

# Repetibilidad intra- e inter-observador en la cuantificación de valores de FA del cuerpo calloso utilizando métodos de tractografía en imágenes de DTI

J. Navas<sup>1</sup>, S. Reig<sup>1,2</sup>, J. Janssen<sup>1,2</sup>, Y. Alemán<sup>1</sup>, M. La Calle<sup>1</sup>, E. Martino<sup>1</sup>, V. Rebollo<sup>1</sup>, L. Sánchez<sup>1</sup>, M. Desco<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Imagen Médica, Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, (jnavas, mdesco)@hggm.es

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental (CIBERSAM)

## Resumen

*En este trabajo se estudia la repetibilidad de las medidas de volumen y FA (fracción de anisotropía) en el cuerpo calloso (CC) completo y subdividido en sus regiones de interés, obtenidas utilizando métodos de tractografía y procesamiento manual. Una muestra de imágenes de DTI de 6 sujetos sanos se ha procesado por 3 observadores, realizando 3 repeticiones de todo el proceso. Los resultados indican una alta repetibilidad inter- e intra-observador para las medidas de volumen y de FA del CC completo (coeficiente de correlación intra-clase ICC entre 0.99 y 0.93). La repetibilidad intra- e inter observador en las subdivisiones del CC fue superior a 0.85 en todos los sectores, excepto en el tapetum (ICC inter-observador= 0.60). Por lo tanto, a pesar de la aparente dificultad en la delimitación del CC y sus subdivisiones, es posible obtener una segmentación repetible utilizando un método manual basado en tractografía.*

## 1. Introducción

Las imágenes de resonancia magnética ponderadas en difusión, también conocidas como DTI (*difusion tensor imaging*) es una técnica que permite el estudio y caracterización de estructuras dentro de la sustancia blanca cerebral. A través de estas imágenes se calcula lo que se conoce como tensor de difusión, el cual ofrece, para cada vóxel de la imagen, información acerca de cómo y en qué direcciones preferenciales difunde el agua y por lo tanto de la orientación de los paquetes de fibras nerviosas dentro del mismo. A través de este tensor se calcula la Fracción de Anisotropía (FA), que es una medida escalar de cuan anisótropa es esta difusión. Valores altos de FA reflejan orientación de las fibras nerviosas a lo largo de una dirección preferencial bien definida y valores bajos de la misma representan ausencia de fibras o una distribución de axones nerviosos sin una dirección preferencial clara [1].

Como parte de la sustancia blanca, el cuerpo calloso (CC) es la mayor comisura del cerebro humano y se encuentra formada por unos 300 millones de fibras nerviosas que conectan entre sí regiones homólogas de ambos hemisferios. Su papel en la integración interhemisférica de la información perceptual y cognitiva es muy relevante, y de ahí el interés del estudio de los valores de FA en el CC para muchas patologías neurológicas y psiquiátricas.

Además del estudio del volumen y grosor del CC en un plano medio sagital [2], tiene mayor interés el estudio del CC subdividido en las regiones que delimitan los tractos principales. Sin embargo, a pesar de su interés funcional, la subdivisión del CC requiere un procesamiento laborioso por personal técnico especializado.

Nuestro objetivo es comprobar la repetibilidad inter- e intra-observador de las medidas de volumen y FA de las regiones del CC, utilizando un método manual de segmentación a partir de la estimación de los tractos de sustancia blanca.

## 2. Material y Métodos

### 2.1. Adquisición

Hemos utilizado imágenes ponderadas en difusión de 6 individuos sanos, (2 mujeres), con edades entre 12 y 14 años, adquiridas en un equipo *Phillips Intera 1.5T*, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El protocolo de RM comprendía un estudio 3D morfológico potenciado en contraste T1 (píxel 1.0x1.0x1.0mm<sup>3</sup>, TR=25ms, TE=9.2ms), un estudio de tensor de difusión mediante una secuencia, *spin-echo, Echo Planar Imaging* (EPI) (píxel =1.75x1.75x2.0 mm<sup>3</sup>, EPI factor=51, TR=10.878s) con un factor de ponderación de 800 s/mm<sup>2</sup> en 16 direcciones diferentes de difusión. La calidad de las imágenes fue evaluada visualmente para asegurar una adecuada cuantificación.

### 2.2. Estimación de la repetibilidad

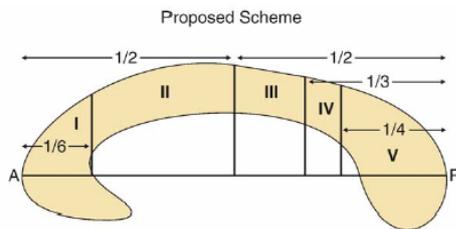
Para el estudio de repetibilidad, tres observadores repitieron tres veces el protocolo de parcelación para cada uno de los seis sujetos de la muestra. Se calculó el Coeficiente de Correlación Intraclase (ICC) intra- e inter-observador como medida de repetibilidad del método. El ICC se calculó para los valores medios de FA y volúmenes dentro de todo el CC y cada uno de los segmentos.

### 2.3. Tractografía con *DtiStudio*

La tractografía basada en las imágenes DTI es una técnica que nos permite reconstruir los tractos de fibras nerviosas que conectan las distintas regiones cerebrales. El *software*

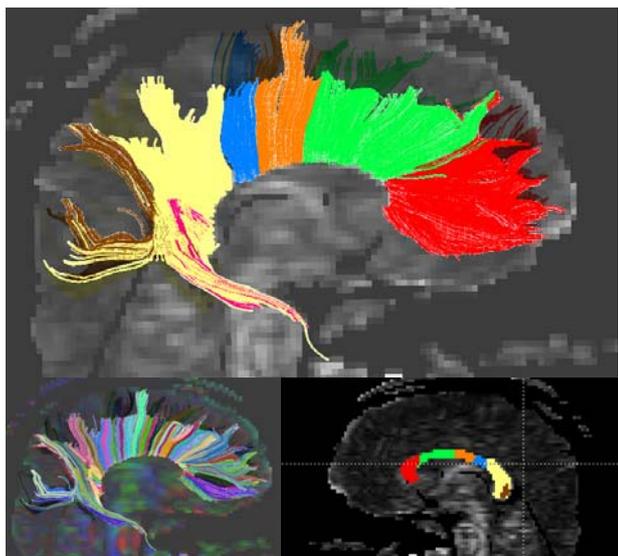
*DtiStudio* (Johns Hopkins University, Baltimore, MD; [cmmr.med.jhmi.edu](http://cmmr.med.jhmi.edu); [4]) es un programa comúnmente utilizado para estudios de tractografía de fibras nerviosas. Como primer paso, se colocan puntos o regiones, denominados *semillas*, en diversos lugares sobre el mapa de FA (previamente obtenido en el mismo programa). Luego el método establece caminos que conectan estas semillas entre sí siguiendo las direcciones principales de los tensores de difusión calculados en cada punto de la imagen de FA.

Para determinar los tractos pertenecientes al CC se fijaron los parámetros de FA mínima = 0.2 y ángulo máximo de 40°, siguiendo protocolos similares[5].



**Figura 1.** Modelo propuesto por Hofer y Frahm para la parcelación topológica del cuerpo calloso en un plano medio sagital. Ver detalles en el texto.

La parcelación del CC se realizó siguiendo las proporciones del modelo de subdivisión del CC propuesto por Hofer y Frahm [3], el más aceptado para determinar estas regiones (Figura 1). El método delimita una ROI inicial que contiene todo el CC y luego parcela cada una de las regiones del CC según una proporción relativa al tamaño total del CC (ver Figura 1).



**Figura 2.** Representación de la tractografía realizada con *DtiStudio*. Figura en 3D de la parcelación del CC (arriba). Tractografía del CC total (abajo izquierda). Máscaras en 2D del CC parcelado (abajo derecha).

Para la subdivisión del CC se seleccionan los extremos anterior y posterior del CC en el plano medio sagital y se aplican las proporciones del modelo (Figura 2). Además, se segmentaron las fibras del *tapetum*, que proyectan desde el esplenio (región V) hacia los lóbulos temporales. De cada ROI (CC total o subregión) se tomaron medidas de volumen y FA media de la región.

### 3. Resultados y discusión

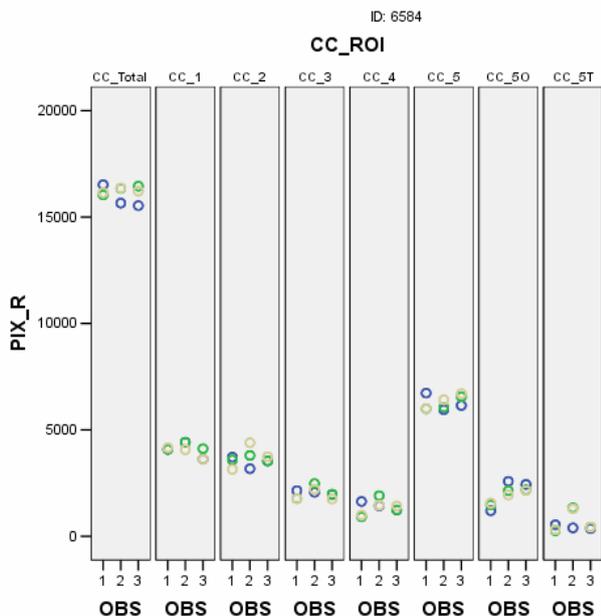
#### 3.1. Repetibilidad intra- e inter-observador en datos de volumen

Algunos resultados obtenidos por el método propuesto, tanto para intra-observador como para inter-observador, son mostrados en la siguiente tabla.

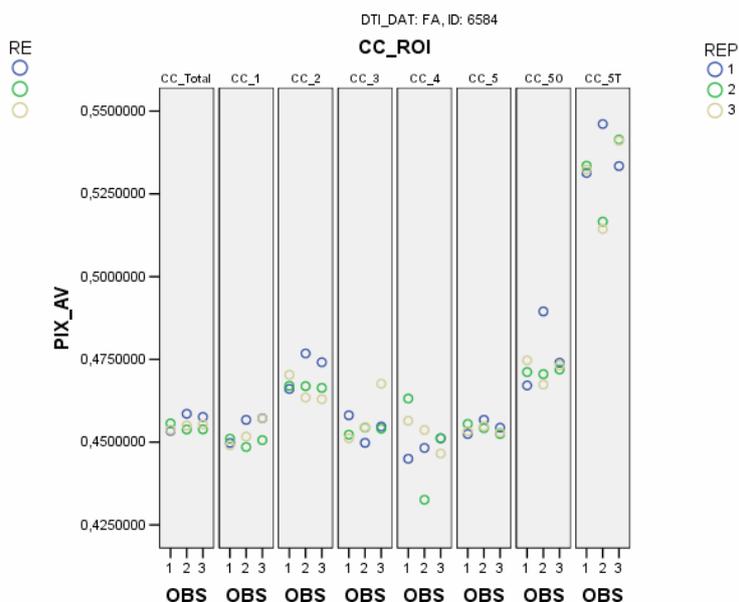
Repetibilidad Intra-Observador del VOLUMEN de las máscaras				Repetibilidad Inter-Observador del VOLUMEN de las máscaras			
ROI	ICC			ROI	ICC		
cc total	Obs-1	Obs-2	Obs-3	cc total	0.99		
	0.99	0.99	0.99		I	0.97	
	I	0.96	0.98		0.99	II	0.90
	II	0.94	0.91		0.94	III	0.89
	III	0.89	0.95		0.92	IV	0.84
IV	0.85	0.94	0.95	V	0.98		
V	0.98	0.99	0.99	Tapetum	0.60		
Tapetum	0.94	0.59	0.89				

**Tabla 1.** Valores de ICC (coeficiente de correlación intra-clase) Intra- e Inter-observador para el volumen de las máscaras del CC total y su división en segmentos.

Los valores de repetibilidad del volumen total del CC intra- e inter-observador fueron de 0.99. Por regiones del CC, se obtuvieron valores de ICC entre 0.99 y 0.84 intra- e inter-observador para todas las regiones excepto el tapetum. Para la región del tapetum, en uno de los observadores se obtuvieron valores de ICC de 0.59, por lo que la variabilidad inter-observador fue de 0.60. Excluyendo este valor, los valores de ICC fueron similares al resto de subdivisiones del CC, cercanas a 0.90 (Tabla 1, Figura 3).



**Figura 3.** Ejemplo de resultados en uno de los 6 casos estudiados. Distribución de los datos de volumen del CC total y sus subdivisiones, obtenidos por cada observador para las 3 repeticiones del mismo sujeto.



**Figura 4.** Ejemplo de resultados en uno de los 6 casos estudiados. Distribución de los datos de FA media por pixel del CC total y sus subdivisiones, obtenidos por cada observador para las 3 repeticiones del mismo sujeto.

### 3.2. Repetibilidad intra- e inter-observador en datos de FA

Los valores de repetibilidad de FA media en el CC total intra- e inter-observador oscilaron entre 0.99 y 0.93. Por regiones del CC, se obtuvieron valores de ICC entre 0.99 y 0.85 intra- e inter-observador para todas las regiones. Los valores más bajos se encontraron también en el tapetum (0.85) (Tabla 2, Figura 4).

### 3.3. Comparación con otros métodos

Los valores de FA obtenidos manualmente se han comparado con los estimados utilizando dos métodos semiautomáticos que no se basan en la tractografía. Uno basado en el registro a un atlas con los tractos etiquetados, y el otro conocido como "skeleton" basado en la proyección de una línea de vóxeles seleccionados sobre la línea media sagital del cuerpo calloso de cada individuo

Repetibilidad Intra-Observador de los datos de FA				Repetibilidad Inter-Observador de los datos de FA	
ROI	ICC			ROI	ICC
	Obs-1	Obs-2	Obs-3		
cc total	0.93	0.99	0.98	cc total	0.97
I	0.97	0.99	0.99	I	0.98
II	0.99	0.99	0.99	II	0.97
III	0.93	0.98	0.97	III	0.95
IV	0.97	0.92	0.97	IV	0.92
V	0.87	0.99	0.98	V	0.95
Tapetum	0.98	0.85	0.92	Tapetum	0.92

**Tabla 2.** Valores de ICC (coeficiente de correlación intra-clase) Intra- e Inter-observador para los valores de FA media por pixel del CC total y su división en segmentos.

La correlación entre los valores obtenidos con el método manual y con el automático basada en atlas es muy baja, oscilando entre 0.01 y 0.21 en todas las regiones, excepto la CC-III ( $r^2 = 0.83$ ). La comparación con los datos obtenidos con el método del esqueleto ofrece resultados similares, oscilando entre 0.01 y 0.25 en todas las regiones.

Debemos tener en cuenta que los tres métodos son muy diferentes a la hora de segmentar el CC. La tractografía depende del autovalor y autovector principal, además de los valores de los parámetros de FA mínima y ángulo máximo fijados en el método. En la segmentación basada en atlas, el CC es una estructura delimitada anatómicamente según el atlas escogido; y en el esqueleto nos centramos únicamente en el plano medio sagital del CC. De la misma manera, la escala a la que aparecen los resultados de FA varía de un método a otro. La FA tiene valores muy altos en el centro del CC y a medida que nos alejamos de él, o producto de un cruce de fibras, el voxel adquiere valores bajos de FA.

Por otra parte, hemos encontrado problemas con el registro del atlas sobre la imagen en espacio nativo. Esto produce desconfianza en los resultados de los métodos de

registro utilizando atlas y concluimos que no es un buen método para el estudio del CC.

#### 4. Conclusiones

Utilizando métodos basados en tractografía y procesamiento manual, la repetibilidad intra e inter-observador en la cuantificación de los valores de volumen y FA es muy alta, tanto para el CC total como la subdivisión en sectores.

Resultados preliminares sugieren que el empleo de métodos automáticos necesita una validación previa utilizando los datos manuales como gold-standard.

#### Agradecimientos

Este estudio se ha financiado en parte por el Instituto de Salud Carlos III: J. N. disfruta de una beca PFIS.

#### Referencias

- [1] P.J. Basser and C. Pierpaoli, "Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI". *J Magn Reson B*, pp. 209-219, 1996.
- [2] A.D. Hutchinson, J.L. Mathias, B.L. Jacobson, L. Ruzic, A.N. Bond, and M.T. Banich, "Relationship between intelligence and the size and composition of the corpus callosum". *Exp Brain Res*, pp. 455-464, 2009.
- [3] S. Hofer and J. Frahm, "Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging". *Neuroimage*, pp. 989-994, 2006.
- [4] H. Jiang, P.C. van Zijl, J. Kim, G.D. Pearlson, and S. Mori, "DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking". *Comput Methods Programs Biomed*, pp. 106-116, 2006.
- [5] H. Huang, J. Zhang, H. Jiang, S. Wakana, L. Poetscher, M.I. Miller, P.C. van Zijl, A.E. Hillis, R. Wytik, and S. Mori, "DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum". *Neuroimage*, pp. 195-205, 2005.