

Trabajo de Diploma

De las Neuroimágenes de la Difusión a la Conectividad Anatómica Cerebral.

Autor: Yasser Iturria Medina. Tutor: Pedro Antonio Valdés Hernández.

> C. Habana Año 2004

Soñó o pensó algo que ya había pensado: "la ciencia es todavía un candil que parpadea en una gran caverna en tinieblas". Mario Vargas Llosa (*La guerra del fin del mundo*). Ti Noel había gastado su herencia, y a pesar de haber llegado a la última miseria, dejaba la misma herencia recibida. Era un cuerpo de carne transcurrida. Y comprendía, ahora, que el hombre nunca sabe para quien padece y espera. Padece y espera y trabaja para gentes que nunca conocerá, y que a su vez padecerán y esperarán y trabajarán para otros

Alejo Carpentier (*El reino de este mundo*).

Agradezco a todas las personas que me han acompañado en el Centro de Neurociencias de Cuba durante estos meses de labor, en especial a Pedro Antonio Valdés Hernández, tan autor como yo de esta tesis, para quien no existen diferencias entre ser tutor y amigo; a Erick Canales, por su constante disposición a ayudar y a intercambiar ideas; a Eduardo Aubert, por facilitarnos imágenes que muestran mejor nuestros resultados; a Lester Melie, quien aportó las imágenes de resonancia magnética que se utilizan en esta tesis; a la doctora Elena Cuspineda, que nos ayudó a comprender algunos detalles necesarios de la anatomía cerebral; a Roberto Carlos, por colaborar en la revisión final del texto; a los estudiantes Yanays Rodríguez y Yasser Alemán, camaradas que me hicieron estos días más agradables.

Agradezco a mi familia, que merece ser mencionada en todos los agradecimientos que en mi vida haga, y a mis amigas y amigos, cuyos nombres no debo encerrar, pues seguramente son más de lo que yo sospecho, que no son pocos.

Agradezco a los profesores que he tenido. Creo que sin sus esfuerzos nunca hubiera podido comprender nada de lo que se trata en esta tesis.

Por último, agradezco a los autores de los libros y de la música que con placer he leído y oído, y a las personas o circunstancias a las que estos deben, que es una manera de agradecer a todo.

Índice:

Pa	rte I Introducción
4	Introducción

1.	Introducción	1
	1.1. Motivación	1
	1.2. Objetivos	2
	1.3. Estructura de la tesis	3
	1.4. Convenios	3
	1.4.1. Funciones y Operadores	3
	1.4.2. Operaciones entre elementos	4
	1.5. Glosario de términos médicos	4
Ра	rte II Bases teóricas	
2.	Principios de la Difusión	7
	2.1. Introducción	7
	2.2. Movimiento Browniano	7
	2.3. Ecuación fundamental de la difusión (Ley de Fick)	8
	2.4. Difusión espín molecular	8
	2.4.1. Difusión libre	9
	2.5. Difusión en la materia blanca	11
3.	Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes	14
3.	Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear	14 14
3. 3.1	Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear .1. Señal de Resonancia Magnética	14 14 17
3. 3.1	Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear 1. Señal de Resonancia Magnética 3.2. Ecuaciones de Bloch	14 14 17 17
3. 3.1	 Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear 1. Señal de Resonancia Magnética 3.2. Ecuaciones de Bloch 3.2.1. Ecuaciones de Bloch con términos de difusión 	14 14 17 17 18
3. 3.1	Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear	14 14 17 17 18 19
3. 3.1	 Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear 1. Señal de Resonancia Magnética 3.2. Ecuaciones de Bloch 3.2.1. Ecuaciones de Bloch con términos de difusión 3.2.2. Solución de las ecuaciones de Bloch-Torrey 3.3. Imágenes de Resonancia Magnética. Imágenes de difusión 	14 17 17 18 19 20
3. 3.1	 Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear 1. Señal de Resonancia Magnética	 14 17 17 18 19 20 22
3. 3.1 Pa	 Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear. 1. Señal de Resonancia Magnética. 3.2. Ecuaciones de Bloch. 3.2.1. Ecuaciones de Bloch con términos de difusión. 3.2.2. Solución de las ecuaciones de Bloch-Torrey. 3.3. Imágenes de Resonancia Magnética. Imágenes de difusión. 3.4. Experimento de Stejskal y Tanner. rte III Métodos y Resultados 	 14 17 17 18 19 20 22
3. 3.1 Pa 4.	 Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear	 14 17 17 18 19 20 22 26
 3.1 Pa 4. 	 Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear	 14 17 17 18 19 20 22 26
3. 3.1 Pa 4.	 Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear. 1. Señal de Resonancia Magnética. 3.2. Ecuaciones de Bloch. 3.2.1. Ecuaciones de Bloch con términos de difusión. 3.2.2. Solución de las ecuaciones de Bloch-Torrey. 3.3. Imágenes de Resonancia Magnética. Imágenes de difusión. 3.4. Experimento de Stejskal y Tanner. rte III Métodos y Resultados Imágenes tensoriales de difusión 4.1. Estimación del tensor de difusión a partir de las señales de eco de NMR. 	 14 14 17 18 19 20 22 26
3. 3.1 Pa 4.	 Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear	 14 14 17 18 19 20 22 26 26 27
3.1 9a 4.	 Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear	 14 14 17 18 19 20 22 26 26 27 28
3.1 9a 4.	Principios de la Resonancia Magnética de Imágenes 3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear	 14 14 17 18 19 20 22 26 26 27 28 29

	4.4.2. Implementación y Resultados	30
5.	Trazado de caminos que simulan las trayectorias de las fibras nerviosas	34
	5.1. Introducción al trazado de caminos de fibras nerviosas	34
	5.2. Descripción del Método empleado	36
	5.3. Resultados en Datos Simulados	39
	5.3.1. Simulación de fibras paralelas	39
	5.3.2. Simulación del cruce de fibras perpendiculares entre sí	41
	5.3.3. Influencia de algunos parámetros en la simulación	43
	5.4. Resultados en Datos Reales	48
	5.5. Discusión	52
6.	5.5. Discusión Determinación de una Medida de Conectividad Anatómica cerebral.	52 58
6.	 5.5. Discusión Determinación de una Medida de Conectividad Anatómica cerebral. 6.1. Introducción 	52 58 58
6.	 5.5. Discusión Determinación de una Medida de Conectividad Anatómica cerebral. 6.1. Introducción 6.2. Definición de una medida de conectividad anatómica 	52 58 58 59
6.	 5.5. Discusión Determinación de una Medida de Conectividad Anatómica cerebral. 6.1. Introducción 6.2. Definición de una medida de conectividad anatómica 6.3. Resultados en Datos Reales 	52 58 58 59 64
6.	 5.5. Discusión Determinación de una Medida de Conectividad Anatómica cerebral. 6.1. Introducción 6.2. Definición de una medida de conectividad anatómica 6.3. Resultados en Datos Reales 6.4. Discusión 	52 58 59 64 66
6. Pa	 5.5. Discusión Determinación de una Medida de Conectividad Anatómica cerebral. 6.1. Introducción 6.2. Definición de una medida de conectividad anatómica 6.3. Resultados en Datos Reales 6.4. Discusión arte IV. Conclusiones y recomendaciones 	52 58 59 64 66
6. Pa 7.	 5.5. Discusión Determinación de una Medida de Conectividad Anatómica cerebral. 6.1. Introducción 6.2. Definición de una medida de conectividad anatómica 6.3. Resultados en Datos Reales 6.4. Discusión rte IV. Conclusiones y recomendaciones Conclusiones. 	52 58 59 64 66 69
6. Pa 7. 8.	 5.5. Discusión Determinación de una Medida de Conectividad Anatómica cerebral. 6.1. Introducción 6.2. Definición de una medida de conectividad anatómica 6.3. Resultados en Datos Reales 6.4. Discusión arte IV. Conclusiones y recomendaciones Conclusiones. Recomendaciones. 	52 58 59 64 66 69 71

Parte I Introducción

Capítulo 1. Introducción:

1.1. Motivación:

Enfermedades como el síndrome de Alzheimer, la esquizofrenia, la dislexia y el accidente vascular encefálico, se encuentran vinculadas a incoherencias orgánicas en el cerebro. Se ha comprobado que el síndrome de Alzheimer, desorden neurológico crónico y progresivo, que es la causa más común de demencia en los adultos, atrofia la materia gris y provoca pérdida y demielinización de axones en la materia blanca. En el caso del accidente vascular encefálico, en la zona afectada ocurre una alteración de la actividad de la bomba sodio-potasio y hay un proceso de ósmosis de agua hacia el interior de la célula reduciéndose el espacio extracelular. Todo lo anterior implica modificaciones en la arquitectura de los tejidos ^[1, 2, 3, 4]. Específicamente las afectaciones en la materia blanca modifican la disposición y alineación relativa entre los axones del cerebro lo que altera la interrelación entre las diferentes zonas de la corteza cerebral y el tálamo, que son los principales centros de procesamiento de la información, y lleva al malfuncionamiento de la actividad cerebral. Con el desarrollo de las Imágenes de Difusión por Resonancia Magnética Nuclear (ID-RMN), técnica no invasiva que cobra fuerza en la última década del siglo XX, se hace posible la obtención de información estructural acerca de la disposición de axones de forma más detallada que la obtenida utilizando imágenes convencionales de resonancia magnética, y es posible de este modo profundizar en la descripción anatómica cerebral in vivo, lo cual puede mejorar considerablemente la detección y el diagnóstico de las enfermedades mencionadas.

A pesar del movimiento desordenado que presentan las moléculas de un líquido o un gas, fenómeno denominado movimiento Browniano, la migración de las moléculas de agua en el cerebro está restringida por la distribución de los diferentes tejidos, cumpliéndose, por ejemplo, que las moléculas tienden a difundirse mayormente en la dirección paralela a los axones. Por tal razón se considera que las trayectorias que siguen las moléculas de agua durante los procesos de la difusión reflejan el entorno microscópico de los tejidos cerebrales. A través de las ID-RMN es posible medir la difusión del agua en pequeños compartimentos del cerebro, y con esta información se puede calcular, empleando diferentes algoritmos probabilísticos, los caminos aproximados que siguen las fibras nerviosas a través de la materia blanca.

1

Si se supone que la interrelación entre dos zonas cerebrales distintas es dependiente de las fibras nerviosas que las unen, después de trazar los caminos de fibras entre dichas zonas se puede definir y calcular medidas de conexión anatómica que reflejen la interrelación entre estas. Al encontrar diferencias entre dichas medidas calculadas en sujetos normales y patológicos, se pueden detectar y caracterizar las afectaciones causadas por desórdenes neurológicos, traumas o cualquier otra causa. En esta tesis se presentan métodos y algoritmos para calcular las trayectorias de las fibras nerviosas y determinar medidas de conectividad anatómica entre las diferentes zonas cerebrales a partir de las ID-RMN.

1.2. Objetivos:

- 1- Determinar medidas de Conectividad Anatómica entre las diferentes zonas de la corteza cerebral y el tálamo.
 - 1.1- Calcular los tensores de difusión para datos reales.
 - Establecer un método para el trazado de caminos probabilísticos a través del cerebro con el objetivo de simular las trayectorias de las fibras nerviosas.
 - 1.3- Evaluar la sensibilidad del método para datos que simulen distintas configuraciones de fibras.
 - 1.4- Calcular los caminos probabilísticos mediante el método mencionado en el objetivo 1.2 utilizando los tensores calculados (objetivo 1.1).
 - 1.5- Basándose en la configuración de caminos probabilísticos que comparten dos zonas definir una medida de conectividad anatómica entre ellas.
 - 1.6- A partir de los caminos generados en datos reales (objetivo 1.4) y la medida de conectividad definida (objetivo 1.5), calcular la conectividad anatómica que existe entre determinadas zonas de la corteza cerebral y el tálamo.

1.3. Estructura de la tesis:

Esta tesis está estructurada en cuatro partes y contiene ocho capítulos. En el primer capítulo, el cual constituye la primera parte, se presenta la motivación de este trabajo y los objetivos a seguir. Los próximos dos capítulos, que forman la segunda parte de la tesis, contienen las bases teóricas y una muy breve revisión de algunos métodos y algoritmos presentados en la bibliografía: el capítulo dos se refiere a los principios físicos de la difusión, el capítulo tres introduce breves nociones sobre la resonancia magnética de imágenes. La tercera parte de la tesis está compuesta por los tres capítulos siguientes. El capítulo cuatro expone el método empleado para calcular el tensor de difusión y se presenta la estimación del mismo. En el capítulo cinco se describe el método empleado para calcular los caminos probabilísticos que simulan las trayectorias de las fibras nerviosas y se presentan los resultados obtenidos para datos simulados y reales. En el capítulo seis se define una medida de conectividad anatómica entre dos zonas y se calcula para varias zonas de la corteza cerebral y el tálamo. Tanto en este capítulo como el anterior se realizan extensas discusiones a partir de los resultados obtenidos. Las conclusiones y recomendaciones son presentadas en los capítulos siete y ocho respectivamente.

1.4. Convenios:

1.4.1 Funciones y operadores.

- 1 $\langle x \rangle$ valor medio de la variable x.
- 2 $\frac{\partial \mu}{\partial x}$ derivada parcial de la función μ con respecto a x.

3
$$\nabla \mu = \frac{\partial \mu}{\partial x} \hat{X} + \frac{\partial \mu}{\partial y} \hat{Y} + \frac{\partial \mu}{\partial z} \hat{Z}$$
 gradiente de la función μ .

4
$$\nabla^2 = \frac{\partial^2 \mu}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \mu}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \mu}{\partial z^2}$$
 laplaciano de la función μ .

- 5 |A| determinante de la matriz A.
- 6 A^{T} matriz transpuesta de la matriz A.
- 7 A^{-1} matriz inversa de la matriz A.
- 8 Tr(A) traza de la matriz A.

- 9 t estimador estadístico del parámetro t.
- 10 *a* módulo del escalar de *a*.
- 11 $\min_x(A)$ mínimo de A respecto a x.
- 12 max_x(A) máximo de A respecto a x.
- 13 $\operatorname{argmax}_{x}(A)$ argumento (x) que hace máximo a A.
- 14 $\exp(x)$ función exponencial con argumento x.

1.4.2 Operaciones entre elementos.

15
$$A: B = Tr(AB) = \sum_{i=1}^{3} \sum_{j=1}^{3} a_{ij}b_{ij}$$
 producto de Hadamard.

1.5. Glosario de términos médicos:

Neurona o célula nerviosa: Constituye la unidad funcional básica del sistema nervioso. El cerebro contiene aproximadamente 10¹¹ neuronas y cada una se compone de cuatro zonas fundamentales: el cuerpo celular contiene el núcleo y muchos otros elementos necesarios para el funcionamiento neural. El axón es el cilindroeje de la célula nerviosa; las dentritas son las prolongaciones protoplasmáticas arborizadas de una célula nerviosa y la sinapsis es el área de contacto especializada entre dos o más neuronas ^[5].

Fibra nerviosa: Elemento anatómico largo y delgado que contiene la propiedad de conducir o transmitir estímulos.

Corteza cerebral: Capa exterior del cerebro, pallium o manto, compuesta principalmente de sustancia gris.

Sustancia gris: Está constituida preferentemente por el cúmulo de células nerviosas.

Sustancia blanca: Formada por los axones de células nerviosas.

Cráneo: Conjunto de huesos que limitan la cavidad o caja craneal que contiene el encéfalo y lo protege, forma la parte posterior y superior de la cabeza. Su parte posterior es la bóveda, redondeada, y su parte inferior, plana, es la base. Se compone de ocho huesos: frontal, dos parietales, dos temporales, occipital esfenoides y etmoides, articulados entre sí por medio de suturas.

Líquido cefalorraquídeo: Líquido seroso contenido en las cavidades del cerebro [6, 7].

Cuerpo calloso: Comisura mayor del cerebro, masa arqueada de la sustancia blanca que está situada en el fondo de la cisura longitudinal y formada por las fibras transversales que conexionan ambos hemisferios.

Isquemia cerebral: Interrupción del flujo sanguíneo arterial intracraneal o extracraneal provocando síntomas neurológicos consecuentes. Si el flujo se restaura pronto, el tejido cerebral se recupera y los síntomas desaparecen, pero si la isquemia dura más de 1 hora se produce un daño neurológico permanente ^[8].

Parte II Bases teóricas

Capítulo 2. Principios de la difusión.

2.1. Introducción:

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. En este estudio se trata de inferir el entorno microscópico donde difunde el agua a partir del análisis de los procesos de la difusión.

2.2. Movimiento Browniano:

En 1827 el botánico escocés Robert Brown estudió cómo el polen flotaba en el agua ^[9]. Comprobó 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* ^[10] 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.

2.3. Ley fundamental de la difusión (Ley de Fick):

Se ha comprobado experimentalmente 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. Esta relación es conocida como ley de Fick ^[11].

El gradiente de una magnitud escalar es el vector que caracteriza la rapidez de cambio de esta magnitud en el espacio. Este 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 g, la ley de Fick se expresa por:

$$\frac{\partial g}{\partial t} = -d\left(\frac{\partial g}{\partial x}\vec{i} + \frac{\partial g}{\partial y}\vec{j} + \frac{\partial g}{\partial z}\vec{k}\right)$$
(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 verá en el capítulo siguiente, 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 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 grupo de espines con identidad propia, queda dado por la relación que aportó Einstein en su estudio sobre el movimiento browniano ^[10]:

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

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 ^[10]:

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

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

El tensor de difusión ^[13] 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:

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

$$DE = E\Lambda$$
 (2.5)

siendo $E = \begin{bmatrix} \vec{\epsilon}_1 & \vec{\epsilon}_2 & \vec{\epsilon}_3 \end{bmatrix}$ la matriz de los autovectores, la cual es ortogonal, y

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$
 es 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 llama autovalor principal y a su correspondiente autovector, autovector principal ^[15].

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 ^[14]:

$$P(\vec{r}_{f}/\vec{r}_{0},t) = (4\pi dt)^{-3/2} \exp\left[-\frac{|\vec{r}_{f}-\vec{r}_{0}|^{2}}{4dt}\right]$$
(2.6)

siendo $P(\vec{r}_f/\vec{r}_0,t)$ 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 $\sigma^2 = 2dt$. Para sistemas donde el movimiento del agua está restringido por las estructuras presentes $P(\vec{r}_f/\vec{r}_0,t)$ 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 punto físico determinado, es decir un pequeño volumen el cual se denominará voxel, y generalizar la ecuación 2.6 ^[14]:

$$P(\vec{r}_{f}/\vec{r}_{0},t) = (4\pi |D|t)^{-3/2} \exp\left[-\frac{(\vec{r}_{f}-\vec{r}_{0})^{T} D^{-1}(\vec{r}_{f}-\vec{r}_{0})}{4t}\right]$$
(2.7)

De la ecuación 2.7 se deduce que la superficie del elipsoide $\frac{(\vec{r}_f - \vec{r}_0)' D^{-1}(\vec{r}_f - \vec{r}_0)}{4t} = 1$ 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 $\vec{r}' = E^T (\vec{r}_f - \vec{r}_0)$, el tensor de difusión puede ser representado geométricamente como un elipsoide cuya forma canónica es:

$$\left(\frac{x'}{\sqrt{2\lambda_1 t}}\right)^2 + \left(\frac{y'}{\sqrt{2\lambda_2 t}}\right)^2 + \left(\frac{z'}{\sqrt{2\lambda_3 t}}\right)^2 = 1$$
(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 y es proporcional al desplazamiento cuadrático medio de una molécula de agua en la dirección \vec{r} ^[13,14].

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.

2.6 Difusión a través de la materia blanca.

La materia blanca está compuesta enteramente por axones, los cuales presentan un diámetro cercano a 2 μ m y una longitud de 1 a 10 cm ^[16], y pueden estar organizados en paquetes, conocidos en la literatura como *pathways*, *tracts* o 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 ^[17,18].

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 ^[17,18], y la zona exterior a los cilindros representa el espacio extracelular, se especula que el coeficiente de difusión intracelular es inferior al extracelular ^[19].

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) ^[20] describe qué tan unidos se encuentran los axones que forman la fibra, siendo:

$$T = \lim_{t \to \infty} \frac{ADC_{\perp}}{ADC_{\parallel}}$$
(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} .

Capítulo 3

Resonancia Magnética de Imágenes.

3.1. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear:

En 1925 Samuel Abraham Goudsmit y George Eugene Uhlenbeck propusieron que el electrón posee un momento angular intrínseco, al que denominaron espín, que es independiente del momento angular orbital y tiene asociado un momento magnético. Goudsmit y Uhlenbeck habían considerado al electrón como una esfera cargada que gira alrededor de su eje ^[21].

Pronto el concepto de espín se amplió a todas las partículas subatómicas y a los grupos de partículas, alcanzándose una de las propiedades fundamentales de los núcleos: aquellos que poseen un número atómico impar, es decir, que presentan un número impar de protones, como los núcleos de los átomos de hidrógeno, poseen un momento angular \vec{i} , denominado espín.

De forma análoga a cualquier objeto cargado que gira, el núcleo con espín crea un campo magnético a su alrededor. En el modelo clásico vectorial, el espín equivale al momento angular correspondiente a la rotación física que realiza un trompo alrededor de su eje. El campo magnético resultante de esta rotación, momento magnético $\vec{\mu}$, se orienta en la dirección del eje sobre el cual gira el núcleo, cumpliéndose la relación ^[21, 22, 23]:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{j} \tag{3.1}$$

donde γ es la razón giromagnética, cuyo valor depende de cada núcleo.

La dirección de $\vec{\mu}$ es completamente aleatoria en ausencia de campo magnético externo, debido al movimiento térmico desordenado, pero su magnitud es fija bajo cualquier condición, siendo ^[22, 23]:

$$\mu = \gamma \hbar \sqrt{I(I+1)} \tag{3.2}$$

donde *I* es el número cuántico de espín, que es igual a ½ para los átomos de ¹H, ¹³C, ¹⁹F y ³¹P. A los sistemas compuestos íntegramente por dichos átomos se les denomina sistemas de espín ½. En nuestro estudio nos limitaremos al análisis de los sistemas compuestos por átomos de hidrógeno.

Clásicamente la variación en el tiempo del momento angular de una partícula cargada es debido al torque del campo magnético externo que actúa sobre ella ^[22, 23, 24]:

$$\frac{\partial J}{\partial t} = \vec{\mu} \times \vec{B} \tag{3.3}$$

Según (3.1):

$$\frac{\partial \vec{\mu}}{\partial t} = \vec{\mu} \times \gamma \vec{B} \tag{3.4}$$

Si se define un sistema de coordenadas $\{x, y, z\}$ y se asume que el campo magnético externo esta orientado a lo largo de la dirección del eje z, es decir, $\vec{B}_0 = B_0 \hat{k}$, siendo \hat{k} el vector unitario sobre el eje z, la solución de la ecuación (3.4) es ^[22, 23]:

$$\mu_{+}(t) = \mu_{+}(0) \exp\left[-i\gamma B_{0}t\right],$$

$$\mu_{z}(t) = \mu_{z}(0)$$
(3.5)

siendo $\mu_{+}(t) = \mu_{x}(t) + i\mu_{y}(t)$ la representación compleja del momento magnético sobre el plano *xy*. Esto describe el fenómeno de la precesión del espín alrededor del campo magnético $\vec{B}_{0} = B_{0}\hat{k}$ con una frecuencia angular $\omega_{0} = -\gamma B_{0}$, denominada frecuencia de Larmor. La figura 3.1 representa dicho movimiento.



Figura 3.1.Movimiento de Precesión del momento magnético alrededor de la dirección del campo magnético externo \vec{B}_o . θ es el ángulo que forma el momento magnético $\vec{\mu}$ con respecto a la dirección de \vec{B}_o . Combinando el enfoque clásico con la teoría cuántica se demuestra que dicho ángulo es constante y su valor varía según el núcleo: $\mu_z = \gamma m_I \hbar$ y cos $\theta = \mu_z / \mu = m_I / \sqrt{I(I+1)}$, donde m_I es el número magnético cuántico, que toma los valores -I, -I+1, ..., I-1, I. \hbar es la constante de Planck y γ es la razón giromagnética, cuyo valor depende de cada núcleo ^[22, 23].

Cuando un objeto posee un número total n_0 de núcleos con espines independientes entre sí, se define su magnetización macroscópica como:

$$\vec{M} = \left(\sum_{i=1}^{n_0} \mu_{x,i}\right) \vec{i} + \left(\sum_{i=1}^{n_0} \mu_{y,i}\right) \vec{j} + \left(\sum_{i=1}^{n_0} \mu_{z,i}\right) \vec{k}$$
(3.6)

 $\mu_{x,i}$, $\mu_{y,i}$ y $\mu_{z,i}$, son las componentes del momento magnético del núcleo *i* en el sistema de coordenadas ortogonales considerado ^[22, 23].

Al exponer un sistema de espines a un campo magnético exterior orientado a lo largo de z, los momentos magnéticos precesan alrededor de la dirección $B_0 \hat{k}$ a la frecuencia de Larmor. Sus componentes sobre el plano xy, distribuidas aleatoriamente, se cancelan dando lugar a una magnetización orientada paralela al campo.

Al perturbarse el sistema anteriormente descrito con otro campo magnético externo, de magnitud $B_1(t)$, que oscila sobre el plano xy a una frecuencia cercana o igual a la frecuencia de Larmor, ocurre el llamado fenómeno de Resonancia magnética y la magnetización se desvía del eje z un ángulo $\int_0^{\Delta t} \gamma B_1(t) dt$, donde Δt es la duración de $B_1(t)$, apareciendo de esta forma una componente transversal de la magnetización sobre el plano xy. Si el tiempo de duración de \vec{B}_1 es tal que $\int_0^{\Delta t} \gamma B_1(t) dt = \frac{\pi}{2}$ se le denomina pulso $\frac{\pi}{2}$ y la magnetización queda completamente contenida en el plano xy. Si luego de esto se aplica otro pulso \vec{B}_1 tal que $\int_0^{\Delta t} \gamma B_1(t) dt = \pi$, el cual se denomina pulso π , la magnetización transversal queda rotada un ángulo π alrededor del eje definido por \vec{B}_1 . Comúnmente se denota a un pulso π_x o π_y cuando \vec{B}_1 se orienta a lo largo del eje x o y respectivamente [^{122, 23]}.

Al campo magnético \vec{B}_1 se le denomina pulso de radiofrecuencia debido al rango de frecuencias de Larmor a los que precesa la magnetización en las muestras de tejidos cerebrales.

Usualmente se trabaja con la magnetización transversal compleja, $M_{+} = M_{x} + iM_{y}$, cuyo módulo es igual a la magnitud de la proyección del vector magnetización sobre el plano *xy* ^[22, 23].

3.1.1. Señal de Resonancia Magnética:

Pueden obtenerse entonces imágenes cuyos niveles de intensidad por voxeles son proporcionales a la magnetización en el plano *xy* perpendicular al campo magnético aplicado.

La detección de la señal se basa en la Ley de Inducción Electromagnética de Faraday, según la cual la variación de un campo magnético a través de un aro conductor induce en el aro un voltaje que es proporcional a la variación del flujo del campo magnético. El sistema utilizado para generar el campo magnético rotatorio \vec{B}_1 , usualmente compuesto por una o varias bobinas transmisoras cuyo ejes están contenidos en el plano *xy*, se utiliza además para recibir la señal de magnetización transversal y convertirla en señal eléctrica. Por tanto, la señal eléctrica recibida, $S(\vec{r},t)$, donde \vec{r} representa la posición del voxel, es proporcional al módulo de la magnetización transversal compleja $M_+(\vec{r},t)$ [22, 23]

Los epígrafes siguientes se dedicarán al estudio de la dependencia espacial y temporal de la magnetización para determinadas condiciones físicas y combinaciones de campos magnéticos externos. Se verá que es posible interpretar la naturaleza de la muestra a partir del análisis de la señal inducida en el sistema receptor debido a su relación directa con la magnetización transversal.

3.2. Ecuaciones de Bloch:

En 1946 F. Bloch, de la Universidad de Stanford, California, publicó un estudio sobre la inducción nuclear ^[25] donde dio a conocer un conjunto de relaciones fenomenológicas conocidas como ecuaciones de Bloch, las cuales se pueden escribir de forma vectorial según:

$$\frac{d\bar{M}(\vec{r},t)}{dt} = \gamma \bar{M}(\vec{r},t) \times B(\vec{r},t) - \frac{(M_z(\vec{r},t) - M_z(\vec{r},0))}{T_1} \bar{K} - \frac{M_x(\vec{r},t)i + M_y(\vec{r},t)j}{T_2^*}$$
(3.7)

El primer término de la derecha describe la precesión de M alrededor del campo magnético \vec{B}_o , lo cual se desprende directamente de las ecuaciones 3.4 y 3.6 para espines independientes. El segundo término describe el proceso de retorno de la magnetización a su estado de equilibrio termodinámico debido a la interacción

electromagnética entre las partículas y los demás grados de libertad del sistema, lo que se conoce como interacción espín-retículo. A este proceso se le denomina *relajación longitudinal.* T_1 es el tiempo necesario para que la componente longitudinal de la magnetización, M_z , recupere un 63 % de su valor en estado de equilibrio.

El tercer término de la ecuación 3.7 representa la disminución de la componente transversal de magnetización, debido a: 1) la interacción electromagnética de las partículas entre sí, conocida como interacción espín-espín y 2) la influencia de la inevitable inhomogeneidad espacial en el campo magnético \vec{B}_o . Al proceso 1) se le conoce como *relajación transversal,* y se caracteriza por la magnitud T_2 , intervalo de tiempo en el cual la proyección de la magnetización transversal sobre el plano *xy* pierde un 63 % de su valor inicial. El proceso 2) esta caracterizado por T'_2 ; la inhomogeneidad del campo \vec{B}_o provoca que la frecuencia de Larmor sea diferente para los espines y que en su precesión alrededor del campo magnético externo se desfasen entre sí implicando la disminución del la magnetización transversal. Se cumple que:

 $\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2'} + \frac{1}{T_2} \,.$

 T_1 y T_2 dependen de la composición y estructura de la muestra en estudio. En tejidos biológicos T_1 se encuentra entre 300 y 2000 ms, mientras que T_2 se halla entre 30 y 150 ms ^[22].

3.2.1. Ecuaciones de Bloch con término de difusión:

En 1956 H.C. Torrey ^[26] generalizó las ecuaciones fenomenológicas de Bloch adicionándole un término que describe la disminución de la magnetización debido a la difusión de las moléculas. La denominada ecuación vectorial de Bloch-Torrey es:

$$\frac{d\bar{M}(\vec{r},t)}{dt} = \gamma \bar{M}(\vec{r},t) \times B(\vec{r},t) - \frac{(M_z(\vec{r},t) - M_z(\vec{r},0))}{T_1} \bar{K} - \frac{M_x(\vec{r},t)i + M_y(\vec{r},t)j}{T_2^*} + \nabla \left[d(\vec{r},t) \nabla M(\vec{r},t) \right]$$
(3.8)

donde $d(\vec{r},t)$ es el coeficiente de difusión que cumple con la ley de Fick.

Asumiendo que la muestra está sometida a un campo magnético de la forma $\vec{B}(\vec{r},t) = [B_0 + \vec{r} \cdot \vec{g}(t)]\vec{k}$, donde $\vec{g}(t)$ es el gradiente del campo magnético, la magnetización transversal cumple la relación:

$$\frac{dM_{+}(\vec{r},t)}{dt} = -i\gamma B_{0}M_{+}(\vec{r},t) - i\gamma(\vec{r}\cdot\vec{g}(t))M_{+}(\vec{r},t) - \frac{M_{+}(\vec{r},t)}{T_{2}^{*}} + \nabla\left[d(\vec{r},t)\nabla M_{+}(\vec{r},t)\right]$$
(3.9)

Escribiendo $M_{+}(\vec{r},t) = \exp(-i\gamma B_{0})M'_{+}(\vec{r},t)$ obtenemos la siguiente ecuación:

$$\frac{dM'_{+}(\vec{r},t)}{dt} = -i\gamma(\vec{r}\cdot\vec{g}(t))M'_{+}(\vec{r},t) - \frac{M'_{+}(\vec{r},t)}{T_{2}^{*}} + \nabla \left[d(\vec{r},t)\nabla M'_{+}(\vec{r},t)\right],$$
(3.10)

lo cual es equivalente a analizar el comportamiento de la magnetización en un sistema de referencia que rota alrededor del eje z con frecuencia angular $-\gamma B_0$.

Para un medio anisotrópico, en la ecuación 3.10 se sustituye el coeficiente de difusión por el tensor de difusión:

$$\frac{dM'_{+}(\vec{r},t)}{dt} = -i\gamma(\vec{r}\cdot\vec{g}(t))M'_{+}(\vec{r},t) - \frac{M'_{+}(\vec{r},t)}{T_{2}^{*}} + \nabla\left[D(\vec{r},t)\nabla M'_{+}(\vec{r},t)\right]$$
(3.11)

Para lograr una magnetización transversal se necesita aplicar un pulso, preferentemente de $\frac{\pi}{2}$ si se desea que la misma tenga una magnitud máxima. Se considera comúnmente que dicho pulso ocurre en el instante inicial del experimento (t=0).

3.2.2. Solución de las ecuaciones de Bloch-Torrey:

La solución de la ecuación 3.11 es [23, 27]:

$$M'_{+}(\vec{r},t) = M(\vec{r},0) \exp\left[-Tr\left(b(t)D(\vec{r})\right)\right] \exp\left[-i\gamma \vec{r} \int_{0}^{t} \vec{g}(t')dt' - \frac{t}{T_{2}^{*}}\right]$$
(3.12)

donde $D(\vec{r})$ es el valor medio de $D(\vec{r},t)$ en el intervalo [0,t] y $b(t) = -\gamma^2 \int_0^t dt " \left(\int_0^{t"} \vec{g}(t') dt' \right) \left(\int_0^{t"} \vec{g}^T(t') dt' \right)$ es una matriz que contiene los parámetros del experimento. Los gradientes se representan como vectores columnas.

La expresión $Tr(b(t)D(\vec{r}))$ puede ser reescrita como $b_0\hat{g}^T D\hat{g}$, donde b_0 es una constante proporcional a γ^2 , el cuadrado de la magnitud del gradiente y cierta función

del tiempo, y \hat{g} es el vector unitario en la dirección del gradiente empleado. $\hat{g}^{\tau}D\hat{g}$ es el *ADC* en la dirección \hat{g} .

El término $-i\gamma \bar{r} \int_0^t \bar{g}(t')dt'$ representa la fase de precesión de la magnetización transversal en el instante de tiempo t. Según la expresión 3.12, la magnitud de la magnetización transversal es máxima cuando se cumple la condición $\int_0^t \bar{g}(t')dt' = 0$, lo cual sucede en el denominado *tiempo de eco* (T_E) luego de aplicado el pulso $\frac{\pi}{2}$ (en t=0). Si se aplica un pulso π en el instante $t = \frac{T_E}{2}$ la fase de los espines se invierte conservando el sentido de la precesión. Esto provoca el reenfasaje total de los espines en $t = T_E$ obteniéndose una señal libre de los efectos de la inhomogeneidad del campo magnético y por tanto menos atenuada. Al evaluar $M'_{\pm}(\bar{r}, t)$ en el *tiempo de eco*:

$$M'_{+}(\vec{r},T_{E}) = M(\vec{r},0) \exp\left[-Tr\left(b(T_{E})D(\vec{r})\right)\right] \exp\left[-\frac{T_{E}}{T_{2}}\right],$$
(3.13)

donde T_2^* ha sido sustituido por T_2 debido a los efectos del pulso π .

3.3. Imágenes de Resonancia Magnética. Imágenes de difusión:

Al someter una muestra a un campo magnético externo en un equipo de Resonancia Magnética Nuclear, se recibe luego del *tiempo de eco* una señal $S(\vec{r}, T_E)$, denominada señal eco, tal que ^[23, 27]:

$$S(\vec{r}, T_E) = \alpha \left| M'_+(\vec{r}, T_E) \right| = \alpha M(\vec{r}, 0) \exp\left[-Tr\left(b(T_E) D(\vec{r}) \right) \right] \exp\left[-\frac{T_E}{T_2} \right]$$
(3.14)

donde α es una constante de proporcionalidad.

La medición de la señal $S(\vec{r},t)$ se realiza en el instante de tiempo de eco ya que la magnetización así recuperada induce un voltaje máximo en la bobina receptora.

En el cerebro predominan tres tipos de tejidos: materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo. Cada tejido presenta un valor característico de tiempo de relajación transversal T_2 ^[22, 23, 27]. Cuando se somete una muestra cerebral en un equipo de Resonancia Magnética Nuclear a un campo magnético de bajos gradientes, la componente transversal de magnetización depende mayormente del índice T_2 ,

teniendo en cuenta que en la ecuación 3.14 el primer término exponencial de la derecha tiende a uno. Luego, las imágenes de resonancia magnética obtenidas con bajos gradientes de campo magnético, brindan específicamente información sobre la distribución espacial de los distintos tipos de tejidos cerebrales. En la figura 3.2 se muestra, de izquierda a derecha, primeramente una imagen obtenida con bajos gradientes de campo magnético, a la cual se le denomina *Imagen Anatómica*. Luego se presentan las segmentaciones realizadas a la *Imagen Anatómica*. Estas representan la distribución espacial probabilística de los tejidos de materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo, respectivamente.



Figura 3.2. De izquierda a derecha: Imagen Anatómica obtenida con bajos gradientes de campo magnético, y sus segmentaciones de materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo, respectivamente.

Cuando se utilizan gradientes de elevada magnitud las imágenes poseen una alta influencia en el contraste debido a la difusión espín molecular. En tal caso la exponencial que contiene el término de difusión en la ecuación 3.14 tiene el mayor peso sobre la magnitud de la señal obtenida. Si se toman imágenes con altos gradientes, denominados gradientes de difusión, y se divide la magnitud de la señal espacial obtenida por el valor de la señal de una imagen obtenida con bajos gradientes, ponderada en T_2 , se obtienen las imágenes ponderadas en difusión, las cuales reflejan en cada voxel, según los niveles de intensidad, el grado de difusión que existe en él. La expresión resultante para la señal de las imágenes ponderadas en difusión es ^[13, 14, 23, 27].

$$S_{D}(\vec{r}, T_{E}) = \frac{S(\vec{r}, T_{E})}{S_{0}(\vec{r})} = \exp\left[-Tr\left(b(T_{E})D(\vec{r})\right)\right]$$
(3.15)

donde $S_0(\vec{r}) = \alpha M(\vec{r}, 0) \exp\left[-\frac{T_E}{T_2}\right]$.

La figura 3.3 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 3.3. 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.

3.4. Experimento de Stejskal y Tanner:

Al conjunto de pulsos de radiofrecuencia y gradientes de un experimento se le denomina serie de impulsos.

En 1965 Steksjal y Tanner introdujeron el experimento de resonancia magnética de imágenes una serie de impulsos que constituyen la base de todas las series de impulsos que pretenden lograr imágenes cuyo contraste quede definido por la cantidad de difusión de agua en el voxel ^[28]. La serie recibe el nombre de *serie de impulsos de*

Steksjal-Tanner. El cálculo de la matriz *b* que se utiliza en este estudio se basa en el comportamiento de los gradientes de difusión de esta serie. En la figura 3.4 se representan esquemáticamente los pulsos de radiofrecuencias y los gradientes de difusión de la serie de Steksjal y Tanner.



Figura 3.4. Representación de los pulsos de radiofrecuencias y los gradientes de difusión de la serie de Steksjal y Tanner.

En la serie de impulsos de Steksjal-Tanner se excita inicialmente (t = 0) al sistema de espines con un pulso $\pi/2_x$, debido a lo cual los momentos magnéticos de los espines quedan en el plano xy. En el instante Δt_1 se aplica un gradiente constante \vec{g}_0 durante el intervalo de tiempo δ lo que implica que durante este intervalo cada espín tiene una frecuencia de precesión diferente en dependencia de su posición dentro del voxel. Esto provoca el defasaje de los espines. Posteriormente se invierte la fase de los espines con la aplicación, en $\tau = \frac{T_E}{2}$, de un pulso π_y . En $t = \Delta t_1 + \Delta$ se aplica un segundo gradiente igual al primero. Pasado un tiempo Δt_2 después del segundo gradiente se recibe la señal eco ($T_E = \Delta t_1 + 2 \cdot \delta + \Delta + \Delta t_2$). Sin embargo, el reenfasaje esperado no ocurre completamente ya que el movimiento desordenado de los espines hace que sus fases varíen aleatoriamente lo que ocasiona que la magnitud de la señal eco no sea igual a la magnitud de la señal en el instante inicial sino menor. Este decrecimiento refleja el grado de difusión que ocurre en el intervalo de tiempo Δ . Si τ se escoge a la mitad del final del primer gradiente y el principio del segundo se cumple: $\Delta t_1 = \Delta t_2$.

Nótese que el segundo gradiente no es $-\vec{g}_0$ ya que la aplicación del pulso π_y invierte la fase de los espines, es decir, si no ocurriera la difusión la fase cada espín evolucionaría según:

$$\phi(\tau^{-}) = \gamma \delta(\vec{g}_{0} \cdot \vec{r})$$

$$\phi(\tau^{+}) = -\gamma \delta(\vec{g}_{0} \cdot \vec{r})$$

$$\phi(T_{E}) = -\gamma \delta(\vec{g}_{0} \cdot \vec{r}) + \gamma \delta(\vec{g}_{0} \cdot \vec{r}) = 0$$
(3.16)

Al cambiar la posición de los espines caóticamente se deben reescribir las ecuaciones 3.16 como:

$$\phi(\tau^{-}) = \int_{\Delta t_{1}}^{\delta} \gamma \left[\vec{g}_{0} \cdot \vec{r}(t) \right] dt$$

$$\phi(\tau^{+}) = -\int_{\Delta t_{1}}^{\delta} \gamma \left[\vec{g}_{0} \cdot \vec{r}(t) \right] dt \qquad (3.17)$$

$$\phi(T_{E}) = -\int_{\Delta t_{1}}^{\delta} \gamma \left[\vec{g}_{0} \cdot \vec{r}(t) \right] dt + \int_{\Delta t_{1}+\delta+\Delta}^{\Delta t_{1}+2\delta+\Delta} \gamma \left[\vec{g}_{0} \cdot \vec{r}(t) \right] dt \neq 0$$

De las expresiones anteriores se evidencia que la fase no se anula en el tiempo de eco. La solución de la integral $b(t) = -\gamma^2 \int_0^{T_E} dt'' \left(\int_0^{t''} \vec{g}(t') dt' \right) \left(\int_0^{t''} \vec{g}^T(t') dt' \right)$ para la dependencia g(t') es:

$$b = \gamma^2 \delta^2 \vec{g}_0 \vec{g}_0^{\mathsf{T}} \left(\Delta - \frac{1}{3} \delta \right)$$
(3.18)

Para lo que se conoce como condición de pulso estrecho: $\delta \ll \Delta$, la expresión 3.19 se aproxima:

$$b = \gamma^2 \delta^2 \vec{g}_0 \vec{g}_0^T \Delta \tag{3.19}$$

Parte II Métodos y resultados

Capítulo 4.

Imágenes tensoriales de difusión.

4.1. Estimación del tensor de difusión a partir de las señales de eco de NMR.

En 1993 Peter J. Basser, James Mattielo y Denis Lebihan ^[13] presentaron un método para estimar el Tensor de Difusión del agua en cada voxel del cerebro.

En el capítulo dos se menciona que el tensor de difusión posee seis elementos únicos. Hallar el tensor de difusión se reduce a determinar estos seis elementos. Del capítulo tres conocemos que a cada voxel le corresponde una señal eco de *resonancia magnética nuclear* (NMR), y en el caso de las imágenes ponderadas en difusión, esta señal se encuentra relacionada con el tensor de difusión según la solución de las ecuaciones de Bloch-Torrey^[13, 23]:

$$S = S_0 \exp\left[-Tr(bD)\right]$$

= $S_0 \exp\left[-\sum_{i=1}^{3} \sum_{j=1}^{3} b_{ij}d_{ij}\right]$ (4.1)

Los coeficientes b_{ij} de la ecuación 4.1 se determinan según la expresión 3.16 para cada gradiente de difusión aplicado. Si se mide la señal para *n* direcciones del gradiente y se repite este experimento *m* veces se obtienen $n \cdot m$ valores de la señal. Entonces la ecuación (4.1) puede ser escrita de la siguiente forma:

$$\vec{X} = B\vec{d} + \vec{\varepsilon} \tag{4.2}$$

donde:

$$B = \begin{pmatrix} b_{11}^{1} & b_{22}^{1} & b_{33}^{1} & 2b_{12}^{1} & 2b_{13}^{1} & 2b_{23}^{1} & 1\\ \vdots & & & \vdots\\ b_{11}^{n\cdot m} & b_{22}^{n\cdot m} & b_{33}^{n\cdot m} & 2b_{12}^{n\cdot m} & 2b_{13}^{n\cdot m} & 2b_{23}^{n\cdot m} & 1 \end{pmatrix}$$
(4.3)

El vector columna, \vec{X} , de dimensiones $n \cdot m$, reúne los logaritmos de las señales medidas. 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:

$$\vec{d} = \left\{ d_{xx} \ d_{yy} \ d_{zz} \ d_{xy} \ d_{xz} \ d_{yz} \ \ln(S_0) \right\}^{\prime}$$
(4.4)

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

Mediante la regresión multilineal se obtiene un predictor de d:

$$\hat{\vec{d}} = (B^T \sum^{-1} B)^{-1} (B^T \sum^{-1}) X$$
(4.5)

donde $\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_1^{n \times m} \end{pmatrix}$ es la matriz de covarianza del error asociado a las

mediciones.

Finalmente se puede construir el estimador del tensor:

$$\hat{D} = \begin{pmatrix} \hat{d}_{xx} & \hat{d}_{xy} & \hat{d}_{xz} \\ \hat{d}_{yx} & \hat{d}_{yy} & \hat{d}_{yz} \\ \hat{d}_{zx} & \hat{d}_{zy} & \hat{d}_{zz} \end{pmatrix}$$
(4.6)

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

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 (4.2) debe ser independiente, lo cual implica que la matriz *B* debe ser de rango completo, es decir, los gradiente de difusión deben aplicarse en direcciones diferentes.

4.2. 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 de forma indiscutible 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, David Tuch introdujo el modelo del MultiTensor^[12]. En este se considera que el voxel puede ser dividido en varios subvoxels 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. Debido al principio de superposición para las señales de resonancia, la señal en el voxel se puede expresar:

$$S = S_0 \sum_{i=1}^{n} f_i \exp(-Tr(bD_i))$$
(4.7)

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.

Tuch fija los autovalores del tensor de difusión ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$), y minimiza a través de todo el volumen de la imagen la función de error:

$$\chi = \sum_{k} \left(\sum_{i=1}^{n} f_{i} \hat{S}_{i}(k) - S(k) \right)^{2}$$
(4.8)

donde $\hat{S}_i(k)$ es el predictor de la señal de difusión para el subvoxel *i* del voxel *k*. Posterior al modelo de David Tuch han surgido otros modelos y métodos para caracterizar la difusión ^[29, 30, 31, 32], una descripción de los mismos sobrepasa los objetivos de esta tesis.

4.3. Medidas escalares.

Asociadas a cada tensor de difusión se pueden definir medidas escalares ^[33, 34, 35]. 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 [33, 34]:

$$I_{1} = \lambda_{1} + \lambda_{2} + \lambda_{3} = Tr(D),$$

$$I_{2} = \lambda_{1}\lambda_{2} + \lambda_{2}\lambda_{3} + \lambda_{1}\lambda_{3} = |D|,$$

$$I_{2} = \lambda_{1}\lambda_{2}\lambda_{3}$$
(4.9)

 l_1 es proporcional a la suma de los cuadrados de los ejes del elipsoide de difusión, l_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 l_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:

$$\left\langle D\right\rangle = \frac{I_1}{3},\tag{4.10}$$

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*)^[35]:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sum_{i=1}^{3} (\lambda_{i} - \langle D \rangle)^{2}}{\sum_{i=1}^{3} \lambda_{i}^{2}}}$$
(4.11)

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.

4.4. Cálculo del estimador del Tensor de Difusión

4.4.1. Materiales.

Las imágenes ponderadas en difusión fueron obtenidas utilizando un equipo Siemens Symphony de 1.5 Tesla ubicado en la Universidad de Berna, Suiza. Se utilizaron 42 direcciones de gradientes de difusión (figura 4.1). Se adquirieron imágenes correspondientes a 32 cortes transversales del cerebro para cada gradiente con un valor de $b = 3000 \, s/mm^2$ y para $b = 0 \, s/mm^2$. Cada corte contiene un arreglo de 128×128 píxeles. Resultando un número total de 128×128×32 voxeles, de dimensiones $1.8 \times 1.8 \times 4 \text{ mm}^3$.



Figura 4.1. 42 direcciones de gradientes de difusión representadas sobre una esfera.

4.4.2. Implementación y Resultados.

Para calcular los siete parámetros independientes de la expresión 4.4 se puede evaluar la expresión 4.5 directamente. Sin embargo, se utilizó la función "mldivide" del MATLAB 6.5 diseñada especialmente para resolver sistemas de ecuaciones lineales sobredeterminadas mediante la regresión lineal. El tensor de difusión se construyó a partir de la expresión 4.6. Sus autovectores principales se representan en la figura 4.2 para un corte del cerebro a la altura de la rodilla y el codo del cuerpo calloso. El color se asigna según el código RGB. Atendiendo a este código cada vector toma un color que corresponde con su dirección. Un vector tridimensional puede ser desarrollado como combinación lineal de la base canónica [1 0 0] (dirección medio-lateral), [0 1 0] (dirección antero-posterior), [0 0 1] (dirección supero-inferior). A cada uno de estos vectores se le hace corresponder un color: rojo, verde y azul respectivamente. Por tanto el color de cualquier vector resulta una combinación de estos tres colores primarios.
La longitud de cada segmento en la figura 4.2 es proporcional a la anisotropía fraccional en el voxel correspondiente.

También se calcularon mapas de difusividad media y anisotropía fraccional (figura 4.3) utilizando las expresiones 4.10 y 4.11 respectivamente.

Se utilizó una máscara para excluir del cálculo las zonas donde abunda líquido cefalorraquídeo y las zonas donde no hay tejido cerebral según un método que será descrito en el capítulo siguiente.

En la figura 4.2 se observa una alta coherencia estructural en las zonas de la rodilla y el codo del cuerpo calloso, lo cual coincide con la información post-mortem encontrada en la literatura. La figura 4.3 evidencia lo anterior al observarse altos valores de anisotropía en dichas zonas.



Figura 4.2. Dirección del autovector principal de los tensores calculados en un corte axial a la altura de la rodilla y el codo del cuerpo calloso (corte 18 de abajo hacia arriba). La longitud del autovector se multiplica por un índice que cuantifica la anisotropía del tensor. El color se asigna según el código RGB. Cada vector toma un color que corresponde con su dirección. Un vector tridimensional puede ser desarrollado como combinación lineal de la base canónica [1 0 0] (dirección medio-lateral), [0 1 0] (dirección antero-posterior), [0 0 1] (dirección supero-inferior). A cada uno de estos vectores se le hace corresponder un color: rojo, verde y azul respectivamente. Por tanto el color de cualquier vector resulta una combinación de estos tres colores primarios.



Figura 4.3. Mapas de difusividad media y anisotropía fraccional, respectivamente.

Capítulo 5

Trazado de caminos de Fibras nerviosas.

5.1. Introducción al trazado de caminos de fibras nerviosas.

Al asumir que en cada pequeño compartimiento del cerebro la dirección media de las fibras nerviosas está orientada de forma paralela al autovector principal del tensor de difusión, es posible trazar los caminos que siguen las fibras al unir las diferentes zonas cerebrales. Estos caminos calculados sólo representan de forma aproximada la verdadera configuración de las fibras en la materia blanca.

Existen múltiples métodos para la estimación de los caminos de las fibras nerviosas, tales métodos pueden dividirse en tres tipos fundamentales:

Técnicas de propagación de líneas ^[16, 36, 37, 38]: utilizan la información local del tensor de difusión en cada paso de la expansión. Se parte de un punto semilla y se sigue la dirección del autovector principal en cada voxel, utilizando un paso menor que las dimensiones del voxel. La búsqueda del camino se detiene cuando alcanza los límites del volumen o llega a una región donde la anisotropía fraccional o algún índice de coherencia intervoxel sean menores que ciertos valores umbrales para los cuales se considera alta la incertidumbre para tomar una dirección a seguir.

Las técnicas de propagación de líneas aportan mejores resultados cuando se emplean algoritmos para aproximar o interpolar el campo del tensor de difusión. Sin embargo, si se utiliza el modelo del tensor de difusión para obtener la configuración de direcciones en cada voxel, cuando existe cruce, doblez o abanicamiento de fibras, estos métodos arrojan caminos falsos debido a la incompleta información que brinda el tensor de difusión en tales casos. La técnica puede ser generalizada y utilizar el modelo del multitensor fácilmente. Estos métodos son muy sensibles 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. El ruido se puede minimizar adquiriendo varias veces los datos o mediante los métodos que se comentan a continuación:

Métodos de minimización de la energía ^[39, 40, 41]: se puede afirmar que a cada configuración posible de fibras nerviosas en un volumen corresponde un campo vectorial cuyos elementos representan la dirección tangencial a las fibras. Dicho campo

vectorial puede estar constituido en cada punto por un vector ($\vec{d}(q)$) o varios vectores $(\vec{d}_1(q), \vec{d}_2(q), ..., \vec{d}_k(q))$ en dependencia de la cantidad *k* de fibras presentes.

En estos métodos se busca la configuración de fibras nerviosas, y por tanto el campo $\vec{d}(q)$, que minimice cierta energía definida como:

$$Energia \equiv \sum_{q \in Volumen} Vs(\vec{d}(q)) + \alpha \sum_{q \in Volumen} Vd(\vec{d}(q))$$
(5.1)

El primer término es función exclusiva de los parámetros que caracterizan el campo y se construye bajo consideraciones geométricas *a priori* sobre los caminos, por ejemplo condicionar su mínimo al caso en que la curvatura de los caminos sea mínima. El segundo término depende de los parámetros y los datos de difusión, y caracteriza la relación entre ellos de forma tal que su mínimo se alcanza cuando la difusión en la dirección $\vec{d}(q)$ es máxima.

La configuración de fibras queda determinada por un equilibrio entre la información impuesta *a priori* sobre la baja curvatura de las mismas y la información que brindan los datos obtenidos a partir de las señales de difusión.

Métodos que le confieren un carácter probabilístico a los caminos ^[12, 31, 42, 43, 44, 45]: en estos la dirección que sigue cada camino se escoge según una función de probabilidad que depende del tensor de difusión, o tensores en el caso del multitensor. La función se construye de forma tal que resulte más probable moverse a lo largo de la dirección del autovector o autovectores principales. Se obtiene por tanto un conjunto de caminos distribuidos donde la mayor cantidad de ellos se asemeja a la trayectoria real de la fibra. A partir de esta distribución se pueden estimar caminos notables como por ejemplo el camino medio o el más probable.

Cada camino puede ser caracterizado por un índice de validez que suele utilizarse para eliminar aquellos cuyos índices sean menores que cierto valor umbral.

La función de probabilidad en el voxel puede depender de los tensores de difusión en voxeles vecinos tal que sea más probable aquella dirección que minimice la curvatura del camino o el ángulo entre los autovectores principales. El método de minimización de la energía da como resultado la configuración de caminos más probable que se pudiera obtener mediante el método probabilístico.

5.2. Descripción del Método empleado.

El método empleado en este estudio para trazar caminos que asemejen fibras nerviosas pertenece al último tipo de los mencionados en el epígrafe anterior. El objetivo de este algoritmo se resume a hallar el conjunto de caminos que conecten dos zonas de interés tomando a una de éstas como la zona de partida y a otra como la zona de llegada. Para escoger una dirección de propagación se representa en cada voxel del camino un campo vectorial definido sobre la esfera unitaria. A cada vector se le asigna una probabilidad de acuerdo con la coherencia direccional que posee con los autovectores principales de la difusión en los voxeles más cercanos. Según dichos valores de probabilidad se muestrea un vector el cual se reorienta finalmente según la información que brindan los datos de difusión en el voxel.

A continuación se describe el algoritmo con mayor exactitud:

Partiendo de un voxel semilla, situado en la zona de partida, en cada punto dado por el vector de posición \vec{q}_i , que indica las coordenadas espaciales del camino en el paso de propagación *i*, se escogen L_i vectores unitarios al azar, de forma que en el primer paso del camino, cuando i = 1, los vectores estén uniformemente distribuidos en una esfera unitaria, y para los demás pasos, cuando i > 1, estos vectores formen con el vector $\vec{v}_i = \vec{q}_i - \vec{q}_{i-1}$, que indica la última dirección en la cual avanzó el camino, un ángulo menor que cierto valor θ establecido entre 0[°] y 90[°], lo que constituye una restricción de curvatura.

Se escogen luego los M_i voxeles vecinos que aportarán información sobre la dirección a seguir. En el primer paso, M_i contiene a todos los vecinos en un entorno ξ , llegando a tener hasta los 26 o 124 voxeles más cercanos. Para los demás pasos, tal como se muestra en la figura 5.1, el entorno ξ se define de forma tal que los M_i vecinos deben estar contenidos en un cono definido por el ángulo sólido β con eje en la dirección de \vec{v}_i , lo que disminuye la influencia de los voxeles a los que no es posible que el camino se dirija o de aquellos por los que pasan fibras en otras direcciones perpendiculares a la fibra nerviosa que se está intentando simular.



Figura 5.1. 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.

Se define para cada uno de los vectores \vec{r}_{ij} , $j = 1,...,L_i$, escogidos en cada paso *i* de forma tal que definan un conjunto de puntos aleatorios sobre la esfera unitaria, la probabilidad de que el camino siga su dirección según la información de los autovectores principales de los voxeles vecinos:

$$P_{ij} = \frac{1}{Z_i} \frac{\left[\exp\left(\frac{1}{M_i} \sum_{k=1}^{M_i} \left| \vec{\varepsilon}_{1,k} \cdot \vec{r}_{ij} \right| \right) - 1 \right]}{\left[\exp(1) - 1 \right]}$$
(5.2)

donde $\vec{\varepsilon}_{1,k}$ es el autovector principal del tensor de difusión en el voxel k perteneciente a M_i y $\vec{\varepsilon}_{1,k} \cdot \vec{r}_{ij}$ representa el coseno del ángulo que forman ambos vectores. Z_i se calcula utilizando la condición $\sum_{i}^{L_i} P_{ij} = 1$.

El factor $\overline{P}_{ij} = Z_i P_{ij}$ se acerca más a 1 mientras más paralelo es \vec{r}_{ij} a los autovectores principales de los voxeles vecinos seleccionados, y tiende a cero cuando \vec{r}_{ij} es

mayormente perpendicular a estos. Por lo que \overline{P}_{ij} refleja, con valores entre 0 y 1, qué tan colineal puede ser la posible dirección *j* del camino, en el paso *i*, a las direcciones de las difusividades principales en los voxeles a los que puede dirigirse el camino.

Luego se construye la función de distribución $F_{ij} = \sum_{k=1}^{j} P_{ik}$. Se genera un número aleatorio α entre 0 y 1. De entre los L_i vectores se escoge el vector \vec{r}_{ij}^{α} de forma tal que α se encuentre entre $F_{i,j-1}$ y F_{ij} .

Cuando existen dos o más direcciones diferentes con altas probabilidades a seguir, lo cual ocurre cuando hay cruce de fibras o al separarse la 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 del algoritmo descrito, los caminos trazados representen a la mayor cantidad de trayectorias posibles a pesar de la incertidumbre implícita en los datos. Por supuesto, las trayectoria más repetidas serán aquellas más probables y por tanto las más parecidas a las fibras reales.

El vector escogido se premultiplica por el tensor de difusión en el punto del camino con el objetivo de reorientarlo hacia donde la difusión es mayor y posteriormente se normaliza:

$$\vec{d}_{i} = D_{i} \cdot \vec{r}_{ji}^{\alpha}$$

$$\vec{d}_{i} = \frac{\vec{d}_{i}}{\|\vec{d}_{i}\|}$$
(5.3)

Finalmente se extiende el camino al paso i+1, cuya nueva posición es:

$$\vec{\mathbf{q}}_{i+1} = \vec{\mathbf{q}}_i + \mu \cdot \vec{\mathbf{d}}_i, \qquad (5.4)$$

donde μ es el tamaño del paso de avance.

Se repite de la forma descrita el procedimiento hasta que el camino cumpla con alguna de las condiciones de parada, estas son: a) el arribo a alguna de las zonas de llegada, b) la superación de los límites del volumen de las imágenes, c) el arribo a un voxel donde el tensor de difusión es nulo, d) la llegada a un voxel donde la probabilidad de presencia de cierto tejido o sustancia es menor que cierto valor umbral y/o e) la

superación de un número de pasos máximo establecido según el largo que generalmente poseen las fibras nerviosas.

5.3. Resultados en Datos Simulados.

Con el objetivo de evaluar la eficacia del método propuesto para el cálculo de caminos probabilísticos de fibras nerviosas se generó un conjunto de datos que simulan varias de las configuraciones que suelen adoptar las fibras en la materia blanca al unir a las diferentes zonas cerebrales.

En todas la simulaciones realizadas (epígrafes 5.3.1, 5.3.2 y 5.3.3) los parámetros utilizados fueron: paso $\mu = 0.5v$ (*v* representa una de las dimensiones del voxel, el cual se considera cúbico), largo máximo de pasos admisible para cada camino 2.6*Lz* (siendo *Lz* la longitud en voxeles que existe entre las zonas de interés a conectar), $\beta = 60^{\circ}$, $\theta = 60^{\circ}$ y $L_i = 80$. A partir de cada punto semilla (voxel perteneciente a la zona de partida) se iniciaron 10 caminos.

En todas las figuras que se muestran el color de los autovectores de los tensores de difusión y de los caminos calculados se asigna según el código RGB, el cual se explica detalladamente en el capítulo 4.

5.3.1. Simulación de fibras paralelas.

Ante un conjunto de fibras paralelas en una región donde no existe cruce, doblez o abanicamiento de fibras, el medio posee propiedades altamente anisotrópicas debido a las restricciones que presenta el movimiento de las moléculas de agua en la dirección perpendicular a las fibras nerviosas. Como se menciona en el capítulo 2, en un medio altamente anisotrópico la forma geométrica del tensor de difusión es la de un elipsoide cuyo semieje principal es mucho mayor a los otros dos semiejes. En tal caso la dirección del autovector principal del tensor de difusión coincide con la dirección de las fibras nerviosas por el voxel.

En este estudio se han simulado los datos de difusión que corresponden a una distribución de fibras paralelas que van desde una zona a otra. Para ello se fijaron los tensores de difusión, de forma que las direcciones de sus autovectores principales fueran casi paralelas. El no paralelismo es consecuencia de adicionar un ruido gaussiano a los tensores cuyos autovectores principales estaban inicialmente paralelos, lo que se hizo para simular el ruido blanco inherente a la señal de resonancia magnética. Esta adición se traduce en la desviación aleatoria de la dirección de los autovectores de la dirección paralela a la fibra hipotética. Los ángulos de desviación se distribuyen según $N(0,\sigma)$ por lo que el ruido queda caracterizado por la desviación estándar σ . Para los tensores de difusión se establecieron los autovalores $\lambda_1 = 1.5$, $\lambda_2 = 0.285$ y $\lambda_3 = 0.285$.

En la figura 5.2. a) se muestran los autovectores principales de los tensores de difusión en un plano. Los puntos amarillos y blancos representan las zonas de interés, siendo la zona blanca aquella de la cual parten inicialmente los caminos y la zona amarilla a la cual deben llegar estos para ser registrados. En los voxeles donde no hay presencia de fibras los tensores son completamente aleatorios por lo que sus autovectores principales tienen direcciones completamente aleatorias.

En la figura 5.2. b) se muestran los caminos comunes entre las zonas de interés, utilizando el método descrito en el epígrafe 5.2 para los datos mostrados en la figura 5.2. a).

Aproximadamente el 48% de los caminos generados llegan a la zona amarilla debido a la naturaleza ruidosa de los datos, por lo que los caminos describen trayectorias muy parecidas a los caminos reales simulados. El máximo que debe llegar a la zona amarilla oscila alrededor del 50% de los caminos generados si se tiene en cuenta que inicialmente aproximadamente la mitad de estos sale de la zona blanca hacia donde se encuentra la zona amarilla.



Figura 5.2. a) Se muestran en un plano los autovectores principales de los tensores correspondientes a la simulación de un conjunto de fibras paralelas. Los puntos amarillos y blancos representan las zonas de interés, siendo la zona blanca aquella de la cual parten inicialmente los caminos y la zona amarilla a la cual deben llegar estos para ser registrados. b) Caminos comunes entre las zonas de interés, utilizando el método descrito en el epígrafe 5.2.

5.3.2. Simulación del cruce de fibras perpendiculares entre sí.

Se generaron los datos de difusión correspondientes a la simulación de un cruce (formando un ángulo de 90°) entre dos conjuntos de fibras paralelas (figura 5.4a). Para ello en la zona del cruce se crearon tensores de difusión con autovalores $\lambda_1 = 1.5$, $\lambda_2 = 1.5$ y $\lambda_3 = 0.285$, donde el tercer autovalor corresponde al autovector perpendicular al plano que contiene a ambas fibras. Por tanto, los autovectores correspondientes a λ_1 y λ_2 se hallan sobre dicho plano. Se le adicionó ruido gaussiano a cada tensor.

En la figura 5.3. a) se muestran los autovectores principales de los tensores de difusión en un plano. Los puntos amarillos y blancos representan las zonas de interés, siendo la zona blanca aquella de la cual parten inicialmente los caminos y las zonas amarillas a las cuales deben llegar estos para ser registrados. En la figura 5.3. b) se muestran los caminos comunes entre las zonas de interés, utilizando el método descrito en el epígrafe 5.2, para los datos mostrados en la figura 5.3. a). Aproximadamente el 39% de los caminos generados llegan a la zona amarilla que es paralela a la zona blanca, por lo que los caminos describen trayectorias muy parecidas a los caminos reales simulados. Aproximadamente el 9% de los caminos generados alcanza las otras dos zonas amarillas. Un 2% de los caminos salen de la zona blanca hacia la región intermedia entre las zonas y terminan en otros puntos debido a la naturaleza ruidosa de los datos. Estos últimos no son mostrados en las figuras 5.2 y 5.3 por no ser compartidos entre las zonas.

Se puede afirmar que los caminos obtenidos en este caso simulan bastante bien la trayectoria del conjunto de fibras paralelas perpendicular a la zona blanca (figura 5.4a). Sin embargo los tensores de la figura 5.3.a también pueden corresponder a configuraciones como las representadas en las figuras 5.4b y 5.4c. En tales casos los caminos obtenidos y mostrados en la figura 5.3.b no siguen, en su mayoría, las trayectorias de las fibras nerviosas, pero estas configuraciones son menos probables debido a la alta curvatura que presentan las fibras.



Figura 5.3. a) Se muestran en un plano los autovectores principales de los tensores correspondientes a la simulación de un cruce (formando un ángulo de 90⁰) entre dos conjuntos de fibras paralelas. Los puntos amarillos y blancos representan las zonas de interés, siendo la

zona blanca aquella de la cual parten inicialmente los caminos, y las zonas amarillas a la cuales deben llegar estos para ser registrados. b) Caminos comunes entre las zonas de interés, utilizando el método descrito en el epígrafe 5.2.



Figura 5.4. Posibles configuraciones de fibras nerviosas que corresponden a los datos de la Figura 5.3a. a) cruce perpendicular de dos conjuntos de fibras paralelas. b), c) otros casos menos probables debido a la alta curvatura de las fibras.

5.3.3. Influencia de algunos parámetros en la simulación.

Los caminos trazados pueden no seguir las trayectorias de las fibras nerviosas ^[46] debido a: ruido en los datos proveniente de las mediciones de las señales de resonancia magnética, imperfecciones en el modelo de trazado de caminos probabilísticos de fibras, efectos de volumen parcial, entre otras causas. Por ello se precisa analizar como dichos efectos hacen diferir los caminos trazados de la verdadera configuración de fibras entre las zonas.

En este epígrafe se presentan los resultados del análisis de la influencia del ruido en el trazado de caminos utilizando los tensores de difusión correspondientes a la simulación de un conjunto de fibras paralelas. El ruido gaussiano sólo se adiciona en una región intermedia entre las dos zonas de interés de longitud L_r. Las regiones sin ruido tienen una longitud fija, por lo que al aumentar L_r aumenta la longitud entre las zonas. Los parámetros de interés que caracterizan dicho sistema son: ancho del conjunto de fibras (a, téngase en cuenta que se utilizaron zonas cuadradas), L_r y la desviación estándar del ángulo de desviación de la dirección del autovector principal del tensor con respecto

a la dirección de las fibras paralelas simuladas, la cual caracteriza la magnitud del ruido. Ver figura 5.5.

En la figura 5.5. se ha situado la zona de ruido en el centro de las dos zonas de interés con $L_r = 3$ voxeles.



Figura 5.5. Se muestran en un plano los autovectores principales de los tensores que simulan un conjunto de fibras paralelas entre dos zonas de interés (puntos amarillos y blancos) luego de haber adicionado un ruido gaussiano ($\sigma = \frac{3}{18}\pi$) a los tensores pertenecientes a una región intermedia de largo L_r =7 voxeles.

La figura 5.6 muestra el comportamiento de los resultados utilizando el método de trazado de caminos descrito en el epígrafe 5.2 en los datos mostrados en la figura 5.5. El algoritmo se llevó a cabo para 6 anchos diferentes del conjunto fibras (a = 3, 5, 7, 9, 11, 13 voxeles). En cada caso, el número total de caminos que parten de

la zona blanca es igual al cuadrado del ancho de las zonas por la cantidad de caminos generados en cada voxel semilla: $N_0 = 10a^2$ (recuérdese que al inicio del epígrafe se especifica que de cada voxel semilla se generan 10 caminos).

N representa la relación entre la cantidad de caminos que llegaron a la zona destino (zona amarilla) y N_0 .

Todo el experimento se repitió 10 veces y se promediaron los valores de N para reducir los efectos aleatorios del proceso de trazado de los caminos, los cuales se evidencian incluso en las regiones donde no está presente el ruido.



Figura 5.6. Comportamiento de los resultados al variar el ruido en una región intermedia entre las dos zonas de largo igual a 3 voxeles. La simulación se realizó para distintos anchos (a) de las zonas de interés. N representa la relación entre la cantidad de caminos que llegaron a la zona amarilla y el número de caminos total generados para cada valor de área y ruido. Se ajustaron polinomios de orden 4 a los resultados de cada ancho.

Como puede observarse en la figura anterior, el comportamiento de N al variar el ruido en la región intermedia entre las dos zonas de interés no difiere mucho para los distintos anchos utilizados. Esto refleja una relación entre N y el ruido independiente de a. Además, se observa que a partir de $\sigma = \frac{11}{18}\pi$ N es muy cercano a cero. Esto refleja que el método presentado en la sección 5.2 es incapaz de trazar caminos entre dos zonas si éstos han de atravesar regiones con ruido caracterizado por $\sigma = \frac{11}{18}\pi$ en adelante.

Debe tenerse en cuenta que en el primer paso de propagación los caminos presentan dos sentidos posibles a seguir dada una misma dirección, por lo que para un número grande de caminos generados aproximadamente el 50 % del total se dirige hacia la zona de detección, es decir, hacia la zona amarilla.

En la figura 5.7 se muestra la dependencia de N con respecto a L_r. La simulación se realizó para distintos valores de ruido ($\sigma = 0, \frac{5}{18}\pi, \frac{10}{18}\pi$). Se utilizó a = 6 voxeles. La longitud máxima de los caminos depende proporcionalmente de L_r para garantizar que todos los caminos puedan ir de una zona a otra. El experimento se repitió 10 veces y se promediaron los valores de N.



Figura 5.7. Dependencia obtenida entre N y el largo de la región intermedia con ruido. La simulación se realizó para distintos valores de ruido. N representa la relación entre la cantidad de caminos que llegaron a la zona destino y el número de caminos total generados para cada valor de largo y ruido. L_r es la longitud de la región intermedia con ruido. Se ajustaron polinomios de orden 6 a los resultados para cada valor de ruido.

En la figura 5.7, para ausencia de ruido en la zona central, se observa un leve decrecimiento en el valor de N con el aumento de L_r . Obviamente no existe otra distinción entre una zona central con $L_r = 0$ y una con ruido nulo que el hecho de que la distancia entre las zonas de interés aumenta. Debido a la naturaleza aleatoria del método empleado es de suponer que con el aumento de dicha distancia más caminos han de perderse sin llegar a la zona de detección (zona amarilla) aún cuando la longitud máxima de los caminos generados aumenta con el aumento de L_r.

Para presencia de ruido la cantidad de caminos compartidos entre las zonas disminuye saturándose la dependencia para valores de L, mayores de 10 voxeles. Esto atestigua

la imposibilidad del método para determinar fibras comunes entre dos zonas si el ruido en la región intermedia se distribuye excesivamente a lo largo de ésta.

5.4. Resultados en Datos Reales.

Partiendo de un grupo de voxeles semillas pertenecientes a varias zonas de la corteza cerebral y el tálamo, a las que por comodidad se les llamará ZCT, se generaron caminos según el método descrito en el epígrafe 5.2. Entre los caminos generados fueron escogidos aquellos que unen directamente a las zonas de interés.

La definición espacial de 71 ZCT compuestas de materia gris se realizó a partir del Atlas Probabilístico MRI (PMA) producido por el Instituto Neurológico de Montreal^[47].

Antes de generar los caminos se creó una máscara constituida por el conjunto de voxeles del volumen por los que pueden pasar los caminos, de modo que cuando un camino llega a un voxel que no pertenece a la máscara se interrumpe su propagación. Para la confección de la máscara se utilizó el programa SPM99, con el cual se segmentó la imagen anatómica del sujeto para obtener las segmentaciones de materia gris, líquido cefalorraquídeo y materia blanca. Estas constituyen mapas de probabilidad de presencia del tejido o sustancia específica. Las segmentaciones fueron llevadas al espacio de la imagen b_o (correspondiente a la señal en ausencia de gradientes de difusión) utilizando la matriz de transformación resultante al coregistrar la imagen anatómica con la imagen b₀. De los cuatro casos posibles (materia blanca, materia gris, líquido cefalorraquídeo y ausencia de los tres anteriores) se clasificó cada voxel según el caso de mayor probabilidad. Fueron seleccionados, para la confección de la máscara, aquellos voxeles con materia blanca y materia gris. Tal procedimiento se hizo con la intención de que los caminos no atraviesen zonas en las cuales predomina el líquido cefalorraquídeo o haya ausencia de tejidos lo cual corresponde con el hecho de que las fibras nerviosas no se hallan presentes en dichos tejidos ^[7].

Durante el trazado de los caminos, además del empleo de la máscara, se impusieron otras dos condiciones de parada, estas son: la llegada del camino a alguna de las 70 ZCT restantes de materia gris o el arribo a un voxel en el cual el tensor de difusión es cero.

Se utilizaron los tensores de difusión estimados en el capítulo 4. Se seleccionaron 13 ZCT (Tabla 5.1) a partir de las cuales se generaron los caminos. A partir de cada punto semilla se iniciaron 200 caminos. Se consideró un paso $\mu = 0.5v$. El número máximo de pasos admisible para cada camino fue 500. Los otros parámetros utilizados fueron: $\beta = 60^{\circ}$, $\theta = 60^{\circ}$ y $L_i = 240$.

Los caminos comunes entre algunas zonas se representan en las figuras 5.6, 5.7 y 5.8. Dentro de los paréntesis se especifica el color con el que ha sido representada cada zona.

Zonas escogidas	
Z1-	Giro temporal superior izquierdo.
Z2-	Giro temporal superior derecho.
Z 3-	Tálamo izquierdo.
Z 4-	Tálamo derecho.
Z 5-	Polo occipital derecho.
Z 6-	Polo occipital izquierdo.
Z 7-	Giro frontal medio derecho.
Z 8-	Giro frontal medio izquierdo.
Z 9-	Giro frontal medial izquierdo.
Z 10-	Giro frontal medial derecho.
Z 11-	Giro parahipocampal izquierdo.
Z 12-	Giro medial occipitotemporal izquierdo.
Z 13-	Giro medial occipitotemporal derecho.

Tabla 5.1. Zonas escogidas para se generar caminos probabilísticos según el método descrito en el epígrafe 5.2.



Figura 5.6. Caminos entre: Polo occipital izquierdo (rojo) – Polo occipital derecho (amarillo). Las regiones de color azul oscuro y azul claro representan al tálamo izquierdo y al tálamo derecho respectivamente. Los tálamos se representan en virtud de establecer una referencia anatómica que ayude a entender la posición en el cerebro de cada punto de los caminos trazados.



Figura 5.7. Caminos entre: Giro temporal superior izquierdo (rojo)–Giro temporal superior derecho (amarillo), Giro frontal medial izquierdo (verde claro)–Giro frontal medial derecho (blanco). Los tálamos se representan en virtud de establecer una referencia anatómica que ayude a entender la posición en el cerebro de cada punto de los caminos trazados.



Figura 5.8. Caminos entre: Giro temporal superior izquierdo (verde oscuro)–Polo occipital izquierdo (rojo), Giro temporal superior derecho (gris oscuro)–Polo occipital derecho (amarillo), Tálamo izquierdo (azul oscuro)–Giro temporal superior izquierdo, Tálamo derecho (azul claro)–Giro temporal superior derecho, Polo occipital derecho.



Figura 5.9. Caminos entre: Tálamo izquierdo (azul oscuro)–Polo occipital izquierdo (rojo), Tálamo derecho (azul claro)–Polo occipital derecho (amarillo), Giro frontal medio izquierdo (verde claro)– Tálamo izquierdo, Giro frontal medio derecho (gris claro)–Tálamo derecho

5.5. Discusión.

En este capítulo se presentó un método probabilístico para realizar la estimación de los caminos que siguen las fibras nerviosas al unir las diferentes zonas cerebrales. Se escogió tal método ya que tanto las técnicas de propagación de líneas ^[16, 36, 37, 38] como los métodos de minimización de la energía ^[39, 40, 41], comentados brevemente en el epígrafe 5.1, arrojan finalmente una sola configuración de caminos. En el primer caso no se tiene en cuenta la incertidumbre implícita en los datos de difusión debido al ruido presente en la señal de resonancia magnética. Además, al emplear exclusivamente autovectores principales, se ignora la incertidumbre que posibles tensores aproximadamente isotrópicos pueden conferirle a la dirección de la fibra nerviosa. Aunque en el segundo caso se reducen los efectos ocasionados por el ruido, se emplea

una configuración de direcciones única desaprovechándose la información que puedan brindar las restantes configuraciones.

Cada camino posible que se pueda trazar entre una zona y otra corresponde a una determinada configuración de direcciones o tensores en cada voxel. A dicha configuración le corresponde una probabilidad según los datos de difusión y queda caracterizada por determinados parámetros que conforman el espacio de estado (por ejemplo ángulos que caracterizan las direcciones). Mediante el método probabilístico de trazado de caminos ^[12, 31, 42, 43, 44, 45] se obtienen mayormente los caminos que corresponden a las configuraciones más probables. Se tiene, entonces, una distribución de configuraciones que en su mayoría corresponden a la región del espacio de estado donde los valores de probabilidad son más elevados (masa de probabilidad). La estadística involucrada en dichos resultados arroja más información que la determinista contenida en un solo camino: se pueden obtener algunos caminos notables como el camino más probable, el camino medio, etc. Además se pueden definir medidas probabilísticas como la probabilidad de conexión entre las zonas según se explica en el capítulo seis.

Para hacer avanzar al camino en cada punto, P. Hagmann^[43] escoge una dirección con una probabilidad que es función solamente del tensor de difusión (de forma que la dirección a lo largo del autovector principal es la más probable) y no explícitamente de la información contenida en los voxeles vecinos. Esto da como consecuencia un alto valor del hipervolumen de la masa de probabilidad en el espacio de estado y por tanto que los caminos sean muy diferentes entre sí y de alta curvatura. La distribución, como función de los parámetros del espacio de estado, de cualquier medida probabilística o camino notable al efectuar varias veces el algoritmo (véanse los métodos de *bootstrap* ^[48]) tendrá una desviación cuadrática media elevada. Además, la probabilidad de que un camino que parte de un punto determinado alcance otro, incluso si entre ambos puntos existe una fibra, es muy pequeña o cero cuando ambos puntos se encuentran alejados entre sí. Esto último se evidencia claramente si gráficamente se imagina que el camino trazado tiene grandes posibilidades de desviarse de la trayectoria de la fibra que supuestamente está describiendo.

Las deficiencias del método anterior sugiere el uso de la información, que en cada punto del camino trazado, poseen los voxeles más cercanos acerca de la distribución de fibras en esa zona. En el método conocido como *etiquetado estocástico,* de Tench y Morgan

^[42], en cada punto se escogen varios vectores aleatorios y a cada uno se le asigna una probabilidad que es función de su relación con el tensor de difusión en el punto y de su coherencia direccional con los autovectores principales de los 26 voxeles vecinos más cercanos. Luego se determina el vector esperado de dicha distribución ^[15]. Aunque se utiliza la información de los voxeles vecinos, no se eliminan aquellos vecinos a los que no debe ir el camino, por lo cual puede existir una alta influencia de voxeles por los que pasan fibras en otras direcciones. Además, la determinación de un vector promedio implica que al incrementarse el número de vectores inicialmente escogidos el vector esperado tiende a un vector fijo y el método se comporta de forma determinista.

En dos los métodos anteriores, la probabilidad de cada configuración depende de los datos según ciertas funciones impuestas: usualmente se escoge que la dirección más probable en cada voxel coincida con la dirección del autovector principal. Aunque en el *etiquetado estocástico* se emplea claramente la información que brindan los vecinos, en el método de Hagmann aparece de forma encubierta la influencia de los mismos al restringirse la curvatura del camino, lo cual se logra en el algoritmo de trazado de camino cuando se impone que la dirección a seguir es la combinación lineal de la dirección escogida con la del paso anterior. Esto contribuye a la forma impuesta de la función escogida para definir la probabilidad de cada configuración. Evitando tales imposiciones, Tim Behrens se valió de la teoría bayesiana, apoyándose en la estimación a través de algoritmos basados en las Cadenas de Markov de Montecarlo, para determinar las distribuciones de probabilidad de los parámetros del espacio de estado ^[31]. Método que es muy costoso computacionalmente.

En este trabajo se sigue la idea de Hagmann al construir la probabilidad de las configuraciones. Sin embargo, dicha probabilidad se mejora al introducir en su construcción la información que poseen los voxeles vecinos a cada punto. Esto se evidencia al escoger, en cada paso del camino que se traza, un conjunto de vectores aleatorios cuya probabilidad depende de que tan colineales sean con los autovectores del los voxeles en el entorno ξ (véase ecuación 5.2). En este método, a diferencia del *etiquetado estocástico*, mientras mayor es el número de vectores aleatorios escogidos mejor es el resultado ya que no se busca el vector esperado sino que se selecciona uno de ellos atendiendo a su probabilidad. El hecho de que el ángulo β , para pasos mayores que uno, se defina tal como muestra la figura 5.1 evita que el camino sea

influenciado por voxeles donde hay fibras en otras direcciones. La restricción de curvatura se impone directamente al fijar el ángulo θ .

Los métodos mencionados anteriormente, incluyendo al empleado en esta tesis, pudieran ser mejorados si se utilizaran modelos que detectaran varias direcciones preferenciales en cada voxel, como por ejemplo el modelo del Multitensor (véase epígrafe 4.2). Es conocido que [49] el modelo del tensor de difusión no es válido para describir voxeles donde haya más de dos grupos de fibras con diferentes orientaciones. Parker y Alexander clasificaron cada voxel del cerebro en simples y múltiples mediante el desarrollo de la señal en armónicos esféricos. Luego ajustaron la señal de resonancia al modelo del tensor y del multitensor en los voxeles simples y múltiples respectivamente, y definieron funciones de probabilidad que dependen de los tensores calculados de forma tal que las direcciones paralelas a los autovectores principales tengan máxima probabilidad ^[50, 51]. La desviación cuadrática media de tales distribuciones alrededor de los autovectores principales es inversamente proporcional a la anisotropía fraccional de los tensores según demostró Derek Jones^[52]. Jones determinó que para voxeles con tensores con baja anisotropía la incertidumbre debido al ruido en la señal es mayor. Esto provoca que el camino trazado tenga una mayor incertidumbre para avanzar cuando pasa por un voxel con baja anisotropía.

Cada método utiliza una función de distribución en el voxel para orientar los caminos mientras estos son trazados: Hagmann ^[43] utiliza básicamente la información del tensor de difusión, otros utilizan distribuciones que dependen del autovector principal y los vecinos (etiquetado estocástico y el método presentado en este trabajo) y Parker ^[50, 51] generaliza el modelo al caso multitensorial. Pero en todos estos casos la Función de Distribución Orientacional de las Fibras (conocida del inglés como *fiber* ODF) es dependiente del modelo escogido. David Tuch ^[12] define una ODF que no depende del modelo y que es calculada según la técnica denominada Imágenes Espectrales de Difusión. Tal método arroja muy buenos resultados pero suele ser poco factible clínicamente al requerir a) tiempos elevados de adquisición de las imágenes de resonancia magnética debido al gran número de gradientes de difusión que utiliza (~ 500) y b) un alto valor de *b*, es decir, gradientes de alta magnitud.

En los subepígrafes 5.3.1, 5.3.2 y 5.3.3 se expone un análisis acerca del comportamiento de los resultados al aplicar el método de trazado de caminos descrito en 5.2 a datos correspondientes a diferentes configuraciones de fibras. La figura 5.6

muestra la relación entre la cantidad de caminos que alcanzan la zona de detección y el ruido para diferentes anchos de las zonas de interés. Se comprueba que tal relación es independiente del ancho utilizado, por lo que para las pruebas posteriores se fija su valor (a = 6 voxeles). A partir de determinados valores umbrales de la magnitud del ruido ($\sigma = \frac{11}{18}\pi$) y de la longitud de la región con ruido ($L_z = 8$ voxeles), el método es incapaz de trazar caminos que conecten ambas zonas como bien muestran las figuras 5.6 y 5.7.

La naturaleza antipodal de los datos de difusión permite que los datos mostrados en la figura 5.3 correspondan a las configuraciones de fibras expuestas en la figura 5.4. Existen numerosas configuraciones más que arrojarían estos datos, sólo se presentan tres pues cualquier otra puede ser imaginada a partir de la disposición que las fibras presentan en éstas. Se ha asumido que el algoritmo responde a la configuración de la figura 5.4.a) dado que es la más probable por la baja curvatura de las fibras. Es por esto que se puede afirmar que los caminos reproducen la trayectoria de las fibras satisfactoriamente según se muestra en la figura 5.3 b).

En el epígrafe 5.4 se aplicó el método de trazado de caminos probabilistas a datos reales. Dichos datos consisten en los tensores de difusión calculados en el epígrafe 4.4. Para eliminar los voxeles donde hay presencia de líquido cefalorraquídeo y ausencia de tejido se construyó una máscara a partir de las segmentaciones de las diferentes sustancias y tejidos, que reflejan la probabilidad de presencia de cada sustancia en los voxeles del volumen cerebral. El algoritmo de trazado de caminos pudiera basarse en tal información probabilística sobre los tejidos, o sea, la probabilidad de avance hacia un voxel determinado pudiera depender, por ejemplo, del valor de probabilidad de sustancia blanca en el mismo.

Las figuras 5.6, 5.7, 5.8 y 5.9 muestran los caminos calculados entre determinadas ZCT. En el caso de los caminos que llegan o parten del tálamo (figuras 5.8 y 5.9), estos pueden representar las trayectorias de las fibras nerviosas que unen a los núcleos talámicos con otras zonas de la corteza cerebral, de estas conexiones algunas pueden ser ^[53]: a) eferentes (salida de fibras nerviosas) a partir del núcleo geniculado lateral hacia la corteza visual en el lóbulo occipital; b) eferencia desde el núcleo geniculado medial hacia la corteza del tercio medio del giro temporal superior en el labio inferior de la fisura lateral y c) eferencia a partir del núcleo ventral anterior hacia la corteza frontal

motora y promotora. Fibras que van desde un hemisferio a otro conformando el cuerpo calloso son representadas por varios de los caminos mostrados en las figuras 5.6, 5.7 y 5.8, estas conectan a los polos occipitales, a los giros frontales mediales y a los giros temporales superiores.

Capítulo 6

Determinación de una medida de Conectividad anatómica cerebral.

6.1. Introducción

Las fibras nerviosas se forman en la materia blanca por la agrupación de axones mielinizados. Los axones constituyen las prolongaciones de las células nerviosas cuyo soma o cuerpo principal se halla presente en la sustancia gris, y se encargan de transportar la información procesada en las diferentes zonas de la corteza cerebral y el tálamo, haciendo posible la interrelación entre los principales centros de procesamiento de la información. Es posible considerar que la conexión anatómica entre dos zonas de la corteza es directamente proporcional a dos cantidades: número de fibras nerviosas que comparten, y área de la sección transversal de cada fibra. Lo anterior ayuda, intuitivamente, a definir medidas de conectividad anatómica con las cuales se pueden caracterizar las conexiones cortico-cortico y tálamo-corticales. Cualquier anomalía en tales conexiones evidencia la presencia de desórdenes neurológicos posiblemente vinculados a enfermedades como la esquizofrenia, el síndrome de Alzheimer o la dislexia.

Se especula que los caminos probabilísticos trazados basándose en la información que brindan los datos de difusión pudieran reflejar qué tan conectadas están dos zonas específicas. En trabajos anteriores se ha utilizado como probabilidad de conexión de un punto *R* con uno *P* la cantidad de caminos probabilísticos de salen de *P* y llegan a *R* dividido entre la cantidad de caminos generados en $P^{[31, 43, 45, 51]}$. David Tuch define la probabilidad de conexión entre dos puntos como la probabilidad del camino más probable entre ambos puntos ^[12]. Estas medidas de probabilidad de conexión entre puntos se pueden generalizar a dos zonas *A* y *B* de igual manera.

Sin embargo, tales medidas de probabilidad de conexión no caracterizan la fuerza de conexión, o dicho de otra manera, la cantidad de fibras reales que comparten las zonas. Esto último se argumenta intuitivamente mediante un ejemplo hipotético: sean dos zonas (considérense planas y paralelas entre sí) A y B. Si se supone que existe un número F_0 de fibras nerviosas entre ambas zonas se puede considerar que la fuerza de conexión anatómica es proporcional a F_0 . Los autovectores principales de los tensores de difusión en la región intermedia están orientados aproximadamente en la dirección normal a los planos que contienen a A y B (Véase la figura 5.2). La figura 5.7

evidencia que, para un ruido constante, con el aumento de la distancia entre las zonas la cantidad de caminos trazados desde de la zona *A* hasta la zona *B* diminuye, por lo que la probabilidad de conexión entre ellas disminuye a pesar de que la fuerza de conexión permanece constante.

En este trabajo se pretende definir por primera vez una medida de conectividad que caracterice la fuerza de conexión entre dos zonas del cerebro como no lo hacen las medidas de probabilidad de conexión anteriormente mencionadas. Para esto se propone utilizar la información anatómica que brindan los caminos probabilísticos calculados en el capítulo seis y de los cuales se muestran algunos ejemplos en las figuras 5.6, 5.7, 5.8 y 5.9. Dicha información es limitada ya que los caminos trazados no siguen exactamente las trayectorias de las fibras nerviosas. Además, la naturaleza antipodal de los datos de difusión, es decir, el hecho de que la señal sea igual para los gradientes $\vec{g}(t)$ y $-\vec{g}(t)$, debido a la simetría central de las magnitudes macroscópicas que caracterizan al movimiento browniano, hace que los caminos trazados carezcan de un sentido preferencial, y es conocido que la conectividad anatómica entre *A* y *B* depende del sentido en que se tome ^[54]. La medida de conectividad anatómica entre 6.3).

6.2. Definición de una medida de conectividad anatómica.

Para la definición de una medida que refleje cuan conectadas se encuentran dos zonas del cerebro se harán algunas suposiciones sobre las fibras nerviosas que lamentablemente simplificarán las nociones sobre la anatomía cerebral ^[55]:

- 1. Las fibras nerviosas que no se dividen poseen un área de sección transversal constante a lo largo de toda su trayectoria.
- Las fibras nerviosas que se dividen lo hacen de forma tal que la suma de las áreas de las secciones transversales de las prolongaciones resultantes es igual al área de la sección transversal antes de la división.

Esto da como resultado que las sumas de las áreas de las secciones transversales de todas las fibras que unen dos zonas del cerebro tomadas en las zonas son iguales (figura 6.1).



Figura 6.1. Esquema hipotético que muestra las fibras que conectan dos zonas. Se impone que las sumas de las áreas de las secciones transversales de las fibras tomadas en las zonas son iguales.

Atendiendo a lo mencionado en el epígrafe anterior, se considera que la conexión anatómica entre dos zonas de la materia gris es directamente proporcional a dos cantidades: número de fibras nerviosas que comparten, y área de la sección transversal de cada fibra. Se deduce entonces que la conectividad anatómica entre dos zonas es proporcional al área que ocupan sobre sus superficies las fibras nerviosas que las unen. Si $F_{X \to Y}$ es la cantidad de fibras nerviosas que parten de la zona X hacia la zona Y, y $A_j^{X \to Y}$ es el área que ocupa sobre la zona X la fibra nerviosa j, puede definirse la conectividad anatómica entre la zona A y la zona B como:

$$C_{A-B} = \sum_{j=1}^{F_{A \to B}} A_j^{A \to B} = \sum_{j=1}^{F_{B \to A}} A_j^{B \to A}$$
(6.1)

En el epígrafe anterior se generaron caminos probabilísticos entre diferentes zonas de la materia gris. Para cada voxel se generaron 200 caminos. Algunas combinaciones de dos zonas presentan un número grande de caminos comunes en comparación con otras: los caminos comunes entre el tálamo derecho y el izquierdo fueron 727, mientras entre el polo occipital derecho e izquierdo fueron 78 (figura 6.2). Sin embargo, la cantidad de fibras nerviosas que comparten sendos pares de zonas no difieren tan significativamente. Esto sucede porque la probabilidad de que un camino salga de una zona y llegue a otra muy cercana es alta siempre y cuando los datos de difusión y la máscara empleada lo permitan. La probabilidad de conexión en estos casos no expresa

la verdadera fuerza de conexión. Sin embargo, si se asume que la cantidad de voxeles pertenecientes a las zonas que se involucran en tal conexión, es decir, que pertenecen a los caminos que conectan a las zonas, es directamente proporcional al área de la sección transversal del conjunto formado por los caminos generados, y que éstos siguen aproximadamente las trayectorias de las fibras nerviosas, entonces, según lo expuesto en la figura 6.1 y la expresión 6.1 se puede utilizar dicha cantidad como una medida para cuantificar la fuerza de conexión entre las zonas. La figura 6.2 ilustra el razonamiento anterior: el área de la sección transversal del volumen definido por los caminos entre el tálamo derecho y el izquierdo (S_{tal}) está en el orden de magnitud de aquella correspondiente al volumen definido por los caminos que conectan el polo occipital derecho con el izquierdo (S_{occ}).



Figura 6.2. Caminos que conectan el polo occipital derecho con el polo occipital izquierdo y el tálamo derecho con el izquierdo. S_{occ} representa aproximadamente la sección transversal de los caminos en los voxeles situados en los polos occipitales. Nótese que S_{occ} es diferente en cada polo occipital debido a la no simetría de los resultados consecuencia del carácter aleatorio del

método de trazado de caminos. Esto último justifica la definición 6.2. S_{tal} representa aproximadamente la sección transversal de los caminos en los voxeles situados en los talamos derecho e izquierdo. En realidad existen dos valores de S_{tal} para cada tálamo, pero sólo se ha dibujado una sola área en virtud evitar confusiones visuales innecesarias.

En este estudio se define como medida de conectividad anatómica entre las zonas *A* y *B*:

$$\widehat{C}_{A-B} = \frac{N_A + N_B}{2} \tag{6.2}$$

 N_A y N_B son la cantidad de voxeles pertenecientes a las zonas A y B respectivamente involucrados en la conexión a través de caminos probabilísticos. La cantidad de voxeles en A no es necesariamente igual que en B por lo que se toma la media aritmética. Momentáneamente al plantear la expresión 6.2 se ha considerado que todos los caminos que unen a A y B representan trayectorias reales de fibras nerviosas. Sin embargo, ya que los caminos no representan las trayectorias reales de los axones, antes de definir completamente una medida de conectividad anatómica, a cada camino calculado se le asigna un coeficiente o índice de validez que refleja, de acuerdo a los datos locales de la difusión, la posibilidad de que el camino represente la trayectoria de fibras nerviosas.

Para el camino *i* con número de puntos M_i , el índice de validez IV_i se define:

$$IV_{i} = \left(\prod_{k=1}^{M_{i}} \frac{\vec{\Omega}_{k}^{T} D_{k} \vec{\Omega}_{k}}{\vec{\varepsilon}_{1,k}^{T} D_{k} \vec{\varepsilon}_{1,k}}\right)^{\frac{1}{M_{i}}} = \left(\prod_{k=1}^{M_{i}} \frac{\vec{\Omega}_{k}^{T} D_{k} \vec{\Omega}_{k}}{\lambda_{1,k}}\right)^{\frac{1}{M_{i}}}$$
(6.3)

donde $\vec{\Omega}_k$ es la dirección en que avanzó el camino al dar el paso k. D_k es el tensor de difusión en esa posición y $\vec{\varepsilon}_{1,k}$ es su autovector principal.

La magnitud de $\vec{r}_k^T D_k \vec{r}_k$ equivale al coeficiente de difusión aparente en la dirección \vec{r}_k del voxel correspondiente al punto *k*, por lo que la expresión:

$$\frac{\bar{\Omega}_{k}^{T} D_{k} \bar{\Omega}_{k}}{\bar{\varepsilon}_{1k}^{T} D_{k} \bar{\varepsilon}_{1k}}$$
(6.4)

representa la relación entre el coeficiente de difusión aparente en la dirección del desplazamiento $\vec{\Omega}_k$ y la difusividad máxima $\lambda_{i,k}$. 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 6.4 refleja

cuan similar es la dirección del camino a la dirección media de las fibras en el punto k, 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

$$\left[\left(\prod_{k=1}^{M_{i}} \frac{\lambda_{3,k}}{\lambda_{1,k}} \right)^{\frac{1}{M_{i}}}, 1 \right]$$
 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_i , más alejado estará el camino *i* de la trayectoria real que presentan las fibras nerviosas.

Entre todos los caminos calculados que unen a los voxeles P y R pertenecientes a las zonas A y B respectivamente el camino de mayores posibilidades de representar las trayectorias de las fibras nerviosas que unen a estos dos puntos es el que posee mayor índice de validez. Por tal razón cuando dos puntos físicos, o voxeles, de zonas distintas sean unidos por varios caminos, se considerará que estos sólo están unidos por el camino que posee mayor índice de validez.

Asumiendo esto se puede redefinir la medida de conectividad presentada en 6.2 mediante el siguiente análisis que se presenta a continuación:

Si un voxel P_i , $i = 1,...,N_A$, de la zona A sólo está conectado a un voxel R_j , $j = 1,...,N_B$, de la zona B se le asigna un peso $(W_i, i = 1,...,N_A)$ igual al índice de validez del camino que los conecta. Si P_i se halla conectado a varios voxeles de la zona B $(R_{j_i(i)}, R_{j_2(i)}, ..., R_{j_n(i)})$, donde $j_k(i)$, k = 1,...,n, es el conjunto de subíndices que denotan a los voxeles de B que se conectan a P_i) su peso es igual a la suma de los índices de validez de los caminos que lo conectan con estos puntos, es decir: $W_i = \sum_{j_k(i)} IV_{i,j_k(i)}$. $IV_{i,j_k(i)}$ es el índice de validez del camino que conecta el punto P_i de la zona A con el punto $R_{j_k(i)}$ de la zona B.

Puede modificarse entonces la cantidad N_A en la ecuación 6.2 de la forma:

$$N_{A}^{\text{mod}} = \sum_{i=1}^{N_{A}} W_{i} = \sum_{i=1}^{N_{A}} \sum_{j_{k}(i)} I V_{i,j_{k}(i)}$$
(6.5)

Y asimismo:

$$N_B^{\text{mod}} = \sum_{j=1}^{N_B} W_j = \sum_{j=1}^{N_B} \sum_{i_k(j)} I V_{j,i_k(j)}$$
(6.6)

A partir de lo cual se rescribe la expresión 6.2:

$$\widehat{C}_{A-B} = \frac{N_{A}^{\text{mod}} + N_{B}^{\text{mod}}}{2} = \frac{\sum_{i \in A} \sum_{j \in S_{i}} IV_{ij} + \sum_{i \in B} \sum_{j \in S_{i}} IV_{ij}}{2}$$
(6.7)

Simplificando 6.7:

$$\widehat{C}_{A-B} = \sum_{n=1}^{N} I V_n \tag{6.8}$$

donde *N* es la cantidad de caminos que conectan puntos entre las zonas *A* y *B*. IV_n es el índice de validez del camino *n*. Recuérdese que estos *N* caminos son aquellos que tienen mayor índice de validez de entre los que conectan a dos voxeles de las zonas consideradas.

7.2. Resultados en Datos Reales.

Con el fin de obtener medidas de conectividad anatómica cerebral se utilizaron los caminos calculados en el epígrafe 5.4 entre 13 zonas de la corteza cerebral y el tálamo (ZCT). Las ZCT escogidas se muestran nuevamente en la tabla 6.1. Algunos de los caminos calculados se representan en las figuras 5.6, 5.7 y 5.8.

Zonas escogidas	
Z1-	Giro temporal superior izquierdo.
Z2-	Giro temporal superior derecho.
Z 3-	Tálamo izquierdo.
Z 4-	Tálamo derecho.
Z 5-	Polo occipital derecho.
Z 6-	Polo occipital izquierdo.
Z 7-	Giro frontal medio derecho.
Z 8-	Giro frontal medio izquierdo.
Z 9-	Giro frontal medial izquierdo.
Z 10-	Giro frontal medial derecho.
Z 11-	Giro parahipocampal izquierdo.
Z 12-	Giro medial occipitotemporal izquierdo.
Z 13-	Giro medial occipitotemporal derecho.

Tabla 6.1. Zonas escogidas para determinar la conectividad anatómica

Se creó una matriz, denominada matriz de conectividad anatómica, en la cual se ordenaron las 78 posibles combinaciones de dos zonas distintas a partir de las 13 ZCT inicialmente escogidas. Luego se le asignó a cada combinación su respectivo valor de conectividad, obtenido al emplear la expresión 6.3 para los caminos probabilísticos que unen a las dos zonas de cada combinación. La figura 6.2 representa la matriz de conectividad, cuyos elementos fueron normalizados al dividir por el máximo valor.



Figura 6.3. Matriz de conectividad anatómica directa entre 13 zonas de la corteza cerebral y el tálamo. Los elementos de la matriz fueron normalizados al dividir por el máximo valor.

7.3. Discusión.

¿Qué es la conectividad anatómica cerebral?

Recientemente, luego de llevarse a cabo numerosos estudios post mortem sobre la conectividad anatómica cerebral [56, 57, 58, 59] en los cuales se han utilizado diferentes definiciones de conectividad, se han hecho intentos de caracterizar la conectividad anatómica in vivo utilizando la información que brindan los datos de difusión del agua en el cerebro. Dicha caracterización lleva consigo las limitaciones propias de tal información lo cual obliga al investigador en ocasiones a simplificar la realidad anatómica. En este capítulo se asume que la conectividad anatómica entre dos zonas del cerebro queda cuantificada por la cantidad de fibras nerviosas que las conectan. Ha de tenerse en cuenta que cada fibra nerviosa constituye un conjunto de axones mielinizados paralelos entre sí. Es por esto que la conectividad anatómica cerebral depende también de la cantidad de axones que forman una fibra nerviosa, lo cual determina el ancho de la misma. Aunque en este trabajo no se ha hecho, se propone tener en cuenta la cantidad de mielina en los axones, si se considera que axones altamente mielinizados favorecen más el transporte de la información que aquellos poco mielinizados. Una manera de cuantificar la cantidad de mielina y el grado de agrupamiento de los axones de una fibra nerviosa puede ser a través de la anisotropía fraccional de los tensores de difusión y el índice de tortuosidad en los voxeles por donde pasa la fibra.

¿Es posible definir una medida de conectividad anatómica cerebral *in vivo*?, ¿Probabilidad o Fuerza de conexión?

En la literatura se pueden encontrar numerosas definiciones de medidas que cuantifican la conectividad anatómica cerebral *in vivo* a partir de los datos de difusión ^[12, 31, 43, 45, 51]. La más aceptada es la medida de probabilidad de conexión entre dos puntos del cerebro la cual se puede generalizar a dos zonas del mismo. Sin embargo, tales medidas no cuantifican la cantidad ni el ancho de fibras nerviosas que unen y caracterizan la verdadera fuerza de conexión entre las zonas. Las fibras nerviosas constituyen un volumen determinado por la cantidad, ancho y largo que presentan. En este trabajo se asume que la sección transversal de tal volumen permanece constante en el trayecto de una zona a otra (lo cual constituye una simplificación, ya que: aunque los axones transportan la información entre las diferentes zonas de materia gris, las neuronas no reciben esta información directamente a través de los axones sino a través
de ciertas ramificaciones más finas denominadas dentritas, esto y el hecho de que los axones no tienen necesariamente que mantener la misma sección transversal en todos sus puntos ^[55] de la región intermedia a las zonas, ocasiona que el volumen de las fibras que unen dos zonas no presente en realidad una sección transversal constante). La figura 6.1 ilustra tal suposición. Basada en la misma, la expresión 6.2 constituye una medida de conectividad anatómica cerebral. Tal expresión se puede evaluar numéricamente según 6.8. En éste capítulo se evalúa 6.8 utilizando los datos obtenidos en los capítulos 4 y 5.

Los caminos calculados a partir de los datos de difusión no siempre presentan la trayectoria de las fibras nerviosas. La definición de un índice de validez (expresión 6.3) permite conocer de acuerdo a los datos locales de la difusión la posibilidad de que un camino represente la trayectoria de fibras nerviosas. Este índice depende de la dirección seguida por dicho camino en cada uno de sus puntos, y se define a partir de una media geométrica. Con anterioridad a este estudio, P. Hagmann definió un índice de validez ^[43] aplicando la media aritmética a los valores del numerador de la expresión 6.4 a lo largo de todo el camino, pero la media aritmética, a diferencia de la media geométrica, no refleja en realidad si el camino toma en alguno de sus puntos una dirección altamente errónea, pues sólo halla un equilibrio entre todos los valores.

En la figura 6.3 se observa la alta dispersión de los valores diferentes de cero en la matriz de conectividad, se cree que esto es debido a que la disposición de las estructuras y sus conexiones se optimiza según cierto criterio biológico; por ejemplo, la conectividad entre el tálamo derecho y el polo occipital derecho es notable en comparación con la del tálamo izquierdo y el polo occipital derecho, quizás la conexión entre estos últimos se realice indirectamente a través de la conexión entre los tálamos con el objetivo de minimizar el volumen de axones. Las conexiones entre los tálamos, o entre otras estructuras muy cercanas entre sí, son ligeramente mayores de lo que intuitivamente han de ser en comparación con aquellas entre las estructuras más alejadas entre sí. Esto es debido a que la definición de conectividad utilizada no escapa al carácter probabilístico y a las limitaciones inherentes al método de trazado de camino empleado.

67

Parte IV Conclusiones y Recomendaciones

Capítulo 7 Conclusiones

En este trabajo se definieron y determinaron medidas de Conectividad Anatómica entre las diferentes zonas de la corteza cerebral y el tálamo partiendo de Neuroimágenes de la difusión del agua.

Primeramente se calcularon los tensores de difusión del agua pertenecientes al volumen cerebral de un sujeto normal. Los procedimientos, métodos y materiales utilizados son expuestos en el capítulo 4. A continuación se desarrolló un método para calcular caminos probabilísticos que representen la trayectoria de las fibras nerviosas que unen a las diferentes zonas de la materia gris. Con el objetivo de evaluar la eficacia de este método se crearon un conjunto de datos que simulan varias de las configuraciones que suelen adoptar las fibras en la materia blanca, y se realizaron estudios sobre la influencia de algunos de los parámetros que caracterizan a dichas configuraciones, estos son: ancho del conjunto de fibras, largo de la región en la cual se simula la presencia del ruido proveniente de la señal de resonancia y la magnitud de este ruido. Se comprobó que la fracción del total de caminos generados que alcanza la zona de detección es independiente del ancho de la misma, y que a medida que aumenta la presencia del ruido la cantidad de caminos compartidos entre las zonas de interés disminuye, saturándose la dependencia entre los caminos que llegan y los caminos generados para valores mayores de 10 voxeles con ruido gaussiano de varianza $\sigma = \frac{11}{18}\pi$, lo cual atestigua la imposibilidad del método para determinar fibras comunes entre dos zonas si el ruido en la región intermedia se distribuye excesivamente a lo largo de ésta.

Posteriormente, partiendo de un grupo de voxeles semillas pertenecientes a 13 zonas de la corteza cerebral y el tálamo, y empleando los tensores de difusión calculados con anterioridad, se generaron caminos según el método desarrollado y se escogieron aquellos caminos que unen directamente a las zonas utilizadas. Antes de generar los caminos se creó una máscara a partir de las segmentaciones de las diferentes sustancias y tejidos, con la intención de que los caminos no atraviesen zonas en las cuales predomina el líquido cefalorraquídeo o haya ausencia de tejidos.

69

Finalmente se definió y calculó por primera vez una medida de conectividad que caracteriza la fuerza de conexión entre dos zonas del cerebro como no lo hacen las medidas de probabilidad de conexión definidas en otros estudios. Para esto se propuso utilizar la información anatómica que brindan los caminos probabilísticos calculados en el capítulo seis, de manera que se cuantifique el área que ocupan dichos caminos sobre las superficies de las zonas de interés. Tal información es limitada ya que los caminos trazados no siguen exactamente las trayectorias de las fibras nerviosas, no obstante, para disminuir esta limitación se introduce un índice de validez que refleja, de acuerdo a los datos locales de la difusión, la posibilidad de que el camino represente la trayectoria de las fibras nerviosas. Luego se creó una matriz, denominada matriz de conectividad anatómica, en la cual se ordenaron las 78 posibles combinaciones de dos zonas distintas a partir de las 13 zonas de la corteza cerebral y el tálamo inicialmente escogidas. A cada combinación de dos zonas se le asignó su respectiva medida de conectividad obtenida a partir de la definición anteriormente hecha y de los caminos probabilísticos que unen a estas zonas. Cualquier anomalía en tales conexiones evidencia la presencia de desórdenes neurológicos posiblemente vinculados a enfermedades como la esquizofrenia, el síndrome de Alzheimer o la dislexia, por lo que un estudio de las diferencias entre sujetos normales y patológicos permitiría diagnosticar y evaluar dichas enfermedades.

Capítulo 8 Recomendaciones

Se recomienda para estudios posteriores:

Mejorar el método de trazados de caminos probabilísticos. Sugerencias: a) emplear otras Funciones de Distribución Orientacional de fibras (*fiber* ODFs), estas pueden ser las obtenidas a partir de: modelo del multitensor de difusión, Imágenes Espectrales de Difusión, Tensores de difusión de rango mayor que dos, teoría bayesiana y Cadenas de Markov de Montecarlo para múltiples fibras dentro del voxel; b) Usar interpolación de los datos de difusión en cada paso del camino; c) Utilizar el carácter probabilístico de las segmentaciones de los diferentes tejidos al decidir en cada paso la dirección a seguir y el criterio de parada.

Mejorar la medida de conectividad anatómica. Sugerencias: a) se puede tener en cuenta no sólo la sección transversal en las zonas de interés del volumen que forman las fibras que las conectan sino además la sección transversal en la región intermedia; o b) se puede emplear la información que brindan las segmentaciones de materia blanca como información adicional sobre tal volumen.

Obtener medidas de conectividad anatómica cerebral entre las 71 zonas de materia gris de múltiples sujetos (normales y patológicos), y analizar las diferencias estadísticas que puedan contribuir al diagnóstico y a la evaluación de enfermedades neurológicas.

Referencias:

- Armitage P.A., Bastin M.E., Marshall I., Wardlaw J.M., Cannon J. Diffusion anisotropy measurements in ischaemic stroke of the human brain. Mag. Res. Materials Biol., Phys. Med., 6, 28–36, 1998.
- Horsfield M. A. y Jones D. Applications of Diffusion Weighted and Diffusion Tensor MRI to White Matter Diseases - A Review. NMR Biomed., 15, 570–577, 2002.
- Rose, S. E., Chen F., Chalk J. B., Zelaya F. O., Strugnell W. E., Benson M., Semple J. y Doddrell D. M. Loss of Connectivity In Alzheimer's Disease: An Evaluation of White Matter Tract Integrity with Colour Coded MR Diffusion Tensor Imaging. J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 69, 528–530, 2000.
- Haruo Hanyu, Tetsuichi Asano, Hirofumi Sakurai, Yukari Imon, Toshihiko Iwamoto, Masaru Takasaki, Hiroaki Shindo y Kimihiko Abe. Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging of the corpus callosum in Alzheimer's disease. Journal of the Neurological Sciences, 167, 37–44, 1999.
- 5. Kaplan H. J., Sadock B. J., Grebb J. A. Sinopsis de Psiquiatría. 7 ma. Edición, Editorial Panamericana. 1997.
- Diccionario terminológico de Ciencias Medicas .10ma. Edición. Salvat Editores, S.A., 1972.
- 7. Sinelnikov R. D. Atlas de Anatomía Humana. Editorial MIR. 1977.
- 8. El Manual del Merck. 10 ma. Edición. Edición del Centenario, 2000.
- Brown R. 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, 1828.
- Einstein A. Furthe in R. y Cowpers A. D. Investigations on the Theory of Brownian Motion. Dover, New York, 1956 (Colección de artículos traducidos del alemán).
- 11. A. Fick. On liquid diffusion. Philosophy Magnetic, 10:30-39, 1855.
- 12. Tuch D. S. Diffusion MRI of Complex Tissue Structure. PhD Thesis, 2002. B.A., Physics, University of Chicago, 1996.
- 13. Basser P., Matiello J. y Lebihan D. Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. J. Mag. Res., Series B 103, 247-254, 1994.

- 14. Basser P., Matiello J. y Lebihan D. MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. Biophys. J, 66, 259-267, 1994.
- 15. Mardia K. V., Kent J. T. y Viví J. M. Multivariate Analysis. Academic Press. Harcourt Brace & Company, Publishers, 1997.
- Lori N. F, Akbudak E, Shimony J. S., Cull T. S., Zinder A., Grillory R. K. y Conturo T. E. Diffusion Tensor Fiber Tracking of Human Brain Connectivity: Acquisition Methods, Reliability Analysis and Biological Results. NMR Biomed. 15, 493-515, 2002.
- Denis Lebihan. Looking into the functional architerture of the brain with diffusion MRI. Nature Reviews. Neuroscience. Vol 4, 469, 2003
- Beaulieu C. The Basis of Anisotropic Water Diffusion in the Nervious System A Technical Review. NMR Biomed., 15: 435–455, 2002.
- 19. Chris A. Clark, Maj Hedehus y Michael Moseley. In vivo mapping of the fast and slow diffusion tensors in human brain. Mag. Reson. Med. 47:623-628, 2002.
- Norris, David G. The effects of microscopic tissue parameters on the diffusion weighted magnetic resonance imaging experiment. Review article. NMR Biomed., 14:77–93, 2001.
- 21. Arthur Beiser. Conceptos de física moderna. Ciencia y técnica, 1970.
- 22. Zhi-Pei Liang, Paul C. Lauterburg. Principles of Magnetic Resonance Imaging. A Signal Processing Perspective. IEEE Pres.
- Mark E., Brown R. W., Thompson M. R., Venkatesan R. Magnetic Resonance Imaging. Physical Principles and Sequence Design. John Wiley and Sons, Inc., 1999.
- 24. Helbert Goldstein. Mecánica Clásica. Edición Revolucionaria, 1991.
- 25. Bloch.F. Nuclear induction Physical Review, 70:460-474, 1946
- 26. Torrey H. C. Bloch Equations with Diffusion Terms. Physical Review, 104, 563-565, 1956.
- 27. LeBihan D. Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging, Applications to Functional MRI. Editor: Denis LeBihan; Raven Press 1995.
- 28. Stejskal E. O. y Tanner J. E. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. J. Chem. Phys., 42, 288, 1965.
- 29. D.C. Alexander, G. S. Barker, S. R. Arridge. Detection and Modeling of Non-Gaussian Apparent Diffusion Coefficient Profiles in Human Brain Data. Magnetic Resonance in Medicine, 48:331-340, 2002.

- 30. E. Ozarslan y T. H. Mareci. Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging. Magn. Reson. Med., vol. 50, pp. 955-965, 2003.
- 31. Behrens T. E. J., Woolrich M., Jenkinson M., Brady J. M., Smith S. M. Bayesian Parameters Estimation in Diffusion Weighted MRI, ISMRM ,2002.
- 32. Canales-Rodríguez, Erick. Modelo Bayesiano Estadístico para caracterizar la heterogeneidad en la distribución de las fibras nerviosas del cerebro. Tesis de grado Licenciatura en Física, 2003.
- Basser P. J. Inferring Microstructural Features and the Physiological State of Tissue from Diffusion-Weighted Images. Nuclear Mag. Res. Med., 8, 333-344, 1995.
- 34. Basser P. New Histological and Physiological Stains Derived From Diffusion Tensor MR Images. Ann. New York Acad. Sci. 820, 1997.
- 35. C. Pierpaoli, Basser P. J. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. Mag. Reson. Med., 36:893-906, 1996.
- 36. Conturo T. E., Lori N. F., Cull T. S., Akbudak E., Snyder A. Z., Shimony J. S., Mckinstry R. C., Burton H. y Raichle M. E.. Tracking Neuronal Fiber Pathways in the Living Human Brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Neurobiology, Applied Physical Sciences, 96, 10422 – 10427, 1999.
- Mori S. y Van Zijl P C. M. Fiber Tracking: Principles and Strategies A Technical Review. NMR Biomed. 15, 468-480, 2002.
- 38. Mori S., Crain J. B., Van Zijl P. C. M. y Chackov V. P. Three Dimensional Tracking of Axonal Projections in the Brain by Magnetic Resonance Imaging. Ann. Neurol, 45, 263-269, 1999.
- Poupon C., Mangin J. F., Frouin V., Regis J., Poupon J. F, Pachot-Clourand M.,LeBihan D. and Bloch I. Regularization of the MR Diffusion Tensor Maps for Tracking Brain White Matter Bundles. W. M. Wells et al (Eds): MICCAI'98, LINCS 1496, pp. 489-498, 1998.
- 40. O. Coulon, D. C. Alexander, S. R. Arridge. A regularization scheme for diffusion tensor magnetic resonance images.
- 41. J. F. Mangin, C. Poupon, Y. Cointepass. A framework based on spin glass models for the inferences of anatomical connectivity from diffusion-weighted MR data – a technical review. NMR Biomed, 15:481-492, 2002.

- 42. Tench C.R., Morgan P.S., Blumhardt L.D. y Constantinescu C. Improved White Matter Fiber Tracking Using Stochastic Labeling. Mag. Res. Med., 48, 677–683, 2002.
- 43. P. Hagmann, J.-P. Thiran, L. Jonasson, P. Vandergheynst, S. Clarke, P. Maeder y R. Meuli. DTI Mapping of Human Brain Connectivity: Statistical Fibre Tracking and Virtual Dissection. NeuroImage, 0, 000–000, 2003.
- Parker, G.J.M., Barker, G.J., Buckley, D.L.: A probabilistic index of connectivity (PICo) determined using a Monte Carlo approach to streamlines. ISMRM Workshop on Diffusion MRI (Biophysical Issues), Saint-Malo, France, 245-255, 2002.
- 45. Koch, M.A., Norris, D.G., Hund-Georgiadis, M.: An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. NeuroImage, 16, 241-250, 2002.
- 46. J. D. Tournier, F. Calamante, M.D. King, D.G. Gadian y A. Connelly. Limitations and requirements of diffusion tensor fiber tracking: an assessment using simulations. Mag. Reson. Med., 47:701-708, 2002.
- 47. Collins, D.L., Neelin, P., Peters, R.M., Evans, A.C. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric in standardized Talairach space. J. Comput. Assist. Tomogr. 18, 192-205, 1994.
- 48. A. C. Davison, D. V. Hinkley. Bootstrap methods and their application. Cambridge University Press. 1997.
- 49. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, DiChiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. Radiology, 201:637–648, 1996.
- 50. Parker, G.J.M. y D.C. Alexander. Probabilistic Monte Carlo Based Mapping of cerebral Connections Utilising hole-Brain Crossing Fibre Information. Biomedical Engineering, 2003.
- Parker, G. J. M., Haroon, H. A., Wheeler-Kingshott, C. A. M. A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICo) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. J. Magn. Reson. Imag. 18, 242-254, 2003.
- Derek K. Jones. Determining and visualizing uncertainly in estimates of fiber orientation from diffusion tensor MRI. Magnetic Resonance in Medicine, 49:7-12, 2003.

- 53. Seuc Chiu A., Gómez Padrón I., Silva Loynaz C., Anatomía II. Folleto complementario. Ministerio de salud pública, Cuba, 1985.
- 54. O. Sporns, G. Tononi, G.M. Edelman. Theoretical neuroanatomy and the connectivity of the cerebral cortex. Behavioral Brain Research, 135, 69-74, 2002.
- 55. Dmitri B Chklovskii y Armen Stepanyants. Power-law for axon diameters at branch point. BMC Neuroscience, 4:18, 2003.
- 56. Bozkurt A, Kamper L, Stephan KE, Kötter R. Organization of primate amygdaloprefrontal projections. Neurocomputing: 38-40: 1135-1140, 2001.
- 57. Bozkurt A., Kamper L., Stephan K.E., Kötter R. The structural basis of information transfer from medial temporal lobe to prefrontal cortex in the macaque monkey. Neurocomputing 44-46: 753-758, 2002.
- Kötter R., Stephan K.E., Palomero-Gallagher N., Geyer S., Schleicher A., Zilles K. Multimodal characterisation of cortical areas by multivariate analyses of receptor binding and connectivity data. Anat. Embryol. 204: 333-350, 2001.
- 59. Kötter R, Hilgetag CC, Stephan KE. Connectional characteristics of areas in Walker's map of primate prefrontal cortex. Neurocomputing: 38-40: 741-746, 2001.