

# Modelo de Promediación Bayesiana para la estimación de la distribución de fibras nerviosas en el cerebro

Yasser Alemán Gómez, Lester Melie García y Erick Canales Rodríguez

Departamento de Neurofísica, Centro de Neurociencias de Cuba. Avenida 25 No. 15807, Cubanacán, Playa, Ciudad de la Habana, Apartado Postal 6880, Habana 10600, Cuba.

Recibido: 30 de octubre de 2004

Aceptado: 1 de diciembre de 2004

**Palabras clave:** Distribución de fibras nerviosas, difusión, modelo de promediación bayesiana.

**Key words:** Nervous fiber distribution, diffusion, bayesian model averaging.

**RESUMEN.** En los tejidos biológicos el movimiento de las moléculas de agua se ve restringido por la presencia de obstáculos tales como membranas celulares y estructuras vasculares. Si estos obstáculos se encuentran orientados según direcciones preferenciales, el proceso de difusión se verá favorecido a lo largo de estas direcciones. Esta es la causa de la anisotropía observada en la difusión dentro de pequeños volúmenes o *voxels* situados en la sustancia blanca del cerebro, la cual está compuesta por los axones o fibras nerviosas que conectan a las neuronas entre sí. Caracterizar esta anisotropía puede servir para extraer información de cómo se encuentran conectadas las distintas regiones del cerebro. En el presente trabajo se muestra un método de promediación bajo un enfoque bayesiano estadístico que permite la estimación de la distribución de estas fibras nerviosas en la sustancia blanca del cerebro.

**ABSTRACT.** The movement of water molecules through biological tissues is limited by structures such as cellular membranes and vascular structures. If these obstacles have a coherent orientation through a specific direction the diffusion process along this direction will be favored. This is the cause of the observed diffusion anisotropy in the white matter. Characterize this anisotropy at each voxel can help us to get information about nervous fiber distribution and how the different zones in the brain are connected. In this work we present an average method based under a statistic bayesian approach to detect the nervous fiber distribution in brain's white matter.

## INTRODUCCION

Las imágenes de resonancia magnética ponderadas en difusión (DWMRI) (del inglés *Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging*)<sup>1</sup> han sido empleadas en la rama de las neurociencias para mapear estructuras cerebrales y principalmente en el trazado de fibras nerviosas entre diferentes zonas cerebrales<sup>2</sup>. Estas imágenes se han convertido en una de las técnicas no invasivas más poderosas para el estudio de enfermedades cerebrales como son: el Alzheimer, la dislexia, la esquizofrenia o el

accidente vascular encefálico<sup>3</sup>. Su idea básica es determinar los coeficientes de difusión moleculares por medio de la atenuación de la magnetización neta que experimenta un ensemble de espines sometidos al proceso de la difusión bajo la acción de un campo magnético externo. Con estos datos es posible inferir en que dirección se encuentra un haz de fibras nerviosas paralelas en una región determinada, pudiéndose establecer la distribución de las fibras nerviosas<sup>4</sup>.

Mediante la estimación de la distribución de las fibras nerviosas en todo el cerebro se pueden obtener medidas de conectividad anatómicas entre distintas zonas del cerebro, lo que le permite al neurocientífico establecer modelos de causalidad entre los distintos centros neuronales procesadores de la información y la comparación de dicha conectividad anatómica con la conectividad funcional obtenida mediante otras técnicas de resonancia magnética. Esto posibilita el desarrollo del mapeo del cerebro humano que es uno de los principales retos científicos del presente siglo.

En el problema de visualizar las complejas distribuciones de las fibras nerviosas en la sustancia blanca, continuamente se desarrollan métodos y algoritmos para analizar los datos obtenidos de resonancia magnética por difusión<sup>5, 6, 7, 8, 9, 10</sup>. En el presente trabajo se valida un nuevo modelo y algoritmo que es capaz de resolver potencialmente cuatro o más grupos de fibras nerviosas con diferente orientación, además de brindar mayor información sobre las características de los tejidos celulares causantes de la anisotropía de la difusión a nivel de *voxel*.

## MATERIALES Y METODO

### Modelo de la señal empleada

Para caracterizar esta anisotropía direccional en un pequeño volumen del cerebro humano se introdujo el modelo del *tensor de difusión* ( $\mathbf{D}$ ),<sup>11</sup> el cual está representado por una matriz de dimensión 3 simétrica y definida positiva.

La señal de resonancia magnética obtenida para el modelo del tensor de difusión se puede expresar como:

$$S(\vec{r}, b, \vec{u}) = S_0 \exp\left[-b\vec{u}^T \cdot \mathbf{D} \cdot \vec{u}\right] \quad (1)$$

Donde  $S(\vec{r}, b, \vec{u})$  es la señal obtenida bajo la dirección del vector unitario  $\vec{u} = (u_x, u_y, u_z)$  en un voxel centrado en  $\vec{r}$ ,  $S_0$  la señal medida en ausencia de gradiente de campo magnético y el valor de  $b$  depende de parámetros de la secuencia de pulsos de gradientes de campo magnético<sup>12</sup> empleada en el experimento.

Para un voxel donde el tejido no sólo presenta una alta organización estructural sino además siendo esta de la forma más simple, como es el caso de un voxel situado en la sustancia blanca por donde pasa un solo grupo de fibras paralelas, el proceso de difusión se puede describir satisfactoriamente empleando el modelo del tensor de difusión, pudiéndose expresar la señal obtenida a través de la ecuación (1). Sin embargo, en la sustancia blanca

también es común encontrar voxels donde la estructura es más compleja, apareciendo cruces de dos o más fibras, doblamientos, enrollamientos y esparcimientos<sup>13</sup>. En estos casos el empleo del modelo del tensor de difusión no ofrece la información necesaria para resolver las direcciones preferenciales bajo las cuales ocurre el proceso de la difusión<sup>6</sup>.

Por esta razón se introdujo el modelo del multitensor de difusión<sup>10</sup>, basado principalmente en la suposición de que cada voxel se encuentra formado por múltiples compartimientos en régimen de bajo intercambio<sup>10</sup> y donde la señal de resonancia magnética obtenida para un voxel se puede expresar como la suma de las señales provenientes de cada compartimiento. Por lo que la ecuación (1) toma la forma:

$$S(b, \vec{u}) = S_0 \sum_{i=1}^N f_i \exp\left(-b \vec{u}^T \mathbf{R}(\hat{\alpha}_i, \hat{\beta}_i)^T \mathbf{A} \mathbf{R}(\hat{\alpha}_i, \hat{\beta}_i) \vec{u}\right) \quad (2)$$

En la expresión anterior cada  $f_i$  tiene sentido de la probabilidad que en la dirección  $(\hat{\alpha}_i, \hat{\beta}_i)$  exista un grupo

de fibras nerviosas (compartimiento) donde la difusión se pueda caracterizar por un tensor de difusión:

$$\mathbf{D}_j = \mathbf{D}(\hat{\alpha}_j, \hat{\beta}_j) = \mathbf{R}(\hat{\alpha}_j, \hat{\beta}_j)^T \mathbf{A} \mathbf{R}(\hat{\alpha}_j, \hat{\beta}_j), \quad \mathbf{A} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (3)$$

cuyo autovector principal (autovector que le corresponde el mayor autovalor  $\lambda_1$ ) se encuentra orientado paralelo a

dicha dirección.  $\mathbf{R}$  es la matriz de rotación tal que al aplicarla a un vector orientado inicialmente sobre el eje X, rota este según se muestra en la figura (Figura 1).

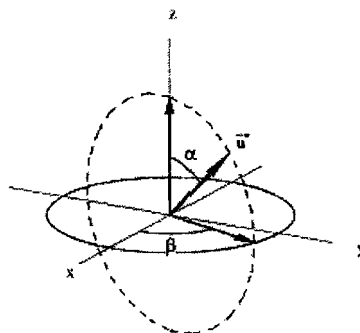


Fig. 1. Rotación en un ángulo  $(\alpha, \beta)$  aplicada a un vector  $\vec{u}$  orientado inicialmente sobre el eje X.

La expresión anterior se obtiene bajo la suposición de que el tiempo de difusión es mucho mayor que el tiempo característico necesario para que las moléculas

encuentren un número considerable de obstáculos y restricciones al movimiento en un compartimiento. La señal anteriormente obtenida por la fórmula (2) se puede escribir en forma matricial como:

$$\mathbf{S} = S_0 \mathbf{K} \cdot \mathbf{f} + \mathbf{e} \quad (4)$$

Esta es la ecuación básica para la estimación de la distribución de las fibras en un voxel en forma matricial. Siendo  $\mathbf{e}$  el error que poseen los datos producto del ruido experimental y  $\mathbf{S}$  un vector columna de  $N_g$  (número de direcciones de gradientes bajo las que se obtuvieron las mediciones en un voxel) componentes de señales de

difusión obtenidos de las imágenes de resonancia magnética por difusión. Para nuestro caso la señal se mide en una serie de direcciones definidas como las rectas que unen el centro de la esfera de radio unidad y una serie de puntos sobre esta. Ejemplo: 43 direcciones.

La matriz  $\mathbf{K}$  se define como el Lead Field de Difusión y es una matriz de  $N_g \times N_c$  donde  $N_c$  es el número de componentes de difusión mediante un grid discreto de direcciones fijado *a priori sobre una esfera de radio unidad*. Una componente de difusión no es más que una fibra o un conjunto de fibras con la misma orientación espacial (con ángulos  $(\hat{\alpha}_j, \hat{\beta}_j)$  en coordenadas esféricas, ángulo de elevación y azimutal respectivamente). Esta matriz expresa la relación que existe entre el modelo físico de la difusión (Ejemplo: modelo de las componentes de difusión o modelo de las fibras, los valores de la difusividad

Para nuestro caso se escogió como modelo de componente de difusión el tensor de difusión, por lo que el elemento

$$K_{ij} = \exp\left(-b\bar{u}_i^T \mathbf{R}(\hat{\alpha}_j, \hat{\beta}_j)^T \mathbf{A} \mathbf{R}(\hat{\alpha}_j, \hat{\beta}_j) \bar{u}_i\right) \quad (5)$$

Por lo expresado anteriormente una componente del vector  $\mathbf{S}$  de señal  $S_i$  se puede expresar como:

$$S_i = S_0 \sum_{j=1}^{N_c} K_{ij} f_j + e_i \quad (6)$$

#### Inferencia Bayesiana de la distribución de las fibras

El problema de la estimación de la distribución de las fibras  $\mathbf{f}$  se desarrolló bajo un enfoque Bayesiano Estadístico, teniendo en cuenta sus tres niveles de inferencia. El esquema que a continuación se describe ha sido bien descrito y utilizado por otros autores en otras aplicaciones<sup>14, 15, 16</sup>.

#### Nivel I: Determinación del vector $\mathbf{f}$ . Estimación de las probabilidades de distribución de las fibras:

Los modelos  $M_k$  van a estar definidos por la matriz Lead Field de Difusión  $\mathbf{K}$ . Para cada modelo va a existir una matriz  $\mathbf{K}$  diferente por lo que se puede expresar que para el modelo  $M_k$  existe una matriz  $\mathbf{K}_k$  cambiando la relación funcional entre los parámetros a estimar y los datos.

$$p(\mathbf{f} | \mathbf{S}, \sigma, M_k) \propto p(\mathbf{S} | \mathbf{f}, \sigma, M_k) p(\mathbf{f} | M_k) \quad (7)$$

El término  $p(\mathbf{S} | \mathbf{f}, \sigma, M_k)$  se denomina verosimilitud y se define asumiendo ciertas características estadísticas del ruido experimental. En nuestro caso se asume que el ruido experimental "e" tiene una función de distribución normal

y la disposición espacial de las mismas) con la señal que se obtiene en cada una de las direcciones de los gradientes de difusión por la presencia de estas componentes de difusión.

El valor de un elemento  $K_{ij}$  es proporcional a la señal que se obtiene por la presencia de la componente "j" de difusión o fibra orientada en la dirección "j" definida por  $(\hat{\alpha}_j, \hat{\beta}_j)$  al aplicar un gradiente de campo magnético de difusión en la dirección "i" definida por  $\bar{u}_i$ .

$K_{ij}$  no es más que el término exponencial que se encuentra en la sumatoria de la expresión (2):

Lo que varía exactamente dentro de esta matriz  $\mathbf{K}$  es la matriz  $\mathbf{A}$  dada por la ecuación (3). Es decir la diferencia de un modelo a otro está dada por la triada de valores  $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)_k$  de difusividades.

En este nivel se asume que el modelo  $M_k$  es el verdadero. Apoyándose en el teorema de Bayes<sup>17</sup> y partiendo de valores conocidos para  $\sigma$ , se estima el vector  $\mathbf{f}$  maximizando la función de densidad de probabilidad  $p(\mathbf{f} | \mathbf{S}, \sigma, M_k)$ . Esta función recibe el nombre de función de distribución de probabilidad a posteriori de los parámetros, la cual se puede determinar matemáticamente como:

con media cero y matriz de varianza y covarianza diagonal

$$\Sigma_S = \frac{1}{\sigma} \mathbf{I}_{N_g} \quad \text{donde } \frac{1}{\sqrt{\sigma}} \text{ es la desviación Standard.}$$

Por lo tanto la verosimilitud toma la forma:

$$p(\mathbf{S} | \mathbf{f}, \sigma, M_k) = N_{N_g}(\mathbf{K} \cdot \mathbf{f}, \Sigma_S) \quad (8)$$

La distribución a priori sobre los parámetros  $\mathbf{f}$  ( $p(\mathbf{f} | M_k)$ ) expresa el grado de conocimiento de antemano que se tiene acerca del comportamiento estadístico de este vector. En nuestro caso no se tiene

mucha información acerca de  $\mathbf{f}$ , hemos asumido que su distribución a priori es uniforme sobre el segmento [0,1]. Esto significa que cada uno de las componentes de  $\mathbf{f}$  va a estar en este rango, de lo contrario la probabilidad de este

vector es cero. Esto se puede expresar de la siguiente forma:

$$p(\mathbf{f} | M_k) = U(\mathbf{f} | 0, 1) = \prod_{i=1}^{N_c} p(f_i | M_k) = \prod_{i=1}^{N_c} U(f_i | 0, 1) \quad (9)$$

Donde  $U(f_i | 0, 1)$  es la distribución uniforme entre 0 y 1

para  $f_i$ , y  $U(f_i | 0, 1) = \frac{1}{N_c}$  en el intervalo  $0 \leq f_i \leq 1$  y  $U(f_i | 0, 1) = 0$  fuera de este intervalo.

Resultando:

$$p(\mathbf{f} | \mathbf{S}, \sigma, M_k) \propto N_{N_c} (E[\mathbf{f} | \mathbf{S}, \sigma, M_k], Var[\mathbf{f} | \mathbf{S}, \sigma, M_k]) \quad (10)$$

Donde el valor esperado a posteriori de  $\mathbf{f}$  es:

$$E[\mathbf{f} | \mathbf{S}, \sigma, M_k] = \sigma \mathbf{C}^{-1} \mathbf{K}^T \mathbf{S} = \hat{\mathbf{f}}_k, \quad (11)$$

y covarianza:

$$Var[\mathbf{f} | \mathbf{S}, \sigma, M_k] = \mathbf{C}^{-1} \quad (12)$$

Donde  $\mathbf{C} = \sigma \mathbf{K}^T \mathbf{K}$ .

**Nivel 2: Estimación del hiperparámetro  $\sigma$  :**

El valor de  $\sigma$  óptimo esta dado por el valor que maximiza la densidad de probabilidad  $p(\sigma | \mathbf{S}, M_k)$  para un modelo  $M_k$ .

La probabilidad a posteriori del hiperparámetro  $\sigma$  se puede expresar a través del Teorema de Bayes como:

$$p(\sigma | \mathbf{S}, M_k) = \frac{p(\mathbf{S} | \sigma, M_k) p(\sigma | M_k)}{p(\mathbf{S} | M_k)} \quad (13)$$

El denominador de la ecuación anterior se denomina evidencia del modelo  $M_k$  y no se tiene en cuenta para estimar  $\sigma$  pues no depende de este.

El primer término en el numerador  $p(\mathbf{S} | \sigma, M_k)$  se calcula a través de la expresión:

$$p(\mathbf{S} | \sigma, M_k) = \int p(\mathbf{S} | \mathbf{f}, \sigma, M_k) p(\mathbf{f} | M_k) d\mathbf{f} \quad (14)$$

La probabilidad a priori  $p(\sigma | M_k)$  se toma como no informativa o uniforme que se expresa sobre  $\log \sigma$  pues  $\sigma$  es un parámetro de escala. Al tomarse este tipo de

distribución la estimación se reduce a encontrar los valores que maximizan la evidencia de  $\sigma$  dada por (14). Obteniéndose la siguiente condición:

$$\sigma \|\mathbf{S} - \mathbf{K} \hat{\mathbf{f}}_k\|^2 = N_g - \gamma \quad (15)$$

$$\gamma = N_c - n_0 \quad (16)$$

Donde  $\gamma$  es el número de parámetros bien determinados por el dato<sup>14</sup>.

Estas ecuaciones (15 y 16) conjuntamente con la estimación de  $\hat{\mathbf{f}}_k$  (ecuación 11) conforman un algoritmo iterativo que es resuelto a través del algoritmo NNLS (del inglés: *Non*

*Negative Least Square*)<sup>18</sup>. A través de este algoritmo es posible conocer el valor del parámetro  $n_0$  que es el número de componentes en el vector de parámetros  $\mathbf{f}$  que fueron menores o iguales que cero y no se tuvieron en cuenta para su estimación, por lo que el número de componentes de

difusión  $N_c - n_0$  es el número de parámetros bien determinados por el dato definido como  $\gamma$ , además se obtiene el valor estimado  $\hat{\sigma}$  para el hiperparámetro.

**Nivel 3: Promediación bayesiana de modelos.**

En este nivel se maneja el problema de la selección de modelos usando la densidad a posteriori  $p(M_k | S)$ .

En una gran cantidad de situaciones en la práctica se tienen una serie de modelos que explican bien los datos y ofrecen predicciones distintas. En estos casos la mayoría de las soluciones escogen el modelo que explica mejor los datos es decir aquel maximice la distribución de probabilidad<sup>19</sup>:

$$p(M_k | S) \propto p(S | M_k) p(M_k) \tag{17}$$

Este procedimiento puede ser razonable para algunas situaciones muy específicas pero en general no es válido. La no validez de este procedimiento está dada porque no se tiene en cuenta la incertidumbre de escoger un modelo determinado para describir los datos, lo cual puede llevar a la toma de decisiones muy riesgosas. La promediación bayesiana es una forma de lograr mejores estimadores pues tiene en cuenta la incertidumbre de escoger un modelo en Los factores de Bayes se pueden definir de la siguiente forma:

particular como se había mencionado. En los últimos años se ha prestado mayor atención a estos tipos de técnicas bayesianas<sup>20</sup>. En nuestro caso se escogerá la forma de representar el problema de promediación bayesiana de modelos propuesto por Kass, 1994<sup>21</sup> y Raftery, 1993<sup>15</sup> que hicieron uso de los llamados factores de Bayes para determinar los términos que se introducen en el cálculo para tener en cuenta la incertidumbre de cada modelo.

$$B_{10} = \frac{p(S | M_1)}{p(S | M_0)} \tag{18}$$

Cuando se consideran una serie de modelos  $M_0, M_1, \dots, M_k$  los factores de Bayes para los  $K+1$  modelos diferentes con respecto a  $M_0$ , se calculan por la ecuación (18) representados por  $B_{10}, \dots, B_{k0}$ .

La probabilidad a posteriori de  $M_k$  se puede derivar fácilmente a partir de la definición de factores de Bayes (18), sustituyendo en la ecuación (17) dando como resultado:

$$p(M_k | S) = \frac{\alpha_k \cdot B_{k0}}{\sum_{i=0}^K \alpha_i \cdot B_{i0}} \quad k = 0, \dots, K \tag{19}$$

Donde  $\alpha_k = \frac{p(M_k)}{p(M_0)}$  y  $B_{00} = 1$ . En nuestro caso  $\alpha_k = 1$  para todo "k" ya que la probabilidad a priori de todos los modelos se consideran iguales, que expresa que no existe

ninguna preferencia por alguno de ellos. Teniendo a mano la expresión  $p(M_k | S)$  para todos los "K" modelos entonces se puede expresar la distribución de **f** no condicionada a algún modelo en específico a través de la expresión siguiente:

$$p(f | S) = \sum_{k=0}^K p(f | S, M_k) p(M_k | S) \tag{20}$$

La incertidumbre del modelo es tenida en cuenta por la promediación de la distribución a posteriori bajo un modelo determinado  $p(f | S, M_k)$  pesado por la probabilidad a posteriori del modelo  $p(M_k | S)$ . Esto ha sido ampliamente utilizado en otros trabajos y se ha demostrado que se obtienen mejores predicciones de los parámetros que cuando se obtienen los mismos bajo la suposición de un modelo en específico<sup>22</sup>. A través de la ecuación anterior

(20) se puede llegar a concluir que los estimados de los parámetros cuando se escoge un modelo en particular son robustos y confiables solo cuando el modelo en consideración tiene una probabilidad muy cercana a la unidad.

Usando los resultados de Raftery<sup>15</sup> la probabilidad a posteriori  $p(f | S)$  puede ser usada para obtener la media a posteriori no sujeto a ningún modelo en particular al igual que la covarianza de **f**:

$$E[f | S] = \sum_{k=0}^K E[f | S, M_k] p(M_k | S) \tag{21}$$

$$Var[\mathbf{f} | \mathbf{S}] = \sum_{k=0}^K \left( Var[\mathbf{f} | \mathbf{S}, M_k] + E[\mathbf{f} | \mathbf{S}, M_k]^2 \right) p(M_k | \mathbf{S}) - E[\mathbf{f} | \mathbf{S}]^2 \quad (22)$$

Existen dificultades prácticas para usar las expresiones (19) y (20) cuando el número de modelos posibles es muy grande, debido al alto costo computacional que este problema demanda y más aún si el número de variables a determinar también es grande. Este problema ha sido abordado en la literatura anteriormente<sup>23</sup>. Dos métodos con varias ventajas prácticas han salido a relucir: Ventanas de Occam (Del inglés “*Occam’s window*”) y la utilización de las cadenas de Markov en la promediación Bayesiana MCMCMC o (MC<sup>3</sup>) (del inglés: *Markov Chain Monte*

*Carlo Model Composition*).

El método seleccionado en este trabajo es el MC<sup>3</sup>, como su nombre lo indica, emplea una Cadena de Markov de Monte Carlo para muestrear de manera aproximada la función de distribución de probabilidad (19). Para esto la Cadena de Markov se mueve por el espacio de la función de probabilidad de los modelos con un algoritmo Metropolis<sup>17, 24</sup>, donde cada movimiento hacia un nuevo modelo o ‘estado’  $M_k$  de la Cadena de Markov desde el modelo  $M_j$  es aceptado con probabilidad:

$$\alpha = \min \left\{ 1, \frac{p(M_k | D)}{p(M_j | D)} = B_{kj} \right\} \quad (23)$$

Donde se obtiene para todo “ $k$ ” que  $B_{kj} = \frac{B_{k0}}{B_{j0}}$  que no es

más que el cociente entre factores de Bayes.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Datos simulados:

Para validar la eficacia del método de encontrar las direcciones principales de los componentes de difusión en otros tipos de geometría se simularon señales de resonancia magnética por difusión generadas bajo  $N_g = 21$  direcciones independientes de gradientes,  $N_c = 124$  componentes de difusión y para distintos niveles de ruido, los cuales son cuantificados a través de los valores de la relación señal-ruido(SNR).

En este caso la ecuación para la señal empleada es la que se obtendría si el proceso de difusión ocurriera por el interior de cilindros con diferentes orientaciones espaciales.

La expresión para la señal de resonancia magnética por difusión para moléculas que difunden por el interior de un cilindro cuyo eje de simetría se encuentra orientado un ángulo  $\theta$  respecto a la dirección del gradiente de campo magnético aplicado se obtuvo en<sup>25</sup>, para el caso límite de largos tiempos de difusión, donde las moléculas pueden interactuar un número considerable de veces con los obstáculos que restringen su movimiento, la señal toma la forma<sup>25</sup>:

$$\frac{S(q, \Delta)}{S_0} = \frac{8R^2 [1 - \cos(2\pi qL \cos(\theta))] [J_1(2\pi qR \sin \theta)]^2}{(2\pi qR)^4 L^2 (\cos \theta \sin \theta)^2} \quad (24)$$

Donde  $L$  es la longitud del cilindro,  $R$  su radio,  $q = \gamma g \delta / 2\pi$  y  $J_1$  es la función de Bessel de primer tipo.

Se realizaron varias simulaciones para cada una de las configuraciones desde uno hasta cuatro cilindros con orientaciones diferentes y los valores de SNR anteriormente mencionados suponiendo que la señal obtenida es la suma de las señales provenientes de cada uno de ellos y que estas

a su vez son independientes entre sí. Para todas las simulaciones se tomó que  $R = 3 \mu m$  y  $L = 3 mm$ .

Se definió además un factor de error  $E_f$ , el cual es un número adimensional entre 0 y 1 que cuantifica la similitud existente entre la distribución de fibras con que fue generada la señal y la reconstruida por el método.

Este factor puede expresarse matemáticamente como:

$$E_f = \frac{1}{m} \sqrt{\sum_{j=1}^N \left( \frac{\sum_{i=1}^N (\bar{u}_j \cdot \bar{u}_i) (\mathbf{f}_i - \hat{\mathbf{f}}_j)}{\sum_{i=1}^N \mathbf{f}_i (\bar{u}_j \cdot \bar{u}_i)} \right)^2} \quad (25)$$

Donde  $N$  es el número de componentes del vector  $\mathbf{f}$  a partir del cual se generó la señal,  $n_0$  el número de componentes distintas de cero del vector  $\mathbf{f}$ ,  $f_i$  es la  $i$ -ésima componente del vector  $\mathbf{f}$ ,  $\hat{f}_j$  es la  $j$ -ésima componente del

vector solución  $\hat{\mathbf{f}}$  y  $\hat{u}_i$  es el vector unitario en la dirección de la  $i$ -ésima componente del vector  $\mathbf{f}$ .

Otro criterio empleado para cuantificar la veracidad de los resultados obtenidos es a través del error relativo de la señal  $E_s$ <sup>26</sup>.

**Datos reales:**

Los datos reales empleados en este trabajo fueron registrados en la Universidad-Hospital de Psiquiatría Clínica, Berna, Suiza. Los valores de  $b$  y las direcciones de los gradientes coinciden con la de los datos sintéticos utilizados en los epígrafes anteriores para 21 mediciones independientes.

En el proceso de medición se dividió el cerebro en un arreglo tridimensional de  $128 \times 112 \times 12$  voxels, lo que da un total de más de 170000, para cada uno de los cuales se obtienen las mediciones correspondientes.

En los datos reales no se conoce a priori la distribución real de las fibras nerviosas en cada voxel por lo que para cuantificar los resultados obtenidos se emplean un conjunto de índices que caracterizan parcialmente la anisotropía del proceso de difusión basados en el modelo del tensor de difusión. Estos se clasifican en tres tipos: lineal ( $Cl$ ), planar ( $Cp$ ) y esférico ( $Ce$ )<sup>27</sup>.

**RESULTADOS Y DISCUSIONES**

**Datos simulados:**

De todas las simulaciones realizadas se observó de manera general que independientemente de los niveles de ruido y el número de fibras a partir de los cuales se crearon los datos simulados los autovalores del tensor de difusión asociados a cada grupo de fibras convergen a los valores empleados para simular la señal.

En la Figura.2 se pueden observar algunos de los resultados obtenidos para una señal generada simulando el proceso de difusión en el interior de un cilindro de un radio pequeño comparado con su longitud, una relación señal ruido ( $SNR = \infty$ ) y 21 direcciones independientes de gradientes de campo magnético. En dicha figura se muestran los diferentes histogramas obtenidos a partir del muestreo de los distintos modelos, observándose que los valores obtenidos coinciden con el modelo de cilindro empleado en la simulación de la señal.

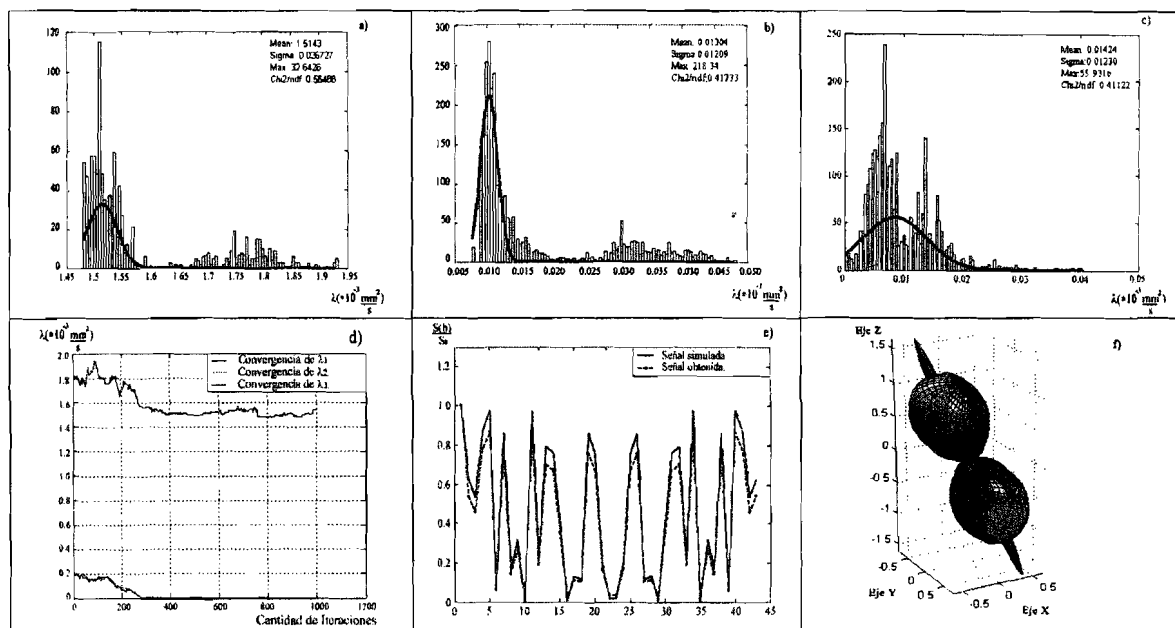


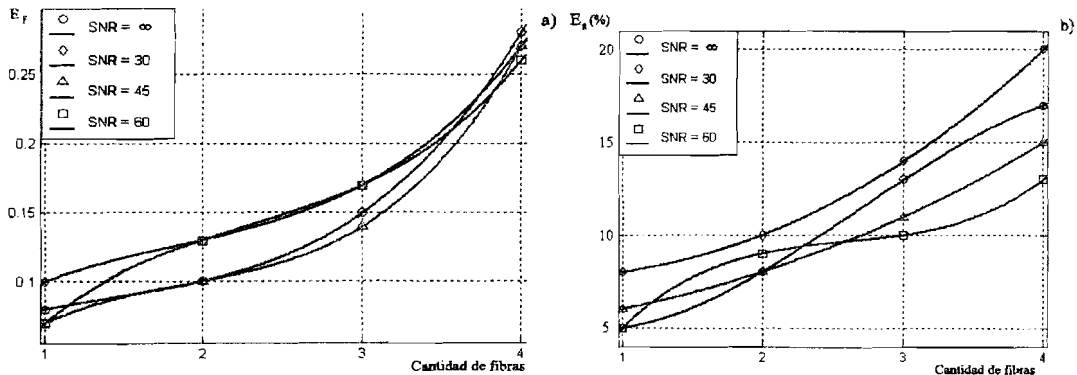
Fig. 2. Solución obtenida para una señal generada simulando el proceso de difusión en el interior de un cilindro dada por la ecuación (24) con  $R = 3 \mu\text{m}$  y  $L = 3 \text{mm}$ ,  $SNR = \infty$ , 21 direcciones independientes de gradientes de campo magnético. a), b) y c) Histogramas de las difusividades ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) estimadas d) Convergencia de la cadena de Markov de Monte Carlo por el espacio de los modelos. e) Gráfico de las señales (original y reconstruida). f) ADC de la señal reconstruida con elipsoides orientados en las direcciones donde el método predice la existencia de grupos de fibras nerviosas con una fracción de volumen superior a 0.05.

En dicha figura también se muestra la diferencia entre la señal simulada y la reconstruida a partir de la solución obtenida por el método.

Adicionalmente el factor de error y el error relativo aumentan a medida que aumentan los niveles de ruido, así como el número de cilindros empleados para generar la

señal. Este comportamiento se muestra claramente en las Figuras 3a y 3b. Este aumento se debe a la necesidad de poseer más datos para la estimación eficiente de los parámetros. A pesar de esto los parámetros reconstruidos

por el método son similares a los empleados para simular la señal de resonancia magnética por difusión mediante la ecuación (2).

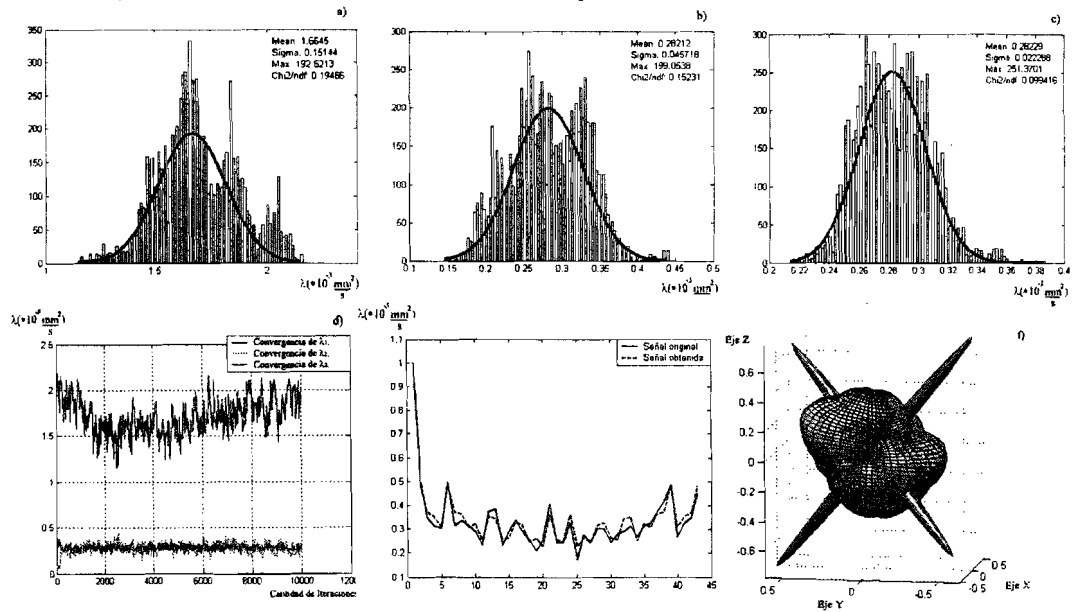


**Fig. 3.** Comportamiento de los errores respecto al aumento en la cantidad de cilindros a estimar para diferentes valores de la relación señal ruido (SNR). Señal generada modelando la difusión por el interior de cilindros para 21 direcciones de gradientes independientes. a) Error en la estimación del vector  $f$ . b) Error de la señal obtenida respecto a la real. Note que el factor de error y el error relativo aumentan a medida que aumentan los niveles de ruido, así como el número de cilindros empleados para generar la señal.

**Datos Reales:**

Analizado el voxel que se encuentra en la posición [49-62-6]. El cálculo de los autovalores del tensor de difusión conlleva a los siguientes índices de anisotropía:  $C_l=0.12$ ,  $C_p=0.17$  y  $C_e=0.7$ . En este caso el coeficiente planar es mayor que el lineal lo que predice la existencia de más de un grupo de fibras paralelas, coincidiendo esto con los

resultados que se muestran en la Figura 4 donde se muestran los diferentes histogramas obtenidos a partir del muestreo de los modelos así como el ADC calculado a partir de la señal reconstruida con elipsoides orientados en la dirección donde el método predice la existencia de grupos de fibras nerviosas con una fracción de volumen superior a 0.05.



**Fig. 4.** Solución obtenida para la señal medida en el voxel [49-62-6] para 21 direcciones independientes de gradientes de campo magnético. a), b) y c) Histogramas de las difusividades ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) estimadas. d) Convergencia de la cadena de Markov de Monte Carlo por el espacio de los modelos e) Gráfico de las señales (original y reconstruida). f) ADC de la señal reconstruida con un elipsoide orientado en la dirección donde el método predice la existencia de grupos de fibras nerviosas con una fracción de volumen superior a 0.05.



## CONCLUSIONES

En el presente trabajo se obtuvo un modelo probabilístico de promediación bayesiana para determinar la distribución de las fibras nerviosas dentro de cada voxel, lo cual permite caracterizar y modelar la anisotropía presente en el tejido cerebral y en diferentes medios en general a partir de la técnica de resonancia magnética de difusión de alta resolución angular. Se implementó además un método de Cadenas de Markov de Monte Carlo ( $MC^3$ ) para muestrear y estimar de forma simultánea los componentes que propician y caracterizan la anisotropía del proceso de difusión dentro del voxel, como por ejemplo: la distribución espacial de las fibras y las difusividades asociadas a cada grupo de fibras. El modelo y el algoritmo implementado fueron validados a través de datos sintéticos generados para diferentes modelos de señal y diferentes niveles de ruido. Los resultados obtenidos para el cálculo de los parámetros para una muestra de datos reales fueron buenos y con porcentos de errores relativos pequeños en todos los casos analizados.

## BIBLIOGRAFIA

1. LeBihan D. *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging, Applications to Functional MRI*. Editor: Denis LeBihan; Raven Press. 1995.
2. Mori S. Crain J. B. Van Zijl P. C. M. Chackov V. P. *Three dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging*. *Ann.Neurol*; 45 , 263-269. 1999.
3. Rose, S. E. Chen F. Chalk J. B. Zelaya F. O. Strugnell W. E. Benson M. Semple J. & 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*, 528-530. 2000.
4. Behrens T.E.J., Johansen-Berb H. Woolrich M. W. Smith S. M. Barker G. J. Brady J. M. Matthews P. M. *on invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging*. *Nature neuroscience* 6. 7-11-2003.
5. Alexander, D. C. Barker G. S. Arridge S. R. *Detection and Modeling of Non- Gaussian Apparent Diffusion Coefficient Profiles in Human Brain Data*. *Magnetic Resonance in Medicine*. 48, 331-340. 2002.
6. Melie García Lester, Canales-Rodríguez Erick, Valdés-Hernández Pedro. *Anisotropy Characterization in Diffusion Weighted MRI via Reversible Jump MCMC*. Presented at the 10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 14-17,2004, Budapest, Hungary. Available on CD-Rom in *NeuroImage*, Vol. 22, WE 241, 2004.
7. Frank L.R. *Characterization of anisotropy in High Angular Resolution Diffusion Weighted MRI*. *Magnetic Resonance in Medicine*. 47, 1083-1099. 2002.
8. Frank.L.R. *Anisotropy in High Angular Resolution Diffusion Weighted MRI*. *Magnetic Resonance in Medicine*. 45, 935-939. 2001.
9. Ozarslan E.& Mareci T.H. *Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging*. *Magnetic Resonance in Medicine* 50, 955-965. 2003.
10. Tuch D.S. *MRI of complex tissue structure*. PhD Thesis. 2002.
11. Basser P., Mattiello J. & LeBihan D. *MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging*. *Biophysics Journal*, 66 , 259-267. 1994.
12. Stejskal E.O. *Use of spin echoes in a pulsed magnetic fields gradients to study anisotropic, restricted diffusion and flow*. *Journal of Chemical Physics*. 43, 3597- 3603. 1965.
13. Wiegell M.R., MSc Henrick Larsson W. *Fiber Crossing in Human Brain Depicted with Diffusion Tensor MR Imaging*. *Radiology* 2000 217, 897-903. 2000.
14. MacKay, D. J. C. *Bayesian interpolation*. *Neural Computation* , 415-447. 1992.
15. Raftery, A. E. Madigan D. Hoeting J. A. *Model selection and accounting for model uncertainty in linear regression models*. Technical Report no 262, Department of Statistics, University of Washington 1993.
16. Trujillo-Barreto Nelson J., Aubert-Vázquez Eduardo and Valdés-Sosa Pedro A. *Bayesian model averaging in EEG/MEG imaging*. *NeuroImage* 21, 1300-1319. 2004.
17. Gilks W.R., Richardson S. Spiegelhalter. *Markov Chain Monte Carlo in Practice*. Published by Chapman and Hall. 1995.
18. Lawson C.L., Hanson. R. J. *Solving least square problems*. Prentice Hall Series in Automatic Computation, Prentice Hall, Inc, Englewood Cliffs. 1974.
19. Smith, A. F. M. *Contribution to the discussion of "Posterior Bayes factors*. *J.R.Stat.Soc., Ser.B* 53, 132-133. 1991.
20. Hoeting J.A, Madigan D Raftery A. E Volinsky T. C. *Bayesian Model Averaging: A Tutorial*. *Statistical Science* 14 N 4pp, 382-417. 1999.
21. Kass, R. E. Raftery A. E. *Bayes Factors*. Technical Report no.254.Department of Statistics, University of Washington 1994.
22. Raftery, A. E. Madigan D. *Bayesian model averaging for linear regression models*. *J.Am.Stat.Assoc.*92, 179-191. 1997.
23. Draper, D. *Assessment and propagation of model uncertainty (with Discussion)*. *J.R.Stat.Soc., B* 57, 45-97. 1995.
24. Metropolis, N. Rosenbluth A. W. Rosenbluth M. N Teller A. H. Teller E. *Equations of state calculations y fast computing machine*. *J.Chem.Phys.*, 21 , 1087-1091. 1953.
25. Soderman O, Jonsson B. *Restricted Diffusion in Cylindrical Geometry*. *Journal of Magnetic Resonance, Series A* 117, 94-97. 1995.
26. Alemán Y. *Modelo de Promediación Bayesiana para la estimación de la distribución de fibras nerviosas en el cerebro*. Tesis de grado Ingeniería en Tecnologías Nucleares y Energéticas. 2003.
- 27 - Basser P. *New Histological and Physiological Stains Derived From Diffusion Tensor MR Images*. *Ann.New York Acad.Sci* , 820. 1997.