

La inversa de la constante de proporcionalidad de la ecuación 2.5 es denominada tiempo

de relajación longitudinal ( $T_1$ ) o también tiempo de relajación espín-red [8].

Por otro lado, cada partícula genera su propio campo magnético, el cual puede modelarse como un dipolo magnético, debido a que posee un momento magnético. Para el caso de los protones, sobre cada uno de ellos actúan campos adicionales en el rango de  $\pm 5 \times 10^{-4}$  T. De este modo, el campo magnético total que actúa sobre una partícula depende del entorno, en el cual se encuentran otras partículas. Por lo tanto, al definir a la frecuencia de Larmor como  $\omega_0 = \gamma B$ , se observan pequeñas variaciones en la frecuencia de precesión de los momentos, generándose desfases entre ellos.

La segunda respuesta del sistema luego de la excitación ocurre por la interacción espín-espín, la cual genera desfases en las precesiones de los momentos. Esto reduce la componente transversal de magnetización gradualmente hasta alcanzar el equilibrio termodinámico ( $M_\perp \rightarrow 0$ ). Esta respuesta se visualiza en la Figura 2.4, donde sólo se presenta el plano transversal. En (b), donde se muestra  $\vec{M}_\perp(t > 0)$ , se ve cómo disminuyó la componente respecto al tiempo inicial debido a la dispersión de las distintas componentes paralelas al plano  $xy$  de los momentos magnéticos por tener una  $\omega_0$  ligeramente distinta. En (c), con  $t \gg 0$ , se alcanza una magnetización transversal del sistema nula, por lo que se llega al estado de equilibrio térmico [10].

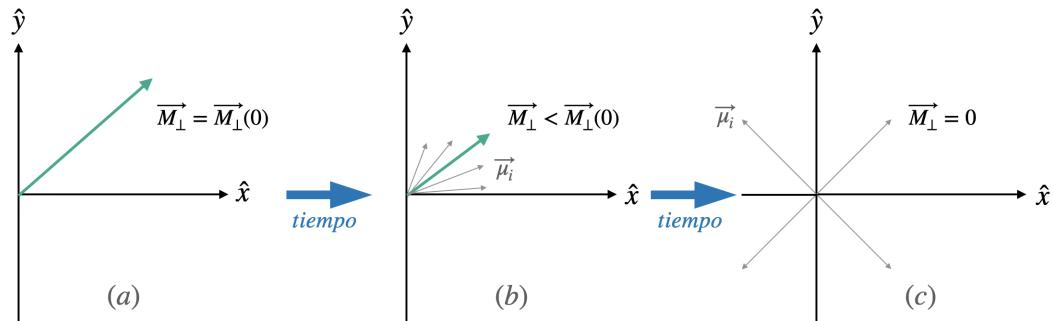


Figura 2.4: Relajación transversal de la magnetización [10].

Una forma de caracterizar este fenómeno es definiendo la constante de relajación espín-espín o tiempo de relajación transversal,  $T_2$ , de modo que  $\frac{d\vec{M}_\perp}{dt}$  dependa de  $\frac{\vec{M}_\perp}{T_2}$ .

### 2.1.2. Tiempos de relajación

Ambas constantes de relajación,  $T_1$  y  $T_2$ , sirven para caracterizar el sistema en estudio y para obtener información acerca de su entorno. En la Tabla 2.1 se muestran los tiempos de relajación característicos de algunos tejidos del cuerpo humano. De aquí se observa que el  $T_1$  es siempre mayor que el  $T_2$ , por lo que la magnetización longitudinal alcanza su valor de equilibrio más lentamente que la transversal. Además, el  $T_2$  permanece aproximadamente

constante en el rango de interés de  $B_0$  para un tejido dado.

Tejido	$T_2$	$T_1(0,5\text{ T})$	$T_1(1,5\text{ T})$
Grasa	80	210	260
Hígado	42	350	500
Músculo	45	550	870
Materia blanca	90	500	780
Materia gris	100	650	920
Líquido cefalorraquídeo	160	1800	2400

Tabla 2.1: Tiempos de relajación de distintos tipos de tejidos [10].

Es importante mencionar que los protones precesan a distintas frecuencias debido a las inhomogeneidades del campo magnético externo aplicado en cada voxel, lo cual acelera el desfase y la disminución de la señal correspondiente. Por lo tanto, en ocasiones se considera la constante  $T_2^*$ , la cual tiene en cuenta estas inhomogeneidades. Ésta se relaciona con el  $T_2$  según la Ecuación 2.6, representando  $\Delta B_0$  las inhomogeneidades que perturban el campo externo principal  $B_0$ .

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \quad (2.6)$$

En MRI se utilizan secuencias de adquisición, las cuales contienen pulsos de RF y de gradiente con duración y sincronización controladas. Dentro de los parámetros configurables de las secuencias se encuentran el tiempo de repetición (TR) y el tiempo de eco (TE), los cuales son modificados para adquirir los contrastes de imagen deseados. Estos contrastes entre los distintos tejidos pueden basarse tanto en el tiempo de relajación  $T_1$  como en  $T_2$ , denominándose imágenes ponderadas en  $T_1$  ( $wT_1$ ) o  $T_2$  ( $wT_2$ ), respectivamente.

En una imagen  $wT_1$  los tejidos con mayor  $T_1$  generan las señales más débiles, apareciendo hipointensos, mientras que los píxeles más brillantes o hiperintensos se asocian con tiempos  $T_1$  cortos. En moléculas como los lípidos, la liberación energética intramolecular es la forma de relajación más frecuente. Esto quiere decir que la energía absorbida por un núcleo de hidrógeno se libera en la propia molécula en forma de vibración, rotación o cinética. Por lo tanto, tienen un  $T_1$  corto, ya que la liberación energética está muy facilitada. Contrariamente, en el caso de las moléculas de agua, el proceso de relajación se da por la interacción intermolecular. De este modo, los medios en los que el hidrógeno se encuentra en moléculas pequeñas y móviles, como el agua libre, tienen un  $T_1$  más largo.

Debido a que las imágenes  $wT_1$  no tienen señal proveniente de líquidos (líquido cefalorraquídeo (LCR), sinovial, sangre, etc.), es más fácil identificar visualmente en ellas los límites entre distintos tejidos y permiten un contraste óptimo entre músculo, grasa, sustancia blanca

(SB) y sustancia gris (SG). Por ello se utilizan para referencia anatómica [9].

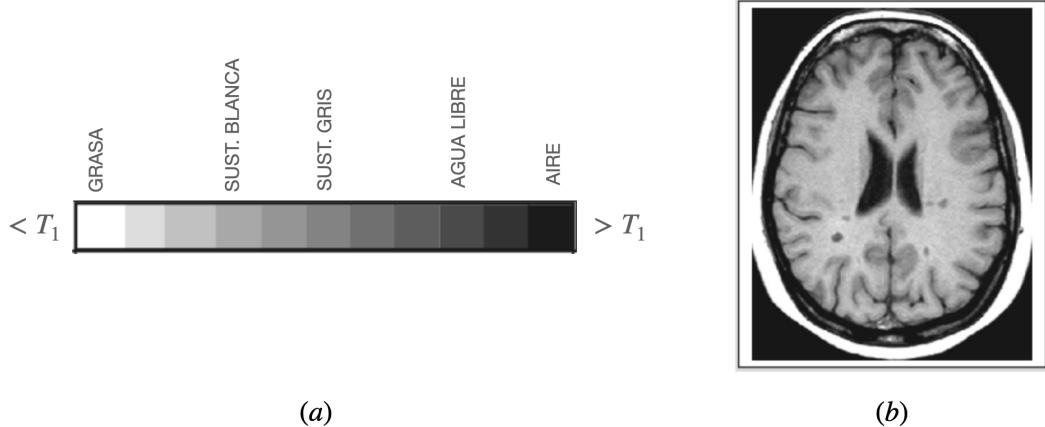


Figura 2.5: (a) Escala de grises para distintos tipos de tejidos en imágenes ponderadas en  $T_1$ . (b) Ejemplo de imagen ponderada en  $T_1$  [11]

En la Figura 2.5 (b) se observa un ejemplo de wT<sub>1</sub> estándar, y en (a) una escala de grises para la representación de distintos tejidos en este tipo de imágenes. Se observa que la grasa, que tiene un  $T_1$  corto debido a su gran facilidad de relajación, aparece hiperintensa. Por otro lado, el agua libre, con un  $T_1$  largo se observa hipointensa. La SG tiene menor facilidad de relajación que la SB. El LCR se observa negro por su  $T_1$  largo [11].

Por el contrario, en las imágenes wT<sub>2</sub>, los tejidos con  $T_2$  largo dan las intensidades de señal más altas, produciendo hiperintensidad. En el agua libre, debido al movimiento de las moléculas, la resultante de las variaciones magnéticas locales es prácticamente nula. Esto significa que la interacción espín-espín tiene escasa trascendencia y por lo tanto habrá mayor coherencia en la relajación. Por otro lado, en los tejidos que poseen agua ligada a macromoléculas, los núcleos percibirán campos magnéticos distintos según las estructuras bioquímicas de sus alrededores. Esto implica una gran incoherencia en la relajación de los núcleos debido a una elevada interacción espín-espín, y por ende, la señal del agua ligada se amortigua rápidamente.

La evolución temporal de la magnetización transversal hasta que ésta se anula corresponde a una sinusoide amortiguada por una exponencial decreciente (ver Figura 2.6). El decrecimiento exponencial de la envolvente está regulado por  $T_2^*$  en caso de considerar todos los factores que influyen sobre el asincronismo de los núcleos. Si no se considera la influencia de las heterogeneidades del campo magnético externo ni las variaciones locales magnéticas que actúan sobre los núcleos, la envolvente está regulada por el  $T_2$ . Si el campo externo fuese perfectamente homogéneo y el tejido no presentase variaciones magnéticas locales fijas, el  $T_2$  coincidiría con el  $T_2^*$ . El  $T_2^*$  es por definición siempre menor que el  $T_2$  [11].

Las imágenes wT<sub>2</sub> tienden a contrastar líquidos (sangre, líquido sinovial, LCR, etc.), que

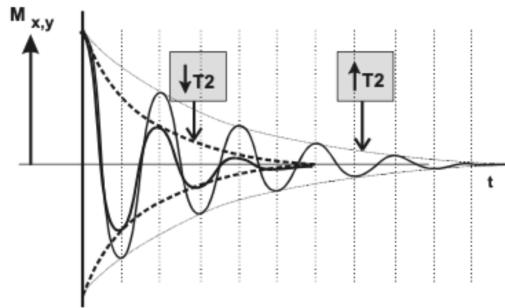


Figura 2.6: Evolución temporal de la relajación transversal [11]

generalmente pueden ser causantes o derivados de patologías asociadas a enfermedades no morfológicas. Por ello, se suele asociar a dichas imágenes, y sus derivadas, con la detección de patologías [10]. En la Figura 2.7 se observa un ejemplo de imagen wT<sub>2</sub> y su respectiva configuración en escala de grises. Se observa que el LCR presenta una gran señal debido a su T<sub>2</sub> largo, el cual indica una gran coherencia en la relajación, y por ende aparece hiperintenso. Por otro lado, la SB se observa hipointensa respecto a la SG, ya que posee mayor incoherencia en la relajación [11].

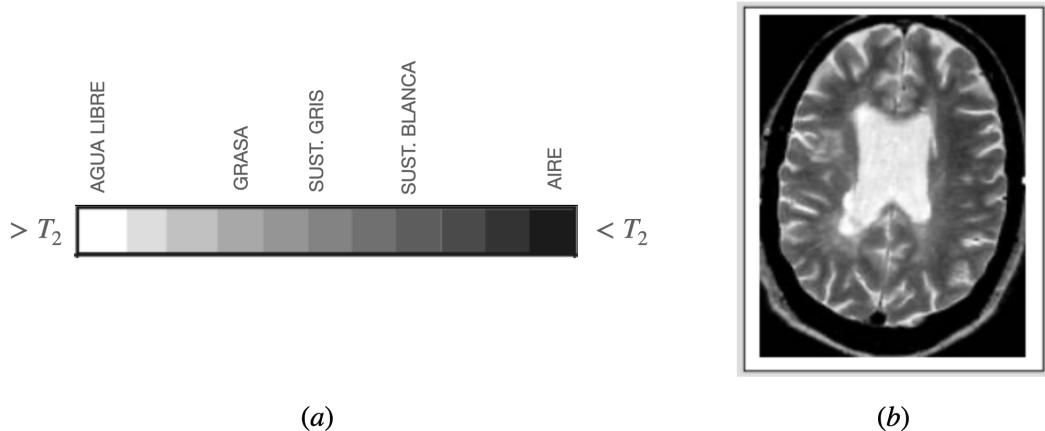


Figura 2.7: (a) Escala de grises para distintos tipos de tejidos en imágenes potenciadas en T<sub>2</sub>. (b) Ejemplo de imagen ponderada en T<sub>2</sub> [11]

### 2.1.3. Secuencias de adquisición

El primer paso en el proceso de la adquisición de MRI es la polarización, con un campo magnético  $\vec{B}_0$  uniforme generado por un electroimán. Esto produce la orientación de los vectores  $\mu$  y, por ende, una magnetización neta en la dirección de  $\vec{B}_0$ . Luego, se excita a

los protones que lo constituyen mediante un pulso de RF aplicado durante un determinado intervalo de tiempo. Cuando este pulso cesa, los protones retornan al estado de baja energía, devolviendo su exceso de energía al medio. En este momento, se mide la precesión de  $\vec{M}$  mediante bobinas de detección alrededor del paciente, en el plano transversal. Una fuerza electromotriz se induce en dichas bobinas debido al campo magnético variable que se genera ante la variación de  $M_{\perp}$  en el tiempo. La tensión inducida, denominada señal de decaimiento libre de la inducción (FID) (Figura 2.8), permite distinguir entre distintos estados y tipos de tejidos, ya que la evolución temporal de  $\vec{M}$  se relaciona directamente con los tiempos de relajación [9].

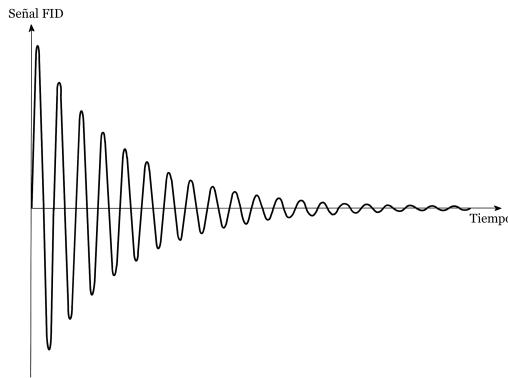


Figura 2.8: Señal de tensión inducida en las bobinas de detección debido a la variación de  $M_{\perp}$  [9]

Finalmente, para la reconstrucción de la imagen es esencial la localización espacial de las señales captadas. Con este fin se utilizan las bobinas de gradiente, las cuales permiten aplicar pequeñas variaciones del campo magnético principal a lo largo de los diferentes ejes. Si por ejemplo se desea adquirir una imagen en un plano transversal estricto (definido por los ejes x-y), se utiliza un gradiente de campo ( $G_s$ ) en la dirección del eje principal z, el cual permite seleccionar un corte en un plano axial estricto. El ancho de banda y la frecuencia central del pulso de RF determinan el ancho y la ubicación del corte cuyos protones están siendo excitados, lo cual se observa en la Figura 2.9. Además, se aplica durante un determinado tiempo otro gradiente ortogonal al anterior ( $G_{\Phi}$ ), en el eje y, provocando que los protones adquieran un desfase que dependa de su coordenada y. También, se aplica un tercer gradiente ( $G_{\omega}$ ) en la dirección x, para que la frecuencia de precesión de los protones dependa de su coordenada en x. Finalmente, para la reconstrucción de la imagen en el dominio espacial es necesario completar el espacio K, es decir el espacio de frecuencias  $k_x - k_y$ , y calcular la transformada de Fourier (TF) inversa [9, 12].

Cualquiera sea el tipo de secuencia utilizada, el objetivo es favorecer la señal de un determinado tejido (contraste), lo más rápidamente posible, mientras que se reducen los

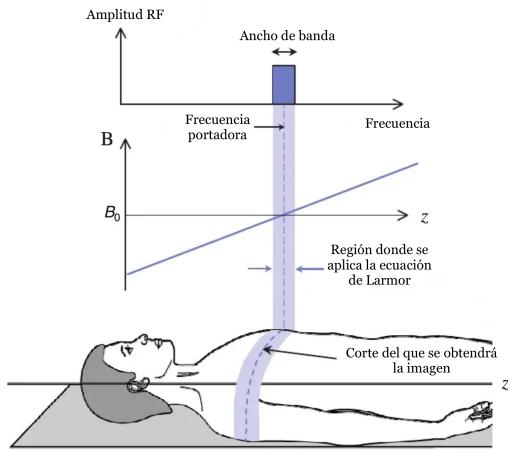


Figura 2.9: Excitación selectiva de un corte de imagen aplicando un pulso de RF y un gradiente de campo al mismo tiempo [12]

artefactos y se mantiene sin alteración la relación señal a ruido. Los componentes esenciales de cada secuencia son un pulso de excitación de RF, gradientes para la codificación espacial y una lectura de la señal, combinando uno o varios tipos de eco que definen el tipo de contraste [13]. Según las propiedades que se deseen analizar, serán los parámetros de la secuencia (cantidad, intensidad, duración y “distanciamiento” temporal de los pulsos de RF y de los gradientes de campo magnético) que se determinen. En particular, se denomina tiempo de eco,  $T_E$ , al tiempo que transcurre entre el centro del pulso de RF y el centro del eco. El tiempo de repetición,  $T_R$ , es el tiempo que transcurre entre dos pulsos de excitación consecutivos, es decir, el tiempo entre repeticiones [14].

Actualmente, las secuencias de adquisición se clasifican en dos grandes grupos según el tipo de eco registrado: secuencias de eco de espín (SE) y secuencias de eco de gradiente (GRE).

La secuencia SE (Figura 2.10) inicia con un pulso de RF de  $90^\circ$ , que deja a  $\vec{M}$  en el plano transversal. Sin embargo, debido a que los campos magnéticos locales microscópicos pueden ser ligeramente diferentes entre sí, algunos grupo de espines precesan más rápidamente y ganan fase en relación con otros. Por ello, luego de transcurrido un tiempo  $\frac{T_E}{2}$ , se aplica un pulso de  $180^\circ$  para revertir esta situación. Este pulso logra que aquellos espines que habían adquirido una fase positiva extra se desfasen en sentido negativo y viceversa. De este modo, luego de un tiempo  $T_E$ , se vuelve a generar una señal de eco máxima ya que los momentos se encuentran en fase nuevamente. Esta serie se repite en cada intervalo de tiempo  $T_R$ , y con cada repetición se completa una fila del espacio k, gracias a una codificación de fase diferente. El pulso de cambio de fase (de  $180^\circ$ ) es el que permite la compensación de las heterogeneidades de campo para obtener un eco ponderado en  $T_2$  y no en  $T_2^*$  [13, 15].

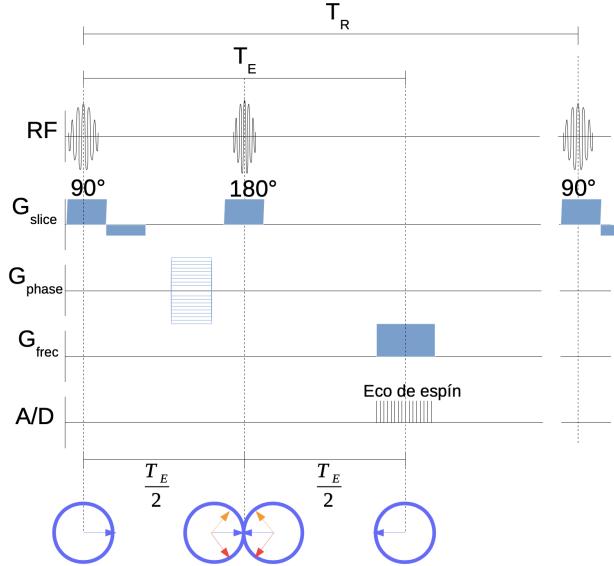


Figura 2.10: Esquema de la secuencia SE [9]

Según la elección de  $T_R$  y  $T_E$ , se pueden adquirir imágenes wT<sub>1</sub>, wT<sub>2</sub> y potenciadas en densidad protónica (wPD), lo cual se puede observar en la Tabla 2.2. El  $T_R$  condiciona la relajación longitudinal de los tejidos (según  $T_1$ ). Si el  $T_R$  es pequeño,  $M_{\parallel}$  no alcanza el equilibrio antes de la siguiente excitación, y por lo tanto, si se mide la señal con  $T_E$  cortos, se pueden identificar las diferencias que existen en el  $T_1$  entre los distintos tejidos, obteniendo una imagen wT<sub>1</sub>. Por el contrario, si el  $T_R$  es grande (mayor a 2000 ms), la recuperación de la magnetización longitudinal es completa y, luego de la excitación, la influencia de  $T_1$  en la magnitud de la señal se minimizará. En este caso, la magnitud inicial de  $M_{\perp}$  dependerá de la densidad protónica, y luego de un tiempo decaerá según  $T_2$ , permitiendo así la adquisición de imágenes wT<sub>2</sub> con tiempos  $T_E$  largos (80 a 140 ms) [13, 9].

	$T_E$ corto (<40 ms)	$T_E$ largo (>75 ms)
$T_R$ corto (<750 ms)	wT <sub>1</sub>	-
$T_R$ largo (>1500 ms)	wPD	wT <sub>2</sub>

Tabla 2.2: Contrastos de imagen según los parámetros de adquisición de la secuencia SE [12].

Si bien las secuencias SE se pueden utilizar en la práctica para adquirir imágenes anatómicas,

cas wT<sub>1</sub> de buena calidad, debido a su poca sensibilidad a las heterogeneidades del campo, sus tiempos de adquisición son relativamente largos. Por este motivo, se prefiere aplicar secuencias más rápidas para obtener imágenes wT<sub>2</sub>. Algunas secuencias derivadas de la SE son la IR (Inversion Recovery), turbo-SE, FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), que se utiliza para anular la señal proveniente del LCR, y STIR (Short Time Inversion Recovery), empleada para atenuar la señal proveniente de la grasa [13].

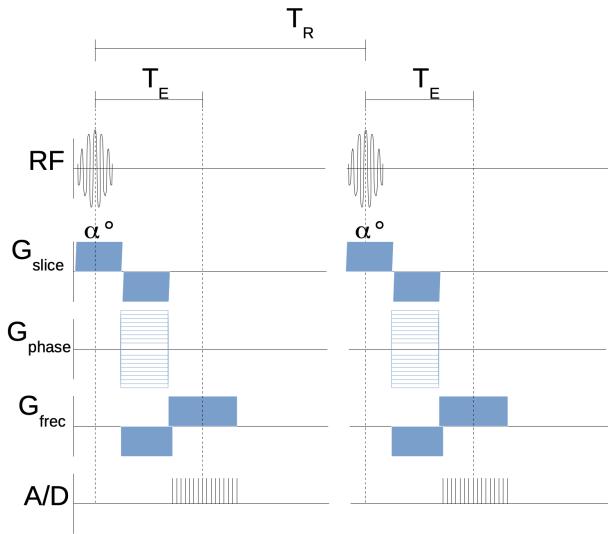


Figura 2.11: Esquema de la secuencia GRE [9]

Por otro lado, la secuencia GRE, cuya representación se muestra en la Figura 2.11, difiere de la SE en que generalmente utiliza un *flip angle* menor o igual a 90° y no emplea un pulso de RF de cambio de fase de 180°. Este ángulo inferior a 90° lleva a una recuperación más rápida de la magnetización longitudinal, permitiendo el empleo de  $T_R$  y  $T_E$  más cortos que implican un menor tiempo de estudio [13]. Inmediatamente después del pulso de excitación, se aplica un gradiente  $G_\omega$  que provoca un desfasaje más rápido de los protones que en la FID normal. A continuación, se invierte el signo del gradiente, por lo que los protones que precesaron a alta frecuencia ahora lo hacen a baja frecuencia y viceversa, haciendo que luego entren en fase y formen el eco de gradiente. Esta secuencia no utiliza el pulso de 180°, por lo que es sensible a las inhomogeneidades del campo magnético principal y tiene un decaimiento que depende de  $T_2^*$  en lugar de  $T_2$ . Por otro lado, la inexistencia de dicho pulso permite realizar más ecos a través de los gradientes y disminuir considerablemente el tiempo del estudio. Se denomina longitud de tren de ecos al número de ecos que se obtiene por cada  $T_R$ . Así, con la secuencia GRE se pueden adquirir imágenes wPD, wT<sub>1</sub> y wT<sub>2</sub><sup>\*</sup>, según los parámetros que se elijan (Tabla 2.3) [9].

Una de las secuencias derivadas de GRE es la Spoiled Gradient Echo (SPGR), cuyo

	$T_E$ corto (<15 ms)	$T_E$ largo (>30 ms)
Ángulo de flip pequeño (< 40°)	wPD	$wT_2^*$
Ángulo de flip grande <td>wT<sub>1</sub></td> <td>-</td>	wT <sub>1</sub>	-

Tabla 2.3: Contrastos de imagen según los parámetros de adquisición de la secuencia GRE [12].

esquema se observa en la Figura 2.12, en la que se utilizan gradientes o pulsos de RF (“spoilers”) para eliminar la magnetización residual en el plano transversal. Estos “spoilers”, los cuales están constituidos por la porción final del gradiente de frecuencia y el último gradiente de fase, se emplean para variar aleatoriamente la fase del pulso de excitación en cada repetición. Un gradiente de este tipo consta de dos componentes: una componente constante, para prolongar el gradiente de lectura, y una componente variable, que cambia aleatoriamente en cada repetición, en la dirección del gradiente de selección de corte [16].

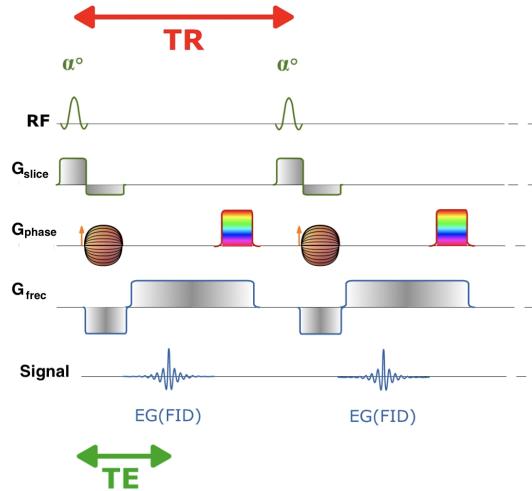


Figura 2.12: Esquema de la secuencia SPGR [16].

Otra secuencia frecuentemente utilizada por su rapidez (100 ms por corte) es la Echo Planar Imaging (EPI), la cual tiene resolución espacial limitada. Ésta se basa en: un pulso de excitación, el cual puede estar precedido por una preparación de magnetización; una adquisición de señal continua en forma de un tren de eco de gradiente; y gradientes de lectura y codificación de fase, con varias trayectorias posibles para llenar el espacio k. En cuanto al contraste, está determinado por los pulsos de excitación y por la posible preparación de

magnetización. Entre las diferentes variantes de esta secuencia se pueden mencionar: GRE-EPI (Figura 2.13a), la cual consiste en un único pulso de RF, sin preparación, con la cual se obtienen imágenes  $wT_2^*$ ; SE-EPI (Figura 2.13b), en la que se aplica un par de pulsos de  $90^\circ$  y  $180^\circ$ , y que permite obtener  $wT_2$ ; IR-EPI, que emplea un pulso de inversión para preparar la magnetización y luego aplica el pulso de RF, permitiendo adquirir  $wT_1$ ; y finalmente, DWI-EPI, que cuenta con un determinado patrón de preparación para una ponderación en difusión [17].

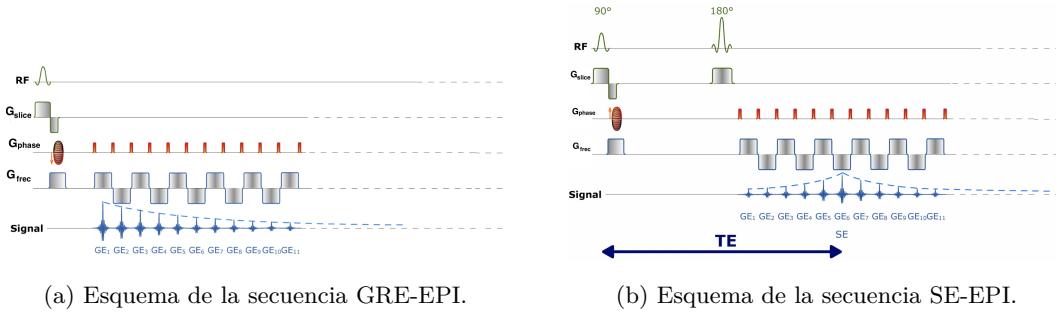


Figura 2.13: Variantes de la secuencia EPI [17].

#### 2.1.4. Imágenes ponderadas en difusión (DWI)

La adquisición de MRI de difusión es una técnica radiológica en la cual se mide el desfase de los espines de los protones en presencia de un campo magnético que varía espacialmente (gradiente). Existen modelos matemáticos que relacionan la difusión con el tejido subyacente, y de esa forma permiten la determinación de parámetros que describen la microestructura del tejido.

#### Difusión

Cualquier partícula a una temperatura superior al cero absoluto posee energía térmica que se manifiesta como un movimiento aleatorio, al cual se lo denomina difusión molecular. En presencia de un gradiente de concentración, se producirá un flujo neto de partículas de zonas de mayor a menor concentración.

Al considerar el movimiento difusivo de un grupo de partículas después de un tiempo  $t$ , el desplazamiento cuadrático medio es directamente proporcional al coeficiente de difusión  $D$ . Esto se ve reflejado en la relación de Einstein (ecuación 2.7).

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt \quad (2.7)$$

$\langle r^2 \rangle$  es el desplazamiento cuadrático medio de las partículas (en tres dimensiones),  $D$  es el coeficiente de difusión y  $t$  el tiempo de difusión. La ecuación 2.7 modela el desplazamiento

promedio de las partículas en un volumen libre de obstáculos durante un tiempo determinado. De este modo, valores altos de  $D$  en un determinado volumen implican gran movilidad de las moléculas de agua en el mismo [18].

El coeficiente de difusión depende fuertemente de las propiedades del área en estudio, ya que el movimiento de las moléculas depende de la estructura y geometría del ambiente biológico en que se encuentren. Para la mayoría de los fluidos la difusión es igual en todas las direcciones. Dichas sustancias se denominan isotrópicas, y pueden ser caracterizadas mediante un único coeficiente de difusión  $D$ . En general, el agua extracelular es más isotrópica que el agua intracelular, ya que esta última tiene más posibilidades de colisionar con orgánulos y paredes celulares. Por otro lado, otros tejidos contienen estructuras altamente asimétricas, como los haces de fibras nerviosas. Esto crea anisotropía de difusión, es decir, la difusión preferencial de las moléculas de agua en ciertas direcciones más que en otras. La SB es altamente anisotrópica debido a la orientación paralela de los tractos de fibras nerviosas. Las zonas de SG sin mielina, por otro lado, presentan un proceso de difusión más isotrópico [19].

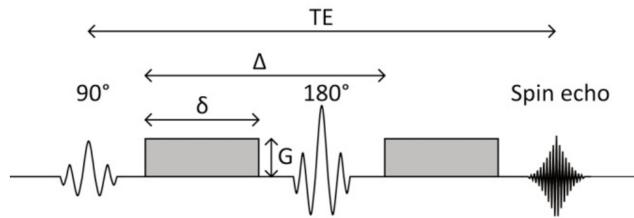


Figura 2.14: Secuencia SE con la adición de gradientes (bloques grises) para la medición de difusión [18]

Para la medición de la difusión mediante RM se puede utilizar una secuencia SE pesada en  $T_2$ , a la que se le añaden dos pulsos de gradientes de campo magnético antes y después del pulso de 180 grados. Esta secuencia se conoce como codificación de difusión de Stejskal-Tanner y se muestra en la Figura 2.14. Para espines estáticos, los cambios de fase inducidos por dos gradientes opuestos se cancelan. Sin embargo, para los espines en movimiento por difusión, estos cambios de fase no se cancelan por completo, conduciendo a una dispersión de fase residual y una mayor atenuación de la señal. El grado de atenuación viene dado por la ecuación de Stejskal-Tanner:

$$\ln \left( \frac{S_b}{S_0} \right) = - \left[ \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \right] D = -bD \quad (2.8)$$

donde  $S_b$  y  $S_0$  son las señales en presencia y en ausencia de los gradientes de difusión, respectivamente,  $\gamma$  es la tasa giromagnética,  $G$  es el gradiente de amplitud,  $\Delta$  es la separación entre pulsos,  $\delta$  es la duración del pulso, y  $D$  el coeficiente de difusión [18]. El factor  $b$  es una medida de la sensibilidad de la difusión, el cual depende de las propiedades de los gradientes

aplicados. Su valor es ajustable en el diseño de la secuencia. Magnitudes típicas usadas en aplicaciones clínicas son de entre 0 y  $1500 \text{ s/mm}^2$  [10].

La medición de la difusión mediante RM se puede extender a tres dimensiones mediante la aplicación de gradientes en cualquier dirección. Estrictamente, la Ecuación 2.8 sólo sigue siendo válida para aquellos tejidos en los que la difusión no tiene dependencia direccional. Actualmente, las exploraciones clínicas se obtienen generalmente mediante la secuencia EPI, en la cual se muestrean todos los puntos de datos requeridos para reconstruir la imagen después de un único par de pulsos de RF de 90 y 180 grados [18]. En particular, la secuencia más utilizada en este ámbito es la Single Shot-Spin Echo-Echo Planar Imaging (SS-SE-EPI), debido a que disminuye los artefactos de movimiento y a que presenta bajos tiempos de adquisición. Una representación esquemática de esta secuencia se observa en la Figura 2.15 [10].

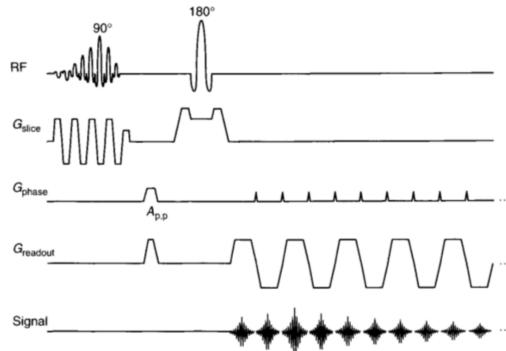


Figura 2.15: Secuencia EPI con la adición de gradientes unipolares de difusión [10].

Es importante aclarar que barreras como las membranas celulares impiden la difusión libre; además, la atenuación de la señal también está modulada por otros factores, como la perfusión, flujos por gradientes de presión y cambios en la permeabilidad de membranas. Por ende, el coeficiente de difusión  $D$  es reemplazado por el coeficiente de difusión aparente ( $ADC$ ) [18]. Finalmente, el  $ADC$  de una región isotrópica se puede estimar registrando imágenes ponderadas en difusión con distintos valores del parámetro  $b$  y utilizando la ecuación 2.8 [10].

### Tensor de difusión

Cuando la difusión es isotrópica, ésta se da por igual en todas las direcciones, por lo que la superficie de desplazamiento cuadrático medio constante se puede representar mediante una esfera de difusión. Por otro lado, en tejidos como la SB, el valor medido de la difusión depende de la dirección. Por ende, la superficie de desplazamiento cuadrático medio se representa mediante un elipsode de difusión (ver Figura 2.16).

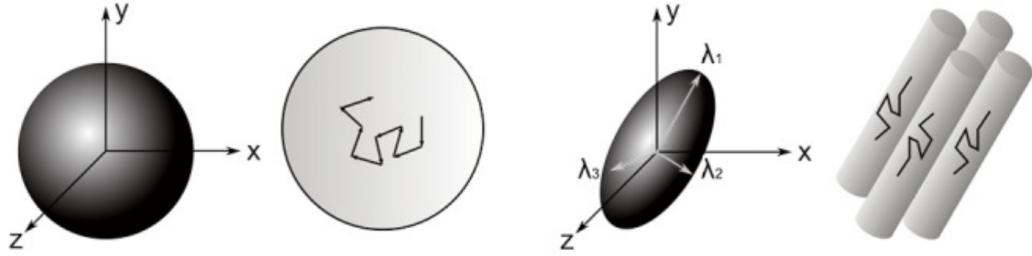


Figura 2.16: Esfera (isotrópica) y elipsoide (anisotrópica) de difusión [18].

La difusión anisotrópica no se puede representar adecuadamente mediante un único escalar  $ADC$ , sino que es representada mediante un tensor de difusión:

$$\vec{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

Este tensor de difusión es una matriz de varianzas y covarianzas, el cual cuantifica la difusión a lo largo de los ejes ortogonales (mediante los elementos de la diagonal principal), y las correlaciones entre éstos (mediante el resto de los elementos de la matriz). El tensor de difusión se puede obtener mediante la regresión lineal multivariante de al menos 7 DWI a lo largo de direcciones no colineales y no coplanares. Generalmente, al menos una de las DWI tiene una ponderación de difusión despreciable (una imagen con  $b = 0$ ) [18].

Si se generaliza la ecuación 2.8 para incluir al tensor de difusión, se obtiene:

$$\ln \left( \frac{S_b}{S_0} \right) = - \sum_{i=x,y,z} \sum_{j=x,y,z} b_{i,j} D_{i,j} \quad (2.10)$$

Los autovectores  $[\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3]$  y los autovalores  $\lambda_1, \lambda_2$  y  $\lambda_3$  asociados a la matriz  $\vec{D}$  describen las direcciones y longitudes de los 3 ejes del elipsoide de difusión, lo cual se corresponde con la estructura interna de los tejidos. El autovector más largo, denominado autovector primario, determina la dirección de mayor difusión de las moléculas de agua, y su autovalor  $\lambda_1$  representa la mayor magnitud de difusión. En particular, en la SB,  $\epsilon_1$  representa la dirección predominante de los haces de axones o fibras nerviosas, y  $\lambda_1$  la tasa de difusión en esa orientación. Al mismo tiempo, los autovalores  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$  brindan información de la difusión en el plano transversal a la dirección de los axones, por lo que representan la difusión radial, mientras que  $\lambda_1$  representa la difusión longitudinal [10].

## Magnitudes de interés clínico

A partir de los autovalores se pueden calcular distintas magnitudes escalares denominadas “invariantes escalares”, ya que no varían ni rotacional ni traslacionalmente. Estos valores miden parámetros intrínsecos del tejido, y son independientes de la dirección de las imágenes y de los gradientes aplicados, de la posición del paciente y de la orientación de aquellas estructuras que contribuyen a la anisotropía. Estas magnitudes son:

- **Difusión promedio o difusividad media ( $D_{av}$ ):** Representa la difusión direccional promedio de las moléculas de agua en una determinada región.

$$D_{av}(\vec{D}) = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (2.11)$$

- **Fracción de anisotropía ( $FA$ ):** Mide la fracción de la magnitud del tensor de difusión que se debe a la difusión anisotrópica.

$$FA(\vec{D}) = \frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.12)$$

$$FA(\vec{D}) = \frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - D_{av})^2 + (\lambda_1 - D_{av})^2 + (\lambda_2 - D_{av})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

- **Anisotropía relativa ( $RA$ ):** compara las magnitudes de las partes anisotrópicas e isotrópicas del tensor de difusión a través del cociente de la varianza de los autovalores y el promedio.

$$RA(\vec{D}) = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \quad (2.13)$$

$$RA(\vec{D}) = \sqrt{\frac{1}{3} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - D_{av})^2 + (\lambda_1 - D_{av})^2 + (\lambda_2 - D_{av})^2}}{D_{av}}}$$

La  $FA$  y la  $RA$  varían entre 0 y 1, asociándose un valor 0 a una difusión isotrópica, y el valor 1 a una difusión a lo largo de un único eje [18, 10]. Una gran anisotropía puede significar mayor mielinización, mayor densidad de axones o mayor homogeneidad en la orientación de los mismos dentro de un voxel, por lo que se utiliza a la  $FA$  como indicador de la integridad de la SB. También es útil construir un mapa en el cual la dirección de los tractos esté codificada por colores, como se muestra en la Figura 2.17 (c). Según el estándar, las fibras rojas tienen orientación izquierda-derecha, las verdes anterior-posterior y las azules superior-inferior. En cuanto a la intensidad de los colores, ésta es proporcional al valor de  $FA$  [9].

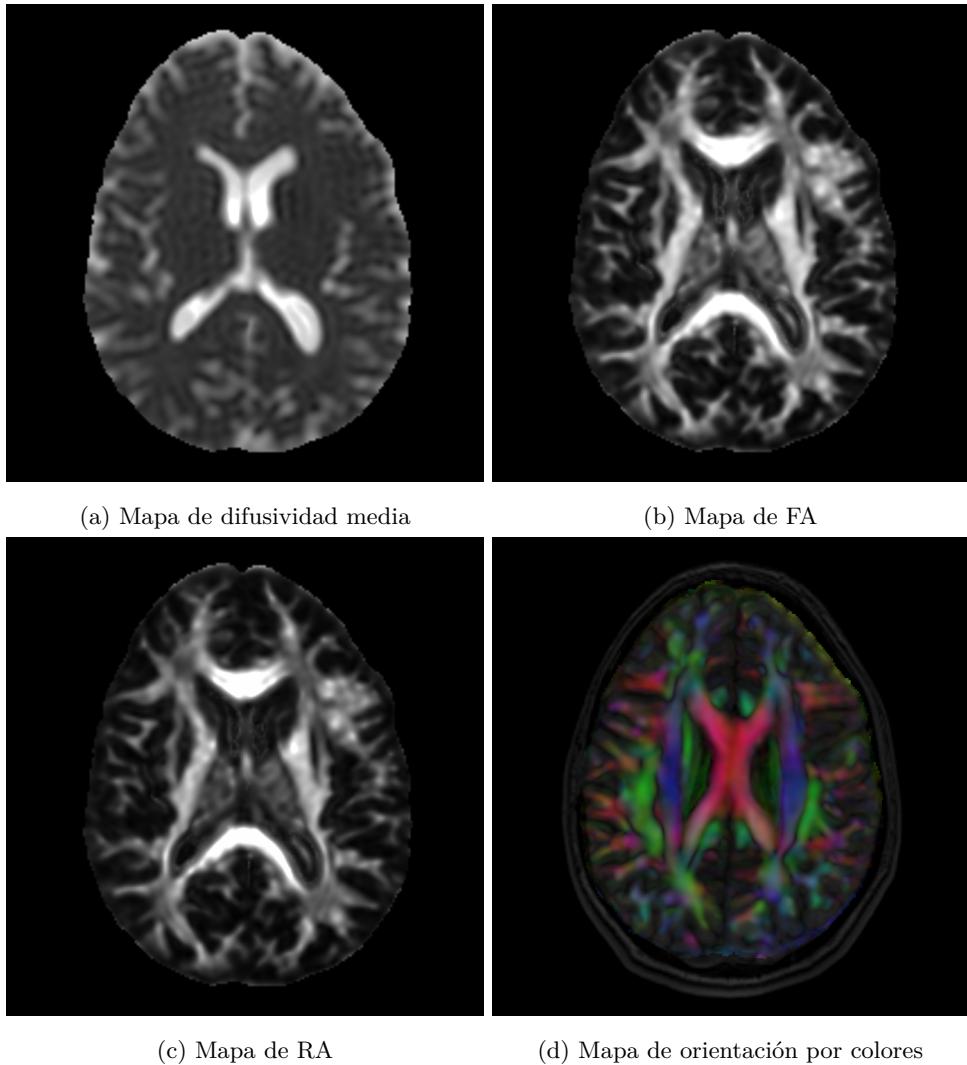


Figura 2.17: Contrastes derivados de la técnica DTI.

#### Modelo de difusión “*ball and stick*”

El modelo de difusión DTI puede resultar de utilidad en el diagnóstico de patologías como el cáncer de mama o la isquemia cerebral, pero presenta limitaciones para su aplicación en la reconstrucción de tractos de SB. Esto se debe a que dicho modelo estima una única orientación de las fibras en cada voxel, por lo que producirá un mal ajuste de los datos cuando se presenten configuraciones con cruzamiento o divergencia de fibras [20]. Debido a que existe una diferencia de tamaño entre las fibras axonales y el voxel de la DWI de un orden de magnitud, este modelo puede realizar únicamente una aproximación poco precisa de la microestructura del tejido subyacente. Es decir, los marcadores derivados del DTI son

inespecíficos, complicando la caracterización del tejido con gran detalle [21].

Como consecuencia de este problema, se han formulado otros modelos, como los multicompartimentales o los de volumen parcial, que consideran la superposición de múltiples contribuciones diferentes en la señal que se registra en cada voxel.

El modelo *ball and stick* es un modelo multicompartmental que, dentro de cada voxel, modela el movimiento libre de las moléculas de agua con un compartimiento de difusión isotrópica (*ball*), y la difusión entre y dentro de los axones a lo largo de las fibras mediante  $N$  compartimientos de difusión lineal (*sticks*) [22].

En general, si bien se ha demostrado que este modelo resuelve el problema del cruceamiento de fibras mejor que el DTI, todavía no es una solución completa para reconstruir las fibras nerviosas detalladamente [9].

### Tractografía

La tractografía es un procedimiento cuyo objetivo es determinar la conectividad entre voxels, infiriendo y representando los tractos de SB que conectan distintas zonas de la SG a partir de la información proporcionada por los modelos de difusión [23, 9]. En la actualidad es la única técnica disponible para estudiar dichas estructuras *in vivo* de manera no invasiva [9]. Entre las aplicaciones de esta técnica se pueden mencionar la localización y evaluación cuantitativa de vías neuronales específicas, aplicadas a las neurociencias básicas y cognitivas y a la neuroradiología diagnóstica.

En cada voxel del cerebro se puede suponer que la dirección dominante de los tractos axonales es paralela al autovector primario del tensor de difusión. La tractografía utiliza este tensor de difusión para inferir un tracto axonal que conecte distintos voxels del cerebro entre sí. Debido a que el modelo de tensor de difusión (DTI) proporciona sólo información microestructural con una resolución espacial relativamente baja, la tractografía a menudo se combina con información anatómica y funcional de mayor resolución para delinear vías específicas [23].

Los algoritmos para realizar tractografías pueden clasificarse en determinísticos y probabilísticos. En el caso de los métodos determinísticos, éstos parten trayectorias de fibras a partir de voxels definidos por el usuario denominados voxels “semilla” (ver Figura 2.18). Dichas trayectorias, también conocidas como *streamlines*, siguen el autovector primario del tensor de difusión de voxel en voxel a lo largo de las 3 dimensiones. Cuando la trayectoria de la fibra alcanza el borde del voxel, su dirección cambia para que coincida con el autovector primario del siguiente voxel. Se pueden aplicar restricciones en el ángulo de giro máximo de la *streamline* y en el FA mínimo dentro de un voxel para la propagación de las fibras. Estas restricciones se aplican para contener las trayectorias de las fibras en las regiones del cerebro donde el modelo de tensor de difusión representa de manera realista las conexiones

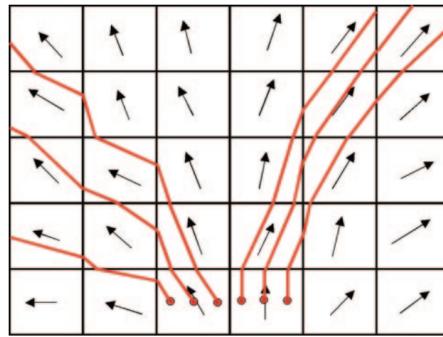


Figura 2.18: Esquema demostrando el funcionamiento del algoritmo de tractografía determinística. Las flechas indican las direcciones de los autovectores primarios en cada voxel. Las líneas rojas representan posibles trayectorias. [23]

de la SB. Las regiones de interés (ROI<sup>1</sup>) definidas por el usuario, basadas en conocimientos anatómicos previos, permiten restringir las fibras a ciertos tractos en estudio. Esta técnica de definir múltiples ROIs para aislar vías de fibras anatómicamente específicas mediante el uso de tractografía DTI se denomina “dissección virtual”.

El ruido, el movimiento del paciente y la distorsión causada por otros artefactos, producen incertidumbre en la orientación del elipsoide de difusión y perjudican el seguimiento de las fibras en la tractografía. Los métodos probabilísticos incorporan la incertidumbre esperada en la difusión al algoritmo de seguimiento de fibras, y se pueden utilizar para producir una medición de la conectividad entre vértices. La función de densidad de probabilidad de la orientación de una fibra neuronal se puede estimar en base a una función empírica basada en el FA, a un modelo Bayesiano o a otros modelos estadísticos. Dichas técnicas probabilísticas tienden a dispersar más trayectorias que los métodos determinísticos, y tienen la posibilidad de delinejar porciones mayores de tractos de materia blanca. Sin embargo, la precisión de estos métodos todavía está limitada por la información brindada por el tensor de difusión y el método de construcción de la función densidad de probabilidad [23].

En la Figura 2.19 se observa el resultado de una tractografía determinística del cerebro completo; se ve la vista coronal en (A), la vista sagital derecha en (B) y la vista sagital izquierda en (C). En (D) se muestra el mapa de orientación por colores. En (E) y (F) se exhiben tractos específicos: fibras del fascículo arqueado en verde, el cuerpo calloso en rojo y el tracto corticoespinal en azul.

En el momento de la planificación quirúrgica, la tractografía puede ser de utilidad para visualizar las conexiones de las regiones corticales elocuentes [5]. También se utiliza para evitar el daño quirúrgico en la SB, y de esta manera prevenir déficits neurológicos posoperatorios [4].

<sup>1</sup>Se maneja el acrónimo en inglés por la importancia de su uso en la clínica e investigación.

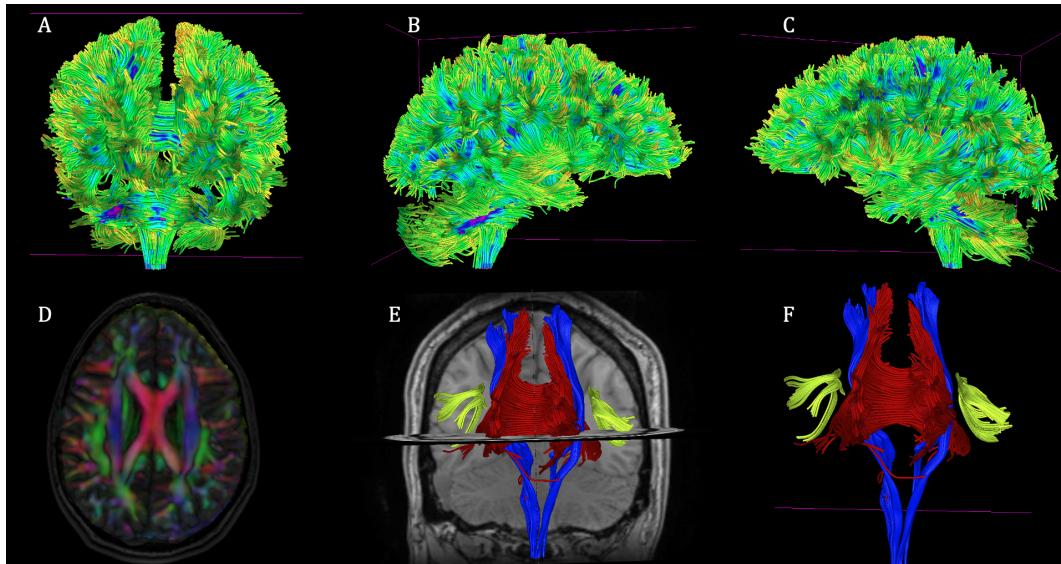


Figura 2.19: Tractografía determinística.

### 2.1.5. Resonancia magnética funcional (fMRI)

La principal aplicación de la fMRI es la medición indirecta y no invasiva de la actividad neuronal, inferida a través de la respuesta vascular cerebral. Es importante destacar que, a diferencia de los demás tejidos del cuerpo, las neuronas no pueden sustituir a la glucosa como fuente de energía con productos del metabolismo de ácidos grasos. Para la obtención de dicha energía, las células captan oxígeno de la sangre que circula por los capilares, de modo que la demanda energética se ve reflejada en un incremento de la demanda local de oxígeno [24]. A su vez, el aumento del flujo sanguíneo modifica la proporción local de desoxihemoglobina a oxihemoglobina en sangre. Así, se producen variaciones en la intensidad de la señal de RM debido al contraste BOLD (Blood Oxygen Level Dependent, o en español, dependiente de nivel de oxígeno en sangre).

#### Señal BOLD y función de respuesta hemodinámica

Debido a que la oxihemoglobina no posee electrones desapareados, ésta es levemente diamagnética; la desoxihemoglobina, en cambio, es fuertemente paramagnética, ya que cuando el oxígeno es liberado de la molécula quedan expuestos 4 electrones en cada centro de hierro. En particular, el efecto BOLD se relaciona directamente con la concentración de la desoxihemoglobina, ya que ésta es de más del 40 % en sangre venosa y de menos del 2 % en sangre arterial. Así, a medida que la proporción de desoxihemoglobina aumenta, los tiempos  $T_2$  y  $T_2^*$  locales disminuyen. Según la intensidad del campo magnético principal ( $B_0$ ), el  $T_E$  y la secuencia (SE o GRE) seleccionados, será el efecto final sobre la señal de RM. Sin embar-

go, sin importar la técnica utilizada, siempre las zonas cerebrales con más oxihemoglobina tendrán una señal más alta (y por ende aparecerán más hiperintensas) que las que contienen desoxihemoglobina.

En respuesta a la activación de una zona del cerebro, se produce dilatación arteriolar local, provocando un aumento en el flujo sanguíneo capilar. De este modo, se suministra a esta zona más sangre oxigenada de la requerida para las necesidades metabólicas inmediatas del cerebro. Si bien durante la activación cerebral aumenta el flujo sanguíneo cerebral local (CBF, por sus siglas en inglés), la tasa metabólica cerebral de consumo de oxígeno (CMRO<sub>2</sub>) no aumenta proporcionalmente. Esto implica que la concentración relativa de desoxihemoglobina en las áreas activadas disminuye, por lo que  $T_2$  y  $T_2^*$  no disminuirán tanto y, por lo tanto, aumentará la señal BOLD en ellas [25].

Si bien dicha señal se relaciona indirectamente con el número de neuronas activadas en un determinado momento, está más estrechamente asociada a los potenciales de campo local extracelular (LFP). Dichos LFP modifican lentamente, en un tiempo mucho más largo que los picos de despolarización, los voltajes registrados en grandes poblaciones de neuronas. Esto quiere decir que los LFP reflejan la actividad total de las redes neuronales de determinadas regiones, incluyendo, además de las descargas neuronales, la suma de los potenciales postsinápticos negativos y positivos de varias conexiones dendríticas [26].

La respuesta BOLD local generada a partir de un breve estímulo periférico es denominada función de respuesta hemodinámica (HRF). Esta respuesta, visualizada en la Figura 2.20, presenta una pequeña caída inicial, un pico alto y, luego del estímulo, un subimpulso variable. La caída inicial se puede deber a un aumento del volumen sanguíneo cerebral local y/o a un aumento de la extracción metabólica temprana de oxígeno en sangre. El pico dominante de la HRF se presenta cuando el flujo sanguíneo cerebral local aumenta con mayor proporción que las necesidades metabólicas inmediatas, provocando un aumento de la señal de RM. Finalmente, el subimpulso es variable y puede resultar de la lenta recuperación del volumen de sangre arterial [27, 28].

## Diseño de la fMRI

El diseño de la adquisición de la fMRI puede realizarse relacionado a eventos o en estado de reposo. El primer tipo se aplica cuando se desea lograr la activación de un área funcional específica, y por ende requiere que el paciente realice determinadas tareas o reciba estímulos que dependerán del paradigma a estudiar. En cambio, en la fMRI en estado de reposo (rs-fMRI), el paciente no recibe ningún estímulo ni debe realizar tareas durante la adquisición. Por lo tanto, permite analizar conexiones funcionales asociadas a todo el cerebro. Para localizar las redes se correlacionan temporalmente las fluctuaciones de las señales BOLD del encéfalo cuyas frecuencias sean bajas y oscilen entre 0,01 Hz y 0,1 Hz (cada ciclo tiene un periodo de 20-25 segundos). Esto se realiza para evitar considerar aquellas correlaciones

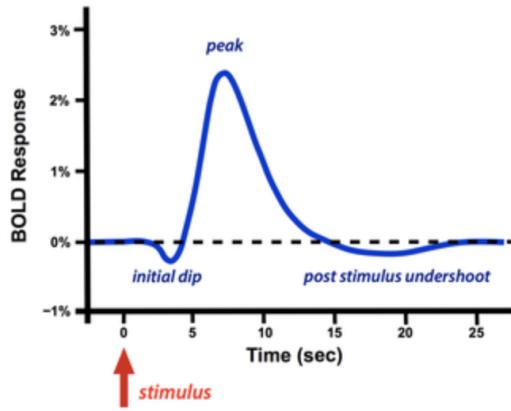


Figura 2.20: Función de respuesta hemodinámica luego de un estímulo breve [28].

que se deben a las frecuencias cardíacas y respiratorias, que son mayores a 0,3 Hz [29, 10]. Actualmente, se cree que las correlaciones temporales reflejan la conectividad funcional durante el reposo y que las fluctuaciones de la señal BOLD resultan de la actividad neuronal espontánea [10, 29, 30, 31].

Para la adquisición de la fMRI, se requiere una secuencia con buena susceptibilidad a las inhomogeneidades locales del campo magnético (sensibilidad a los cambios en  $T_2^*$ ) y buena resolución temporal, lo que es satisfecho por la secuencia GRE. Pero al mismo tiempo, es necesario que la velocidad de adquisición sea al menos del orden de la tasa de los cambios fisiológicos de interés. Debido a ello, se utiliza una secuencia GRE a la que se le agregan los gradientes de lectura y fase de EPI (ver subsección 2.1.3), a fin de acortar los tiempos de medición [10].

### Análisis de componentes independientes

La conectividad funcional (CF) representa la conexión entre dos regiones espaciales de interés a través de una correlación temporal lineal. Existen diferentes métodos para el análisis de la CF a partir de la rs-fMRI, como el análisis de componentes independientes (ICA), el análisis basado en semillas, y el análisis de teoría de grafos [32].

El ICA es un análisis basado en datos, a diferencia de los análisis basados en semillas, que se basan en ROIs. Éste se puede realizar especificando a priori únicamente el número de componentes independientes a identificar, y extrae todas las redes detectables del sujeto o paciente [33].

La técnica ICA separa la señal BOLD en varias redes funcionales independientes, generando mapas espaciales que están correlacionados temporalmente. Cada componente es una red funcional que está constituida por un grupo independiente de neuronas que presentan actividad BOLD sincronizada. A partir de la correlación entre la serie temporal de cada

vóxel y la serie temporal media de una red cerebral, se derivan los *z-score*, que luego son graficados en los mapas espaciales. Este valor *z* define la desviación de una muestra con respecto a la media de la distribución. Está definido por  $z = \frac{(x-m)}{s}$ , siendo *x* el valor de la muestra, *m* la media y *s* la desviación estándar. El valor *z* promedio de cada red indica la magnitud de la CF dentro de la misma.

Del ICA en estudios de rs-fMRI surgen comúnmente varias redes en estado de reposo, como la *default-mode network* (DMN), la red de control ejecutivo, la visual, la corteza sensorimotora, entre otras. En la Figura 2.21 se pueden visualizar algunas de las redes más comunes encontradas en el análisis ICA. En (A) se observa la DMN, en (B) la red visual, en (C) la sensorimotora, en (D) la *task-positive network*, en (E) la auditiva, y en (F) la red de lenguaje.

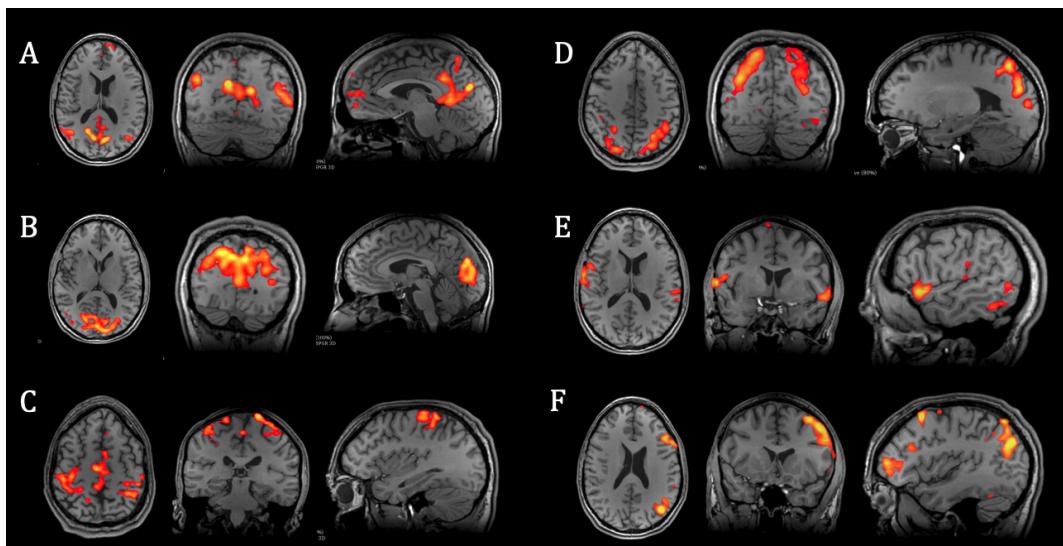


Figura 2.21: Redes descriptas por la técnica ICA para un paciente de FUESMEN de 28 años.



## 2.2. Anatomofisiología del Sistema Nervioso

A continuación se describirá la anatomía del Sistema Nervioso y del tejido que lo conforma. También se hará referencia al origen de la actividad eléctrica cerebral desde un punto de vista fisiológico y se abordará el origen de los potenciales de acción, así como de las sinapsis.

### 2.2.1. Tejido nervioso y anatomía de la neurona

El tejido que forma el Sistema Nervioso está formado principalmente por dos tipos de células especializadas: las neuronas y la neuroglía [34]. Las neuronas son células excitables, cuya función principal es la recepción de estímulos y la conducción del impulso nervioso [35]. Éstas están formadas por un cuerpo celular o soma y prolongaciones denominadas neuritas. Las dendritas son un tipo de neuritas que reciben la información proveniente de los impulsos nerviosos y la conducen hacia el soma. Por otro lado, el axón es una neurita única de forma tubular que transmite la información desde el cuerpo celular hacia otras neuronas o tejidos.

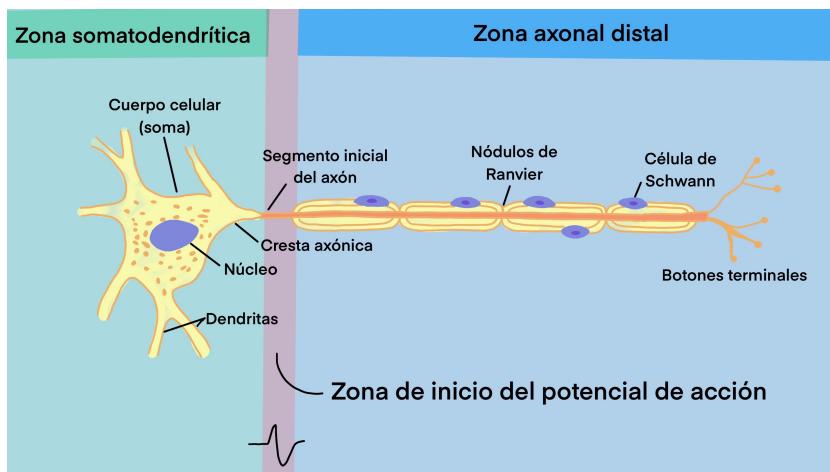


Figura 2.22: Esquema de las principales zonas anatómicas de la neurona [36, 37].

Morfológicamente, cada neurona está formada por dos grandes partes o dominios: el dominio somatodendrítico que contiene al soma, múltiples dendritas y una corta región del axón próxima adyacente al soma (llamado cono axónico o cresta axónica); y un dominio axonal que se proyecta desde el cono axónico hacia la siguiente neurona en el circuito neuronal, o hacia otro tejido, en donde se ramifica en múltiples terminales. Esto se puede visualizar en la Figura 2.22. Funcionalmente, el flujo de información comienza en la parte somatodendrítica, la cual recibe entradas sinápticas provenientes de neuronas vecinas o distantes, y es transmitida a la parte axonal, la cual envía señales a otras neuronas y tejidos [36].

El axón cuenta con terminaciones presinápticas que terminan en botones sinápticos o botones terminales. Es aquí donde se hallan los gránulos o vesículas que almacenan los neu-

rotransmisores sinápticos secretados por los nervios. Además, en muchos tipos de neuronas, los axones están recubiertos de vainas de mielina, un complejo de lípidos y proteínas que los recubren en su totalidad, a excepción de su terminación y de ciertas constricciones periódicas denominadas nódulos de Ranvier [37].

Por otro lado, las células de la neuroglía contribuyen a la comunicación entre neuronas en el Sistema Nervioso Central. Sus principales funciones incluyen la nutrición, defensa y eliminación de desechos metabólicos de las neuronas [37].

### 2.2.2. Anatomía del Sistema Nervioso

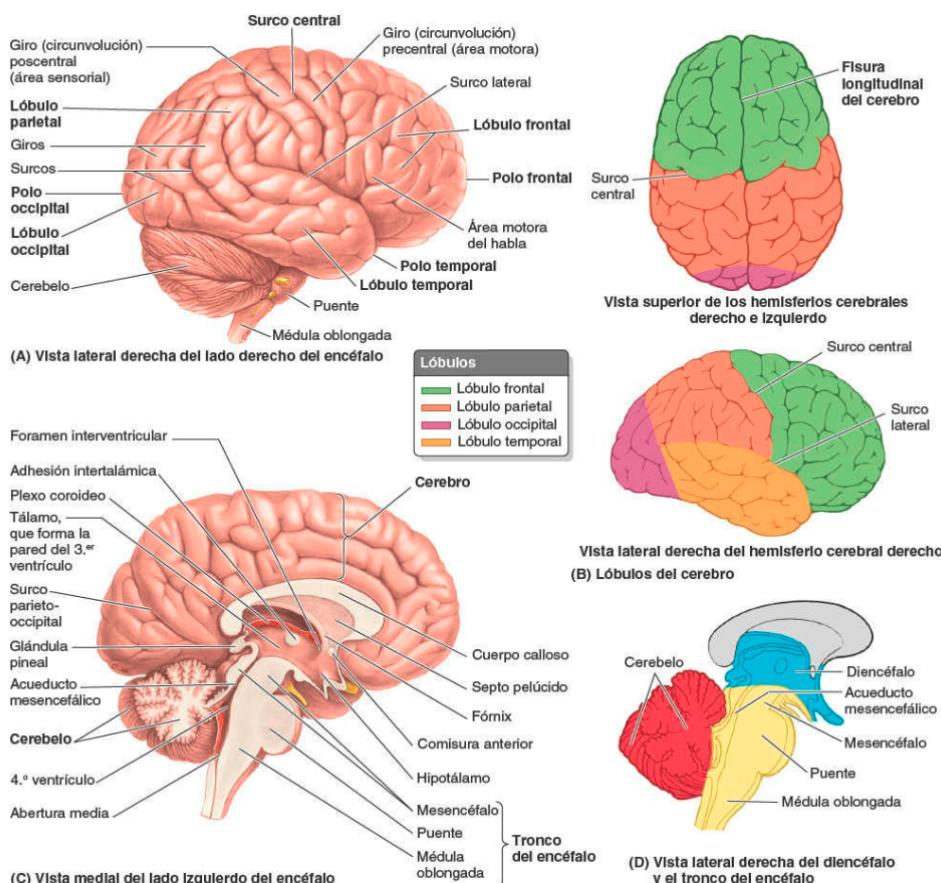


Figura 2.23: Representación esquemática de las estructuras del encéfalo [38].

El Sistema Nervioso se divide en dos principales regiones: por un lado el Sistema Nervioso Central (SNC), que consta del encéfalo y la médula espinal, y por otro lado todas las vías motoras y sensitivas del cuerpo que forman el Sistema Nervioso Periférico (SNP) [37].

El SNC está formado por la médula espinal y el encéfalo. La médula espinal comunica al encéfalo con el resto del cuerpo y tiene dos áreas principales: un área central de sustancia gris

(SG), formada por células gliales, somas y dendritas de neuronas motoras, e interneuronas; y un área periférica de haces de axones mielínicos denominada sustancia blanca (SB) [39]. Por otra parte, el encéfalo comprende el cerebro, el diencéfalo, el cerebelo y el tronco o tallo cerebral. La representación esquemática de todas estas estructuras se observa en la Figura 2.23.

El cerebro consta de dos hemisferios cerebrales, izquierdo y derecho. La SB es interna, mientras que la SG, constituida por los somas neuronales, recubre a los hemisferios (corteza cerebral). La corteza cerebral presenta circunvoluciones separadas por cisuras, fisuras o surcos, los cuales definen a los lóbulos del cerebro, como se observa en la Figura 2.24.

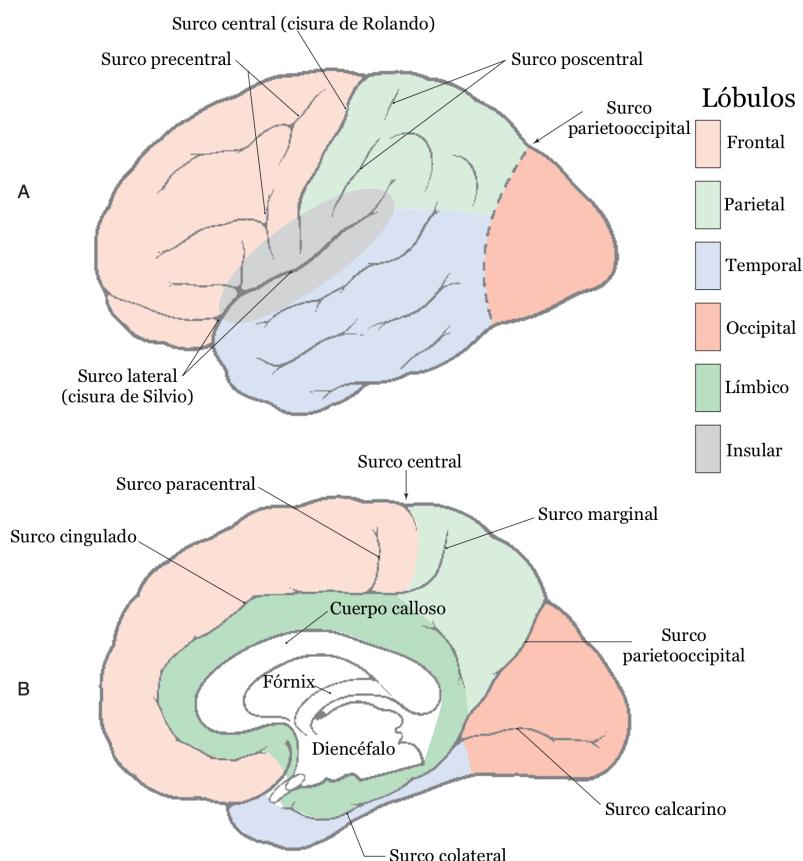


Figura 2.24: Vistas lateral (A) y medial (B) del hemisferio cerebral que muestran los puntos de referencia utilizados para dividir la corteza en sus lóbulos principales [40].

- El lóbulo frontal se encarga del control de los movimientos voluntarios y de la atención, además de participar en tareas de planificación o que requieran memoria a corto plazo.
- El lóbulo parietal está involucrado en parte del procesamiento del lenguaje e integra

estímulos propioceptivos.

- El lóbulo temporal participa en la retención de la memoria visual y la comprensión del lenguaje mediante la decodificación de la información sensorial.
- El lóbulo occipital es el principal centro de procesamiento de información visual [41].

Si se considera la vista superior, el surco central o cisura de Rolando, separa a los lóbulos frontales (en la zona anterior) de los parietales (en la zona posterior). Por otro lado, desde una vista lateral, el surco lateral transverso o cisura de Silvio delimita al lóbulo temporal. Finalmente, el surco parietooccipital separa a los lóbulos parietales y temporales del lóbulo occipital [40, 42, 38].

En el interior de la cisura de Silvio se encuentra la corteza insular, la cual está separada de las porciones adyacentes de los opérculos frontal, parietal y temporal por el surco circular. Esta parte de la corteza procesa e integra información sensorial del gusto y funciones vestibulares, además de la sensación visceral y del dolor.

El surco cingulado, visto en la cara medial de la Figura 2.24, separa a las porciones mediales de los lóbulos parietal y frontal del lóbulo límbico. Este último se encarga de la modulación de funciones viscerales y autónomas, del aprendizaje, la memoria y la modulación de emociones [40, 41].

El diencéfalo es la región media del encéfalo, también denominado “cerebro medio”. Anatómicamente, éste está formado por el hipotálamo, el epítálogo y el tálamo [42]. El hipotálamo se encarga de mantener la homeostasis, integrando las interacciones entre los procesos hormonales y conductuales. Está involucrado en muchos procesos, entre ellos la regulación hormonal y del metabolismo, la alimentación y la conducta reproductiva [43]. Por su parte, el tálamo dirección todas las señales sensitivas, excepto las olfatorias, provenientes de la médula espinal hacia la corteza cerebral para que allí puedan ser decodificadas [44].

El cerebelo se encuentra en la parte posterior y basal del encéfalo. Éste posee dos hemisferios unidos por el vermis [39, 38]. Es el encargado de la coordinación de movimientos voluntarios y se compone de fibras motoras que conectan la médula espinal con el SNC [44].

El tronco cerebral está constituido por el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. El mesencéfalo conforma la “porción rostral” del tronco, y se localiza en la unión de las fosas craneales media y posterior. Todo el tallo cerebral cuenta con fibras que transmiten señales hacia la médula, y desde la médula somas de neuronas cuyos axones conforman 10 de los 12 pares de nervios craneales que inervan a los músculos y glándulas de las vísceras y la cabeza [37, 39, 38].

El SNC cuenta con dos barreras protectoras, una barrera ósea constituida por el cráneo y la columna vertebral, y la segunda, por las meninges. Éstas están formadas por tres capas membranosas denominadas piamadre, aracnoides y duramadre, además de líquido cefalorraquídeo. La piamadre es la capa meníngea más interna, y está en contacto con el

encéfalo y la médula espinal. A su vez, ésta está recubierta por la aracnoides, por cuyo interior circula el líquido cefalorraquídeo. Como última capa se encuentra la duramadre, que es firme y gruesa. En el caso del encéfalo, ésta está íntimamente unida a los huesos del cráneo, mientras que la de la médula está separada de la columna vertebral por un espacio lleno de tejido adiposo denominado espacio epidural [38]. Las capas meníngeas pueden observarse en el diagrama de la Figura 2.25.

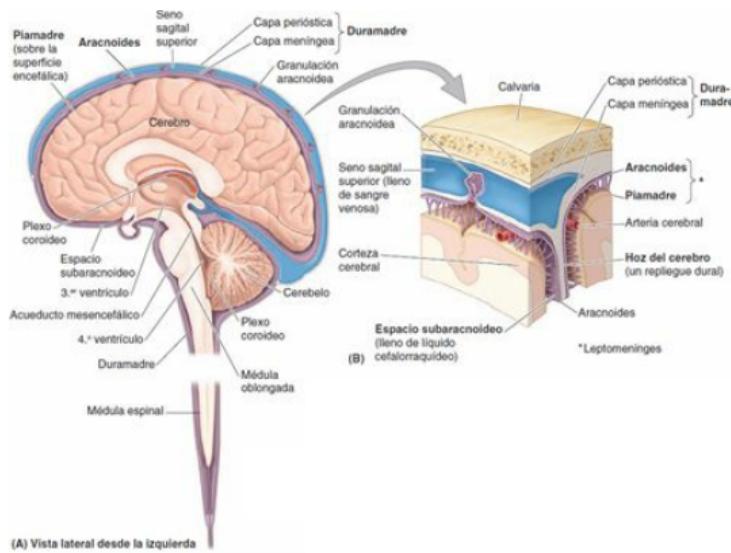


Figura 2.25: Diagrama de las capas meníngeas [38].

El SNP está compuesto por cuerpos celulares que se hallan fuera del SNC y fibras nerviosas que transmiten los impulsos desde y hacia el SNC. Los nervios son las estructuras del SNP que conectan al SNC con todas las estructuras periféricas [39].

Cada fibra nerviosa está constituida por un axón recubierto de la vaina de mielina, su neurilema, el cual está formado por la membrana de células de Schwann, y tejido endoneurial que la rodea. A su vez, un nervio consiste en un haz de fibras nerviosas fuera del SNC en conjunto con tejido conectivo y vasos sanguíneos [38].

### 2.2.3. Áreas de Brodmann

A principios de la década de 1900, el anatomista alemán Korbinian Brodmann desarrolló una clasificación de la corteza cerebral según su citoarquitectura, es decir según su estructura histológica y organización celular. Así, se logró diferenciar a las diferentes áreas del cerebro según las funciones específicas de sus células. Existen 52 áreas de Brodmann, que se pueden visualizar en la Figura 2.26, pero en este trabajo se mencionarán las más importantes para el abordaje de la epilepsia (observadas en la Tabla 2.4).

En general, estas áreas se pueden agrupar en motoras, sensoriales y de asociación.

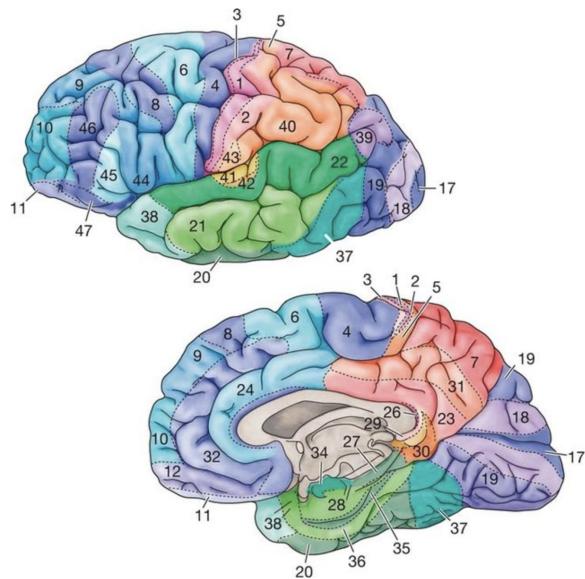


Figura 2.26: Diagrama de las áreas de Brodmann [45].

<b>Áreas 1, 2, 3</b>	Corteza somatosensorial primaria (circunvolución poscentral)
<b>Área 4</b>	Corteza motora primaria (circunvolución precentral)
<b>Área 5</b>	Corteza de asociación somatosensorial
<b>Área 6</b>	Corteza premotora y motora suplementaria
<b>Área 9</b>	Corteza prefrontal anterior / dorsolateral (planificación y organización motora)
<b>Área 10</b>	Corteza prefrontal anterior (recuperación de la memoria)
<b>Área 17</b>	Corteza visual primaria
<b>Área 22</b>	Corteza auditiva primaria
<b>Área 37</b>	Circunvolución occipitotemporal (fusiforme)
<b>Áreas 22, 39, 40</b>	Área de Wernicke (comprensión del lenguaje)
<b>Áreas 44, 45</b>	Área de Broca (programación del habla motora)

Tabla 2.4: Principales áreas de Brodmann (la ubicación de cada una según el número se observa en la Figura 2.26) [46].

Las regiones motoras incluyen:

- El área motora primaria (área 4), encargada de ejecutar movimientos finos, secuencias motoras aprendidas, control de la respiración y parpadeo voluntario.
- Las áreas premotora y motora suplementaria (área 6), las cuales son fundamentales para el control de los músculos proximales y del tronco y la guía sensorial del mo-

vimiento. Son importantes en funciones motoras, pero también en el lenguaje y la memoria.

Por otro lado, las regiones que se encargan del procesamiento de información sensorial incluyen:

- El área somatosensorial, responsable de la localización del tacto, la vibración, el dolor y la temperatura, además de la percepción sensorial en las piernas, el tronco, las manos, la cara y los labios. Permite también el aprendizaje motor y algunos movimientos faciales coordinados.
- El área visual, ubicada en el lóbulo occipital, procesa la información sensorial proveniente de los ojos y contiene un mapa de la información espacial necesaria para la visión.
- El área auditiva se sitúa cercana al oído externo (abarca parte del área de Wernicke, de allí su relación con el desarrollo del lenguaje) e involucra el procesamiento de funciones auditivas y de lenguaje complejas. Las dos principales regiones involucradas en funciones de lenguaje son Wernicke y Broca. La primera es la responsable de la fluidez del habla, ya que permite asociar palabras para formar oraciones completas y con sentido. La segunda se relaciona con la programación motora del habla y con la construcción de oraciones complejas y patrones de lenguaje.
- El área gustativa se encuentra cercana a la ínsula y procesa la información proveniente de los receptores químicos ubicados en la lengua.

Por último, las áreas de asociación, relacionadas con la personalidad, la toma de decisiones, la interpretación de la información de los sentidos, abarcan:

- La corteza prefrontal, que se encarga de procesos de memoria y funciones ejecutivas, como el razonamiento, la resolución de problemas, la planificación, la ejecución de tareas y la toma de decisiones.
- La corteza temporal anterior, que se relaciona con la memoria asociada a los sentidos, es decir permite recordar sonidos, gustos, etc.
- La corteza parietal posterior, que procesa información relacionada con el tacto y la visión [47, 46].

En el diagnóstico de la epilepsia, el conocimiento de las diferentes áreas de Brodmann permite realizar el análisis semiológico de cada paciente.

## 2.2.4. Potenciales de acción

Todas las funciones y acciones llevadas a cabo por el cuerpo humano son posibles gracias a la transmisión, recepción e interpretación de impulsos eléctricos originados de diversas maneras en el Sistema Nervioso Central. Las células nerviosas son capaces de responder a estímulos mecánicos, químicos o eléctricos, y en el SN se dan dos tipos de potenciales: los potenciales locales no propagados, los cuales pueden ser sinápticos, generadores o electrotónicos, y los potenciales propagados, también denominados potenciales de acción o impulsos nerviosos. Todos ellos se producen a causa de cambios en la conductancia de iones a través de las membranas celulares. Debido a que el tejido nervioso es un mal conductor pasivo, la conducción a través del mismo es un proceso activo, a fin de que la amplitud y velocidad de desplazamiento del impulso a lo largo del nervio permanezcan constantes [37].

El potencial de membrana en reposo de una neurona, es decir la diferencia de potencial entre el medio intra y extracelular cuando la célula no se encuentra estimulada, es de aproximadamente  $-70$  mV (el potencial en el interior es negativo respecto al exterior) [39].

El potencial de acción constituye la forma en que cierta información se transmite en el SN, y es transportado por el axón desde el soma hacia los botones terminales. Éste ocurre por cambios rápidos en el potencial de membrana.

La existencia del potencial de membrana neuronal se debe principalmente a dos fuerzas: la de difusión y la de presión electrostática. Dichas fuerzas son generadas debido a que los fluidos intracelular y extracelular contienen diferentes iones en distintas concentraciones. Entre estos iones pueden mencionarse aniones orgánicos ( $A^-$ ), iones cloruro ( $Cl^-$ ), iones de sodio ( $Na^+$ ) e iones de potasio ( $K^+$ ).

Los aniones orgánicos se encuentran únicamente en el fluido intracelular y no son capaces de pasar a través de la membrana axonal. Por otro lado, los iones de  $K^+$  se hallan predominantemente en el fluido intracelular, con mayor concentración en el axón, mientras que los iones  $Cl^-$  pueden encontrarse en mayor concentración en el medio extracelular. En ambos casos las fuerzas de difusión se oponen a las de presión electrostática, logrando un balance. Finalmente, los iones de  $Na^+$  están en mayor concentración en el fluido extracelular, fuera del axón. En este caso, las fuerzas de difusión tienden a mover a estos iones hacia el interior de la neurona, mientras que, a diferencia de lo mencionado para los iones de  $K^+$  y  $Cl^-$ , la presión electrostática no se opone a la difusión, ya que la carga negativa del interior del axón atrae a los  $Na^+$ . Debido a esto, la fuerza que mantiene a dichos iones fuera del axón es provista por la bomba de sodio-potasio.

La bomba de sodio-potasio está formada por un gran número de moléculas de proteínas “incrustadas” en la membrana, y funciona con energía provista por moléculas de ATP producidas en la mitocondria neuronal. Estas moléculas, conocidas como transportadoras de sodio-potasio, expulsan 3 iones de  $Na^+$  por cada 2 iones de  $K^+$  que introducen a la célula.

Debido a que la membrana no es permeable a los iones de  $Na^+$ , las bombas de sodio-

potasio logran mantener la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  baja y aumentar en pequeña cantidad la concentración intracelular de  $\text{K}^+$ .

En las condiciones ya descriptas, si la membrana se vuelve repentinamente permeable a los iones de  $\text{Na}^+$ , las fuerzas de difusión y presión electrostática provocan que estos iones entren rápidamente a la célula. Este flujo de cargas positivas produce un cambio drástico en el potencial de membrana. Este mecanismo es precisamente el que origina el potencial de acción. El proceso es seguido inmediatamente por un aumento en la permeabilidad de la membrana a los  $\text{K}^+$ , permitiendo que los mismos salgan de la neurona. Estos cambios en la permeabilidad de la membrana se deben a la apertura y cierre de canales iónicos, los cuales son poros formados por proteínas. En otras palabras, la permeabilidad de la membrana a un determinado tipo de ion en un cierto instante de tiempo está determinada por el número de canales iónicos que se encuentran abiertos. Todo este proceso de flujo de iones y la forma en que contribuye a la formación del potencial de acción puede observarse en la Figura 2.27 [48].

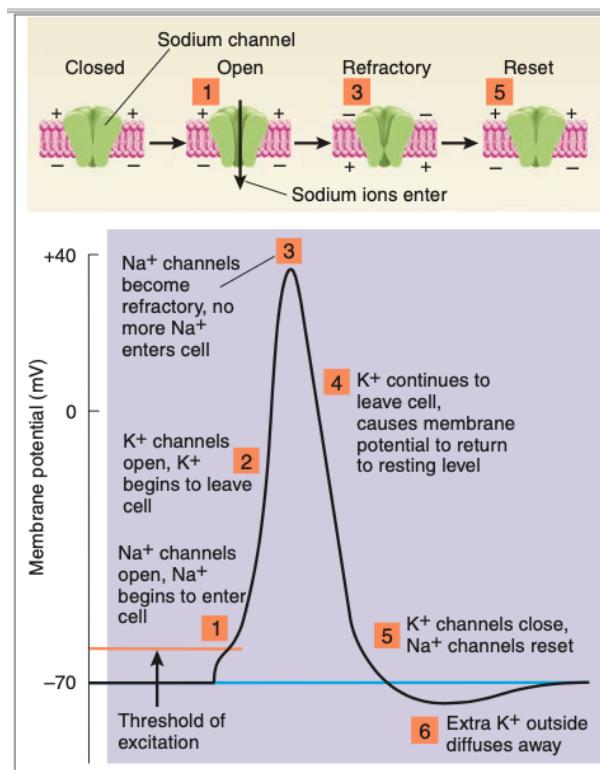


Figura 2.27: Esquema del potencial de acción en función del tiempo y su relación con el movimiento de iones [48].

Una vez superado el umbral de excitación de la neurona, el potencial de acción se produce de forma completa, sin aumentar ni variar ante un incremento adicional de la intensidad del

estímulo. Si la magnitud del estímulo es menor a dicho umbral, el potencial de acción no se produce. A este fenómeno se lo denomina “principio del todo o nada”[37].

### 2.2.5. Fisiología de las sinapsis

Las sinapsis consisten en la transmisión de las distintas señales entre neuronas, y pueden ser de naturaleza eléctrica o química. En el caso de las sinapsis eléctricas, se producen uniones comunicantes o *gap junctions*, y a través de las mismas fluyen los iones. En las sinapsis químicas, en cambio, la información se transmite a través de un espacio de 20 nm denominado hendidura sináptica por medio de moléculas señalizadoras, los neurotransmisores. Este último tipo de sinapsis constituye el tipo de conexión mayoritario del SN. Las señales transmitidas mediante sinapsis químicas pueden tener efecto excitatorio o inhibitorio. Aquellos neurotransmisores excitadores generarán un Potencial Post-Sináptico Excitatorio (PPSE) en la neurona post-sináptica, que dura alrededor de 15 ms antes de desaparecer. Del mismo modo, los transmisores inhibidores generan un Potencial Post-Sináptico Inhibitorio (PPSI) que también dura alrededor de 15 ms [36, 39].

## 2.3. Electroencefalografía

En la presente sección se describirán las bases y el origen de la electroencefalografía, además de los sistemas actuales de posicionamiento de electrodos y su aplicación clínica en el ámbito de la epilepsia.

### 2.3.1. Origen de la actividad eléctrica cerebral y la señal electroencefalográfica

La electroencefalografía es la representación gráfica de la actividad eléctrica cerebral en función del tiempo [49]. Para realizar un electroencefalograma (EEG) se registra dicha actividad bioeléctrica desde la superficie del cuero cabelludo. Mediante registros extracelulares se logra captar la actividad sincrónica de un gran número de neuronas; en este caso, las señales registradas se denominan potenciales de campo. El EEG superficial puede considerarse como el resultado de potenciales de campo producidos por fluctuaciones en la actividad eléctrica de grandes poblaciones de neuronas de la corteza cerebral. Estos flujos de corriente extracelulares se generan por una suma espacial de potenciales post-sinápticos de células activadas [36, 50].

A pesar de que los potenciales de acción pueden parecer la fuente más obvia de potenciales eléctricos registrados desde la superficie del cuero cabelludo, en realidad estos contribuyen mínimamente al origen del EEG. Esto es debido a dos razones: la amplitud del campo eléctrico producido por la propagación de un potencial de acción decrece más abruptamente que la amplitud de los campos generados por potenciales post-sinápticos; por otro lado, la duración de los potenciales de acción, de alrededor de 1 ms, no es suficiente para lograr una sincronización adecuada de la actividad de grandes poblaciones de neuronas corticales, mientras que la duración de los potenciales post-sinápticos es de 10 ms a 40 ms, siendo ese tiempo suficiente para realizar el registro del campo eléctrico producido [36, 51].

Para comprender por qué la señal de EEG registrada superficialmente es de baja amplitud hay que tener en cuenta, por un lado, que las diferencias de potencial producidas en el medio extracelular por el flujo de corrientes iónicas son del orden de los  $\mu\text{V}$ , y por otro lado que la señal debe atravesar múltiples capas de tejidos no neuronales, incluyendo las meninges, el líquido cefalorraquídeo, los huesos del cráneo y la piel. Cada una de esas capas atenúa eléctricamente la señal. Para obtener una señal visible de EEG se necesita la activación sincrónica de al menos 100 neuronas corticales en  $6 \text{ cm}^2$ . Debido a que esta activación sincrónica se repite a lo largo del tiempo, el EEG suele caracterizarse por formar ondas rítmicas [36].

Es importante a su vez distinguir entre las corrientes entrantes a las neuronas y las corrientes salientes de las mismas y sus respectivos efectos en el EEG registrado. En el caso de una corriente entrante, ésta produce una desviación hacia arriba en el potencial

registrado, indicando un potencial negativo de despolarización (PPSE). Por otro lado, una corriente saliente produce una desviación hacia abajo del potencial, indicando un potencial positivo de hiperpolarización (PPSI) [36, 52].

En conclusión, los flujos de cargas iónicas causados por PPSE-PPSI generan potenciales de campo extracelulares, cuyo registro desde la superficie del cuero cabelludo constituye el electroencefalograma. Las sinapsis que ocurren en el cuerpo celular o soma de la neurona, cerca de la cresta axónica, son generalmente inhibidoras, mientras que aquellas que ocurren en las dendritas son generalmente excitadoras. Además, la amplitud de la señal registrada y en algunos casos su forma, dependerán también de la profundidad y orientación del dipolo formado en la membrana que genera el potencial registrado, como se observa en la Figura 2.28 [36].

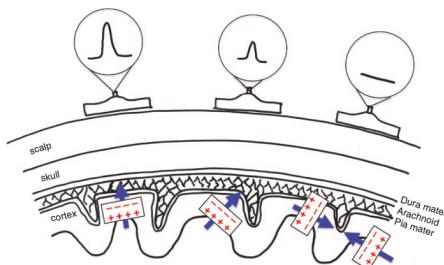


Figura 2.28: Variación de la señal de EEG ante diferentes orientaciones de los dipolos que originan la señal [36].

### 2.3.2. Posicionamiento de los electrodos

El EEG se basa en la comparación de la tensión captada por un electrodo activo con respecto a otro de referencia, lo que constituye el principio de amplificación diferencial. Por ende, la ubicación de los electrodos al momento de realizar el registro es de suma importancia. Por ello, existen sistemas de posicionamiento estandarizados que facilitan el proceso de colocación [53].

El sistema 10-20 de colocación de electrodos (para un total de 21 electrodos) fue propuesto por la Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica en 1958. Éste ha sido considerado como el estándar internacional para los registros de rutina de EEG superficiales en aplicaciones clínicas. Un diagrama de la distribución de los electrodos según este sistema se observa en la Figura 2.29a. La nomenclatura “10 – 20” hace referencia a los intervalos estándar de medición, que son de 10 % o 20 % para colocar los electrodos sobre la dirección anteroposterior entre el nasion (punto ubicado sobre el puente de la nariz) y el inion (protuberancia prominente que representa el punto más bajo del cráneo, localizada en la parte posterior de la cabeza), y entre las posiciones auriculares (sobre las

orejas) [53, 54]. Cada posición de electrodo está representada por una letra y un número. La letra corresponde al lóbulo del cerebro sobre el cual se posiciona el electrodo (siendo F frontal, T temporal, P parietal y O occipital). Los números impares se corresponden con la mitad izquierda de la cabeza, mientras que los pares con la mitad derecha. Aquellos que tienen una ‘Z’ están en la línea media de anterior a posterior, mientras que los que tienen una ‘A’ (sitios auriculares) se encuentran en los mastoides.

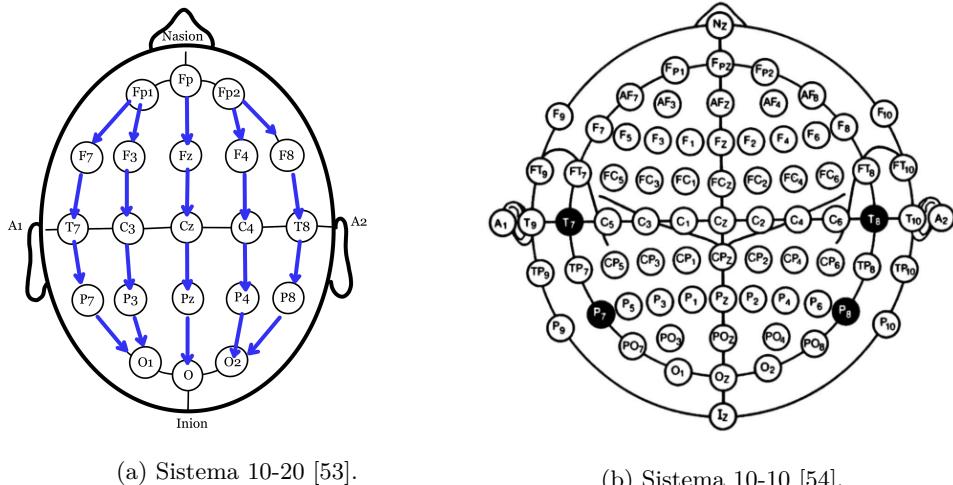


Figura 2.29: Diagramas de ubicación estándar de electrodos para EEG.

Debido a la evolución en los últimos años de los sistemas de hardware de los electroencefalógrafos multicanal y al desarrollo de métodos de localización de fuentes topográficas, es frecuente utilizar en la actualidad una mayor densidad de electrodos de EEG con una mejor resolución espacial. Por lo tanto, con la disponibilidad de sistemas capaces de registrar 128 o 256 canales, surgió la necesidad de estandarizar la colocación de electrodos adicionales. Para ello, se propuso una modificación al sistema 10-20 denominada sistema 10-10 (Figura 2.29b), que proporciona pautas de nomenclatura para electrodos adicionales en los planos anteroposterior, coronal e inferiores. Este nuevo sistema también fue aprobado por la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica y la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica [54].

### 2.3.3. Aplicación del EEG en epilepsia

El principal objetivo de la obtención de EEG, más allá del análisis de la función cerebral generalizada o focal, es evaluar a los pacientes con convulsiones conocidas a fin de diagnosticar de forma precisa el tipo de convulsión y el síndrome de epilepsia. Esto permite a su vez diagnosticar episodios paroxísticos desconocidos que pueden representar convulsiones y dirigir adecuadamente la terapia.

En pacientes con epilepsia, el EEG de *background* o de fondo suele ser normal, sin embargo, durante el periodo interictal (periodo entre crisis epilépticas) pueden presentarse anomalías no epileptiformes y descargas epileptiformes interictales (DEI). La activación de estas DEI, que pueden tener una distribución focal o generalizada, constituyen el hallazgo más útil que respalda el diagnóstico de epilepsia. Es importante distinguir cuidadosamente las DEI de las ondas cerebrales normales y las variantes benignas de las mismas, ya que muchas veces presentan formas similares. En este aspecto, una ventaja de la práctica de monitoreo de la epilepsia mediante video-EEG es la disponibilidad de video continuo vinculado en el tiempo, de modo que el movimiento del paciente y otros artefactos se pueden distinguir con mayor facilidad.

La localización, el tipo y la frecuencia de las DEI son de valor diagnóstico y pronóstico significativo en la identificación del síndrome de epilepsia específico del paciente. Por ejemplo, aquellos pacientes que están siendo considerados para una posible cirugía de epilepsia por una epilepsia del lóbulo temporal mesial y que tienen DEI concordantes con el foco quirúrgico, tienen un resultado quirúrgico superior que los pacientes que tienen otros DEI temporales o extratemporales bilaterales discordantes. Un ejemplo de EEG de un paciente con epilepsia del lóbulo temporal mesial se observa en la Figura 2.30.



Figura 2.30: EEG que presenta una DEI temporal derecha en un varón de 32 años con epilepsia del lóbulo temporal mesial derecho [53].

Por otro lado, la actividad ictal epileptiforme (durante la crisis) debe representar una

descarga distinta a las DEI que modifica el fondo del EEG y que evoluciona en frecuencia, amplitud y morfología de onda con el tiempo [53].

#### **2.3.4. Monitoreo de video-EEG a largo plazo**

Cuando las grabaciones de EEG de rutina no demuestran hallazgos diagnósticos, es necesario realizar registros prolongados de EEG, especialmente aquellos que utilizan video simultáneo para la evaluación de los comportamientos del paciente durante la grabación. Este tipo de monitoreo permite analizar muestras prolongadas de datos de EEG interictales, lo cual aumenta significativamente el rendimiento diagnóstico de dichos trazados interictales. Además, al estar el paciente hospitalizado, éste se encuentra en un entorno seguro para registrar los episodios clínicos habituales o los tipos de convulsiones en condiciones de privación del sueño o abstinencia de medicación.

Este tipo de monitoreo es de particular utilidad en pacientes que necesitan localización de convulsiones o caracterización de eventos como preparación y planificación de una cirugía de epilepsia. Cuando el diagnóstico de la epilepsia o la causa de las convulsiones está en duda, el registro ictal de video-EEG de dicho episodio del paciente es el *gold standard* para lograr un diagnóstico más preciso. Este estudio brinda evidencia objetiva para aclarar la naturaleza del ataque de un paciente de principio a fin, además de que permite establecer una íntima correlación de los cambios de comportamiento observados en el video con la actividad subyacente del EEG.

El principal objetivo de la práctica clínica en la atención de la epilepsia es ayudar al paciente a estar libre de convulsiones, sin los efectos adversos del tratamiento, o si eso no es posible, reducir la frecuencia de las convulsiones a fin de limitar la morbilidad del paciente y mejorar su calidad de vida. Para ello, es fundamental un diagnóstico exacto de la epilepsia y del tipo de convulsión del paciente, lo cual facilita una terapia farmacológica óptima y proporciona una estimación de si es factible una futura cirugía de epilepsia o terapia con estimulador del nervio vago [53].



## 2.4. Epilepsia

En esta sección se definirá el concepto de epilepsia y se abordarán sus causas e incidencia. Además, se describirá el proceso de diagnóstico de la misma y el abordaje de la cirugía de epilepsia.

### 2.4.1. Definición, causas e incidencia

La epilepsia fue definida por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) como “*un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición.*” En la práctica, esta definición se aplica a los casos en los que se presentan dos convulsiones no provocadas con más de 24 horas de diferencia entre sí [55, 56]. A su vez, se considera a una crisis epiléptica como “*una aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro*” [56]. Es importante aclarar que la epilepsia no es únicamente una afección, sino que abarca una diversidad de trastornos o desórdenes que tienen en común una predisposición a las convulsiones anormalmente aumentada [56].

Las causas de la epilepsia son varias y en muchos casos no se pueden determinar con precisión. A grandes rasgos, se ha clasificado etiológicamente a la epilepsia en 4 grandes grupos:

- La epilepsia idiopática, cuya principal causa es genética y en la que no se presentan anomalías neuropatológicas o neuroanatómicas graves.
- La epilepsia sintomática, cuya causa es adquirida o genética, pero asociada con anomalías patológicas o anatómicas graves y con determinadas características clínicas que indican una afección o enfermedad subyacente. Están incluidos en esta categoría los trastornos del desarrollo y congénitos que conllevan a cambios cerebrales patológicos.
- La epilepsia provocada, en la cual la causa predominante de las convulsiones es un factor ambiental o sistémico específico, y en la que no se presentan cambios patológicos o neuroanatómicos graves.
- La epilepsia criptogénica, la cual es de presunta naturaleza sintomática, pero a la que no se le ha identificado la causa. Si bien el número de estos casos cada vez disminuye más, en la actualidad constituye al menos el 40 % de los casos de epilepsia iniciada en la edad adulta [57].

En cuanto a la incidencia de la patología, según datos proporcionados por la Liga Argentina Contra la Epilepsia (LACE), existe una prevalencia de entre 4 a 10 por 1000 habitantes

[58]. En el mundo afecta a más de 50 millones de personas, por lo que es considerada responsable de gran proporción de la carga mundial de morbilidad. Aproximadamente el 80% de los casos de epilepsia se da en países subdesarrollados, lo cual se debe, según datos de la OMS, a la mayor incidencia de enfermedades endémicas y traumatismos derivados del parto o de accidentes de tránsito, y también a la menor disponibilidad de infraestructura médica de calidad, de programas de salud preventiva y de accesibilidad en la atención médica [1]. En general, la epilepsia tiende a aparecer durante la infancia o adolescencia tardía, aunque también aumenta la incidencia en personas mayores a 65 años.

A pesar del desarrollo de gran cantidad de nuevas drogas antiepilépticas en las últimas dos décadas, entre el 30% y el 40% de los pacientes epilépticos presentan crisis que no pueden ser completamente controladas farmacológicamente. En estos casos se habla de epilepsia refractaria. A su vez, se estima que entre el 25% y el 50% de la totalidad de los casos de epilepsia farmacorresistente son potenciales candidatos a tratamiento quirúrgico. Existe, por lo tanto, una necesidad de facilitar la identificación de pacientes que pueden ser tratados con cirugía y de mejorar la planificación quirúrgica en esos casos. Otros posibles tratamientos para la epilepsia refractaria son la dieta cetogénica y la neuromodulación [2].

#### 2.4.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la epilepsia suele constar de dos fases principales. En la primera fase se comienza realizando una historia clínica detallada, para lo cual se investigan tanto antecedentes familiares de epilepsia como antecedentes personales (incluyendo trastornos durante la gestación o el parto, traumatismos, meningitis o encefalitis, crisis febriles en la infancia, etc.). Posteriormente, se caracterizan las crisis, analizando el contexto en que ocurren, la frecuencia y el comportamiento del paciente durante las mismas.

La segunda fase del diagnóstico constituye un examen clínico-neurológico basado en pruebas, para lo cual se analizan el EEG, la RM, y en algunos casos, Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT). También se realiza en esta fase una evaluación cognitiva y psiquiátrica [58].

Esta última fase, basada en estudios multimodales, permite realizar una clasificación basada en 3 niveles: el tipo de crisis, el tipo de epilepsia y el tipo de síndrome epiléptico. Con base a esto, se podrá encuadrar al caso en uno de los siguientes tipos de epilepsia:

- Epilepsia generalizada: está caracterizada, como su nombre lo indica, por crisis generalizadas. Una convulsión de este tipo se origina dentro de redes neuronales distribuidas bilateralmente, las cuales se involucran rápidamente y abarcan tanto estructuras corticales como subcorticales. En estos casos, la ubicación y la lateralización no son consistentes entre las distintas convulsiones, a pesar de que el inicio de cada una pueda parecer localizado. Este tipo de epilepsia puede tener un inicio motor o no motor; éste último incluye las crisis de ausencia.

- Epilepsia focal: es la que presenta crisis focales. Este tipo de convulsiones se origina en una red limitada a un hemisferio cerebral, pudiéndose iniciar en estructuras subcorticales. El inicio ictal, caracterizado por determinados patrones de propagación que pueden afectar incluso al hemisferio contralateral, es consistente entre todas las convulsiones. En general, la semiología de la convulsión da un indicio de la zona de inicio y propagación de la actividad ictal [59].

#### **2.4.3. Abordaje de la cirugía de epilepsia**

La cirugía de epilepsia se basa en la resección o modulación de las zonas cerebrales involucradas en el inicio o propagación de la actividad ictal, siempre y cuando ello no afecte los mecanismos funcionales del paciente. La identificación precisa de la región elocuente es fundamental para un buen resultado y para prevenir déficits neurológicos posoperatorios. Por lo tanto, la calidad y el pronóstico de la cirugía dependen en gran medida de la capacidad de integrar la mayor cantidad de información posible que permitan la correcta delimitación de la red de zona epileptogénica (RZE) y de la red de zona de propagación (RZP) [60].

En general, se consideran como candidatos a cirugía aquellos pacientes con epilepsia refractaria, sintomática o secundaria a lesiones estructurales, de inicio en la infancia. Para delimitar con precisión la zona epileptogénica se debe realizar una evaluación quirúrgica exhaustiva, que incluye una fase no invasiva y, en la mayoría de los casos, una segunda fase invasiva. La fase no invasiva abarca el video-EEG, la RM estructural y funcional, el PET, el SPECT y, en algunos casos, la magnetoencefalografía (MEG). Además, se lleva a cabo una evaluación neuropsicológica en la que se evalúa la memoria, el lenguaje y la calidad de vida. Los resultados de todos estos exámenes son evaluados por un equipo multidisciplinario para planificar la segunda fase invasiva. En dicha etapa, se implantan electrodos profundos para monitoreo con estéreo-electroencefalografía (SEEG), y se realiza una estimulación intracranial directa para poder inducir crisis epilépticas y así mapear áreas elocuentes. Es en esta última fase en la cual se termina de identificar la zona a resecar. Sin embargo, es importante destacar que la correcta implantación de los electrodos profundos depende de los resultados obtenidos en la primera etapa. De aquí surge la importancia de mejorar la integración de toda la información obtenida, tanto anatómica como eléctrica y funcional, para interpretar mejor los datos y obtener así mejores resultados quirúrgicos.



### **3. Estado del arte**

En el presente capítulo se realizará una revisión de las técnicas actuales utilizadas para la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria a partir de la fusión de múltiples estudios no invasivos. También se mencionarán y describirán brevemente algunos de los software existentes para la visualización de imágenes médicas y para el procesamiento de estudios de EEG.

#### **3.1. Técnicas multimodales en la evaluación previa a la cirugía de epilepsia**

La elección de la estrategia de resección o desconexión que permita el control de las convulsiones en pacientes epilépticos es de importancia para el éxito del tratamiento de esta patología [61]. En la actualidad, los pacientes remitidos para cirugía de epilepsia son sometidos a múltiples estudios prequirúrgicos, incluyendo MRI, video-EEG y, en ocasiones, PET o SPECT ictal [62]. Esta fase no invasiva es generalmente seguida de estudios invasivos mediante estereoo-EEG (SEEG) o electrocorticografía (ECOG). Todas estas técnicas en conjunto permiten visualizar los distintos aspectos del foco o red epileptógena según sus anomalías funcionales, eléctricas, metabólicas y estructurales. Idealmente, las técnicas diagnósticas deberían permitir al equipo encargado de planificar la cirugía identificar con precisión el tejido patológico, la red epileptogénica y el tejido sano. Sin embargo, ninguna en la actualidad es completamente específica en dicha diferenciación de tejidos y redes. Además, existen dificultades para visualizar toda la información que estos estudios proveen en forma conjunta. Por este motivo, gran parte de la investigación se centra actualmente en lograr la mayor precisión posible a la hora de detectar la zona epileptógena, especialmente a partir de los estudios no invasivos [61].

Dentro de las técnicas más utilizadas en la actualidad para el diagnóstico de pacientes epilépticos, existen algunas que ya están establecidas en la práctica clínica y otras que aún se encuentran en investigación (Figura 3.1). Entre las primeras se encuentran el video EEG, la estimulación eléctrica, la evaluación neurológica, neuropsicológica y semiológica, además de la MRI estructural de alto campo, PET y SPECT. El segundo grupo, por otro lado, abarca

la fMRI en estado de reposo, el análisis DTI, la MEG y la espectroscopía por RM. Otras técnicas que aún están en estadio experimental se detallarán en las siguientes subsecciones.

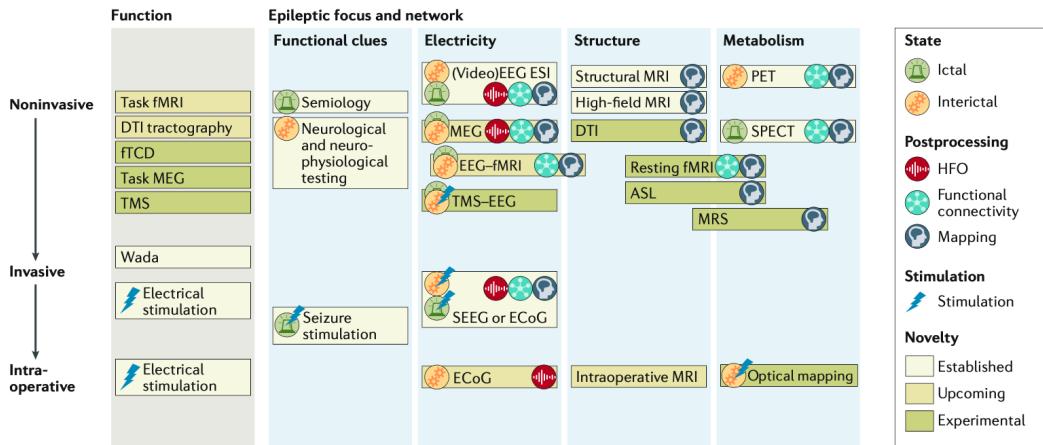


Figura 3.1: Esquema que resume las técnicas actuales para la evaluación quirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria [61].

## Análisis de EEG cuantitativo

El análisis de EEG cuantitativo evalúa el tiempo, frecuencia y propagación de la actividad en la señal para determinar el patrón ictal. El índice de epileptogenicidad permite la identificación de forma cuantitativa de la zona de inicio de la convulsión y revela la extensión de la red epileptógena. También se utilizan algoritmos de inteligencia artificial para ayudar a la identificación de la transición interictal a ictal [63, 64, 65].

## Combinación de EEG y fMRI

Los estudios interictales de EEG-fMRI son de utilidad debido a que se produce un cambio en la fMRI en el instante en que se registra una DEI en el EEG. Las zonas en donde se produce mayor activación debido al mayor flujo sanguíneo, relacionadas con las DEI, son consideradas en la planificación de la colocación de electrodos profundos. Además, varios estudios demuestran que la eliminación de dichos puntos de mayor activación en la fMRI está asociada a buenos resultados posquirúrgicos [61, 66, 67, 68, 69, 70].

## Análisis de conectividad funcional

El EEG interictal permite realizar un análisis de conectividad funcional, el cual se utiliza para identificar redes cerebrales con funcionamiento anormal que pueden estar relacionadas con la epilepsia. Diversos estudios demuestran que una parte de la zona donde se inician las convulsiones está aislada de la red en el periodo interictal, pero que se conecta más de lo

normal durante las crisis. En la actualidad, no existen estudios de conectividad que puedan proporcionar asesoramiento a nivel de cada paciente [61].

También se pueden realizar análisis de conectividad funcional mediante fMRI. Estos se basan en la sincronía de la actividad de diferentes zonas anatómicas del cerebro, es decir, si las actividades registradas con la fMRI de dos áreas diferentes tienen alta correlación temporal entre sí, dichas zonas pueden considerarse funcionalmente conectadas. Los estudios de conectividad funcional se consideran apropiados para identificar tejidos generadores de convulsiones, y por ende, para hallar anomalías funcionales. Sin embargo, al igual que con la conectividad basada en EEG, todavía no se ha logrado utilizar esta información para la evaluación de un paciente específico de forma individual [71].

### **3.2. Software para la visualización de imágenes médicas y EEG**

En la actualidad, existen diversos programas que permiten la visualización y reconstrucción de imágenes médicas de distintos tipos. Uno de los más utilizados es 3D Slicer (Figura 3.2), un software gratuito, de código abierto, especialmente diseñado para la investigación en el área de imágenes biomédicas. El mismo es compatible con los sistemas operativos Windows, Linux y MacOS. Permite importar imágenes en formatos DICOM y Nifti, entre otros, y contiene módulos que permiten diversos procesamientos de las mismas, como segmentación, registración y filtrado. Además, cuenta con la ventaja de contar con una plataforma de desarrollo, donde se puede crear e implementar soluciones personalizadas, tanto para investigación como para productos comerciales [72]. A pesar de la gran versatilidad de funciones que presenta este software, incluyendo la posibilidad de representar mapas de fMRI y tractografías, no existe hasta el momento ningún módulo que permita procesar y posteriormente visualizar la información eléctrica proporcionada por un EEG superficial para poder fusionarla con las demás imágenes. Otros programas disponibles para la visualización de imágenes médicas son Horos, FSLEYES y OsiriX, aunque todos presentan la limitación de no poder procesar la señal de EEG para su visualización con referencia anatómica.

Por otro lado, existen otros programas que permiten el procesamiento de la señal electroencefalográfica. Entre ellos se pueden mencionar EEGLab y Brainstorm. Este último es una aplicación de código abierto diseñada para el análisis de señales de MEG, EEG, SEEG y ECoG. Cuenta con una interfaz gráfica intuitiva que no requiere que el usuario tenga conocimientos de programación para manejarla (Figura 3.3). Se encuentra desarrollada en Matlab y Java, pero no requiere que el usuario posea la licencia de Matlab, sino que cuenta también con un ejecutable independiente para Linux, Windows y MacOS. Entre otras cosas, este programa permite preprocesar el EEG, mediante filtrado y segmentación de períodos ictales e interictales, relacionar la información que provee con una imagen anatómica estándar y

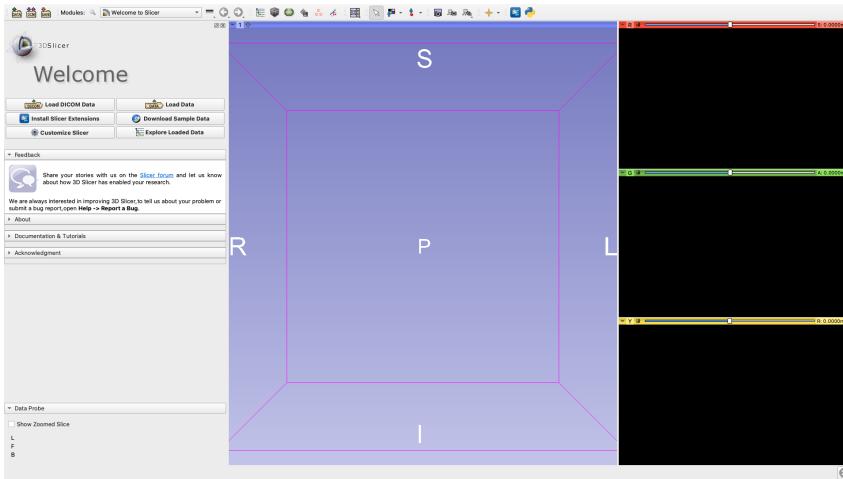


Figura 3.2: Interfaz gráfica del software 3D Slicer.

estimar la fuente o zona del cerebro que está generando la señal en cada instante. También, permite procesamientos más avanzados como la obtención de matrices de conectividad efectiva y funcional [73]. Sin embargo, este software, a diferencia de otros como el 3D Slicer, sólo permite visualizar una imagen anatómica estándar ( $wT_1$ ). No tiene gran versatilidad para la visualización ni el procesamiento de las imágenes, ni tampoco tiene opciones para visualizar las tractografías ni la información provista por la fMRI.

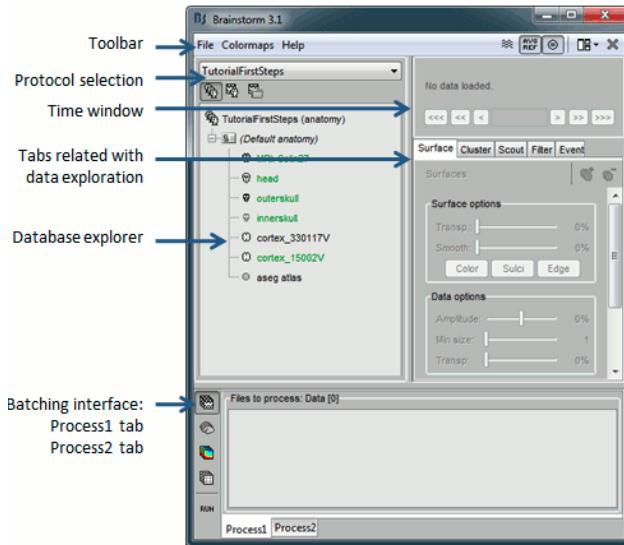


Figura 3.3: Interfaz gráfica del software Brainstorm [73].

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo general**

Elaborar un protocolo para el procesamiento conjunto de técnicas moleculares y funcionales de resonancia magnética y electroencefalografía, orientado al diagnóstico de epilepsia refractaria y la localización de focos epileptogénicos.

### **4.2. Objetivos específicos**

1. Estudiar las distintas técnicas de resonancia magnética y su configuración específica asociada a la fMRI y a la tractografía.
2. Realizar y optimizar el posprocesamiento de dichos estudios con el fin de localizar distintas áreas funcionales del cerebro y su conectividad entre sí, mediante fMRI y tractografía, en pacientes con epilepsia.
3. Detectar posibles displasias corticales focales mediante el análisis por software de imágenes anatómicas tridimensionales de RM.
4. Procesar estudios de electroencefalografía e incorporar a la plataforma de visualización de las imágenes la información eléctrica que éstos proveen, para lograr relacionar los datos provistos por todas las técnicas.
5. Validar los resultados a través del intercambio con un equipo interdisciplinario de abordaje quirúrgico de pacientes con epilepsia refractaria.



## 5. Herramientas y métodos

En este capítulo se describirá brevemente el equipamiento y los protocolos utilizados para la adquisición de las MRI y el EEG, además de los criterios de selección de los pacientes a incluir en el estudio.

### 5.1. Equipamiento

Para la adquisición de todas las MRI, se utilizó un escáner 3,0 Tesla, modelo Signa PET/MR del fabricante General Electric (GE) Healthcare (Figura 5.1), y una bobina de cabeza de alta resolución con 8 canales. En cada estudio de RM se posicionó al paciente en decúbito supino con la cabeza ingresando primero al equipo. Además, se colocaron almohadillas entre la bobina y la cabeza del paciente para evitar artefactos por las diferencias de susceptibilidad magnética entre la piel y el aire.



Figura 5.1: Equipo Signa PET-MR 3T.

Por otro lado, el EEG se adquirió con un equipo ATI Tablet EEG (Figura 5.2) que cuenta con 20 canales activos monopolares, 2 referenciales y 5 canales diferenciales multipropósito.

Se colocaron electrodos superficiales de Plata-Cloruro de Plata con gel electrolítico para un buen contacto con la piel, siguiendo el sistema de posicionamiento estándar 10-20.



Figura 5.2: Equipo ATI Tablet EEG [74].

Para el procesamiento de las imágenes y de la señal electroencefalográfica se utilizó una computadora con sistema operativo Linux, distribución Debian 10, con un procesador Intel i9 7900x y una placa gráfica Nvidia RTX 2070 Super.

## 5.2. Adquisición

Para la adquisición, tanto de las imágenes como de la señal electroencefalográfica, se siguieron protocolos estándares, los cuales se describirán a continuación.

### 5.2.1. MRI

Luego del posicionamiento del paciente, se inicia el estudio con una secuencia GRE-T<sub>1</sub> estricta en los planos axial, coronal y sagital, la cual se utiliza como referencia geométrica (localizador) para poder diseñar el estudio. A continuación, se adquiere una imagen volumétrica wT<sub>1</sub> con la secuencia FSPGR, alineando el plano axial con el eje principal del cuerpo caloso. Dicha imagen es utilizada como referencia anatómica. Luego, con la misma geometría, se obtiene la fMRI en estado de reposo (resting-state), para lo cual se le pide al paciente que permanezca lo más inmóvil posible, con los ojos cerrados y despierto. Los parámetros de movimiento de translación y rotación del paciente se monitorean mediante la aplicación Brainwave, ya que si dicho movimiento es de más de 3 mm o 3° se repite la secuencia. Posterior a esto, siguiendo la misma geometría, se adquiere una DWI con 64 di-

recciones de gradiente, mediante una secuencia EPI-SE, que luego servirá para realizar la tractografía. En la Tabla 5.1 se resumen los principales parámetros de estas secuencias.

	<b>Volumétrico wT<sub>1</sub></b>	<b>DWI</b>	<b>fMRI</b>
Secuencia	FSPGR	EPI_SE	EPI_GRE
Grosor de corte [mm]	1	3	4
Espacio entre cortes [mm]	0	0	0
Tamaño de matriz	256 × 256	80 × 80	96 × 96
Tiempo de eco [ms]	3,276	92,7	23
Tiempo de repetición [ms]	7,812	12.000	2.800
Ángulo de inclinación [°]	12	90	90

Tabla 5.1: Parámetros de las principales secuencias de adquisición de RM.

Una vez finalizada esta primera etapa del estudio, se comienza el protocolo estándar de RM para pacientes de epilepsia. Éste inicia con la adquisición de dos imágenes axiales, una wT<sub>2</sub> FLAIR y una GRE. Luego, se obtiene una imagen wT<sub>1</sub> FLAIR, orientada según el plano sagital. Seguido de esto, se adquieren, con una secuencia PROPELLER (diseñada para reducir el efecto del movimiento voluntario o fisiológico del paciente, y para disminuir los artefactos por susceptibilidad magnética [75]), dos imágenes wT<sub>2</sub>, una orientada según el eje axial y otra con orientación coronal, perpendicular al hipocampo. Con esta última geometría, se obtienen una secuencia IR y una FLAIR. Finalmente, se adquieren una angiografía arterial y venosa para poder identificar anomalías en los vasos sanguíneos. Es importante mencionar que para ninguna parte del estudio se utiliza contraste intravenoso.

### 5.2.2. EEG

Para la adquisición del trazado de EEG, el paciente debe estar relajado, en decúbito supino con los ojos cerrados, en un ambiente de semipenumbra. Se le pide que duerma la cantidad habitual de horas la noche previa al estudio, y no se suspende la medicación anti-epiléptica debido a que se realiza de forma ambulatoria. La duración mínima de la grabación es de 30 minutos, y se varía de acuerdo a cada paciente. No se realiza sedación debido a que ésta altera profundamente la actividad eléctrica del cerebro. El montaje utilizado es el monopolar, es decir, se mide el voltaje en cada electrodo con respecto a los electrodos de referencia, colocados sobre el mentón. Se busca además que no haya en la sala otros equipos que puedan causar interferencias en la señal y que la persona no se mueva para evitar artefactos.

### **5.3. Software y lenguajes de programación para el procesamiento**

Las DWI utilizadas para el análisis de conectividad estructural fueron procesadas con el software FSL [76], el cual además se usó para el análisis ICA de la fMRI. Por otro lado, la conectividad funcional se obtuvo con el conjunto de herramientas CONN [77]. La rutina de procesamiento para la detección de anomalías corticales se desarrolló con la versión 12 de los programas CAT (Computational Anatomy Toolbox) [78] y SPM (Statistical Parametric Mapping) [79]. Por otra parte, el procesamiento de la señal de EEG y su correlación con las MRI se realizaron mediante el software Brainstorm [73]. Los resultados de todos los procesamientos realizados se visualizaron con el programa 3D Slicer [72]. Los programas CONN, CAT 12, SPM 12 y Brainstorm se corrieron en la versión R2019b de Matlab. Además, se desarrollaron códigos en Matlab y Python para manipular los resultados de los análisis de conectividad por RM y para realizar las estadísticas.

### **5.4. Selección de pacientes**

Los pacientes que participaron en esta investigación fueron seleccionados teniendo en cuenta diversos criterios que se detallarán a continuación.

#### **5.4.1. Criterios de inclusión**

- Adultos con diagnóstico de epilepsia refractaria a la medicación.
- Pacientes con epilepsia idiopática o sin anomalías evidentes a nivel anatómico.
- Pacientes con pedido médico para RM de cerebro con protocolo de epilepsia y de EEG.

#### **5.4.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes sin capacidad de leer y comprender los términos del consentimiento informado.
- Pacientes con retraso mental severo que requieran de anestesia para el estudio.
- Pacientes con contraindicaciones para hacerse un estudio de RM (claustrofobia o que tengan implantes metálicos).

Además, es importante mencionar que las imágenes utilizadas para conformar el grupo control (70 sujetos) de los análisis de conectividad por RM se obtuvieron de la base de datos online OpenNeuro [80]. Todas las MRI usadas para este fin corresponden a sujetos sanos adultos, en el mismo rango de edades de los pacientes seleccionados para el estudio.

## **5.5. Investigación en salud**

Debido a que se realizó un trabajo de investigación en el ámbito de la salud humana, el proyecto debió ser avalado por la Dirección de Investigación, Ciencia y Técnica (DICyT) del gobierno de la provincia de Mendoza, Argentina.

El diseño del estudio se basó en lo establecido en las GCP/IH, la Declaración de Helsinki de 2008, el Documento de las Américas y la Resolución 1480/11 del Ministerio de Salud de la Nación. Además, se cumplió con todos los requerimientos reglamentarios y legales aplicables, nacionales, provinciales y regionales, y todo el instrumental utilizado está autorizado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Los estudios se trabajaron de forma anonimizada y los nombres de los pacientes no se incluyeron en ningún documento asociado al proyecto, de acuerdo a lo dispuesto por la ley 25.326 y el Dec. Reg. 1558/01.



# 6. Desarrollo de Ingeniería

En el presente apartado se describirá el protocolo desarrollado para el procesamiento de las MRI y el EEG, a fin de lograr su visualización conjunta y obtener mayor información para el diagnóstico de epilepsia refractaria. Se detallarán también los algoritmos y códigos implementados para este fin. Dicho protocolo abarca la obtención de la tractografía determinística, el análisis ICA de la fMRI, la morfometría basada en voxel (VBM), los análisis de conectividad estructural (CE) y funcional (CF) y la obtención de mapas de localización de la señal electroencefalográfica (Figura 6.1).

## 6.1. Protocolo para el procesamiento de las MRI

El procesamiento de las imágenes de RM abarca, por un lado, la tractografía determinística y el análisis de conectividad estructural (para lo cual se parte de las DWI), y por otro lado, el análisis ICA y de conectividad funcional a partir de la fMRI. También incluye la morfometría basada en voxel de la imagen wT<sub>1</sub> para la detección de anomalías corticales.

### 6.1.1. Tractografía determinística

Para realizar la tractografía determinística, se necesita procesar la DWI en formato DICOM<sup>1</sup>. En primer lugar, se genera una máscara del cerebro, la cual se calcula como el promedio de todas las imágenes *baseline* (las que no están ponderadas por difusión) aplicando el algoritmo de umbral de Otsu para segmentar voxels de tejido cerebral, y luego eliminando aquellas pequeñas regiones que no se encuentren conectadas [81]. A continuación, se calcula el tensor de difusión con el método de mínimos cuadrados ponderados, el cual tiene en cuenta las características de ruido de las imágenes y pondera a las distintas muestras de la misma según su intensidad [82]. Luego, para poder calcular y graficar tractos específicos se debe realizar una segmentación adecuada para cada tracto. Por ejemplo, para visualizar las fibras que atraviesan el cuerpo calloso, éste se segmenta manualmente, y a continuación se hace una tractografía basada en semillas a partir de esa ROI definida con el módulo Tractography

---

<sup>1</sup>Digital Imaging and Communication in Medicine, lo cual describe los modos de formato e intercambio de imágenes médicas, con la información necesaria para facilitar la interconexión de diferentes sistemas médicos

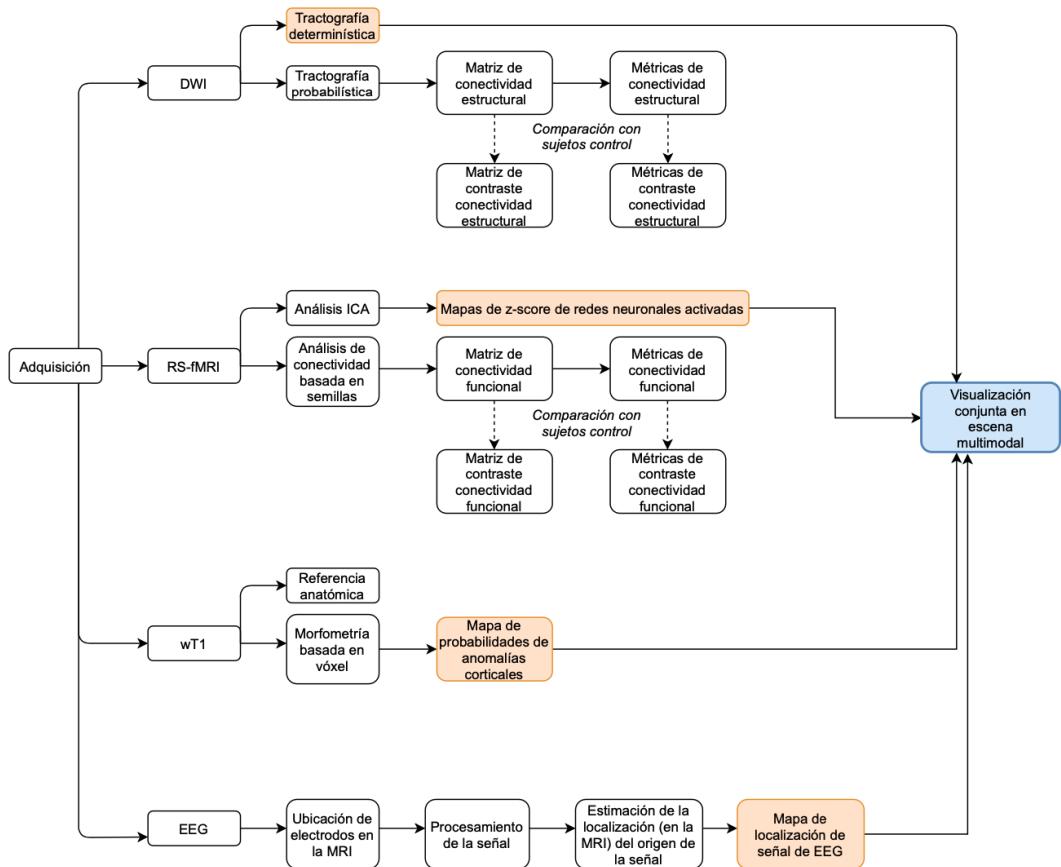


Figura 6.1: Esquema general que resume los pasos de procesamiento de MRI y EEG para su visualización conjunta.

ROI Seeding, incluido en el software 3D Slicer. De esa forma, al haber colocado en el caso del ejemplo semillas en la región del cuerpo calloso, se logrará visualizar todas las fibras que atraviesan esa zona. Todo el procedimiento se resume en el esquema de la Figura 6.2.



Figura 6.2: Diagrama que resume los pasos para realizar la tractografía determinística

### 6.1.2. Análisis ICA de la fMRI

El análisis ICA de la fMRI se realizó con la función MELODIC (Descomposición Optimizada Lineal Exploratoria Multivariante en Componentes Independientes, por sus siglas en inglés), del software FSL. Ésta descompone la información de la fMRI (que tiene 4 di-

mensiones, 3 del espacio y 1 del tiempo) en diferentes componentes espaciales y temporales. Para ello, en primer lugar se debe realizar un preprocesamiento de las imágenes, en el que se corrigen los artefactos por movimiento y las desviaciones de baja frecuencia. Una vez hechas estas correcciones, se procede a realizar el análisis de componentes independientes estándar en 2 dimensiones a los archivos de entrada, cada uno de los cuales se representa como una matriz bidimensional de tiempo × espacio. La función MELODIC descompone a cada matriz en pares de mapas temporales y espaciales. Una vez finalizado este proceso, se identifican visualmente en el reporte final que arroja el programa las diferentes redes neuronales activadas (Figura 2.21 de la Sección 2.1.5) [83]. Los mapas espaciales correspondientes a dichas redes, guardados en el directorio de salida especificado al programa antes del análisis, se encuentran en formato Nifti<sup>2</sup>, y pueden ser cargados a la escena de 3D Slicer del paciente. Las herramientas del 3D Slicer permiten, entre otras cosas, modificar el umbral, el ancho y centro de ventana de cada mapa para optimizar su visualización. Todo el proceso se resume en el diagrama de la Figura 6.3.

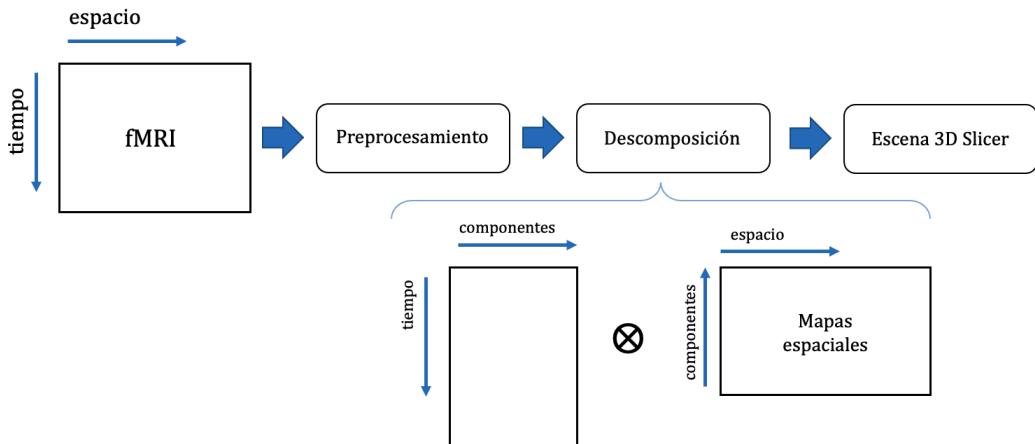


Figura 6.3: Diagrama del proceso de análisis ICA de la fMRI [83].

### 6.1.3. Morfometría basada en voxel

La VBM, utilizada para identificar posibles regiones con anomalías corticales en las imágenes wT<sub>1</sub>, fue realizada utilizando el software CAT 12, el cual depende a su vez de SPM 12. Esta técnica se basa en realizar una estimación de la proporción que hay de cada tejido (SB, SG y LCR) en cada voxel de la imagen. Luego, se hace un análisis estadístico entre la imagen del paciente y las imágenes de un grupo control, para detectar zonas donde hay diferencias significativas en el grosor de SG de la corteza cerebral (Figura 6.4).

<sup>2</sup>Neuroimaging Informatics Technology Initiative, desarrollado para mejorar la utilidad de diferentes herramientas informáticas relacionadas con el procesamiento y manipulación de neuroimágenes.

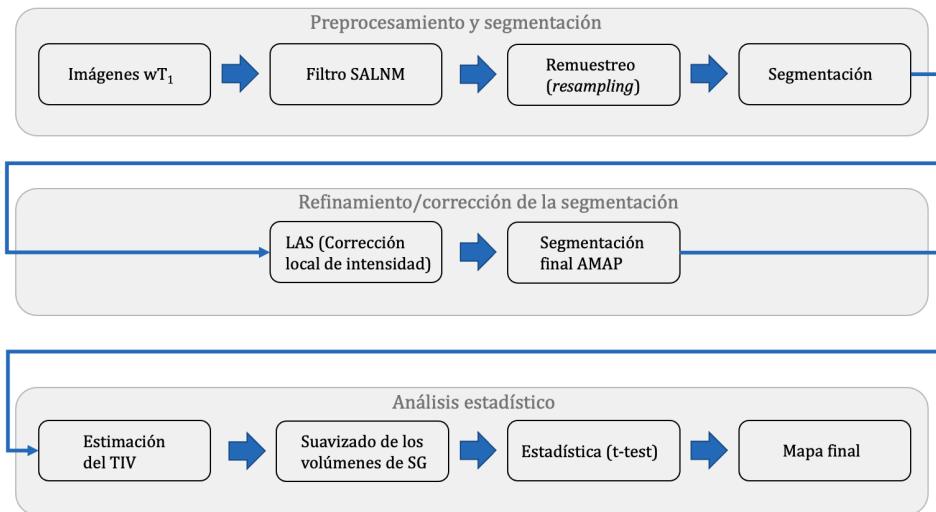


Figura 6.4: Esquema que resume los pasos del procesamiento de la VBM.

Tanto para la imagen del paciente como para las imágenes del grupo control, se debe realizar una primera fase de preprocesamiento y segmentación. En primer lugar, se aplica un filtro SALNM (filtro espacial adaptivo de media no local), que elimina ruido manteniendo los bordes, y luego se hace un remuestreo interno, para adecuar las imágenes de baja resolución. Una vez finalizado el preprocesamiento, se realiza la segmentación de las imágenes; primero se extrae el cerebro de la imagen (se desestima el cráneo), luego se separan la SG, la SB y el LCR, y finalmente se parcelan las estructuras subcorticales y el cerebelo. Además, se detectan hiperintensidades locales de SB que puedan afectar en la estimación del espesor cortical. A continuación, se hace una transformación de intensidad local a todos los tejidos, que reduce los efectos que tienen las hiperintensidades de la SG en zonas como la corteza motora, los ganglios basales o el lóbulo occipital. La segmentación final es del tipo AMAP (*Adaptive Maximum A Posteriori*, o máxima adaptiva a posteriori), la cual estima la fracción de cada tipo de tejido contenida en cada voxel luego de haber aplicado una estimación de volumen parcial. Como último paso de esta primera etapa de procesamiento, se normalizan espacialmente los distintos tejidos a un espacio de referencia común utilizando registración DARTEL [84].

Luego, se hace una estimación del volumen intracraneal total (TIV), que será utilizado como covariable en el análisis estadístico. También se suaviza el volumen de SG con un filtro pasabajos con kernel de 8 mm. A continuación, se arma el modelo estadístico t-test entre los volúmenes suavizados de SG del paciente y del grupo control, utilizando al TIV como covariable. Como resultado, se genera un mapa espacial en el cual la intensidad de voxel representa el *p*-valor que se obtuvo en el análisis estadístico. De esa manera, dicho mapa (en formato Nifti) puede ser cargado a la escena de 3D Slicer, y una vez allí se le asigna

una LUT<sup>3</sup> codificada en una escala de color. Modificando el umbral y la ventana, se pueden visualizar con mayor intensidad aquellas regiones de la corteza en las que se encontraron diferencias significativas entre el paciente y el grupo control, que podrían indicar posibles anomalías corticales.

#### 6.1.4. Análisis de conectividad

Finalmente, a partir de las DWI y fMRI, se puede estudiar la conectividad neuronal entre diferentes regiones del cerebro, lo que aportaría información útil sobre la localización del foco epileptogénico para el diagnóstico y planificación quirúrgica. El primer tipo de imágenes permite conocer la conectividad estructural, mientras que el segundo, la conectividad funcional. Particularmente, para este trabajo se comparará la información de conectividad de cada paciente con la de un grupo control, para identificar zonas del cerebro que se encuentren hiper o hipoconectadas.

##### Conejividad estructural

El análisis de CE comienza con el procesamiento de las DWI para obtener la tractografía probabilística, utilizando comandos del software FSL. Debido a que dicho software puede manejarse por línea de comando, desde la terminal de Linux, se desarrolló un script en Bash para automatizar este procesamiento y de esa manera ahorrar tiempo a la hora de tener que aplicarlo en gran cantidad de sujetos.

En primer lugar, se necesita convertir las imágenes de difusión y la wT<sub>1</sub> a formato Nifti para que puedan ser procesadas por FSL. En el mismo directorio deben encontrarse estos archivos, además del script desarrollado y un archivo que contiene coordenadas del atlas a usar para el posicionamiento de las semillas. Para este trabajo, se utilizó el atlas AAL2<sup>4</sup>. A continuación se describirán los pasos de procesamiento que realiza este script (Figura 6.5).

El procesamiento inicia con la corrección de las distorsiones en las DWI provocadas por corrientes parásitas (*eddy currents*) y por posibles movimientos del sujeto. A continuación, se segmenta el cerebro, a partir de la DWI que tiene un b-valor igual a cero. Una vez finalizado este preprocesamiento, se puede realizar el análisis de conectividad microestructural (tractografía). Para ello, en primer lugar se aplica la función de FSL para estimación bayesiana de parámetros de difusión obtenidos mediante técnicas de muestreo (BEDPOSTX). Dicha función genera distribuciones en los parámetros de difusión en cada voxel mediante el muestreo de Markov Chain Monte Carlo [85] para determinar automáticamente el número de fibras cruzadas que hay en cada voxel; en este caso se trabajó con el modelo *ball and stick*. Finalmente, se procede a realizar la tractografía propiamente dicha mediante la función PROBTRACKX2, la cual produce muestras de *streamlines* que comienzan en las semillas

---

<sup>3</sup>Look-Up Table

<sup>4</sup>Automated Anatomical Labelling 2

(las cuales están especificadas por el atlas a utilizar) y luego iteran en diferentes direcciones hasta que se verifique el criterio de terminación. De esa manera, se genera un histograma que indica cuántas *streamlines* atravesaron cada voxel, y en definitiva, la cantidad de líneas que conectan a diferentes regiones específicas del cerebro. Toda esta información se guarda en una matriz, a la cual se denominará matriz de CE (MCE). La dimensión de esta matriz cuadrada dependerá de la cantidad de semillas, según el atlas utilizado, en este caso es de  $120 \times 120$ .

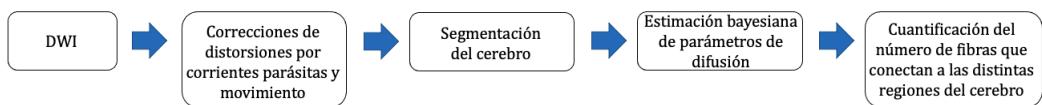


Figura 6.5: Esquema que resume los pasos del procesamiento para obtener la CE.

Debido a los largos tiempos de procesamiento (entre 24 horas y 4 días por sujeto) y a que el protocolo descripto debía realizarse para todos los sujetos, tanto pacientes como grupo control, se modificó el script para poder utilizar la GPU en lugar de la CPU y parallelizar los procesos. De esa manera, el tiempo requerido disminuyó a aproximadamente 30 minutos por sujeto.

### Conectividad funcional

Para el análisis de la CF se trabajó con el software CONN. En primer lugar, se parte de una etapa de preprocesamiento de las fMRI, la que comienza con una realineación funcional de las imágenes, y una corrección de las distorsiones por movimiento y susceptibilidad. También se corrige la desalineación temporal entre los distintos cortes de las fMRI, la cual se introduce por la propia naturaleza secuencial que tiene el protocolo de adquisición. Luego, se observa la señal BOLD global para identificar si el movimiento del paciente durante el estudio excedió los límites aceptables, en cuyo caso debe descartarse el estudio y volver a adquirirse. A continuación, las imágenes funcionales y anatómicas se normalizan, llevándolas al espacio MNI<sup>5</sup> estándar, y luego son segmentadas en SG, SB y LCR. Finalmente, las fMRI son suavizadas mediante una convolución espacial con un filtro Gaussiano, de kernel de 8 mm, para incrementar la relación señal a ruido de la señal BOLD [86].

Una vez finalizado el preprocesamiento, siguen dos pasos de eliminación de ruido: por un lado, los factores que no están asociados a la señal BOLD y que puedan confundirse con ella son estimados y eliminados para cada voxel, y por otro lado, se aplica un filtro pasabanda con frecuencias de corte de 0,008 Hz y 0,09 Hz (para darle prioridad a las fluctuaciones de bajas frecuencias que se corresponden con la señal BOLD y minimizar la influencia de fuentes de ruido, movimiento de la cabeza y otras señales fisiológicas) [87].

---

<sup>5</sup>Montreal Neurological Institute

Finalmente, a partir de las imágenes preprocesadas y libres de ruido, se realiza el análisis de CF entre un conjunto predefinido de ROIs. En este proceso, se genera una matriz de CF (MCF), en la cual cada elemento se calcula como el coeficiente de correlación bivariado transformado por Fisher entre cada par de señales BOLD en el tiempo. De esa manera, la MCF indica el grado de CF entre cada par de ROIs. Del mismo modo que ocurría con las MCE, las MCF deberán ser obtenidas para cada paciente y para todos los sujetos del grupo control, pero a diferencia del caso anterior, este procesamiento es mucho más rápido y no requiere del uso de la GPU.

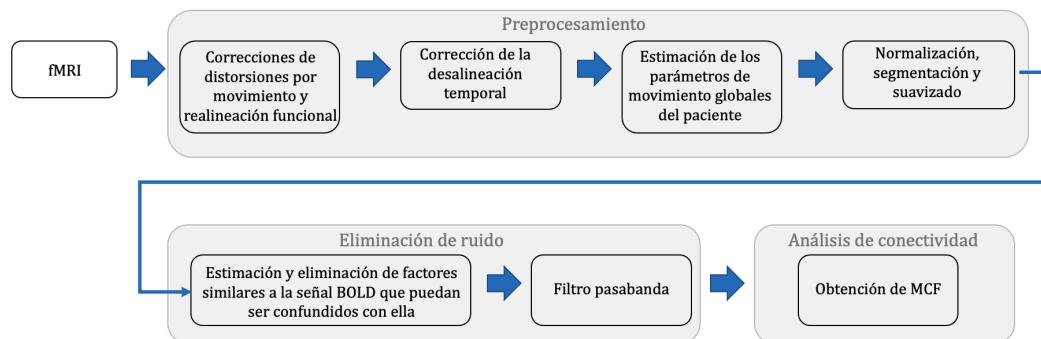


Figura 6.6: Esquema que resume los pasos del procesamiento para obtener la CF.

### Procesamiento común

Una vez obtenidas las MCE y MCF, se procede a realizar un análisis y procesamiento de la información que contienen (común para ambas matrices), a fin de poder aplicarla a la identificación de los focos epileptogénicos. Para ello, se desarrollaron códigos en Matlab y Python que permiten aplicar este procesamiento a las matrices de conectividad (MC) de cada paciente. En particular, para la manipulación de las matrices se trabajó en Matlab, mientras que para analizar los resultados finales de este procesamiento se trabajó con Python, haciendo uso de la librería Pandas, que permitió manejar e interpretar una gran cantidad de datos almacenados en formato csv<sup>6</sup>.

En primer lugar, se describirá el procesamiento realizado sobre las MC en Matlab (Figura 6.7). Comienza con una etapa de cálculo estadístico, en la que se realiza un t-test modificado de Crawford-Howell entre la MC del paciente y todas las MC del grupo control, considerando como hipótesis nula que no existen diferencias significativas entre ellas. Este tipo de prueba estadística tiene la ventaja de que puede aplicarse para comparar a un único elemento con otro grupo de elementos, a diferencia del t-test estándar en el que se comparan dos grupos [88]. Como resultado, se obtiene un *p*-valor para cada elemento, los cuales se almacenarán en

<sup>6</sup>Comma Separated Values

una nueva matriz, que se denominará Matriz de Contraste (MCon). Mientras menor sea el *p*-valor de un elemento de la MCon, significa que hay una mayor evidencia para rechazar la hipótesis nula, lo que se traduce en que existe para ese elemento una diferencia significativa entre el paciente y el grupo control.

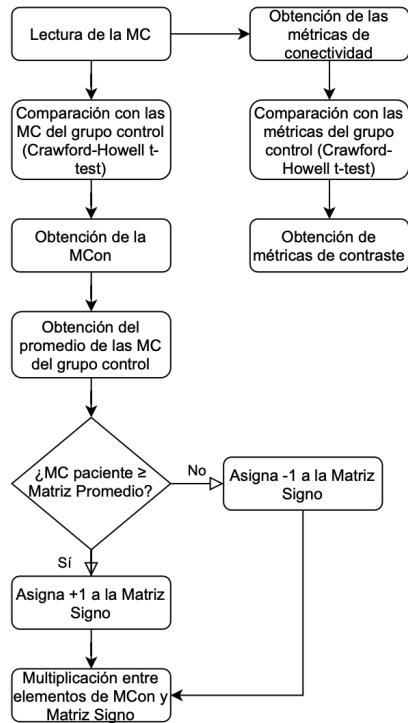


Figura 6.7: Diagrama de flujo del programa que analiza las matrices de conectividad.

A continuación, se genera una matriz promedio, en la cual cada elemento es el promedio de todos los elementos de las MC del grupo control. Ésta se utiliza para realizar una comparación con la MC del paciente, a fin de saber si la conectividad del paciente para cada elemento es mayor o menor que la media de los controles, generando una nueva matriz con signo (positivo o negativo), que luego se multiplica con la MCon elemento a elemento, para generar una MCon con signo. Todas las matrices generadas con este programa son almacenadas en formato csv.

Luego, a partir de las MC se obtienen diferentes métricas de conectividad, que pueden aportar información adicional de utilidad para el diagnóstico. En este programa se calcularon, a partir de funciones desarrolladas en la BCT [89], las métricas de grado, fuerza, densidad, coeficiente de agrupamiento, eficiencia local y global, matriz de distancias y centralidad entre nodos. El grado consiste en el número de conexiones que tiene un nodo (sin tener en cuenta los pesos de conexión), mientras que la métrica de fuerza consiste en la suma de los pesos de las conexiones con cada nodo. Por otro lado, la densidad representa la fracción

de las conexiones presentes con respecto a las posibles (sin tener en cuenta los pesos); el coeficiente de agrupamiento es la fracción de vecinos del nodo que son vecinos entre sí. La eficiencia global representa la longitud promedio del camino más corto en la red, mientras que la eficiencia local equivale a la eficiencia global pero calculada en la vecindad del nodo. Finalmente, la matriz de distancias contiene las longitudes de los caminos más cortos entre todos los pares de nodos, y la centralidad entre nodos es la fracción de todos los caminos más cortos de la red que contienen un nodo determinado [90]. Una vez calculadas todas las métricas, el programa realiza el t-test modificado de Crawford-Howell entre las del paciente y las del grupo control, para obtener las métricas de contraste.

A continuación, se describirán los códigos desarrollados en Python. En primer lugar, el programa hace uso de la librería Pandas para armar una única tabla de Excel por paciente, en la que se encuentran todas las matrices y métricas resultantes del procesamiento previo en Matlab. Luego, al programa se le indica el número de paciente que se desea procesar, y se lee el archivo de Excel correspondiente al mismo. A continuación, a partir de la información sobre la localización del foco proporcionada por el médico, se arma un vector para cada paciente que contiene los números de las regiones del cerebro pertenecientes a dicho foco epileptogénico. De esa forma, variando los  $p$ -valores para los que se realiza la umbralización de las matrices y métricas de contraste, se comparan las regiones donde el programa indicó que existían diferencias significativas con las regiones pertenecientes al foco real. Así, se va contabilizando, para cada  $p$ -valor umbral, el número de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos. En base a eso, se calculan la sensibilidad y especificidad para cada caso, las que serán guardadas en una nueva tabla de Excel, para luego poder armar las curvas ROC<sup>7</sup>, a partir de las cuales se puede establecer cual es el  $p$ -valor de umbral óptimo para la localización del foco, tanto para la MCon como para las métricas de contraste.

Finalmente, se desarrolló otro código en Python en el que se agruparon las 120 regiones en 13 zonas de mayor tamaño. El programa lee la tabla de información correspondiente al paciente que se desee, umbraliza a cada matriz con el  $p$ -valor óptimo (hallado en el paso anterior), y cuenta la cantidad de regiones con diferencias significativas en cada una de las 13 zonas, imprimiendo esos valores. De esa manera, se puede ver qué zona contó con la mayor cantidad de diferencias significativas, lo que se podría asociar con la localización del foco.

## 6.2. Protocolo para el procesamiento de la señal de EEG

El procesamiento de la señal de EEG, y su fusión con la imagen de RM, se realizó con el software Brainstorm, cuyos resultados fueron luego exportados para ser integrados en la escena multimodal de 3D Slicer. En esta sección se detallarán los principales pasos de este

---

<sup>7</sup>acrónimo de *Receiver Operating Characteristic*, o Característica Operativa del Receptor

proceso.

### 6.2.1. Importación y procesamiento de la MRI

Para poder asociar la información provista por el EEG a la MRI del paciente, es necesario importar esta última, particularmente la imagen wT<sub>1</sub> en formato Nifti, a Brainstorm. A continuación, se deben ubicar manualmente 3 puntos fiduciales que servirán para toda la correlación entre EEG y MRI, los cuales son el nasion y los puntos preauriculares izquierdo y derecho. Luego, se debe realizar una segmentación y generación de diferentes superficies tridimensionales a partir de la imagen wT<sub>1</sub>, las cuales se pueden generar con el software CAT 12. En particular, este último programa genera diferentes parcelaciones del volumen, segmenta a la MRI en SG, SB, LCR, cráneo y cuero cabelludo, y genera una máscara de la cabeza y dos superficies de la corteza, una de alta y una de baja resolución. Todos estos datos quedan guardados en la pestaña de Anatomía del sujeto correspondiente, en Brainstorm.

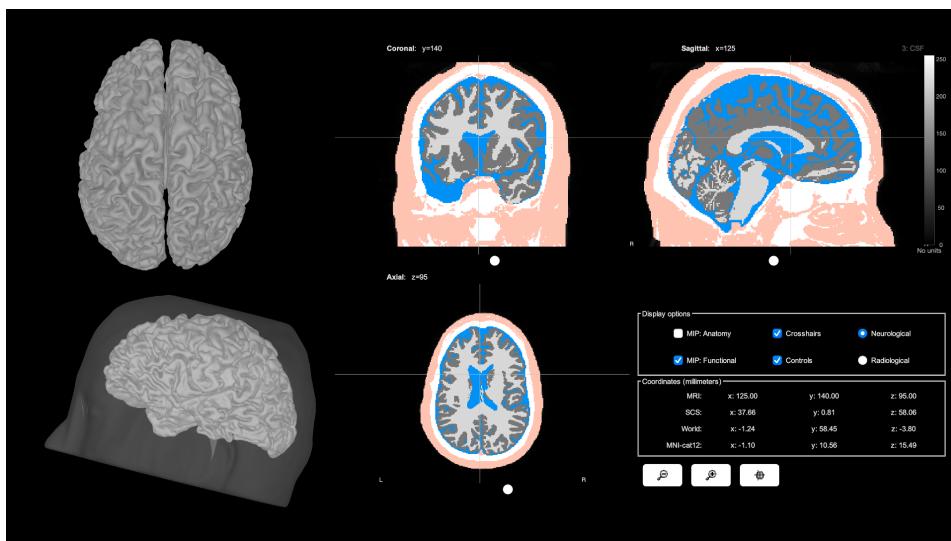


Figura 6.8: Superficies y segmentaciones generadas por CAT 12.

### 6.2.2. Importación del registro de EEG

En primer lugar, se importa el archivo generado por el electroencefalógrafo que contiene la señal de EEG en formato ASCII. Este archivo también contiene información acerca de la frecuencia de muestreo utilizada y de los electrodos que se colocaron para ese estudio en particular. Una vez que se cargó la señal, se deben cargar las coordenadas de localización de cada electrodo. Éstas se escriben en un archivo en formato .elc, el cual contiene el nombre, el tipo (si es canal de EEG, ECG, EMG o referencia) y las coordenadas de cada electrodo. Para este trabajo, se utilizó la ubicación estándar 10-20. En caso de que la localización

de los electrodos no sea la estándar, el médico que realizó el estudio debe proporcionar las coordenadas (obtenidas a partir de un neuronavegador o de una imagen de tomografía computada). Una vez finalizado, se pueden visualizar los electrodos sobre la superficie de la cabeza y sobre la imagen de RM (Figura 6.9).

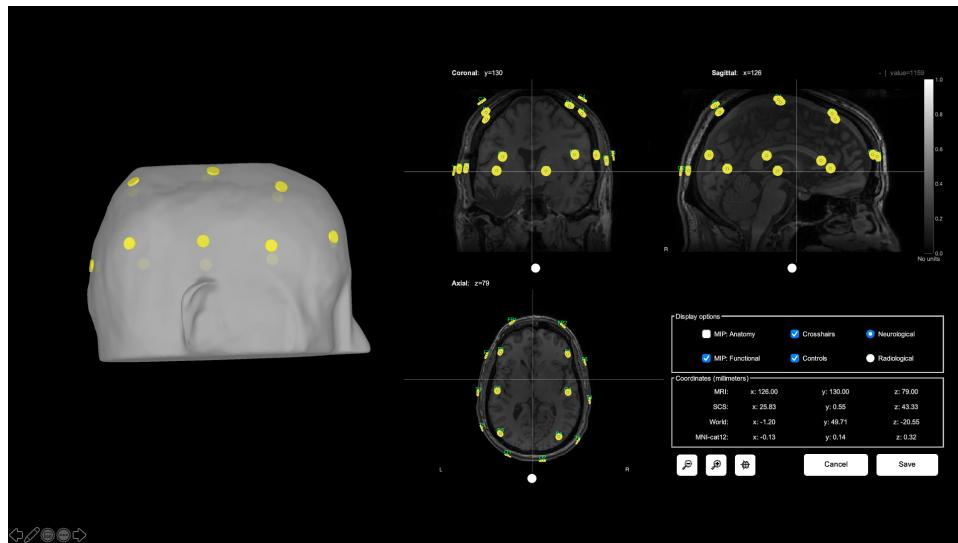


Figura 6.9: Localización de electrodos sobre la superficie de la cabeza y proyecciones sobre la MRI.

### 6.2.3. Procesamiento del EEG

En primer lugar, se debe visualizar el registro de EEG, especificando el tipo de montaje, en este caso monopolar. Es conveniente abrir en simultáneo los registros de ECG, EOG y EMG si los hay, ya que pueden ayudar a identificar artefactos cardíacos (ECG) y oculares (EOG), o a identificar los momentos donde ocurre la crisis por un aumento en la amplitud de la señal de EMG (en caso de que el paciente presente crisis motoras). A continuación, se procede a realizar un filtrado de la señal; para este trabajo se aplicó un filtro pasa-altos con frecuencia de corte en 0,05 Hz y uno pasa-bajos con frecuencia de corte de 40 Hz (Figura 6.10). Luego, se puede limpiar aún más la señal con la detección automática de la influencia de los latidos cardíacos en la señal. Una vez depurada la señal, se debe identificar el momento en donde inicia la crisis epiléptica (ver Figura 6.11), generalmente para ello se precisa de la ayuda de un neurólogo o neurofisiólogo.

### 6.2.4. Estimación del origen de la señal

Una vez que la señal está filtrada y que se ha identificado el inicio de la crisis, se puede estimar el origen o la fuente en el espacio de la señal, relacionando la información del registro

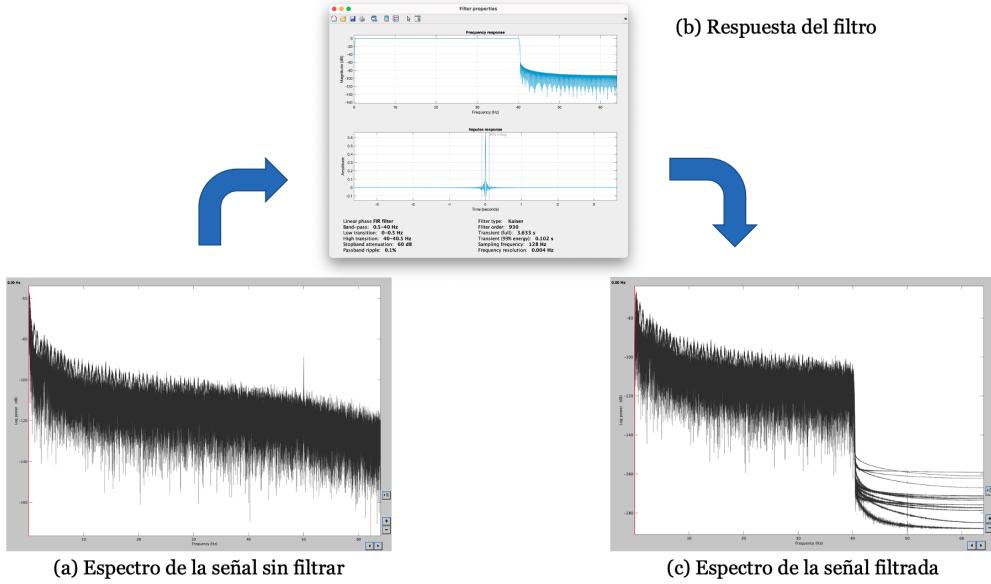


Figura 6.10: (a) Espectro de la señal previo al filtrado; (b) Respuesta del filtro aplicado; (c) Espectro de la señal luego del filtrado.

con su localización espacial en la MRI. Previo a eso, se obtiene una matriz de covarianza de ruido a partir de una muestra de 50 segundos de la señal en la que el ruido sea mínimo, que no contenga actividad epiléptica ni artefactos. Luego, se aplica la función *Compute sources* de Brainstorm para obtener el mapa espacial que permite visualizar la información del EEG sobre la corteza cerebral (Figura 6.12). El resultado es exportado como matriz en 3 dimensiones (la dimensión del tiempo se promedia), es decir como un volumen que puede ser guardado con formato Nifti y, de esa manera, ser cargado a la escena de 3D Slicer, para poder ser visualizado en conjunto con los resultados de los demás procesamientos de las MRI.

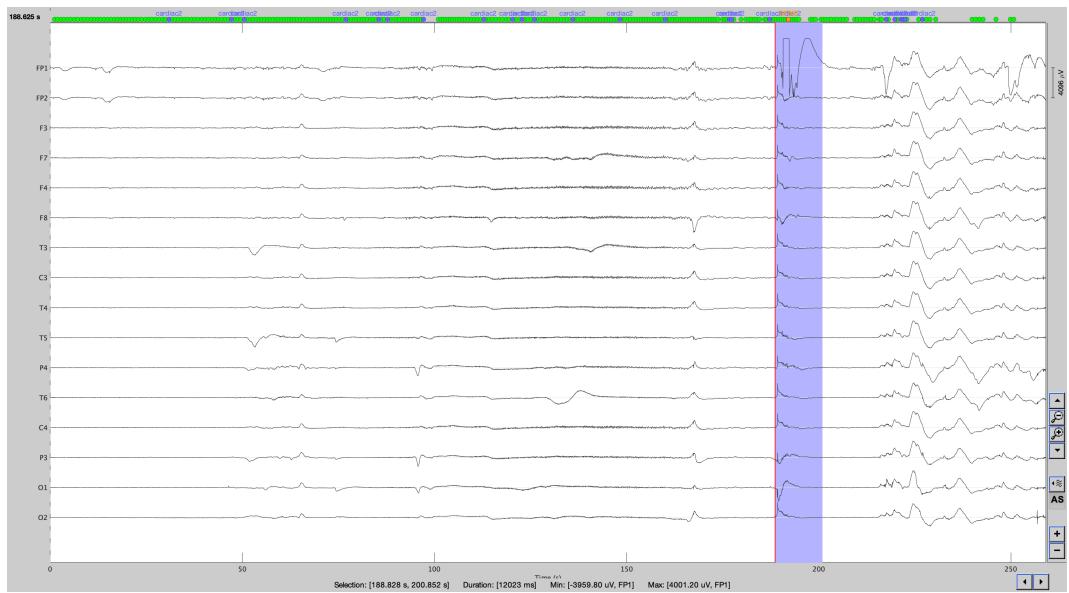


Figura 6.11: Registro de la señal, con una marca en el inicio de la crisis.

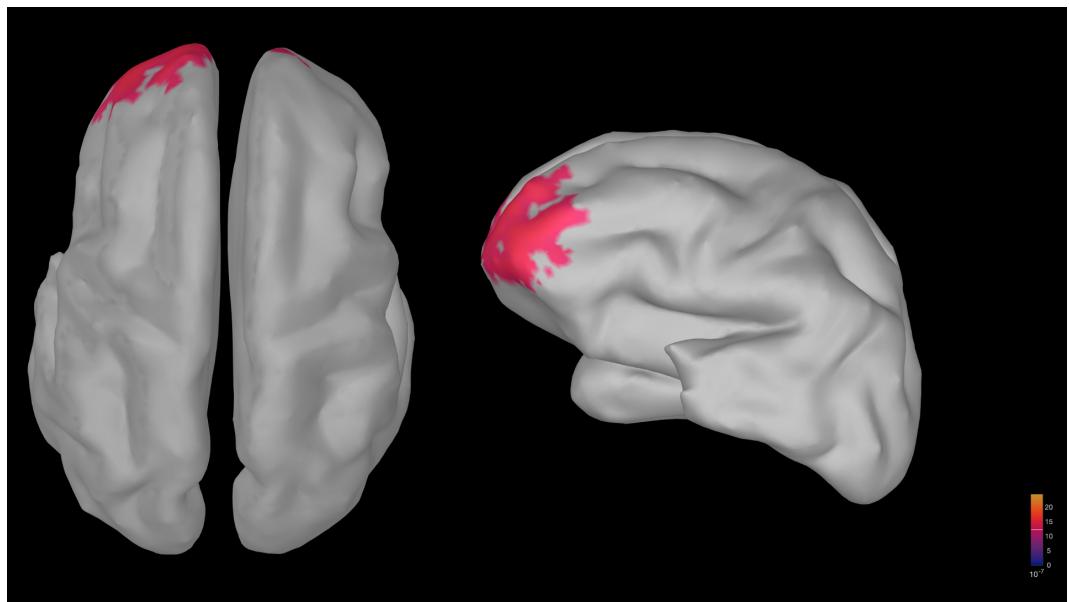


Figura 6.12: Localización espacial en la corteza cerebral de la información provista por el EEG.



## 7. Análisis económico

El análisis económico se centrará en el potencial desarrollo de una licencia del software realizado para el análisis de conectividad neuronal por RM, sumando las horas dedicadas a la elaboración del protocolo para el procesamiento conjunto de las MRI y el EEG. Para ello, se tendrá en cuenta el nivel salarial promedio de un programador en el país. De acuerdo con información provista por el Consejo Profesional de Ciencias Informáticas en la Argentina, el sueldo por hora de un programador en el área de la ingeniería ronda entre \$2 890 y \$5 263. Esto equivale a U\$D 29,94<sup>1</sup> y U\$D 54,54 respectivamente, siendo el promedio de U\$D 42,24 por hora.

A fin de simplificar el análisis económico, no se tendrán en cuenta algunos factores como el tiempo invertido en el uso del equipo de RM y EEG, el costo de la capacitación en RM, neuroradiología y electroencefalografía, ni las horas dedicadas por otros recursos humanos especializados, como técnicos, físicos y médicos. Por el contrario, sólo se tendrán en cuenta las horas dedicadas al desarrollo del software propiamente dicho.

Así, para este proyecto se consideró un egreso equivalente al salario promedio por hora de un programador durante 200 horas, obteniendo como resultado un total de \$815 232 - U\$D 8 448. En cuanto a las ventas, en un plazo de 5 años, se busca abarcar el 60% del mercado (haciendo referencia a los centros de RM del país que cuentan con licencias para el procesamiento de neuroimágenes). Teniendo en cuenta la información provista por profesionales de FUESMEN/FADESA que tienen experiencia en este tipo de desarrollos y que conocen a grandes rasgos el manejo de otras instituciones de diagnóstico por imágenes del país, se calcula la venta de 30 licencias a lo largo de los 5 años, con un precio de U\$D 1 500 cada una. Eso equivale a un ingreso total de \$4 342 500 - U\$D 45 000.

En la Tabla 7.1 se observa el flujo de caja, a partir del cual se determina que el proyecto es rentable, ya que a partir de la venta de la sexta licencia (en el periodo 2) se amortiza la totalidad del valor de producción.

Como periodo cero se consideran las primeras 200 horas (distribuidas en 2 meses) que se requirieron para el desarrollo del software. Los 5 períodos siguientes tienen una duración de 1 año cada uno, y se considera la venta de 3 licencias en el periodo 1 (6 % del mercado) y 5

<sup>1</sup>Tipo de cambio según el Banco Central de la Nación Argentina al día 22/08/2021, \$/U\$D=96,5.

Flujo de caja						
–	P0	P1	P2	P3	P4	P5
Ingresos	U\$D 0	U\$D 4 500	U\$D 7 500	U\$D 9 000	U\$D 12 000	U\$D 12 000
Egresos	U\$D 8 448	–	–	–	–	–
Saldo acumulado	U\$D – 8 448	U\$D – 3 948	U\$D 3 552	U\$D 12 552	U\$D 24 552	U\$D 36 552

Tabla 7.1: Flujo de caja de la licencia del software desarrollado. P: Periodo.

en el periodo 2 (16 % del mercado). En el periodo 3 se estima la venta de 6 licencias (28 % del mercado), y en los periodos 4 y 5 la venta de 8 licencias en cada uno (44 % y 60 % del mercado, respectivamente). El saldo acumulado muestra una rentabilidad desde el periodo 2.

## 8. Resultados

Se presentarán a continuación los resultados de las diferentes etapas de procesamiento de las MRI y del EEG. En primer lugar, se mostrarán distintas figuras de la escena de 3D Slicer en la que se encuentran la tractografía determinística, los mapas ICA de la fMRI, los resultantes de la VBM y el mapa de actividad obtenido del procesamiento del EEG. Finalmente, se muestran los resultados correspondientes al análisis de conectividad por RM.

### 8.1. Escena multimodal

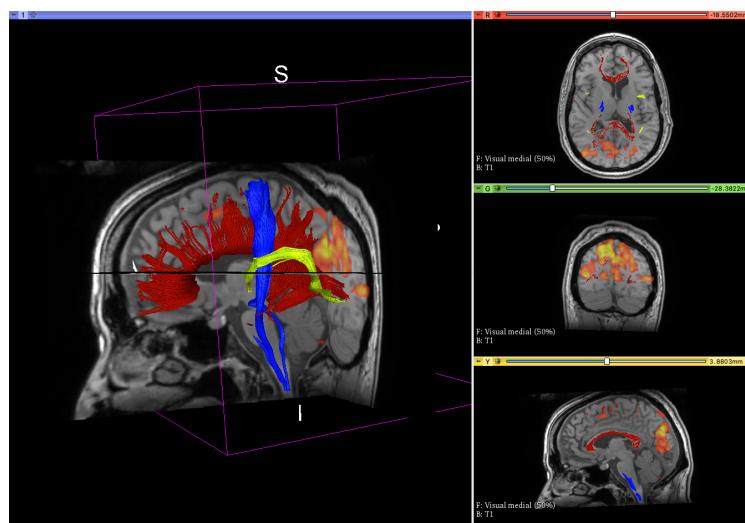


Figura 8.1: Tractografía determinística superpuesta con el mapa ICA de la red visual medial.

Se presentarán en esta subsección diferentes vistas y figuras correspondientes a una única escena que se armó con los resultados de la tractografía, el ICA de la fMRI, la VBM y el procesamiento del EEG. En la Figura 8.1 se puede observar el resultado que se obtiene al realizar la tractografía determinística (en particular se generaron los tractos del cuerpo calloso, el piramidal o corticoespinal y los arqueados, a partir de semillas colocadas en

diferentes ROIs), superpuesta con uno de los mapas ICA de la fMRI. Además de dicha red, el análisis ICA permitió obtener otras redes, las cuales se pueden visualizar en la Figura 2.21.

Por otro lado, en la Figura 8.2 se observa el mapa final resultante de la VBM superpuesto sobre la imagen wT<sub>1</sub>, las zonas más rojizas son las que presentaron los menores *p*-valores, por lo que representan diferencias significativas con respecto a los controles.

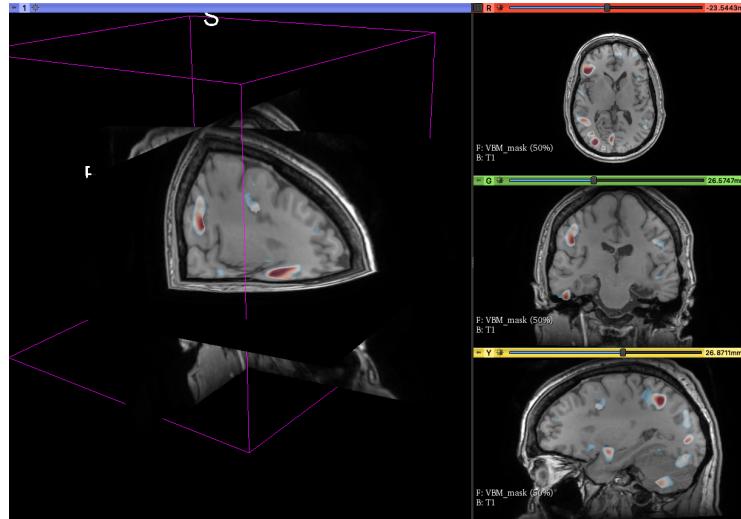


Figura 8.2: Mapa resultante de la VBM superpuesto sobre la imagen wT<sub>1</sub>.

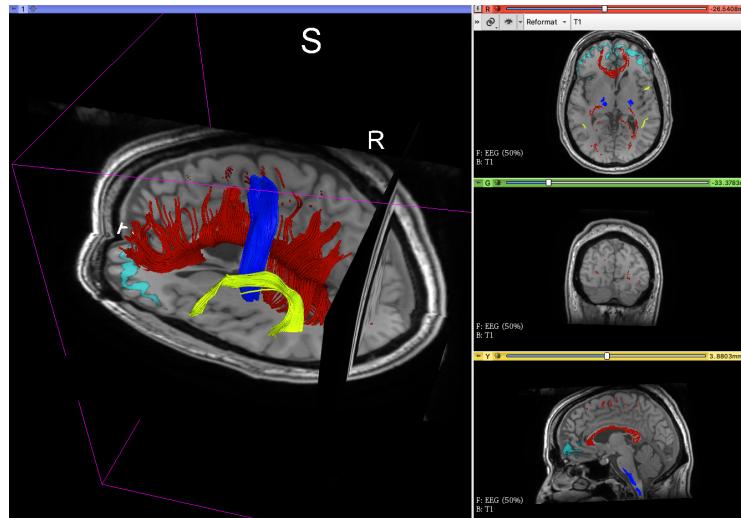


Figura 8.3: Mapa resultante del procesamiento del EEG superpuesto sobre la imagen wT<sub>1</sub> y la tractografía.

Finalmente, en la Figura 8.3 se puede visualizar en color cyan el mapa de intensidades

que se obtiene como resultado del procesamiento del EEG ictal (de un paciente con foco en el lóbulo frontal), el cual fue umbralizado, de modo que se observan sólo los véxeles en donde se registraron intensidades mayores de actividad eléctrica durante la crisis, lo cual coincide con el foco epileptogénico. Es importante destacar que, si bien se muestran los distintos pasos en distintas figuras a fines de lograr la mejor visualización para presentar en este informe, todos los mapas y tractos generados se encuentran en la misma escena, por lo que el médico o profesional que lo analice puede ir superponiendo aquellos mapas o tractos que crea conveniente.

## 8.2. Análisis de conectividad

Tanto las matrices como las métricas de conectividad pueden representarse gráficamente, asociando una escala de colores a los distintos números contenidos en los elementos de las matrices y vectores (Figura 8.4).

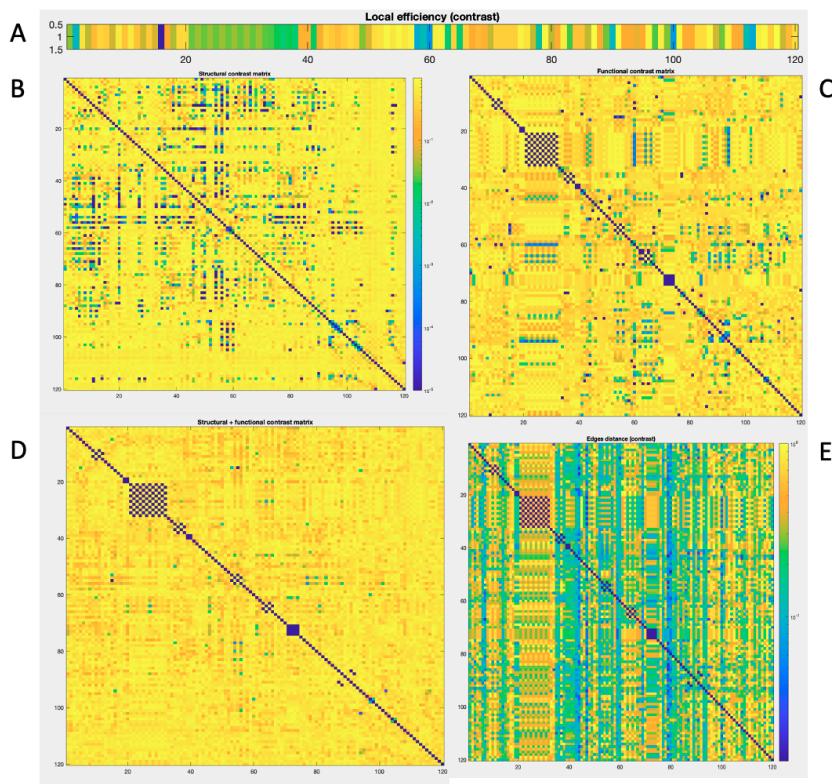


Figura 8.4: Representación gráfica de las matrices y métricas de conectividad. (A) Métrica de eficiencia local, (B) MCE, (C) MCF, (D) MCE+MCF, (E) Matriz de distancias

Se calcularon también los valores de sensibilidad, especificidad y *p*-valor óptimo de corte

para la MCE, la MCF y la combinación MCE + MCF (Tabla 8.1 y Figura 8.5). Se observa que es un método altamente sensible, pero que tiene menor especificidad. También se observó que las MC presentaron valores altos de sensibilidad y especificidad, siendo la especificidad de la MCF mayor que la de la MCE. Por otro lado, las métricas de distancias de bordes y coeficiente de agrupamiento mostraron mejor rendimiento en la detección de focos que la eficiencia local, centralidad entre nodos, grado y fuerza.

	MCE	MCF	MCE + MCF
<i>p</i> -valor óptimo	0,11	0,16	0,02
Sensibilidad	99,8 %	99,7 %	99,9 %
Especificidad	93 %	96 %	93,6 %

Tabla 8.1: Resultados del análisis de los clasificadores binarios de las MC.

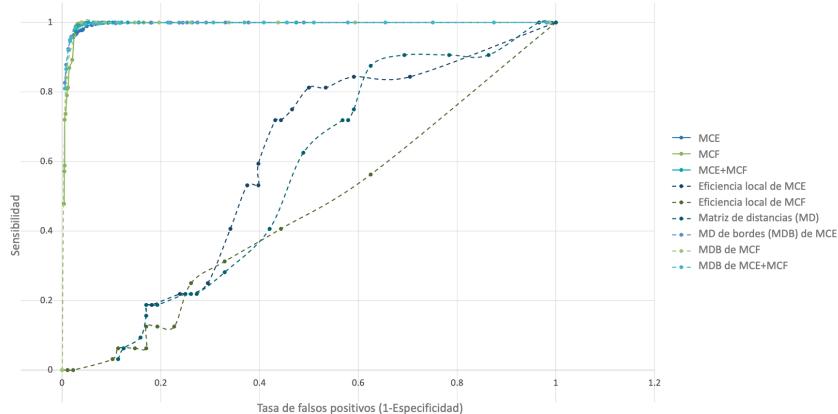


Figura 8.5: Curvas ROC del rendimiento de las MC y métricas de eficiencia local y matriz de distancias para localizar focos epileptogénicos.

## 9. Conclusiones

En primer lugar, se desarrolló un protocolo de procesamiento de MRI y EEG para su visualización conjunta, ya que se pudo armar una escena multimodal que incluyó toda la información provista por ambas técnicas (considerando la tractografía determinística, el análisis ICA de la fMRI, la VBM y la información de actividad eléctrica proporcionada por el EEG). El resultado es de ayuda para el médico radiólogo o neurólogo a cargo del tratamiento o planificación quirúrgica, ya que permite correlacionar espacialmente todos los datos de manera relativamente sencilla, en un software (3D Slicer) que se encuentra disponible de forma gratuita y para todos los sistemas operativos. También, se logró una optimización de los tiempos de procesamiento requeridos para el análisis de conectividad estructural (tractografía probabilística) en un 98,96 % mediante el desarrollo de scripts que utilizan la GPU, lo cual facilita el procesamiento de mayor cantidad de estudios.

Con respecto a la tractografía determinística, el procesamiento propuesto permite obtener gran cantidad de tractos, con flexibilidad para la selección de parámetros de longitud y curvatura de los tractos, lo cual ayuda a la obtención de aquellos tractos con mayor grado de curvatura como los arqueados. También, la fMRI en estado de reposo fue de utilidad para visualizar gran cantidad de redes neuronales activadas a partir del procesamiento de un único estudio (a diferencia de la fMRI basada en paradigmas que sólo permiten ver las redes asociadas a la actividad realizada durante el estudio). En cuanto a la detección de displasias corticales mediante la técnica VBM, se observó una gran sensibilidad y baja especificidad, por lo cual se requiere buscar nuevas metodologías para el análisis de los casos negativos y que el radiólogo enfatice su análisis en las regiones sin patología. Por otro lado, en relación al procesamiento del EEG se logró visualizar en un mapa espacial la zona del foco epileptogénico con mayor intensidad, y se lo incorporó a toda la información previamente procesada.

Finalmente, en cuanto al estudio de la conectividad neuronal por RM, en general, se concluye que el análisis de las matrices de contraste obtenidas a partir del test de Crawford-Howell podría llegar a ser implementado, luego de mayor validación, en la evaluación pre-quirúrgica y diagnóstico de pacientes individuales.



## 10. Discusión y trabajo futuro

En primer lugar, tanto para la detección de anomalías corticales mediante VBM como para el análisis de conectividad por RM mediante matrices y métricas de contraste, a futuro se buscará incrementar el número de sujetos sanos en el grupo control. También, para continuar la validación del método de identificación de focos mediante análisis de conectividad, se buscará aplicarlo a mayor cantidad de pacientes, intentando ampliar el rango de edades de los mismos, para verificar si lo desarrollado puede ser extrapolado por ejemplo a pacientes pediátricos.

Es importante aclarar que los altos valores de sensibilidad y especificidad obtenidos en los análisis de MC se deben a la consideración de zonas epileptogénicas de gran tamaño (hasta 8 cm<sup>2</sup>); para mantener dichos valores y reducir las áreas de foco consideradas (aumentando la especificidad), se debería combinar el análisis con la conectividad efectiva proporcionada por EEG y con imágenes de PET o SPECT, además de aumentar el número de sujetos control.

Otro punto a tener en cuenta es desarrollar una interfaz gráfica para el programa de detección de focos y análisis de MC, buscando que sea accesible para que pueda ser utilizado por la mayor cantidad posible de profesionales del ámbito de la radiología y neurología. Además, se buscará elaborar un programa para lograr la visualización de los distintos nodos y enlaces de conectividad en la escena multimodal, a fin de que sea más fácil su interpretación.

Finalmente, el mismo tipo de análisis de conectividad podría ser de utilidad para la evaluación de otras patologías de características similares, en las que se vean afectadas las conexiones neuronales, como enfermedades neurodegenerativas. Si bien por el momento es un método que requiere mayor validación y desarrollo, constituye una herramienta útil para la identificación y caracterización de redes neuronales patológicas y sus nodos, lo cual podría mejorar el diagnóstico de numerosas afecciones neurológicas.

## Referencias

- [1] OMS, “Epilepsy.” Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. (Accedido: 14-Sept-2020).
- [2] B. Saraceno, G. Avanzini, and P. Lee, Atlas: Epilepsy Care in the World. World Health Organization, 2005.
- [3] A. De Ciantis and L. Lemieux, “Localisation of epileptic foci using novel imaging modalities,” Current Opinion in Neurology, vol. 26, no. 4, pp. 368–373, 2013.
- [4] J. Duncan, “Imaging in the surgical treatment of epilepsy,” Nature Reviews Neurology, vol. 6, no. 10, pp. 537–550, 2010.
- [5] J. Duncan, G. Winston, M. Koepp, and S. Ourselin, “Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery,” The Lancet Neurology, vol. 15, no. 4, pp. 420–433, 2016.
- [6] A. Elster, “fMRI Overview.” Recuperado de: <http://mriquestions.com/how-does-fmri-work.html>. (Accedido: 14-Sept-2020).
- [7] G. Barkley and C. Baumgartner, “MEG and EEG in Epilepsy,” Journal of Clinical Neurophysiology, vol. 20, no. 3, pp. 163–178, 2003.
- [8] R. Brown, Y.-C. Cheng, M. Haacke, M. Thompson, and R. Venkatesan, Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design. Wiley Blackwell, 2014.
- [9] A. Lizarraga, Análisis de conectividad neuronal estructural a través de técnicas de imagenología por resonancia magnética en patologías neurológicas/neuropsiquiátricas. PhD thesis, Instituto Balseiro, 2017.
- [10] A. Villagrán Asiales, Análisis de patologías psiquiátricas a través de secuencias moleculares y espectroscopía por RMN. PhD thesis, Instituto Balseiro, 2015.
- [11] J. Gili, Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen. s/d, 2000.
- [12] D. W. McRobbie, E. A. Moore, M. J. Graves, and M. R. Prince, MRI from Picture to Proton. Cambridge University Press, 2006.
- [13] IMAIOS, “MRI Sequences.” Recuperado de: <https://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/MRI-Sequences/MRI-sequences>. (Accedido: 27-Oct-2020).
- [14] A. Elster, “TR and TE.” Recuperado de: <http://mriquestions.com/tr-and-te.html>. (Accedido: 20-Jan-2021).
- [15] A. Elster, “Spin Echo (SE).” Recuperado de: <http://mriquestions.com/spin-echo1.html>. (Accedido: 20-Jan-2021).

- [16] IMAIOS, “MRI sequences - Spoiled Gradient Echo (Destruction of residual transverse magnetization).” Recuperado de: <https://www.imaios.com/es/e-Cursos/e-MRI/MRI-Sequences/spoiled-gradient-echo>. (Accedido: 22-Jan-2021).
- [17] IMAIOS, “MRI sequences - Echo planar (EPI).” Recuperado de: <https://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/MRI-Sequences/echo-planar-imaging>. (Accedido: 22-Jan-2021).
- [18] G. Winston, “The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion MRI,” *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, vol. 2, no. 4, pp. 254–265, 2012.
- [19] A. Elster, “What is the difference between isotropic and anisotropic diffusion?.” Recuperado de: <http://www.mri-q.com/iso-anisotropic-diffusion.html>. (Accedido: 24-Oct-2020).
- [20] D. Alexander, “Multiple-Fiber Reconstruction Algorithms for Diffusion MRI,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1064, no. 1, pp. 113–133, 2005.
- [21] A. Ghosh and R. Deriche, “A survey of current trends in diffusion MRI for structural brain connectivity,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 13, no. 1, p. s/d, 2016.
- [22] T. Behrens, M. Woolrich, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, R. Nunes, S. Clare, P. Matthews, J. Brady, and S. Smith, “Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 50, no. 5, pp. 1077–1088, 1003.
- [23] P. Mukherjee, J. Berman, S. Chung, C. Hess, and R. Henry, “Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 29, no. 4, pp. 632–641, 2008.
- [24] J. Armony, D. Trejo-Martínez, and D. Hernández, “Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas,” *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, vol. 4, no. 2, pp. 36–50, 2012.
- [25] A. Elster, “BOLD Contrast Mechanism.” Recuperado de: <http://mriquestions.com/bold-contrast.html>. (Accedido: 22-Jan-2021).
- [26] A. Elster, “BOLD and Brain Activity.” Recuperado de: <http://mriquestions.com/does-boldbrain-activity.html>. (Accedido: 22-Jan-2021).
- [27] R. Buckner, “Event-Related fMRI and the Hemodynamic Response,” *Human Brain Mapping*, vol. 6, pp. 373–377, 1998.

- [28] K. Mullinger, S. Mayhew, A. Bagshwa, R. Bowtell, and S. Francis, “Poststimulus undershoots in cerebral blood flow and BOLD fMRI responses are modulated by poststimulus neuronal activity,” *PNAS*, vol. 110, no. 33, pp. 13636–13641, 2013.
- [29] M. van den Heuvel and H. Hulshoff, “Exploring the brain network: a review on resting-state fmri functional connectivity,” *European Neuropsychopharmacology*, vol. 20, no. 8, pp. 519–534, 2010.
- [30] M. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon, “Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, no. 1, pp. 253–258, 2003.
- [31] R. Buckner and J. Vincent, “Unrest at rest: Default activity and spontaneous network correlations,” *NeuroImage*, vol. 37, no. 4, pp. 1091–1096, 2007.
- [32] K. Smitha, K. Akhil, K. Arun, P. Rajesh, B. Thomas, T. Kapilamoorthy, and C. Kesavadas, “Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks,” *The Neuroradiology Journal*, vol. 30, no. 4, pp. 305–317, 2017.
- [33] H. Lu, Z. Wang, E. Tong, L. Williams, G. Zaharchuk, M. Zeineh, A. Goldstein-Piekarski, T. Ball, C. Liao, and M. Wintermark, “Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know,” *American Journal of Neuroradiology*, 2018.
- [34] T. Fortoul van Der Goes, *Histología y biología celular*. McGraw-Hill, 2013.
- [35] R. Splittgerber, *Neuroanatomía Clínica*. Wolters Kluwer, 2019.
- [36] O. Mecarelli, *Clinical EEG*. Springer International Publishing, 2019.
- [37] K. E. Barrett, B. S. M, S. Boitano, and H. L. Brooks, *Ganong, Fisiología Médica*. McGraw Hill, 2010.
- [38] K. L. Moore, A. F. Dailey, and A. M. Agur, *Anatomía con orientación clínica*. Wolters Kluwer, 2013.
- [39] H. Curtis, S. Barnes, A. Schnek, and A. Massarini, *Biología*. Editorial Médica Panamericana, 2009.
- [40] D. Haines, *Neuroanatomy: an atlas of structures, sections, and systems*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- [41] P. Kim. Recuperado de: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/lobes-of-the-brain>. (accedido: 22-Mar-2021).

- [42] L. Puelles López, S. Martínez Pérez, and M. Martínez de la Torre, Neuroanatomía. Editorial Médica Panamericana, 2008.
- [43] J. Hennig, “Hypothalamus,” in International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (N. J. Smelser and P. B. Baltes, eds.), pp. 7113–7118, Oxford: Pergamon, 2001.
- [44] D. Haines, Neuroanatomy in clinical context: an atlas of structures, sections, systems, and syndromes. Wolters Kluwer Health, 2015.
- [45] L. Pang, “Hallucinations experienced by visually impaired: Charles bonnet syndrome,” Optometry and Vision Science, vol. 93, no. 12, pp. 1466–1478, 2016.
- [46] P. Kim. Recuperado de: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/brodmann-areas>. (accedido: 22-Mar-2021).
- [47] J. Nolte, The human brain: an introduction to its functional anatomy. Elsevier, 2009.
- [48] C. N. R and M. A. Birkett, Physiology of Behavior. Pearson, 2013.
- [49] M. J. Aminoff, Electrodiagnosis in Clinical Neurology. Elsevier, 2012.
- [50] P. Olejniczak, “Neurophysiologic Basis of EEG,” Journal of Clinical Neurophysiology, vol. 23, no. 3, pp. 186–189, 2006.
- [51] C. Del Aguila, Electromedicina. Editorial Hispano Americana, 1994.
- [52] J. Toro Gómez, M. Yepes Sanz, and E. Palacios Sánchez, Neurología. Editorial Manual Moderno, 2010.
- [53] E. St. Louis, L. Frey, J. Britton, J. Hopp, P. Korb, M. Koubeissi, W. Lievens, and E. Pestana-Knight, Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants. American Epilepsy Society, 2016.
- [54] J. Acharya, A. Hani, J. Cheek, P. Thirumala, and T. Tsuchida, “American clinical neurophysiology society guideline 2: Guidelines for standard electrode position nomenclature,” Journal of Clinical Neurophysiology, vol. 33, no. 4, pp. 308–311, 2016.
- [55] R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzmanoglou, A. Bogacz, H. Cross, C. Elger, J. Engel, L. Forsgren, J. French, M. Glynn, D. Hesdorffer, B. Lee, G. Mathern, S. Moshé, E. Perucca, I. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe, and S. Wiebe, “Ilae official report: A practical clinical definition of epilepsy,” Epilepsia, vol. 55, no. 4, pp. 475–482, 2014.
- [56] R. S. Fisher, W. v. E. Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee, and J. Engel, “Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the international league against epilepsy (ilae) and the international bureau for epilepsy (ibe),” Epilepsia, vol. 46, no. 4, pp. 470–472, 2005.

- [57] S. D. Shorvon, “The etiologic classification of epilepsy: Etiologic classification of epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 52, no. 6, pp. 1052–1057, 2011.
- [58] LACE - Liga Argentina Contra la Epilepsia. Recuperado de: <http://www.lace.org.ar/>. (accedido: 01-Abr-2021).
- [59] ILAE - International League Against Epilepsy. Recuperado de: <https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy/epilepsy-classification-groupoverview.html>. (accedido: 02-Abr-2021).
- [60] M. P. Richardson, “Epilepsy and surgical mapping,” *British Medical Bulletin*, vol. 65, no. 1, pp. 179–192, 2003.
- [61] M. Zijlmans, W. Zweiphenning, and N. Van Klink, “Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery,” *Nature Reviews Neurology*, vol. 15, no. 10, pp. 594–606, 2019.
- [62] B. Mouthaan, M. Rados, P. Barsi, P. Boon, D. Carmichael, E. Carrette, D. Craiu, H. Cross, B. Diehl, P. Dimova, D. Fabo, S. Francione, and K. Braun, “Current use of imaging and electromagnetic source localization procedures in epilepsy surgery centers across europe,” *Epilepsia*, vol. 57, no. 5, pp. 770–776, 2016.
- [63] O. David, T. Blauwblomme, A. Job, S. Chabardes, D. Hoffmann, L. Minotti, and P. Kahane, “Imaging the seizure onset zone with stereo-electroencephalography,” *Brain*, vol. 134, no. 10, pp. 2898–2911, 2011.
- [64] P. Van Mierlo, E. Carrette, H. Hallez, R. Raedt, A. Meurs, S. Vandenberghe, D. Van Roost, P. Boon, S. Staelens, and K. Vonck, “Ictal-onset localization through connectivity analysis of intracranial eeg signals in patients with refractory epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 54, no. 8, pp. 1409–1418, 2013.
- [65] O. Grinenko, J. Li, J. Mosher, I. Wang, J. Bulacio, J. Gonzalez, D. Nair, I. Najm, R. LEahy, and P. Chauvel, “A fingerprint of the epileptogenic zone in human epilepsies,” *Brain*, vol. 141, no. 1, pp. 117–131, 2018.
- [66] M. Zijlmans, G. Huiskamp, M. Hersevoort, J. Seppendwoolde, A. Van Huffelen, and F. Leijten, “Eeg-fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery,” *Brain*, vol. 130, no. 9, pp. 2343–2353, 2007.
- [67] H. M. Khoo, Y. Hao, N. Von Ellenrieder, N. Zazubovits, J. Hall, A. Olivier, F. Dubeau, and J. Gotman, “The hemodynamic response to interictal epileptic discharges localizes the seizure-onset zone,” *Epilepsia*, vol. 58, no. 5, pp. 811–823, 2017.

- [68] A. Coan, U. Chaudhary, F. Grouiller, B. Campos, S. Perani, A. De Ciantis, S. Vulliemoz, B. Diehl, G. Beltramini, D. Carmichael, R. Thornton, R. Covolan, F. Cendes, and L. Lemieux, “Eeg-fmri in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy,” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 87, no. 6, pp. 642–649, 2016.
- [69] D. An, F. Fahoum, J. Hall, A. Olivier, J. Gotman, and F. Dubeau, “Electroencephalography/functional magnetic resonance imaging responses help predict surgical outcome in focal epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 54, no. 12, pp. 2184–2194, 2013.
- [70] D. An, F. Fahoum, J. Hall, A. Olivier, J. Gotman, and F. Dubeau, “Electroencephalography/functional magnetic resonance imaging responses help predict surgical outcome in focal epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 54, no. 12, pp. 2184–2194, 2013.
- [71] R. Constable, D. Scheinost, E. Finn, X. Shen, M. Hampson, F. Winstanley, D. Spencer, and X. Papademetris, “Potential use and challenges of functional connectivity mapping in intractable epilepsy,” *Frontiers in Neurology*, vol. 4, no. s/d, p. s/d, 2013.
- [72] s/d, “3D Slicer image computing platform.” Recuperado de: <https://slicer.org/>. (Accedido: 25-Jun-2021).
- [73] s/d, “Introduction - Brainstorm.” Recuperado de: <https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/>. (Accedido: 25-Jun-2021).
- [74] s/d, “Encefalógrafo ATI Tablet 25 ch.” Recuperado de: <https://www.ati-medical.com/productos/encefalografo-ati-tablet-25-ch/>. (Accedido: 07-Jul-2021).
- [75] A. Elster, “PROPELLER/BLADE.” Recuperado de: <http://mriquestions.com/propellerblade.html>. (Accedido: 22-Aug-2021).
- [76] M. Jenkinson, C. Beckmann, T. Behrens, M. Woolrich, and S. Smith, “Fsl,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 782–790, 2012.
- [77] s/d, “CONN Toolbox.” Recuperado de: <https://web.conn-toolbox.org/>. (Accedido: 13-Ago-2021).
- [78] s/d, “CAT: A Computational Anatomy Toolbox for SPM.” Recuperado de: <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>. (Accedido: 13-Ago-2021).
- [79] s/d, “SPM12 Software - Statistical Parametric Mapping.” Recuperado de: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>. (Accedido: 13-Ago-2021).
- [80] s/d, “OpenNeuro.” Recuperado de: <https://openneuro.org/>. (Accedido: 13-Ago-2021).
- [81] s/d, “Slicer Diffusion MRI.” Recuperado de: <https://spujol.github.io/SlicerDiffusionMRITutorial/>. (Accedido: 13-Ago-2021).

- [82] A. Tristán-Vega, S. Aja, and C. Westin, “Least squares for diffusion tensor estimation revisited: Propagation of uncertainty with rician and non-rician signals,” NeuroImage, vol. 59, no. 4, pp. 4032–4043, 2012.
- [83] L. Griffanti, “MELODIC.” Recuperado de: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MELODIC>. (Accedido: 14-Ago-2021).
- [84] C. Gaser, R. Dahnke, *et al.*, “Cat-a computational anatomy toolbox for the analysis of structural mri data,” Hbm, vol. 2016, pp. 336–348, 2016.
- [85] T. Behrens, H. Berg, S. Jbabdi, M. Rushworth, and M. Woolrich, “Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain?,” NeuroImage, vol. 34, pp. 144–155, 2007.
- [86] s/d, “CONN toolbox - Preprocessing pipeline.” Recuperado de: <https://web.conn-toolbox.org/fmri-methods/preprocessing-pipeline>. (Accedido: 17-Ago-2021).
- [87] s/d, “CONN toolbox - Denoising pipeline.” Recuperado de: <https://web.conn-toolbox.org/fmri-methods/denoising-pipeline>. (Accedido: 17-Ago-2021).
- [88] J. Crawford and D. Howell, “Comparing an individual’s test score against norms derived from small samples,” The Clinical Neuropsychologist, vol. 12, pp. 482–486, 2012.
- [89] s/d, “Brain Connectivity Toolbox.” Recuperado de: <https://sites.google.com/site/bctnet/Home>. (Accedido: 22-Ago-2021).
- [90] s/d, “List of measures - Brain Connectivity Toolbox.” Recuperado de: <https://sites.google.com/site/bctnet/measures/list>. (Accedido: 22-Ago-2021).

# **Apéndices**



## **A. Material suplementario**

Junto con el informe que aquí se expone se entrega material suplementario que puede ser consultado en el Instituto de Bioingeniería, en el Laboratorio de Electrónica de la Facultad de Ingeniería y en la Biblioteca Central de la Universidad de Mendoza. En un DVD con el nombre del trabajo final, se encuentra disponible el siguiente contenido:

- Informe del trabajo final en formato PDF,
- Presentación en formato PDF,
- Scripts y códigos en formato TXT.