



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Medicina

Grado en Ingeniería Biomédica

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

Análisis del estudio de la migraña con resonancia magnética mediante medidas avanzadas y técnicas de inteligencia artificial

AUTOR:

**Alejandro Lorenzo Martín**

TUTOR:

**Santiago Aja Fernández**

Departamento de Teoría de la Señal, Comunicaciones e Ingeniería Telemática (TSCIT)

Curso: 2022-2023



---

**TÍTULO:**

Mejora del análisis de la migraña con resonancia magnética mediante medidas avanzadas y técnicas de inteligencia artificial

**TITLE:**

Improving MRI migraine analysis using advanced measurements and artificial intelligence techniques

**AUTOR:**

D. Alejandro Lorenzo Martín

**TUTORES:**

D. Santiago Aja Fernández

**DEPARTAMENTOS:**

Departamento de Teoría de la Señal, Comunicaciones e Ingeniería Telemática (TSCIT)

---

**TRIBUNAL**

---

**PRESIDENTE:**

D. Santiago Aja Fernández

**SECRETARIO:**

D. Antonio Tristán Vega

**VOCAL:**

D. Rodrigo de Luis García

**SUPLENTE:**

Dña. Rosa María Menchón Lara

**SUPLENTE:**

D. Miguel Ángel Martín Fernández

---

---

**FECHA:**

---

# Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que forman parte del Laboratorio de Procesado de Imagen de la Universidad de Valladolid, por su estupenda hospitalidad en mi periodo de prácticas y durante el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado. En concreto, me gustaría agradecer la ayuda y orientación a mi tutor Santiago Aja, ya que gracias a sus directrices y atención he podido superar este reto.

Por otro lado, también quiero agradecer a mi familia, amigos y Alejandra el apoyo incondicional desde el inicio de esta andadura en el mundo de la Ingeniería Biomédica, sobre todo en los momentos más duros.

Gracias de corazón a todos.

# Resumen

La resonancia magnética de difusión forma parte de las modalidades de imagen médica más útil tanto en el pronóstico como diagnóstico de las patologías neurológicas más complejas actualmente en el mundo de la medicina. Constituye también un elemento fundamental en el tratamiento de estas enfermedades, gracias a su capacidad de visualización de las fibras nerviosas que componen la sustancia blanca del cerebro. Sin embargo, unos de los principales desafíos que posee la resonancia magnética de difusión es que necesita una gran cantidad de datos para la creación de modelos complejos de procesamiento de imágenes que interpreten y representen la información microestructural cerebral necesaria para la caracterización de la sustancia blanca.

Actualmente, el procesamiento de imágenes de difusión más empleado es el modelo tensorial, basado en un modelo Gaussiano que proporciona los descriptores más comunes para llevar a cabo estudios estadísticos en la comparación de grupos de interés en patologías neurológicas. En este Trabajo de Fin de Grado se hace una exhaustiva investigación sobre dos corrientes muy concretas con el objetivo de resolver el reto de conseguir un mayor número de datos de difusión reduciendo el tiempo de escáner y mejorando la práctica clínica: un modelo alternativo al tensorial denominado AMURA; y un método de inteligencia artificial basado en la interpolación espacial para la generación de nuevos datos. A través de estas dos vertientes, este trabajo busca mejorar la capacidad de encontrar diferencias significativas en enfermedades con diagnóstico y tratamiento con gran incertidumbre, como es la migraña.

Para conseguir el reto se usa una base de datos de 100 pacientes, divididos en 50 crónicos y 50 episódicos. El conjunto de datos utilizado en este estudio consta de tres tipos diferentes: datos de 61 direcciones de gradiente; datos de 21 direcciones de gradiente; y datos de 61 direcciones de gradiente sintéticas gracias al método de inteligencia artificial mencionado. Sobre estos datos se realiza un análisis por ROIs en 48 regiones cerebrales, identificadas mediante un atlas específico. En este análisis se emplea un ANOVA sobre el cálculo realizado previamente con los descriptores DTI (FA, MD, AD) y AMURA (RTOP, RTAP, RTPP, APA, qMSD).

Finalmente se evalúa, a través de dos grandes tablas de resultados, la capacidad de estas dos corrientes analizadas para aumentar los datos de difusión de forma eficiente y su competencia en términos estadísticos para discernir diferencias entre pacientes crónicos y episódicos, en comparación con el modelo tensorial.

## Palabras clave

Resonancia Magnética, Difusión, Machine Learning, Aprendizaje no supervisado, DTI, AMURA, Migraña

# Abstract

Diffusion MRI is one of the most useful medical imaging modalities for both prognosis and diagnosis of the most complex neurological pathologies in the medical world today. It is also a fundamental element in the treatment of these diseases, thanks to its ability to visualise the nerve fibres that make up the white matter of the brain. However, one of the main challenges of diffusion MRI is that it requires a large amount of data for the creation of complex image processing models that interpret and represent the brain microstructural information necessary for the characterisation of the white matter.

Currently, the most commonly used diffusion image processing is the tensor model, based on a Gaussian model that provides the most common descriptors to carry out statistical studies in the comparison of groups of interest in neurological pathologies. In this Final Degree Project, an exhaustive research is carried out on two very specific trends with the aim of solving the challenge of obtaining a greater number of diffusion data, reducing scanning time and improving clinical practice: an alternative model to the tensor model called AMURA; and an artificial intelligence method based on spatial interpolation for the generation of new data. Through these two aspects, this work seeks to improve the ability to find significant differences in diseases with diagnosis and treatment with great uncertainty, such as migraine.

To achieve the challenge, a database of 100 patients is used, divided into 50 chronic and 50 episodic. The dataset used in this study consists of three different types of data: data from 61 gradient directions; data from 21 gradient directions; and data from 61 synthetic gradient directions thanks to the aforementioned artificial intelligence method. On these data, an analysis by ROIs is performed on 48 brain regions, identified by means of a specific atlas. In this analysis, an ANOVA is used on the calculation previously carried out with the DTI (FA, MD, AD) and AMURA (RTOP, RTAP, RTPP, APA, qMSD) descriptors.

Finally, the ability of these two analysed streams to efficiently augment the diffusion data and their statistical competence to discern differences between chronic and episodic patients, as compared to the tensor model, are evaluated through two large tables of results.

## Keywords

Magnetic Resonance Imaging, Diffusion, Machine Learning, Unsupervised Learning, DTI, AMURA, Migraine

# Índice de contenidos

<b>Agradecimientos</b>	<b>4</b>
<b>Resumen</b>	<b>5</b>
Palabras clave	5
<b>Abstract</b>	<b>6</b>
Keywords	6
<b>Índice de contenidos</b>	<b>7</b>
<b>Capítulo 1</b>	<b>10</b>
<b>Introducción</b>	<b>10</b>
1.1. Motivación	10
1.2. Objetivos e Hipótesis	11
1.3. Estructura de la memoria	13
<b>Capítulo 2</b>	<b>15</b>
<b>Estado del arte</b>	<b>15</b>
<b>2.1. Resonancia magnética</b>	<b>15</b>
2.1.1. Fundamentos teóricos previos	15
2.1.2. Principios físicos	16
2.1.3. Obtención de imágenes por resonancia magnética	17
2.1.4. Imagen de resonancia magnética de difusión	18
2.1.5. Diffusion Tensor Imaging (DTI)	20
<b>2.2. Migraña</b>	<b>25</b>
2.2.1. Epidemiología	26
2.2.2. Ciclo de la migraña	26
2.2.3. Fisiopatología	27
2.2.4. Diagnóstico y Neuroimagen	28
2.1.5. Tratamiento	28
<b>2.3. Métodos para la comparación de grupos de interés en estudios de resonancia magnética y estudios de neuroimagen</b>	<b>29</b>
2.3.1. Análisis de sustancia blanca	29
2.3.2. Conectómica	30
2.3.3. Estudios de neuroimagen en migraña	31
<b>Capítulo 3.</b>	<b>34</b>
<b>Materiales y métodos</b>	<b>34</b>
<b>3.1. Base de datos</b>	<b>34</b>
3.1.1. Selección de sujetos	34
3.1.2. Adquisición	34
3.1.3. Sobremuestreo angular en <i>Difussion MRI: HEMI-HEX in q-space</i>	36
<b>3.2. Metodología</b>	<b>37</b>
3.2.1. Diffusion MRI Processing	38
3.2.2. Análisis por ROIs (Regions of Interest)	40

3.2.3.	AMURA	41
3.2.4.	Estructura del experimento	42
<b>Capítulo 4.</b>		<b>44</b>
<b>Resultados</b>		<b>44</b>
4.1.	Modelo tensorial	44
4.2.	Modelo alternativo: AMURA	46
<b>Capítulo 5.</b>		<b>51</b>
<b>Discusión</b>		<b>51</b>
5.1.	Interpolación espacial <i>Hemi-Hex &amp; DTI</i>	51
5.2.	AMURA	53
5.3.	Inteligencia artificial & AMURA	54
<b>Capítulo 6.</b>		<b>57</b>
<b>Conclusiones y líneas futuras</b>		<b>57</b>
6.1.	Contribuciones del trabajo	57
6.2.	Conclusiones principales	58
6.3.	Líneas futuras de investigación	59
<b>Bibliografía</b>		<b>61</b>



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Motivación

En la actualidad, la medicina y la ingeniería comparten una estrecha y crucial relación. Existe una colaboración conjunta y multidisciplinar, sobre todo en tema de obtención, gestión y análisis de datos, que permite explorar nuevas vías de diagnóstico y tratamiento con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente. La ingeniería se ha convertido en las últimas décadas en una herramienta esencial en la diagnosis y los procedimientos médicos más complejos, como es el caso de las patologías neurológicas.

Uno de los avances más notorios, es el procesado de imágenes de médicas. Este campo, ha permitido reducir la incertidumbre que produce la visualización directa de este tipo de pruebas médicas en la detección de enfermedades. En concreto, el procesado de imágenes médicas permite obtener mediciones cuantitativas y cualitativas a partir de adquisiciones donde se analizan posibles biomarcadores que proporcionan características biológicas objetivas, reduciendo la subjetividad y aumentando la precisión en los diagnósticos. Un ejemplo claro de esto se produce con la migraña, ya que se trata de una patología que presenta pocos indicios visuales y los pacientes no presentan claras alteraciones en pruebas como la electroencefalografía o la resonancia magnética. Todo ello en comparación con otras patologías como el ictus isquémico o la epilepsia.

Para paliar esta situación, últimamente ha aumentado mucho la tendencia de uso de una modalidad de imagen médica, sobre todo en las patologías neurológicas, como es la DMRI (*Diffusion Magnetic Resonance Imaging*) Esta técnica permite analizar la difusión de las moléculas de agua en los tejidos in vivo de forma que, preferencialmente, posibilita el análisis de la conectividad cerebral, ya que la difusión se alinea perfectamente con las fibras nerviosas de la sustancia blanca. En especial, una técnica específica para el análisis de la difusión de agua en el cerebro es el modelo tensorial o DTI (*Diffusion Tensor Imaging*). En este modelo se obtiene una matriz semidefinida positiva en cada vóxel de la imagen que describe la magnitud y la orientación de la difusión de agua en diferentes orientaciones, proporcionando información sobre la orientación de las fibras nerviosas. También es importante recalcar que la técnica DTI presenta ciertas limitaciones. Su resolución espacial es aceptable, aunque limitada debido al empleo de un modelo Gaussiano que dificulta la detección de anisotropía compleja, impidiendo así la identificación de regiones con intersección de fibras. Además, la presencia de artefactos de movimiento puede contaminar los datos, disminuyendo la precisión en la detección de patologías complejas.

Sin embargo, el principal desafío que presenta la modalidad de resonancia de difusión es la necesidad de una gran cantidad de datos para mejorar su capacidad de análisis. Es por ello por lo

que, las limitaciones previamente mencionadas asociadas al modelo tensorial o DTI pueden solventarse mediante una estrategia clara: aumentar la cantidad de datos disponibles. Este enfoque podría derivar en la construcción y aplicación de modelos de difusión más avanzados con la capacidad de identificar regiones de anisotropía con mayor complejidad. No obstante, esto constituye un gran reto en la actualidad, debido a que una mayor recopilación de datos de difusión se traduce inevitablemente en un mayor tiempo de adquisición, y por lo tanto un mayor tiempo de escáner. Esto resulta incompatible con la práctica clínica ya que se establece como un impedimento para la comodidad del paciente. Para abordar este desafío de requerir una mayor cantidad de datos, actualmente se barajan dos posibilidades: optar por medidas que necesiten menos datos para su obtención; usar la inteligencia artificial para conseguir interpolar los datos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, a lo largo de este trabajo se expondrán nuevas posibilidades de mejora de las actuales medidas para aumentar la capacidad de encontrar diferencias significativas entre grupos de pacientes de migraña, con el fin de poder detectar cambios microestructurales en el tejido cerebral. En primer lugar, se explorará y revisarán las técnicas más utilizadas en resonancia magnética de difusión para evaluar las propiedades estructurales del cerebro de pacientes con migraña, prestando especial atención a los dos principales tipos de pacientes: crónicos y episódicos. En segundo lugar, se propondrán modelos alternativos al modelo tensorial, así como novedosas técnicas de mejora de datos con inteligencia artificial, que permitan aumentar los datos y mejorar su calidad.

En definitiva, este trabajo proporciona una amplia y renovada visión sobre la unión de las dos filosofías para obtener medidas avanzadas en la resonancia magnética de difusión, planteadas en los párrafos anteriores: medidas obtenidas con menos datos; uso de inteligencia artificial para interpolar datos. Estos enfoques buscan conseguir una mayor capacidad de encontrar diferencias significativas en patologías que presentan una elevada incertidumbre dentro de la investigación, como es el caso de la migraña.

## 1.2. Objetivos e Hipótesis

Como se ha detallado en la sección anterior, el gran desafío que afronta la modalidad de difusión en la actualidad es la necesidad de una gran cantidad de datos para obtener medidas que permitan, de forma cuantitativa, detectar estructuras de anisotropía complejas y obtener resultados significativos en la investigación de patologías neurológicas con fisiopatologías desconocidas o inciertas en los exámenes médicos convencionales. La incompatibilidad entre el aumento del tiempo de escaneo y la práctica clínica, genera que se investiguen nuevas técnicas para conseguir mejorar y/o aumentar los datos. A lo largo de este trabajo se expone la unión de dos posibilidades, como son la inteligencia artificial y los modelos avanzados con menos datos, que buscan mejorar la capacidad de análisis del modelo tensorial mayoritariamente empleado en los estudios de difusión.

Por consiguiente, la hipótesis que se plantea en este estudio, postula que la implementación de un procesado avanzado de imagen que combina la interpolación de datos y la obtención de nuevos descriptores con un número reducido de datos puede demostrar mejoras sustanciales en la detección de cambios microestructurales en la materia blanca cerebral sin la obligación de

aumentar los tiempos adquisición en la práctica clínica. Se espera que, con esta esta estrategia, los resultados conduzcan a una mejora en la sensibilidad en la identificación de diferencias significativas entre grupos de interés, en este caso, pacientes con migraña crónica y episódica.

Una vez, puntualizado el contexto, la motivación e hipótesis del trabajo, el principal objetivo de este estudio es investigar nuevas medidas de difusión más avanzadas capaces de conseguir superar las principales aptitudes del modelo tensorial convencional. Esto se llevará a cabo sin la necesidad de recopilar una gran cantidad de datos, lo cual constituye el desafío fundamental. En concreto, se investigarán modelos alternativos con nuevos descriptores como es AMURA (*Apparent Measures Using Reduced Acquisitions*), y también la técnica de inteligencia artificial conocida como submuestreo *Hemi-Hex* para conseguir la interpolación de datos. En este estudio, vamos a tratar de unir ambas filosofías frente al reto planteado.

Debido a que esto es un Trabajo de Fin de Grado, al abordar su realización se pueden considerar dos clases de objetivos: objetivos de la investigación; objetivos de formación.

Los objetivos de la investigación que se proponen son los siguientes:

1. Evaluar el efecto de las medidas avanzadas basadas en AMURA, y analizar si suponen una ventaja cualitativa sobre las técnicas basadas en el modelo DTI. Si bien esto ya se ha probado en una publicación que se mencionará más adelante, para este caso se va a usar la base de datos normalizada que se utilizó en el *Challenge QuaD22* en (Aja-Fernández et al., 2023).
2. Validar si el uso de las técnicas de DL (*Deep Learning*) basadas en el método de interpolación espacial *Hemi-Hex* suponen una ventaja cuando se usan en conjunto con AMURA. La validación se llevará a cabo en datos de pacientes con migraña, episódicos y crónicos.
3. Extraer conclusiones y líneas futuras sobre un mayor enfoque de la investigación biomédica en la unión de posibles nuevos modelos alternativos y técnicas de inteligencia artificial para conseguir aumentar la cantidad de datos y disminuir el tiempo de escáner, lo que contribuirá a hacer más cómoda la aplicación clínica de la resonancia magnética de difusión.

Por otro lado, los objetivos de formación que se proponen son los siguientes:

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre los principales modelos de difusión, además de analizar los enfoques predominantes en la actualidad para la comparación de grupos de interés en investigaciones relacionadas con la migraña a través de técnicas de resonancia magnética y neuroimagen.
2. Comprender y aplicar el modelo alternativo AMURA, tanto sus bases físicas como los principales descriptores o medidas avanzadas generadas a partir de un menor número de datos. (Aja-Fernández et al., 2020).

3. Comprender y aplicar la técnica de inteligencia artificial denominada submuestreo *Hemi-Hex* para la obtención de 61 gradientes sintéticos basada en la interpolación de datos, cuyo objetivo es el submuestreo angular de los datos obtenidos en difusión (Faiyaz et al., 2022).

Un objetivo complementario es analizar la relación que existe entre los descriptores del modelo tensorial y AMURA con su relevancia biológica como biomarcadores. Este propósito anexo al principal, pretende indagar en la forma en la que los descriptores mencionados pueden contribuir como indicadores de potenciales cambios microestructurales en el tejido cerebral, que pueden estar íntimamente relacionados con la condición fisiopatológica bajo estudio.

### 1.3. Estructura de la memoria

El presente trabajo se encuentra ordenado de la siguiente forma: en el primer capítulo, se ha introducido el contexto y la motivación de la problemática en la que va a consistir el trabajo, así como los objetivos e hipótesis planteados inicialmente para crear una estructura organizada del trabajo.

Seguidamente, en el segundo capítulo, se expone una revisión del estado del arte. En dicha revisión se tratan los fundamentos físicos en los que se apoya la obtención de imágenes por resonancia magnética, incluyendo una revisión específica sobre la modalidad principal del trabajo: la resonancia magnética de difusión. En este capítulo también se incluyen tanto la técnica de procesado DTI como los procedimientos convencionales para el procesado de las imágenes de difusión, donde se encuentra el modelo tensorial y las medidas escalares que se obtienen a partir de estos tensores. A lo largo de este capítulo también se incluye una descripción completa del modelo alternativo AMURA y sus descriptores. En último lugar, se agregan los principales métodos de comparación de grupos de interés en estudios de imagen por resonancia magnética, incluido el concepto de conectómica, y los estudios más recientes llevados a cabo en el campo de la neuroimagen en la enfermedad de la migraña.

En tercer lugar, en el capítulo tres, primero se expone una descripción de los datos utilizados para la parte experimental del trabajo, y también la explicación del método de interpolación espacial usado en (Faiyaz et al., n.d.) , que proporcionará los datos sintéticos del estudio. En este capítulo, se realiza una breve introducción a las herramientas *open-source* utilizadas y más típicas para neuroimagen, como son FSL y MrTrix, y también se desarrolla la técnica de comparación TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) paso a paso como parte del procesado de DTI para el posterior análisis estadístico.

En el cuarto y quinto capítulo, se incluyen los resultados obtenidos en el estudio y la discusión de dichos resultados, respectivamente. Se muestran las tablas de p-valores obtenidos para las medidas escalares y AMURA en 48 regiones cerebrales, y para los tres tipos de datos que se abarcan. Por otro lado, en la discusión se plantean una serie de escenarios de hipótesis correspondientes a los resultados obtenidos, que responden a la pregunta de investigación planteada y descrita en la parte superior.

En último lugar, en el apartado de conclusiones y líneas futuras, se incluyen las principales aportaciones del trabajo, que van a hacer referencia a los objetivos marcados desde el inicio de dicho trabajo, así como posibles líneas futuras de investigación sobre el compromiso actual que existe entre la obtención de biomarcadores descriptivos y el coste del tiempo de adquisición de grandes cantidades de datos.

# Capítulo 2

## Estado del arte

En este capítulo se van a exponer los principios físicos esenciales de la resonancia magnética de difusión, así como del modelo tensorial y del modelo alternativo AMURA. También se expone el marco teórico principal de la enfermedad utilizada en este estudio, la migraña, para llevar a cabo el desafío planteado y los métodos más actuales de comparación de grupos de interés en estudios de resonancia y neuroimagen de la patología.

### 2.1. Resonancia magnética

En este trabajo se pretende explorar una técnica de inteligencia artificial que posibilite obtener medidas avanzadas que permitan detectar cambios estructurales en el cerebro de pacientes con migraña mediante la resonancia magnética de difusión. Para ello, en este capítulo se abordarán los conceptos necesarios para poder interpretar el fenómeno físico de la resonancia magnética nuclear y los métodos para la adquisición de imágenes médicas. Todo ello posibilitará el entendimiento de las bases fundamentales de la resonancia magnética de difusión, a partir de la cual en capítulos posteriores se analizarán los resultados obtenidos gracias a las medidas avanzadas mencionadas y su relevancia en el estudio de comparación por grupos.

#### 2.1.1. Fundamentos teóricos previos

La imagen por resonancia magnética (MRI) es un procedimiento relativamente actual e innovador que permite apreciar contrastes notables entre los distintos tejidos blandos que forman el organismo (Cohen, 2006).

Una de las particularidades de esta modalidad de imagen médica es que no emplea radiación ionizante para la adquisición de imágenes médicas ya que se fundamenta en el fenómeno físico de la resonancia magnética nuclear, el cual fue descubierto en 1946 por Bloch y Purcell (Bloch, 1946) (Purcell, 1946). La base fundamental de la resonancia magnética es la absorción de energía electromagnética por los núcleos atómicos que forman los tejidos bajo un campo magnético estático, que denominaremos  $\vec{\beta}_0$ , tras la excitación de estos con otro campo magnético inducido mediante radiofrecuencia, que denominaremos  $\vec{\beta}_1$ , oscilando a una frecuencia determinada.

Además, mediante el ajuste de distintos parámetros de adquisición es posible observar distintas características del tejido observado como, por ejemplo, los movimientos moleculares, que son la base de la resonancia magnética de difusión.

## 2.1.2. Principios físicos

Las características magnéticas que presentan los componentes se deben principalmente fenómeno físico cuántico conocido como espín nuclear, que desde un enfoque clásico puede interpretarse como una rotación física. El espín nuclear se refiere al momento angular o momento magnético que presentan los protones, electrones o neutrones. Este momento angular, que denominaremos  $\vec{J}$ , existirá siempre y cuando el número de protones de un átomo sea impar, esto hará que dicho átomo adquiera un excedente de cargas positivas y provocando que el átomo rote de forma constante como una peonza. Por tanto, para el principio físico de la resonancia magnética nuclear, serán estos átomos los que tengan especial relevancia.

Más concretamente, dentro del uso hospitalario, el átomo con mayor relevancia para la adquisición de imágenes es el núcleo de hidrógeno. El núcleo de hidrógeno se caracteriza por poseer un espín no nulo que le confiere la creación de un momento magnético en torno a él, que denominaremos  $\vec{\mu}$ , semejante al de un dipolo (E. L. Hahn, 1950).

Entrando más en detalle, cuando existe un conjunto de núcleos atómicos con espines del mismo tipo, en ausencia de campo magnético externo, los átomos se orientan aleatoriamente y se anulan entre sí por tanto el campo magnético neto es nulo. Sin embargo, cuando están sometidos a un campo magnético externo estático,  $\vec{\beta}_0$ , los espines se alinean con la dirección de dicho campo generando una magnetización, que denominaremos  $\vec{M}$ , paralela a la dirección de  $\vec{\beta}_0$ . Esta dirección, por convenio, suele ser el eje Z. Una representación del proceso puede verse en la *Ilustración 1*.

El momento magnético de cada espín oscila a una frecuencia de resonancia, que denominaremos  $\omega_0$ , y que viene definido por la siguiente ecuación:

$$\omega_0 = \gamma \cdot \vec{\beta}_0 \quad (2.1)$$

En la cual  $\gamma$ , representa la constante giromagnética, que varía en función de las propiedades del núcleo atómico tomando valores distintos.

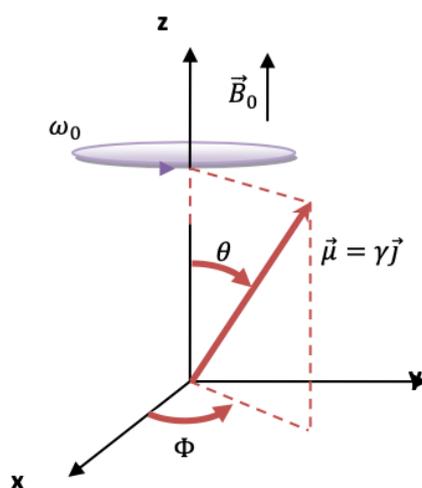


Ilustración 1 - Desplazamiento del momento magnético del espín.

Volviendo al vector de magnetización  $\vec{M}$ , solo tendrá una única componente, la longitudinal, que será  $M_z$ , debido a que es paralelo al campo magnético externo  $\vec{\beta}_0$ . En este punto, se introduce un pulso de radiofrecuencia, que denominaremos  $\vec{\beta}_1(t)$ , oscilando a la frecuencia de Larmor, que hará que los núcleos se alineen con el campo magnético introducido y cambien de estado hacia uno de alta energía reduciéndose la componente de magnetización  $M_z$ . Y debido a este cambio, se produce una nueva coherencia de fase entre los espines de los núcleos atómicos generándose una magnetización en el plano XY, que denominaremos  $M_{xy}$ , y que rotará en torno al eje Z a la frecuencia de Larmor formando un ángulo  $\alpha$  respecto a  $\vec{\beta}_0$ .

Por último, se dará lugar el proceso conocido como relajación, donde los espines desprenden la energía capturada durante el pulso de radiofrecuencia  $\vec{\beta}_1(t)$ , y se disponen de nuevo paralelos al campo  $\vec{\beta}_0$ . En esta situación, se puede recoger la energía desprendida por dichos espines, que se denomina señal de resonancia, a través de bobinas en las que la energía electromagnética inducirá cierto voltaje.

### 2.1.3. Obtención de imágenes por resonancia magnética

Existen tres elementos normalmente en los sistemas de resonancia magnética claves para la obtención de imágenes: el imán, que va a producir el campo  $\vec{\beta}_0$ ; un sistema de radiofrecuencia, el cual va a producir el campo  $\vec{\beta}_1(t)$  a través de una serie de bobinas y además va a obtener la señal de resonancia; y también un conjunto de gradientes, el cual a su vez está formado por una serie de bobinas que van a permitir generar campos magnéticos alterables necesarios para poder encontrar y localizar espacialmente las señales recibidas.

En el proceso de obtención de imágenes en una resonancia magnética podemos destacar dos modelos de señales emitidas por el sistema: la señal de decaimiento inductivo libre (FID), y los ecos de radiofrecuencia. Por un lado, la señal FID se obtiene después de la aplicación de  $\vec{\beta}_1(t)$ , como respuesta al movimiento del momento magnético que recupera la alineación con el campo magnético externo principal  $\vec{\beta}_0$ , y que va a depender principalmente del número total de espines y de la uniformidad del campo magnético. Por otro lado, los ecos de radiofrecuencia se originan debido a la aplicación de dos pulsos de radiofrecuencia separados un tiempo determinado y se originan cuando los espines desfasados, gracias a ese segundo pulso, recuperan la coherencia de fase.

La producción de una imagen 3D implica la codificación espacial de la señal FID en cada una de las dimensiones espaciales, que se consigue a través de los gradientes mencionados en la parte superior. Estos gradientes, incluyen el gradiente de selección de cortes, el gradiente de codificación de fase y el gradiente de codificación de frecuencia. Dichos gradientes se usan, en términos generales, para seleccionar el corte en la dirección Z y la posición en las direcciones X e Y, respectivamente. Alternativamente, los gradientes de fase y frecuencia se pueden usar para codificar la posición tridimensional en lugar de solo los cortes bidimensionales, pudiendo obtener la información de las distintas componentes de los vóxeles que forman el volumen.

Además, la señal y el contraste que proporcionan cada tipo de tejido, dependen principalmente de tres propiedades adicionales. Estas propiedades son:

- La densidad de protones. Representa el número de protones por unidad de volumen y está relacionado con una intensa señal FID.
- La relajación longitudinal (T1). Representa el tiempo necesario para que los spines se alineen de nuevo con el campo magnético  $\vec{\beta}_0$  y se recupere la magnetización longitudinal.
- La relajación transversal (T2). Representa el tiempo necesario para que la señal FID decaiga y los espines se desfasen hasta desaparecer la magnetización transversal.

#### **2.1.4. Imagen de resonancia magnética de difusión**

Una de las modalidades más relevantes en la resonancia magnética, es la resonancia magnética de difusión. Esta permite captar y cuantificar el movimiento microscópico de moléculas de agua causado por la difusión. Además, se sitúa como una modalidad particularmente útil para evaluar la estructura y conectividad cerebral, permitiendo estudiar la integridad de la sustancia blanca. A lo largo de este se explorarán los conceptos fundamentales de la resonancia magnética de difusión, que facilitará las hipótesis planteadas sobre la conectividad cerebral para el estudio por grupos realizado.

El fenómeno de la difusión se basa en el movimiento térmico microscópico estocástico de las moléculas, conocido como movimiento browniano. En los 90, se descubrió que en algunas estructuras del organismo, como en el cerebro, se produce una difusión de las moléculas del agua con un característico orden (Moseley et al., 1990). Si no existen restricciones, las moléculas se difunden libremente de forma caótica y aleatoria debido a numerosas colisiones con el entorno, y dependiendo su desplazamiento medio de la difusividad del medio principalmente. En el movimiento browniano sin restricciones, la difusión libre de las moléculas hace que su localización a lo largo del tiempo siga una distribución gaussiana, y siendo el coeficiente de difusión constante (Jones Derek K., 2010).

En función de la zona del cuerpo que se realice el estudio, se puede encontrar una difusión isótropa o anisótropa. En el caso de este trabajo, se indagará en la materia blanca del cerebro, donde se produce una difusión anisótropa debido a que el movimiento de las moléculas de agua queda restringido por la orientación de las fibras axonales. Por lo que la dirección de mayor difusión será la que marque la dirección de las fibras, mientras que en la dirección perpendicular la difusión será menor (Campbell & Pike, 2019).

Como resultado de la obtención de los datos con la técnica de resonancia magnética de difusión, se consiguen volúmenes de datos denominados DWI (*Diffusion Weighted Imaging*), que contendrán la información de la difusión de las moléculas de agua.

Se utilizan gradientes de campo magnético que posibiliten la medición de la difusión en una determinada dirección. Esta aplicación de gradientes forma parte de una secuencia de pulsos

concreta y característica de esta modalidad conocida como PGSE (*Pulsed Gradient Spin Echo*). También se conoce como la secuencia de imágenes de Stejskal y Tanner, y que se fundamenta en el uso de un par de pulsos de gradiente bipolares después de la excitación y antes de la adquisición de datos de manera que la imagen se pondera a la difusión de los protones de las moléculas de agua.

Básicamente, la secuencia PGSE se postula como una variación de la secuencia SE (*Spin Echo*), donde en primer lugar se emplea un pulso de radiofrecuencia con un ángulo de 90 grados y se activa el gradiente de selección de cortes seguido del gradiente de selección de fase. A partir de esta secuencia de SE, en la PGSE se incorpora la aplicación de gradientes adicionales sensibilizadores de la difusión, mencionados anteriormente, en numerosas direcciones del espacio y donde el vector en el que se aplica cada gradiente sensible a la difusión es la dirección u orientación de la difusión, siendo la dirección de difusión un vector unitario. El primer gradiente aplicado provocará un cambio en la fase de magnetización, mientras que el segundo va a invertir el cambio de fase, de tal forma que las partículas de agua estacionarias se van a cancelar por ambos desfases y las partículas que se difunden por los movimientos brownianos durante el intervalo de tiempo entre ambos pulsos de gradiente se encontraran con un desfase aleatorio no nulo. Las zonas de difusión paralelas a la dirección del gradiente presentarán una mayor atenuación en la señal, por tanto, se representan de forma más oscurecida.

A partir de (Stejskal & Tanner, 1965) se puede extraer la intensidad de la señal ponderada por difusión en relación con una imagen sin ponderación por difusión, como se muestra en la *Ecuación 2.2*.

$$S = S_0 e^{-bD} \quad (2.2)$$

En esta ecuación encontramos varios parámetros relevantes:  $S$ , hace referencia a la intensidad medida tras aplicar el gradiente de difusión;  $S_0$ , hace referencia a la intensidad de la señal medida en ausencia de gradientes de difusión y lo denominaremos *baseline*;  $D$ , es el tensor de difusión; y  $b$  es el factor ponderación de difusión de LeBihan, que hace referencia a la secuencia de pulsos, la intensidad de los gradientes aplicados y las constantes físicas. Este factor viene descrito en la *Ecuación 2.3*.

$$b = \gamma^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) |g|^2 \quad (2.3)$$

Donde  $\gamma$  hace referencia a la constante giromagnética,  $|g|$  es la fuerza de los pulsos de gradiente,  $\delta$  es la duración de los pulsos, y  $\Delta$  es el intervalo de tiempo entre los pulsos aplicados. El valor de  $b$  va a determinar la contribución de la difusión a la imagen obtenida. También es importante destacar, que a medida que se aumenta el valor de  $b$ , el efecto de la difusión se hace más evidente y, como se explicaba anteriormente, los vóxeles de las zonas que presenten un mayor coeficiente de difusión muestran un aumento con respecto a las zonas bajas. Es por ello, que las imágenes con una mayor influencia de  $b$ , por su elevado valor, presentan una mayor atenuación y menor intensidad de la señal.

En resumen, la difusión en el cerebro se encuentra restringida a lo largo de la sustancia blanca, y presenta anisotropía que puede estar causada por las membranas axonales y la mielinización (Beaulieu, 2002). En los tejidos anisótropos, se pueden utilizar numerosas direcciones de difusión

para caracterizar las propiedades difusivas del tejido en cada una de esas direcciones, sin embargo, se suele recopilar una información difícil de visualizar. Por ello, uno de los modelos más utilizados de difusión anisotrópica es la imagen de tensor de difusión, en la cual se necesitan al menos seis direcciones de gradiente y se explica en detalle a continuación.

### 2.1.5. Diffusion Tensor Imaging (DTI)

La técnica DTI es una modalidad de la resonancia magnética de difusión que permite cuantificar la difusión del agua en los tejidos a través de un modelo Gaussiano. En dicho modelo, cada vóxel de los volúmenes adquiridos tiene definido un tensor de segundo orden a partir de la medición de la difusión en las distintas direcciones de gradiente utilizadas.

La magnitud que se obtiene en los cálculos en DTI se denomina coeficiente de difusión, que debido a las heterogeneidades de los tejidos puede ser variable según la dirección del gradiente. Es por ello, que se necesita el uso de tensores, capaces de describir la movilidad de las partículas. Por último, para poder definir el tensor de difusión es necesario, al menos, seis imágenes sensibilizadas con distintos gradientes y una imagen de referencia (*baseline*).

#### A) Tensores

El tensor de difusión va a representar la difusión en un espacio de tres dimensiones mediante una matriz de tamaño 3x3 y cuya representación se suele llevar a cabo mediante elipsoides.

En la zona cerebral, la difusión se puede describir mediante elipsoides que representan la magnitud y la dirección de la difusión en cada dirección. Estos elipsoides tienen ejes principales que coinciden con las direcciones del sistema de autovectores del tensor de difusión y señalan la orientación del eje de las fibras en el tejido cerebral. El tamaño del radio en cada dirección del elipsoide refleja la magnitud de la difusión en esa dirección específica. Cuando la forma del elipsoide se asemeja más a una esfera, indica una menor anisotropía en la difusión, lo que significa que la difusión es similar en todas las direcciones. Por el contrario, cuando el elipsoide tiene una forma más alargada, indica una mayor anisotropía, lo que implica que la difusión es más rápida en una dirección específica, coincidiendo con la dirección del eje de las fibras en el tejido cerebral. Esto se ve reflejado en la *Ilustración 2*.

El tensor de difusión va a estar compuesto por tres autovectores ortogonales y tres autovalores positivos, donde el mayor de los autovectores va a señalar la dirección principal de difusión representada en el elipsoide. Por otro lado, los autovalores van a indicar la varianza del proceso aleatorio a largo de las direcciones marcadas por los autovectores (Basser et al., 1994).

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (2.4)$$

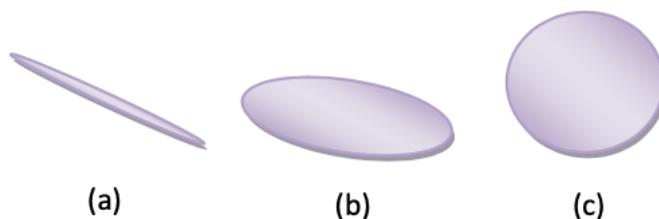


Ilustración 2 - Representación de los tensores de difusión. (a) LINEAL; (b) PLANO; (c) ISÓTROPO.

Al ser simétrico, sólo presenta seis componentes independientes, por lo que, necesitamos un mínimo de seis imágenes *DWI* independientes entre sí y adquiridas para una dirección de gradiente diferente. De todas formas, se suelen usar un mayor número de gradientes en la adquisición, ya que las medidas adquiridas suelen contener bastante ruido, y de esta manera se pueden alcanzar estimaciones más exactas. La *Ecuación 2.2* modela la intensidad de la señal únicamente cuando se modela la difusión a lo largo de un eje o bien cuando la difusión es isotrópica, la versión actualizada se describe en la *Ecuación 2.5*.

$$\frac{S_k}{S_0} = e^{-b g_k D g_k}, k = \{1, \dots, n\} \quad (2.5)$$

Siendo  $k$  cada volumen adquirido ponderado por difusión,  $n$  el número de volúmenes adquiridos y  $g_k$  el vector que representa la orientación del gradiente de difusión. Al ser  $S_k$  y  $S_0$  conocidos, se puede estimar el tensor de difusión  $\mathbf{D}$ . Para la obtención del tensor, comúnmente se utilizan métodos como mínimos cuadrados o en ciertos casos mínimos cuadrados ponderados para obtener una estimación más robusta. Es importante añadir, que el tensor de difusión se puede interpretar como la matriz de covarianza de la distribución Gaussiana multivariante que caracteriza dicha difusión (Purcell, 1946, Le Bihan et al., 2001).

Por último, una vez obtenido el tensor, para definir los seis parámetros que caracterizan el elipsoide de difusión es necesario realizar la diagonalización de la matriz  $\mathbf{D}$ . Dicha relación entre el tensor, los autovectores y los autovalores se expresa en la *Ecuación 2.6*.

$$\mathbf{D}\mathbf{v} = \lambda\mathbf{v} \quad (2.6)$$

Donde  $\lambda$  es el conjunto de valores propios ( $\lambda = \{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\}$ ), ordenados de mayor a menor, y  $\mathbf{v}$  que representa el conjunto de vectores propios ( $\mathbf{v} = \{\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3\}$ ).

## B) Medidas escalares

Es posible el cálculo de varias medidas escalares a partir del tensor de difusión. Estas medidas proporcionan información cuantitativa y facilitan la comparación, ya que son valores escalares y no matrices tensoriales. Es por ello, que resultan realmente útil para describir la integridad de la sustancia blanca y utilizarlos como evaluadores de diversas propiedades del tejido cerebral.

A lo largo de este trabajo, se hará uso de dichas medidas para permitirán llevar a cabo comparaciones estadísticas entre grupos de interés para estudiar las diferencias estructurales microscópicas. Las medidas más destacables y que utilizarán en este experimento son: la anisotropía fraccional, la difusividad media y la difusividad axial. A pesar de que no se utiliza en este estudio debido a los resultados obtenidos, otra medida relevante es la difusividad radial.

### **Anisotropía fraccional (FA)**

La anisotropía fraccional es una de las medidas escalares más relevantes ya que mide la varianza, es decir, la diferencia existente entre el elipsoide en estudio y una esfera. Siendo el valor mínimo 0 y el máximo 1.

La FA está relacionada con el grado de anisotropía de las moléculas de agua, estando los valores altos asociados a una mayor anisotropía. Por otro lado, los valores más bajos se han relacionado principalmente con una organización incluyendo una menor densidad de empaquetamiento y un cambio en la permeabilidad de membrana y en la desmielinización (Beaulieu, 2002). La ecuación de la FA se describe en la *Ecuación 2.7*.

$$FA = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.7)$$

### **Difusividad Media (MD)**

La difusividad media que representa la inversa de la densidad de membrana midiendo el promedio de la difusión en cada vóxel y equivalente al promedio de los autovalores del tensor de difusión. El medio se describe como más isotrópico cuanto mayor es el valor de la difusividad media, y un aumento de la MD se asocia con la atrofia y la reducción de la densidad axonal (Clark et al., 2011).

La ecuación de la difusividad media se describe en la *Ecuación 2.8*.

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (2.8)$$

### **Difusividad axial (AD)**

La difusividad axial es una medida que representa la difusividad paralela entre fibras y se asocia al mayor de los valores propios. El primer valor propio se relaciona con la principal dirección principal, que es la dirección axonal en la sustancia blanca.

La ecuación de la difusividad axial se describe en la *Ecuación 2.9*.

$$AD = \lambda_1 \quad (2.9)$$

## Difusividad radial (RD)

La difusividad radial es una medida que expresa la difusión perpendicular a la difusión principal y se obtiene a través de la media de los dos autovalores menores. Es una medida que representa la microestructura de la materia blanca y su valor será menor ante axones con la mielina dañada (O'Donnell & Westin, 2011).

La ecuación de la difusividad radial se describe en la *Ecuación 2.10*.

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (2.10)$$

## C) Medidas avanzadas: AMURA

AMURA es un modelo alternativo a las medidas basadas en DTI que permite la obtención de nuevos descriptores y paliar las limitaciones del modelo de aproximación tensorial. Son medidas alternativas que buscan mejorar la capacidad de encontrar diferencias alternativas de forma más compleja evitando la simplificación excesiva del modelo Gaussiano del tensor de difusión y usando un número reducido de adquisiciones del EAP estimado.

El EAP (*Ensemble Average Propagator*) es un tipo de modelado y análisis de datos en resonancia magnética de difusión que se basa en el concepto de propagador de difusión. A través de dicho modelado, que consiste en una función matemática que representa una función de distribución de probabilidad, se produce una estimación de la orientación de las fibras y la difusión en cada vóxel de la imagen, atendiendo a una representación más detallada de la difusión y pudiendo describir una anisotropía compleja. Esto presenta alta relación con la técnica de adquisición HARDI (*High Angular Resolution Diffusion Imaging*), ya que al adquirir datos en múltiples direcciones se obtiene una información más completa sobre la difusión, que posteriormente se utilizará en el modelado EAP para reproducir la orientación y distribución de las fibras en cada región.

Un problema destacable relacionado con EAP es largo tiempo de adquisición para obtener un número grande de muestras en diferentes capas y múltiples direcciones, que resulta incompatible con la práctica clínica (Aja-Fernández et al., 2020). Además, el uso de altos valores  $b$  son impracticables en la mayoría de diversos escáneres comerciales. Es por ello por lo que, el principal objetivo de AMURA es llevar a cabo un modelo con adquisiciones más simples, incluyendo una única capa de adquisición, con el que poder detectar cambios microestructurales con medidas aparentes en lugar de medidas no aparentes del EAP completo (Aja-Fernández et al., 2021).

Para la extracción de las medidas escalares, considerando una adquisición de una única capa (AMURA), se simplifican las integrales de esfera utilizadas en el EAP completo, ya que se pasa de una integral del espacio 3D a una integral en la superficie de una esfera y su implementación numérica consistirá en series de armónicos esféricos. Las medidas más destacadas, que se utilizarán durante este trabajo, son: RTOP, la probabilidad de retorno al origen; RTAP, la probabilidad de retorno a eje; RTPP, la probabilidad de retorno al plano.

Para poder describir RTOP es necesario definir el coeficiente de 0-ésimo orden de la expansión de armónicos esféricos:

$$C_{0,0}\{H(\theta, \phi)\} = \frac{1}{\sqrt{4\pi}} \int_S H(\theta, \phi) dS, \quad (2.11)$$

Donde  $C_{0,0}$  representa el coeficiente de orden 0 de la expansión de armónicos esféricos y está relacionado con la integral de la señal sobre la superficie de la esfera  $S$ . Por otro lado,  $\theta$  y  $\phi$  son las coordenadas angulares esféricas. Con todo ello, RTOP se define de la siguiente manera:

$$RTOP = \frac{1}{(4\pi)^2 \tau^{3/2}} C_{0,0}\{(D(\theta, \phi))^{3/2}\}, \quad (2.12)$$

Donde  $\tau$  hace referencia al tiempo de difusión efectivo para el cálculo del movimiento de las moléculas de agua en los vóxeles, y  $D(\theta, \phi)$  es el coeficiente de difusión aparente. En segundo lugar, RTPP se define de la siguiente manera:

$$RTPP = \frac{1}{\sqrt{4\pi\tau}} \frac{1}{\sqrt{D_{SH}(R_0)}} \quad (2.13)$$

Donde  $D_{SH}$  se trata de una versión de la señal de difusión original regularizada mediante armónicos esféricos y  $R_0$  representa la dirección máxima de difusión. En tercer lugar, RTAP se define de la siguiente forma:

$$RTAP = \frac{1}{2 \cdot (4\pi)^2 \tau} \mathcal{G} \left\{ \frac{1}{D(\theta')} \right\} (r_0) = 2 \psi(r_0) \quad (2.14)$$

Donde  $\mathcal{G}$  es la transformada de Funk-Radon y  $\psi(r_0)$  representa la pQ-Balls detallada en (Tristán-Vega et al., 2010).

Por otra parte, otras medidas AMURA serán relevantes a lo largo de este trabajo. APA, una medida de la anisotropía aparente que aprovecha las ventajas de la anisotropía propagadora promediada por conjuntos en comparación con la anisotropía fraccional (FA) y que puede estimarse a partir de una sola capa (Aja-Fernández et al., 2021). qMSD, una medida que hace referencia al desplazamiento cuadrático medio del espacio-q.

A pesar de que AMURA no utiliza el modelo del tensor de difusión para calcular sus descriptores, se pueden utilizar los valores propios de dicho tensor para obtener medidas como las mencionadas anteriormente. A continuación, se mostrarán ejemplos de las ecuaciones de las medidas obtenidas a través del modelo de probabilidad Gaussiano del tensor de difusión, empezando por RTOP.

$$RTOP = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\tau)^3}} \frac{1}{\sqrt{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3}} \quad (2.15)$$

Esta medida se ha descrito como un mejor marcador de la celularidad y restricciones en comparación con la difusividad media (MD). También RTPP se muestra como una relación inversa

con la difusividad axial, y se ha descrito como un biomarcador de restricciones en la dirección principal de difusión de la siguiente manera:

$$RTPP = \frac{1}{\sqrt{4\pi\tau}} \frac{1}{\sqrt{\lambda_1}} \quad (2.16)$$

Y, por último, RTAP, que también se muestra inversamente relacionado con el modelo de difusión Gaussiano, en este caso, e indica restricciones radiales:

$$RTAP = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\tau)^2}} \frac{1}{\sqrt{\lambda_2 \cdot \lambda_3}} \quad (2.17)$$

Es importante remarcar que estas expresiones matemáticas anteriores son realmente sensibles a  $b$  muy bajos del tensor de difusión en la modalidad DTI, que son frecuentes debido al ruido y valores atípicos.

## 2.2. Migraña

Este trabajo se centra en el análisis de la migraña y sus dos tipos, crónica y episódica. La migraña es un trastorno neurológico frecuente y debilitante caracterizado por ataques recurrentes donde predomina el dolor de cabeza con una duración entre 4 y 72 horas, definido por las siguientes características:

- Unilateral.
- Pulsátil.
- Intensidad moderada o grave.
- Agravado por la actividad física rutinaria.

A su vez, los síntomas más típicos asociados a los ataques son:

- Náuseas o vómitos.
- Fotofobia o fonofobia.

En ocasiones, estos ataques recurrentes pueden ir acompañados de una serie de trastornos sensitivos denominados aura, que consiste en una serie de alteraciones visuales, sensoriales o tronco-encefálicas. La primera distinción sobre los tipos de migraña estuvo estrechamente relacionada con el aura, donde se distinguen pacientes con o sin aura. Sin embargo, aún no está claro si estas dos categorías pertenecen a los distintos fenómenos fisiopatológicos, con verdaderas variaciones, o si el aura simplemente forma parte del curso de la migraña (Dodick, 2018).

Actualmente se distinguen dos tipos de pacientes con migraña, episódicos (EM) y crónicos (CM). En concordancia con los criterios establecidos según ICHD-3, la migraña crónica se caracteriza por la presencia de cefaleas recurrentes durante quince o más días al mes, en fases superiores a los 3 meses (Olesen, 2018). Mientras que los pacientes que sufren migraña episódica padecen cefaleas durante un periodo menor a quince días al mes.

### 2.2.1. Epidemiología

La prevalencia de la migraña puede variar en función del género, área y edad. Actualmente, se estima que dicha prevalencia aumenta durante la infancia y los primeros años de vida adulta hasta los 40 años aproximadamente, siendo mayores los casos entre los 25 y los 55 años tanto en hombres como en mujeres, teniendo estas últimas el doble de posibilidades de padecer esta enfermedad. Además, la prevalencia en Asia y África (6-8% en mujeres y 2-2.5% en hombres) es mucho menor en comparación con Europa y América (14-22% en mujeres y 5-8% en hombres) (Lipton & Bigal, 2005).

Por otro lado, en relación con la migraña crónica, alrededor de un 2.5% de los pacientes con migraña episódica desarrollan cronicidad cada año y en torno al 7-10% del total de los pacientes con migraña son crónicos (Adams et al., 2015).

La migraña es un problema de salud de enorme repercusión no solo por su elevada prevalencia, sino también por los costes asociados. Los costes directos están relacionados con el alto consumo de medicación para la cefalea y los gastos de atención médica, y, los costes indirectos están relacionados con la disminución de productividad y un peor rendimiento laboral. Como se ha comentado anteriormente, se debe tener en cuenta que la prevalencia es mayor en edades de productividad máxima en la vida de los pacientes, lo que agrava aún más su impacto socioeconómico (Lipton & Bigal, 2005). Solamente en Europa, el coste anual de la migraña por persona es de 1222 euros, incluyendo el 93% de los costes indirectos, según un estudio realizado en 2012 (Linde et al., 2012).

Considerando estos aspectos, es de vital importancia la investigación en nuevas técnicas diagnósticas preventivas con el objetivo de reducir su impacto socioeconómico y en la salud pública.

### 2.2.2. Ciclo de la migraña

La migraña es una patología cíclica en la cual podemos distinguir 4 fases sintomáticas acompañadas de 1 fase intermedia entre las crisis, denominada fase interictal. Estas fases sintomáticas se podrían dividir como:

- 1 Fase prodrómica.** La fase prodrómica o premonitoria puede comenzar 3 días antes de una crisis, y permite a los pacientes predecir el dolor de cabeza alrededor de 12 horas antes de su inicio. Esta fase viene caracterizada por síntomas como la fatiga, cambios de humor, sensibilidad muscular o fotofobia (Dodick, 2018).
- 2 Aura.** Esta fase se encuentra presente en aproximadamente un tercio de las crisis de migraña [Nosedá & Burstein, 2013]. Los síntomas más frecuentes durante esta fase son las alteraciones visuales, aunque también se incluyen alteraciones sensoriales, así como trastornos de la función cortical superior. Las características de esta fase vienen descritas anteriormente en la sección 2.1 (Dodick, 2018).

- 3 **Cefalea.** El dolor pulsátil durante la crisis de migraña es el resultado de la activación de la vía trigémino-vascular, la cual está bien definida y cuya anatomía y fisiología explican la distribución del dolor que se padece. (Burstein et al., 2015). Durante esta fase se producen cambios en el flujo sanguíneo en zonas específicas del tronco encéfalo, tálamo, hipotálamo y córtex. Además, entre los numerosos mediadores químicos involucrados en la fisiopatología de la migraña, se ha identificado al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) como un elemento fundamental en patogénesis (Dodick, 2018).
- 4 **Fase postdrómica.** En esta fase, aparecen algunos síntomas durante horas o días después del periodo de cefalea, y donde se incluye el cansancio, dificultades cognitivas o el cambio de humor (A. Charles, 2013).

### 2.2.3. Fisiopatología

La fisiopatología de la migraña es altamente compleja, y a medida que se van descubriendo nuevos datos sobre ella, es más complicado establecer una única dirección. Como se ha mencionado anteriormente, se pueden distinguir dos escenarios fisiopatológicos diferentes en el cerebro y su fisiología en el paciente, durante la crisis y durante el periodo entre las crisis.

El cerebro migrañoso durante todas las fases, incluyendo la fase interictal se caracteriza por la existencia de una hiperexcitabilidad ante estímulos visuales, somatosensoriales y auditivos. Esta hiperexcitabilidad puede deberse a un desequilibrio entre neurotransmisores, tanto excitatorios como inhibitorios, inducido por alteraciones en los canales iónicos, todo ello debido a una posible codificación genética determinada (Morollón Sánchez-Mateos, 2020).

Respecto a la fase prodrómica, se ha planteado que la patogénesis de la migraña está asociada fundamentalmente al desequilibrio en los núcleos del tronco cerebral, responsables de la regulación de la nocicepción y el control vascular (Weiller et al., 1995). Existen evidencias electrofisiológicas de cambios funcionales que se dan lugar 24 horas antes del inicio de la fase de cefalea (Maniyar et al., 2014).

En cuanto al aura, el fenómeno fisiopatológico asociado es la depresión cortical propagada (DCP) (A. C. Charles & Baca, 2013). La DCP consiste en una onda de despolarización neuronal y glial sostenida que comienza en la región occipital y transita hasta la región frontal, seguida por una disminución de la actividad fisiológica. Por último, luego de la propagación de la depresión cortical propagada, se produce la activación del sistema nociceptivo del trigémino-vascular. Es importante destacar que algunos pacientes pueden experimentar únicamente el aura sin llegar a experimentar los episodios de dolor característicos de la migraña.

Una teoría inicial bastante clave en la descripción de la fisiopatología de la migraña fue la vasogénica. Esta defendía que la vasoconstricción estaba asociada al aura, y posteriormente tenía lugar la vasodilatación que sería la causante del dolor mediante la activación de las fibras nociceptoras vasculares. Dicha teoría fue rechazada progresivamente en favor de una única unificadora que defiende que un factor desencadenante exógeno o endógeno provoca una

despolarización cortical en el cerebro hiperexcitable del paciente migrañoso. Por otro lado, el carácter pulsátil del dolor de la migraña es debido a la activación de la vía trigémino-vascular, que conduce la señal sensitiva desde la zona meníngea hacia las zonas cerebrales y el córtex (Schulte & May, 2016).

La activación de la vía trigémino-vascular aún se muestra como una incógnita, especialmente en la migraña sin aura. Entre los conceptos relacionados con esta activación, está por responder el papel de la serotonina y los neurotransmisores tanto excitatorios como inhibitorios. Finalmente, queda por determinar el papel de la migraña en la generación de lesiones estructurales en el cerebro, lo cual destaca la importancia de investigar detalladamente las secuencias de resonancia magnética en los protocolos de atención médica. Estos estudios son fundamentales para comprender mejor los posibles efectos y consecuencias de la migraña en el tejido cerebral.

#### **2.2.4. Diagnóstico y Neuroimagen**

Hasta la fecha, el diagnóstico de la migraña es puramente clínico basado exclusivamente en los síntomas descritos anteriormente según el ICHD-3. Esto implica que no existe ningún biomarcador para la migraña. Es necesario la investigación sobre marcadores interictales, debido a que se pretenden conocer las diferencias a nivel estructural entre pacientes con y sin migraña de forma que se puedan realizar estudios específicos y transversales. Las cefaleas se asocian a la variabilidad de la migraña y a la falta de información, en consecuencia, en algunos pacientes resulta realmente complicado proporcionar un tratamiento adecuado.

Con respecto a la neuroimagen, las principales modalidades de imagen médica empleadas son la resonancia magnética y la tomografía computarizada. La neuroimagen está indicada principalmente con el grado A, alto nivel de evidencia en test diagnósticos, donde se puede considerar la migraña por razones como: aura inusual, prolongada o persistente; aumento de la frecuencia, gravedad o cambios en las características clínicas; la primera o la peor migraña (Evans et al., 2020).

En cuanto a los descubrimientos radiológicos, se ha detectado un mayor riesgo de hiperintensidades de materia blanca en pacientes con migraña con o sin aura (Porter et al., 2005). Sin embargo, las hiperintensidades de la materia blanca no son específicos de la migraña, y pueden encontrarse estos hallazgos en pacientes que han sufrido accidentes cerebrovasculares.

En resumen, al hilo de lo comentado anteriormente, la falta de hallazgos radiológicos específicos de la migraña hace necesario un procesamiento avanzado en la adquisición de datos de resonancia magnética en búsqueda de biomarcadores basados en las imágenes obtenidas de los pacientes.

#### **2.1.5. Tratamiento**

Actualmente, la migraña carece de un tratamiento definitivo para conseguir su supresión. Sin embargo, se han desarrollado varios enfoques terapéuticos que se pueden organizar en tres grupos: tratamiento no farmacológico, tratamiento agudo y tratamiento preventivo (Burch, 2019).

En primer lugar, el tratamiento no farmacológico se centra en los cambios en el estilo de vida, como seguir una dieta equilibrada, hacer ejercicio regularmente o mantener una hidratación adecuada.

Por otra parte, el tratamiento agudo o también denominado sintomático hace referencia al uso de medicación para reducir el dolor durante una crisis de migraña, y donde podemos encontrar los analgésicos, los antiinflamatorios no esteroideos, los triptanes o los opioides.

En último lugar, el tratamiento preventivo alude al tratamiento gracias a la medicación utilizado para reducir progresivamente la frecuencia e intensidad de la cefalea especialmente cuando el tratamiento farmacológico es ineficiente. En este grupo se encuentran los antidepresivos, antihipertensivos, antiepilépticos y otros tratamientos.

## **2.3. Métodos para la comparación de grupos de interés en estudios de resonancia magnética y estudios de neuroimagen**

En este capítulo se recogen los principales métodos de comparación de grupos de interés en estudios de resonancia magnética, incluyendo el análisis de sustancia blanca y su relación con la conectómica. Algunos de los métodos planteados han sido aplicados en este trabajo. También, en este capítulo se exponen los principales estudios y modalidades de neuroimagen que se llevan a cabo para el análisis y estructura del cerebro en la migraña.

### **2.3.1. Análisis de sustancia blanca**

El primer paso para llevar a cabo un análisis de sustancia blanca utilizando datos de resonancia magnética de difusión es el pre-procesado de los datos adquiridos. Existen múltiples variantes de pre-procesado de datos que no se incluirán en este capítulo, pero en sí en el capítulo 5 de *Metodología*, donde se explicarán los principales softwares empleados para la obtención de las medidas escalares y alternativas mencionadas anteriormente. Numerosos estudios han utilizado las medidas escalares obtenidas a través de parámetros basados en DTI para evaluar cambios en la estructura blanca del cerebro, descritas en el capítulo anterior, sin embargo, este trabajo explora la robustez de una serie de medidas alternativas o mejora de datos que permitan una mayor capacidad de encontrar diferencias significativas en dicha estructura.

Antes de 2012, los métodos más empleados para la evaluación a pacientes con migraña de los datos de resonancia magnética de difusión fueron bastante heterogéneos. Entre estos métodos encontramos: comparación de picos de histograma de índices de difusión (Rocca et al., 2003); la comparación de FA punto por punto (Granziera et al., 2006); y comparación de ROIs (*Region of Interest*) segmentadas manualmente (Li et al., 2011).

Desde 2012, se han utilizado técnicas más complejas y novedosas para comparar las medidas escalares obtenidas de pacientes con migraña y controles. El método más empleado actualmente es el TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) (Smith et al., 2006). TBSS se explica paso a paso en el capítulo 5 de Metodología, pero principalmente, se trata de un método que principalmente pre-procesa los descriptores de difusión, alinea las imágenes a un espacio común a través de un registro no lineal y crea un esqueleto representativo para posteriormente realizar un análisis estadístico y conseguir diferencias significativas entre grupos de pacientes.

Una de las ventajas del método TBSS frente a otros, como los basados en ROI, es que permite identificar diferencias en la estructura de la sustancia blanca entre grupos de interés en distintas regiones concretas reduciendo el posible sesgo introducido en fallos en los registros con las regiones segmentadas o propiedades diversas de las diferentes áreas de la ROI. Además, TBSS al realizar un análisis global de la sustancia blanca es más sensible a cambios sutiles que puedan darse en la microestructura de la sustancia blanca, y que podrían pasar desapercibidos en métodos basados en segmentación de ROI.

Sin embargo, una de las principales limitaciones que presenta TBSS es que hay que asumir que los efectos de interés tienen lugar en el centro del tracto analizado, ya que no considera información de orientación y los resultados estadísticos y la forma del esqueleto son variantes rotacionalmente (Bach et al., 2014). Además, TBSS requiere una etapa de alineación espacial de las imágenes, lo que conlleva un pre-procesado más riguroso en comparación con otros métodos.

### **2.3.2. Conectómica**

La conectómica es una técnica de la neurociencia centrada en el estudio y mapeo de la conectividad cerebral y trata de comprender la organización de las redes neuronales y como influyen sus conexiones en la función cerebral y los procesos cognitivos. Podemos distinguir tres tipos de conectividad (Fornito & Bullmore, 2015):

- **Conectividad estructural.** Este tipo de conectividad se refiere a las conexiones anatómicas entre los elementos neuronales, analizando las conexiones entre las áreas corticales y subcorticales de materia gris interconectadas con la materia blanca. Se evalúa mediante la resonancia magnética de difusión. En este tipo de conectividad se centra el objetivo principal del trabajo.
- **Conectividad funcional.** Este tipo de conectividad analiza la correlación temporal de la actividad neurofisiológica entre regiones distantes, evaluando la dependencia estadística que existe entre las señales medidas en dichas regiones. Las modalidades más empleadas en este campo son: resonancia magnética funcional, electroencefalografía, magnetoencefalografía.
- **Conectividad efectiva.** Este tipo de conectividad está relacionada con la unión de la conectividad estructural y funcional. Se refiere a la influencia que un sistema neuronal ejerce sobre otro y se basa en un modelo de interacciones causales que se producen a nivel cerebral. Respecto a las modalidades de resonancia magnética empleadas, la más utilizada

hasta ahora es la funcional pero actualmente se está combinando con la resonancia ponderada en difusión (G. Hahn et al., 2019).

Los resultados de los métodos conectómicos se presentan típicamente en forma matricial con una matriz de conectividad. En estas matrices, cada fila y columna representan una región cerebral preestablecida, y cada celda representa la conexión entre dichas regiones. Esta matriz, puede ser binaria o ponderada dependiendo de los valores utilizados. En el caso de las matrices binarias, se utiliza el valor 1 para indicar presencia de conexión y el valor 0 para indicar ausencia.

Por otro lado, en las matrices ponderadas se asigna un valor numérico a cada celda para representar la fuerza o la intensidad de la conexión entre las regiones medidas correspondientes.

Por último, otro enfoque utilizado para analizar la conectividad cerebral es la teoría de grafos. En esta teoría, el cerebro se presenta como una red o un grafo, donde cada nodo representa una región cerebral y las aristas marcan los tractos de las fibras que conectan estas regiones. De esta forma, se obtiene una representación abstracta entre las regiones cerebrales y su conectividad (Bullmore & Sporns, 2009).

### **2.3.3. Estudios de neuroimagen en migraña**

En esta sección se exponen los resultados de diversos estudios de resonancia magnética con pacientes de migraña, donde se explica brevemente los distintos criterios de evaluación empleados para clasificar a los pacientes, así como la metodología empleada.

#### **A) Estudios MRI de difusión**

Las medidas escalares o descriptores obtenidos basados en DTI son los principales parámetros para analizar los detalles microscópicos y la integridad de la sustancia blanca. En las siguientes subsecciones se revisarán distintos tipos de estudios de difusión, relacionados con el tema de investigación de este trabajo, cuyos resultados aportan varios enfoques en el estudio de la enfermedad.

#### **Migraña crónica VS migraña episódica**

En este caso encontramos varios ejemplos distintos cuando se realiza una comparación entre pacientes crónicos y episódicos. Generalmente, el caso que más se encuentra son estudios donde existe un número insuficiente de muestras, ya sea para pacientes crónicos (Chong & Schwedt, 2015), o para pacientes episódicos (Chong et al., 2019). Esto es un problema bastante frecuente, e impide la realización de una comparación estadística directa. Por otro lado, cabe destacar un estudio reciente, donde los pacientes crónicos mostraron valores de FA disminuidos y aumentados de MD en comparación con los pacientes episódicos (Coppola et al., 2020).

A lo largo de este trabajo, se pretende investigar en este campo de crónicos frente a episódicos, con

un tamaño de muestras considerable y con medidas escalares o alternativas robustas que permitan obtener diferencias significativas.

### **Correlación entre difusión y características clínicas**

En esta subsección, se expondrán estudios que muestran correlaciones significativas entre las medidas basadas en DTI y las características clínicas. En la mayor parte de los casos, las características que se tienen en cuenta son la duración y la frecuencia de las crisis del dolor de cabeza o migraña.

Para las medidas escalares (FA, MD, AD), se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre la duración del ataque de migraña y los pacientes episódicos (Szabó et al., 2018) (Yu et al., 2013). Y, por otro lado, se ha reportado correlación positiva significativa entre la duración del ataque de migraña y el parámetro escalar MD (Chong & Schwedt, 2015).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros de difusión y las características clínicas en diversos estudios (Kara et al., 2013) (Neeb et al., 2017) (Shibata et al., 2018).

## **B) Estudios MRI funcionales**

La resonancia magnética funcional (fMRI) tiene como objetivo medir los cambios de la actividad cerebral en función del flujo sanguíneo y la oxigenación. La estimación de los cambios hemodinámicos depende de la señal del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) y para entender su principio fundamental, es necesario definir el papel de la hemoglobina. La hemoglobina es la proteína que transporta el oxígeno a los tejidos y presenta varias isoformas: oxihemoglobina, es la forma oxigenada y está presente en las arterias para llevar a cabo el suministro de oxígeno a las células; desoxihemoglobina, es la forma desoxigenada y está presente en las venas tras la fase de oxigenación. Es importante destacar que la oxihemoglobina es paramagnética y la desoxihemoglobina es diamagnética, por tanto, la señal BOLD va a medir los cambios de señal en los tejidos que rodean los vasos sanguíneos.

Se distinguen dos modalidades principalmente en la resonancia magnética funcional: adquisiciones en estado en reposo, el paciente se encuentra relajado sin realizar ninguna tarea y con los ojos cerrados; adquisiciones en estado basado en tareas, en esta modalidad el paciente está sujeto a la realización de actividades específicas o estímulos concretos mientras se adquieren las imágenes de resonancia. En concreto, en los estudios funcionales de migraña, principalmente en reposo, se estima la conectividad funcional en relación con un posible vínculo con la microestructura o conectividad cerebral (Coppola, Di Renzo, Tinelli, Lepre, et al., 2016) (Coppola, Di Renzo, Tinelli, Di Lorenzo, et al., 2016).

Estudios anteriores han reportado alteraciones funcionales de la denominada matriz del dolor. La matriz del dolor es un concepto de neurociencia referido a una representación conceptual de las diferentes regiones cerebrales y sistemas que están involucrados en la experiencia y procesamiento del dolor. La matriz del dolor incluye diversas regiones cerebrales, como la corteza

somatosensorial, la ínsula, el tálamo, la corteza cingulada, el cerebelo y el tronco cerebral, entre otras (May, 2007) (May, 2009).

Otros estudios han identificado importantes avances, como la identificación de una mayor conectividad funcional en estado de reposo en regiones de la matriz del dolor en pacientes crónicos. En estudios de comparación entre pacientes crónicos y episódicos (Lee et al., 2019).

# Capítulo 3.

## Materiales y métodos

En este capítulo se exponen los aspectos más relevantes del conjunto de datos empleado, así como los métodos de pre-procesado y procesado llevados a cabo para realizar las comparaciones entre los grupos de interés analizados en este trabajo. También se explica el método de inteligencia artificial utilizado para la generación de los datos sintéticos, que conformará parte del objetivo del trabajo. Por último, se expondrá el análisis estadístico realizado para las comparaciones correspondientes, así como las distintas opciones que se trabajaron durante la fase experimental del trabajo.

### 3.1. Base de datos

#### 3.1.1. Selección de sujetos

La base de datos que se emplea a lo largo de la parte experimental de este trabajo ha sido empleada en otros estudios previos (Martín-Martín et al., 2023). En esta base de datos, se reclutaron pacientes de la unidad de cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, donde se incluyeron pacientes con diagnóstico definitivo de migraña crónica (MC) o migraña episódica (ME) según la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD-3) con edades comprendidas entre 18 y 60 años.

Sin embargo, siguiendo la línea de investigación del trabajo, la principal diferencia con respecto a los estudios mencionados es que en este se han modificado el número de pacientes utilizados y solo se ha hecho uso de los pacientes crónicos y episódicos, sin controles. La base de datos de este trabajo se compone de 50 pacientes episódicos, y 50 pacientes crónicos. Los detalles acerca de los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, así como las características demográficas y clínicas específicas de cada grupo vienen detalladas en (Planchuelo-Gómez et al., 2020).

#### 3.1.2. Adquisición

El protocolo de adquisición de la resonancia magnética de difusión para los grupos incluidos en la muestra de datos fue el siguiente: tiempo de repetición TR = 9000 ms, tiempo de eco TE = 86 ms, ángulo de flip = 90°, 61 orientaciones de gradiente no colineales de difusión-sensibilización, un volumen *baseline* ( $b = 0$ ), valor  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ , tamaño de volumen de  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ , tamaño de matriz de  $128 \times 128 \times 128$  y 66 cortes axiales que cubren todo el cerebro. Con un tiempo de

adquisición de esta secuencia de unos 12 minutos.

Respecto a las direcciones de los gradientes de difusión, se eligió una estrategia de muestreo de forma que las direcciones pudieran submuestrearse en un esquema de 40 y 21 direcciones de gradiente. Dicha estrategia se basa principalmente en el uso de un icosaedro regular, y los detalles específicos de esquema de muestreo y posterior submuestreo se muestran en (Aja-Fernandez et al., 2023). En el caso de este estudio, se utilizan los datos originales de 61 direcciones de gradiente y la submuestra compuesta por 21 direcciones de gradiente junto con el volumen de referencia de cada sujeto, denominado *baseline*.

En resumen, a lo largo de este estudio se evaluará la capacidad de encontrar un mayor número de diferencias significativas con diferentes técnicas y modelos alternativos, donde para ello, se utilizarán tres tipos de datos: datos originales de 61 direcciones de gradiente; datos submuestreados con 21 direcciones de gradiente; datos obtenidos a través de la técnica de inteligencia artificial *Hemi-Hex*, que se explicará en la sección siguiente, y que pretende aumentar angularmente los datos de difusión de 21 a 61 direcciones de gradiente.

Una vez planteados y descritos los tres tipos, más adelante se mostrarán los resultados proporcionados por cada uno de ellos en las medidas utilizadas con su posterior discusión. A continuación, se muestra el esquema de muestreo utilizado basado en un icosaedro regular formado por 30 aristas y 12 vértices, donde los puntos rojos indican las muestras para 21 direcciones de gradientes y las muestras azules para 40. De esta forma, para conseguir el muestreo completo (61 direcciones) se requieren ambos tipos de puntos.

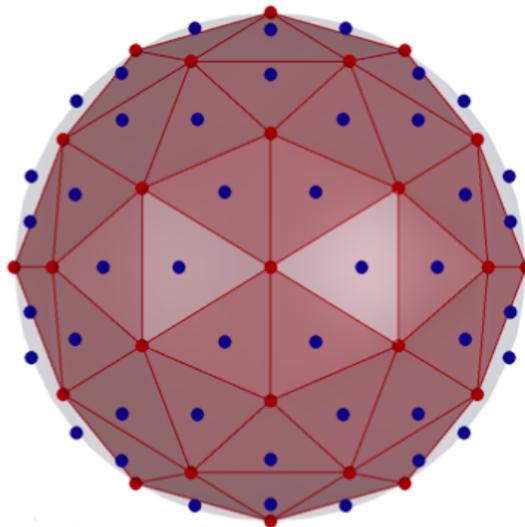


Ilustración 3 - Muestreo sobre el icosaedro

### 3.1.3. Sobremuestreo angular en *Difussion MRI: HEMI-HEX in q-space*

Actualmente, existe un fuerte compromiso entre la reducción de las direcciones de gradiente y aprovechar los datos de difusión, obtenidos a través de alta resolución angular, que conservan características clínicas relevantes (Chen et al., 2018). Es por ello por lo que, a continuación, se explica un nuevo enfoque de inteligencia artificial que pretende aplicar la técnica del sobremuestreo *Hemi-Hex* para conseguir el muestreo de datos en la geometría del espacio-q, seguido de un entrenamiento de regresión del vecino más cercano en las muestras *Hemi-Hex* con el fin de aumentar el número de muestras de los datos de difusión. En este método, se pretende usar la triangulación de Delaunay como técnica geométrica para el esquema de muestreo, de forma que se consiga que la información de difusión entre puntos más cercanos pueda ser mejor generalizada y conducir hacia una mejora en la calidad y precisión de los datos adquiridos (Faiyaz et al., 2022). Este método fue implementado por el Equipo 2 en el estudio (Aja-Fernandez et al., 2023).

El primer paso se basa en el muestreo optimizado en el espacio-q, donde se emplea la técnica *IMOC* (*Iterative Maximum Overlap Construction*) y el método denominado *1 Opt Greedy*. Con la técnica *IMOC* se consigue la construcción de conjuntos de elementos con el objetivo de encontrar una solución que maximice la superposición entre elementos de múltiples conjuntos, mientras que el método *1 Opt Greedy* es un algoritmo que muestra una estrategia codiciosa al evaluar todas las maneras posibles de cambiar un solo elemento en una solución (Cheng et al., 2018). Esto pretende conseguir que los gradientes de alta resolución angular pueden ser optimizados considerando que los gradientes de baja resolución angular son un subconjunto de los primeros.

El siguiente paso es el submuestreo *Hemi-Hex* en el espacio-q. El principal objetivo es la reducción de datos en el espacio-q centrados en un nodo desconocido de tal manera que, nodos conocidos y desconocidos caigan en nodos hexagonales aproximados de forma alterna. La interpolación *Hemi-Hex* permite la estimación del nodo central basado en una muestra tipo *Hemi-Hex*, como la mencionada (Faiyaz et al., 2022). Esto resulta en un mayor número de puntos por sujeto, obteniéndose así, un mayor número de datos de entrenamiento sin necesidad de tantos sujetos para ser entrenados. En esencia, en este proceso se está tratando de llenar la información faltante en el nodo central seleccionado, a través de nodos conocidos y desconocidos. Los requisitos necesarios para ello son:

- Imágenes obtenidas a través de alta y baja resolución angular con esquemas de muestreo optimizados para el protocolo de difusión. Esto confiere la equidistancia de los gradientes y que la formación hexagonal sea posible entre muestras conocidas y desconocidas.
- Los gradientes de alta resolución angular deben ser comunes a los gradientes de baja resolución, siendo estos últimos un subconjunto de los primeros.

En cuanto al modelo de aprendizaje de *Machine Learning*, se utiliza una red totalmente conectada (*Fully Connected Network*) con una capa de entrada de tamaño  $27 \times 3$ , y un único nodo de salida de señal de difusión para cada gradiente. En esta red, para cada vóxel, se estiman señales de gradiente de difusión para 40 gradientes desconocidos. Además, la etapa de entrenamiento se descompone en tres fases, en cada una de las cuales se emplea un algoritmo de optimización distinto: SGDM, ADAM y RMS-PROP.

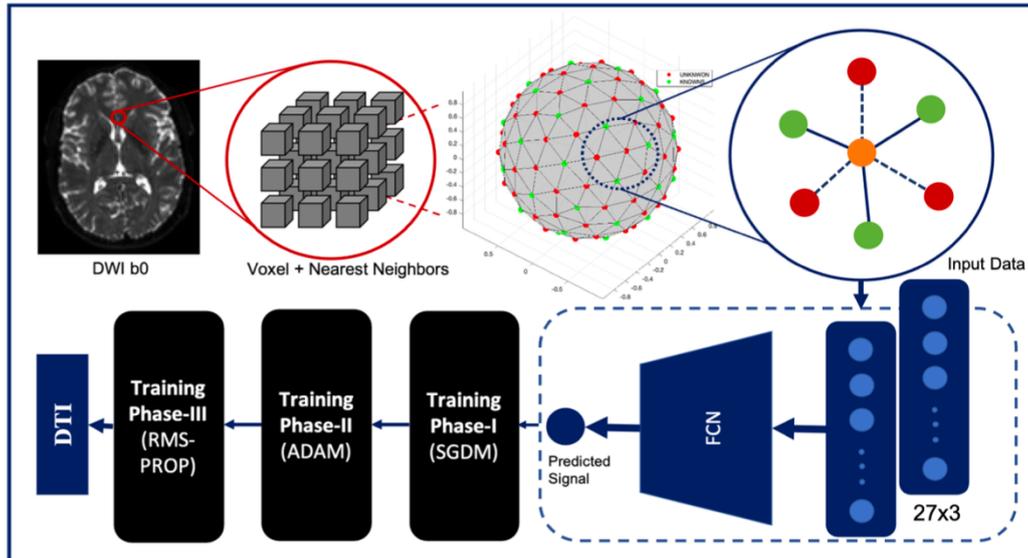


Ilustración 4 - Esquema del método de sobremuestreo Hemi-Hex en el espacio-q.

Es importante destacar que para el entrenamiento se seleccionaron las regiones de interés tanto de materia gris y blanca como áreas de fusión de tres sujetos. Por otro lado, para el conjunto de validación, se extrajeron de igual manera de otros cinco sujetos, de forma que, en total, se utilizan ocho sujetos para entrenar y validar la red de predicción de señales DWI (*Diffusion Weighted Imaging*).

La filosofía de estimación que persigue esta red consiste básicamente en la predicción de señales DWI para las direcciones desconocidas entrenadas en los patrones geométricos cercanos pero variables. Una vez los datos hayan sido muestreados, se aplica el modelo tensorial DTI a los datos generados y se consigue el resultado final. El esquema seguido que resume la técnica se muestra a continuación (Faiyaz et al., 2022).

## 3.2. Metodología

La finalidad de los métodos implementados en este trabajo es el pre-procesado y procesado de los datos utilizados, permitiendo extraer información estadística cuantitativa en vóxeles o ROIs (*Regions of Interest*) de los volúmenes, y a su vez poder comparar los distintos grupos de pacientes.

En esta sección de metodología se describen los pasos detallados de procesado de las herramientas empleadas para el procesado de los volúmenes DWI (*Diffusion Weighted Imaging*). Los softwares de neuroimagen que se utilizaron esencialmente son: MRtrix (Tournier et al., 2019); y FSL (*FMRIB Software Library*) (Jenkinson et al., 2012).

Por otro lado, para el análisis estadístico se ha realizado a través del software MATLAB, mediante *scripts* concretos, para complementar el análisis y procesado de las herramientas de neuroimagen mencionadas.

En el caso de FSL, se utilizó como método de pre-procesado y procesado de los volúmenes de DWI, permitiendo el cálculo de medidas escalares basadas en DTI, así como, para el análisis TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*). MRtrix se empleó para funciones similares a FSL, en especial en el tema de pre-procesado y procesado de los volúmenes. Por último, MATLAB se utilizó como software estadístico para la obtención de las tablas de resultados, que se mostrarán más adelante, y también para el cálculo de las medidas alternativas AMURA mediante un *toolbox* específico.

### 3.2.1. Diffusion MRI Processing

El procesado de las imágenes obtenidas a través de la resonancia magnética de difusión es un elemento clave en el análisis de los cambios microestructurales de la sustancia blanca del cerebro. En el transcurso de esta sección del capítulo de Metodología se comentan los métodos tanto de procesado como de pre-procesado, empleados para la obtención de los resultados posteriores y como estas pueden afectar al objetivo de investigación planteado, donde se evalúa la calidad de los datos en busca de diferencias intergrupales significativas. Se comentan los aspectos más relevantes de la herramienta TBSS y el análisis por ROIs, así como los *scripts* de MATLAB para el cálculo de AMURA y el posterior análisis estadístico.

#### 3.2.1.1. Pre-procesado

Todos los pasos de pre-procesado se llevaron a cabo a través del software FSL. También, se utilizó MRtrix inicialmente en algunos pacientes, pero al ver que los resultados eran similares con respecto a FSL, se optó por utilizar un mismo software para llevar a cabo tanto el pre-procesado y procesado como el análisis TBSS. Las razones de la aclaración anterior se fundamentan en garantizar una mayor coherencia metodológica en el estudio, y al aumento de reproducibilidad de los resultados para posibles validaciones posteriores de los hallazgos.

En primer lugar, todos los pacientes de la base de datos contienen cuatro archivos importantes: *dwi.nii.gz*, el volumen DWI; *dwi\_mask.nii.gz*, la máscara; *dwi.bvec*, los vectores que indican la dirección y orientación de los gradientes de difusión aplicados; *dwi.bval*, los valores de *b* que indica la magnitud de los gradientes de difusión que en este caso serán siempre el mismo (adquisición monocapa). El paso de pre-procesado que se aplicó a los volúmenes fue a través del comando *eddy* de FSL que incluye varias etapas clave:

- Preparación de los datos de entrada. El comando toma como entrada los archivos en formato *nifti*, que albergan tanto los volúmenes DWI como las imágenes ponderadas en ausencia de difusión. También, es necesario que los archivos de los *b*-valores y *b*-vectores de los gradientes de difusión se encuentren disponibles para la corrección de distorsiones.
- Cálculo de las correcciones de movimiento o corrientes inducidas. El comando utiliza el volumen de referencia especificado o el ponderado en ausencia de difusión para realizar las correcciones de movimiento. Los movimientos del paciente o cambios en los gradientes magnéticos empleados pueden generar corrientes inducidas (corrientes de Foucault), que pueden introducir artefactos en las imágenes de resonancia magnética de difusión.

- Corrección de distorsión geométrica. El comando utiliza los b-valores y b-vectores asociados a cada volumen DWI de cada paciente para llevar a cabo las correcciones de la distorsión geométrica causadas por la susceptibilidad magnética entre los tejidos.
- Reconstrucción de imágenes corregidas. Acto seguido a las correcciones aplicadas por los posibles artefactos, el comando reconstruye las imágenes ya preprocesadas.

En último lugar, en la línea de aplicación de *eddy*, se utilizó '*retimg = TRUE*', que indica que el comando debe devolver las imágenes corregidas como un archivo de salida adicional. Además, se utilizó '*reference\_no = 0*', que indica que el primer volumen del archivo de entrada se utilizará como referencia para el cálculo de las correcciones de movimiento.

Después de este paso clave de preprocesado, se ajustó el tensor de difusión en cada vóxel de los volúmenes de datos de DWI a través del comando de FSL *dtifit*. Esta herramienta, a partir de los cálculos del tensor de difusión, permite generar mapas de los tres autovalores principales del tensor ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ), y otros mapas derivados como los de las medidas escalares basados en DTI (FA, AD, MD o RD). Es importante destacar, que para la aplicación del comando *dtifit* es necesario tanto la máscara del volumen, como los b-valores y b-vectores para el ajuste del modelo tensorial.

### 3.2.1.2. TBSS (Tract-Based Spatial Statistics)

TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) es una herramienta que se emplea para analizar de forma efectiva las diferencias en la difusión del agua en los tractos de materia blanca midiendo los valores de los descriptores de difusión. A continuación, se detallan los pasos fundamentales que sigue esta herramienta para permitir el análisis estadístico entre las medidas previamente calculadas basadas en DTI o de AMURA, permitiendo obtener las tablas de resultados que se mostrarán en la sección correspondiente. Consta de cuatro pasos clave, que se aplican en primer lugar a las imágenes de FA, que servirá de referencia para el resto de los descriptores.

El primer paso de TBSS consiste en organizar todas las imágenes de FA en un único directorio común nombrando a cada sujeto con un orden lógico. Las imágenes de FA de todos los sujetos, incluyendo los grupos de interés episódicos y crónicos, se almacenaron en un directorio. Acto seguido, se aplica el primer script denominado *tbss\_1\_preproc*, que permite erosionar ligeramente las imágenes de FA poniendo los cortes finales a cero, y así evitando posibles valores atípicos en el ajuste del tensor de difusión. Finalmente, se crea, a través de dicho comando, un nuevo directorio donde se albergan las nuevas imágenes FA y otro donde se recogen las originales para la posteridad.

El segundo paso consiste en la aplicación del script *tbss\_2\_reg*, que se basa en el registro no lineal de las imágenes de FA. Para llevar a cabo el registro, tras varios intentos y revisiones finales del registrado obtenido, se optó por la opción recomendada por la herramienta. Se realizó el registrado no lineal utilizando la imagen de espacio estándar *FMRIB58\_FA* como objetivo. En esta opción realiza un solo registro por sujeto y generalmente, se dan resultados óptimos.

El tercer paso consiste en la transformación no lineal de cada imagen FA a través del script *tbss\_3\_postreg*, donde cada imagen se alineó con afinidad en el espacio MNI152 de  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ .

En este espacio, todas las imágenes registradas se fusionaron en un único archivo cuatridimensional y, además, se creó la media de todas las imágenes de FA. Finalmente, también se introduce la imagen promedio de FA en el proceso de esqueletización, donde se proyectan los datos en un esqueleto específico, dando como resultado una imagen compuesta por el área central de los tractos de sustancia blanca común a todos los sujetos del estudio.

El cuarto paso consiste en la aplicación del script *tbss\_4\_prestats*. En este script se utiliza un umbral, generalmente 0.2, para crear una máscara no binaria obtenida a través de la proyección de las imágenes de FA sobre el promedio, teniendo en cuenta que los valores inferiores al umbral se consideran vóxeles de sustancia no blanca. El resultado final es una imagen 4D de los datos esqueletizados que se emplea para el análisis *voxelwise* (vóxel a vóxel).

Por último, la comparación estadística vóxel a vóxel en el análisis TBSS se realiza mediante la herramienta *randomise*, que consiste en una prueba no paramétrica donde especifican las permutaciones a realizar y se obtienen los archivos *tstat1* y *tstat2* con las diferencias significativas encontradas en las direcciones de las permutaciones. Sin embargo, debido a los malos resultados del análisis TBSS, en este trabajo se ha optado por otro tipo de análisis, en concreto, el análisis por ROIs (*Regions of Interest*) a través de la herramienta MATLAB que se explicará en el siguiente apartado 5.2.2 de Metodología.

Cabe destacar la importancia de implementar el script *tbss\_non\_FA* perteneciente a la herramienta TBSS de FSL. Esto es, principalmente, porque una vez recorridos los pasos mencionados anteriormente para las imágenes de FA, es necesario aplicar el script *tbss\_non\_FA* para poder realizar un análisis microestructural de la sustancia blanca empleando otra serie de descriptores como pueden ser otras medidas escalares (MD o AD) o incluso AMURA. Para lograr esto, se recomienda usar los resultados proporcionados en las etapas de esqueletización y registro no lineal, así como los vectores de proyección de cada sujeto individual de las imágenes de FA. Dichos resultados son aplicables sobre otras imágenes, como las de otro tipo de descriptores. Finalmente, se obtendrán los archivos homólogos a las imágenes de FA, pero con las medidas empleadas.

Por último, es necesario enfatizar, que para llevar a cabo el análisis por ROIs se emplearon los archivos *to\_target* de cada sujeto obtenidos gracias al segundo paso de TBSS en el script *tbss\_2\_reg*. Este archivo contiene la información de la transformación del registro no lineal que se aplica a cada imagen de FA nativa para llevarlas al espacio de referencia común.

### **3.2.2. Análisis por ROIs (Regions of Interest)**

Como se ha mencionado anteriormente, a lo largo de este trabajo se ha utilizado un análisis por ROIs para evaluar la capacidad de los descriptores utilizados, tanto las medidas escalares como AMURA, de encontrar diferencias significativas entre los dos grupos de interés analizados en distintas regiones. En concreto, se han identificado 48 regiones de interés utilizando el atlas de materia blanca conocido como, Johns Hopkins University ICBM- DTI-81 White Matter Atlas (JHU WM) (Oishi et al., 2008). El análisis por ROIs presenta los dos primeros pasos de evaluación comunes respecto al análisis TBSS, explicado en la sección anterior, en referencia a la preparación de los datos y el registro no lineal al espacio MNI. Sin embargo, como es de esperar, presenta

diferencias en la forma de evaluar las métricas obtenidas de cada sujeto.

Para llevar a cabo este análisis se utilizó la herramienta MATLAB, una potente herramienta estadística que permite una fácil manipulación de datos, así como el empleo de una amplia gama de funciones avanzadas. Se utilizó un script de MATLAB, capaz de cargar y procesar los archivos obtenidos en TBSS de los dos grupos de sujetos por separado, para posteriormente realizar un análisis estadístico ANOVA en las regiones de interés definidas previamente para determinar la existencia de diferencias significativas en términos de las medidas escalares y AMURA.

El script de MATLAB confeccionado se sitúa en el Anexo del trabajo, y se pueden destacar dos pasos clave:

- Cálculo de medias en regiones de interés. Se calculan las medias de las medidas analizadas para cada uno de los archivos *to\_target* de los descriptores de los sujetos en cada una de las regiones de interés seleccionadas. En concreto, se calcula la media recortada, es decir, se elimina un porcentaje de valores extremos (2%) para obtener una media más robusta y menos sensible a valores atípicos. Es relevante enfatizar que se realizan cálculos separados para las medias de los grupos crónicos y episódicos, debido a que se conoce su clasificación previa.
- ANOVA. Se realiza un análisis de varianza para cada región de interés para cada medida analizada, para evaluar la existencia de diferencias entre los dos grupos de interés. El umbral de significancia se estableció en  $p < 0.05$ .

### 3.2.3. AMURA

Como se expresa anteriormente, en el capítulo 2, AMURA (Apparent Measures Using Reduced Acquisitions) constituye un modelo restringido con protocolos de adquisición más simples, incluyendo adquisiciones a una sola capa, capaz de mostrar cambios microestructurales en la sustancia blanca del cerebro con medidas aparentes en comparación con las medidas no aparentes del EAP (Ensemble Average Propagator) (Aja-Fernández et al., 2020).

Para poder calcular estas medidas aparentes se han utilizado varios *scripts* configurados en MATLAB, en los cuales se ha hecho uso del *toolbox* oficial de AMURA (<https://www.lpi.tel.uva.es/AMURA>), donde se encuentran las funciones correspondientes para calcular las medidas incluidas en el trabajo: RTOP, RTAP, RTPP, QMSD y APA. Un cálculo de ejemplo de algunas medidas AMURA se muestra a continuación en la *Ilustración 5*.

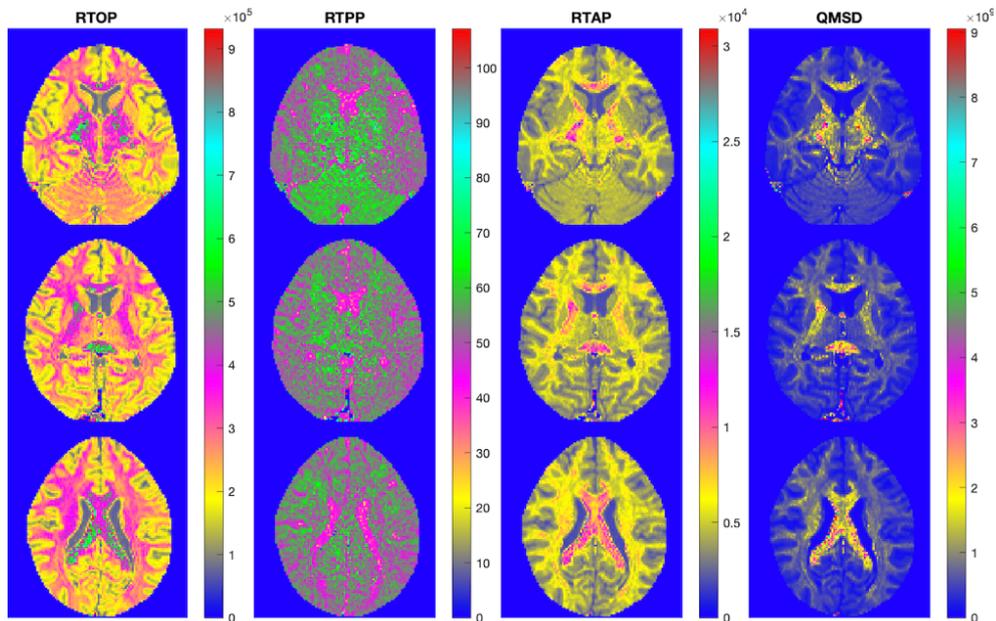


Ilustración 5 - Ejemplo de resultados AMURA: RTOP, RTAP, RTPP, QMSD.

### 3.2.4. Estructura del experimento

En último lugar, dentro de este apartado de *Metodología*, se expone la estructura del experimento que se ha llevado a cabo para entender los resultados obtenidos que se muestran en el siguiente capítulo. Se refleja en la *Ilustración 6*.

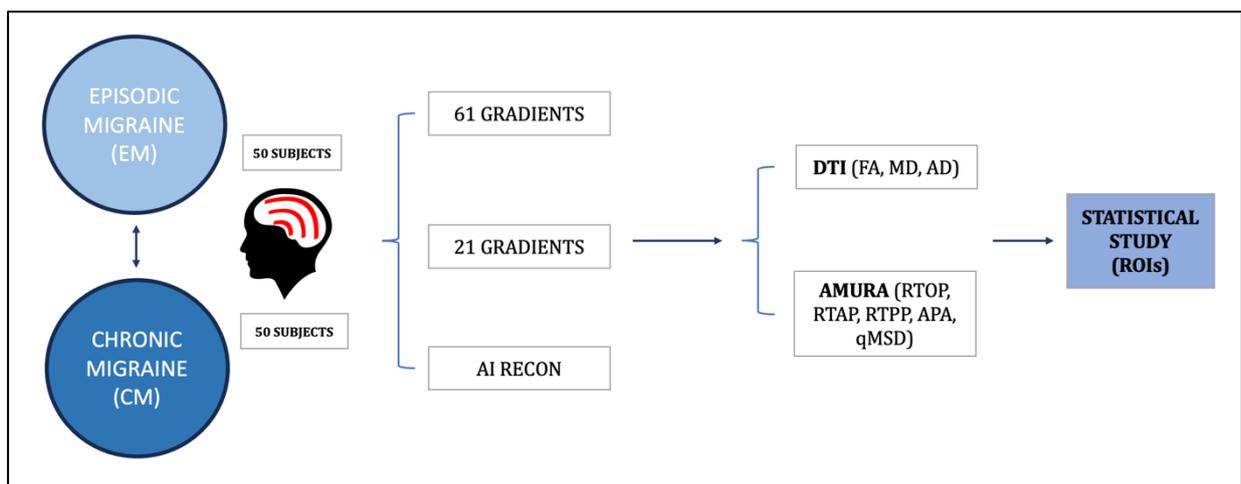


Ilustración 6 - Estructura del experimento.



# Capítulo 4.

## Resultados

En este capítulo se exponen los resultados obtenidos a lo largo del estudio. Estos resultados se estructuran en dos tablas de p-valores, donde se detallan las significancias alcanzadas en el estudio por ROIs para cada medida examinada. Se dispone primero de las medidas escalares, seguidas de los descriptores AMURA, para las 48 regiones cerebrales correspondientes al atlas utilizado. Asimismo, se presentan los resultados para los tres tipos de datos empleados: 21 gradientes, 61 gradientes y 61 gradientes sintéticos o reconstruidos.

### 4.1. Modelo tensorial

A continuación, se detallan los p-valores obtenidos en el análisis por ROIs (*Regions of Interest*) entre pacientes crónicos y episódicos con los tres tipos de datos a través del cálculo de los descriptores del modelo tensorial DTI: FA, MD, AD. Dichos resultados se detallan en la *Tabla 1*.

Rois p<0.05	61 gradientes			21 gradientes			AI RECON		
	FA	AD	MD	FA	AD	MD	FA	AD	MD
MCP	0,2778	0,0004	0,0286	0,4821	0,003	0,0488	0,4806	0,0021	0,0462
PCT	0,0387	0,9498	0,0479	0,0238	0,6234	0,1579	0,0302	0,8655	0,1062
GCC	0,2879	0,1949	0,042	0,3114	0,2796	0,0553	0,2867	0,225	0,0513
BCC	0,2199	0,4357	0,1309	0,2139	0,6437	0,1992	0,2156	0,5525	0,1796
SCC	0,1448	0,1147	0,0277	0,2832	0,1371	0,0592	0,249	0,1087	0,0494
Fx	0,7451	0,1584	0,3996	0,7044	0,1557	0,3586	0,6449	0,1695	0,3803
CST-R	0,3421	0,78	0,1635	0,5601	0,8192	0,579	0,6353	0,9149	0,5568
CST-L	0,8633	0,0645	0,0349	0,7342	0,2771	0,1008	0,7244	0,2035	0,0786
ML-R	0,6995	0,1821	0,2311	0,932	0,4439	0,3545	0,9284	0,4368	0,3333
ML-L	0,7638	0,0846	0,1489	0,8669	0,2646	0,255	0,8922	0,222	0,2369
ICP-R	0,9718	0,0831	0,1049	0,3695	0,2867	0,1021	0,3994	0,1612	0,0773
ICP-L	0,7808	0,091	0,1352	0,8344	0,3212	0,2721	0,8581	0,1952	0,2104
SCP-R	0,8638	0,0468	0,1638	0,8721	0,0547	0,1743	0,7949	0,043	0,1637
SCP-L	0,9303	0,1172	0,291	0,7822	0,1078	0,3236	0,7491	0,0788	0,3171
CP-R	0,5825	0,0346	0,0258	0,4685	0,0817	0,0577	0,5194	0,0638	0,057
CP-L	0,3557	0,0288	0,0067	0,4431	0,015	0,0021	0,5523	0,0076	0,0016

Rois p<0.05	61 gradientes			21 gradientes			AI RECON		
	FA	AD	MD	FA	AD	MD	FA	AD	MD
ALIC-R	0,1732	0,1376	0,0166	0,3966	0,068	0,0166	0,3623	0,0626	0,0173
ALIC-L	0,0344	0,0873	0,0136	0,0525	0,1395	0,0179	0,0571	0,0896	0,0155
PLIC-R	0,8711	0,0285	0,0093	0,9379	0,1118	0,0979	0,9019	0,0907	0,1015
PLIC-L	0,8476	0,0425	0,0092	0,2723	0,0664	0,0099	0,2328	0,0507	0,01
RPIC-R	0,2333	0,0399	0,4196	0,4533	0,0922	0,4829	0,4912	0,0801	0,4723
RPIC-L	0,4225	0,0235	0,1738	0,5199	0,0324	0,2141	0,5932	0,0275	0,2142
ACR-R	0,5317	0,1589	0,0703	0,5364	0,1473	0,0615	0,4977	0,1226	0,0614
ACR-L	0,7039	0,012	0,0419	0,6168	0,022	0,0697	0,6901	0,0191	0,0746
SCR-R	0,6141	0,0826	0,1154	0,6604	0,1162	0,1165	0,6677	0,0855	0,1129
SCR-L	0,8843	0,4057	0,1984	0,9935	0,5043	0,3264	0,9909	0,4085	0,3071
PCR-R	0,901	0,6473	0,5039	0,8444	0,9023	0,7149	0,8413	0,8345	0,6711
PCR-L	0,8595	0,5205	0,6586	0,7758	0,5355	0,7221	0,7935	0,4956	0,6796
PTR-R	0,3809	0,1704	0,0283	0,5706	0,1923	0,0743	0,5352	0,1711	0,0698
PTR-L	0,7664	0,3447	0,1573	0,8037	0,3472	0,2079	0,775	0,3259	0,1973
SS-R	0,5714	0,0032	0,03	0,5965	0,004	0,0388	0,6771	0,0036	0,0445
SS-L	0,8193	0,2061	0,4035	0,8121	0,291	0,5176	0,8967	0,2875	0,4838
EC-R	0,8003	0,2821	0,3333	0,6109	0,3561	0,3536	0,5868	0,3245	0,3386
EC-L	0,5969	0,0414	0,0402	0,7176	0,1981	0,1703	0,6965	0,155	0,1554
CG-R	0,1183	0,3906	0,5792	0,1469	0,199	0,8173	0,1459	0,2168	0,93
CG-L	0,1965	0,6191	0,3623	0,1816	0,3838	0,7127	0,1764	0,4378	0,6086
CH-R	0,4109	0,1165	0,3829	0,7777	0,3375	0,5407	0,8037	0,2905	0,4704
CH-L	0,6228	0,061	0,136	0,6438	0,1823	0,3217	0,6073	0,1404	0,2846
F/ST-R	0,1863	0,2437	0,0249	0,1107	0,3282	0,0159	0,097	0,2286	0,0121
F/ST-L	0,0897	0,7481	0,0475	0,3235	0,5432	0,0942	0,2679	0,4559	0,0662
SLF-R	0,5803	0,0433	0,172	0,5805	0,0897	0,2777	0,6272	0,0774	0,2741
SLF-L	0,6571	0,0192	0,1274	0,4674	0,0157	0,1345	0,5522	0,0151	0,1364
SFOF-R	0,0363	0,5924	0,0729	0,0272	0,6217	0,0721	0,0261	0,456	0,0561
SFOF-L	0,0078	0,7946	0,2315	0,0419	0,7667	0,3709	0,0404	0,9481	0,3041
UF-R	0,017	0,2736	0,1878	0,0165	0,1988	0,2014	0,0151	0,2332	0,1572
UF-L	0,4911	0,8555	0,6078	0,5475	0,9638	0,5506	0,5397	0,9423	0,4757
T-R	0,1509	0,1662	0,0164	0,1039	0,1707	0,0173	0,1161	0,1331	0,0165
T-L	0,0762	0,2276	0,0472	0,1329	0,1845	0,0538	0,1316	0,1454	0,0482

Tabla 1 - P-valores obtenidos para el análisis ANOVA de las medidas DTI. Las ROIs que muestran diferencias con significación estadística por encima del 95% ( $p < 0,05$ ) se marcan en amarillo.

Una forma precisa de analizar los resultados es, en primer lugar, hacer un recuento de las áreas cerebrales donde se han detectado diferencias significativas en la adquisición de 61 gradientes en cada medida. Esto se debe que, posteriormente, los datos adquiridos con 21 direcciones de gradiente y los reconstruidos se utilizarán para: primero, ver en qué áreas cerebrales se han perdido la significancia (21 direcciones); segundo, ver qué áreas se han recuperado gracias a la reconstrucción de datos a partir de las 21 direcciones consiguiendo 61 sintéticas.

Esto permite examinar tanto los casos de falsos positivos como de falsos negativos que puedan surgir al analizar las áreas identificadas como significativas en el análisis escalonado de los tres tipos de datos, tal y como se presenta en el orden seguido por las tablas de resultados.

Como se puede observar en la tabla mostrada superiormente, se observa que, en el conjunto de datos adquiridos con 61 direcciones de gradiente, se identifican las siguientes áreas conectómicas estadísticamente significativas: 5 en el cálculo de la Anisotropía Fraccional (FA), 13 en el cálculo de la Difusividad Axial (AD) y 19 en el cálculo de la difusividad media (MD). En relación con los datos adquiridos con 21 direcciones se encuentran las siguientes áreas: 4 en la estimación de la FA, 6 en el cálculo de la AD y 8 en el cálculo de la MD. En otras palabras, al reducir el número de direcciones de 61 a 21, se evidencia una disminución en la cantidad de áreas significativas para cada descriptor DTI examinado. Esto equivale a una pérdida de 1, 7 y 11 áreas significativas en los cálculos de FA, AD y MD, respectivamente. Sin embargo, para el caso de los datos sintéticos de 61 gradientes generados a partir de los datos de las 21 direcciones, se logran recuperar 1 y 2 áreas en las medidas escalares AD y MD, respectivamente.

Como aspecto complementario y objetivo, podemos destacar que la medida escalar más representativa y que mejor resultados ha proporcionado es la Difusividad Media (MD), seguido de la Anisotropía Fraccional. Este descriptor, aparte de ser el que más áreas significativas ha proporcionado en su cálculo, como era de esperar, también ha sido el que mejor recuperación ha sufrido en los datos reconstruidos tras la reducción del número de direcciones de gradiente.

En resumen, los resultados de las medidas escalares procedentes del modelo DTI subrayan la influencia directa del número de direcciones de gradiente en la detección de áreas significativas y destacan la importancia de considerar el enfoque de interpolación como parte crucial del método de inteligencia artificial propuesto en este estudio con el objetivo de conseguir más capacidad de encontrar diferencias significativas entre los pacientes.

## 4.2. Modelo alternativo: AMURA

En esta sección, se presentan los valores de  $p$  obtenidos en el análisis por ROIs (*Regions of Interest*) realizado para la comparación entre pacientes crónicos y episódicos. Este análisis se llevó a cabo utilizando los tres tipos de datos mencionados previamente, y se calcularon los descriptores correspondientes al modelo alternativo AMURA, también detallados anteriormente: RTOP, RTPP, APA, RTAP y qMSD. Dichos resultados se muestran en la *Tabla 2*. En este caso, a primera vista, se puede observar que la capacidad de identificar regiones significativas a través del modelo alternativo AMURA es considerablemente menor que en el caso del modelo tensorial analizado en la sección anterior.

En primer lugar, en el caso del cálculo de las medidas AMURA para los datos obtenidos a través de 61 direcciones de gradiente se obtienen 6 áreas significativas, todas ellas en el cálculo de qMSD (desplazamiento cuadrático medio en el espacio- $q$ ). Sin embargo, al pasar de 61 a 21, como es de esperar, se evidencia una pérdida de significación para los descriptores examinados, de forma que se obtienen únicamente 4 áreas, también en el cálculo de qMSD.

Rois	61 gradientes					21 gradientes					AI RECON				
	p<0.05	RTOP	RTPP	APA	RTAP	qMSD	RTOP	RTPP	APA	RTAP	qMSD	RTOP	RTPP	APA	RTAP
MCP	0,891	0,346	0,421	0,44	0,388	0,821	0,488	0,453	0,872	0,262	0,689	0,501	0,442	0,736	0,312
PCT	0,263	0,204	0,93	0,333	0,01	0,268	0,308	0,896	0,312	0,029	0,344	0,276	0,759	0,502	0,053
GCC	0,326	0,446	0,65	0,4	0,093	0,317	0,542	0,661	0,518	0,113	0,411	0,44	0,717	0,566	0,137
BCC	0,695	0,268	0,617	0,846	0,326	0,731	0,28	0,583	0,851	0,369	0,832	0,248	0,651	0,954	0,418
SCC	0,288	0,288	0,743	0,332	0,044	0,324	0,49	0,759	0,475	0,093	0,383	0,387	0,827	0,594	0,115
Fx	0,972	0,428	0,733	0,735	0,872	0,581	0,647	0,845	0,857	0,539	0,646	0,606	0,962	0,798	0,497
CST-R	0,466	0,267	0,653	0,534	0,121	0,895	0,236	0,528	0,774	0,477	0,961	0,262	0,528	0,745	0,582
CST-L	0,506	0,232	0,57	0,741	0,107	0,324	0,521	0,526	0,618	0,08	0,347	0,507	0,57	0,647	0,083
ML-R	0,931	0,638	0,535	0,749	0,523	0,594	0,625	0,712	0,836	0,263	0,7	0,652	0,774	0,924	0,289
ML-L	0,724	0,347	0,731	0,303	0,8	0,709	0,561	0,829	0,84	0,38	0,606	0,556	0,864	0,917	0,36
ICP-R	0,612	0,358	0,531	0,326	0,925	0,909	0,281	0,775	0,818	0,888	0,916	0,329	0,835	0,803	0,846
ICP-L	0,807	0,376	0,695	0,891	0,28	0,765	0,291	0,742	0,928	0,272	0,883	0,308	0,773	0,841	0,356
SCP-R	0,208	0,725	0,655	0,215	0,026	0,588	0,182	0,764	0,119	0,917	0,504	0,296	0,791	0,204	0,887
SCP-L	0,861	0,163	0,622	0,937	0,174	0,827	0,215	0,624	0,345	0,684	0,894	0,277	0,641	0,362	0,775
CP-R	0,581	0,104	0,544	0,601	0,245	0,721	0,297	0,539	0,702	0,104	0,876	0,234	0,587	0,986	0,172
CP-L	0,689	0,07	0,537	0,438	0,236	0,794	0,286	0,491	0,816	0,305	0,903	0,3	0,53	0,808	0,325
ALIC-R	0,464	0,395	0,84	0,533	0,114	0,867	0,374	0,954	0,758	0,516	0,992	0,38	0,885	0,818	0,55
ALIC-L	0,326	0,23	0,864	0,567	0,025	0,401	0,301	0,958	0,623	0,067	0,557	0,281	0,87	0,706	0,084
PLIC-R	0,417	0,594	0,517	0,678	0,086	0,707	0,47	0,508	0,926	0,249	0,933	0,444	0,547	0,889	0,317
PLIC-L	0,259	0,506	0,605	0,469	0,022	0,256	0,458	0,745	0,435	0,05	0,311	0,376	0,853	0,491	0,072
RPIC-R	0,608	0,566	0,428	0,376	0,652	0,546	0,409	0,418	0,37	0,575	0,532	0,463	0,426	0,39	0,608
RPIC-L	0,905	0,492	0,55	0,71	0,777	0,836	0,502	0,531	0,637	0,991	0,777	0,48	0,553	0,649	0,987
ACR-R	0,788	0,467	0,922	0,929	0,529	0,749	0,479	0,797	0,933	0,442	0,766	0,482	0,86	0,938	0,458
ACR-L	0,735	0,744	0,488	0,959	0,592	0,832	0,66	0,349	0,859	0,631	0,826	0,675	0,345	0,862	0,607
SCR-R	0,898	0,563	0,394	0,659	0,892	0,835	0,496	0,334	0,617	0,964	0,854	0,516	0,338	0,646	0,974
SCR-L	0,882	0,434	0,454	0,712	0,928	0,713	0,404	0,387	0,587	0,766	0,712	0,421	0,387	0,595	0,83
PCR-R	0,649	0,397	0,555	0,535	0,716	0,452	0,331	0,595	0,386	0,439	0,396	0,344	0,596	0,424	0,478
PCR-L	0,657	0,463	0,577	0,562	0,75	0,566	0,424	0,585	0,462	0,634	0,578	0,438	0,566	0,482	0,671
PTR-R	0,687	0,446	0,973	0,762	0,523	0,798	0,449	0,97	0,882	0,565	0,799	0,423	0,972	0,944	0,565
PTR-L	0,648	0,771	0,647	0,839	0,676	0,886	0,612	0,616	0,867	0,865	0,949	0,616	0,65	0,897	0,815
SS-R	0,994	0,554	0,544	0,735	0,818	0,778	0,457	0,554	0,571	0,9	0,716	0,457	0,588	0,55	0,951

Rois	61 gradientes					21 gradientes					AI RECON				
	RTOP	RTPP	APA	RTAP	qMSD	RTOP	RTPP	APA	RTAP	qMSD	RTOP	RTPP	APA	RTAP	qMSD
<b>p&lt;0.05</b>															
SS-L	0,99	0,533	0,586	0,856	0,662	0,866	0,499	0,586	0,697	0,929	0,86	0,491	0,61	0,707	0,949
EC-R	0,895	0,386	0,911	0,962	0,354	0,925	0,413	0,97	0,91	0,488	0,978	0,39	0,973	0,885	0,557
EC-L	0,688	0,45	0,955	0,911	0,17	0,976	0,393	0,762	0,858	0,39	0,94	0,386	0,779	0,817	0,537
CG-R	0,546	0,181	0,981	0,622	0,222	0,817	0,161	0,904	0,984	0,434	0,938	0,134	0,812	0,992	0,522
CG-L	0,385	0,246	0,785	0,41	0,156	0,473	0,266	0,801	0,462	0,241	0,554	0,204	0,737	0,522	0,293
CH-R	0,957	0,357	0,842	0,858	0,33	0,775	0,389	0,977	0,976	0,256	0,911	0,354	0,966	0,84	0,365
CH-L	0,779	0,314	0,981	0,784	0,207	0,599	0,437	0,845	1	0,152	0,738	0,42	0,828	0,927	0,229
F/ST-R	0,155	0,446	0,948	0,186	0,017	0,106	0,509	0,928	0,103	0,023	0,152	0,46	0,797	0,18	0,032
F/ST-L	0,453	0,321	0,996	0,59	0,2	0,512	0,475	0,906	0,861	0,248	0,629	0,417	0,996	0,852	0,262
SLF-R	0,874	0,523	0,513	0,667	0,991	0,782	0,455	0,523	0,59	0,968	0,771	0,476	0,526	0,597	0,956
SLF-L	0,94	0,582	0,441	0,712	0,879	0,889	0,592	0,373	0,642	0,942	0,882	0,587	0,375	0,641	0,937
SFOF-R	0,308	0,473	0,407	0,359	0,187	0,212	0,455	0,404	0,322	0,075	0,267	0,441	0,358	0,364	0,089
SFOF-L	0,179	0,179	0,29	0,251	0,058	0,207	0,282	0,582	0,27	0,051	0,335	0,29	0,497	0,356	0,059
UF-R	0,153	0,204	0,399	0,103	0,084	0,058	0,272	0,328	0,067	0,008	0,105	0,193	0,261	0,086	0,011
UF-L	0,492	0,17	0,941	0,567	0,809	0,893	0,298	0,978	0,87	0,763	0,647	0,33	0,947	0,766	0,903
T-R	0,711	0,373	0,922	0,972	0,644	0,309	0,635	0,779	0,332	0,244	0,42	0,561	0,705	0,382	0,253
T-L	0,192	0,514	0,94	0,259	0,096	0,29	0,651	0,989	0,362	0,159	0,31	0,552	0,889	0,407	0,167

Tabla 2. P-valores obtenidos para el análisis ANOVA de las medidas AMURA. Las ROIs que muestran diferencias con significación estadística por encima del 95% ( $p < 0,05$ ) se marcan en amarillo.

Al contrario que en el apartado anterior, al pasar de 21 a 61 direcciones de gradiente reconstruidas no se recuperan áreas, sino que se pierden de nuevo obteniendo un total de 2, también el cálculo de la medida mencionada anteriormente.

Un aspecto que destacar es que tanto los datos obtenidos con 21 direcciones como los sintéticos identifican un área conectómica que no aparece en los datos obtenidos con 61 gradientes. Esta zona es la *UF-R* (*Uncinate Fasciculus Right*), y para el estudio basado en el modelo alternativo AMURA podríamos catalogarla como un falso positivo. Sin embargo, en la tabla de resultados anteriores (Tabla 1), esta área aparece identificada como significativa para los tres tipos de datos para la misma medida, la Anisotropía Fraccional (FA).

Otro punto a destacar de notable relevancia derivado de los resultados del análisis mediante AMURA es que, a pesar de que la cantidad de áreas identificadas es reducida, no solo en el caso de los datos sintéticos, sino también con los datos obtenidos con 61 direcciones de gradiente, si establecemos una comparación detallada y paralela de estos últimos con sus homólogos en el modelo tensorial convencional, resulta evidente que las áreas identificadas como significativas en el enfoque alternativo se encuentran presentes en el enfoque tensorial. Esta revelación conlleva una connotación altamente positiva, que marca un importante avance y será objeto de análisis detallado en el capítulo siguiente de este trabajo.

En definitiva, los resultados obtenidos en este estudio representan un análisis exhaustivo de las dos filosofías propuestas para abordar el desafío actual en la resonancia magnética de difusión: la creciente necesidad de datos. A través de una evaluación comparativa entre la obtención de más datos y el uso de inteligencia artificial, se ha logrado comprender mejor sus ventajas y limitaciones en el contexto de la neuroimagen. En el siguiente capítulo del estudio, se discutirán los aspectos más relevantes de los resultados obtenidos a través de reflexiones objetivas y concluyentes.



# Capítulo 5.

## Discusión

Una vez expuestos los resultados, en las siguientes secciones de este capítulo se discutirán los diversos hallazgos encontrados en el desafío planteado en este estudio, donde se han planteado varios métodos para, en resumidas cuentas, conseguir un aumento de la cantidad de datos en resonancia magnética de difusión sin necesidad de mayor tiempo de escáner. En esta sección, se hablará primeramente sobre la relevancia de la inteligencia artificial en el aumento de la cantidad y calidad de datos sobre el modelo tensorial convencional, y también cómo el modelo de procesamiento de imagen alternativo planteado (AMURA) afecta a la capacidad de encontrar diferencias significativas entre grupos de interés en la patología propuesta. En último lugar, se revisará el impacto producido por ambas filosofías basándose en los resultados obtenidos, analizando su viabilidad y efectividad, proporcionando de esta forma, una perspectiva global del reto planteado.

### 5.1. Interpolación espacial *Hemi-Hex* & *DTI*

El primer objetivo de este trabajo ha sido evaluar el impacto que produce un método de inteligencia artificial basado en la interpolación espacial *Hemi-Hex*. Esta técnica de interpolación se basa en que las señales de difusión son coherentes dentro de una región local en el espacio de muestreo, y que, por tanto, pueden estimarse utilizando información de direcciones de gradiente vecinas. Esto permite la reconstrucción de datos en zonas no muestreadas con precisión, y, además, permite también la obtención de imágenes de alta resolución espacial a partir de imágenes de baja resolución, adquiridos en menor tiempo que las primeras. Sin embargo, presenta ciertos requisitos, mencionados en la sección *Metodología* del Capítulo 3, y ciertas limitaciones que hacen necesario una validación cuidadosa de los resultados obtenidos. Es importante remarcar que, para este estudio, esta técnica se combina con un modelo de aprendizaje automático que se somete a un proceso de entrenamiento en tres etapas, cada una utilizando un algoritmo de optimización diferente específicamente adaptado para su tarea, también explicado en la sección mencionada.

Bajo este contexto, en primer lugar, en este estudio se ha aplicado el método explicado a los datos de difusión adquiridos a través de 21 gradientes para la obtención de 61 gradientes sintéticos, los cuales se han procesado con el modelo tensorial convencional para la obtención de los resultados mostrados en la Tabla 1, en la sección de *Resultados* en el Capítulo 4.

A modo de resumen, en busca de facilitar el análisis, se muestra a continuación en la *Ilustración 7* un recuento de las áreas identificadas como significativas para cada tipo de datos utilizado.

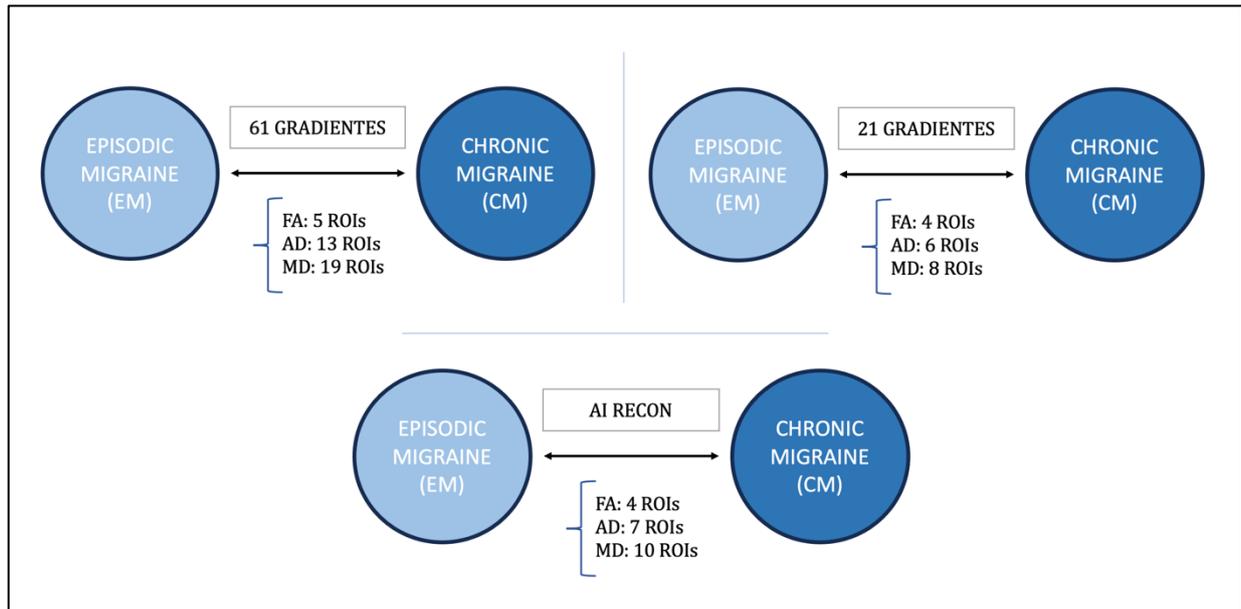


Ilustración 7 - Resumen del recuento de ROIs encontradas con el modelo DTI.

Como se puede observar en la *Ilustración 6*, la subida de 21 a 61 direcciones de gradiente sintéticas gracias al método de inteligencia artificial explicado anteriormente ha resultado positiva. A pesar de que no se alcanza al recuento de áreas identificadas como significativas en los datos adquiridos a través de 61 direcciones naturales, se ha obtenido una buena y una notoria mejora en la recuperación de áreas perdidas en contraste con los datos de 21 gradientes. En concreto, con respecto a los datos adquiridos con 21 direcciones de gradiente, se han conseguido recuperar: 2 áreas significativas para el cálculo de la Difusividad Media (MD); y 1 área significativa para el cálculo de la Difusividad Axial (AD). Además, como se puede comprobar en los p-valores obtenidos para los datos reconstruidos de la Tabla 1, no se ha obtenido ningún falso positivo con respecto a los 61 gradientes naturales. En otras palabras, todas las regiones identificadas como significativas en los primeros datos coinciden con aquellas identificadas utilizando los datos reconstruidos, incluyendo las medidas de difusión que caracterizan cada una de estas áreas.

Esto quiere decir, en primer lugar, que, para el modelo tensorial convencional, la interpolación espacial dentro de un método de aprendizaje automático ha supuesto un avance, ya que ha permitido la identificación de áreas no encontradas con 21 gradientes naturales, lo que puede suponer una clara reducción del tiempo de escáner en la práctica clínica. Esto puede suponer un progreso en el diagnóstico y seguimiento de patologías neurológicas con gran incertidumbre en periodos interictales, como es el caso de la migraña, donde es necesario y verdaderamente costoso conseguir un aumento de los datos adquiridos en difusión para estudios longitudinales.

En segundo lugar, el hecho de que no se hayan obtenido falsos positivos en la tarea de identificación de áreas significativas es un resultado alentador. Esto hace indicar que el método de interpolación espacial empleado no introduce información errónea o artefactos, o al menos no la suficiente como para alterar las conclusiones objetivas de los datos, lo que es realmente esencial para garantizar la fiabilidad y precisión de cualquier método de procesado para el análisis por regiones de interés.

## 5.2. AMURA

El segundo objetivo del trabajo ha sido evaluar el impacto del modelo AMURA en el procesado de las imágenes de difusión y comparar su viabilidad con el modelo tensorial convencional. AMURA es un modelo alternativo que ofrece una serie de descriptores, explicados anteriormente en varios capítulos del trabajo, alternativos a las medidas DTI que pretende paliar las limitaciones del modelo de aproximación tensorial. Estas medidas se caracterizan principalmente por la capacidad de encontrar diferencias significativas entre grupos de interés en imágenes de difusión con un cálculo más complejo usando un número reducido de adquisiciones del EAP (*Ensemble Average Propagator*) estimado, en lugar del modelo Gaussiano en el que se basa el modelo DTI. Esto consigue vencer la principal limitación del modelo DTI, la incapacidad para representar la difusión microestructural que ocurre en el cerebro de manera más precisa y detallada.

Para poder analizar la efectividad de AMURA, es necesario tener en cuenta los resultados obtenidos en la *Tabla 2*, mostrada superiormente en la sección anterior de *Resultados*. Como se puede observar en la *Ilustración 8*, la capacidad de AMURA con datos obtenidos a través de 61 direcciones de gradiente es menor que en el caso de las medidas escalares DTI utilizando los mismos datos de 61 gradientes.

Como aspectos positivos, siguiendo la *Tabla 2* de resultados, AMURA ha sido capaz de encontrar diferencias significativas en áreas cerebrales que también se identifican con el modelo DTI. Esto hace indicar que AMURA es fiable en su capacidad de encontrar diferencias significativas entre grupos de interés. Sin embargo, a pesar de ser más viable, gracias a sus medidas basadas en adquisición de una sola capa, no se muestra igual de efectivo que los descriptores DTI, capaces de encontrar hasta 22 ROIs más. Por lo tanto, en base a los resultados de este estudio, el reemplazo de las medidas escalares por el modelo alternativo AMURA sería verdaderamente desfavorable.

Otro aspecto que destacar es que la única medida que ha conseguido encontrar diferencias significativas ha sido qMSD. Esta medida ha dado resultados muy positivos en comparación con el resto, que no han identificado ningún área como significativa de las 48 analizadas.

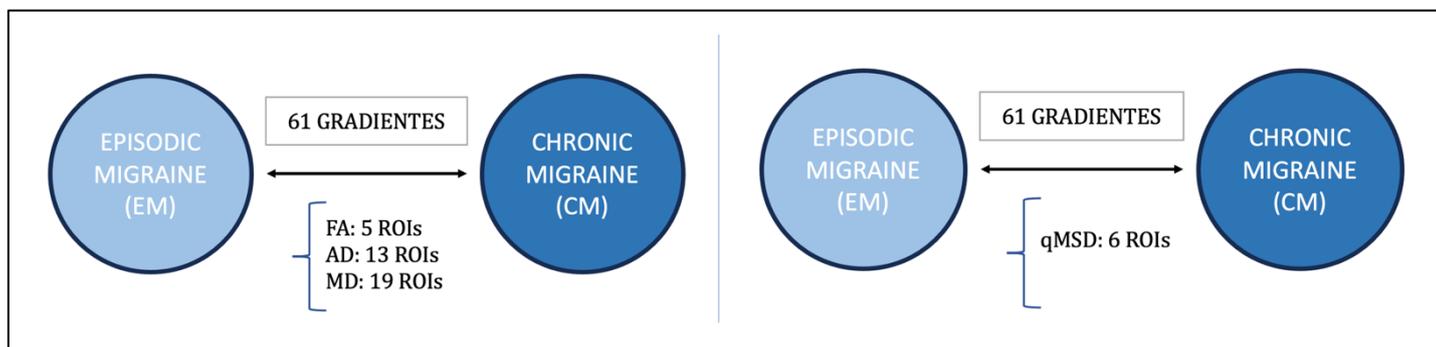


Ilustración 8 - Resumen del recuento de ROIs de DTI vs AMURA con 61 gradientes.

El mal resultado de AMURA puede estar relacionado con dos aspectos fundamentales: los parámetros utilizados en su cálculo; y el tamaño de la muestra empleada. En primer lugar, la configuración de parámetros del algoritmo AMURA puede no haber sido la correcta. Esto quiere decir que las medidas derivadas del modelo AMURA, son muy sensibles si se seleccionan los parámetros de cálculo inadecuados, dando como resultado la incapacidad para encontrar diferencias.

Otro problema puede estar relacionado con el tamaño de la muestra. AMURA deriva de un modelo EAP estimado para analizar los datos de difusión. Este modelo, como se ha mencionado anteriormente, puede tener una mayor capacidad de capturar información microestructural subyacente en cada vóxel analizado en los datos de difusión en comparación con el modelo tensorial convencional. Sin embargo, esta capacidad superior puede verse afectada cuando se trabaja con un número de muestras determinado. De forma que, cuando el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande para el cálculo de AMURA, la variabilidad inherente de los datos puede tener un impacto significativo en los resultados del análisis. El modelo EAP estimado, puede ser más sensible a esta variabilidad, lo que puede conllevar un descenso en la capacidad de detección de diferencias o la presencia de falsos negativos.

En definitiva, esto indica que AMURA es un modelo complementario al modelo DTI y que deben usarse conjuntamente. Además, a pesar de no proporcionar buenos resultados, son coherentes con otros estudios anteriores como en (Martín-Martín et al., 2023). En dicho estudio, se extrae que las principales diferencias se encuentran entre pacientes episódicos y controles, en lugar de entre pacientes episódicos y crónicos.

### 5.3. Inteligencia artificial & AMURA

En último lugar, el objetivo final del trabajo es la evaluación de la unión de las dos filosofías empleadas en respuesta al desafío planteado inicialmente. Para ello, siguiendo la Tabla 2 en la sección de *Resultados*, es preciso comparar la columna de p-valores obtenidos en el análisis por ROIs con los datos adquiridos a través de 21 direcciones de gradiente con el modelo AMURA, y la columna con los p-valores obtenidos con los datos sintéticos de 61 direcciones de gradiente obtenidas a través del método de inteligencia artificial. Dicho resumen se muestra en la *Ilustración 9*.

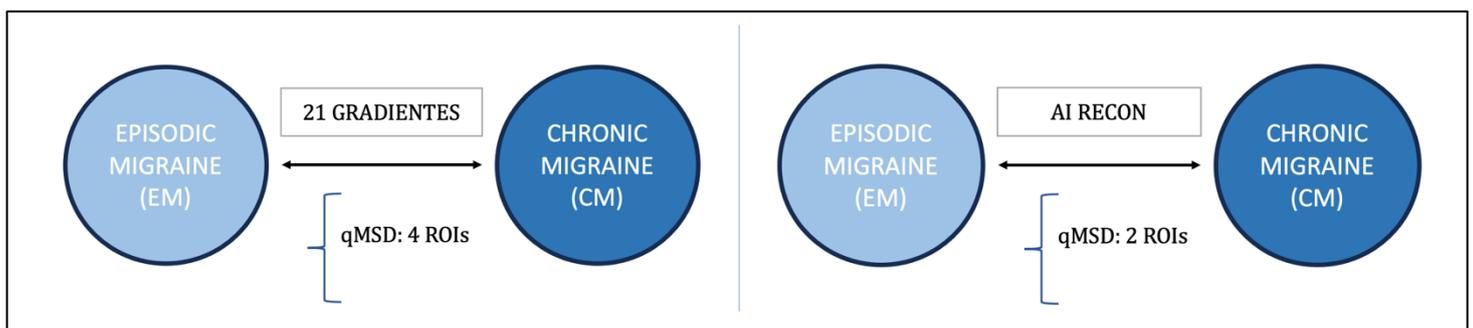


Ilustración 9 - Resumen del recuento de ROIs de AMURA con 21 gradientes vs AMURA con 61 gradientes reconstruidos.

Como es esperable, una vez analizado el impacto del método de inteligencia artificial y AMURA en las secciones previas, en este caso, la unión de ambas no ha resultado positiva. Como se puede observar en la imagen superior, con 21 gradientes se han identificado únicamente 4 ROIs y al reconstruir las 40 direcciones restantes hasta 61, se han identificado dos regiones de interés menos. Es decir, la subida no ha resultado beneficiosa.

Un aspecto para comentar en este caso es que, en ambos casos, con 21 y 61 direcciones sintéticas se ha identificado una nueva área cerebral como significativa en la comparación de los dos grupos de interés. Esta zona cerebral se conoce como *UF-R (Uncinate Fasciculus Right)*, y es un área que no se ha identificado con el modelo AMURA con los datos de 61 direcciones de gradiente naturales. Todo hace indicar, como se ha comentado en capítulos anteriores, que esta significancia puede catalogarse como un falso positivo, principalmente porque no se identifica en el análisis por ROIs de las 61 direcciones naturales con AMURA. Sin embargo, en la revisión de otros estudios recientes como (Martín-Martín et al., 2023), también se identifica esa área cerebral como significativa cuando se emplea el modelo AMURA, en el contexto de crónicos y episódicos, y no a través de los descriptores DTI. Por lo tanto, a pesar de considerarse un falso positivo, hay indicios que hacen sospechar que con un trabajo más exhaustivo y detenido e el modelo AMURA junto con la interpolación espacial pueden ayudar a la identificación de nuevas áreas cerebrales en estudios de tipo clínico o diagnóstico.

Al hilo de lo anterior, es preciso volver a destacar la relevancia del descriptor qMSD. De nuevo, para este caso vuelve a ser la única medida a través de la cual es posible la identificación de áreas cerebrales con significancia. Esto podría deberse a que el descriptor puede ser realmente sensible a los cambios microestructurales en el tejido cerebral, resultando muy útil para captar variaciones sutiles en los patrones de difusión dentro del espacio-q que otros descriptores no pueden detectar.

En resumidas cuentas, la unión de AMURA con el método de inteligencia artificial empleado no ha sido sinónimo de éxito, en este contexto, ya que sigue teniendo peores resultados en comparación con el modelo tensorial convencional. Además, tampoco ha superado o igualado los resultados obtenidos con la aplicación de la interpolación espacial en el modelo tensorial DTI, dónde sí se han obtenido resultados positivos con la subida de 21 a 61 direcciones de gradiente.



# Capítulo 6.

## Conclusiones y líneas futuras

Este Trabajo de Fin de Grado se centra en el uso de métodos avanzados tanto de procesamiento de imágenes por resonancia magnética de difusión como de inteligencia artificial para conseguir el aumento de datos en esta modalidad, de forma que se puedan utilizar modelos más complejos para la comparación de grupos de interés en patologías neurológicas. Se discuten tres perspectivas: el uso de inteligencia artificial sobre el modelo tensorial actual; el uso del modelo alternativo AMURA y la sinergia entre ambas filosofías. Desde el punto de vista técnico, este trabajo proporciona los resultados obtenidos en el marco teórico de la patología de la migraña, y sienta las bases en las posibles líneas futuras de investigación en este ámbito tan crucial en el mundo de la investigación biomédica, más concretamente, de la resonancia magnética de difusión.

### 6.1. Contribuciones del trabajo

Las principales contribuciones de este trabajo son las siguientes:

1. Análisis por ROIs mediante la herramienta de software TBSS de 48 áreas cerebrales empleando datos de 100 pacientes obtenidos a través de: 61 direcciones, 21 direcciones y 61 direcciones reconstruidas. En este trabajo se utilizan medidas del modelo DTI y de un modelo alternativo para llevar a cabo la comparación de los dos grupos de interés en la patología de la migraña, crónicos y episódicos.
2. Validación del método de inteligencia artificial basado en la interpolación *Hemi-Hex* para la reconstrucción de 40 direcciones de gradiente sintéticas utilizando como punto de partida los datos de 21 direcciones (Faiyaz et al., 2022). El objetivo ha sido evaluar su impacto en la generación de datos de difusión a través de la detección de diferencias significativas mediante tres parámetros DTI (FA, MD, AD) y del modelo alternativo AMURA (RTOP, RTAP, RTPP, APA, qMSD) para su posterior comparación con los resultados obtenidos con los datos de 61 direcciones naturales.
3. Evaluación de los descriptores basadas en el EAP estimado mediante un nuevo enfoque conocido como AMURA sobre los tres tipos de datos empleados y su influencia en la identificación de zonas cerebrales significativas (Aja-Fernández et al., 2020). Se expone una comparación entre los resultados obtenidos con el modelo tensorial y el modelo alternativo AMURA, destacando posibles avances del segundo modelo debido a su menor tiempo de adquisición y relevante importancia clínica.

4. Desarrollo de un análisis por ROIs innovador resultado de la fusión de las dos corrientes de investigación exploradas en este estudio. Esta sinergia busca abordar el desafío de conseguir nuevos métodos para aumentar los datos de difusión, compatibles con la práctica clínica, para posibilitar el uso de modelos más complejos de procesado. El objetivo principal de este trabajo ha sido integrar el método de inteligencia artificial analizado junto con el modelo alternativo AMURA, en busca de obtener resultados positivos y avances con respecto al modelo convencional de difusión tensorial.

## 6.2. Conclusiones principales

Las principales conclusiones que se pueden extraer de este Trabajo de Fin de Grado son:

1. La interpolación espacial es un método altamente efectivo sobre el modelo tensorial de difusión en la tarea de reconstruir datos sintéticos utilizando los adquiridos como punto de partida. El método de aprendizaje automático utilizado, basado en la interpolación espacial *Hemi-Hex*, ha demostrado tener un impacto positivo en el análisis por ROIs al emplear los descriptores DTI (FA, MD, AD) en el contexto del estudio de comparación de grupos de interés en la migraña. Con los datos sintéticos se han conseguido obtener resultados positivos en comparación con los datos de 21 direcciones de gradiente, lo que supone un importante avance en la tarea de conseguir nuevos datos en DMRI.
2. En este estudio el modelo alternativo al tensor de difusión denominado AMURA (RTOP, RTAP, RTPP, APA, qMSD) no ha conseguido caracterizar de igual forma que el tensorial las propiedades de la sustancia blanca en el análisis por ROIs realizado. Considerando también los resultados de estudios previos de naturaleza similar, como se ha mencionado en el capítulo de *Discusión*, AMURA es un modelo complementario al modelo DTI y no un modelo alternativo, deben usarse conjuntamente. También, sería más conveniente realizar un estudio de comparación entre pacientes episódicos y controles, donde se ha comprobado que existen las principales diferencias (Martín-Martín et al., 2023).
3. La unión del modelo AMURA y el método de inteligencia artificial planteados no ha tenido una influencia positiva en la búsqueda de mejorar la capacidad, con respecto al modelo tensorial, de encontrar diferencias significativas a partir de la tarea de aumentar la cantidad de datos de difusión. A pesar de que los resultados no han sido los esperados, gracias a la sinergia de ambas filosofías se han identificado áreas cerebrales nuevas con respecto a otros estudios y los resultados de AMURA para 61 gradientes naturales. Aunque estas regiones se han considerado falsos positivos en el contexto de este estudio, pueden tener relevancia clínica en futuros estudios diagnósticos de la patología tratada.
4. Existe la posibilidad de lograr una mejora sustancial de los resultados obtenidos a través de la optimización y/o modificación de parámetros en los *scripts* de Matlab desarrollados para este trabajo. Esto abarca aspectos relacionados con el cálculo de los descriptores utilizados, tanto los asociados al modelo DTI como al modelo AMURA, además de considerar la exploración de otros modelos estadísticos, como el análisis tipo TBSS en lugar de ROIs, para llevar a cabo la comparación de grupos de interés.

## 6.3. Líneas futuras de investigación

Respecto a las líneas futuras de investigación, este trabajo ofrece un punto de partida muy interesante para mejorar la práctica clínica de la resonancia magnética de difusión. Como se ha comentado, la difusión es una modalidad de imagen médica que requiere una gran cantidad de datos para el procesamiento de las imágenes a través de modelos más complejos que ofrezcan más información que los modelos convencionales. En este estudio se introducen dos técnicas para conseguir la generación de nuevos datos de forma sintética reduciendo el tiempo de escáner en la práctica clínica, ofreciendo una posibilidad de conseguir mayor calidad de datos, lo que a su vez puede contribuir a una definición más precisa en el diagnóstico y tratamiento de patologías neurológicas con gran incertidumbre, como es el caso de la migraña.

En primer lugar, sería interesante aumentar la base de datos de pacientes para estudios de este tipo. Esto es importante ya que los modelos complejos en difusión necesitan una gran variabilidad significativa en los datos para conseguir una optimización precisa de los parámetros en su aplicación.

En tema de la generación de datos, ya que el método de interpolación espacial ha resultado eficiente sería sugestivo utilizarlo en redes neuronales generativas adversativas (GANs) en lugar de únicamente redes del tipo FCN. En este caso en el generador se encargaría de la creación de datos sintéticos mientras que el discriminador intenta distinguir entre datos reales y sintéticos. Esto ayudaría a mejorar ambas partes de la red, de forma que el generador crearía datos cada vez más realistas. Por último, el método de interpolación espacial *Hemi-Hex* podría implementarse en la red neuronal del generador para mejorar la calidad y coherencia de los datos.

Otro aspecto importante sería mejorar la aplicación del modelo complementario AMURA. Este modelo de procesamiento ha resultado verdaderamente útil en otros estudios de análisis multimodal como en (Gómez, 2021). Sería realmente interesante realizar una revisión técnica de los parámetros necesarios para el cálculo de los descriptores AMURA y optimizarlos de forma que se consiga obtener una mayor capacidad de encontrar diferencias significativas en estudios que involucran la comparación de grupos de interés. Además, resultaría útil repetir este estudio utilizando pacientes episódicos y controles, ya que, en los estudios mencionados, es donde se han encontrado las principales diferencias. Y, por tanto, la sinergia de ambas filosofías planteadas en este trabajo podría dar mejores resultados.

En definitiva, la resonancia magnética de difusión demanda una gran cantidad de datos para conseguir modelos de procesamiento más complejos, lo que resulta incompatible con la práctica clínica. Futuras investigaciones deben explorar soluciones para obtener datos de manera más eficiente y cómoda para el paciente.



# Bibliografía

- Adams, A. M., Serrano, D., Buse, D. C., Reed, M. L., Marske, V., Fanning, K. M., & Lipton, R. B. (2015). The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*, *35*(7), 563–578. <https://doi.org/10.1177/0333102414552532>
- Aja-Fernández, S., de Luis-García, R., Afzali, M., Molendowska, M., Pieciak, T., & Tristán-Vega, A. (2020). Micro-structure diffusion scalar measures from reduced MRI acquisitions. *PLoS ONE*, *15*(3), 1–25. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229526>
- Aja-Fernández, S., Martín-Martín, C., Planchuelo-Gómez, Á., Faiyaz, A., Uddin, M. N., Schifitto, G., Tiwari, A., Shigwan, S. J., Kumar Singh, R., Zheng, T., Cao, Z., Wu, D., Blumberg, S. B., Sen, S., Goodwin-Allcock, T., Slator, P. J., Yigit Avci, M., Li, Z., Bilgic, B., ... Pieciak, T. (2023). Validation of deep learning techniques for quality augmentation in diffusion MRI for clinical studies. *NeuroImage: Clinical*, *39*(March). <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103483>
- Aja-Fernandez, S., Martin-Martin, C., Planchuelo-Gomez, A., Faiyaz, A., Uddin, N., Schifitto, G., Tiwari, A., Shigwan, S. J., Singh, R. K., Zheng, T., & others. (2023). *Validation of Deep Learning Techniques for Quality Augmentation in Diffusion MRI for Clinical Studies*.
- Aja-Fernández, S., Tristán-Vega, A., & Jones, D. K. (2021). Apparent propagator anisotropy from single-shell diffusion MRI acquisitions. *Magnetic Resonance in Medicine*, *85*(5), 2869–2881. <https://doi.org/10.1002/mrm.28620>
- Bach, M., Laun, F. B., Leemans, A., Tax, C. M. W., Biessels, G. J., Stieltjes, B., & Maier-Hein, K. H. (2014). Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *NeuroImage*, *100*, 358–369. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.021>
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, *66*(1), 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review. *NMR in Biomedicine*, *15*(7–8), 435–455. <https://doi.org/10.1002/nbm.782>
- Bloch, F. (1946). Nuclear induction. *Physical Review*, *70*(7–8), 460–474. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.70.460>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(3), 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Burch, R. (2019). Migraine and Tension-Type Headache: Diagnosis and Treatment. *Medical Clinics of North America*, *103*(2), 215–233. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.003>

- Burstein, R., Nosedá, R., & Borsook, D. (2015). Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*, 35(17), 6619–6629. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>
- Campbell, J. S. W., & Pike, G. B. (2019). Diffusion magnetic resonance imaging. *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, 1–3, 505–518. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64102-8>
- Charles, A. (2013). The evolution of a migraine attack - A review of recent evidence. *Headache*, 53(2), 413–419. <https://doi.org/10.1111/head.12026>
- Charles, A. C., & Baca, S. M. (2013). Cortical spreading depression and migraine. *Nature Reviews Neurology*, 9(11), 637–644. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.192>
- Chen, G., Dong, B., Zhang, Y., Lin, W., Shen, D., & Yap, P. T. (2018). Angular Upsampling in Infant Diffusion MRI Using Neighborhood Matching in x-q Space. *Frontiers in Neuroinformatics*, 12(September), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fninf.2018.00057>
- Cheng, J., Shen, D., Yap, P. T., & Basser, P. J. (2018). Single- and Multiple-Shell Uniform Sampling Schemes for Diffusion MRI Using Spherical Codes. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 37(1), 185–199. <https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2756072>
- Chong, C. D., Peplinski, J., Berisha, V., Ross, K., & Schwedt, T. J. (2019). Differences in fibertract profiles between patients with migraine and those with persistent post-traumatic headache. *Cephalalgia*, 39(9), 1121–1133. <https://doi.org/10.1177/0333102418815650>
- Chong, C. D., & Schwedt, T. J. (2015). Migraine affects white-matter tract integrity: A diffusion-tensor imaging study. *Cephalalgia*, 35(13), 1162–1171. <https://doi.org/10.1177/0333102415573513>
- Clark, K. A., Nuechterlein, K. H., Asarnow, R. F., Hamilton, L. S., Phillips, O. R., Hageman, N. S., Woods, R. P., Alger, J. R., Toga, A. W., & Narr, K. L. (2011). Mean diffusivity and fractional anisotropy as indicators of disease and genetic liability to schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 45(7), 980–988. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.01.006>
- Cohen, A. (2006). Biomedical signals: Origin and dynamic characteristics; frequency-domain analysis. In *Medical Devices and Systems*. <https://doi.org/10.1201/9781420003864-6>
- Coppola, G., Di Renzo, A., Tinelli, E., Di Lorenzo, C., Di Lorenzo, G., Parisi, V., Serrao, M., Schoenen, J., & Pierelli, F. (2016). Thalamo-cortical network activity during spontaneous migraine attacks. *Neurology*, 87(20), 2154–2160. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003327>

- Coppola, G., Di Renzo, A., Tinelli, E., Lepre, C., Di Lorenzo, C., Di Lorenzo, G., Scapeccia, M., Parisi, V., Serrao, M., Colonnese, C., Schoenen, J., & Pierelli, F. (2016). Thalamo-cortical network activity between migraine attacks: Insights from MRI-based microstructural and functional resting-state network correlation analysis. *Journal of Headache and Pain*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0693-y>
- Coppola, G., Di Renzo, A., Tinelli, E., Petolicchio, B., Di Lorenzo, C., Parisi, V., Serrao, M., Calistri, V., Tardioli, S., Cartocci, G., Caramia, F., Di Piero, V., & Pierelli, F. (2020). Patients with chronic migraine without history of medication overuse are characterized by a peculiar white matter fiber bundle profile. *Journal of Headache and Pain*, 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01159-6>
- Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58, 4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>
- Evans, R. W., Burch, R. C., Frishberg, B. M., Marmura, M. J., Mechtler, L. L., Silberstein, S. D., & Turner, D. P. (2020). Neuroimaging for Migraine: The American Headache Society Systematic Review and Evidence-Based Guideline. *Headache*, 60(2), 318–336. <https://doi.org/10.1111/head.13720>
- Faiyaz, A., Uddin, M. N., & Schifitto, G. (2022). *Angular upsampling in diffusion MRI using contextual HemiHex sub-sampling in q-space*. 3–6. <http://arxiv.org/abs/2211.00240>
- Fornito, A., & Bullmore, E. T. (2015). Connectomics: A new paradigm for understanding brain disease. *European Neuropsychopharmacology*, 25(5), 733–748. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.02.011>
- Gómez, Á. P. (2021). *A multimodal analysis of Magnetic Resonance Imaging for the study of brain abnormalities in migraine: gray matter morphometry, white matter integrity and structural ....* <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/48502>
- Granziera, C., DaSilva, A. F. M., Snyder, J., Tuch, D. S., & Hadjikhani, N. (2006). Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Medicine*, 3(10), 1915–1921. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030402>
- Hahn, E. L. (1950). Spin echoes. *Physical Review*, 80(4), 580–594. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.80.580>
- Hahn, G., Skeide, M. A., Mantini, D., Ganzetti, M., Destexhe, A., Friederici, A. D., & Deco, G. (2019). A new computational approach to estimate whole-brain effective connectivity from functional and structural MRI, applied to language development. *Scientific Reports*, 9(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44909-6>
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL - Review. *NeuroImage*, 62(2), 782–790. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>

- Jones Derek K., P. (Ed.). (2010). Index. In *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications* (p. 0). Oxford University Press.
- Kara, B., Kiyat Atamer, A., Onat, L., Ulusoy, L., Mutlu, A., & Sirvanci, M. (2013). DTI findings during spontaneous migraine attacks. *Clinical Neuroradiology*, 23(1), 31–36. <https://doi.org/10.1007/s00062-012-0165-y>
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4), 534–546. <https://doi.org/10.1002/jmri.1076>
- Lee, M. J., Park, B. Y., Cho, S., Kim, S. T., Park, H., & Chung, C. S. (2019). Increased connectivity of pain matrix in chronic migraine: A resting-state functional MRI study. *Journal of Headache and Pain*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0986-z>
- Li, X. L., Fang, Y. N., Gao, Q. C., Lin, E. J., Hu, S. H., Ren, L., Ding, M. H., & Luo, B. N. (2011). A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of corpus callosum from adult patients with migraine complicated with depressive/anxious disorder. *Headache*, 51(2), 237–245. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01774.x>
- Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L. J., Steiner, T. J., Barré, J., Katsarava, Z., Lainez, J. M., Lampl, C., Lantéri-Minet, M., Rastenyte, D., Ruiz de la Torre, E., Tassorelli, C., & Andréé, C. (2012). The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. *European Journal of Neurology*, 19(5), 703–711. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x>
- Lipton, R. B., & Bigal, M. E. (2005). Migraine: Epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*, 45(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.4501001.x>
- Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., & Goadsby, P. J. (2014). Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, 137(1), 232–241. <https://doi.org/10.1093/brain/awt320>
- Martín-Martín, C., Planchuelo-Gómez, Á., Guerrero, Á. L., García-Azorín, D., Tristán-Vega, A., de Luis-García, R., & Aja-Fernández, S. (2023). Viability of AMURA biomarkers from single-shell diffusion MRI in clinical studies. *Frontiers in Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1106350>
- May, A. (2007). Neuroimaging: Visualising the brain in pain. *Neurological Sciences*, 28(SUPPL. 2), 101–107. <https://doi.org/10.1007/s10072-007-0760-x>
- May, A. (2009). New insights into headache: An update on functional and structural imaging findings. *Nature Reviews Neurology*, 5(4), 199–209. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.28>

- Moseley, M. E., Cohen, Y., Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., Asgari, H. S., Wendland, M. F., Tsuruda, J., & Norman, D. (1990). Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*, *176*(2), 439–445. <https://doi.org/10.1148/radiology.176.2.2367658>
- Neeb, L., Bastian, K., Villringer, K., Israel, H., Reuter, U., & Fiebach, J. B. (2017). Structural Gray Matter Alterations in Chronic Migraine: Implications for a Progressive Disease? *Headache*, *57*(3), 400–416. <https://doi.org/10.1111/head.13012>
- O'Donnell, L. J., & Westin, C. F. (2011). An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurgery Clinics of North America*, *22*(2), 185–196. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.12.004>
- Oishi, K., Zilles, K., Amunts, K., Faria, A., Jiang, H., Li, X., Akhter, K., Hua, K., Woods, R., Toga, A. W., Pike, G. B., Rosa-Neto, P., Evans, A., Zhang, J., Huang, H., Miller, M. I., van Zijl, P. C. M., Mazziotta, J., & Mori, S. (2008). Human brain white matter atlas: Identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *NeuroImage*, *43*(3), 447–457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.009>
- Olesen, J. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, *38*(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Planchuelo-Gómez, Á., García-Azorín, D., Guerrero, Á. L., Aja-Fernández, S., Rodríguez, M., & De Luis-García, R. (2020). White matter changes in chronic and episodic migraine: A diffusion tensor imaging study. *Journal of Headache and Pain*, *21*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1071-3>
- Porter, A., Gladstone, J. P., & Dodick, D. W. (2005). Migraine and white matter hyperintensities. *Current Pain and Headache Reports*, *9*(4), 289–293. <https://doi.org/10.1007/s11916-005-0039-y>
- Purcell, E. M. (1946). To th tor. *Phys. Rev*, *69*(681), 681.
- Rocca, M. A., Colombo, B., Inglese, M., Codella, M., Comi, G., & Filippi, M. (2003). A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of brain tissue from patients with migraine. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *74*(4), 501–503. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.4.501>
- Schulte, L. H., & May, A. (2016). The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*, *139*(7), 1987–1993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>
- Shibata, Y., Ishiyama, S., & Matsushita, A. (2018). White matter diffusion abnormalities in migraine and medication overuse headache: A 1.5-T tract-based spatial statistics study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *174*(September), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.09.022>

- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M., & Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, *31*(4), 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Stejskal, E. O., & Tanner, J. E. (1965). Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The Journal of Chemical Physics*, *42*(1), 288–292. <https://doi.org/10.1063/1.1695690>
- Szabó, N., Faragó, P., Király, A., Veréb, D., Csete, G., Tóth, E., Kocsis, K., Kincses, B., Tuka, B., Párdutz, Á., Szok, D., Tajti, J., Vécsei, L., & Kincses, Z. T. (2018). Evidence for plastic processes in migraine with aura: A diffusion weighted MRI study. *Frontiers in Neuroanatomy*, *11*(January), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00138>
- Tournier, J. D., Smith, R., Raffelt, D., Tabbara, R., Dhollander, T., Pietsch, M., Christiaens, D., Jeurissen, B., Yeh, C. H., & Connelly, A. (2019). MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage*, *202*(August), 116137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116137>
- Tristán-Vega, A., Westin, C. F., & Aja-Fernández, S. (2010). A new methodology for the estimation of fiber populations in the white matter of the brain with the Funk-Radon transform. *NeuroImage*, *49*(2), 1301–1315. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.070>
- Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Juptner, M., Kaube, H., Schayck, R. V., Coenen, H. H., & Diener, H. C. (1995). Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine*, *1*(7), 658–660. <https://doi.org/10.1038/nm0795-658>
- Yu, D., Yuan, K., Zhao, L., Dong, M., Liu, P., Yang, X., Liu, J., Sun, J., Zhou, G., Xue, T., Zhao, L., Cheng, P., Dong, T., von Deneen, K. M., Qin, W., & Tian, J. (2013). White matter integrity affected by depressive symptoms in migraine without aura: A tract-based spatial statistics study. *NMR in Biomedicine*, *26*(9), 1103–1112. <https://doi.org/10.1002/nbm.2924>