Centro Nacional de Investigaciones Científicas de Cuba
Centro de Neurociencias de Cuba

Caracterización de la conectividad anatómica cerebral empleando neuroimágenes de la difusión y teoría de grafos

Tesis presentada en opción al Titulo Académico de Master en Neurociencias
Mención de Neurofísica

Autor: Ing. Yasser Iturria Medina.
Tutores: Dr. C. Jorge Bosch Bayard,
Lic. Lester Melie García.

Ciudad Habana
Año 2006

¿Es el pergamino una fuente sagrada de la que un sorbo saciará nuestra sed para la eternidad? No, no repararás tu sed si la bebida no brota de ti mismo.

Goethe

Índice:

Resumen……. 5
Lista de Figuras…….. 6
Lista de tablas……. 8
Lista de abreviaciones…… 9

Parte I. Introducción

1 Introducción

1.1 Motivación……... 11

1.2 Hipótesis…….. 13

1.3 Objetivos……. 13

1.4 Estructura de la tesis..... 14

Parte II. Bases teóricas

2 Caracterización de la Difusión en los tejidos biológicos cerebrales.

2.1 Prefacio…… 16
2.2 Movimiento Browniano……... 16
2.3 Ley fundamental de la difusión…… 17
2.4 Difusión espín molecular……. 17
2.4.1 Difusión libre…… 19
2.5 Difusión en la materia blanca……..... 20
2.6 Caracterización de la anisotropía intravoxel y su relación con la distribución de fibras nerviosas a partir de las neuroimágenes de difusión……..…… 22
2.6.1 Neuroimágenes de difusión..... 22
2.6.2 Obtención del Tensor de difusión a partir de las neuroimágenes de difusión. Medidas escalares……. 24
2.6.3 Modelo del MultiTensor……... 27
2.6.4 Función de distribución orientacional de la materia blanca…….…… 28

2.6.5 Función de densidad de probabilidad de las orientaciones de las fibras…….. 29

3 Introducción al trazado de la trayectoria de fibras nerviosas (tracto-grafía).

3.1 Prefacio…… 32

3.2 Métodos de propagación de líneas……... 32

3.3 Métodos de propagación de frentes……. 40

3.4 Conclusiones parciales sobre tracto-grafía…….. 43

Parte III. Métodos y resultados

4 Modelo Grafo para caracterizar las conexiones anatómicas cerebrales.

4.1 Prefacio…… 47

4.2 Elementos básicos de la teoría de grafos……. 47

4.3 Definición de un Grafo Cerebral……. 49

4.4 Tracto-grafía y conectividad anatómica nodo-nodo (voxel-voxel)……. 52

4.5 Conectividad anatómica zona-zona……. 55

5 Resultados

5.1 Prefacio……..... 59

5.2 Datos experimentales……... 59

5.3 Resultados…… 63

Parte IV. Discusiones, conclusiones y recomendaciones

6 Discusiones……. 75

7 Conclusiones…….. 81

8 Recomendaciones……..... 82

Apéndices……..... 83

Reconocimientos..... 87

Referencias…… 88

Resumen

Se presenta una nueva metodología para caracterizar las conexiones anatómicas cerebrales empleando neuroimágenes de la difusión (DW-MRI, del inglés *Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging*) y elementos de la teoría de grafos. En un primer paso, los voxeles del volumen cerebral son considerados nodos de un grafo pesado no-directo, en el cual el peso de cada arco que conecta dos nodos contiguos se asigna según la probabilidad de que ambos nodos se encuentren conectados por fibras nerviosas. Dicha probabilidad se estima considerando tanto las segmentaciones probabilistas de tejidos de la imagen anatómica de resonancia magnética como la función de distribución orientacional de la materia blanca (ODF, del inglés *Orietational Distribution Function*) estimada a partir de los datos de DW-MRI. Se propone entonces un nuevo algoritmo de tracto-grafía, el mismo resuelve el problema del camino más probable entre dos puntos de interés sobre el grafo definido, permitiendo también obtener mapas probabilistas de conectividad anatómica entre los diferentes voxeles del volumen cerebral. En un segundo paso, con el objetivo de estimar las conexiones anatómicas entre K estructuras de materia gris, el grafo cerebral inicial es tratado como un grafo K+1 partito, para ello se particiona el conjunto de nodos inicial en K subconjuntos no solapados de materia gris y un subconjunto que reúne a los nodos restantes (aquellos que pertenecen a la materia blanca o al líquido cefalorraquídeo). Basado en dicho grafo multipartito, se definen tres medidas de conectividad entre estructuras: Fuerza de Conexión Anatómica (FCA), Densidad de Conexión Anatómica (DCA) y Probabilidad de Conexión Anatómica (PCA). La metodología anterior fue evaluada en datos artificiales y reales. Los resultados muestran que las trayectorias de las fibras fueron correctamente reconstruidas entre las regiones de interés. Adicionalmente, son presentados los mapas medios de FCA, DCA y PCA entre 71 estructuras de materia gris pertenecientes a 5 sujetos sanos. Correlaciones entre los mapas individuales de conectividad muestran similaridades significativas entre los diferentes sujetos, lo que apoya la hipótesis de que individuos sanos deben presentar patrones similares de conectividad para las tres medidas definidas.

Lista de Figuras

2.1 Elipsoides correspondientes a los tensores de difusión en medios a) aproximadamente isotrópicos, b) altamente anisotrópicos…… 20

2.2 Modelo de cilindros paralelos para simular los paquetes de axones o fibras en la materia blanca y representación, en un pequeño compartimiento del cerebro, de la dirección en la cual ocurre la mayor difusión, representada por el autovector principal del tensor de difusión…….. 21

2.3 Imagen ponderada en difusión……. 24

2.4 Representación en 3D de las ODFs para cuando en el voxel hay: a) una fibra, b) dos fibras en cruce perpendicular, o c) tres fibras en cruce perpendicular…… 29

3.1 Representación esquemática de los M_i voxeles vecinos a tener en cuenta para crear la función de probabilidad direccional…….. 36

3.2 Caminos calculados entre los polos occipitales izquierdo y derecho…….. 38

3.3 Caminos calculados entre: tálamo izquierdo–polo occipital izquierdo, tálamo derecho–polo occipital derecho, giro frontal medio izquierdo–tálamo izquierdo, giro frontal medio derecho–tálamo derecho…….. 38

3.4 Representación en 2D de la propagación de un frente hipotético a partir del voxel fuente…… 42

3.5 Posibles configuraciones de fibras nerviosas……... 44

4.1 Representación esquemática de un grafo multipartito……. 48

4.2 Elementos básicos del grafo pesado no-directo $\mathbf{G}_{\text{cerebro}} = [\aleph, \mathfrak{A}]$……... 51

4.3 Ángulo sólido β alrededor del vector $\Delta\vec{r}_{i,j}$…….. 52

4.4 Grafo hipotético en 2D creado con el propósito de ilustrar la restricción de curvatura que se impone a los caminos…….. 54

5.1 Configuraciones de tractos artificiales de la base de datos simulados del Centro de Neuroimágenes del Instituto de Siquiatría de la Universidad de Londres…… 60

5.2 Otras configuraciones de tractos artificiales creadas: a) Bifurcación de un tracto, y b) Cruce ortogonal de tres tractos……... 61
5.3 Conexiones anatómicas estimadas entre los diferentes ROIs definidos sobre las configuraciones de la Figura 5.5, para SNR de 15……. 64
5.4 Conexiones anatómicas estimadas entre los diferentes ROIs definidos sobre la configuración de un tracto bifurcado presentado en la Figura 5.2a, para SNR de 15… 65
5.5 Posibles rutas de conexión obtenidas entre diferentes ROIs definidos en la configuración de cruce ortogonal de tres tractos (presentado anteriormente en la Figura 5.2b), para SNR de 15……. 67
5.6 Conexiones anatómicas entre los voxeles pertenecientes a la materia blanca y a las superficies de las regiones de materia gris (MB-MGs), los voxeles superficiales de los polos occipitales (OCCs), los voxeles pertenecientes a un plano axial (PA), ubicado en el tracto corticoespinal a la altura de la médula, y los voxeles de los giros postcentrales mediales (GPMs)…….. 70
5.7 Resultados medios de conectividad anatómica entre las 71 estructuras definidas para cinco sujetos: a) FCA, b) DCA y c) PCA……... 72

Lista de tablas

5.1 Medidas de conectividad (FCA, DCA y PCA) obtenidas entre los ROIs definidos en la configuración de un tracto bifurcado antes y después de una afectación hipotética a los puntos de materia blanca…….. 66
5.2 Resultados para el cruce ortogonal de tres tractos utilizando aFM y el modelo grafo propuesto…….. 68
5.3 Correlaciones entre los mapas de FCA, DCA y PCA de los 5 sujetos……..... 72

C1 Nombres de las 71 estructuras anatómicas en las que se segmentaron las imágenes T1 de cada sujeto…… 85

Lista de abreviaciones

DW-MRI	*Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging*
ODF	*Orientational Distribution Function*
NMR	*Nuclear Magnetic Resonance*
ADC	*Apparent Difusión Coefficient*
FA	*Fractional Anisotropy*
SLT	*Streamline Tractography*
mSLT	*modified Streamline Tractography*
PICo	*Probabilistic Index of Connectivity*
FM	*Fast Marching*
aFM	*advanced Fast Marching*
SNR	*Signal to Noise Ratio*
fMRI	*functional Magnetic Resonance Imaging*
EEG	*Electroencefalograma*
MEG	*Magnetoencefalograma*
PET	*Positron Emission Tomography*
ROI	*Region of Interest*
FCA	*Fuerza de Conexión Anatómica*
DCA	*Densidad de Conexión Anatómica*
PCA	*Probabilidad de Conexión Anatómica*

Parte I

Introducción

Capítulo 1
Introducción

1.1 Motivación

Durante los últimos diez años, las técnicas de imágenes de resonancia magnética ponderadas en difusión, a las que indistintamente nos referiremos como DW-MRI (del inglés *Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging*), han ocupado un interés creciente en el estudio de las propiedades arquitectónicas de los tejidos cerebrales. Básicamente, las neuroimágenes de la difusión cuantifican el movimiento caótico de las moléculas de agua. Movimiento que, como se conoce, es restringido por la disposición de los tejidos, siendo la difusión altamente anisotrópica en regiones cercanas a la materia blanca, con dirección preferencial paralela al eje de las fibras nerviosas. Múltiples análisis sobre el entorno microscópico a partir de la cuantificación de tales procesos de difusión (Basser y col., 1994; Jansons y Alexander, 2003; LeBihan D., 2003; Tuch, 2004), son utilizados para inferir las trayectorias de las fibras nerviosas que conectan diferentes regiones de interés (Mori y col., 1999; Conturo y col., 1999; Tuch D.S, 2002; Parker y col., 2002; Koch y col., 2002; Behrens y col., 2003a), permitiendo profundizar *in vivo* en la caracterización de la anatomía cerebral. Adicionalmente, la cuantificación de las conectividades anatómicas entre las disímiles estructuras anatómicas de materia gris que procesan la información pudiera constituir una contribución potencial al entendimiento de la integración funcional del cerebro humano (LeBihan D. y col., 2001; Koch y col., 2002; Ramnani y col., 2004; Sporns y col., 2005; Sotero y col., 2006).

Los estudios previos en el marco de los trabajos de DW-MRI se enfocan mayormente en el trazado de la trayectoria de las fibras nerviosas (particularidades de dichos trabajos serán presentadas más adelante, principalmente en el capítulo 3), y, excepto algunos intentos aislados (Iturria-Medina y col., 2005b; Hagmann y col., 2006), no suele tenerse como objetivo emplear dicha información para caracterizar las conexiones anatómicas entre diferentes regiones de materia gris. El presente estudio se encauza precisamente en desarrollar una metodología que permita obtener de manera fiable la trayectoria de fibras

nerviosas a la vez que posibilite caracterizar las conexiones anatómicas a través de la materia blanca entre K estructuras de materia gris, las que pueden ser definidas de acuerdo a criterios histológicos, citoarquitectónicos o funcionales (un ejemplo lo constituyen las áreas de Broadmann), a través de segmentaciones manuales, automáticas o semiautomáticas.

Para llevar a cabo lo anterior, la teoría de grafos es empleada al introducir un nuevo modelo grafo de conectividad anatómica cerebral. En un primer paso, los voxeles del volumen cerebral (cada voxel representa un pequeño elemento cúbico del volumen) son considerados nodos de un grafo pesado no-directo, en el cual el peso de cada arco que conecta dos nodos contiguos se asigna según la probabilidad de que ambos nodos se encuentren conectados por fibras nerviosas. Dicha probabilidad se estima considerando tanto las segmentaciones probabilistas de tejidos de la imagen anatómica de resonancia magnética como la función de distribución orientacional de la materia blanca (ODF, del inglés *Orientational Distribution Function*) estimada a partir de los datos de DW-MRI. Se propone entonces un nuevo algoritmo de tracto-grafía, el mismo resuelve el problema del camino más probable entre dos puntos de interés sobre el grafo definido, permitiendo también obtener mapas probabilistas de conectividad anatómica entre los diferentes voxeles del volumen cerebral. En un segundo paso, con el objetivo de estimar las conexiones anatómicas entre K estructuras de materia gris, el grafo cerebral inicial es tratado como un grafo K+1 partito, para ello se particiona el conjunto de nodos inicial en K subconjuntos no solapados de materia gris y un subconjunto que reúne a los nodos restantes (aquellos que pertenecen a la materia blanca o al líquido cefalorraquídeo). Basado en dicho grafo multipartito, se definen tres medidas de conectividad entre estructuras: Fuerza de Conexión Anatómica (FCA), Densidad de Conexión Anatómica (DCA) y Probabilidad de Conexión Anatómica (PCA). Finalmente, la metodología desarrollada es evaluada en datos artificiales y reales.

1.2 Hipótesis

La combinación de elementos de la teoría de grafos con las técnicas de DW-MRI permite caracterizar las conexiones anatómicas cerebrales.

1.3 Objetivos

Desarrollar una metodología, sobre el marco de las técnicas de DW-MRI y la teoría de grafos, que permita caracterizar las conexiones anatómicas cerebrales cumpliendo con los objetivos específicos siguientes:

1. Reconstruir las rutas de conexión anatómica a través de la materia blanca entre diferentes regiones cerebrales de interés.
   1.1. Desarrollar una formulación que permita trazar la trayectoria de las fibras nerviosas.
   1.2. Evaluar en datos simulados y experimentales el comportamiento de la formulación anterior, así como comparar el comportamiento con el de métodos anteriores de tracto-grafía.
2. Cuantificar las conexiones anatómicas entre K estructuras de materia gris, que pueden ser definidas de acuerdo a criterios histológicos, citoarquitectónicos o funcionales, a través de segmentaciones manuales, automáticas o semiautomáticas.
   2.1. Desarrollar una formulación que permita definir medidas de conectividad anatómica entre diferentes estructuras de materia gris.
   2.2. Evaluar en datos simulados el comportamiento y la relación de las medidas definidas, así como evaluar si son capaces de reflejar pérdidas hipotéticas de la integridad en la materia blanca.
   2.3. Aplicar las formulaciones anteriores para calcular mapas de conectividad entre diferentes estructuras de materia gris definidas para varios sujetos sanos.
   2.4. Evaluar la (dis)similaridad entre los resultados obtenidos para los diferentes sujetos.

1.4 Estructura de la tesis

La siguiente tesis consta de cuatro partes fundamentales:

I) Introducción: Compuesta por el Capítulo 1, en el que se exponen las motivaciones, objetivos e hipótesis que originaron el trabajo.

II) Bases Teóricas: Capítulos 3 y 4. En ellos se describen brevemente los fundamentos teóricos en los que se basa la caracterización de la anisotropía intravoxel y los procedimientos de trazado de la trayectoria de las fibras nerviosas, respectivamente.

III) Métodos y Resultados: Capítulos 4 y 5. En el primero, se expone la metodología propuesta para caracterizar las conexiones anatómicas a través de la materia blanca. En el segundo, se presentan las características de los datos experimentales que son utilizados para evaluar la metodología anterior, y se presentan los resultados obtenidos.

IV) Discusiones, conclusiones y recomendaciones: Capítulos finales 6, 7 y 8. Se discuten (Capítulo 6) y resumen (Capítulo 7) los aspectos principales de la metodología propuesta, a la vez que se acentúan los puntos futuros en los que se debe trabajar (Capítulo 8).

Parte II

Bases Teóricas

Capítulo 2
Caracterización de la Difusión en los tejidos biológicos cerebrales.

2.1 Prefacio

Alrededor de un 60 % del volumen cerebral está compuesto por agua que difunde dentro de las estructuras cerebrales debido al movimiento caótico de sus moléculas, cuya movilidad en los tejidos no es necesariamente la misma en todas las direcciones por la presencia de barreras como los huesos y las células. Este capítulo se centra en cómo inferir el entorno microscópico cerebral donde difunde el agua a partir del análisis de los procesos de la difusión y las neuroimágenes de la difusión.

2.2 Movimiento Browniano

El botánico escocés Robert Brown estudió cómo el polen flotaba en el agua (Brown R, 1828), comprobando que las partículas de polen presentaban un movimiento desordenado, desplazándose distancias imperceptibles a simple vista. Al fotografiar continuamente una partícula durante un intervalo de tiempo y al unir los puntos de sus posiciones, quedó una línea quebrada. Dicho fenómeno, que no fue posible explicar con las regularidades macroscópicas de la termodinámica de entonces, fue nombrado *movimiento browniano.*

En 1905 Albert Einstein explicó el *movimiento browniano* partiendo de la teoría cinética del calor, considerando moléculas aisladas que se mueven y chocan desordenadamente, y teniendo en cuenta las fluctuaciones inevitables en la frecuencia y dirección de los golpes que tales moléculas proporcionan a un cuerpo de pequeñas dimensiones. La influencia caótica de las moléculas sobre las partículas de polen en suspensión provoca desplazamientos aleatorios en cortos intervalos de tiempo. Einstein logró mostrar con herramientas y conceptos de la estadística las regularidades macroscópicas del movimiento de las moléculas (Einstein, 1956).

2.3 Ley fundamental de la difusión (Ley de Fick)

Se ha comprobado que la corriente de difusión, o flujo, de cualquier propiedad física es proporcional al gradiente de concentración de esta propiedad tomado con el signo contrario (Fick, 1855). Esta relación es conocida como ley de Fick.

El gradiente de una magnitud escalar es el vector que caracteriza la rapidez de cambio de esta magnitud en el espacio. Dicho vector se dirige en la dirección del crecimiento más rápido de la magnitud y es numéricamente igual a la rapidez de este crecimiento. Al considerar una magnitud F, la ley de Fick se expresa por:

$$\frac{\partial F}{\partial t} = -d\left(\frac{\partial F}{\partial x}\vec{i} + \frac{\partial F}{\partial y}\vec{j} + \frac{\partial F}{\partial z}\vec{k}\right). \tag{2.1}$$

El signo menos indica que la corriente de difusión está dirigida hacia en la dirección del decrecimiento de la concentración, d es el coeficiente de difusión, que depende de la energía térmica de las partículas que difunden.

2.4 Difusión espín molecular

Comúnmente la partícula más utilizada en los estudios de difusión para las aplicaciones biológicas es el núcleo de hidrógeno, por encontrarse en su mayoría en la molécula de agua. Como se comentó en el capítulo anterior, la forma de medir el movimiento de la molécula de agua, y por tanto del núcleo de hidrógeno, se basa en el comportamiento de una de sus propiedades: el espín. En este estudio, al referirse a los protones del agua, se hará mención también a los espines. Se le denomina difusión espín molecular al movimiento caótico de los espines.

Si tomamos a $\vec{r}_0$ como la posición espacial de un espín en el instante de tiempo inicial y a $\vec{r}_f$ como la posición de este espín luego de un tiempo t, el coeficiente de difusión que satisface la ley de Fick, para un ensemble de espines con identidad propia, queda dado

por la relación que aportó Einstein en su estudio sobre el movimiento browniano (Einstein, 1956):

$$d = \frac{1}{6t}\left\langle \vec{r}^{\,T}\vec{r} \right\rangle, \tag{2.2}$$

donde $\vec{r} = \vec{r}_f - \vec{r}_0$ es el desplazamiento relativo del espín en el tiempo t, expresado en la forma de un vector columna, $\langle a \rangle$ es el promedio de la magnitud a para el ensemble de espines.

En el caso de un medio anisotrópico, la relación de Einstein se generaliza al tensor de difusión:

$$D = \frac{1}{6t}\left\langle \vec{r}\,\vec{r}^{\,T} \right\rangle, \tag{2.3}$$

siendo D un tensor cartesiano de rango dos que caracteriza los procesos de la difusión.

El tensor de difusión (Basser y col., 1994) es una matriz simétrica por lo que contiene seis elementos únicos: d_{xx}, $d_{xy} = d_{yx}$, $d_{xz} = d_{zx}$, d_{yy}, $d_{yz} = d_{zy}$ y d_{zz}., siendo:

$$D = \begin{pmatrix} d_{xx} & d_{xy} & d_{xz} \\ d_{yx} & d_{yy} & d_{yz} \\ d_{zx} & d_{zy} & d_{zz} \end{pmatrix}. \tag{2.4}$$

Se ha considerado un sistema de coordenadas ortogonales con ejes denotados por x, y, z.

Existe un conjunto de vectores denominados autovectores $(\vec{\varepsilon}_1, \vec{\varepsilon}_2, \vec{\varepsilon}_3)$ y de escalares denominados autovalores $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ que satisfacen la relación:

$$D \cdot E = E \cdot \Lambda, \tag{2.5}$$

siendo $E = \left[\vec{\varepsilon}_1\ \vec{\varepsilon}_2\ \vec{\varepsilon}_3\right]$ la matriz de los autovectores, la cual es ortogonal, y $\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$ la matriz diagonal de los autovalores.

Debido a que el tensor es simétrico y definido positivo los autovalores son reales y no negativos. Al autovalor mayor se le denomina autovalor principal y a su correspondiente autovector, autovector principal.

2.4.1 Difusión libre

En un sistema ilimitado donde no ocurren absorciones de partículas ni hay restricciones a sus desplazamientos, el movimiento de una partícula se puede describir según (Basser P., 1994):

$$P\left(\vec{r}_f \mid \vec{r}_0, t\right) = \left(4\pi d \cdot t\right)^{-3/2} \exp\left[-\frac{\left\|\vec{r}_f - \vec{r}_0\right\|^2}{4d \cdot t}\right], \tag{2.6}$$

siendo $P\left(\vec{r}_f / \vec{r}_0, t\right)$ la probabilidad de que la partícula con posición inicial $\vec{r}_0$ se encuentre en la posición $\vec{r}_f$ luego del intervalo de tiempo t. Espacialmente la ecuación 2.6 corresponde a una distribución gaussiana de desviación cuadrática media $\sigma^2 = 2d \cdot t$.

Para sistemas donde el movimiento del agua está restringido por las estructuras presentes $P\left(\vec{r}_f / \vec{r}_0, t\right)$ toma una forma más complicada y en la mayoría de los casos imposible de obtener analíticamente. Sin embargo, se puede emplear el formalismo del tensor de difusión como estructura que caracteriza la difusión macroscópicamente en un voxel, y generalizar la ecuación 2.6 (Basser P., 1994):

$$P(\vec{r}_f \mid \vec{r}_0, t) = \left(4\pi |D| t\right)^{-3/2} \exp\left[-\frac{\left(\vec{r}_f - \vec{r}_0\right)^T D^{-1} \left(\vec{r}_f - \vec{r}_0\right)}{4t}\right]. \tag{2.7}$$

De la ecuación 2.7 se deduce que la superficie del elipsoide $\frac{\left(\vec{r}_f - \vec{r}_0\right)^T D^{-1} \left(\vec{r}_f - \vec{r}_0\right)}{4t} = 1$ representa la superficie de equiprobabilidad del desplazamiento de la partícula desde $\vec{r}_0$ hasta $\vec{r}_f$ en el tiempo t. Empleando entonces la transformación $\vec{r}\,' = E^T\left(\vec{r}_f - \vec{r}_0\right)$, el tensor de difusión puede ser representado geométricamente como un elipsoide cuya forma canónica es:

$$\left(\frac{x'}{\sqrt{2\lambda_1 t}}\right)^2 + \left(\frac{y'}{\sqrt{2\lambda_2 t}}\right)^2 + \left(\frac{z'}{\sqrt{2\lambda_3 t}}\right)^2 = 1, \tag{2.8}$$

donde $\sqrt{2\lambda_1 t}$, $\sqrt{2\lambda_2 t}$ y $\sqrt{2\lambda_3 t}$ son los desplazamientos cuadráticos medios de una molécula a lo largo de las tres direcciones de los autovectores principales en el tiempo t; estos representan además la longitud de los semiejes del elipsoide de difusión.

La cantidad $ADC = \vec{r}^T D \vec{r}$ se denomina coeficiente de difusión aparente (ADC, del inglés *Apparent Difusión Coefficient*) y es proporcional al desplazamiento cuadrático medio de una molécula de agua en la dirección $\vec{r}$ (Basser P., 1994; Basser y col., 1994).

Cuando el medio donde difunde el agua es aproximadamente isotrópico, la forma geométrica del tensor de difusión es cercana a una esfera, pues los tres autovalores tienen magnitudes semejantes. En este caso el ADC es el mismo en todas las direcciones. Cuando el medio es altamente anisotrópico, el semieje principal del elipsoide es notablemente mayor que los otros dos, lo que refleja que la difusión ocurre predominantemente en una sola dirección (Figura 2.1).

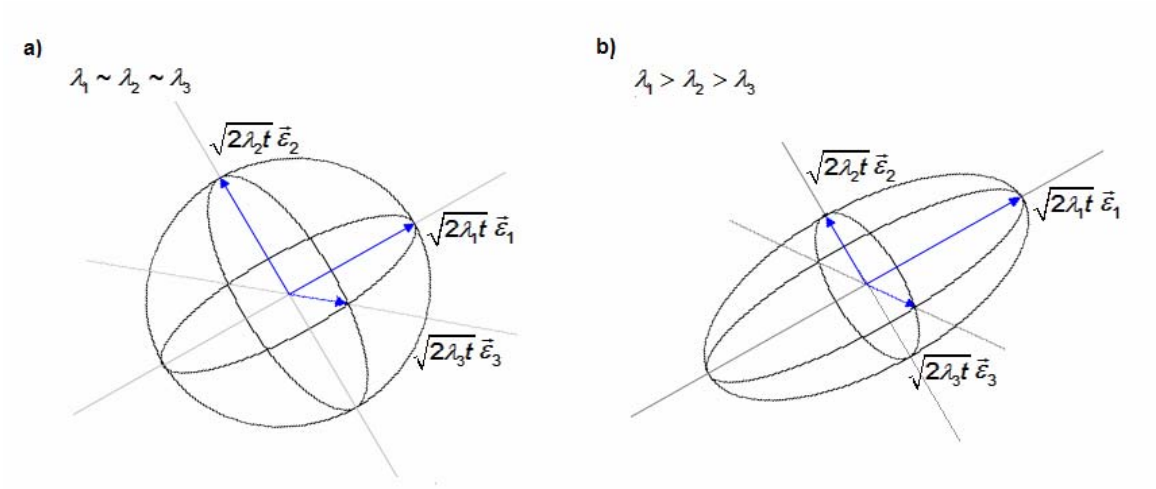

Figura 2.1. Se muestran los elipsoides correspondientes a tensores en medios a) aproximadamente isotrópicos, b) altamente anisotrópicos.

2.5 Difusión en la materia blanca

La materia blanca en el cerebro está compuesta enteramente por axones, los cuales presentan un diámetro cercano a 2 μm y una longitud de 1 a 10 cm (Lori y col., 2002), y pueden estar organizados en paquetes, conocidos en la literatura como tractos de fibras, que consisten en el arreglo paralelo de entre 50 y 500 axones ocupando un espacio mínimo.

El proceso de difusión del agua en la materia blanca se encuentra directamente relacionado a la distribución de las fibras. En la dirección perpendicular a estas el movimiento browniano de las moléculas de agua encuentra barreras que modifican el proceso de la difusión libre a una difusión restringida. El agua fluye con mayor facilidad en la dirección paralela a las fibras que en la dirección perpendicular, siendo en el primer caso de tres a seis veces mayor que en el segundo (Beaulieu, 2002; LeBihan D., 2003).

Para modelar el proceso de la difusión en la materia blanca suele considerarse que las fibras consisten en un grupo de cilindros paralelos. El interior de los cilindros representa el espacio intracelular, en el que también ocurre la difusión (Beaulieu, 2002; LeBihan D., 2003), y la zona exterior a los cilindros representa el espacio extracelular, suele considerarse que el coeficiente de difusión intracelular es inferior al extracelular (Clark y col., 2002).

Generalmente se asume que en un voxel la dirección en la cual ocurre la mayor difusión, representada por el autovector principal del tensor de difusión, coincide con la orientación de la fibra nerviosa que pasa por ese voxel. En la Figura 2.2a se presenta esquemáticamente el modelo de cilindros paralelos. Las líneas quebradas de color blanco representan el movimiento caótico y restringido de las moléculas de agua. La Figura 2.2b muestra cómo puede escogerse para cada voxel un nuevo sistema de referencia $\{x', y', z'\}$, tal que sus ejes coincidan con las direcciones de los tres autovectores del tensor de difusión.

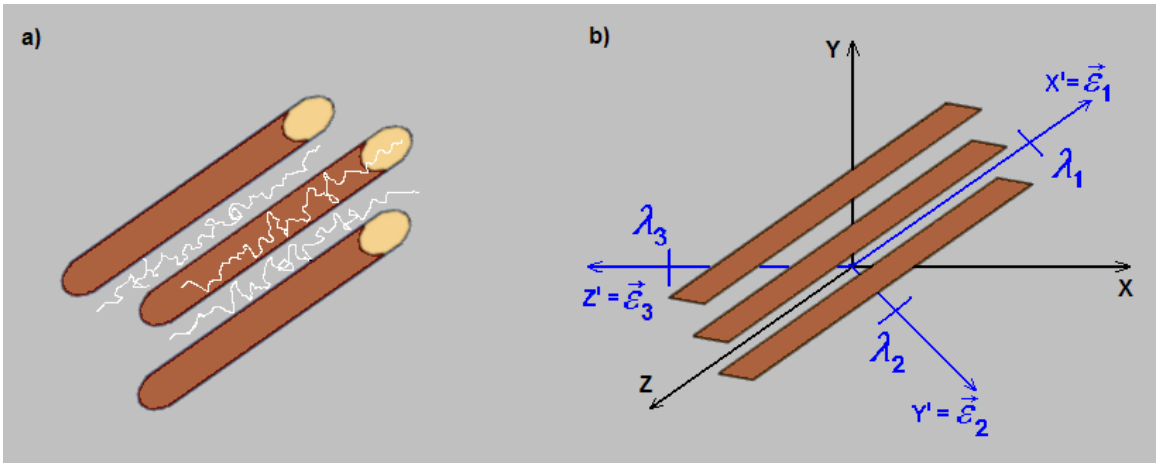

Figura 2.2. a) Modelo de cilindros paralelos para simular los paquetes de axones o fibras en la materia blanca. Las líneas quebradas de color blanco representan el movimiento caótico y restringido de las

moléculas de agua. b) En un pequeño compartimiento del cerebro la dirección en la cual ocurre la mayor difusión, representada por el autovector principal del tensor de difusión, coincide con la orientación de la fibra nerviosa que pasa por ese compartimiento. Puede escogerse entonces un nuevo sistema de referencia $\{x', y', z'\}$, tal que sus ejes coincidan con las direcciones de los tres autovectores del tensor de difusión.

Por último, el concepto de tortuosidad (T) (Norris, 2001) describe qué tan unidos se encuentran los axones que forman la fibra, siendo:

$$T = \lim_{t \to \infty} \frac{ADC_{\perp}}{ADC_{\parallel}}, \tag{2.9}$$

donde $ADC_{\perp}$ es el coeficiente de difusión aparente en la dirección perpendicular a las fibras y $ADC_{\parallel}$ es el coeficiente de difusión aparente en la dirección paralela. Mientras más unidos se encuentren los axones, menor espacio de separación hay entre los cilindros del modelo, y la movilidad de las moléculas en la dirección perpendicular a estos disminuye, disminuyendo por tanto la magnitud $ADC_{\perp}$.

2.6 Caracterización de la anisotropía intravoxel y su relación con la distribución de fibras nerviosas a partir de las neuroimágenes de la difusión

2.61 Neuroimágenes de difusión

Las imágenes de resonancia magnética nuclear (NMR, del inglés *Nuclear Magnetic Resonance*), y los procesos intrínsicos que se relacionan a estas, constituyen la base técnica de los estudios de DW-MRI. La mayoría de dichos estudios emplean la serie de Stejskal y Tanner (Stejskal y Tanner, 1964), que constituyen la esencia de todas las series de impulsos que pretenden lograr imágenes cuyo contraste quede definido por la cantidad de difusión de agua en cada voxel de la muestra. Según dicho estudio, al someter una muestra a un campo magnético externo en un equipo de NMR, la señal de resonancia magnética ponderada en difusión que se recibe $S(\vec{r})$, pertenceciente al voxel con posición $\vec{r}$, puede ser expresada como una función monoexponencial de la forma:

$$S(\vec{r}) = S_0(\vec{r}) \exp\left[-b\hat{g}^T D(\vec{r})\hat{g}\right], \tag{2.10}$$

donde el termino b depende de la forma del gradiente de difusión de campo magnético aplicado $G(t)$:

$$b = \gamma^2 \int_0^t \left[\int_0^{t'} G(t'')dt'' \right] dt' , \tag{2.11}$$

siendo γ la razón giromagnética del núcleo en estudio, en este caso el núcleo de hidrógeno; $\hat{g}$ es el vector unitario en la dirección del gradiente $G(t)$. Para el caso específico en que se apliquen pulsos de gradiente rectangular con amplitud G, duración δ e intervalo entre los pulsos Δ, el valor b puede computarse como:

$$b = (\gamma G \delta)^2 \left(\Delta - \frac{1}{3}\delta \right). \tag{2.12}$$

De forma general, se establece que el término b contiene los parámetros del experimento, mientras $\hat{g}^T D \hat{g}$ es el ADC en la dirección $\hat{g}$, siendo $D(\vec{r})$ el tensor de difusión en el voxel con posición espacial $\vec{r}$.

Si se toman imágenes con altos gradientes de difusión, y se divide la magnitud de la señal espacial obtenida por el valor de la señal de una imagen obtenida en ausencia de gradiente de difusión, S_0, se obtienen las imágenes ponderadas en difusión, las cuales reflejan en cada voxel, según los niveles de intensidad, los niveles de difusión del agua para una dirección de gradiente $\hat{g}$ dada. La Figura 2.3 muestra una imagen ponderada en difusión. La señal obtenida es hipointensa (baja intensidad) en zonas de alta difusión (a excepción de las regiones donde hay ausencia de tejido cerebral): aquellos lugares donde abunda líquido cefalorraquídeo o donde existen fibras nerviosas de materia blanca orientadas de forma paralela al gradiente utilizado, en estas zonas el movimiento de las moléculas de agua encuentra barreras sólo en las direcciones perpendiculares a las direcciones de las fibras nerviosas, por lo que en las direcciones restantes suele existir alta difusión. De manera contraria, en las regiones donde abunda materia gris o existen fibras nerviosas orientadas perpendicularmente al gradiente de difusión, la señal es hiperintensa (alta intensidad), reflejando que en tales zonas la difusión es baja.

Figura 2.3. Imagen ponderada en difusión. Las zonas hipointensas de la imagen, a excepción de las regiones donde hay ausencia de tejido cerebral, reflejan que en ellas existe una difusión alta en la dirección paralela a la dirección del gradiente aplicado.

2.6.2 Estimación del tensor de difusión a partir de las neuroimágenes de difusión. Medidas escalares

En Basser y col., 1994, fue presentado un método para estimar el Tensor de Difusión del agua en cada voxel del cerebro. Dado que el tensor de difusión posee seis elementos diferentes, hallarlo se reduce a determinar estos seis elementos. Del apéndice anterior, conocemos que a cada voxel le corresponde una señal de NMR, y en el caso de las imágenes ponderadas en difusión, esta señal se encuentra relacionada con el tensor de difusión según la expresión (2.10), que puede ser rescrita de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} S &= S_0 \exp\left[-\mathrm{Tr}\left(bD\right)\right] \\ &= S_0 \exp\left[-\sum_{i=1}^{3}\sum_{j=1}^{3} b_{ij} d_{ij}\right]. \end{aligned} \tag{2.13}$$

Los coeficientes b_{ij} de la expresión anterior se determinan para cada gradiente de difusión aplicado. Si se mide la señal para n direcciones del gradiente de difusión de campo magnético y se repite este experimento m veces se obtienen $n \cdot m$ valores de la señal. Entonces (2.13) puede ser reformulada según:

$$\vec{X} = B\vec{d} + \vec{e}\,, \tag{2.14}$$

donde:

$$B = \begin{pmatrix} b^1_{xx} & b^1_{yy} & b^1_{zz} & 2b^1_{xy} & 2b^1_{xz} & 2b^1_{yz} & 1 \\ \vdots & & & & & & \vdots \\ b^{n\cdot m}_{xx} & b^{n\cdot m}_{yy} & b^{n\cdot m}_{zz} & 2b^{n\cdot m}_{xy} & 2b^{n\cdot m}_{xz} & 2b^{n\cdot m}_{yz} & 1 \end{pmatrix}, \tag{2.15}$$

el vector columna $\vec{X}$, de longitud $n \cdot m$, reúne los logaritmos de las señales medidas mientras el vector $\vec{d}$ esta formado por los seis elementos independientes del tensor y el logaritmo de la señal en ausencia de gradiente de difusión, es decir:

$$\vec{d} = \left\{ d_{xx} \;\; d_{yy} \;\; d_{zz} \;\; d_{xy} \;\; d_{xz} \;\; d_{yz} \;\; \ln(S_0) \right\}^T . \tag{2.16}$$

El vector $\vec{e}$ representa el error asociado a cada medición. Generalmente $\vec{e}$ se asume proveniente de un ruido blanco, es decir, gaussiano y con media cero.

Mediante una regresión multilineal, basada en la expresión (2.14), se obtiene un predictor de $\vec{d}$:

$$\hat{\vec{d}} = (B^T \Sigma^{-1} B)^{-1} (B^T \Sigma^{-1}) X , \tag{2.17}$$

donde Σ es la matriz de covarianza del error asociado a las mediciones.

Finalmente se puede construir el estimador del tensor:

$$\hat{D} = \begin{pmatrix} \hat{d}_{xx} & \hat{d}_{xy} & \hat{d}_{xz} \\ \hat{d}_{yx} & \hat{d}_{yy} & \hat{d}_{yz} \\ \hat{d}_{zx} & \hat{d}_{zy} & \hat{d}_{zz} \end{pmatrix}, \tag{2.18}$$

y el estimador de la señal en ausencia de gradiente: $\hat{S}_0 = \exp\left(\widehat{\ln(S_0)}\right)$.

Es necesario obtener un mínimo de siete adquisiciones de imágenes de NMR ponderadas en difusión para estimar de forma única la magnitud de la señal en ausencia de gradiente y los seis elementos únicos de la matriz del tensor. En este caso, cada ecuación lineal en el sistema (2.14) debe ser independiente, lo cual implica que la matriz B debe ser de rango completo, es decir, los gradientes de difusión deben aplicarse en direcciones diferentes.

Asociadas a cada tensor de difusión se pueden definir medidas escalares (Pierpaoli y Basser, 1996; Basser y Pierpaoli, 1996; Basser P., 1997). Aquellas definidas como función de los autovalores del tensor son conocidas como *índices invariantes* y son intrínsecas del medio ya que son independientes de la orientación de la estructura de los tejidos y de la orientación relativa de la muestra en el equipo de resonancia magnética, así

como de la dirección del campo magnético y de los gradientes de difusión aplicados, y de la elección del sistema de coordenadas de laboratorio.

Tres de los índices invariantes fundamentales son:

$$\begin{aligned} I_1 &= \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = \mathrm{Tr}(D), \\ I_2 &= \lambda_1\lambda_2 + \lambda_2\lambda_3 + \lambda_1\lambda_3, \\ I_2 &= \lambda_1\lambda_2\lambda_3 \end{aligned} \tag{2.19}$$

I_1 es proporcional a la suma de los cuadrados de los semiejes del elipsoide de difusión, I_2 es proporcional a la suma de los cuadrados de las áreas de las proyecciones del elipsoide de difusión en los planos xy, yz y xz, mientras que I_3 es proporcional al cuadrado del volumen de este elipsoide.

Mediante éstos índices se pueden obtener otras medidas invariantes con sus interpretaciones geométricas y físicas, como por ejemplo la difusividad media:

$$\langle D \rangle = \frac{I_1}{3}, \tag{2.20}$$

que caracteriza la difusión del agua en el voxel.

Ninguno de los tres índices definidos anteriormente provee información sobre la anisotropía del medio, por lo que se define para ello la anisotropía fraccional (FA, del inglés *fractional anisotropy*) (Pierpaoli y Basser, 1996):

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}\frac{\sum_{i=1}^{3}\left(\lambda_i - \langle D \rangle\right)^2}{\sum_{i=1}^{3}\lambda_i^{\,2}}}. \tag{2.21}$$

La anisotropía fraccional cuantifica la anisotropía del voxel en un rango de 0 a 1. Si su valor es cercano a 1, existe alta orientación estructural, como sucede cuando por el voxel sólo pasan fibras nerviosas paralelas. Si FA es cercano a 0, es muy posible que en el voxel exista cruce de fibras o que haya presencia mayoritaria de líquido cefalorraquídeo o de materia gris.

2.6.3 Modelo del MultiTensor

Ante la presencia, en un voxel, de un cruce, abanicamiento o doblez de fibras nerviosas el tensor de difusión no es válido para inferir la dirección de las fibras involucradas. En el cruce de dos conjuntos de fibras perpendiculares el elipsoide que representa geométricamente al tensor es muy parecido a un disco achatado. En ocasiones donde ocurre abanicamiento y dispersión es posible observar tensores muy parecidos a una esfera. En ambos casos es imposible definir la dirección principal del tensor por lo que la dirección o direcciones de la fibras dentro del voxel queda indeterminada.

Con la intención de resolver la distribución de las direcciones de las fibras dentro de un voxel, es introducido el modelo del MultiTensor (Tuch D.S, 2002). En este se considera que el voxel puede ser dividido en varios subvoxeles independientes cuyo comportamiento es bien descrito por un tensor de difusión, es decir, donde sólo existe una dirección preferencial para las fibras nerviosas. La independencia entre los subvoxeles se traduce en bajo intercambio de partículas entre sí. Considerando que los distintos compartimentos tienen igual índices de relajación y densidad de agua, por el principio de superposición para las señales de resonancia la señal en el voxel se puede expresar como:

$$S = S_0 \sum_{i=1}^{n} f_i \exp(-Tr(bD_i)) , \qquad (2.22)$$

donde f_i es la fracción de volumen que ocupa el subvoxel i en el voxel, nótese que $\sum_{i=1}^{n} f_i = 1$; D_i es el tensor de difusión correspondiente y n la cantidad de subvoxeles, que a su vez representa la cantidad de fibras presentes si se asume que la causa de la heterogeneidad direccional es debido a cruces de fibras.

El objetivo es encontrar el grupo de n tensores D_i y sus correspondientes fracciones de volumen f_i que mejor se ajusten a la señal de difusión proveniente del voxel. Se necesitan para ello al menos $7n - 1$ imágenes de difusión adquiridas con diferentes gradientes.

En el modelo del MultiTensor se fijan los autovalores del tensor de difusión ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$), y se minimiza a través de todo el volumen de la imagen la función de error:

$$\chi = \sum_{k}\left(\sum_{i=1}^{n} f_i \hat{S}_i(k) - S(k)\right)^2, \tag{2.23}$$

donde $\hat{S}_i(k)$ es el predictor de la señal de difusión para el subvoxel i del voxel k.

2.6.4 Función de distribución orientacional de la materia blanca

Una alternativa ampliamente utilizada en la caracterización de la anisotropía intravoxel y su relación con la orientación de las fibras nerviosas lo constituye la Función de Distribución Orientacional de la materia blanca (ODF, del inglés *Orientational distribution fuction*) $\psi(\hat{u})$, la cual también es desarrollada sobre el esquema de registro de Alta Resolución Angular (Tuch D.S, 2002), y se define como la proyección radial de la función de densidad de probabilidad (PDF) $P\left(\vec{R}\right)$:

$$\psi(\hat{u}) = \int_{0}^{+\infty} P(\hat{u}R)R^2 dR, \tag{2.24}$$

siendo $\hat{u}$ un vector unitario y $\vec{R} = \hat{u}R$ el desplazamiento relativo de los espines.

En múltiples estudios se han propuesto diferentes modelos para integrar la expresión anterior (Wedeen y col., 2000; Tuch D.S, 2002; Canales-Rodríguez y col., 2005). Una ventaja de esta formulación (2.24) es que no necesariamente se necesitan hacer restricciones sobre el tipo de proceso de difusión que existe (recordemos, por ejemplo, que tanto en el modelo del tensor de difusión como en el modelo del multitensor se considera que la difusión es gaussiana). La ODF expresa la probabilidad de desplazamiento de un espín en un diferencial de ángulo sólido alrededor de una dirección de fibra $\hat{u}$ (como se deduce de la expresión 2.24, es sacrificada la información radial, pero se mantiene la información direccional relevante).

La ODF puede ser representada entonces como una superficie en 3D, donde la distancia desde un punto cualquiera de dicha superficie hasta el punto de origen denota la magnitud de la difusión en la dirección que forman ambos puntos. En el marco de los trabajos de difusión por resonancia magnética nuclear, se asume generalmente que la superficie en

3D, correspondiente a la ODF en un voxel, representa la orientación de las fibras nerviosas en este voxel (ver Figura 2.4).

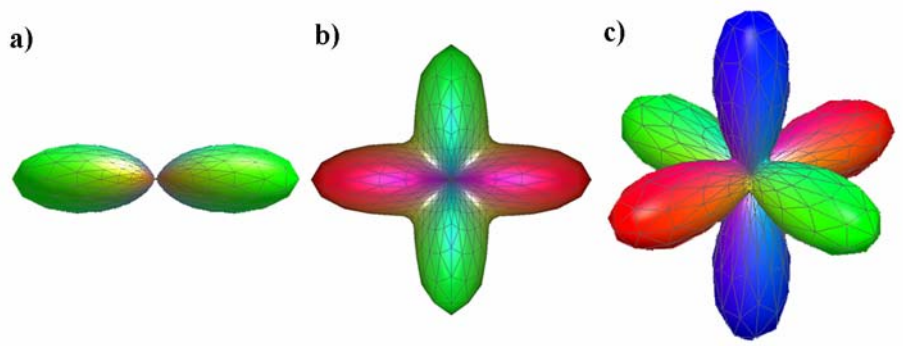

Figura 2.4. Representación en 3D de las ODFs obtenidas (según Canales-Rodríguez y col., 2005) para cuando en el voxel hay: a) una fibra, b) dos fibras en cruce perpendicular, o c) tres fibras en cruce perpendicular.

2.6.5 Función de densidad de probabilidad de las orientaciones de las fibras

En Behrens y col., 2003b, fue propuesto un marco bayesiano para caracterizar estadísticamente la anisotropía intravoxel y ofrecer una distribución de probabilidad sobre las orientaciones de las fibras en cada voxel. En dicho estudio se asume que existe una incertidumbre asociada a la orientación de las fibras, y esta es causada tanto por la posible presencia de fibras con distintas direcciones dentro del voxel, como por los ruidos intrínsecos en las imágenes ponderadas en difusión. La incertidumbre entonces se representa en forma de función de densidad de probabilidad, $P(\theta,\varphi|Y)$, donde (θ,φ) representa la dirección de la fibra en coordenadas polares y Y corresponde a los datos de difusión.

Para la estimación de la distribución $P(\theta,\varphi|Y)$ se emplea un modelo de volumen parcial, en el cual se asume que la señal de resonancia magnética es la suma de una señal que refleja la difusión alrededor de un tracto homogéneo de materia blanca (que constituye una difusión altamente anisotrópica) y una señal que refleja la difusión libre isotrópica. Luego, para el i-ésimo gradiente de difusión, aplicado en la dirección del

vector unitario $\hat{g}_i$ con el parámetro de adquisición b_i, la señal predecida en cada voxel es:

$$\mu_i = S_0 \left((1-f)\, \exp\left[-b_i\, d\right] + f\, \exp\left[-b_i\, d\, \hat{g}_i^T\, R\, A\, R^T\, \hat{g}_i\right]\right), \tag{2.25}$$

donde S_0 es la señal de resonancia magnética sin gradiente de difusión, d es la difusividad, f es la fracción de volumen de difusión anisotrópica en el voxel, y $R\,A\,R^T$ es el tensor de difusión anisotrópico en la dirección principal de difusión (θ, φ), donde A queda definido como:

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \tag{2.26}$$

siendo R es una matriz de rotación que modifica a la matriz A de forma tal que su autovector principal quede en la dirección de (θ, φ).

El modelo de la señal (2.25) tiene parámetros $(\theta, \varphi, d, S_0, f)$ que deben ser estimados de los datos, y parámetros $\hat{g}_i$ y b_i, que son definidos en la adquisición de los datos.

El ruido es modelado de forma separada para cada voxel, será idénticamente distribuido según una distribución gaussiana con media cero y desviación estándar σ. La probabilidad de encontrar en cada voxel el dato, Y, dado el modelo, M, y una selección aleatoria de los parámetros del modelo, $\Omega = (\theta, \varphi, d, S_0, f)$, se escribe:

$$P(Y \mid \Omega, M) = \prod_{i=1}^{n} P(y_i \mid \Omega, M), \tag{2.27}$$

donde $P(y_i \mid \Omega, M) \sim N(\mu_i, \sigma)$.

Utilizando la ecuación de Bayes:

$$P(\Omega \mid Y, M) = \frac{P(Y \mid \Omega, M)\, P(\Omega \mid M)}{\int_{\Omega} P(Y \mid \Omega, M)\, P(\Omega \mid M)\, d\Omega}, \tag{2.28}$$

siendo $P(\Omega \mid Y, M)$ la distribución posterior conjunta de los parámetros, Ω. El término $P(\Omega \mid M)$ es la distribución *a priori* de los parámetros de cada modelo, que es escogida de forma no informativa.

La incertidumbre en los parámetros de orientación (θ,φ) es contenida entonces en la distribución marginal posterior $P(\theta,\varphi \mid Y,M)$, que es formulada:

$$P(\theta,\varphi \mid Y,M) = \int_{\overline{\Omega}} P(\Omega \mid Y,M)\, d\overline{\Omega}, \tag{2.29}$$

donde $\overline{\Omega}$ es el conjunto de parámetros Ω, excluyendo a (θ,φ).

Aunque las integrales (2.28) y (2.29) no pueden ser resueltas analíticamente, en Behrens y col., 2003b, se propone emplear Cadenas de Markov-Monte Carlo (MCMC) para resolver numéricamente dichas expresiones.

Capítulo 3

Introducción al trazado de la trayectoria de fibras nerviosas (tracto-grafía)

3.1 Prefacio

Es conocido que los axones de materia blanca permiten el intercambio de información, a través de la conducción de impulsos nerviosos, entre los principales centros de procesamiento cerebral establecidos por diferentes regiones de materia gris. Anteriormente, en el Capítulo 2, fueron expuestas las ideas esenciales sobre las cuales puede obtenerse información acerca de la disposición intravoxel de los grupos de axones a partir de las neuroimágenes de difusión. El empleo de tal información para reconstruir o dilucidar la trayectoria que presentan las fibras nerviosas al conectar las diferentes regiones de materia gris, procedimiento conocido como tracto-grafía, implica un paso de avance en la descripción *in vivo* de la anatomía cerebral y una contribución potencial a la comprensión de los procesos de integración anatomo-funcional.

En este capítulo son brevemente presentados algunos métodos ilustrativos utilizados en el trazado de la trayectoria de las fibras nerviosas. Con ese fin se clasifican los métodos de tracto-grafía en dos tipos fundamentales: 1) Métodos de propagación de líneas (deterministas y estocásticos) y 2) Métodos de propagación de frentes.

Antes de pasar a la descripción específica, de forma general se establecerá que cada camino 'ρ' (representando en un sistema de referencia ortogonal la trayectoria hipotética de una fibra nerviosa) es caracterizado por un conjunto de puntos ordenados $\{\vec{r}_i,\ i = 1,\ldots,L\}$, de coordenadas (x_i, y_i, z_i), siendo $\vec{r}_1$ el punto inicial y L-1 el número de pasos de este camino.

3.2 Métodos de propagación de líneas

En este tipo de métodos se reconstruye la trayectoria aproximada de las fibras de materia blanca a partir de un punto inicial de interés (conocido como punto semilla) y avanzando

discretamente desde el interior de un voxel hacia el interior del otro, según un estimado de la orientación local de las fibras nerviosas. Generalmente, la formación del camino se detiene cuando este alcanza los límites del volumen, llega a una región donde la anisotropía fraccional o algún índice de coherencia intervoxel es menor que ciertos valores umbrales para los cuales se considera alta la incertidumbre al tomar una dirección a seguir, o se arriba a alguna región de interés previamente seleccionada.

Empleo de la dirección del autovector principal del tensor de difusión local

Inicialmente, fue propuesto utilizar sólo la información local del tensor de difusión en cada paso de la expansión (Mori y col., 1999; Conturo y col., 1999; Basser y col., 2000), de forma tal que en cada punto $\vec{r}_i$ es seguida la dirección del autovector principal del voxel en cuyo interior se encuentra ese punto para hallar el nuevo punto $\vec{r}_{i+1}$ del camino, empleando un paso de avance $0 < \mu \leq 1$, tal que:

$$\vec{r}_{i+1} = \vec{r}_i + \mu \cdot \vec{\varepsilon}_1 . \tag{3.1}$$

Dicho procedimiento determinista de propagación de líneas (al que nos referiremos como SLT, del inglés *Streamline Tractography*), aporta mejores resultados cuando se emplean algoritmos para aproximar o interpolar el campo del tensor de difusión. Sin embargo, al utilizarse el modelo del tensor de difusión para obtener la configuración de direcciones en cada voxel, cuando existe cruce, doblez o abanicamiento de fibras, los caminos calculados son poco fiables debido a la incompleta información que brinda el tensor de difusión en tales casos. La técnica entonces puede ser generalizada fácilmente para utilizar el modelo del multitensor. Pero de forma general este tipo de algoritmo, aunque sigue siendo ampliamente utilizado (debido, sobre todo, al bajo costo computacional que requiere), continúa siendo muy sensible a la influencia del ruido proveniente de la señal de resonancia magnética, otra de las causas que provoca que los caminos trazados se desvíen de la trayectoria real de las fibras nerviosas (Basser y Pajevic, 2000; Lori y col., 2002).

Considerando la incertidumbre asociada al autovector principal del tensor de difusión

El método anterior es clasificado como determinista pues pese a la incertidumbre presente en los datos de difusión de cada punto de partida es obtenida una y sólo una trayectoria posible de conexión hasta otro punto. Con el fin de lidiar con la incertidumbre presente en los datos, surgen entonces un conjunto de métodos que le confieren un carácter probabilístico a los caminos calculados (Tench y col., 2002; Parker y col., 2003; Hagmann y col., 2003; Behrens y col., 2003a; Iturria-Medina, 2004; Iturria-Medina y col., 2005a), y en los cuales desde cada punto semilla son iniciados una alta cantidad de caminos a las cuales suele asignárseles un índice de validez para expresar qué tan cerca se encuentran de representar la trayectoria real de fibras nerviosas. En tales métodos, la dirección de propagación en un punto del camino es escogida según una función de probabilidad que puede depender del tensor de difusión, de tensores en el caso del modelo de multitensor, de la ODF o de alguna otra función que permita tener un estimado de la distribución intravoxel de las fibras nerviosas. A estas técnicas nos referiremos como mSLT, del inglés *modified Streamline Tractography*.

Como ejemplo ilustrativo, en Parker y col., 2003, es propuesto un algoritmo probabilístico conocido como PICo (del inglés *Probabilistic Index of Connectivity*), que se basa en técnicas de Monte-Carlo para mapear las conexiones anatómicas cerebrales cuantificando los resultados obtenidos con la técnica tradicional SLT (Mori y col., 1999; Conturo y col., 1999; Basser y col., 2000). En dicho estudio, al trazar los caminos se considera como dirección de propagación una perturbación de la dirección del autovector principal del tensor de difusión, la cual se obtiene teniendo en cuenta la incertidumbre sobre la orientación correcta que debe presentar este autovector.

En cada punto $\vec{r}_i$ del camino, luego de interpretar la forma del tensor de difusión local, el autovector principal $\vec{\varepsilon}_1$ es modificado a un nuevo autovector $\vec{\varepsilon}_1^{mod} = \vec{\varepsilon}_1 + \delta\vec{\varepsilon}_1$, cuyas diferencias con el anterior ($\delta\vec{\varepsilon}_1$) dependerán de la incertidumbre que se tiene sobre si $\vec{\varepsilon}_1$ refleja en ese punto o no la orientación correcta de fibras nerviosas. Dos funciones diferentes de distribución de probabilidad, una conocida como función de orden 0 y la otra como función de 1er orden, son definidas para evaluar esa incertidumbre. La función de orden 0 se diseña teniendo en cuenta la anisotropía fraccional del tensor (FA) con el

fin de evaluar el grado de coherencia de los tractos de materia blanca en la dirección de $\vec{\varepsilon}_1$. Esta función es escogida de forma tal que a medida que el valor local de FA es cercano a cero, lo que podría corresponder a la existencia de fibras orientadas en otras direcciones, mayor es la perturbación $\delta\vec{\varepsilon}_1$ que puede ser aplicada al autovector $\vec{\varepsilon}_1$. En el caso de la función de 1er orden, se considera que la FA no provee información específica sobre posibles dobleces o abanicamientos de las fibras, y para lidiar con ello se propone adicionalmente cuantificar las contribuciones relativas a la FA del segundo y el tercer autovalor del tensor de difusión. El proceso anterior, en el que en cada paso del camino se modifica el autovector principal del tensor de difusión del voxel correspondiente, se repite N veces al partir de cada punto semilla, computándose por tanto igual número de caminos. Luego, a cada voxel de interés en el volumen de la imagen cerebral es asignado un índice probabilístico de conectividad anatómica con respecto a cada voxel semilla. Este índice se define como la relación entre el número de caminos que pasan por el punto de interés y el número total de caminos generados a partir del punto semilla.

Empleo de la información direccional contenida en los voxeles vecinos más cercanos

A diferencia de la metodología anterior, en Iturria-Medina, 2004, se propone un algoritmo de tracto-grafía en el que no sólo se tiene en cuenta la incertidumbre sobre la orientación de fibras de acuerdo al tensor de difusión local, sino que, para elegir una dirección probabilista de propagación en cada punto del camino, también se tiene en cuenta la información direccional de los tensores de difusión de los voxeles vecinos más cercanos. El procedimiento es descrito a continuación.

Para continuar trazando el camino a partir de un punto $\vec{r}_i$, se escogen aleatoriamente L_j vectores unitarios $\vec{q}_{ij}$ que formen con el vector $\vec{v}_i = \vec{r}_i - \vec{r}_{i-1}$, (el cual indica la última dirección de avance del camino) un ángulo menor que cierto valor crítico θ establecido, lo que constituye una restricción de curvatura. Para cada uno de estos vectores aleatorios, se define la probabilidad de que el camino siga su dirección según:

$$P_{ij} = \frac{1}{Z_i} \frac{e^{\left(\frac{1}{M_i}\sum_{k=1}^{M_i}\left|\vec{\varepsilon}_{1,k}\cdot\vec{q}_{ij}\right|\right)} - 1}{e-1} \quad , \tag{3.2}$$

donde M_i es la cantidad de voxeles vecinos que aportarán información sobre la dirección a seguir, dichos voxeles deben estar incluidos en el interior de un cono definido por el ángulo sólido β con eje en la dirección $\vec{v}_i$ (ver Figura 3.1). El término $\vec{\varepsilon}_{1,k}$ es el autovector principal del tensor de difusión en el voxel vecino k y $\vec{\varepsilon}_{1,k} \cdot \vec{q}_{ij}$ representa el coseno del ángulo que forman ambos vectores. El término Z_i es una constante de normalización. De esta forma las direcciones más probables son aquellas que tengan una mayor colinealidad con los autovectores principales de los voxeles vecinos.

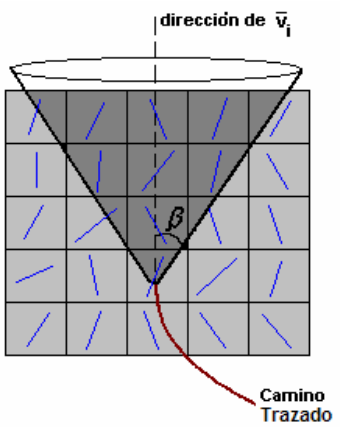

Figura 3.1. Los M_i voxeles vecinos a tener en cuenta para crear la función de probabilidad direccional están contenidos en un cono definido por el ángulo sólido β con eje en la última dirección $\vec{v}_i$ en la que avanzó el camino. Los segmentos azules representan a los autovectores principales del tensor de difusión en cada voxel.

Del conjunto de vectores unitarios $\vec{q}_{ij}$, es escogido el vector de avance $\vec{q}^{\,*}_{ij}$ al que corresponde la probabilidad P^*_{ij} obtenida de muestrear aleatoriamente en el conjunto de probabilidades P_{ij}. Cuando existen dos o más direcciones con altas probabilidades para seguir el camino, lo cual es típico en el caso de cruce de fibras o al dividirse una fibra en otras, la elección entre estas direcciones predominantes ocurre al azar y no de forma determinista, lo cual se realiza con el objetivo de que al efectuar varias repeticiones los caminos trazados representen a la mayor cantidad de trayectorias posibles a pesar de la incertidumbre implícita en los datos.

Luego, la nueva posición se calcula combinando la dirección más probable $\vec{q}_{ij}^{*}$ con el tensor de difusión D_i en este punto y empleando un tamaño de paso de avance μ:

$$\vec{r}_{i+1} = \vec{r}_i + \mu \cdot D_i \cdot \vec{q}_{ij}^{*}. \tag{3.3}$$

Cada camino comienza en un voxel de la zona de partida escogida y en el primer paso las direcciones escogidas no tienen restricción de curvatura. Para el camino ρ con número de puntos *L*, el índice de validez IV se define:

$$IV = \left(\prod_{i=1}^{L-1} \frac{\vec{\Omega}_i^T D_i \vec{\Omega}_i}{\vec{\varepsilon}_{1,i}^T D_i \vec{\varepsilon}_{1,i}} \right)^{\frac{1}{L-1}} = \left(\prod_{i=1}^{L} \frac{\vec{\Omega}_i^T D_i \vec{\Omega}_i}{\lambda_{1,i}} \right)^{\frac{1}{L-1}}, \tag{3.4}$$

donde $\vec{\Omega}_i$ es la dirección en que avanzó el camino al dar el paso i, D_i es el tensor de difusión en esa posición y $\vec{\varepsilon}_{1,i}$ es su autovector principal. La magnitud de $\vec{\Omega}_i^T D_i \vec{\Omega}_i$ equivale al coeficiente de difusión aparente en la dirección $\vec{\Omega}_i$ del voxel correspondiente al punto i, por lo que la expresión:

$$\frac{\vec{\Omega}_i^T D_i \vec{\Omega}_i}{\vec{\varepsilon}_{1,i}^T D_i \vec{\varepsilon}_{1,i}}, \tag{3.5}$$

representa la relación entre el coeficiente de difusión aparente en la dirección del desplazamiento $\vec{\Omega}_i$ y la difusividad máxima $\lambda_{1,i}$. En un medio fuertemente anisotrópico, donde, según la información que brinda el tensor de difusión, es baja la incertidumbre sobre la dirección que presentan las fibras reales, el coeficiente dado por la ecuación (3.5) refleja cuan similar es la dirección del camino a la dirección media de las fibras en el punto i, resultando en caso de coincidencia su valor igual a uno, y en el caso que sean perpendiculares entre sí un valor cercano a cero. Al aplicar la media geométrica de tales valores a lo largo de todo el camino, el índice de validez describe en el intervalo $\left[\left(\prod_{i=1}^{L-1} \frac{\lambda_{3,i}}{\lambda_{1,i}} \right)^{\frac{1}{L-1}}, 1 \right]$ el grado de correspondencia entre las direcciones seguidas en cada punto de la trayectoria y las propiedades locales de la difusión. Mientras menor sea el índice de validez IV, más alejado debe estar el camino de la trayectoria real que presentan las fibras nerviosas. Este índice puede ser utilizado, estableciendo un valor umbral, para eliminar aquellos caminos poco representativos de las trayectorias de las fibras.

Adicionalmente, en dicho estudio se considera la conectividad anatómica entre dos voxeles cualesquiera como una función dependiente de los índices de validez de los caminos que unen a estos puntos. Específicamente, se toma como valor representativo de conectividad entre dos voxeles el mayor índice de validez de los caminos compartidos.

En las Figuras 3.2 y 3.3 se ilustra la reconstrucción de caminos de fibras nerviosas entre diversas zonas cerebrales de un sujeto normal mediante el empleo de este algoritmo de tracto-grafía.

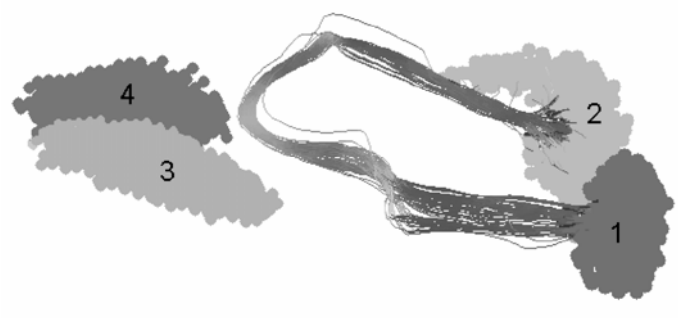

Figura 3.2. Caminos calculados entre: Polo occipital izquierdo (1)– Polo occipital derecho (2). Los tálamos (3 y 4) se representan en virtud de establecer una referencia anatómica que ayude a entender la posición en el cerebro de los caminos trazados.

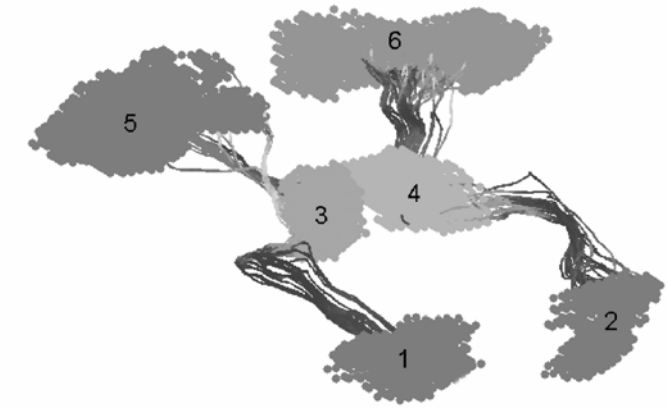

Figura 3.3. Caminos calculados entre: Tálamo izquierdo (3)– Polo occipital izquierdo (1), Tálamo derecho (4)–Polo occipital derecho (2), Giro frontal medio izquierdo (5)–Tálamo izquierdo (3), Giro frontal medio derecho (6)–Tálamo derecho (4).

Empleo de la función de densidad de probabilidad de las orientaciones de las fibras

Los métodos descritos anteriormente, aunque de manera diferente, emplean el modelo de tensor de difusión para obtener un aproximado de las trayectorias de las fibras nerviosas en cada punto. Veamos por último un ejemplo de mSLT (Behrens y col., 2003a) en el que la tracto-grafía se realiza a partir de la distribución de probabilidad de las orientaciones de las fibras (Behrens y col., 2003b), y en el cual se propone un marco bayesiano para estimar la probabilidad de conexión anatómica entre diferentes voxeles.

Tal como se mostró en el Epígrafe 2.6.5, Behrens y colaboradores evalúan de forma aproximada la incertidumbre de encontrar una fibra nerviosa en una orientación dada. Recordemos que dicha incertidumbre se representa en forma de función de densidad de probabilidad, $P(\theta,\varphi \mid Y)$, donde (θ,φ) representa la posible dirección de la fibra en coordenadas polares y Y corresponde a los datos de difusión. Luego, se plantea que de forma general dos voxeles, A y B, pueden conectarse sólo si existe un camino de fibra que los une, formulándose:

$$P\left(\exists A \rightarrow B \mid (\theta,\varphi)_x\right) = \begin{cases} 1, & \text{si existe un camino común} \\ 0, & \text{otros casos} \end{cases}, \qquad (3.6)$$

siendo $P\left(\exists A \rightarrow B \mid (\theta,\varphi)_x\right)$ la probabilidad de que exista un camino conector entre A y B dada una configuración particular estimada $(\theta,\varphi)_x$ (el subíndice x hace referencia a todos los voxeles en el cerebro, por tanto $(\theta,\varphi)_x$ es el conjunto completo de las direcciones que presentan las fibras). Pero no se conoce con certeza a $(\theta,\varphi)_x$ (es decir, no se posee una solución única para esta distribución), y la ecuación (3.6) no debe ser aplicada en tal caso. Entonces cobra interés la función de distribución de probabilidad $P(\exists A \rightarrow B \mid Y)$, que expresa la probabilidad de conexión entre A y B dados los datos de difusión. Con el fin de calcular esta probabilidad es incorporada, para cada configuración posible de dirección de fibras en los voxeles, $(\theta,\varphi)_x$, la probabilidad de conexión según una distribución $(\theta,\varphi)_x$ y además la probabilidad de esta distribución dados los datos Y recolectados, $P\left((\theta,\varphi)_x \mid Y\right)$. El planteamiento anterior queda finalmente formulado:

$$P(\exists A \rightarrow B \mid Y) = \int_0^{2\pi}\int_0^{\pi} \ldots \int_0^{2\pi}\int_0^{\pi} P\left(\exists A \rightarrow B \mid (\theta,\varphi)_{local}\right) P\left((\theta,\varphi)_{x_1} \mid Y_{x_1}\right) \ldots \\ P\left((\theta,\varphi)_{x_v} \mid Y_{x_v}\right) d\theta_{x_1} d\varphi_{x_1} \ldots d\theta_{x_v} d\varphi_{x_v}, \quad (3.7)$$

donde $x_1,\ldots,x_v$ son los voxeles del volumen cerebral.

3.3 Métodos de propagación de frentes

En contraste con las técnicas de propagación de líneas, los métodos de propagación de frentes (Parker y col., 2002; Tournier y col., 2003; Staempfli y col., 2006), también conocidos como técnicas de Fast Marching (FM), expresan la tracto-grafía en términos de un frente de onda que emana de un punto fuente $\vec{r}_0$ y cuya velocidad de expansión depende de los datos de difusión. En dependencia de la velocidad espacial del frente, a cada punto cerebral es asignado un valor de tiempo, que puede interpretarse como el tiempo necesario que demora el frente para llegar desde la fuente hasta ese punto. Luego, el camino de conexión entre el voxel fuente y un voxel de interés queda establecido por aquella ruta que minimice el tiempo de arribo del frente hasta este voxel. Suele considerarse (Jun Zhang y col., 2005) que los métodos de FM presentan dos ventajas fundamentales sobre los métodos de propagación de líneas: 1) mejor comportamiento ante situaciones de cruce, doblez o abanicamiento de fibras, y 2) estimación directa de la probabilidad de conexión a través de la materia blanca entre dos puntos.

Al comenzar la propagación del frente desde el voxel fuente $\vec{r}_0$, que es equivalente al crecimiento de un volumen desde este punto, en cada iteración el conjunto de los voxeles cerebrales es dividido en tres subconjuntos no solapados: 1) *voxeles del frente,* aquellos que pertenecen al frente en expansión; 2) *voxeles en la banda de transición,* aquellos que son contiguos a los voxeles del frente, constituyen los candidatos a ser parte del frente en cada iteración, y 3) *voxeles externos,* en los cuales se agrupan el resto de los voxeles del volumen cerebral (ver Figura 3.4). En cada iteración, el frente se expande desde un voxel con posición $\vec{r}_i$, perteneciente a los *voxeles del frente*, hasta un voxel $\vec{r}_j$, ubicado en la *banda de transición*. Dicho crecimiento del frente, desde $\vec{r}_i$ hasta $\vec{r}_j$, es caracterizado por

una función de velocidad ν. Esta función debe ser diseñada de forma tal que sea mayor cuando existan fibras nerviosas orientadas en la dirección que une a los voxeles $\vec{r}_i$ y $\vec{r}_j$, provocando que la expansión del frente sea más rápida en estas direcciones. Inicialmente, ν fue definida por Parker y col., 2002, como una función dependiente del autovector principal de los tensores de difusión en el voxel origen, $\vec{\varepsilon}_1(\vec{r}_i)$, y en el voxel de destino, $\vec{\varepsilon}_1(\vec{r}_j)$:

$$\nu(\vec{r}_j) = \frac{1}{1 - \min\left(\left(\left|\vec{\varepsilon}_1(\vec{r}_j)\cdot n(\vec{r}_j)\right|\right),\left(\left|\vec{\varepsilon}_1(\vec{r}_i)\cdot n(\vec{r}_j)\right|\right),\left(\left|\vec{\varepsilon}_1(\vec{r}_j)\cdot \vec{\varepsilon}_1(\vec{r}_i)\right|\right)\right)}. \tag{3.8}$$

El vector unitario $n(\vec{r}_j)$ describe la dirección de dispersión del frente en $\vec{r}_j$, siendo siempre ortogonal al frente. Esta expresión asegura que la expansión del frente sea más rápida mientras $\vec{\varepsilon}_1(\vec{r}_i)$ y $\vec{\varepsilon}_1(\vec{r}_j)$ sean más colineales con $n(\vec{r}_j)$, es decir, cuando ambos se acerquen a estar mutuamente orientados.

Para asignar el tiempo de arribo T, desde el voxel fuente a cualquier otro voxel del volumen, se considera que ν y T están relacionados por la ecuación de Eikonal (Sethian, 1999):

$$\left|\nabla T\right|\cdot \nu = 1. \tag{3.9}$$

Para asignar un valor a $T\left(\vec{r}_j\right)$ se aproxima la expresión anterior a:

$$T\left(\vec{r}_j\right) = T\left(\vec{r}_i\right) + \frac{\left|\vec{r}_j - \vec{r}_i\right|}{\nu}. \tag{3.10}$$

En cada paso de iteración, es seleccionado entre los *voxeles de la banda de transición* aquel que presenta menor tiempo de arribo para ser incluido entre los *voxeles del frente*. Al finalizar las iteraciones, todos los voxeles del volumen cerebral pertenecen al conjunto de los *voxeles del frente*.

Siguiendo la dirección del gradiente descendiente se estima entonces la ruta ρ de conexión anatómica entre el voxel fuente $\vec{r}_0$ y un nodo cualquiera $\vec{r}_j$, de forma tal que se cumpla:

$$T\left(\vec{r}_j\right) = \min_{\tau} \int_{\vec{r}_0}^{\vec{r}_j} \left|\nabla T\left(\rho\left(\tau\right)\right)\right| d\tau, \tag{3.11}$$

indicando τ en este caso la posición en el camino ρ.

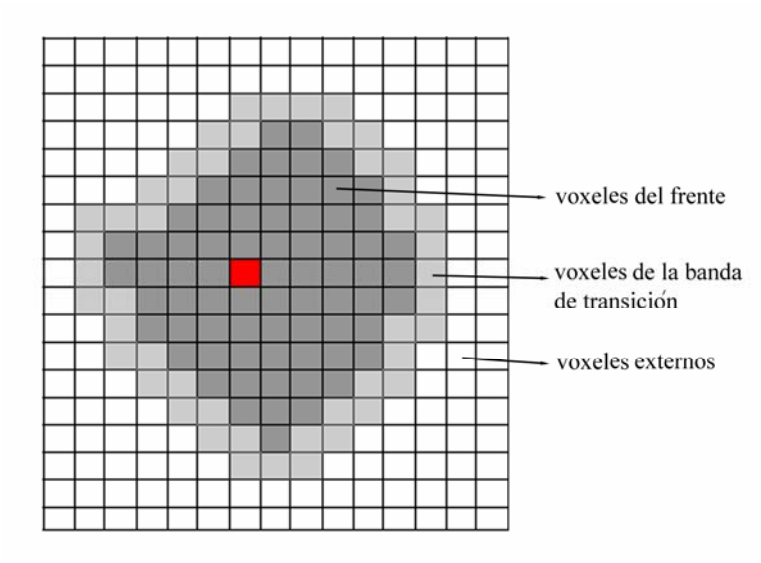

Figura 3.4. Representación en 2D de la propagación de un frente hipotético a partir del voxel fuente (mostrado en rojo). El conjunto de los voxeles del volumen cerebral es dividido en tres subconjuntos: 1) *voxeles del frente,* aquellos que pertenecen al frente en expansión (mostrados en gris oscuro); 2) *voxeles en la banda de transición,* aquellos que son contiguos a los voxeles del frente y constituyen los candidatos a formar parte del frente en la próxima iteración (mostrados en gris claro), y 3) *voxeles externos,* en los cuales se agrupan el resto de los voxeles del volumen cerebral (mostrados en blanco).

La probabilidad de que el camino obtenido represente la trayectoria real de fibras nerviosas es estimada estableciendo una métrica heurística de conectividad entre $\vec{r}_0$ y $\vec{r}_j$, la cual permite emplear un valor umbral para seleccionar las trayectorias más probables además de ofrecer directamente una medida de conectividad anatómica, o posibilidad de conectividad anatómica, entre ambos voxeles. Un forma frecuente de definir esta medida es:

$$\phi\left(\vec{r}_j\right) = \min_{\tau} \nu\left(\rho(\tau)\right). \tag{3.12}$$

Expresión según la cual se evalúa la validez de un camino para representar la trayectoria de fibras nerviosas de acuerdo al peor caso de coherencia entre la dirección local que sigue el camino y la distribución direccional que presentan los datos de difusión. Basta para que un camino avance en una dirección en la cual la expansión del frente presentó baja velocidad, lo que debe concordar con que no existan fibras orientadas en esa

dirección, para que este camino sea considerado poco representativo de una conexión anatómica a través de la materia blanca.

Dos factores prácticos a tener en cuenta para la implementación de los métodos de FM son: 1) el diseño de la función de velocidad de expansión del frente, y 2) el carácter de avance discreto del frente de onda, que suele ser de voxel en voxel, implicando la acumulación de errores por discretización. En ambos factores se ha continuado trabajando. Posterior a Parker y col., 2002, donde ν depende solamente del autovector principal del tensor de difusión, otras funciones de velocidad de propagación han sido propuestas (Tournier y col., 2003; Staempfli y col., 2006) con el objetivo de lograr una evaluación más realista ante estructuras complejas de fibras, como son los cruces, dobleces y abanicamientos. En el primer caso citado, se utiliza en lugar del autovector principal del tensor de difusión una ODF heurística obtenida a partir del mismo tensor, mientras que en el segundo caso se realiza la clasificación del tensor de difusión (según tres coeficientes que caracterizan su componente linear, planar y esférica) con el fin de emplear diferentes funciones locales de velocidad creadas de acuerdo a cada clasificación (sobre este procedimiento nos referiremos más adelante como aFM, del inglés *advanced Fast Marching*). En dichos trabajos, los errores de discretización han sido disminuidos al aumentar el número de direcciones en las que se considera la expansión del frente, o estableciendo puntos intermedios entre los voxeles a los que puede arribar el frente (ver como ejemplo la interesante propuesta de expansión introducida en Tournier y col., 2003). Otra alternativa es el empleo de métodos de interpolación para reducir la dimensión de los voxeles, obteniendo así un medio de expansión más continuo. Sin embargo, tal procedimiento presenta el inconveniente de disminuir la relación señal ruido (SNR, del inglés *signal to noise ratio*) de las imágenes de difusión, a la vez que implica un mayor costo computacional.

3.4 Conclusiones parciales sobre tracto-grafía

Sólo han sido presentados algunos métodos de los muchos empleados frecuentemente en el trazado de la trayectoria de las fibras nerviosas. Sin embargo, consideramos que la

manera en que son diseñados los mismos pueden ilustrar los principales aspectos ha considerar en la implementación de la tracto-grafía. Tal vez el más importante de dichos aspectos, y que a su vez marca la diferencia esencial entre los algoritmos descritos, lo constituye la selección adecuada de una dirección de avance que corresponda a la orientación de las fibras nerviosas, siendo determinante la función que se utilice para evaluar la orientación de las fibras en cada punto del camino o en la propia velocidad de expansión del frente. De la función seleccionada depende la solución que se le de a configuraciones complejas como pueden ser los cruces, dobleces o abanicamientos de fibras.

Sin embargo, los propios datos de difusión presentan limitaciones, dado que además de no permitir dilucidar el sentido que presentan las fibras (sentido de aferencia o eferencia), existen múltiples configuraciones para las que puede obtenerse una misma señal eco de resonancia magnética ponderada en difusión. En la Figura 3.5 se presentan tres configuraciones distintas en las que se involucran varios tractos de materia blanca, y para los tres puede obtenerse similar señal de eco de resonancia magnética, siendo hasta el momento imposible dilucidar, pese al modelo de descripción intravoxel de orientación de las fibras que se utilice, en qué forma estos tractos se cruzan, doblan o abanican.

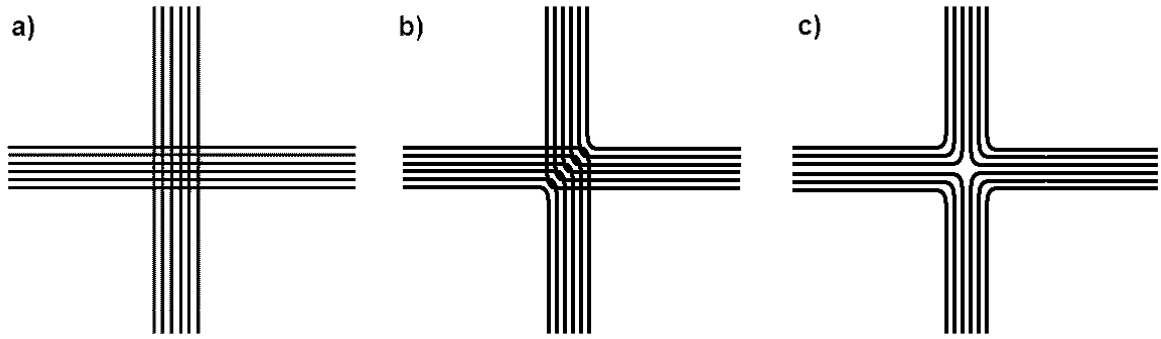

Figura 3.5. Posibles configuraciones de fibras nerviosas: a) cruce perpendicular de dos conjuntos de fibras paralelas; b) dobles en una misma región de dos tractos; c) dobles en una misma región de cuatro tractos. Otras múltiples configuraciones pueden corresponder a los mismos datos de difusión que se obtienen ante estos tres casos.

Posiblemente lo más idóneo para lidiar con la situación de incertidumbre anterior, y con otras muchas similares que pueden llegar a encontrarse, es descartar el menor número de las configuraciones posibles, es decir, emplear aquellos métodos de tracto-grafía que por su flexibilidad permitan obtener el mayor rango de trayectorias anatómicamente posibles. En tal caso, tiene más sentido tratar los métodos de tracto-grafía con un enfoque probabilista, lo que permite también computar un índice que exprese la concordancia de cada camino con los datos de difusión y arroje una medida de conectividad anatómica entre dos voxeles de interés.

El método que se expondrá en el próximo capítulo ha sido diseñado tratando de cumplir con los puntos anteriores. En el mismo, para encontrar la ruta de conexión entre dos voxeles a través de la materia blanca, se analizará el espacio de todas las trayectorias discretas posibles entre estos puntos, arribando finalmente al camino que maximice la conectividad anatómica según el modelo planteado, camino al que nos referiremos como la ruta más probable de conexión (o ruta más fiable), basándonos en las facilidades que presenta la teoría de grafos para realizar tal tipo de definiciones.

Otro punto que se tendrá en cuenta en el próximo capítulo, y que permitirá formular la teoría de grafos, es la caracterización de las conexiones anatómicas entre diferentes estructuras de materia gris. Aunque en estudios anteriores (Tuch D.S, 2002; Parker y col., 2002; Koch y col., 2002; Parker y col., 2003; Behrens y col., 2003a; Staempfli y col., 2006), se ha empleado con frecuencia la probabilidad de conexión o una métrica de conectividad anatómica entre dos voxeles, la generalización de ese concepto entre regiones anatómicas no es inmediata. Un trabajo inicial (Iturria-Medina y col., 2005b), del cual el siguiente estudio es en parte seguidor, propuso cuantificar la fuerza de conexión entre dos estructuras anatómicas a partir de la información geométrica de los caminos probabilísticos obtenidos entre estas estructuras, siendo la fuerza de conexión definida proporcional al área que sobre la superficie de las estructuras ocupan los caminos de fibras nerviosas calculados. Una matriz de conectividad estimada empleando dicha formulación fue utilizada para acoplar varias áreas cerebrales en un modelo de masa para la generación del EEG (Sotero y col., 2006), obteniéndose resultados fisiológicamente correctos. En el próximo capítulo otras medidas y consideraciones sobre la conectividad anatómica entre regiones serán introducidas.

Parte III

Métodos y resultados

Capítulo 4

Modelo Grafo para caracterizar las conexiones anatómicas cerebrales

4.1 Prefacio

En este capítulo, primeramente se presenta una breve descripción de algunos elementos básicos de la teoría de grafos, para posteriormente desarrollar los tres pasos principales que son propuestos con el objetivo de cuantificar las conexiones anatómicas cerebrales: 1- definición de un grafo de conectividad en el cual cada voxel del volumen cerebral es considerado como un nodo perteneciente a un grafo pesado no-directo; 2- proposición de un algoritmo iterativo para encontrar la ruta de materia blanca de máxima probabilidad entre dos nodos cualesquiera del grafo anterior, y cuantificación de la conectividad anatómica entre estos nodos; 3- definición de medidas para cuantificar la conectividad anatómica entre diferentes estructuras de materia gris.

4.2 Elementos básicos de la teoría de grafos

Un grafo $\mathbf{G}=[\aleph,\mathfrak{A}]$ es definido por un conjunto $\aleph$ cuyos elementos son llamados nodos y un conjunto $\mathfrak{A}$ cuyos elementos son llamados arcos (Gondran y Minoux, 1984). Cada arco enlaza a un solo par de nodos. $N=|\aleph|$ representa el número de nodos en $\aleph$, y es denominado cardinalidad de $\aleph$.

Si r_i simboliza el i-ésimo nodo (i = 1,…,N) y $u_{i,j}$ el arco que une los nodos r_i y r_j; r_i es llamado punto inicial mientras r_j es llamado punto final del arco. En un grafo no-directo, la dirección de los arcos (distinción entre el punto inicial y el punto final) no es establecida. Gráficamente, en un grafo no directo, los nodos r_i y r_j suelen ser representados por puntos mientras el arco u_{ij} es representado como una línea (sin sentido) que une a estos puntos.

El grafo $\mathbf{G}=[\aleph,\mathfrak{A}]$ es llamado K partito si el conjunto de sus N nodos admite una

partición en K subconjuntos independientes (ver Figura 4.1). Un camino $\rho_{i_1 \ldots i_N}$, con $N-1$ pasos, entre los nodos r_{i_1} y r_{i_N} es un subconjunto ordenado de $N-1$ arcos $\left\{u_{i_1 i_2}; u_{i_2 i_3}; \ldots; u_{i_{N-1} i_N}\right\}$.

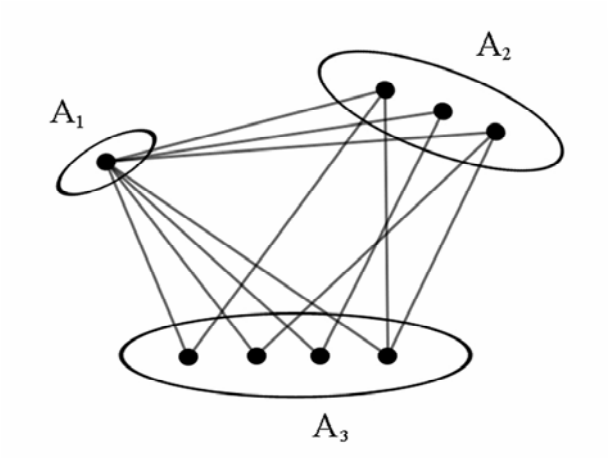

Figura 4.1. Representación esquemática de un grafo multipartito (específicamente, un grafo 3 partito). El grafo inicial de 8 nodos es particionado en 3 subconjuntos independientes no solapados, A1, A2 y A3, con 1, 3 y 4 nodos respectivamente.

Un grafo pesado es aquel en el que a cada arco $u \in \mathfrak{A}$ se le asocia un número $w(u) \in \Re$, denominado peso del arco. Una amplia variedad de problemas para encontrar caminos óptimos en la teoría de grafos utilizan el peso del arco para optimizar funciones de costo convenientes. Por ejemplo, si el peso del arco es definido como la longitud del arco (distancia euclideana entre sus nodos), el problema de encontrar el camino más corto entre dos nodos cualesquiera es equivalente a encontrar aquel camino cuya suma del peso de sus arcos es mínima. Similarmente, el peso del arco puede ser interpretado como el costo de transportación a través de este, como el tiempo requerido para pasarlo o como la probabilidad de su existencia (es decir, la probabilidad de que la conexión entre los nodos correspondientes no falle).

En un grafo pesado no-directo, en el cual el peso de cada arco representa la probabilidad de la existencia del arco, el problema de encontrar el camino más probable entre dos nodos r_{i_1} y r_{i_N} equivale a encontrar el camino $\rho_{i_1 \ldots i_N}$ cuya probabilidad:

$$P\left[\rho_{i_1 \ldots i_N}\right] = w\left(u_{i_1 i_2}\right) \cdot \prod_{k=2}^{N-1} w^{cond}\left(u_{i_k i_{k+1}} \mid u_{i_{k-1} i_k}\right), \tag{4.1}$$

es máxima. El término $w^{cond}\left(u_{i_k i_{k+1}} \mid u_{i_{k-1} i_k}\right)$ es el peso condicional del arco $u_{i_k i_{k+1}}$ dado el arco $u_{i_{k-1} i_k}$.

4.3 Definición de un Grafo Cerebral

Consideremos un grid ortogonal con voxeles $\vec{r} : \{x, y, z\} \in \mathbb{N}$ en el espacio de una imagen de resonancia magnética nuclear que posee información anatómica del cerebro (por ejemplo, una imagen ponderada en T1). Sea el término $P_{cerebro}(\vec{r})$ la probabilidad de que el voxel $\vec{r}$ pertenezca a algún tejido cerebral. El conjunto de voxeles que satisfacen $P_{cerebro}(\vec{r}) > 0$ definen el conjunto cerebral $\aleph$ (ver Figura 4.2a). El Grafo Cerebral es definido entonces como el grafo pesado no-directo $\mathbf{G}_{cerebro} = [\aleph, \mathfrak{A}]$, donde $\mathfrak{A}$ es el conjunto de uniones de materia blanca entre voxeles contiguos en $\aleph$ (nótese que a cada voxel en este conjunto se le ha hecho corresponder un nodo en $\mathbf{G}_{cerebro}$).

Gráficamente, $\mathbf{G}_{cerebro}$ es un conjunto de puntos (nodos) en el espacio que representan el cerebro y de líneas (arcos) que conectan a aquellos puntos que son contiguos. Luego, el peso del arco $u_{ij} \in \mathfrak{A}$, conectando los nodos contiguos $\vec{r}_i$ y $\vec{r}_j$, puede ser establecido de forma tal que represente la probabilidad de que estos nodos estén realmente conectados por fibras nerviosas. El vecindario más cercano del nodo $\vec{r}_i$, denotado como Ξ_i, es el conjunto de sus nodos contiguos. En nuestro grid ortogonal, la cardinalidad máxima de Ξ_i es 26.

En este trabajo, el peso $w\left(u_{ij}\right)$ es propuesto teniendo en cuenta tanto la probabilidad de presencia de materia blanca y gris en los nodos $\vec{r}_i$ y $\vec{r}_j$, como la probabilidad de presencia de fibras nerviosas orientadas alrededor de la dirección del arco u_{ij}. El peso del arco es definido:

$$w\left(u_{ij}\right) \equiv w\left(u_{ji}\right) = P_{mat}\left(\vec{r}_i\right) \cdot P_{mat}\left(\vec{r}_j\right) \cdot \left[P_{dif}\left(\vec{r}_i, \Delta\vec{r}_{ij}\right) + P_{dif}\left(\vec{r}_j, \Delta\vec{r}_{ji}\right)\right]. \tag{4.2}$$

Este depende de dos funciones básicas, P_{mat} y P_{dif}, la cuales contienen información anatómica y de difusión respectivamente (ver Figura 4.2b.). Tales funciones se definen como:

$$P_{mat}(\vec{r}) = \frac{\alpha P_{MB}(\vec{r}) + P_{MG}(\vec{r})}{1 + (\alpha - 1) P_{MB}(\vec{r})}, \tag{4.3}$$

donde P_{MB} y P_{MG} son los mapas probabilísticos de presencia de materia blanca y materia gris respectivamente, y α es un parámetro de peso. Dado que nuestro objetivo es relacionar los arcos en $\mathbf{G}_{cerebro}$ a la trayectoria de fibras nerviosas, la contribución de P_{MB} al peso de los arcos puede ser aumentada tomando $\alpha \geq 1$, lo que es equivalente a considerar mayormente la presencia de la materia blanca.

$P_{dif}(\vec{r}_i, \Delta\vec{r}_{ij})$ caracteriza la coherencia de fibras alrededor de $\Delta\vec{r}_{ij} = \vec{r}_j - \vec{r}_i$ (vector que une a los nodos $\vec{r}_i$ y $\vec{r}_j$), y puede ser evaluada utilizando métodos basados en DW-MRI para describir las estructura intravoxel de la materia blanca. En este caso, se asume $P_{dif}(\vec{r}_i, \Delta\vec{r}_{ij})$ como la integral de la ODF sobre un ángulo sólido β alrededor de $\Delta\vec{r}_{ij}$ (Figura 4.3):

$$P_{dif}(\vec{r}_i, \Delta\vec{r}_{ij}) = \frac{1}{Z} \int_{\beta} ODF(\vec{r}_i, \Delta\vec{r}_{ij}) \, dS, \tag{4.4}$$

donde Z es una constante de normalización para fijar a 0.5 el valor máximo del conjunto $\left\{P_{dif}(\vec{r}_i, \Delta\vec{r}_{ij})\right\}_{\forall \vec{r}_j \in \Xi_i}$. Debe notarse que generalmente $P_{dif}(\vec{r}_i, \Delta\vec{r}_{ij}) \neq P_{dif}(\vec{r}_j, \Delta\vec{r}_{ji})$.

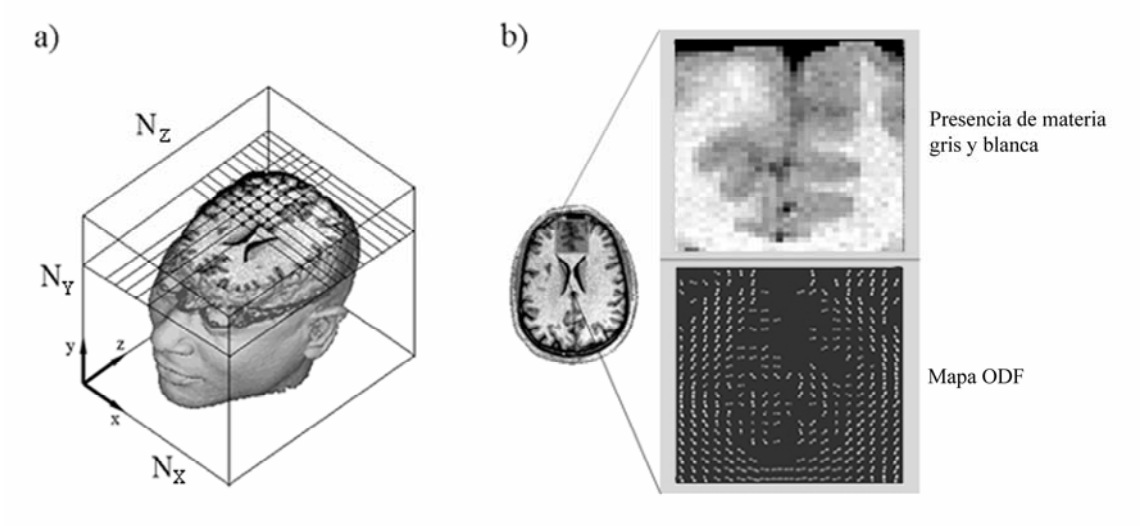

Figura 4.2. Elementos básicos del grafo pesado no-directo $\mathbf{G}_{\text{cerebro}} = [\aleph, \mathfrak{A}]$. a) Cada voxel del volumen de la imagen ponderada en T1 (con dimensiones $N_X, N_Y, N_Z \in \mathbb{N}$) perteneciente al tejido cerebral es considerado un nodo en $\mathbf{G}_{\text{cerebro}} = [\aleph, \mathfrak{A}]$. b) Información anatómica sobre la presencia de materia blanca y materia gris, y función de distribución orientacional de la materia blanca, ambos utilizados para computar el peso de los arcos en $\mathbf{G}_{\text{cerebro}} = [\aleph, \mathfrak{A}]$. Cada ODF constituye una representación tridimensional de la orientación intravoxel de las fibras nerviosas.

La expresión (4.2) combina cuantitativamente la información de las segmentaciones probabilistas de materia del cerebro y los datos provenientes de DW-MRI. Esta asegura que sólo aquellos pares de nodos contiguos con alta probabilidad de pertenecer a la materia blanca o la materia gris y con alta probabilidad de compartir fibras nerviosas, posean altos valores en los pesos de los arcos que los unen. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el marco de DW-MRI es simétrico ante la transformación $\vec{r} \rightarrow -\vec{r}$, lo cual impide la posibilidad de distinguir entre eferencia y aferencia en los procesos de trazado de fibras nerviosas.

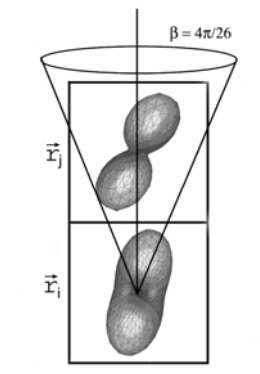

Figura 4.3. El ángulo sólido β alrededor del vector $\Delta\vec{r}_{i,j}$ define un cono en el cual están contenidas las fibras nerviosas que conectan al nodo $\vec{r}_i$ con el nodo $\vec{r}_j$. Este ángulo es definido igualmente para los 26 vecinos más cercanos a $\vec{r}_i$.

4.4 Tracto-grafía y conectividad nodo-nodo (voxel-voxel)

En este trabajo, la idea esencial en la cual se basa el trazado de la trayectoria de las fibras nerviosas y la cuantificación de la conectividad anatómica nodo-nodo deriva del problema de hallar el camino más probable entre dos nodos cualesquiera en el grafo cerebral definido. Inicialmente se asume que cualquier camino posible entre dos nodos corresponde a una trayectoria probable de fibras nerviosas. Posteriormente se utiliza un algoritmo iterativo para encontrar entre todas las trayectorias posibles la más probable, la cual es considerada para evaluar la existencia real de fibras nerviosas entre estos nodos.

Consideremos el camino $\rho^t_{i_1\ldots i_{N_t}}$ que pertenece al conjunto Θ_{sp} de los N_{sp} posibles caminos entre los nodos $\vec{r}_s$ y $\vec{r}_p$ (siendo $t=1,\ldots,N_{sp}$, $i_1 = s$ y $i_{N_t} = p$). Los pesos de dos arcos consecutivos de este camino $u_{i_{k-1}i_k}$ y $u_{i_k i_{k+1}}$ no son independientes, puesto que de acuerdo a la expresión (4.2) ambos comparten el término $P_{mat}\left(\vec{r}_{i_k}\right)$. Luego, si se toma como cierta la existencia del arco $u_{i_{k-1}i_k}$, el peso condicional del arco $u_{i_k i_{k+1}}$ resulta:

$$w^{cond}\left(u_{i_k i_{k+1}} \mid u_{i_{k-1} i_k}\right) = P_{mat}\left(\vec{r}_{i_{k+1}}\right)\cdot\left[P_{dif}\left(\vec{r}_{i_k}, \Delta\vec{r}_{i_k i_{k+1}}\right) + P_{dif}\left(\vec{r}_{i_{k+1}}, \Delta\vec{r}_{i_{k+1} i_k}\right)\right]. \tag{4.5}$$

Con el objetivo de considerar evidencias fisiológicas y anatómicas sobre la forma de las fibras como información a priori, una versión modificada de la ecuación (4.1) incluye una

función Ψ, que penaliza la curvatura de los caminos, tal como hacen otros métodos de trazados de fibras nerviosas (Tuch D.S, 2002):

$$P\left[\rho^{t}_{s\ldots p}\right] = w\left(u_{s,i_2}\right)\cdot\prod_{k=2}^{N_t-1} w^{cond}\left(u_{i_k i_{k+1}} \mid u_{i_{k-1} i_k}\right)\cdot\Psi\left(\rho^{t}_{i_{k-1}\ldots i_{k+1}}\right), \tag{4.6}$$

donde $\Psi\left(\rho^{t}_{i_{k-1}\ldots i_{k+1}}\right) = \begin{cases} f(\phi), & \text{if } \phi < \phi_c \\ 0, & \text{otros} \end{cases}$.

El ángulo ϕ es definido utilizando los dos arcos del subcamino $\rho^{t}_{i_{k-1}\ldots i_{k+1}}$:

$$\phi = \arccos\left(\frac{\Delta\vec{r}_{i_k i_{k+1}}\cdot\Delta\vec{r}_{i_{k-1} i_k}}{\left|\Delta\vec{r}_{i_k i_{k+1}}\right|\cdot\left|\Delta\vec{r}_{i_{k-1} i_k}\right|}\right), \tag{4.7}$$

siendo ϕ_c un ángulo crítico de curvatura y $f(\phi)$ una función de curvatura. En este caso, proponemos $\phi_c = \pi/2$ y $f(\phi) = 1$, lo que es equivalente a permitir sólo aquellas trayectorias con ángulos de curvatura siempre menor que 90°.

Con el propósito de ilustrar la formulación (4.6), en la Figura 4.4 se ilustra un grafo hipotético en 2D. La probabilidad del camino ρ_2 es cero debido a que este tiene una curvatura en uno de sus nodos que excede el ángulo crítico ϕ_c, siendo por tanto el camino ρ_1 más fiable que el camino ρ_2.

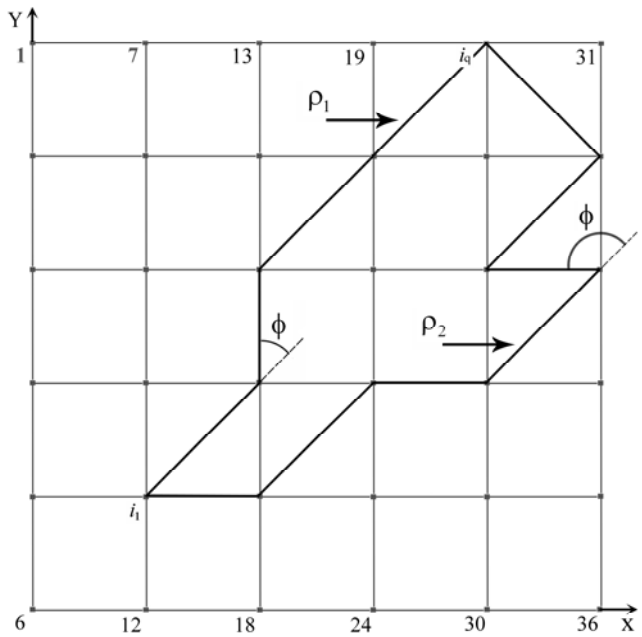

Figura 4.4. Grafo hipotético en 2D. En el conjunto de 36 nodos consecutivamente enumerados, los nodos $i_1 = 11$ y $i_q = 25$ son unidos por los dos caminos $\rho_1\left(\vec{r}_{i_1}, \vec{r}_{i_q}\right)$ y $\rho_2\left(\vec{r}_{i_1}, \vec{r}_{i_q}\right)$. Para el camino $\rho_1\left(\vec{r}_{i_1}, \vec{r}_{i_q}\right) = \left\{u\left(\vec{r}_{i_1}, \vec{r}_{i_2}\right); u\left(\vec{r}_{i_2}, \vec{r}_{i_3}\right); ...; u\left(\vec{r}_{i_{q-1}}, \vec{r}_{i_q}\right)\right\}$ la secuencia de nodos que lo forman $i_1, i_2, \ldots, i_{q-1}, i_q$ es 11, 16, 15, 20, y 25. Para $\rho_2\left(\vec{r}_{i_1}, \vec{r}_{i_q}\right)$ la secuencia es: 11, 17, 22, 28, 33, 27, 32, y 25. La probabilidad del camino ρ_2 es nula, $P\left[\rho_2\left(r_{i_1}, r_{i_q}\right)\right] = 0$, debido a que este tiene una curvatura en el nodo 33 que excede el ángulo crítico $\phi_c = \frac{\pi}{2}$. En particular $\phi = \arccos\left(\frac{\Delta\vec{r}_{i_5, i_6} \cdot \Delta\vec{r}_{i_4, i_5}}{\left|\Delta\vec{r}_{i_5, i_6}\right| \cdot \left|\Delta\vec{r}_{i_4, i_5}\right|}\right) = \frac{3\pi}{4}$, donde $i_4 = 28$, $i_5 = 33$ y $i_6 = 27$. En este caso el camino ρ_1 es más probable que ρ_2.

La trayectoria más probable de fibras nerviosas desde el nodo $\vec{r}_s$ al nodo $\vec{r}_p$ será aproximada entonces por el camino más probable, el cual se obtiene según:

$$\tilde{\rho}_{s...p} = \underset{\forall \rho^t \in \Theta_{sp}}{\operatorname{argmax}} \left(P\left[\rho^t_{s...p}\right]\right). \tag{4.8}$$

Para resolver la expresión anterior proponemos un algoritmo iterativo (ver Apéndice A), que constituye una adaptación del algoritmo de Moore y Dijstra (Dijkstra, 1959; Moore, 1959; Gondran y Minoux, 1984) para resolver el problema del camino más corto en un grafo. El mapa resultante $M\left(\vec{r}_s, \vec{r}_p\right)$ expresa la probabilidad del camino más fiable

alcanzado entre los nodos $\vec{r}_s$ y $\vec{r}_p$, el mismo se obtiene con el algoritmo propuesto al hallar la solución de la ecuación (4.8).

En general, la conectividad anatómica entre dos nodos de interés $\vec{r}_s$ y $\vec{r}_p$ puede ser definida como una función 'g' del peso de los arcos del camino más probable obtenido $\tilde{\rho}_{s\ldots p}$ y del término a priori $C_{prior}\left(\vec{r}_s, \vec{r}_p\right)$:

$$C_{nodo}\left(\vec{r}_s, \vec{r}_p\right) = g\left(w\left(u_{s\,i_2}\right), \ldots, w\left(u_{\vec{r}_{i_{N-1}}\vec{r}_p}\right), C_{priori}\left(\vec{r}_s, \vec{r}_p\right)\right). \tag{4.9}$$

$C_{prior}\left(\vec{r}_s, \vec{r}_p\right)$ representa la información a priori sobre la conectividad entre los nodos $\vec{r}_s$ y $\vec{r}_p$, la cual podría provenir de estudios previos de conectividad anatómica y funcional, realizados a través de métodos de trazado histológico o técnicas de neuroimágenes (por ejemplo: fMRI, tomografía EEG/MEG, PET, etc). En este trabajo no se evaluará $C_{prior}\left(\vec{r}_s, \vec{r}_p\right)$ debido a nuestra falta de conocimientos a priori acerca de la conectividad entre $\vec{r}_s$ y $\vec{r}_p$.

Una definición simple de la función 'g' puede ser $M\left(\vec{r}_s, \vec{r}_p\right)$. Sin embargo, esta medida inevitablemente decrece con la longitud del camino, provocando un alto contraste entre los valores de conectividad entre pares de nodos cercanos y lejanos. En este trabajo, similar a Parker y col., 2002, y a Staempfli y col., 2006, la medida de conectividad anatómica es definida como el menor de los pesos de los arcos que pertenecen al camino $\tilde{\rho}_{s\ldots p}$, siendo entonces 'g' la función mínimo:

$$C_{nodo}\left(\vec{r}_s, \vec{r}_p\right) = \min_{\forall u \in \tilde{\rho}_{s\ldots p}} \left(w\left(u\right)\right). \tag{4.10}$$

4.5 Conectividad Zona-zona

En el marco de la teoría de grafos, la definición de medidas para evaluar la conectividad anatómica entre diferentes regiones cerebrales puede ser abordada estableciendo medidas de conectividad entre diferentes clusters de nodos en un grafo cerebral.

Redefinamos el grafo cerebral $\mathbf{G}_{cerebro}=[\aleph,\mathfrak{A}]$ como un grafo K+1 partita, donde el conjunto de nodos $\aleph$ es particionado en K subconjuntos no solapados de nodos pertenecientes a la materia gris $\aleph_k$, k=1,…,K, y un subconjunto adicional $\aleph_{resto}$ que agrupa a los nodos que pertenecen a la materia blanca o al líquido cefalorraquídeo. Cada subconjunto $\aleph_k$ de materia gris representará un área anatómica A_k; generalmente dichas áreas son segmentadas basándose en información histológica, citoarquitectónica o funcional (un ejemplo lo constituyen las áreas de Broadmann) a través de segmentaciones manuales, automáticas o semiautomáticas.

En este contexto, el conjunto de arcos $\mathfrak{A}$ tendrá otro significado. Ahora, los arcos son definidos directamente y sólo entre nodos de diferentes áreas. El término $u_{ij}(\vec{r}_m,\vec{r}_n)$ representa el arco que une al nodo $\vec{r}_m \in \aleph_i$ con el nodo $\vec{r}_n \in \aleph_j$. El peso de este arco, $\omega\left(u_{ij}(\vec{r}_m,\vec{r}_n)\right)$, será por tanto función de la conectividad nodo-nodo cuantificada anteriormente por la expresión (4.10), es decir:

$$\omega\left(u_{ij}(\vec{r}_m,\vec{r}_n)\right)=f\left(C_{node}(\vec{r}_m,\vec{r}_n),\wp_i(\vec{r}_m),\wp_j(\vec{r}_n),C_{prior}(\vec{r}_s,\vec{r}_p)\right). \tag{4.11}$$

Expresión general en la que se han incluido además los términos $\wp_i(\vec{r}_m)$ y $\wp_j(\vec{r}_n)$ con el objetivo de tener en cuenta la incertidumbre de que los nodos $\vec{r}_m$ y $\vec{r}_n$ pertenezcan a las áreas anatómicas 'i' y 'j', respectivamente. En este caso se asume que cada voxel (nodo) pertenece a una y solo una región, con una probabilidad que es la máxima dentro del conjunto de todas sus probabilidades de pertenecer a otras regiones. Dichas probabilidades pueden ser evaluadas de acuerdo a Mapas de Segmentación de Máxima Probabilidad (Mazziotta y col., 1995).

Adicionalmente, es necesario subdividir cada cluster $\aleph_k$ en un subconjunto $\aleph_k^s$ que agrupa a aquellos nodos que pertenecen a la superficie de la estructura anatómica 'k' y en un subconjunto $\aleph_k^c$ que reúne a los nodos pertenecientes al interior de la estructura. Matemáticamente, el subconjunto $\aleph_k^c$ se define por los nodos $\vec{r}_m \in \aleph_k$ cuyos vecindarios más cercanos Ξ_m están contenidos completamente en $\aleph_k$, mientras el subconjunto $\aleph_k^s$ contiene aquellos nodos $\vec{r}_m \notin \aleph_k^c$ que presentan al menos un vecino cercano no perteneciente a $\aleph_k$.

En busca de simplicidad, será asumida la siguiente expresión para el peso de cada arco, antes dado por (4.11):

$$\omega\left(u_{ij}\left(\vec{r}_m,\vec{r}_n\right)\right)=C_{nodo}\left(\vec{r}_m,\vec{r}_n\right)\cdot\wp_i\left(\vec{r}_m\right)\cdot\wp_j\left(\vec{r}_n\right). \tag{4.12}$$

Habiendo definido los elementos básicos, podemos establecer una formulación general para evaluar la conectividad anatómica zona-zona:

$$C_{Zona}\left(A_i,A_j\right)\ =\Upsilon\left(\omega\left(u_{ij}\left(\vec{r}_m,\vec{r}_n\right)\right),C_{prior}\left(A_i,A_j\right)\right), \tag{4.13}$$

para todo $\vec{r}_m\in\aleph_i$ y $\vec{r}_n\in\aleph_j$. Similar que en las expresiones (4.9) y (4.11), el término $C_{prior}\left(A_i,A_j\right)$ representa la información a priori sobre la conectividad entre las áreas A_i y A_j.

La formulación anterior puede ser razonablemente restringida para tener en cuenta solamente las conexiones entre los nodos de las superficies de las áreas anatómicas correspondientes. Basándonos en ella, son definidas entonces tres medidas de conectividad anatómica zona-zona: Fuerza de Conexión Anatómica (FCA), Densidad de Conexión Anatómica (DCA) y Probabilidad de Conexión Anatómica (PCA).

- La FCA puede ser considerada como una medida del flujo potencial de información entre las áreas conectadas A_i y A_j. Este depende de la cantidad de fibras nerviosas compartidas por las áreas, lo que puede considerarse proporcional a la sección transversal del volumen de fibras conector sobre las superficies de A_i y A_j. Nosotros proponemos estimar la FCA contando el número "efectivo" de nodos sobre las superficies de A_i y A_j que son involucrados en la conexión. Para ello cada nodo $\vec{r}_k$ es contado de acuerdo a una función $\zeta_{\vec{r}_k}$ $\left(0\le\zeta_{\vec{r}_k}\le 1\right)$ que representa su valor de conectividad con la superficie de la zona opuesta. Para todo $\vec{r}_m\in\aleph_i^s$ y $\vec{r}_n\in\aleph_j^s$, la función ζ es definida como:

$$\begin{aligned}\zeta_{\vec{r}_m}&=\max_{\forall\vec{r}_n\in\aleph_j^s}\left(\omega\left(u_{ij}\left(\vec{r}_m,\vec{r}_n\right)\right)\right),\\ \zeta_{\vec{r}_n}&=\max_{\forall\vec{r}_m\in\aleph_i^s}\left(\omega\left(u_{ij}\left(\vec{r}_n,\vec{r}_m\right)\right)\right).\end{aligned} \tag{4.14}$$

  La expresión para la FCA resulta:

$$C_{Zona}^{FCA}\left(A_i, A_j\right) = \sum_{\forall \vec{r}_m \in \aleph_i^s} \zeta_{\vec{r}_m} + \sum_{\forall \vec{r}_n \in \aleph_j^s} \zeta_{\vec{r}_n} . \tag{4.15}$$

La ecuación (4.15) tiene dos términos, uno cuantificando las conexiones de la región A_i con A_j, y la otra cuantificando las conexiones de la región A_j con A_i.

- La DCA es una medida de la fracción de superficie involucrada en la conexión con respecto a la superficie total de ambas áreas. Esta puede estimarse como la FCA relativa al número total de nodos superficiales de A_i y A_j:

$$C_{Zona}^{DCA}\left(A_i, A_j\right) = \frac{C_{Zone}^{FCA}\left(A_i, A_j\right)}{\left|\aleph_i^s\right| + \left|\aleph_j^s\right|} . \tag{4.16}$$

- La PCA es una medida de la probabilidad de que las áreas de interés se encuentren conectadas por al menos una conexión. Esta se considera como el máximo valor de conectividad entre los nodos superficiales de las áreas A_i y A_j:

$$C_{Zona}^{PCA}\left(A_i, A_j\right) = \max\left(\max_{\forall \vec{r}_m \in \aleph_i^s} \zeta_{\vec{r}_m} , \max_{\forall \vec{r}_n \in \aleph_j^s} \zeta_{\vec{r}_n} \right). \tag{4.17}$$

El próximo capítulo se destinará a explorar el comportamiento de las formulaciones propuestas. Será ilustrado, empleando datos simulados y reales, cómo procede el método de tracto-grafía y la medida de conectividad nodo-nodo, ambos propuestos en el Epígrafe 4.4, así cómo resultan las medidas de conectividad zona-zona introducidas en este Epígrafe ante diferentes estructuras y configuraciones anatómicas de interés.

Capítulo 5
Resultados

5.1 Prefacio

En este capítulo primeramente se exponen las características de los datos experimentales que se utilizan en la evaluación de la metodología propuesta. A continuación se presentan los resultados obtenidos y se llevan a acabo ciertos análisis que se ampliarán en la discusión y resumen de la tesis.

5.2 Datos experimentales

Datos Simulados

Datos de phantoms simulados fueron adquiridos de la base de datos simulados del Centro de Neuroimágenes en el Instituto de Siquiatría de la Universidad de Londres (http://neurology.iop.kcl.ac.uk/dtidataset/Common_DTI_Dataset.htm). Los datos ponderados en diffusion fueron simulados utilizando una secuencia EPI con los siguientes parámetros: 30 direcciones de difusión (Jones y col., 1999); b = 1200 s/mm^2; imágenes con resolución 2 x 2 x 2 mm^3; TE = 160 ms. Los valores de T2 para los tractos y el fondo fueron asumidos para ser iguales a los valores en la materia blanca (65 ms) y en la materia gris (95 ms) a 1.5T, respectivamente. Para cada configuración, tres conjuntos de datos permanecen disponibles, presentando diferentes niveles de SNR (7, 15 y 31).

Pese a que en la base de datos hay diez configuraciones disponibles, en este estudio consideraremos sólo tres de ellas (ver Figura 5.1): Cruce en línea recta (Cruce B), Cruce en curva (Cruce C) y Hoja de arce (Feuille). Para cada una de estas configuraciones adquirimos los seis elementos del tensor de difusión, los valores correspondientes de los autovectores y la imagen ponderada en T2, para los tres niveles disponibles de ruido.

Empleando la formulación presentada en el apéndice B, y teniendo en cuenta para cada configuración los seis elementos del tensor de difusión, se computaron los mapas

correspondientes de ODF. Se aplicó un valor umbral a cada imagen T2, con el objetivo de crear para cada configuración una máscara binaria (P_{mat}) que exprese la presencia de materia blanca o materia gris.

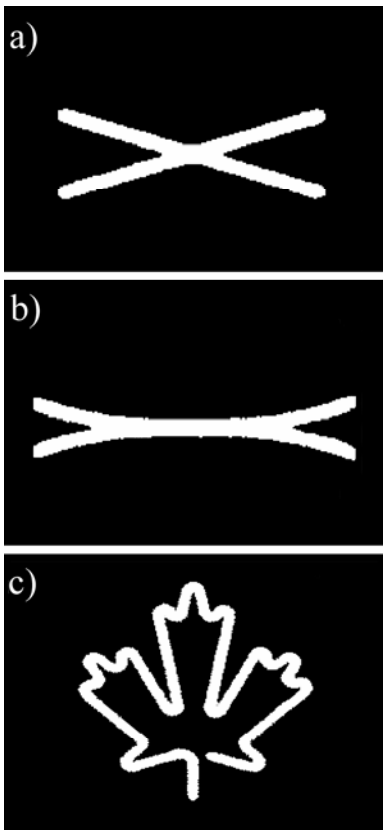

Figura 5.1. Configuraciones de tractos artificiales de la base de datos simulados del Centro de Neuroimágenes del Instituto de Siquiatría de la Universidad de Londres. Las configuraciones utilizadas en este estudio son: a) Cruce en línea recta (Cruce B), b) Cruce en curva (Cruce C) y c) Hoja de arce (Feuille).

Adicionalmente, otras dos configuraciones artificiales fueron creadas (ver Figura 5.2). Para ello se consideraron los siguientes parámetros geométricos: 55 x 55 x 55 voxeles; resolución en el plano de 2 x 2 mm^2, con cortes de 2 mm de espesor. La primera configuración corresponde a la bifurcación de una fibra. En la zona de bifurcación, fueron asumidos iguales el primer y segundo autovalor de los tensores de difusión. Los tensores son en este caso planos, mientras que en las zonas restantes son lineares, indicando la dirección en la se ha considerado una zona fibra. La segunda configuración creada corresponde a un cruce ortogonal de tres tractos. En la zona de cruce fueron

considerados iguales los tres autovalores de los tensores de difusión. En estas regiones los tensores son esféricos. En cada voxel se creo la señal de difusión para tres valores diferentes de SNR (7, 15 y 31). Similar que para las configuraciones anteriores (Figura 5.1), fueron calculados los mapas correspondientes de ODF según la formulación expuesta en el apéndice B.

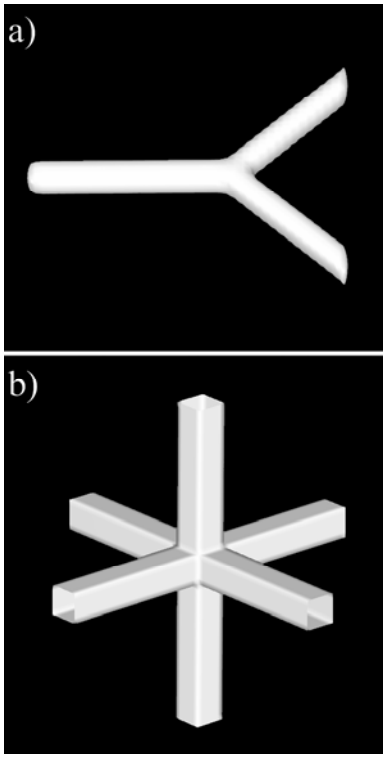

Figura 5.2. Otras configuraciones creadas: a) Bifurcación de un tracto, y b) Cruce ortogonal de tres tractos.

Datos Reales

Empleando un esquema estándar de gradientes de difusión (doce imágenes ponderadas en difusión y una imagen b=0), fueron adquiridos un conjunto de datos de DW-MRI para 5 sujetos adultos normales en un equipo MAGNETOM Siemens Symphony de 1.5 T (Erlangen, Germany). Se utilizó una secuencia EPI simple. Para cada sujeto fueron adquiridos dos conjuntos intercalados de imágenes, con 25 cortes axiales de 6 mm de espesor, factor de distancia del 100 %, y los siguientes parámetros: b = 1200 s/mm^2; FOV = 256 x 256 mm^2; matriz adquirida = 128 x 128, correspondiente a una resolución en el plano axial de 2 x 2 mm^2; TE/TR = 160 ms / 7000 ms. Se necesitó adquirir ambos

conjuntos de imágenes debido a una limitación de la secuencia de impulso (que sólo permite coger como máximo 35 cortes), y los mismos fueron unidos para formar un volumen de 50 cortes axiales de 3 mm de espesor que cubren todo el cerebro. La anterior adquisición fue repetida 5 veces para mejorar la SNR. Con el objetivo de cuantificar la calidad de las imágenes EPI, se obtuvieron las imágenes correspondientes de fase y magnitud. Además, para cada sujeto fue adquirida también una imagen ponderada en T1 con las siguientes características: 160 cortes sagitales contiguos de 1 mm de espesor; FOV = 256 x 256 mm^2, correspondiendo a una resolución en el plano sagital de 1 x 1 mm^2; TE/TR = 3.93 ms / 3000 ms.

Aunque la secuencia del scanner utilizado realiza una corrección automática de corrientes eddy, con el fin de eliminar posibles distorsiones restantes se utilizó un método de registro afine basado en normalización mutua (Studholme y col., 1998). Posteriormente, se corrigieron las distorsiones EPI de las imágenes de DW-MRI empleando el toolbox SPM FieldMap (Hutton y col., 2002).

La imagen ponderada en T1 fue registrada con la imagen b=0 utilizando un método de normalización mutua (Studholme y col., 1998). Empleando el toolbox SPM2 (disponible en http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2), una normalización de baja dimensionalidad (Ashburner y Friston, 1999) al espacio estereotáxico MNI (Evans y Collins, 1993) fue estimada para la imagen T1 registrada, la cual fue rescrita con una resolución espacial de 2 x 2 x 2 mm^3. A partir de dicha transformación, los datos de DW-MRI fueron fijados a un tensor de difusión (Basser y col., 1994) en cada voxel del espacio estereotáxico. Los tensores resultantes fueron rotados de acuerdo al método de Alexander y colaboradores (Alexander y col., 2001). A partir de estos tensores normalizados, y siguiendo la formulación presentada en el apéndice B, fue reconstruido el mapa de ODF para cada sujeto.

La imagen T1 normalizada fue automáticamente dividida en segmentaciones probabilistas de materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo (Ashburner y Friston, 2000), para ello se utilizó el toolbox SPM2. Los mapas probabilistas de materia gris y materia blanca (P_{MG} y P_{MB}, respectivamente) fueron utilizados para construir la función de información anatómica P_{mat}, evaluando en la ecuación (4.3) con $\alpha = 1$. Además, la imagen T1 normalizada fue automáticamente segmentada en 71 estructuras

de material gris (ver Apéndice C), para ello se empleó el toolbox IBASPM (disponible en http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/#IBASPM) (Alemán-Gómez y col., 2006) y el Atlas Promedio de MRI creado por el Instituto Neurológico de Montreal (Collins y col., 1994; Evans y col., 1994). Para evaluar el peso de los arcos de acuerdo a la expresión (4.11), se consideró que cada punto $\vec{r}_s \in \aleph_k$ (perteneciente a la estructura anatómica 'k') presenta una probabilidad $\wp_k(\vec{r}_s) = 1$. Como se mencionó en la sección 4.4, dicha probabilidad podría evaluarse más realistamente empleando Mapas de Segmentación de Máxima Probabilidad (Mazziotta y col., 1995).

5.3 Resultados

Datos Simulados

El comportamiento del modelo grafo propuesto fue explorado y comparado con métodos STL y aFM. Primeramente, fueron estimadas las conexiones anatómicas entre diferentes regiones de interés (ROIs, del inglés *regions of interest*) definidas sobre cada de las primeras tres configuraciones de la Figura 5.1. Cada ROI consistió en una línea de 7 voxeles contiguos, dispuesta de forma perpendicular al tracto que se analiza. En la Figura 5.3 se muestran los resultados obtenidos para la SNR de 15. La columna de la izquierda presenta las rutas de conexión reconstruidas (caminos más probables) entre el ROI1 y los otros ROIs. Estos resultados ilustran la habilidad del modelo para obtener las posibles rutas de conexión incluso ante estructuras complejas como la Hoja de arce. En la columna de la derecha se muestran, para cada configuración, los máximos valores de conectividad anatómica voxel-voxel entre cada punto de la imagen y los voxeles del ROI1. Según estos mapas, aunque para el cruce en línea recta y el cruce en curva se obtienen rutas de posible conexión entre el ROI1 y el ROI4, estas rutas son de baja probabilidad, correspondiendo con la baja posibilidad de conexión a través de fibras nerviosas que deben tener ambos ROIs. En cambio, las rutas de conexión entre ROI1-ROI2 y ROI1-ROI3 poseen mayor probabilidad de conexión voxel-voxel, lo cual concuerda con el hecho de que estas regiones sí deben estar conectadas por fibras nerviosas.

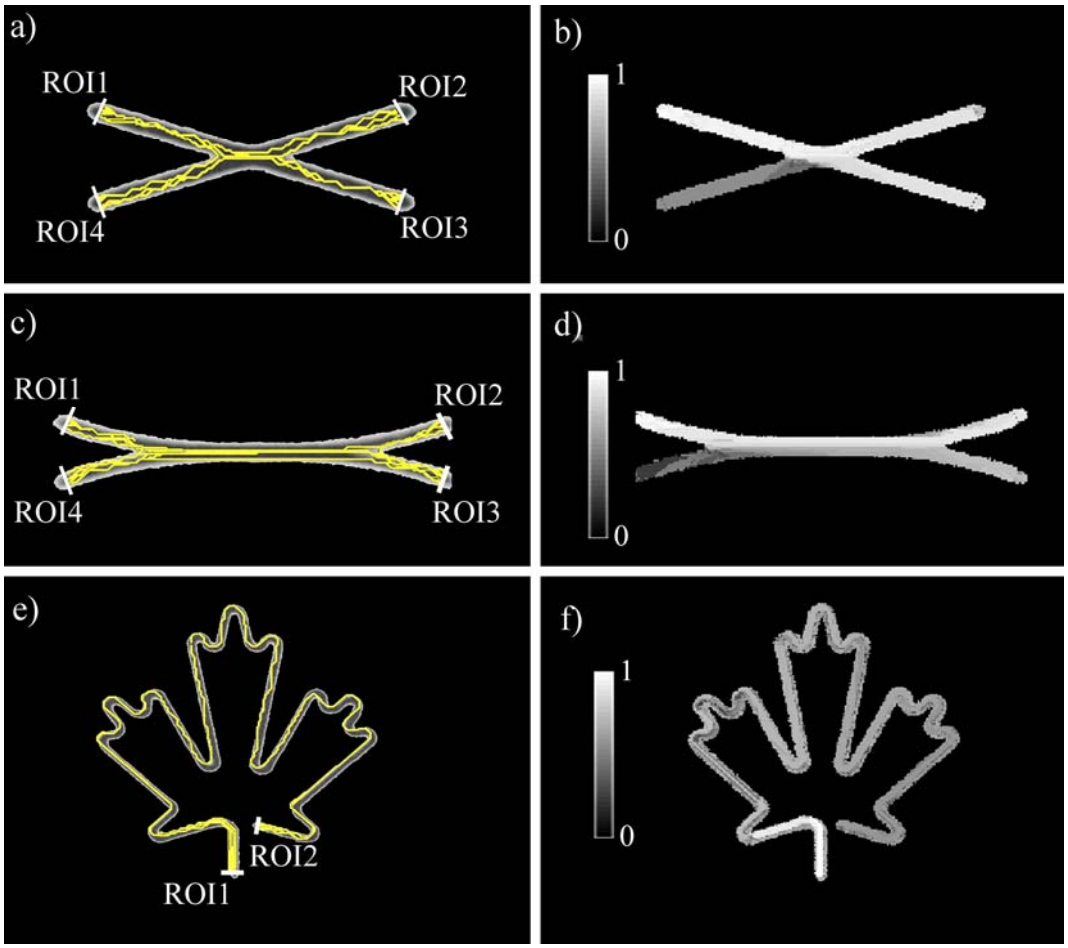

Figura 5.3. Conexiones anatómicas estimadas entre los diferentes ROIs definidos sobre las configuraciones de la Figura 5.1, para SNR de 15. Cada ROI consiste en una línea de 7 voxeles contiguos, dispuesta de forma perpendicular al tracto que se analiza. Columna izquierda (a, c y e): posibles rutas de conexión obtenidas (caminos más probables) entre el ROI1 y los demás ROIs. Columna derecha (b, d y f): máximos valores de conectividad anatómica voxel-voxel entre cada punto de la imagen y los voxeles del correspondiente ROI1.

La Figura 5.4 y la Tabla 5.1 presentan los resultados obtenidos luego de estimar la conectividad anatómica entre tres ROIs definidos en la configuración del tracto bifurcado antes y después de una pérdida hipotética de la integridad de la materia blanca. El ROI1 está formado por dos voxeles contiguos, el ROI2 por cuatro voxeles contiguos y el ROI3 por un voxel, tal como se indica en la Figura 5.4a. En la misma se muestran los caminos más probables obtenidos entre los voxeles de estos ROIs, mientras que en la Figura 5.4b se representan los máximos valores de conectividad anatómica voxel-voxel entre cada

punto de la imagen y los voxeles de ROI1. Los valores correspondientes de FCA, DCA y PCA entre estos ROIs se indican en la Tabla 5.1, para los diferentes niveles de SNR. Puede comprobarse que $C_{Zona}^{FCA}(ROI1, ROI2)$ es aproximadamente el doble de $C_{Zona}^{FCA}(ROI1, ROI3)$, lo cual concuerda con el hecho de que ROI1 y ROI2 reúnen el doble de los voxeles que tienen ROI1 y ROI3. Sin embargo, la DCA y PCA entre estos dos pares de zonas son relativamente similar e indican que la mayoría de los voxeles de las tres regiones se encuentran conectados con una alta probabilidad (las pequeñas diferencias entre los valores de DCA podrían deberse a las diferentes características geométricas ROI2 y ROI3).

Para simular una pérdida hipotética en la integridad de la materia blanca, a dos voxeles de la máscara binaria (P_{mat}) se le asignó valor cero (cada voxel ubicado simétricamente en la bifurcación superior derecha o inferior derecha del tracto, ver Figura 5.4c). En la Figura 5.4d se presentan los máximos valores de conectividad anatómica voxel-voxel entre cada punto de la imagen afectada y los voxeles de ROI1. Los índices correspondientes de FCA, DCA y PCA se reportan también en la Tabla 5.1. Nótese que para los diferentes niveles de ruido las tres medidas han decrecido, mostrando su sensibilidad para reflejar posibles afectaciones en la integridad de los tractos que unen a las regiones de interés.

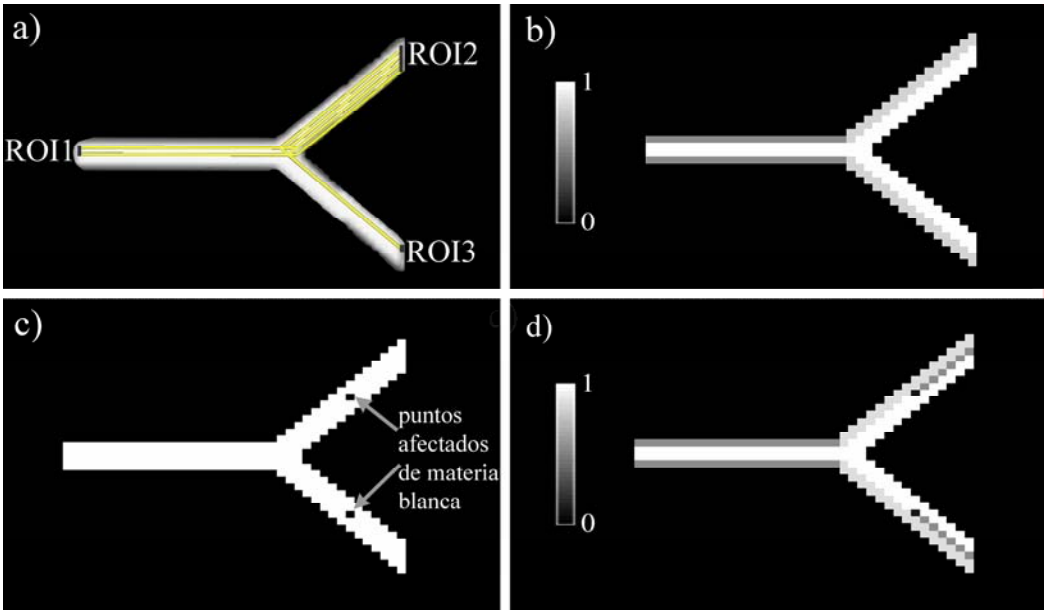

Figura 5.4. Conexiones anatómicas estimadas entre los diferentes ROIs definidos sobre la configuración de un tracto bifurcado presentado en la Figura 5.2a, para SNR de 15. El ROI1 está formado por dos voxeles

contiguos, el ROI2 por cuatro voxeles contiguos y el ROI3 por un voxel. a) Rutas posibles de conexión (caminos más probables) entre los voxeles de ROI1-ROI2 y ROI1-ROI3. b) Valores de conectividad anatómica voxel-voxel entre cada punto de la imagen y los voxeles de ROI1. c) Máscara de materia blanca de la configuración, en la cual se ilustran los puntos simétricos que son afectados. d) Valores de conectividad anatómica voxel-voxel entre cada punto de la imagen y los voxeles de ROI1 luego de realizada la afectación a los puntos de materia blanca.

Tabla 5.1. Medidas de conectividad (FCA, DCA y PCA) obtenidas entre los ROIs definidos en la configuración de un tracto bifurcado (ver Figuras 5.2a y 5.4a) antes y después de una afectación hipotética a los puntos de materia blanca (ver Figura 5.4c).

Medidas de conectividad en la configuración de un tracto bifurcado						
SNR	$C_{Zona}^{FCA}(ROI1, ROI2)$	$C_{Zona}^{FCA}(ROI1, ROI3)$	$C_{Zona}^{DCA}(ROI1, ROI2)$	$C_{Zona}^{DCA}(ROI1, ROI3)$	$C_{Zona}^{PCA}(ROI1, ROI2)$	$C_{Zona}^{PCA}(ROI1, ROI3)$
7	5.56	2.60	0.92	0.87	0.99	1
15	5.57	2.58	0.92	0.86	0.99	0.99
31	5.58	2.59	0.93	0.86	1	1
Medidas de conectividad después de afectar la máscara de materia blanca						
SNR	$C_{Zona}^{FCA}(ROI1, ROI2)$	$C_{Zona}^{FCA}(ROI1, ROI3)$	$C_{Zona}^{DCA}(ROI1, ROI2)$	$C_{Zona}^{DCA}(ROI1, ROI3)$	$C_{Zona}^{PCA}(ROI1, ROI2)$	$C_{Zona}^{PCA}(ROI1, ROI3)$
7	3.98	1.58	0.66	0.52	0.98	0.59
15	3.96	1.57	0.66	0.52	0.99	0.59
31	3.96	1.57	0.66	0.53	0.99	0.60

La Figura 5.5 muestra una comparación realizada para el cruce ortogonal de tres tractos (presentado anteriormente en la Figura 5.2b) utilizando SLT, aFM y el modelo grafo propuesto, con SNR de 15. Dos ROIs fueron definidos, ambos son planos de 5 x 5 voxeles (cada ROI contiene 25 voxeles) ubicados en los dos extremos del tracto que se analiza. Complementariamente, en la Tabla 5.2 se presentan los valores obtenidos de FCA, DCA y PCA utilizando aFM y el modelo grafo (aunque las medidas FCA, DCA y PCA no fueron definidas originalmente en la metodología del aFM, en este trabajo se utiliza la conectividad entre dos puntos que provee este método para computar las tres medidas anteriores al evaluar en las ecuaciones (4.15), (4.16) y (4.17), respectivamente).

La mayoría de los caminos generados utilizando SLT terminan en la región de cruce o toman rutas erróneas al pasar esta región (Figura 5.5a) mientras tanto el aFM y el modelo

grafo pueden reconstruir los tractos de fibras entre ROI1 y ROI2 (Figuras 5.5b y 5.5c, respectivamente). Sin embargo, puede notarse que algunos caminos generados utilizando aFM presentan una trayectoria incorrecta (alrededor de la región de cruce se alejan del tracto analizado y pasan a través de los otros tractos). Además, la $C_{Zona}^{PCA}(ROI1, ROI2)$ obtenida con aFM es baja comparada con la obtenida utilizando el modelo grafo; similarmente, los valores de $C_{Zona}^{FCA}(ROI1, ROI2)$ y $C_{Zona}^{DCA}(ROI1, ROI2)$ para aFM distan considerablemente más de sus valores ideales (50 para FCA y 1 para DCA) que los valores obtenidos con el modelo grafo.

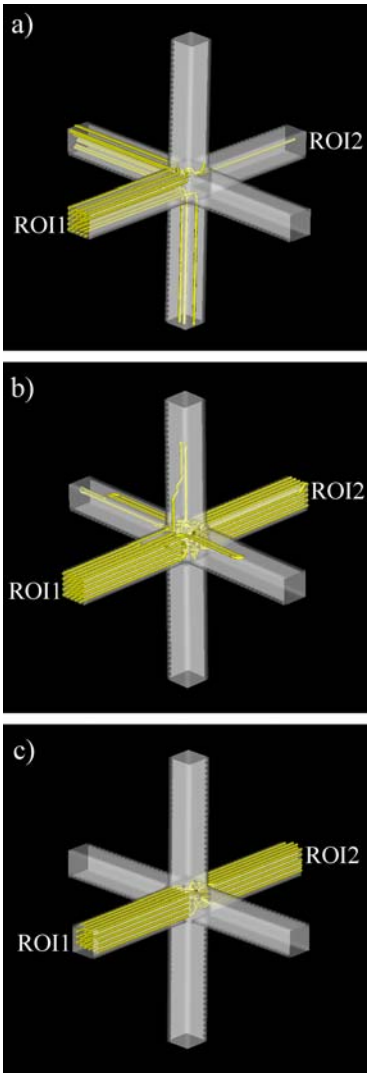

Figura 5.5. Posibles rutas de conexión obtenidas entre diferentes ROIs definidos en la configuración de cruce ortogonal de tres tractos (presentado anteriormente en la Figura 5.2b), para SNR de 15. a) Caminos

generados a partir de ROI1 empleando SLT. b) Rutas de conexión entre ROI1-ROI2 obtenidas empleando aFM. c) Rutas de conexión entre ROI1-ROI2 obtenidas con empleando el modelo grafo propuesto.

Tabla 5.2. Resultados para el cruce ortogonal de tres tractos utilizando aFM y el modelo grafo propuesto.

Medidas de conectividad entre ROI1-ROI2						
SNR	aFM			modelo grafo		
	$C_{Zona}^{FCA}(ROI1, ROI2)$	$C_{Zona}^{DCA}(ROI1, ROI2)$	$C_{Zona}^{PCA}(ROI1, ROI2)$	$C_{Zona}^{FCA}(ROI1, ROI2)$	$C_{Zona}^{DCA}(ROI1, ROI2)$	$C_{Zona}^{PCA}(ROI1, ROI2)$
7	23.53	0.47	0.50	36.41	0.72	0.90
15	23.80	0.48	0.50	37.78	0.76	0.91
31	24.63	0.49	0.51	42.73	0.85	0.98

Datos Reales

Con el objetivo de explorar en datos reales el comportamiento del método propuesto, tratamos de replicar tres conexiones anatómicas bien conocidas. Primeramente, fueron estimadas las conexiones anatómicas entre los voxeles superficiales de los polos occipitales (OCCs) y los voxeles pertenecientes a la materia blanca y a las superficies de las regiones de materia gris (MB-MGs). En la Figura 5.6a se presentan las rutas de conexión anatómica obtenidas (caminos más probables) entre el occipital izquierdo y derecho. Además, a cada voxel de MB-MGs fue asignado el máximo valor del conjunto de sus valores de conectividad voxel-voxel con cada uno de los voxeles de OCCs (Figuras 5.6b y 5.6c). El la Figura 5.6a puede comprobarse como las rutas de conexión pasan correctamente a través del splenium del cuerpo calloso mientras que la Figura 5.6b confirma los altos valores de conectividad esperados para esta región. Un mapa axial a la altura del núcleo geniculado lateral (Figura 5.6c) ilustra los altos valores de conectividad obtenidos en la radiación óptica. Estos resultados se corresponden con la información anatómica reportada (Gómez-Padrón y col., 1985; Witelson, 1989; Standring, 2004).

A continuación se estimaron las conexiones anatómicas entre los voxeles pertenecientes a un plano axial (PA), ubicado en el tracto corticoespinal a la altura de la médula, y los voxeles de MB-MGs. La Figura 5.6d muestra como las rutas de conexión obtenidas entre el PA y los giros postcentrales derecho e izquierdo pasan a través de la capsula interna,

mientras las Figuras 5.6e y 5.6f ilustran que los mayores valores de conectividad con los voxeles de PA pertenecen a la capsula interna, la corona radiata y la corteza primaria motora (Gómez-Padrón y col., 1985; Standring, 2004).

Similarmente, se estimaron las conexiones anatómicas entre los voxeles de los giros postcentrales mediales (GPMs) y los voxeles de MB-MGs (Figuras 5.6g, 5.6h y 5.6i). Se trató de obtener las rutas de conexión primero entre los tálamos y los GPMs, y posteriormente entre el giro postcentral medial izquierdo y el derecho. En ambos caso, la dificultad principal radica en el hecho de que los caminos de las fibras deben pasar a través del cruce de tres tractos de importancia (intersección del fascículo longitudinal superior, la corona radiata y el cuerpo calloso). Note como las rutas anatómicas obtenidas entre los tálamos y los GPMs (Figura 5.6g) pasan correctamente a través de la capsula interna y la corona radiata (Gómez-Padrón y col., 1985; Standring, 2004). Además, las rutas de conexión entre ambos GPMs pasan específicamente a través del genu y de la sección rostral del cuerpo calloso, mientras que las Figuras 5.6h y 5.6i confirman los altos valores de conectividad en estas regiones, lo cual concuerda con las subdivisiones del cuerpo calloso realizadas por Witelson (Witelson, 1989).

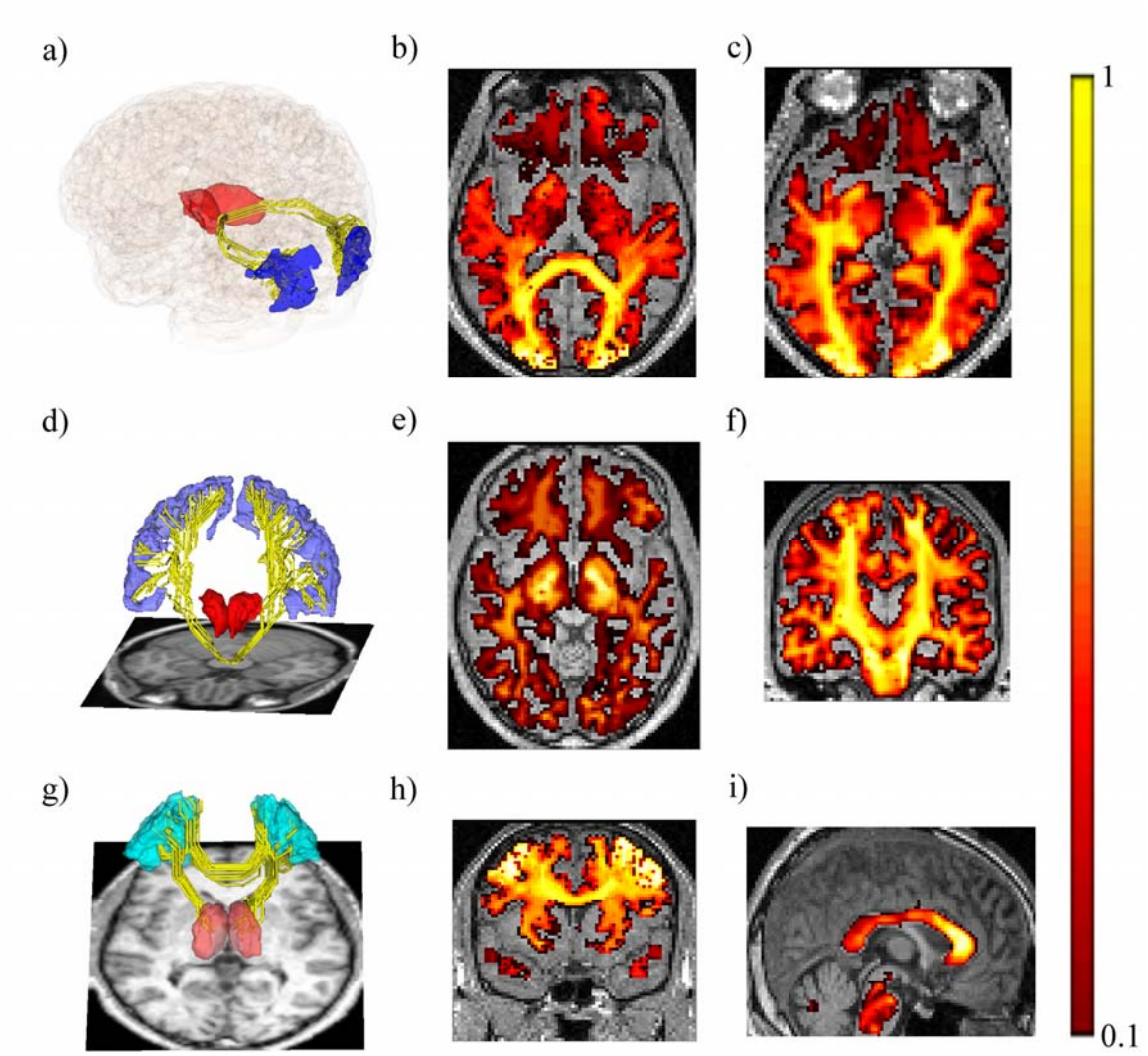

Figura 5.6. Conexiones anatómicas entre los voxeles pertenecientes a la materia blanca y a las superficies de las regiones de materia gris (MB-MGs), los voxeles superficiales de los polos occipitales (OCCs), los voxeles pertenecientes a un plano axial (PA), ubicado en el tracto corticoespinal a la altura de la médula, y los voxeles de los giros postcentrales mediales (GPMs). a) Rutas de conexión anatómica obtenidas entre el occipital izquierdo y el derecho. Ambos tálamos se representan como referencia anatómica. b) Mapa axial a la altura del splenium del cuerpo calloso representando los máximos valores de conectividad voxel-voxel entre los voxeles de MB-MGs y los voxeles de OCCs. c) Mapa axial a la altura del núcleo caudado lateral representando los máximos valores de conectividad voxel-voxel entre los voxeles de MB-MGs y los voxeles de OCCs. d) Rutas de conexión anatómica obtenidas entre los voxeles de PA y los giros postcentrales derecho e izquierdo. e) Mapa axial representando los máximos valores de conectividad voxel-voxel entre los voxeles de MB-MGs y los voxeles de AP. f) Mapa coronal representando los máximos valores de conectividad voxel-voxel entre los voxeles de MB-MGs y los voxeles de AP. g) Rutas de conexión anatómica obtenidas entre el giro postcentral medial derecho y el izquierdo. e) Mapa coronal

representando los máximos valores de conectividad voxel-voxel entre los voxeles de MB-MGs y los voxeles de GPMs. f) Plano inter-hemisférico representando los máximos valores de conectividad voxel-voxel entre los voxeles de MB-MGs y los voxeles de GPMs. En b), c), e), f), h) y i) el código de color indica el índice de conectividad. Cada mapa de conectividad fue superpuesto sobre la imagen T1 correspondiente.

Luego de explorar la validez del modelo para trazar rutas de conexión a través de la materia blanca, nos propusimos cuantificar las conexiones anatómicas entre diversas regiones anatómicas de interés. Con tal fin se calcularon, considerando las 71 estructuras anatómicas definidas (Apéndice C), los mapas medios de FCA, DCA y PCA para 5 sujetos (Figura 5.7). Antes de calcular cada medida, con el objetivo de eliminar bajos valores de conectividad o conexiones indeseadas, en cada sujeto se aplicó un valor umbral para excluir aquellos valores no significativos. La selección del valor umbral se llevó a cabo realizando un t-test con valor de significación de 0.05. En cada mapa, el elemento $C_{i,j}$ es el valor de conectividad correspondiente entre las regiones i y j. Debe notarse que, como se definieron medidas simétricas de FCA, DCA y PCA (Epígrafe 4.5), los mapas resultantes son también simétricos. Además, en cada mapa pueden observarse dos líneas (cuatro con la simetría) completamente oscuras. Estas líneas vacías corresponden con el núcleo subtalámico derecho y el izquierdo, estructuras que, debido a sus pequeños tamaños, no fueron bien segmentadas por el método de parcelación empleado.

Según el mapa medio de FCA (Figura 5.7a), el giro precentral izquierdo y el giro postcentral derecho son las estructuras más conectadas (presentan el mayor valor de FCA, 387.16 ± 97.87); estas regiones se encuentran vinculadas a una amplia variedad de funciones cerebrales (por ejemplo, funciones motoras y somatosensoriales). En general, las estructuras frontales y temporales son las más conectadas. Por otro lado, las estructuras más densamente conectadas resultaron ser el núcleo caudado derecho y el tálamo derecho (conectando alrededor de un 10 ± 3 % de sus superficies); se conoce que el núcleo caudado derecho participa en los sistemas de movimiento involuntario, aprendizaje y memoria. Teniendo en cuenta el mapa medio de PCA (Figura 5.7c), la densidad de conexión promedio es del 0.7 (esto equivale a la relación entre el número de conexiones distintas de cero y el número máximo posible de conexiones), lo que sugiere

que alrededor de un 70 % de todas las posibles combinaciones de dos estructuras tienen probabilidad distinta de cero de estar conectadas al menos por una fibra nerviosa.

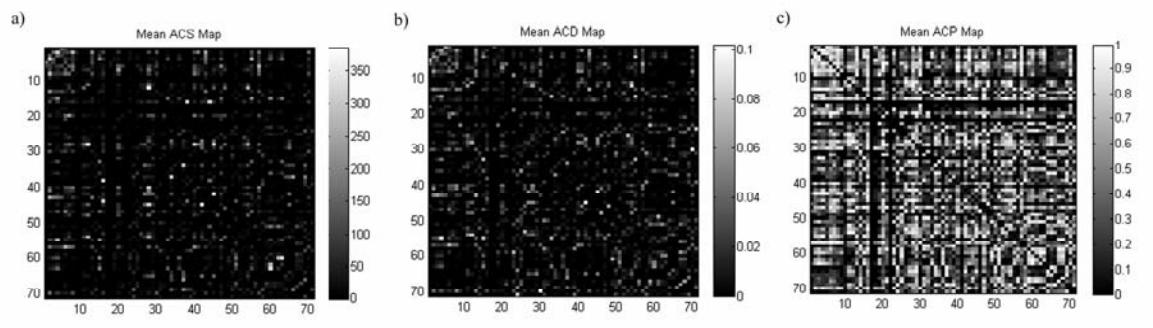

Figura 5.7. Resultados medios de conectividad anatómica entre las 71 estructuras definidas para los 5 sujetos: a) FCA, b) DCA y c) PCA. En cada mapa, el elemento $C_{i,j}$ es el valor medio de conectividad correspondiente entre las regiones i y j. El código de color indica el índice de conectividad.

Con el fin de evaluar la dis(similaridad) entre los diferentes sujetos, se estimaron las correlaciones entre los mapas individuales de FCA, DCA y PCA (ver Tabla 5.3). Los resultados muestran correlaciones signicativas (el máximo valor p obtenido fue del orden de 10^{-209}), lo cual podría soportar la hipótesis que sujetos sanos presentan patrones similares de FCA, DCA y PCA para las 71 estructuras anatómicas definidas.

Tabla 5.3. Correlaciones entre los mapas de FCA, DCA y PCA de los 5 sujetos. Para cada medida de conectividad, los elementos por encima de la diagonal representan los coeficientes de correlación.

FCA					
Sujeto	1	2	3	4	5
1	-	0.71	0.76	0.78	0.85
2		-	0.69	0.72	0.64
3			-	0.79	0.74
4				-	0.79
5					-
DCA					
Sujeto	1	2	3	4	5
1	-	0.64	0.76	0.71	0.82
2		-	0.61	0.61	0.56
3			-	0.73	0.73
4				-	0.69
5					-
PCA					

Sujeto	1	2	3	4	5
1	-	0.64	0.64	0.59	0.69
2		-	0.68	0.66	0.60
3			-	0.64	0.63
4				-	0.60
5					-

* Todas las correlaciones resultaron significativas; el máximo valor p obtenido fue del orden de 10^{-209}.

Parte IV

Discusiones, conclusiones y recomendaciones

Capítulo 6
Discusiones

En este estudio se ha desarrollado una metodología que intenta caracterizar las conexiones anatómicas entre diferentes estructuras de materia gris. Para ello se propuso un nuevo modelo grafo cerebral. El mismo se basa en técnicas de DW-MRI y consta de tres pasos fundamentales: 1- definición de un grafo de conectividad en el cual cada voxel del volumen cerebral es considerado como un nodo perteneciente a un grafo pesado no-directo; 2- proposición de un algoritmo iterativo para encontrar la ruta de materia blanca de máxima probabilidad entre dos nodos cualesquiera del grafo anterior, y cuantificación de la conectividad anatómica entre estos nodos; 3- definición de medidas para cuantificar la conectividad anatómica entre diferentes regiones de materia gris, que son tratadas individualmente como clusters de nodos en el grafo inicial.

En el paso 1, las segmentaciones probabilistas de tejidos de la imagen anatómica ponderada en T1 y la función de distribución orientacional de la materia blanca (ODF) son combinadas para estimar la probabilidad de conexión a través de fibras nerviosas entre dos nodos (voxeles) contiguos, probabilidad que se asigna al peso del arco que une a estos nodos.

Generalmente, en el marco de los trabajos de tracto-grafía, la anisotropía fraccional (FA) es empleada para construir una máscara binaria que se utiliza para restringir el espacio de las trayectorias de las fibras nerviosas (Conturo y col., 1999; Mori y van Zijl, 2002; Staempfli y col., 2006). Esta máscara se define aplicando un valor umbral al mapa de FA, para lo cual se asume que sólo alta anisotropía implica presencia de fibras, lo que sin dudas puede ocasionar que combinaciones de más de dos fibras no sean consideradas. Sin embargo, los mapas probabilistas de segmentaciones de los tejidos de una imagen anatómica de MR podrían ser combinados y empleados a priori en una amplia variedad de algoritmos de tracto-grafía. En este estudio, un mapa probabilista de materia cerebral se construye para evaluar la presencia de materia gris y blanca, y posteriormente para evaluar la posibilidad de conexión entre dos nodos contiguos a través de la materia blanca. El parámetro α controla la importancia relativa entre el mapa de materia gris y el

mapa de materia blanca. Para $\alpha \geq 1$, la segmentación de material blanca tendrá igual o mayor peso que la segmentación de materia gris (ver ecuación 4.3), lo que concuerda con el hecho de que las fibras nerviosas se encuentran mayormente en la materia blanca a la cual forman. Sin embargo, α no debe ser escogido considerablemente mayor que 1, por ejemplo $\alpha = 10$, debido a que en este caso las conexiones donde se involucren voxeles de materia gris podrían ser despreciadas. Por ello, aunque en este trabajo escogimos $\alpha = 1$, la selección de este parámetro requiere de análisis más profundos.

Adicionalmente, el peso de un arco que conecta dos nodos contiguos se define teniendo en cuenta la ODF con el objetivo de caracterizar la presencia de fibras nerviosas alrededor de la dirección del arco. La probabilidad de presencia de fibras nerviosas alrededor de la dirección del arco se evalúa computando la integral de la ODF en un ángulo sólido alrededor de dicha dirección (ver Figura 4.3), lo cual reduce los errores de discretización a la vez que permite considerar estructuras complejas de fibras.

La función descriptora de la estructura de la materia blanca intravoxel utilizada en este estudio es la ODF, que se define como la proyección radial de la función de densidad de probabilidad de los desplazamientos moleculares. Una facilidad del modelo grafo propuesto es que este no se encuentra restringido a dicha selección, otras funciones podrían ser escogidas, como aquellas en las se caracteriza la distribución de fibras con varios máximos de orientación (Jansons y Alexander, 2003; Tuch, 2004; Alexander, 2005) o incluso los elipsoides que corresponden a los tensores de difusión (Basser y col., 1994).

Para determinar las rutas de conexión entre dos puntos en el grafo cerebral definido, se explora en el conjunto de todos los caminos discretos posibles para seleccionar la ruta que maximice cierta función de costo definida de acuerdo a criterios fisiológicos. Un procedimiento similar es realizado por las técnicas de Fast Marching (Parker y col., 2002; Staempfli y col., 2006), en las que la ruta de conexión es aquella que minimiza el "tiempo" necesario para arribar de un voxel a otro. En nuestro caso, la tracto-grafía se expresa en términos del camino más probable sobre el grafo cerebral definido. Las Figuras 5.3, 5.4 y 5.5 ilustran el comportamiento del método de tracto-grafía propuesto ante los datos artificiales de DW-MRI. Los resultados muestran como el modelo es capaz de reconstruir correctamente estructuras de fibras tales como: cruce en línea recta, cruce

en curva, trayectoria Feuille, tracto bifurcado y cruce ortogonal de tres tractos. Para la última configuración de las anteriores, el modelo fue comparado con los algoritmos de SLT y aFM, mostrando mejores que ambos procedimientos (Figura 5.5). Además, se presentan las rutas de conexión anatómica obtenidas entre el polo occipital izquierdo y el derecho (Figura 5.6a), el plano axial definido (PA) y ambos giros postcentrales (Figura 5.6d), los tálamos y los giros postcentrales mediales (Figura 5.6d), y entre ambos giros postcentrales mediales (Figura 5.6d). Los resultados concuerdan con la información anatómica reportada (Gómez-Padrón y col., 1985; Witelson, 1989; Standring, 2004).

La cuantificación de la conectividad anatómica entre dos puntos de interés puede ser definida de acuerdo a los parámetros de la ruta de conexión que une a estos puntos y también teniendo en cuenta la información a priori que se tenga sobre la conectividad entre ellos. La información a priori podría obtenerse a partir de estudios anatómicos o funcionales basados en métodos histológicos o en técnicas de neuroimágenes (por ejemplo: fMRI, tomografía EEG/MEG, PET, etc), permitiendo la integración entre diferentes medidas de conectividad anatómica y funcional. En esta tesis, de forma similar a Parker y col., 2002, y a Staempfli y col., 2006, la medida de conectividad entre dos puntos se define como el menor peso de los arcos que conforman el camino más probable entre ellos. Consideramos que en el futuro otras medidas de conectividad nodo-nodo (voxel-voxel) deben ser exploradas.

Para caracterizar las conexiones anatómicas entre K estructuras de materia gris, el grafo cerebral anteriormente definido es tratado como un grafo K+1 partito, para ello se particiona el conjunto de nodos inicial en K subconjuntos no solapados de materia gris y un subconjunto que reúne a los nodos restantes (aquellos que pertenecen a la materia blanca o al líquido cefalorraquídeo). Basado en dicho grafo multipartito, se definen tres medidas de conectividad entre zonas: Fuerza de Conexión Anatómica (FCA), Densidad de Conexión Anatómica (DCA) y Probabilidad de Conexión Anatómica (PCA). FCA provee una estimación del flujo potencial de información entre el par de regiones. Se considera que dicho flujo es proporcional a la cantidad de fibras nerviosas compartidas por las regiones. Para su estimación, considerando que ocurre de forma similar a un sistema de tuberías en el cual el flujo líquido que sale por el extremo de un conducto específico depende de la sección transversal del conducto y de la velocidad del líquido, se

tiene en cuenta que el flujo potencial de información neural puede ser reflejado por el área de la sección transversal del conector de fibras sobre la superficie de las dos regiones. FCA es estimado entonces contando el número "efectivo" de nodos sobre las superficies de las regiones que están involucrados en la conexión. Cada nodo es pesado de acuerdo a una función que representa su conectividad anatómica con la superficie de la segunda región (esta función oscila entre 0, no conectado, y 1, completamente conectado). Cuando las regiones de interés presentan una alta cantidad de nodos superficiales, la estimación de FCA propuesta tiene el inconveniente que, incluso si los nodos superficiales de ambas regiones no están bien conectados, la acumulación de pequeños valores de conectividad nodo-nodo puede provocar un alto valor a esta medida. Para evitar tal inconveniente puede ser útil eliminar aquellos valores de conectividad nodo-nodo que estén por debajo de un valor umbral, lo cual contribuiría también a eliminar conexiones no deseadas. Aunque es este estudio se utilizó un t-test con el fin de eliminar aquellos valores no significativos de conectividad voxel-voxel entre los voxeles de MB-GMs y los voxeles superficiales de las estructuras anatómicas definidas, una selección más correcta del valor umbral puede realizarse utilizando modelos locales o globales más avanzados (Efron, 2004; Efron, 2005; Yakoub Bazi y col., 2006). Ello será objeto de próximos trabajos.

DCA es una medida de la fracción de los nodos superficiales conectados con respecto al número total de nodos superficiales de ambas regiones. Esta permite, por ejemplo, conocer si un par de regiones determinado está más o menos conectado que otro par de regiones con igual o diferente número de nodos superficiales. Dos regiones con un valor alto de FCA (comparado con la FCA de otras dos regiones) no necesariamente debe presentar un valor alto de DCA, lo que puede ocurrir cuando el primer par de regiones tiene un número elevado de nodos superficiales en comparación con el segundo par. Similarmente, un par de regiones puede tener un bajo valor de FCA y un alto valor de DCA, lo que ocurre específicamente cuando estas regiones presentan pocos nodos superficiales y ellos se encuentran mayormente bien conectados (cada nodo con un valor de conectividad cercano a 1 con la superficie de la región opuesta).

Mientras FCA y DCA cuantifican la fuerza y densidad de la posible conexión entre dos regiones, PCA es una medida de la probabilidad de conexión, al menos por una fibra

nerviosa, entre estas regiones. Dicha medida permite inferir si las dos regiones se pueden encontrar vinculadas funcionalmente de forma directa, sin tener en cuenta las características de la conexión. Adicionalmente, otras medidas de conectividad zona-zona pueden ser definidas, algunas de ellas podrían ser formuladas como una combinación de las medidas ya presentadas.

En la Figura 5.7 se muestran los mapas medios de FCA, DCA y PCA obtenidos para 71 estructuras de materia gris en 5 sujetos. Se encontraron correlaciones significativas entre los mapas individuales de los sujetos (ver Tabla 5.3), lo cual podría soportar la hipótesis de que sujetos sanos presentan patrones similares de FCA, DCA y PCA para las 71 estructuras anatómicas definidas. Antes de presentar los resultados anteriores, se habían mostrado los resultados obtenidos en la configuración de un tracto bifurcado antes y después de una afectación hipotética en la integridad de la materia blanca (Figura 5.4 y Tabla 5.1), ilustrándose cómo las medidas de FCA, DCA y PCA eran capaces de reflejar posibles afectaciones en la materia blanca. De manera similar, comparaciones más detalladas entre los mapas de FCA, DCA y PCA (o sus combinaciones) de sujetos normales y patológicos podría constituir un procedimiento potencial en la detección y diagnóstico de patologías relacionadas a afectaciones en la materia blanca, tales como: Alzheimer, Esquizofrenia y Dislexia. Otras posibles aplicaciones de los mapas de conectividad mencionados pueden estar relacionadas al empleo de ellos como información a priori en estudios de conectividad funcional (Sotero y col., 2006).

Como habíamos comentado anteriormente (Capítulos 3 y 4), la falta de información sobre el sentido direccional de las fibras imposibilita distinguir entre proyecciones aferentes o eferentes. Por tanto, en el grafo cerebral definido, la dirección de los arcos es irrelevante y cada medida definida es simétrica. Lo anterior constituye una limitación intrínseca de los datos de DW-MRI, sin embargo, en un trabajo previo (Young, 1993) ha sido reportada una matriz de conectividad entre 73 regiones de la corteza cerebral en primates, y en la misma aproximadamente sólo el 15 % de todas las conexiones posibles no son recíprocas.

Un elemento importante en el grafo cerebral definido es el tamaño del voxel de las imágenes de RM (1/resolución). La reducción del tamaño del voxel (que podría llevarse a cabo directamente en la adquisición de los datos) implica una descripción más fidedigna

de la estructura cerebral: puede realizarse una mejor caracterización de la anisotropía intravoxel a la vez que las segmentaciones de tejidos son más fiables, lográndose, por ejemplo, una disminución de los efectos de volumen parcial. Sin embargo, el decrecimiento indiscriminado del tamaño del voxel puede empeorar la relación señal ruido (SNR), además de implicar un mayor costo computacional. Otro elemento importante es la resolución angular de las imágenes ponderadas en difusión. En este estudio el modelo grafo de conectividad propuesto fue testado en datos de baja resolución angular. Sin dudas, mejores resultados podrán obtenerse al emplear técnicas de alta resolución angular, tales como Q-ball imaging (Tuch, 2004) y diffusion spectrum MRI (Wedeen y col., 2005).

La teoría de grafos constituye un marco ideal para modelar diversos sistemas de interés. Dada la amplia relación del marco grafo con áreas de la física y la matemática, continuamente se desarrollan múltiples problemas y aplicaciones prácticas. Nuestro estudio ilustra como la teoría de grafos puede ser aplicada también al problema de la tracto-grafía y la evaluación de la conectividad anatómica cerebral empleando neuroimágenes de la difusión. Sin dudas, aún nos quedan innumerables problemas abiertos, entre ellos el reconocimiento y eliminación de las trayectorias de fibras y conectividades falsas. El empleo de modelos estadísticos, en los cuales se utilice la información de un número elevado de sujetos, pueden ser útiles para investigar la variabilidad de la metodología propuesta así como para contribuir a reducir las conexiones indeseadas. Además, tal como se mencionó en la sección 4.4, la probabilidad de que un voxel pertenezca a una estructura anatómica determinada puede evaluarse empleando Mapas de Segmentación de Máxima Probabilidad (Mazziotta y col., 1995). En el futuro, modelos grafos más avanzados deben ser capaces de valerse de dicha información, así como de la incertidumbre asociada a la estimación en la función orientacional de las fibras nerviosas, para estimar la incertidumbre correspondiente al peso de lo arcos y consecuentemente a las medidas de conectividad nodo-nodo y zona-zona. Adicionalmente, estudios en animales podrían resultar útiles para evaluar y validar el comportamiento de la metodología propuesta.

Capítulo 7
Conclusiones

Sobre el marco de las técnicas de DW-MRI y la teoría de grafos, se formuló y evaluó una metodología que permite estudiar las conexiones anatómicas cerebrales, para ello:

1. Se desarrolló una formulación para reconstruir las rutas de conexión anatómica a través de la materia blanca entre diferentes regiones cerebrales de interés. Los resultados en datos simulados mostraron que la formulación desarrollada permite reproducir configuraciones complejas de fibras nerviosas, mientras los resultados en datos reales muestran como fueron satisfactoriamente reconstruidos tractos de fibras bien conocidos.
2. Se desarrolló una formulación que permite definir medidas de conectividad anatómica entre diferentes estructuras de materia gris. Se evaluó en datos simulados el comportamiento y relación entre las medidas definidas (fuerza, densidad y probabilidad de conexión), comprobándose que estas reflejan las características geométricas de las conexiones y se muestran sensibles a posibles afectaciones en la integridad de la materia blanca. Adicionalmente, los resultados en datos reales muestran correlaciones significativas entre los patrones de conectividad de 5 sujetos saludables, apoyando la hipótesis de que futuras comparaciones entre mapas de conectividad pertenecientes a sujetos normales y patológicos podrían contribuir a la evaluación y detección de particularidades asociadas a diferentes patologías cerebrales.

Capítulo 8
Recomendaciones

Se recomienda para estudios posteriores:

- Calcular una función P_{dif}, empleada para caracterizar la coherencia de fibras alrededor del vector que une a dos nodos (ver Epígrafe 4.2), a partir de modelos más precisos que el tensor de difusión (el cual fue utilizado para obtener la ODF según la formulación descrita en el apéndice A). Lo anterior permitiría disminuir la incertidumbre asociada a la presencia de fibras en una o varias direcciones, y reducir la sobrestimación de las medidas de conectividad.
- Emplear modelos locales o globales más avanzados que el t-test para seleccionar el valor umbral que se aplica a los valores de conectividad voxel-voxel, con el fin de eliminar aquellas valores de conexiones espurias entre los voxeles de MB-GMs y los voxeles superficiales de las estructuras anatómicas definidas.
- Utilizar Mapas de Segmentación de Máxima Probabilidad (Mazziotta y col., 1995) para evaluar la probabilidad de que un nodo de materia gris pertenezca a una estructura anatómica dada.
- Formular modelos grafos, en los cuales se tenga en cuenta la incertidumbre asociada a la estimación de la función P_{dif} y la probabilidad de pertenencia de un nodo a una estructura dada, que permitan obtener la incertidumbre asociada a cada arco y medida de conectividad computada.
- Calcular los mapas de FCA, DCA y PCA para sujetos patológicos. Emplear técnicas de análisis de patrones para comparar matrices de conectividad anatómica entre los sujetos sanos y los sujetos patológicos, con el fin de identificar posibles diferencias relacionadas a patologías específicas.

Apéndices

Apéndice A. Algoritmo para resolver el problema del camino más probable

Antes de presentar el algoritmo, serán definidas las siguientes variables:

$\aleph^{-s}$: Conjunto de nodos del grafo cerebral $\mathbf{G}_{\text{cerebro}}$, excepto el nodo 's', $\aleph^{-s} = \aleph - \{\vec{r}_s\}$.

$M(\vec{r}_v)$: Mapa de probabilidades de los caminos entre el nodo 's' y todos los nodos $\vec{r}_v \in \aleph^{-s}$, $M(\vec{r}_v)=P[\rho(\vec{r}_s, \vec{r}_v)]$ y $M(\vec{r}_s)=1$.

Ξ_i: Vecindario más cercano del nodo $\vec{r}_i$.

El algoritmo procede en $|\aleph|$-1 iteraciones de acuerdo a los siguientes pasos:

Hacer inicialmente:

a.1) $\tilde{S} = \aleph^{-s}$,

a.2) $M(\vec{r}_i) = \begin{cases} 1, & \vec{r}_i = \vec{r}_s, \\ w(u_{si}), & \vec{r}_i \in \Xi_s \\ 0, & \text{otros.} \end{cases}$

a.3) $\tilde{\rho}(\vec{r}_s, \vec{r}_i) = u_{si}, \quad \forall \vec{r}_i \in \Xi_s$

a) Encontrar $\vec{r}_j \in \tilde{S}$ tal que $M(\vec{r}_j) = \max_{\forall \vec{r}_i \in \tilde{S}} M(\vec{r}_i)$

b.1) Hacer un nuevo conjunto $\tilde{S} \leftarrow \tilde{S} - \{\vec{r}_j\}$

b.2) Si $\tilde{S}=\varnothing$, entonces **Detener el algoritmo**; sino continuar a **c)**

b) Para todo $\vec{r}_m \in \Xi_j$ y $\vec{r}_m \in \tilde{S}$, hacer

c.1) $\rho(\vec{r}_s, \vec{r}_m) = \{\tilde{\rho}(\vec{r}_s, \vec{r}_j) \cup u_{jm}\}$,

c.2) Si $P[\rho(\vec{r}_s, \vec{r}_m)] > M(\vec{r}_m)$ entonces

$\tilde{\rho}(\vec{r}_s, \vec{r}_m) = \rho(\vec{r}_s, \vec{r}_m)$, $M(\vec{r}_m)=P[\tilde{\rho}(\vec{r}_s, \vec{r}_m)]$

c.3) **ir a b)**.

Finalmente, el mapa $\mathrm{M}\left(\vec{\mathrm{r}}_{\mathrm{p}}\right)$, con $\vec{\mathrm{r}}_{\mathrm{p}} \in \aleph^{-\mathrm{s}}$, representa la probabilidad final del camino más fiable de acuerdo a (4.6) entre los nodos $\vec{\mathrm{r}}_{\mathrm{s}}$ y $\vec{\mathrm{r}}_{\mathrm{p}}$, que se denota por $\tilde{\rho}\left(\vec{\mathrm{r}}_{\mathrm{s}}, \vec{\mathrm{r}}_{\mathrm{p}}\right)$.

Apéndice B. Función de distribución orientacional de la materia blanca

La función de distribución orientacional de la materia blanca (ODF, del inglés *Orientational distribution function*) $\psi(\hat{u})$ se define como la proyección radial de la función de densidad de probabilidad $P\left(\vec{R}\right)$:

$$\psi(\hat{u}) = \int_{0}^{+\infty} R^2 P(\hat{u}R) dR, \tag{B1}$$

siendo $\hat{u}$ un vector unitario y $\vec{R} = \hat{u}R$ el desplazamiento relativo de los espines.
Considerando la función de densidad de probabilidad para una difusión anisotrópica gaussiana:

$$P(\vec{\mathrm{R}}) = \left(4\pi t\right)^{-3/2} \left(\left|\mathbf{D}\right|\right)^{-1/2} e^{\frac{-\vec{\mathrm{R}}^T \mathbf{D}^{-1} \vec{\mathrm{R}}}{4t}}, \tag{B2}$$

integrando sobre el radio como se describe en la ecuación [B1] y empleando la identidad:

$$\int_{0}^{+\infty} x^m e^{ax^2} dx = \frac{\Gamma\left(\frac{(m+1)}{2}\right)}{2a^{\frac{m+1}{2}}}, \tag{B3}$$

donde Γ es la función Gamma, la ODF resulta:

$$\psi(\hat{u}) = \frac{1}{\mathrm{C}} \left(\hat{u}^T \mathbf{D}^{-1} \hat{u}\right)^{-\frac{3}{2}}, \tag{B4}$$

siendo C una constante de normalización que asegura que la ODF quede normalizada a la unidad.

Apéndice C. Estructuras de materia gris empleadas

Tabla C1. Nombres de las 71 estructuras anatómicas en las que se segmentaron las imágenes T1 de cada sujeto. Se ha conservando íntegramente la terminología empleada por el toolbox de segmentación IBASPM.

71 estructuras de materia gris	
1. medial front-orbital gyrus right	2. middle frontal gyrus right
3. insula right	4. precentral gyrus right
5. lateral front-orbital gyrus right	6. cingulate region right
7. medial frontal gyrus left	8. superior frontal gyrus right
9. globus pallidus right	10. globus pallidus left
11. putamen left	12. inferior frontal gyrus left
13. putamen right	14. parahippocampal gyrus left
15. angular gyrus right	16. brain stem
17. subthalamic nucleus right	18. nucleus accumbens right
19. uncus right	20. cingulate region left
21. precuneus right	22. subthalamic nucleus left
23. hippocampal formation right	24. inferior occipital gyrus left
25. superior occipital gyrus right	26. caudate nucleus left
27. supramarginal gyrus left	28. middle frontal gyrus left
29. superior parietal lobule left	30. caudate nucleus right
31. cuneus left	32. precuneus left
33. supramarginal gyrus right	34. superior temporal gyrus left
35. uncus left	36. middle occipital gyrus right
37. middle temporal gyrus left	38. cerebellum left
39. lingual gyrus left	40. superior frontal gyrus left
41. nucleus accumbens left	42. postcentral gyrus left
43. inferior frontal gyrus right	44. cerebellum right
45. precentral gyrus left	46. medial front-orbital gyrus left
47. superior parietal lobule right	48. lateral front-orbital gyrus left
49. inferior occipital gyrus right	50. superior occipital gyrus left

51. lateral occipitotemporal gyrus right	52. hippocampal formation left
53. thalamus left	54. insula left
55. postcentral gyrus right	56. lingual gyrus right
57. medial frontal gyrus right	58. medial occipitotemporal gyrus left
59. parahippocampal gyrus right	60. middle temporal gyrus right
61. occipital pole right	62. inferior temporal gyrus right
63. superior temporal gyrus right	64. middle occipital gyrus left
65. angular gyrus left	66. inferior temporal gyrus left
67. medial occipitotemporal gyrus right	68. cuneus right
69. lateral occipitotemporal gyrus left	70. thalamus right
71. occipital pole left	

Reconocimientos

De forma general, y con frecuencia en el campo de las ciencias, hay empeños que no son obra de una sola persona. Esta tesis no es la excepción. Mas bien podría decirse que muchas de las ideas y resultados que aquí se presentan han surgido sólo gracias a la colaboración e intercambio con otros colegas, lo que considero una suerte doble, al sumarlo al hecho de poder trabajar en un tema apasionante. Entre los nombres de a quienes más debe este estudio, se encuentran: Erick Canales Rodríguez, Lester Melie García, Pedro Valdés Hernández, Yasser Alemán Gómez, Roberto Carlos Sotero, Eduardo Martínez montes, Nelson Rubal Lorenzo, Jorge Bosch Bayard y José Miguel Sánchez Bornot. No parece viable poder separar los aportes de cada uno, por lo que es preferible mencionarlos así, dando fe de que sin el conjunto de sus contribuciones el resultado final a presentar hubiera sido de un valor considerablemente inferior.

Referencias

Alemán-Gómez, Y., Melie-García, L., Valdes-Hernández, P., 2006. IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. Presented at the 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 11-15, 2006, Florence, Italy. Available on CD-Rom in NeuroImage, Vol. 27, No.1.

Alexander, D.C., 2005. Multiple-fiber reconstruction algorithms for diffusion MRI. Ann.N.Y.Acad.Sci. 1064, 113-133.

Alexander, D.C., Pierpaoli, C., Basser, P.J., Gee, J.C., 2001. Spatial transformations of diffusion tensor magnetic resonance images. IEEE Trans.Med.Imaging 20, 1131-1139.

Ashburner, J., Friston, K.J., 1999. Nonlinear spatial normalization using basis functions. Hum.Brain Mapp. 7, 254-266.

Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. Neuroimage. 11, 805-821.

Basser P., 1997. New Histological and Physiological Stains Derived From Diffusion Tensor MR Images. Ann.New York Acad.Sci, 820.

Basser P., M.J.&.L.D., 1994. MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. Biophys.J, 66, 259-267.

Basser, P.J., Mattiello, J., LeBihan, D., 1994. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. J.Magn Reson.B 103, 247-254.

Basser, P.J., Pajevic, S., 2000. Statistical artifacts in diffusion tensor MRI (DT-MRI) caused by background noise. Magn Reson.Med. 44, 41-50.

Basser, P.J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., Aldroubi, A., 2000. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. Magn Reson.Med. 44, 625-632.

Basser, P.J., Pierpaoli, C., 1996. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. J.Magn Reson.B 111, 209-219.

Beaulieu, C., 2002. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. NMR Biomed. 15, 435-455.

Behrens, T.E., Johansen-Berg, H., Woolrich, M.W., Smith, S.M., Wheeler-Kingshott, C.A., Boulby, P.A., Barker, G.J., Sillery, E.L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A.J., Brady, J.M., Matthews, P.M., 2003a. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. Nat.Neurosci. 6, 750-757.

Behrens, T.E., Woolrich, M.W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R.G., Clare, S., Matthews, P.M., Brady, J.M., Smith, S.M., 2003b. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. Magn Reson.Med. 50, 1077-1088.

Brown R, 1828. A Brief Account of Microscopical Observations Made in the Months of June, and August 1827 on the Particle Contained in the Pollen of Plants; and on the General Existence of Active molecules in Organic and Inorganic Bodies. Philosophy Magnetic, 4, 161.

Canales-Rodríguez, E., Melie-García, L., Valdez-Hernández, P., Iturria-Medina, Y., Alemán-Gómez, Y., Bouza-Dominguez, J., 2005. A new method for extracting information from intravoxel white matter structures distribution. Presented at the 11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 12-16, 2005, Toronto, Ontario, Canada. Available on CD-Rom in NeuroImage, Vol. 26, No.1.

Clark, C.A., Hedehus, M., Moseley, M.E., 2002. In vivo mapping of the fast and slow diffusion tensors in human brain. Magn Reson.Med. 47, 623-628.

Collins, D.L., Neelin, P., Peters, T.M., Evans, A.C., 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. J.Comput.Assist.Tomogr. 18, 192-205.

Conturo, T.E., Lori, N.F., Cull, T.S., Akbudak, E., Snyder, A.Z., Shimony, J.S., McKinstry, R.C., Burton, H., Raichle, M.E., 1999. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 96, 10422-10427.

Dijkstra, E.W., 1959. A note on two problems in connexion with graphs. Numer.Math., 269-271.

Efron, B., 2004. Large-scale simultaneous hypothesis testing: the choice of a null hypothesis. Jour Amer Stat Assoc, 99, pp. 96-104.

Efron, B., 2005. Local false discovery rates. http://www-stat.stanford.edu/~brad/papers/.

Einstein, A., 1956. Investigations on the theory of Brownian motion.

Evans, A.C., Collins, D.L., 1993. A 305-member MRI-based stereotactic atlas for CBF activation studies. Proceedings of the 40th Annual Meeting of the Society for Nuclear Medicine.

Evans, A.C., Collins, D.L., Neelin, P., MacDonald, D., Kamber, M., Marrett, T.S., 1994. Three-Dimensional Correlative Imaging: Applications in Human Brain Mapping, in: Functional Neuroimaging. Technical Foundations, Thatcher RW, Hallett M, Zeffiro T, John ER, Huerta M [eds.], 145-162.

Fick, A., 1855. On liquid diffusion. 10 ed, pp. 30-39.

Gómez-Padrón, I., Silva Loynaz, C., Seuc Chiu, A., 1985. Anatomía II. Folleto complementario. Ministerio de salud pública, Cuba.

Gondran, M., Minoux, M., 1984. Graphs and algorithms. John Wiley & Sons Ltd., Chichester.

Hagmann, P., Kurant, M., Gigandet, X., Thiran, P., Wedeen, V.J., Meuli, R., Thiran, J.P., 2006. Imaging the brain neuronal network with diffusion MRI: a way to understand its global architecture. Proc. ISMRM, p. 436.

Hagmann, P., Thiran, J.P., Jonasson, L., Vandergheynst, P., Clarke, S., Maeder, P., Meuli, R., 2003. DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. Neuroimage. 19, 545-554.

Hutton, C., Bork, A., Josephs, O., Deichmann, R., Ashburner, J., Turner, R., 2002. Image distortion correction in fMRI: A quantitative evaluation. Neuroimage. 16, 217-240.

Iturria-Medina, Y., 2004. De las neuroimágenes de la difusión a la conectividad anatómica cerebral. Tesis de Diploma.

Iturria-Medina, Y., Canales-Rodríguez, E., Melié-García, L., Valdés-Hernández, P., 2005a. Bayesian formulation for fiber tracking. Available on CD-Rom in NeuroImage, Vol. 26, No.1; Presented at the 11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 12-16, 2005,Toronto, Ontario, Canada.

Iturria-Medina, Y., Valdes-Hernandez, P., Canales-Rodriguez, E., 2005b. Measures of anatomical connectivity obtained from neuro diffusion images. Available on CD-Rom in NeuroImage, Vol. 26, No.1; Presented at the 11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 12-16, 2005,Toronto, Ontario, Canada.

Jansons, K.M., Alexander, D.C., 2003. Persistent Angular Structure: new insights from diffusion MRI data. Dummy version. Inf.Process Med.Imaging 18, 672-683.

Jones, D.K., Horsfield, M.A., Simmons, A., 1999. Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging. Magn Reson.Med. 42, 515-525.

Jun Zhang, Hao Ji, Ning Kang and Ning Cao, 2005. Fiber Tractography in Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging: A Survey and Beyond. Technical Report No. 437-05 ed, Department of Computer Science; University of Kentucky; Lexington; KY.

Koch, M.A., Norris, D.G., Hund-Georgiadis, M., 2002. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. Neuroimage. 16, 241-250.

LeBihan D., 2003. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. Nat.Rev.Neurosci. 4, 469-480.

LeBihan D., Mangin, J.F., Poupon, C., Clark, C.A., Pappata, S., Molko, N., Chabriat, H., 2001. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. J.Magn Reson.Imaging 13, 534-546.

Lori, N.F., Akbudak, E., Shimony, J.S., Cull, T.S., Snyder, A.Z., Guillory, R.K., Conturo, T.E., 2002. Diffusion tensor fiber tracking of human brain connectivity: aquisition methods, reliability analysis and biological results. NMR Biomed. 15, 494-515.

Mazziotta, J.C., Toga, A.W., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., 1995. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). Neuroimage. 2, 89-101.

Moore, E.F., 1959. The shortest path through a maze. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, pp. 285-292.

Mori, S., Crain, B.J., Chacko, V.P., van Zijl, P.C., 1999. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. Ann.Neurol. 45, 265-269.

Mori, S., van Zijl, P.C., 2002. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. NMR Biomed. 15, 468-480.

Norris, D.G., 2001. The effects of microscopic tissue parameters on the diffusion weighted magnetic resonance imaging experiment. NMR Biomed. 14, 77-93.

Parker, G.J., Haroon, H.A., Wheeler-Kingshott, C.A., 2003. A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICo) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. J.Magn Reson.Imaging 18, 242-254.

Parker, G.J., Wheeler-Kingshott, C.A., Barker, G.J., 2002. Estimating distributed anatomical connectivity using fast marching methods and diffusion tensor imaging. IEEE Trans.Med.Imaging 21, 505-512.

Pierpaoli, C., Basser, P.J., 1996. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. Magn Reson.Med. 36, 893-906.

Ramnani, N., Behrens, T.E., Penny, W., Matthews, P.M., 2004. New approaches for exploring anatomical and functional connectivity in the human brain. Biol.Psychiatry 56, 613-619.

Sethian, J.A., 1999. Level set Methods and Fast Marching Methods. 2 ed. Cambridge, MA:Cambridge Univ. Press.

Sotero, R.C., Trujillo-Barreto, N.J., Iturria-Medina, Y., Carbonell, F., Jimenez, J.C., 2006. Realistically coupled neural mass models can generate EEG rhythms. Neural Computation (in press).

Sporns, O., Tononi, G., Kotter, R., 2005. The human connectome: a structural description of the human brain. PLoS.Comput.Biol. 1, e42.

Staempfli, P., Jaermann, T., Crelier, G.R., Kollias, S., Valavanis, A., Boesiger, P., 2006. Resolving fiber crossing using advanced fast marching tractography based on diffusion tensor imaging. Neuroimage. 30, 110-120.

Standring, S., 2004. Gray's anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery, 39th edition. Churchill Livingstone.

Stejskal, E.O., Tanner, J.E., 1964. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. 42 ed, pp. 288-292. 42 ed, pp. 288-292.

Studholme, Hill, Hawkes, 1998. A normalized entropy measure of 3-D medical alignment. Proc. Medical Imaging, vol. 3338, San Diego, CA, pp. 132-143.

Tench, C.R., Morgan, P.S., Blumhardt, L.D., Constantinescu, C., 2002. Improved white matter fiber tracking using stochastic labeling. Magn Reson.Med. 48, 677-683.

Tournier, J.D., Calamante, F., Gadian, D.G., Connelly, A., 2003. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging fibre tracking using a front evolution algorithm. Neuroimage. 20, 276-288.

Tuch D.S, 2002. MRI of complex tissue structure. PhD Thesis.

Tuch, D.S., 2004. Q-ball imaging. Magn Reson.Med. 52, 1358-1372.

Wedeen, V.J., Hagmann, P., Tseng, W.Y., Reese, T.G., Weisskoff, R.M., 2005. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. Magn Reson.Med. 54, 1377-1386.

Wedeen, V.J., Reese, T.G., Tuch, D.S., Weigel, M.R., Dou, J.G., Weisskoff, R.M., Chessler, D., 2000. Mapping fiber orientation spectra in cerebral white matter with Fourier transform diffusion MRI. In Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med., vol. 8, pag. 82, Denver, Colorado.

Witelson, S.F., 1989. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. Brain 112 (Pt 3), 799-835.

Yakoub Bazi, Lorenzo Bruzzone, Farid Melgani, 2006. Image thresholding based on the EM algorithm and the generalized Gaussian distribution. Pattern Recognition, 40, pp. 619-634.

Young, M.P., 1993. The organization of neural systems in the primate cerebral cortex. Proc.Biol.Sci. 252, 13-18.