

Universidad de Guanajuato

División de Ciencias Naturales y Exactas

Departamento de Matemáticas

**Parcelación de la materia gris cerebral con base en la  
conectividad estructural para la simulación en  
electroencefalografía.**

Jonathan Rafael Patiño López

El siguiente trabajo de tesis es presentado para obtener el grado de:

**Licenciado en Computación**

Jurado:

Dr. Luis Concha Loyola (INB)

Dr. José Luis Marroquín Zaleta (CIMAT)

Dr. Mariano Rivera Meraz (CIMAT)

Co-asesores:

Dr. Alonso Ramírez Manzanares

Dr. Joaquín Peña Acevedo

Julio del 2013



*"La verdad os hará libres."*

# Declaración de Autoría

- Ninguna parte del siguiente trabajo a sido sometido a evaluación para la obtención de ningún otro grado o título.
- He respetado cualquier aportación previa al citar apropiadamente cada trabajo.
- En donde he citado el trabajo de otro autor, la fuente siempre es debidamente dada. Y, con la excepción de esas referencias, el siguiente trabajo es de mi total autoría.

*"We are drowning in information but starved for knowledge."*

John Naisbitt

## *Resumen*

El siguiente trabajo presenta una herramienta para la parcelación de la materia gris cerebral basada en la información de conectividad estructural. Se realizó una exploración del problema completo de construcción la matriz de conectividad cerebral, desde el pre-proceso inicial, hasta la representación final del grafo de conectividad. Se presentará la utilidad de esta herramienta para la modelación del problema directo de electroencefalografía así como su potencial para distintos problemas en la Neurociencia. Además, como parte de la herramienta, se presenta una aplicación para la visualización de las regiones resultantes, así como del grafo de conectividad.

## *Agradecimientos*

Agradezco a todas las personas que me han apoyado directa o indirectamente, antes y durante, este trabajo de Tesis.

A mi mejor amigo que también es mí papá, por tanto apoyo durante tanto tiempo. A mi mamá por recibirme con cariño cada semana. A mi hermana por aguantar todas mis excentricidades.

Agradezco a todos mis maestros durante la carrera, por el aprendizaje y las trabas. Al Dr. Adolfo Sanchez Valenzuela por alentarme cuando necesitaba más un empujón.

A mi co-asesor/tutor/co-autor/cuate el Dr. Alonso, por el apoyo y la paciencia en más de dos años de proyectos y planes. A mi co-asesor el Dr. Joaquín por compartir mi entusiasmo y siempre apoyarme en más de lo que era su responsabilidad.

Por último, y sí, menos importante; agradezco a cada uno de mis amigos de la carrera, que por ser tan pocos, me doy el lujo de mencionar a todos: Adrián, Alaín, Alex, Andrea, Beto, Caleb, David Garfield, David mi Bro, Dulce, Edwin, Flor, Josué, Lili, Manwis, Marcel, Memito, Miguel, Paulina, Roberto, Sandy, Talía, Thomas, Vero.

# Índice General

<b>Declaración de Autoría</b>	<b>i</b>
<b>Abstract</b>	<b>iii</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>iv</b>
<b>Índice de Figuras</b>	<b>viii</b>
<b>Índice de Tablas</b>	<b>x</b>
<b>Abreviaciones</b>	<b>xi</b>
<b>1 Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2 Imágenes por Resonancia Magnética: Técnicas y herramientas</b>	<b>4</b>
2.1 La Resonancia Magnética Nuclear NMRI . . . . .	4
2.1.1 Factor de contraste T1 . . . . .	6
2.1.2 Las Imágenes de Tensor de Difusión de Resonancia Magnética DT-MRI . . . . .	7
2.2 Segmentación de materia de interés en imágenes T1 . . . . .	9
2.2.1 Brain Extraction Tool . . . . .	9
2.2.2 ITK-SNAP . . . . .	9
2.3 Registro de imágenes cerebrales . . . . .	10
2.3.1 FMRIB’s Linear Image Registration Tool . . . . .	10
2.3.1.1 Transformación afín . . . . .	11
2.3.1.2 Función de costo . . . . .	12
2.3.1.3 Interpolación . . . . .	12
2.4 DWI-MRI y ajuste tensorial . . . . .	12
2.4.1 Modelo de ajuste por tensor de difusión . . . . .	14
2.4.1.1 Fracción de anisotropía . . . . .	15
2.4.2 Modelo de ajuste por múltiples tensores de difusión . . . . .	16
2.4.2.1 Ajuste por base de funciones de difusión . . . . .	17
<b>3 Conectividad Cerebral</b>	<b>18</b>
3.1 Tractografía basada en imágenes por tensor de difusión . . . . .	18

3.1.1	Efecto del ruido . . . . .	20
3.1.2	Tractografía determinista usando el UCL Camino Diffusion MRI Toolkit . . . . .	20
3.1.2.1	Algoritmos de tractografía determinística y métodos de interpolación . . . . .	21
3.2	El Connectome y la matriz de conectividad cerebral . . . . .	22
<b>4</b>	<b>Métodos de agrupamiento de datos</b>	<b>26</b>
4.1	La disimilaridad entre pares de nodos . . . . .	27
4.2	Métricas de disimilaridad . . . . .	27
4.3	Dos métodos clásicos de agrupamiento . . . . .	28
4.3.1	K-medias . . . . .	29
4.3.2	Agrupamiento jerárquico . . . . .	30
4.4	Criterios de evaluación de clusters . . . . .	33
<b>5</b>	<b>Metodología</b>	<b>36</b>
5.1	Datos . . . . .	36
5.2	Preproceso . . . . .	37
5.2.1	Extracción de la materia cerebral . . . . .	38
5.2.2	Registro . . . . .	39
5.2.3	Segmentación de materia de interfaz . . . . .	40
5.3	Construcción de la matriz de conectividad cerebral . . . . .	42
5.3.1	Ajuste tensorial por base de funciones de difusión . . . . .	43
5.3.2	Tractografía . . . . .	44
5.3.3	Partición de la materia de interfaz en regiones de interés (ROI's) . . . . .	45
5.3.4	Construcción del grafo de conectividad . . . . .	47
5.4	Clusterización . . . . .	49
<b>6</b>	<b>Resultados y discusión</b>	<b>53</b>
6.1	Preproceso . . . . .	53
6.1.1	Segmentación de materia de interfaz . . . . .	53
6.2	Construcción de la matriz de conectividad cerebral . . . . .	56
6.2.1	Ajuste tensorial por base de funciones de difusión . . . . .	56
6.2.2	Tractografía . . . . .	57
6.2.3	Partición de la materia de interfaz en regiones de interés (ROI's) . . . . .	59
6.2.4	Construcción del grafo de conectividad . . . . .	61
6.3	Agrupamiento de regiones . . . . .	61
6.3.1	Efecto del suavizado espacial . . . . .	64
6.3.2	Balance entre los métodos de agrupamiento . . . . .	66
<b>7</b>	<b>Ejemplo de la aplicabilidad de la herramienta en la electroencefalografía</b>	<b>67</b>
7.1	Problema directo de EEG . . . . .	67
7.1.1	Modelo físico y el cálculo de potenciales . . . . .	68
7.2	Aplicación de la parcelación y la tractografía en el problema directo . . . . .	72
<b>8</b>	<b>Conclusiones y trabajo a futuro</b>	<b>78</b>

<b>A</b>	<b>Visor para el grafo de conectividad cerebral y regiones de interés</b>	<b>80</b>
<b>B</b>	<b>Software usado e implementado</b>	<b>84</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>86</b>

# Índice de figuras

2.1	Precesión	5
2.2	Volcado del eje de precesión	6
2.3	Imagen T1	7
2.4	Segmentación por BET	10
2.5	Imagen DWI	14
2.6	Tensor de difusión	15
2.7	Tipos de tensores de difusión	16
2.8	Comparación entre el modelo DT y multi-DT	17
3.1	Tractografía cerebral	19
3.2	Caminata de partículas en la tractografía cerebral	19
3.3	Máscara de materia blanca cerebral	20
3.4	El connectome humano	23
3.5	Matriz de conectividad	23
4.1	Algoritmo básico de K-medias:	30
4.2	Dendograma	32
5.1	Imagen $B_0$ de un cruce de fibras generado sintéticamente	37
5.2	Resultado de la extracción cerebral usando BET	39
5.3	Comando para ejecutar BET	39
5.4	Comando para el registro entre una imagen DWI y una T1	40
5.5	Proceso de segmentación: Ajuste del umbral y puntos semillas	41
5.6	Proceso de segmentación: Iteraciones del método	42
5.7	Pasos para la construcción de la matriz de conectividad cerebral	43
5.8	Semillas para la tractografía	45
5.9	Comando para correr la tractografía usando Camino	45
5.10	Perfil de conectividad	48
5.11	Dendograma para 93 regiones	51
5.12	Corte de un dendograma	51
6.1	Sementación automática y asistida	54
6.2	Máscara de materia de interfaz	54
6.3	Sustracción de los ventrículos	55
6.4	Visualización de las direcciones de los tensores de difusión	56
6.5	Visualización de las direcciones de los de tensores difusión para los datos sintéticos	57
6.6	Comparación de la tractografía en datos sintéticos	58
6.7	Visualización del volumen total de la tractografía	59

---

6.8	Visualización de la intersección de los tractos de la tractografía . . . . .	59
6.9	Comparación de la estructura de las regiones de interés . . . . .	60
6.10	Histograma de tamaño de región . . . . .	60
6.11	Árbol esquemático del agrupamiento jerárquico de las zonas corticales . . . . .	62
6.12	Dendograma esquemático del agrupamiento jerárquico . . . . .	63
6.13	Gráficas de los índices: IDH, IDB, IDn para hasta 16 regiones . . . . .	64
6.14	Efecto del suavizado espacial en el agrupamiento . . . . .	65
6.15	Comparación del efecto del suavizado espacial en los índices de validación . . . . .	65
6.16	Agrupamiento por k-medias para 10 y 11 clusters . . . . .	66
7.1	Ilustración de una distribución de fuentes en la materia gris y los electrodos que usan para registrar las diferencias de potencial. . . . .	68
7.2	Ejemplo de una discretización de la materia gris . . . . .	72
7.3	Discretización del volumen cerebral . . . . .	74
7.4	Dos casos del conjunto de tensores dentro de la discretización . . . . .	74
7.5	Ejemplo de un tracto contenido dentro de un elemento de la discretización . . . . .	75
7.6	Ejemplo del cruce de dos tractos que conectan dos regiones corticales diferentes . . . . .	76
A.1	Entorno gráfico del visualizador . . . . .	81

# Índice de tablas

2.1	Funciones de costo . . . . .	13
6.1	Porcentaje de semillas exitosas dado un umbral de curvatura . . . . .	58
A.1	Atajos del teclado . . . . .	83
B.1	Lista del software usado e implementado . . . . .	85

# Abreviaciones

<b>BET</b>	<b>B</b> rain <b>E</b> xtraction <b>T</b> ool
<b>DT</b>	<b>D</b> iffusion <b>T</b> ensor
<b>DWI</b>	<b>D</b> iffusion <b>W</b> eighted <b>I</b> mage
<b>EEG</b>	<b>E</b> lectroencefalografía
<b>FA</b>	<b>F</b> ractional <b>A</b> nisotropy
<b>FACT</b>	<b>F</b> iber <b>A</b> ssignment for <b>C</b> ontinueous <b>T</b> racking
<b>FEM</b>	<b>F</b> inite <b>E</b> lement <b>M</b> ethod
<b>FLIRT</b>	<b>F</b> ast <b>L</b> inear <b>I</b> nterpolation <b>T</b> ool
<b>FSL</b>	<b>F</b> MRIB <b>S</b> oftware <b>L</b> ibrary
<b>IDB</b>	Índice de <b>D</b> avies <b>B</b> ouldin
<b>IDH</b>	Índice de <b>C</b> alinski- <b>H</b> arabasz
<b>DnI</b>	Índice de <b>D</b> unn
<b>Knn</b>	<b>K</b> -Nearest Neighbours
<b>MRI</b>	<b>M</b> agnetic <b>R</b> esonance <b>I</b> mage
<b>NCC</b>	<b>N</b> ormalized <b>C</b> ross <b>C</b> orrelation
<b>PDD</b>	<b>P</b> rincipal <b>D</b> ifusion <b>D</b> irection
<b>PDF</b>	<b>P</b> obability <b>D</b> istribution <b>F</b> unction
<b>ROI</b>	<b>R</b> egion <b>O</b> f <b>I</b> nterest

*A mi familia, sin la cual este trabajo no hubiera sido posible.  
A mis amigos, sin los cuales, este trabajo hubiera sido posible  
mucho antes...*

# Capítulo 1

## Introducción

Determinar las zonas de la materia gris que están asociadas a diferentes funciones como son visuales, cognitivas, motrices, etc, ha sido uno de los grandes objetivos de la Neurociencia. En este sentido ha habido propuestas de clasificación por diferencias citológicas, por rasgos anatómicos de las corteza cerebral, por información funcional y por información de conectividad anatómica.

Por si mismo, uno de los problemas más fascinantes dentro del área de la Neurociencia es la estimación de la conectividad cerebral. Este problema puede ser abordado desde distintos enfoques que pueden orientarse a un planteamiento anatómico o funcional. Debido al éxito para describir la estructura de los manojos de axones usando técnicas basadas en imágenes por resonancia magnética, el estudio anatómico de la conectividad cerebral ha tenido importantes avances. En este trabajo, se aborda el problema de parcelar la materia gris con base en la conectividad estructural de regiones, donde la información a procesar proviene de imágenes pesadas en difusión de resonancia magnética (DW-MRI por sus siglas en inglés).

En muchos problemas dentro de la neurociencia es necesario contar con una parcelación de la corteza cerebral. Generalmente se utilizan atlas o segmentaciones basadas en la citología cerebral, como lo son las áreas de Brodmann. El problema de usar este tipo de parcelaciones es que se está sujeto a utilizar un número fijo de regiones y de un tamaño predefinido. Ésta limitación en la estructura de las regiones y al estar sustentadas en la estructura celular, ocasiona que no sean necesariamente las más adecuadas para el problema que se desea abordar. Esto motivó a construir una herramienta para generar particiones dentro de la materia gris cerebral, basadas en su similitud de conectividad y con la propiedad de elegir el número deseado de regiones.

En base a lo anterior, los objetivos de este trabajo de tesis son los siguientes:

- a) Desarrollar una herramienta computacional que parcele la materia gris del cerebro con base en la información de conectividad estructural de la materia blanca, de tal forma que regiones diferentes presenten patrones de conexión diferentes.
- b) Que la parcelación sea adaptable en cuanto a que, dado un número de regiones o un umbral de similaridad entre ellas, la extensión de éstas sea determinada por el método.
- c) Desarrollar una herramienta de visualización de la parcelación de la materia gris, así como de la conectividad entre dichas regiones.

Dentro del trabajo de tesis, para poder desarrollar la herramienta propuesta, se realizó una exploración del problema completo de conectividad cerebral; desde el proceso inicial hasta la construcción final; siguiendo los métodos y herramientas en el estado del arte. Para abordar este problema fue necesario adquirir conocimientos de:

- i Segmentación de imágenes 3D.
- ii Registro de imágenes médicas.
- iii Análisis de la difusión de hidrógeno con base en imágenes de resonancia magnética.
- iv Tractografía cerebral.
- v Agrupamiento de datos.
- vi Herramientas de visualización.

Para poder realizar la parcelación deseada el método consta de tres pasos principales: preproceso, construcción de la matriz de conectividad cerebral y parcelación de la materia gris. En el primer paso de preproceso se utilizan métodos de segmentación para separar la materia de interés con la que se trabajará, así como una fase de registro entre las imágenes de diferente modalidad utilizadas. Posteriormente, en el segundo paso para la construcción de la matriz de conectividad cerebral, se requiere ejecutar un proceso de análisis de la difusión de hidrógeno necesario para realizar tractografía dentro de la materia blanca, así como un proceso de partición de la materia gris en un gran número de regiones uniformes. Utilizando la información de la tractografía y la partición generada, se construye una matriz de conectividad cerebral. Finalmente, a partir de métodos de agrupamiento de datos, utilizando la información de la conectividad entre las regiones, se calcula la parcelación al juntar aquellas regiones que comparten características de conectividad similares, hasta obtener el número deseado de ellas.

Existen varias aplicaciones para la herramienta desarrollada, algunos ejemplos son el modelado de conectividad cerebral, detección de diferencias entre poblaciones de individuos, entre otras. En particular en esta tesis se discutirá una manera de utilizar la información que genera la herramienta para simular las propiedades de conductividad eléctrica cerebral.

Con base en lo anterior, el documento de tesis queda estructurada de la siguiente manera.

El Capítulo 2 comenzará con una introducción general a las imágenes por resonancia magnética y su modalidad basada en la difusión de agua, así como a una serie de técnicas y herramientas para extraer información del conjunto de datos que serán de relevancia como parte del *preproceso*.

En el Capítulo 3 se abordará el proceso de construcción del mapa de conectividad cerebral. Basándose en el trabajo de Hagmann et al [1], se explicarán las distintas partes del método, desde el análisis de las orientaciones locales de difusión, hasta el mapa final de conectividad. Como se verá en este capítulo, cada pieza del proceso, aunque siga una estructura conjunta, puede ser considerado como independiente y al mismo tiempo no está restringido a seguir un enfoque o modelo específico, sino que puede ser sustituido por otros métodos que cumplan con el mismo objetivo. Es esta característica la que permite que la herramienta pueda ser diseñada de manera modular y sin estar restringida a usar el conjunto de herramientas elegidas para este trabajo.

El Capítulo 4 se separa del método de construcción del mapa de conectividad para introducir el concepto de agrupamiento de datos. Usando estos métodos de agrupamiento la herramienta provee un procedimiento de parcelación de la corteza cerebral basada en la información estructural de conectividad.

Una vez descritos todos los componentes del procedimiento, el Capítulo 5 aborda de manera pragmática el proceso total para la construcción del mapa de conectividad cerebral y de partición de la corteza.

Los resultados, así como la discusión de los parámetros y elementos de cada paso, son abordados en el Capítulo 6. En este capítulo se analizan las principales observaciones percibidas por la experiencia durante el desarrollo del trabajo de tesis.

Finalmente el Capítulo 7 aborda la aplicabilidad de esta herramienta al problema directo de EEG, así como en el potencial para abordar otros problemas de electroencefalografía como el problema inverso y la simulación de señales de EEG.

## Capítulo 2

# Imágenes por Resonancia Magnética: Técnicas y herramientas

En este capítulo explicaremos los aspectos clave de las Imágenes por Resonancia Magnética (MRI por sus siglas en inglés) enfocándose en los protocolos T1 y DT (Tensor de Difusión). Ambos tipos de imágenes son usadas en este trabajo, sin embargo, explicar el proceso completo de adquisición de una MRI es complicado y requiere el conocimiento de principios físicos que no son el objetivo de esta tesis. Es por esto que nos enfocaremos en los aspectos más relevantes que caracterizan la información contenida en una MRI y la información que podemos extraer de los diferentes métodos de adquisición. Para detalles remitiremos al lector a la referencia [2]. Posteriormente, se introducirán algunas técnicas utilizadas para extraer información de las distintas imágenes, así como varias herramientas y técnicas usadas en este trabajo.

### 2.1 La Resonancia Magnética Nuclear NMRI

Una imagen por resonancia magnética, también conocida como tomografía por resonancia magnética (TRM) o imagen por resonancia magnética nuclear (NMRI, por sus siglas en inglés) es una técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. El sistema más básico para poder captar una señal de resonancia magnética de un objeto consiste de: un campo magnético  $\mathbf{B}_0$ , normalmente de una potencia mayor a 1.5 Teslas (T), y una bobina orientada del tal manera que su eje de medición esté posicionado de manera perpendicular al campo  $\mathbf{B}_0$ . Esto con el propósito de no medir la energía

producida por este campo.

El experimento de medición consiste en utilizar la bobina tanto como transmisor como receptor de altas frecuencias (RF). En la primera parte del experimento, la bobina transmitirá pulsos de RF, induciendo un campo magnético oscilatorio de magnitud pequeña en el objeto, típicamente de unas pocas  $\mu T$  . En la segunda etapa o etapa de recepción, la bobina deja de generar el campo oscilatorio y actúa ahora como receptor. Si la frecuencia de oscilación transmitida está correctamente entonada (ajustada) a las características físicas del objeto, la señal captada por la bobina será una resonancia de la señal transmitida por un factor de atenuación.

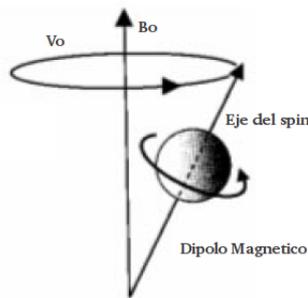


FIGURA 2.1: Precesión del eje del spin respecto a  $\mathbf{B}_0$ .

Para poder entender que significa el concepto de entonar la señal de oscilación es necesario mencionar la importancia que tiene el momento angular o spin en este fenómeno. Los núcleos de diferentes elementos tienen un momento angular intrínseco y distinto llamado cociente giro-magnético. Cuando los núcleos son expuestos al campo magnético  $\mathbf{B}_0$  (campo que por convención se coloca sobre el eje Z de coordenadas, Figura 2.2) su propiedad magnética de actuar como un dipolo hace que tiendan a alinearse con dicho campo magnético. Esta alineación, por las propiedades del spin, no ocurre de manera inmediata, sino que durante un periodo de tiempo el eje del spin precesa alrededor del eje de  $\mathbf{B}_0$  , Figura 2.1. La frecuencia de precesión está dada por la ecuación de Larmor:

$$v_0 = \gamma B_0 \quad (2.1)$$

A  $v_0$  se le denomina frecuencia de resonancia y  $\gamma$  es el coeficiente giro-magnético, el cual depende de cada material. Si el impulso de radio frecuencia está correctamente sintonizado con la frecuencia de precesión de ese material, podrá volcar el eje de precesión hacia el eje de la bobina y así alejarlo del eje de  $\mathbf{B}_0$ . De esta manera se genera un vector de magnetización que denominaremos  $\mathbf{M}_0$ , el cual contendrá una componente en

dirección a la bobina (la proyección de  $\mathbf{M}_0$  al eje de la bobina). A esta componente se le conoce como magnetización transversal  $\mathbf{M}_b$ . Véase Figura 2.2.

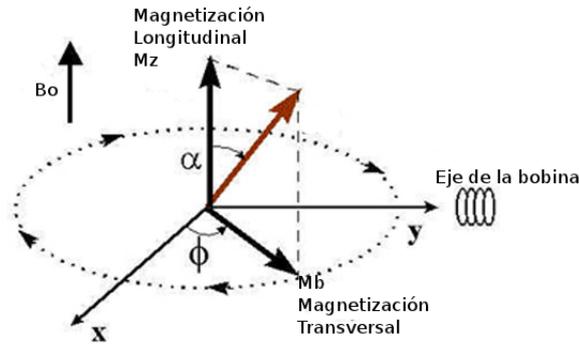


FIGURA 2.2: Volcado del eje de precesión al eje de la bobina

Una vez que se ha logrado volcar el eje de precesión, se puede medir entonces la magnetización transversal oscilatoria. Dicha magnetización transversal se está moviendo en la dirección del eje de la bobina, es decir, la componente transversal de  $\mathbf{M}_0$ . Cuando el pulso de RF se ha apagado, el vector de magnetización  $\mathbf{M}_0$  tiende con el tiempo a alinearse nuevamente con  $\mathbf{B}_0$ . De esta manera la magnetización transversal que detecta la bobina se reduce en este proceso, y por lo tanto, la señal recibida se irá atenuando paulatinamente.

### 2.1.1 Factor de contraste T1

La cantidad de magnetización transversal,  $\mathbf{M}_b$ , no es más que la componente del campo magnético  $\mathbf{M}_0$  en dirección del eje de la bobina, por lo tanto es claro que la magnitud de  $\mathbf{M}_0$  en el momento en que el pulso de RF es aplicado, define el tamaño de dicha componente. En la segunda etapa de la medición, cuando se apaga el pulso de RF generado por la bobina, la rapidez con que la magnetización  $\mathbf{M}_0$  regresa a su alineación con  $\mathbf{B}_0$  ( $\mathbf{M}_z$  regresa a su magnitud máxima) depende de una constante de tiempo llamada T1. La cual físicamente es una dependencia de que tan rápido se disipa la energía. Esto es, se necesita disipar una cierta cantidad de energía para que  $\mathbf{M}_0$  se pueda alinear con  $\mathbf{B}_0$ . Este fenómeno de realineación es conocido como relajación. La capacidad para disipar esta energía depende de que tan apretadamente están enganchados (apareados) los movimientos termales aleatorios con la orientación del dipolo. Esta es una característica

de cada tejido, y por lo tanto, es una fuente de contraste. Por ejemplo, para el agua el apareo es débil y por lo tanto T1 es largo [2].

La ecuación que indica la caída de la magnetización transversal, (o bien la recuperación en la magnetización longitudinal  $M_Z$ ) a través del tiempo, debida a T1 es:

$$M_Z = M_0(1 - e^{(-t/T1)}). \quad (2.2)$$

Debido a esta propiedad de la magnetización transversal, materiales que tienen una mayor señal transversal y por ende un tiempo de relajación mayor, como la grasa por ejemplo, aparecerán con un contraste más brillante en una imagen T1 <sup>1</sup>. Por el contrario, el agua, que tiene una magnetización longitudinal menor, aparecerá de un tono menos brillante en comparación, véase Figura 2.3. Es este contraste entre diferentes materiales lo que facilita la segmentación de tejido de interés (como la materia blanca y gris) en imágenes T1.

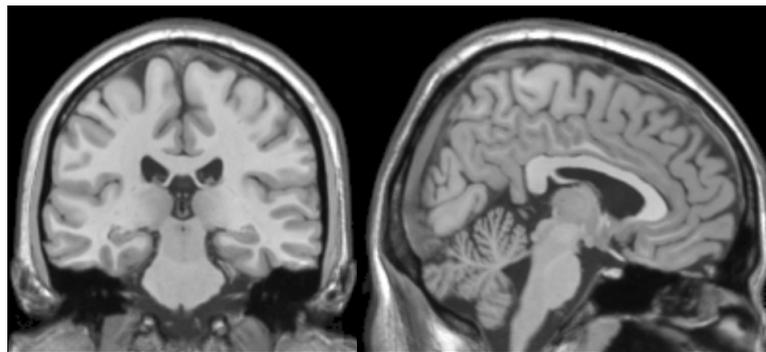


FIGURA 2.3: Cortes coronal (izquierda) y axial (derecha) en una imagen T1.

### 2.1.2 Las Imágenes de Tensor de Difusión de Resonancia Magnética DT-MRI

La utilidad de la técnica de resonancia magnética va más allá de sólo conocer las propiedades de densidad de alguna molécula dentro de un objeto. Una de las más importantes aplicaciones consiste en poder conocer el factor de movimiento y/o la dirección en que estas moléculas se están moviendo. Un ejemplo claro de esta importancia está en el hecho de que, en las fibras de conexión de axones presentes en la materia blanca cerebral, la difusión de las moléculas se da principalmente a lo largo de ellas y no transversalmente. Este movimiento de partículas, conocido como movimiento Browniano, ocurre debido a rebotes aleatorios. Estos efectos se les dice aleatorios en el sentido de que una

<sup>1</sup> <http://www.mr-tip.com/serv1.php?type=db1&dbs=T1%20Weighted>

pequeña desviación o rotación debida a una nueva colisión no está relacionada con el efecto de la colisión anterior. Como estos desplazamientos son aleatorios, el movimiento de las moléculas en una cierta dirección  $x$  puede ser descrito mediante una distribución Gaussiana:

$$P(x) = \frac{1}{\sigma_x \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma_x^2}}, \quad (2.3)$$

en donde  $\mu = 0$ ,  $\sigma_x = \sqrt{2D_x T}$  [2]; con  $T$  el tiempo total de adquisición; y  $D_x$  es el coeficiente de difusión en la dirección  $x$ .

La manera de medir la difusión en el tejido es una extensión del método de medición de densidad con el uso de campos magnéticos de gradiente lineal. Un campo magnético de gradiente lineal es un campo magnético que no tiene una magnitud uniforme espacialmente. Mediante la adquisición de una imagen sin el uso de los gradientes y otra con el uso de los gradientes se puede inferir el coeficiente de difusión  $D$  presente en una sección del tejido. La relación matemática de la atenuación de la señal medida bajo el proceso de difusión se modela como:

$$A(D) = e^{-bD}, \quad (2.4)$$

donde  $b$  es una variable de los parámetros del experimento y depende solamente de la amplitud y el tiempo que es aplicado el gradiente. Esto fue observado por Stejskal y Tanner [3], quienes haciendo un cuidadoso análisis establecieron:

$$b = (\gamma G \delta_t)^2 (T - \delta_t/3), \quad (2.5)$$

donde  $T$  es el tiempo total de captura que requirió el experimento,  $G$  es la magnitud del campo gradiente,  $\gamma$  es la frecuencia giromagnética y  $\delta_t$  es el tiempo en que se aplica el campo gradiente. Intuitivamente se puede saber que el aumento de  $\delta_t$  (y por consiguiente el aumento de  $b$ ) incrementa la atenuación de la señal debido a que el proceso de difusión es mayor entre más grande es el tiempo transcurrido. Sin embargo, en la práctica, para obtener un valor de  $b$  grande hay que aumentar la magnitud  $G$ , pues de otra manera, en tiempos muy largos, la señal ha sido completamente atenuada por la caída  $T$ .

La manera de encontrar el valor del coeficiente de difusión  $D$ , teóricamente se logra mediante el ajuste de una recta con pendiente  $-D$  a una serie de adquisiciones para valores diferentes de  $b$ , sin embargo, en la práctica, sólo se toma una señal cuando  $b = 0$

y para un valor de  $b \neq 0$ , ajustando una recta a esos 2 puntos y encontrando la pendiente de la misma.

## 2.2 Segmentación de materia de interés en imágenes T1

En el análisis de imágenes médicas, la segmentación de materia de interés ha sido un tema ampliamente estudiado por su gran importancia en el proceso de visualización y comprensión de características. En específico, la segmentación de estructuras cerebrales por medio de MRI ha recibido mucha importancia gracias a su utilidad para el análisis volumétrico de fibras cerebrales en casos de esclerosis múltiple, esquizofrenia, epilepsia, etc. [4]. En este trabajo utilizamos dos herramientas de segmentación. La primera para extraer solo la información del volumen cerebral y separar el cráneo y el tejido capilar (Figura 2.4). Y una segunda para separar la materia blanca de la materia gris y los ventrículos.

### 2.2.1 Brain Extraction Tool

La primera herramienta que usamos para la segmentación del tejido cerebral respecto al cráneo y tejido capilar fue la Brain Extraction Tool (BET) [5], incluida en el paquete de herramientas de la FSL Software Library <sup>2</sup>.

BET toma una imagen de la cabeza (usualmente una imagen T1 o T2) y remueve toda la materia no cerebral. BET utiliza un modelo de superficie deformable, es decir, deforma una superficie cerrada o malla que se ajuste lo mejor posible al parénquima cerebral. De esta manera segmenta todo lo que quede fuera de esta malla. Para mayor información sobre el algoritmo remitiremos al lector a la página oficial de la herramienta <sup>3</sup>.

### 2.2.2 ITK-SNAP

La segunda herramienta empleada en esta tesis fue ITK-SNAP<sup>4</sup>. ITK-SNAP es un software usado para segmentar estructuras en imágenes médicas 3D. La herramienta provee una segmentación semiautomática que utiliza un método de contornos, además de la opción de una segmentación manual guiada. La razón por la que se escogió esta herramienta fue por la flexibilidad de su método de segmentación. ITK-SNAP permite la segmentación de la materia blanca respecto a la materia gris y de estructuras cerebrales

<sup>2</sup><http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>

<sup>3</sup><http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/bet/>

<sup>4</sup><http://www.itksnap.org/>

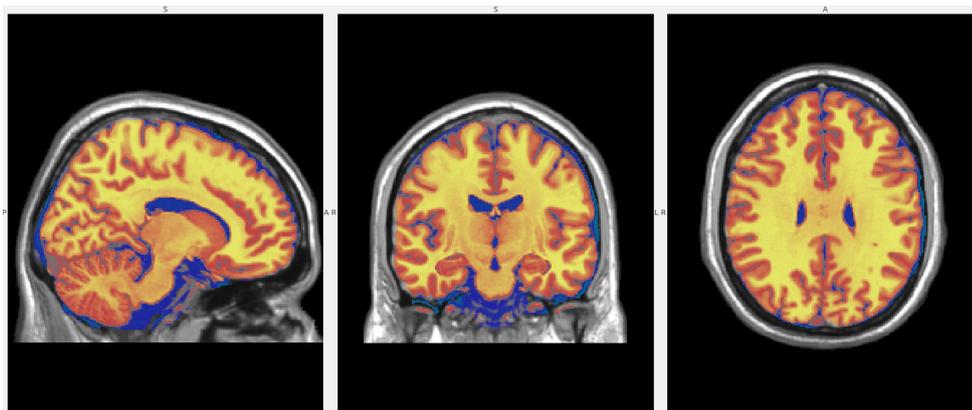


FIGURA 2.4: Ejemplo de una segmentación de materia cerebral respecto al tejido circundante y el cráneo. Los colores resaltados con un tono de amarillo indican la materia seleccionada. El conjunto de todos los voxels seleccionados forman una máscara binaria de la materia cerebral.

como lo es la materia gris alrededor de los ventrículos, la cual es difícil de remover por algoritmos de segmentación no guiados. Para mayor información remitiremos al lector a la página oficial del proyecto.

## 2.3 Registro de imágenes cerebrales

El registro de dos imágenes es un paso clave en muchas aplicaciones biomédicas. Esta técnica provee la habilidad de alinear geoméricamente un juego de datos con otro, lo cual es un prerrequisito en la mayoría de las aplicaciones que comparan características entre grupos de individuos, diferentes modalidades de imágenes, o a través de un periodo de tiempo.

En este trabajo, por la necesidad de usar diferentes modalidades de imágenes del mismo sujeto en varias etapas del estudio, se utilizó un método de registro conocido como *Linear Registration*. Se utilizaron las implementaciones contenidas en el paquete de herramientas de registro de FSL.

### 2.3.1 FMRIB's Linear Image Registration Tool

La herramienta de Registro Lineal del "Oxford Centre for Functional MRI of the Brain" (FLIRT por sus siglas en inglés) es una herramienta bastante precisa y robusta para calcular una transformación lineal (afín) entre dos imágenes, basada en un método global de optimización multi-arranque. Puede ser usada para registro de imágenes 2D y 3D de

la misma modalidad o distinta. Además, la herramienta permite recuperar la transformación que optimice el registro con el número de grados de libertad que se necesiten.

FLIRT usa una interpolación para transformar una imagen en cierto espacio coordinado a otra imagen en su propio espacio. El algoritmo decide como interpolar usando una función de costo, la cual busca minimizar la disimilaridad entre ambas imágenes. Al registro lineal también se les conoce como afín, pues lo que genera al final es una transformación afín que minimiza la función de costo elegida.

### 2.3.1.1 Transformación afín

Concretamente podemos definir una transformación afín entre dos espacios vectoriales como la composición de una transformación lineal seguida de una traslación:

$$x' = Ax + t \quad (2.6)$$

la cual cumple dos propiedades para el caso finito euclidiano :

1. Las relaciones de colinealidad (o coplanaridad) entre puntos se conservan.
2. Las razones de distancias a lo largo de líneas se preservan.

Estas propiedades aseguran que la estructura en una imagen se conserva. Para simplificar la notación de (2.6), las transformaciones afines se representan en coordenadas homogéneas como:

$$u' = Mu, \quad (2.7)$$

con M y u de la forma:

$$M = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & t_1 \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & t_2 \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & t_3 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}; u = \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Así, los 12 elementos de M definen los 12 grados de libertad de la transformación a minimizar. Generalmente se calcula la transformación para 12 grados de libertad, pero

dependiendo de la aplicación se pueden calcular transformaciones de cuerpo rígido (6 grados de libertad) o de similaridad (7 grados de libertad).

Con esta notación el problema de registro entre dos imágenes  $I_1$  y  $I_2$  matemáticamente se define de la siguiente manera:

$$\hat{T} = \underset{T \in S^t}{\operatorname{argmax}} [C(I_1, T(I_2))] \quad (2.8)$$

En donde  $S^t$  es el espacio de todas las transformaciones válidas,  $T(I_2)$  es la segunda imagen después de aplicar la transformación  $T$ , y por último  $C(I_1, I_2)$  es la función de costo, de la cual hablaremos en la siguiente sección.

### 2.3.1.2 Función de costo

Una función de costo generalmente usa información geométrica de las imágenes para calcular la similaridad entre ellas, mientras que otras usan directamente la información de la intensidad en cada imagen. Algunos trabajos han demostrado que las funciones de costo basadas en la intensidad son más confiables que las que usan la información geométrica [6]. Consecuentemente, la mayoría de las funciones de costo en la literatura son de este tipo, así como las implementadas en la herramienta de FSL. En la Tabla 2.1 se enumeran algunas funciones disponibles para usar, así como si son mejores para el mismo tipo de imágenes o entre modalidades diferentes.

### 2.3.1.3 Interpolación

Por último, el registro lineal requiere de un método de interpolación. Es decir, requiere de un método para calcular la intensidad en cualquier punto de la segunda imagen. Esto es necesario después de que la transformación geométrica es aplicada.

Los métodos de interpolación comúnmente utilizados son: interpolación trilineal, vecino más cercano, por splines y por sincronización. La elección del método tiene un impacto en la suavidad de las intensidades de la imagen de salida. Todas las interpolaciones anteriores, con excepción de la de vecino más cercano, son continuas.

## 2.4 DWI-MRI y ajuste tensorial

Como se explicó anteriormente, el protocolo de adquisición DW-MRI mide (de manera indirecta) la función de densidad de probabilidad (PDF por sus siglas en inglés)  $P(x)$

Función de Costo	Definición	Rango	Características
LS	$\sum_{i,j} (Y - X)^2$	$[0, \infty)$	Adecuado para misma modalidad y mismos parámetros
NC	$\frac{\sum_{i,j} (X,Y)}{\sum X^2 Y^2}$	$[-1, 1]$	Adecuado para misma modalidad pero robusto para cambios de contraste y rango
CR	$\frac{1}{Var(Y)} \sum_k \frac{n_k}{N} \frac{\sqrt{Var(Y_k)}}{\mu(Y_k)}$	$[0, \infty)$	Adecuado para modalidades diferentes
MI	$H(X, Y) - H(X) - H(Y)$	$(-\infty, 0]$	Adecuado para modalidades diferentes inclusive tomografías de emisión de positrones.
NMI	$\frac{H(X,Y)}{H(x)+H(Y)}$	$[0,1]$	Adecuado para modalidades diferentes inclusive tomografías de emisión de positrones.

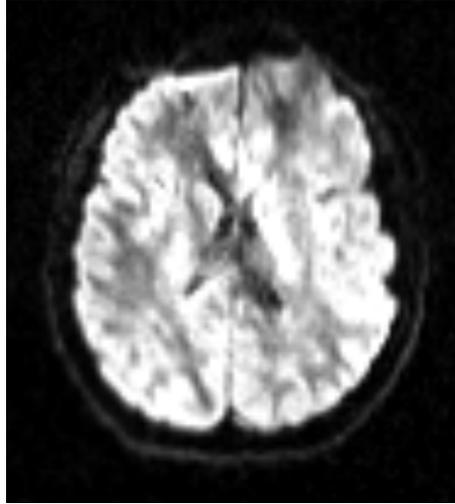
TABLA 2.1: Funciones de Costo comunes para el Registro Lineal: Least Squares(LS); Normalized Correlation (NC); Correlation Ratio (CR) ; Mutual Information (MI) y Normalized Mutual Information(NMI). En la tabla: X y Y representan las imágenes como conjuntos de intensidades;  $\mu(A)$  es la media;  $Var(A)$  la varianza;  $n_k$  es el número de elementos en el conjunto  $Y_k$ ;  $H(X)$  representa el histograma de X y por último  $H(X,Y) = \sum_{i,j} p_{ij} \log(p_{ij})$  representa la entropía

para el vector  $x = x_e - x_0$ , correspondiente al desplazamiento de una partícula localizada en  $x_0$  al principio de la medición y en  $x_e$  al final, para un tiempo fijo  $\tau$ .

La relación de la transformada de Fourier entre esta PDF y la señal DWI en un voxel está dada por: [7]

$$S(q_k, \tau) = S_0 \int_{R^3} P(x) \exp(-i\tau q_k^T x) dx + \epsilon, \quad (2.9)$$

donde  $\epsilon$  es el ruido de la señal,  $S_0$  es la señal medida sin aplicar el campo magnético de gradiente lineal.  $S(q_k, \tau)$  es la señal medida para una dirección de difusión  $q_k = (\gamma\delta G g_k)$ , en donde  $\gamma$  es la frecuencia giromagnética,  $\delta$  es el tiempo de aplicación para el gradiente direccional, G es la magnitud del campo gradiente de difusión magnética y el vector unitario  $g_k, k = 1 \dots M$ , indica la orientación del gradiente de difusión y por último  $\tau$  es el tiempo total. El protocolo de adquisición más común para una orientación  $g_k$  regresa un volumen 3D en donde la intensidad de cada voxel indica el grado de atenuación de la señal. De esta manera, valores de atenuación pequeños indican que hay la difusión del agua es significativa en esa dirección. Ver Figura 2.5.




---

FIGURA 2.5: Ejemplo de un corte sagital de una imagen DWI para un gradiente determinado, las zonas oscuras indican mayor difusión de agua en esa dirección

En las siguientes secciones explicaremos dos diferentes aproximaciones paramétricas para estimar la dirección de las fibras axonales en imágenes DWI-MRI dado un conjunto de señales  $S(q_k, \tau)$ . En este trabajo usamos ambos modelos para estimar las orientaciones axonales necesarias para el proceso de tractografía.

#### 2.4.1 Modelo de ajuste por tensor de difusión

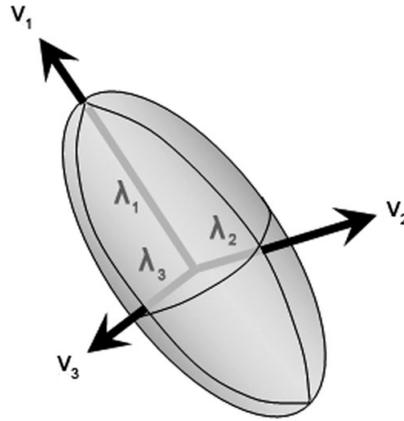
En muchas aplicaciones médicas, la variación angular de la difusión de agua ha sido ampliamente modelada con el modelo de Tensor de Difusión (DT por sus siglas en inglés) : [8]

$$S(q_k, \tau) = S_0 e^{(-q_k^T \mathbf{D} q_k)} + \epsilon, \quad (2.10)$$

donde los coeficientes de difusión están codificados en el tensor de tamaño  $3 \times 3$  y positivo definido  $\mathbf{D}$ . Este modelo implícitamente asume que  $P(\mathbf{x})$  tiene una distribución Gaussiana. De esta manera, dada una  $S_0$  y al menos seis señales  $S(q_k, \tau)$  con orientaciones no coplanares, el tensor  $\mathbf{D}$  puede ser estimado por un procedimiento de mínimos cuadrados.

El DT puede ser visualizado como una elipsoide 3D, con sus ejes principales alineados con las orientaciones de los eigenvectores del tensor  $\mathbf{D}$  y escalados proporcionalmente a los eigenvalores  $\lambda$ . Al eigenvector asociado al eigenvalor con mayor magnitud se le denomina *Principal Diffusion Direction* (PDD) o dirección principal de difusión que para el caso de DT está asociado a la única orientación de las fibras. Véase Figura 2.6.

El modelo de DT nos proporciona bastante información acerca de la dirección principal de difusión, así como otras medidas que se pueden inferir de tensor de difusión. Un ejemplo es la fracción de anisotropía que explicaremos en la siguiente sub-sección.




---

FIGURA 2.6: Visualización de un tensor de difusión

#### 2.4.1.1 Fracción de anisotropía

La Fracción de Anisotropía (FA por sus siglas en inglés) es un valor escalar definido de cero a uno que describe el grado de anisotropía en un proceso de difusión. Un valor de cero implicaría que la difusión es isotrópica, es decir sin restricciones (o igualmente restringida) en todas direcciones. Un valor de uno significaría que la difusión ocurre solo en dirección de un eje y está totalmente restringido en cualquier otra dirección. La FA es ampliamente usada por sus propiedad de reflejar algunas características de las fibras como la densidad, el diámetro axonal, y la densidad de mielina en la materia blanca etc.

La FA está definida como (Basser, 1996):

$$FA = \sqrt{\frac{2}{3}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \hat{\lambda})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}, \quad (2.11)$$

en donde  $\lambda_i$  son los eigenvalores del tensor D, y  $\hat{\lambda}$  es el promedio de los tres eigenvalores. De esta manera la fracción de anisotropía se puede explicar como la varianza normalizada de los eigenvalores de un tensor.

En el caso del modelo DT la FA caracteriza la estructura o forma del tensor de difusión. Si la FA es 0, el DT se verá como una esfera, pues la difusión es anisotrópica e igualmente probable en cualquier dirección. Por el contrario si la FA tiene un valor cercano a 1 el tensor tendrá una forma elipsoidal alargada en la dirección de mayor difusión. Un valor intermedio cercano a .5 de la FA denotará una elipse aplanada en en la dirección de menor difusión. Las tres formas principales están caracterizadas en la Figura 2.7:

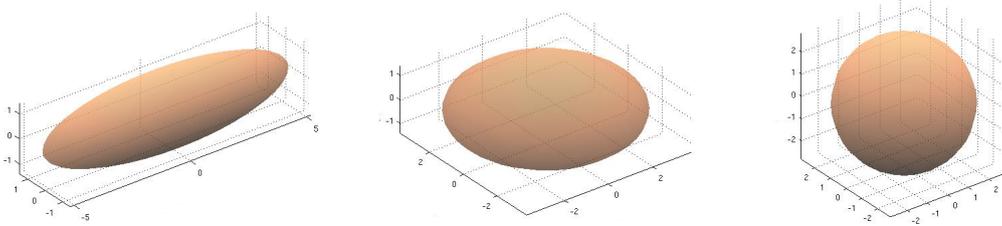


FIGURA 2.7: Los 3 casos principales de la estructura de un tensor de difusión, de izquierda a derecha: Valor de FA = 0.92, diagonal de la matriz D: ([27 2 2]) ; Valor de FA = 0.60, diagonal de la matriz D: ([14 14 2]); Valor de FA = 0, diagonal de la matriz D: ([8 8 8])

Los anterior se pueden caracterizar en tres casos distintos:

1. Caso lineal: cuando  $\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$  . La FA del tensor es alta y la representación geométrica es un elipsoide muy alargado con la forma de un puro.
2. Caso planar: cuando  $\lambda_1 \approx \lambda_2 \gg \lambda_3$  . La FA del tensor tiene un valor medio y la representación geométrica tiene la forma de un plato.
3. Caso esférico : cuando  $\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$  . La FA del tensor es muy baja y la representación geométrica es una esfera.

### 2.4.2 Modelo de ajuste por múltiples tensores de difusión

El modelo DT supone que la difusión principal del agua está dada en una sola dirección para cada voxel. Sin embargo, voxeles en donde se presentan cruces de fibras, el modelo DT es insuficiente (Figura 2.8) [7] . Esta limitación representa un gran problema para la mayoría de algoritmos de tractografía que dependen de la orientación local para reconstruir el camino de las fibras axonales. Un modelo propuesto para sortear esta limitación es el Modelo de Mezcla de Gaussianas (GMM) o Modelo Multi-Tensorial MDT [9],

$$S(q_k, \tau) = S_0 \sum_{j=1}^l \beta_j \exp(-q_k^T D_j q_k) + \epsilon, \quad (2.12)$$

donde  $\beta_j \in [0, 1]$  ,  $\sum \beta_j = 1$  indica la fracción de difusión asociada con el tensor  $D_j$ .

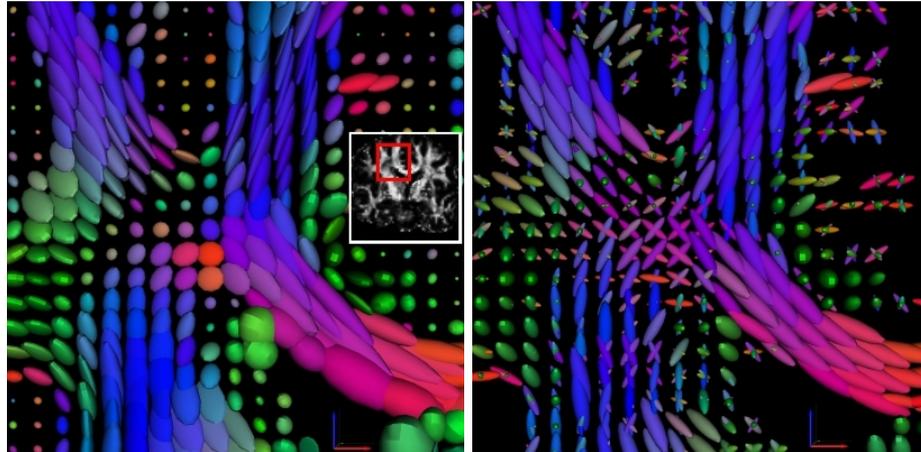


FIGURA 2.8: Comparación entre el modelo DT y multi-DT. La figura de la derecha muestra un cruce de fibras modelado con un tensor simple; voxeles dentro del cruce de dos fibras son modelados como un tensor aplanado o esférico. La figura de la izquierda muestra el ajuste del modelo multi-tensorial en el mismo cruce de fibras. Los voxeles dentro del cruce son modelados como dos o tres tensores ortogonales.

#### 2.4.2.1 Ajuste por base de funciones de difusión

Recientemente en [10] se propuso un modelo basado en una Base de Funciones de Difusión para el ajuste del GMM. En el anterior trabajo se simplificó el modelo de ajuste (2.12) al usar una extensa base de tensores  $\hat{T}$  para el siguiente modelo:

$$S(q_k, \tau) = \sum_{j=1}^N \alpha_j \phi_{k,j} + \epsilon, \quad (2.13)$$

donde  $\alpha_j > 0$  y  $\phi_{k,j}$  es el coeficiente pre-calculado de DBF definido como:  $\phi_{k,j} = S_0 \exp(q_k^T \hat{T} q_k \tau)$ . Así el j-ésimo DBF  $\{\phi_{k,j} \mid k = 1, \dots, M\}$  es la señal DWI de una sola fibra modelada por el tensor base  $\hat{T}$  y el escalar  $\alpha_j$  representa la contribución de ese tensor base ( $\sum \alpha_j = 1$ ).

Finalmente, este modelo resuelve el sistema lineal para el vector  $\alpha = (\alpha_1 \dots \alpha_n)$  y es estable para recuperar más de una orientación de fibra por voxel. Es posible disminuir el error angular al aumentar el tamaño de la base de tensores  $\hat{T}_j$  hasta que sea irrelevante para uso práctico.

## Capítulo 3

# Conectividad Cerebral

En este capítulo explicaremos los conceptos importantes de la tractografía cerebral, así como la matriz de conectividad cerebral. La matriz de conectividad cerebral es construida a partir de la tractografía y una serie de regiones de interés. Es por esto que la calidad de la tractografía desempeña un papel fundamental en el cálculo de la matriz de conectividad, pues la precisión es proporcional a lo adecuada que es la tractografía.

### 3.1 Tractografía basada en imágenes por tensor de difusión

El objetivo de la tractografía basada en tensores de difusión (DTs) es determinar la conectividad intravoxel basándose en la información del espacio de tensores de difusión. Los usos clínicos y científicos de la tractografía se basan en la localización y cuantificación de estos tractos.

La tractografía basada en DTs usa la información angular y escalar del tensor de difusión para seguir un tracto axonal voxel a voxel. Dado que las imágenes DT proveen solo información microestructural con una resolución relativamente baja, la tractografía se combina con el información anatómica de mayor resolución para delimitar los caminos y zona de caminata de los tractos.

Los algoritmos de tractografía se pueden dividir básicamente en métodos determinísticos y métodos probabilísticos. La asignación de fibras por un seguimiento continuo, conocido como FACT (Fiber assignment by continuous tracking), es un método determinístico el cual inicializa la tractografía en posiciones definidas por el usuario (posiciones semilla). Una vez inicializadas las semillas, las trayectorias (mejor conocidas como "streamlines") siguen la dirección del eigenvector con mayor magnitud. Cuando una fibra alcanza la frontera de un voxel, la dirección de la trayectoria se decidirá por un método de

interpolación que puede tomar simplemente la dirección dominante del siguiente voxel; ver Figura 3.2.

La manera de escoger el tamaño de paso para cada iteración del proceso puede hacerse usando información de un solo tensor o de una cierta vecindad. Un ejemplo puede ser usar la información de la **FA**.

El resultado de la conexión de todos los puntos visitados para una semilla en particular nos genera una curva que es la estimación de las trayectorias de las fibras. Dependiendo del lugar donde se coloquen los puntos semillas será el resultado de las fibras obtenidas; ver Figura 3.1.

En la mayoría de los algoritmos además se usa una máscara o un umbral de difusión que marca en donde la tractografía debe detenerse, al considerar que ha llegado a una zona final de interés o que ya no pertenece al cerebro; Figura 3.3.

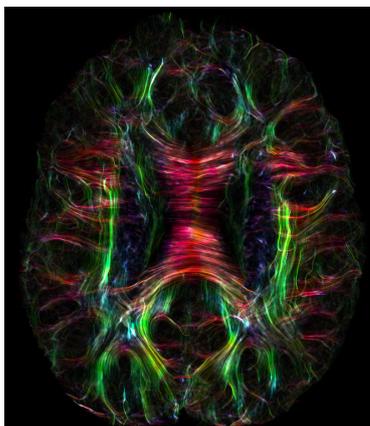


FIGURA 3.1: Visualización de los streamlines en un corte axial de un paciente sano utilizando el visualizador MrView. Los colores representan la orientación relativa de la fibra. En rojo el eje  $x$  (izquierda - derecha); azul el eje  $y$  (inferior - superior); verde el eje  $z$  (anterior - posterior)

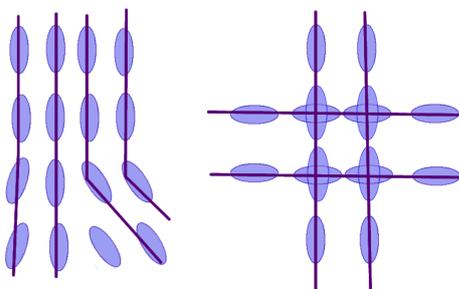


FIGURA 3.2: Ejemplo de dos caminatas de partículas en un algoritmo clásico de tractografía. El primero sigue la única dirección dominante. El segundo ejemplo sigue un cruce de fibras multi-tensorial.

Otro parámetro utilizado para detener la caminata de una partícula es la *suavidad* con que ésta se mueve. Con esto, basado en el conocimiento biológico de que una fibra no tiene dobleces agresivos longitudinales [8], permite usar la información de la curvatura para evitar continuar caminatas que marquen cambios muy abruptos en la dirección de la caminata de la partícula.

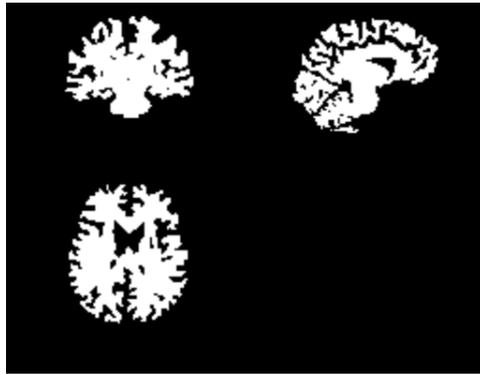


FIGURA 3.3: Ejemplo de una máscara de materia blanca cerebral. Los valores en 1 (blanco) son aquellas posiciones en donde las partículas pueden moverse libremente.

### 3.1.1 Efecto del ruido

Como en cualquier técnica de adquisición de imágenes, las DWI-MRI están sujetas a contaminación por ruido. El ruido de una DWI-MRI afecta en el cálculo del tensor o tensores de difusión recuperados. Para el caso del modelo de un solo tensor de difusión, el ruido afectará la dirección y magnitud de la PDD. En el caso del modelo multi-tensorial, el ruido afectará tanto la dirección y estructura de los tensores *como la cantidad de tensores obtenidos para una posición*. El efecto inmediato de estas perturbaciones se ve reflejado en las trayectorias estimadas, pues las partículas pueden comenzar a desviarse a otra trayectoria, o bien salir de la zona de interés. Esto es principalmente notorio en caminatas muy largas en donde el error acumulado en toda la trayectoria puede ser muy grande.

### 3.1.2 Tractografía determinista usando el UCL Camino Diffusion MRI Toolkit

*Camino* es un conjunto de herramientas open-source para el procesamiento de MRI-DWI. La mayor característica por la que se escogió esta herramienta para el proceso de tractografía fue su diseño modular. Esta herramienta permite que su uso no esté sujeto

a ningún otro software o método para el cálculo de las PDD's, dando la flexibilidad de usar el método que mejor nos parezca.

El proceso general para generar la entrada de la tractografía es el siguiente:

- Generar el conjunto de datos requeridos para la tractografía. Esto es el campo tensorial en el formato de *Camino*.
- Definir los puntos semillas y la máscara de materia de interés.
- Escoger el algoritmo de tractografía y de interpolación

Los tres pasos serán discutidos con mayor detalle en el capítulo de metodología.

### 3.1.2.1 Algoritmos de tractografía determinística y métodos de interpolación

La herramienta de *Camino* provee tres distintos algoritmos de tractografía: FACT, Euler y RK4. La diferencia fundamental entre estos tres algoritmos reside en: el tamaño de paso; es decir cuantos voxeles o fracciones de voxel se avanza en cada iteración, y en el algoritmo de interpolación usado para promediar o calcular la dirección a seguir.

A continuación se explicarán los aspectos básicos de estos tres algoritmos determinísticos. Para mayor información referiremos al lector hacia la página de la herramienta <sup>1</sup>.

El algoritmo FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking) es una implementación del algoritmo presentado por Mori et al [11], el cual sigue la orientación local de las PDDs para cada voxel. Las limitaciones principales de este algoritmo es su falta de interpolación en el ángulo de la PDD para cada voxel.

El algoritmo denominado Euler por *Camino* es una modificación del algoritmo FACT. En este algoritmo el seguimiento de la fibra procede con un tamaño de paso fijo a lo largo de su orientación. Esta es la mayor diferencia respecto a FACT, pues en FACT el tamaño de paso se extiende hasta la frontera del siguiente voxel en la dirección de la fibra.

Por último está RK4 o Fourth-order Runge-Kutta. Este algoritmo usa un tamaño de paso fijo al igual que Euler, sin embargo, la dirección de paso es determinada al tomar un promedio de los pasos anteriores y posibles siguientes, lo cual permite recuperar trayectorias suaves. Para mayor detalle del algoritmo ver Basser et al en [12].

---

<sup>1</sup><http://cmic.cs.ucl.ac.uk/camino/>

### Elección de una tractografía determinística

A diferencia de la tractografía determinística, que se enfoca en la reconstrucción de las trayectorias axonales; la tractografía probabilística (comúnmente) se orienta a calcular una función de probabilidad entre pares de voxeles. Esta función mide la probabilidad que exista una trayectoria que conecte ambos voxeles. Este enfoque puede ser de uso de igual manera para construir la matriz de conectividad. Sin embargo, contar con la información de las caminatas es de gran utilidad para aplicaciones que requieran la información axonal dentro de toda la materia blanca. Como se verá en el Capítulo 7, esta información fue de gran importancia para el problema directo de EEG.

## 3.2 El Connectome y la matriz de conectividad cerebral

La reconstrucción de las conexiones neuronales por imágenes DTI en los pasados años ha permitido a los investigadores mapear la estructura local de las conexiones en la corteza cerebral. El resultado del mapeo de las conexiones entre regiones corticales introdujo el concepto del *Connectome*. Un *Connectome* es un mapa comprensivo de la estructura neuronal del cerebro. El término *Connectome* fue propuesto simultáneamente por el Dr. Olaf Sporns de la Universidad de Indiana, así como por el Dr. Patric Hagmann de la Universidad de Luisiana, para referirse al mapa de conexiones neuronales del cerebro. Esta red neuronal puede ser estudiada y clasificada en diferentes escalas. Estas escalas pueden ser categorizadas como microescala, mesoescala y macroescala. A macroescala, las conexiones se estudian a un nivel milimétrico. Zonas grandes cerebrales pueden ser parceladas en distintos módulos o áreas anatómicas que contienen un patrón específico de conectividad. De esta manera, la arquitectura interconexional de la materia blanca puede ser mapeada a zonas corticales usando los métodos de tractografía anteriormente descritos. A este nivel de escala, las conexiones cerebrales presentan una estructura de red conocida como grafo (Figura 3.4).

Un grafo  $G = (V, E)$  puede ser pensado como un conjunto ordenado de vértices  $V$ , también conocidos como nodos, y un conjunto de aristas  $E$ . Cada arista corresponde a un par ordenado de nodos del grafo, el cual representa una conexión entre esos dos nodos. Asimismo, cada arista puede tener relacionada un peso que corresponde al valor o magnitud de esa conexión. Comúnmente en ciencias, una manera de representar un grafo es por medio de una *matriz de adyacencia*. La matriz de adyacencia de un grafo  $G = (V, E)$  con  $n$  vértices es una matriz real, de



aproximadamente un número entre 500 y 4000 de estas regiones, se obtuvo una matriz de conectividad con la información de más de 50,000 conexiones. Algunos de los análisis propuestos en este trabajo evidenciaron una distribución exponencial en el grado de cada nodo (cantidad de conexiones), así como atributos presentes en una estructura de *Small World* [13] en una red.

En este trabajo se seguirá parcialmente la idea de dividir la corteza cerebral en regiones homogéneamente distribuidas para formar la matriz de conectividad cerebral. El proceso descrito en este trabajo para la construcción de la matriz de conectividad a partir DWI-MRI consta de cuatro pasos principales:

**1. Adquisición de las DWI-MRI y ajuste tensorial:**

El primer paso es el cálculo de las direcciones de difusión local en imágenes DWI, independientemente del algoritmo usado. Estas direcciones serán la base para la tractografía en el paso siguiente.

**2. Tractografía en materia blanca cerebral:**

El segundo paso de tractografía se realiza extensivamente sobre toda la segmentación de materia blanca cerebral. Los tractos resultantes serán posteriormente filtrados bajo algunas heurísticas y finalmente serán tomados solo aquellos que conecten las regiones de interés corticales del siguiente paso.

**3. Partición de la materia de interfaz entre materia blanca y materia gris cerebral en regiones de interés (ROI's):**

Mientras que la tractografía genera aristas, en este paso se definen las regiones que actuarán como nodos dentro del grafo de conectividad. El objetivo de este paso es generar regiones pequeñas, equitativamente distribuidas y de tamaño uniforme dentro de la superficie de materia de interfaz gris-blanca. Usando un algoritmo heurístico de crecimiento de regiones, se obtienen regiones que, estadísticamente, muestran las propiedades deseadas.

**4. Construcción de la matriz de conectividad cerebral:**

Finalmente, usando las regiones definidas en el paso tres como nodos, y filtrando los tractos obtenidos en el paso dos; de tal manera que solo aquellos tractos que conectan dos regiones de interés sean considerados; se calcula una matriz de conectividad. La cual puede ser binaria o pesada en sus aristas.

El proceso seguido en la tesis está parcialmente basado en esta serie de pasos pero con algunas modificaciones en el proceso de filtrado de tractos y estimación en

---

el peso de las aristas. En el Capítulo 5 de metodología se detallará cada paso seguido.

## Capítulo 4

# Métodos de agrupamiento de datos

El problema de agrupamiento también conocido como *Análisis de clusters*, o *Clusterización* es uno de los temas más estudiados en la minería de datos. Sin embargo, las definiciones encontradas en la literatura reflejan las diferentes filosofías respecto al tema. Algunas definiciones del concepto de agrupamiento lo identifican como una segmentación heterogénea de datos en subgrupos, conocidos comúnmente como *clusters* [14]. Mientras que otras definiciones caracterizan el problema de agrupar como un problema de búsqueda de grupos, en un conjunto de datos, a partir de un "criterio natural de similaridad" [15]. En ambos casos, el poder especificar un criterio de distancia o similitud entre datos o grupos de datos es de suma importancia. De hecho, muchos autores encuentran difícil describir el concepto de cluster sin sugerir un concepto de similaridad o un criterio de agrupamiento.

Las siguientes secciones no pretenden ser una introducción al análisis de clusters o los distintos métodos encontrados en la literatura, sino presentar y mencionar solo los algoritmos de agrupamiento usados en este trabajo, así como sus componentes o elementos claves.

### **Clusterización de grafos**

Los grafos son estructuras formadas por un conjunto de vértices (también llamados nodos) y un conjunto de aristas, las cuales representan las conexiones entre pares de nodos. La clusterización de un grafo se refiere al agrupamiento de sus nodos usando la información de sus vértices para definir la medida de disimilaridad. Este tipo de agrupamiento es el tema de esta sección y no debe ser confundido con el término de agrupamiento de un conjunto de grafos.

## 4.1 La disimilaridad entre pares de nodos

Uno de los componentes necesarios para la mayoría de los algoritmos de clusterización es la definición de una medida de distancia o similaridad (disimilaridad) entre dos pares de datos. Existen muchas fórmulas y medidas propuestas para definir la disimilaridad o distancia entre nodos [16]. La manera más común se limita a usar una distancia euclidiana. Sin embargo, el uso de una distancia más robusta tiene un gran impacto en los resultados de la clusterización, como se verá en el Capítulo 5 de Metodología.

Una matriz de disimilaridad, también conocida como matriz de distancias, es una matriz de tamaño  $N \times N$ ; con  $N$  el número de nodos; donde cada entrada  $m_{ij}$  de la matriz contiene la distancia o disimilaridad entre dos pares de nodos  $i, j$ . La matriz de disimilaridad  $M$  inducida por un grafo  $G = (V, E)$ , contiene en cada entrada  $m_{ij}$  la disimilaridad resultante entre los dos vértices  $v_i$  y  $v_j$  del grafo  $G$ . Calcular la matriz  $M$  requiere calcular la disimilaridad entre cada par de vértices del grafo.

A continuación se enumeran algunas de las métricas comúnmente usadas [17].

## 4.2 Métricas de disimilaridad

Sea  $X$  una matriz real de tamaño  $N \times N$ , la cual tomaremos como  $N$  vectores de tamaño  $(1 \times N)$   $x_1, \dots, x_n$ . Definiremos, para un par de vectores  $x_s = (x_{s1}, \dots, x_{sn})$  y  $x_t = (x_{t1}, \dots, x_{tn})$ , las siguientes métricas:

- Distancia Euclideana:

$$d_{st}(x_t, x_s) = \sqrt{\sum_{j=1}^n |x_{sj} - x_{tj}|^2} \quad (4.1)$$

- Distancia de Minkowski:

$$d_{st}(x_t, x_s) = \sqrt[p]{\sum_{j=1}^n |x_{sj} - x_{tj}|^p}, \quad (4.2)$$

donde  $p$  es un parámetro; notemos que el caso  $p = 2$  corresponde a la distancia euclidiana. En el proceso de agrupamiento, características con los valores

más altos y mayor varianza tienden a dominar.

- Distancia de Mahalanobis:

$$d_{st}(x_t, x_s) = (x_s - x_t)C^{-1}(x_s - x_t)', \quad (4.3)$$

donde C es la matriz de covarianzas. Si los datos no están correlacionados, la distancia cuadrada de Mahalanobis es equivalente a usar la distancia euclidiana normalizada. El cálculo de la matriz C puede ser computacionalmente costoso.

- Correlación Cruzada Normalizada (NCC)

$$d_{st}(x_t, x_s) = 1 - \frac{(x_s - \bar{x}_s)(x_t - \bar{x}_t)'}{\sqrt{(x_s - \bar{x}_s)(x_s - \bar{x}_s)' \sqrt{(x_t - \bar{x}_t)(x_t - \bar{x}_t)'}}}, \quad (4.4)$$

donde  $\bar{x}_s = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_{sj}$  y  $\bar{x}_t = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_{tj}$ . Formalmente no se le puede considerar una métrica. Es invariante a normalizaciones.

- Índice de similitud de conectividad

El índice de similitud de conectividad se puede definir como la cantidad de traslape en el perfil de conectividad. Suponiendo que las entradas de los vectores  $x_t$  y  $x_s$  son binarias, es decir, 0 o 1 ; podemos definir el índice de similitud de conectividad como:

$$d_{st}(x_t, x_s) = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (x_t \wedge x_s), \quad (4.5)$$

en donde  $\wedge$  es el operador binario "and".

### 4.3 Dos métodos clásicos de agrupamiento

En la literatura, existen un gran número de algoritmos de agrupamiento de datos calificados según su modelo de agrupamiento, como lo puede ser: basados en la conectividad (agrupamiento jerárquico), basados en centroides (k-medias), basados en una función de distribución (expectation-maximization), etc. En este trabajo

se probaron especialmente dos algoritmos de clusterización: k-medias y clusterización jerárquica; siendo el segundo método con el cual se presentan la mayoría de los resultados. La clusterización jerárquica provee una manera de clasificar la corteza en distintas capas de profundidad o resolución, de una manera mucho más intuitiva. Además, como se verá en el capítulo de aplicabilidad, la organización resultante de las regiones con base en una estructura jerárquica, se acopla a las necesidades del problema directo de EEG.

### 4.3.1 K-medias

K-medias [18] es uno de los métodos no supervisados más simples para resolver el problema de clusterización. El procedimiento sigue un camino muy simple para clasificar un conjunto de datos en  $k$  clusters, para un valor  $k$  asignado. La idea principal es definir  $k$  centroides, uno para cada cluster, que iterativamente convergerán a una solución óptima. El resultado final, aunque óptimo localmente, dependerá de la manera de posicionar los centroides en la primera iteración. Una vez posicionados los centroides, el siguiente paso es asociar cada uno de los puntos restantes a uno de los centroides por su cercanía. Cuando todos los puntos estén asociados a un centroide (a un cluster), los centroides son recalculados y se repite el proceso hasta convergencia.

De esta manera, el algoritmo tiene como objetivo minimizar una función de costo de la forma:

$$C_f = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} d_{st}(x_{ji}, c_j)^2, \quad (4.6)$$

en donde  $c_j$  es el  $j$ -ésimo centroide,  $x_{ji}$  es el  $i$ -ésimo elemento asociado al centroide  $c_j$  y  $d_{st}$  es una métrica elegida. Comúnmente el algoritmo de k-medias utiliza la distancia euclidiana.

Con lo anterior, el algoritmo se resume de la siguiente manera:

---



---

**input** : Número de clusters:  $K$ .

Lista de puntos  $\{x_1, \dots, x_n\}$

**output**: Lista  $C(i)$  con la asignación del  $i$ -ésimo punto a un grupo.

- 1) Inicializa  $k$  centroides,  $(c_1 \dots c_K)$ , uniformemente y en un rango deseado.
- 2) Para cada uno de los centroides minimiza la función de error, asignando cada punto con el cluster (actual) más cercano:

$$C(i) = \arg \min_{1 \leq k \leq K} d_{st}(x_i, c_k).$$

- 3) Con esta nueva asignación recalcula los nuevos centroides  $c_1 \dots c_K$ .

$$c_j = \frac{1}{|I_j|} \sum_{i \in I_j} x_i ;$$

$$j = \{1, \dots, K\}.$$

En donde  $I_j = \{i | i = \{1, \dots, n\} \text{ y } C(i) = j\}$ , es decir el conjunto de todos los índices  $i$  tales que su asignación  $C(i)$  es el cluster  $j$ ; y  $|I_j|$  denota la cardinalidad de este conjunto.

- 4) Repite el paso 2 y 3 hasta convergencia en las posiciones de los centroides.

FIGURA 4.1: Algoritmo básico de K-medias:

---

### Aspectos importantes del algoritmo K-medias:

- Los resultados producidos por el algoritmo dependen de la asignación de los centroides en la primera iteración.
- Puede suceder que un centroide no tenga ningún punto de los datos asociado, ocasionando que no pueda ser actualizado. De la misma manera puede suceder que centroides tengan asociadas regiones de tamaño 1 o muy pequeñas.
- El resultado de la clusterización depende de la métrica utilizada para calcular distancias.
- La calidad de la clusterización está sujeta a una buena elección del número de clusters.
- El resultado de una clusterización para un tamaño  $k$  y un tamaño  $k+1$  puede variar considerablemente.

#### 4.3.2 Agrupamiento jerárquico

El resultado de K-medias depende de la elección del número de clusters. En contraste, el método de clusterización jerárquica no requiere especificar el número

de clusters. En lugar de eso, requiere que el usuario especifique la medida de disimilaridad entre los grupos de observaciones, así como la métrica de distancia. Como el nombre lo sugiere, el resultado es una representación jerárquica de los datos, en el cual, los clusters de los niveles inferiores se mezclan o unen para formar los clusters de niveles superiores. El nivel inferior está compuesto de clusters con una sola observación, mientras que el nivel superior está compuesto de todas las observaciones.

Las estrategias para esta clusterización se pueden dividir básicamente en dos tipos: *aglomerativas* (del nivel inferior al superior) y *divisivas* (del nivel superior al inferior). Las estrategias aglomerativas comienzan del nivel inferior, asumiendo que cada observación es un cluster de tamaño 1, y recursivamente agrupan pares de clusters en un solo cluster. El par escogido para ser unido corresponde al par de clusters con menor distancia entre ellos. Por otra parte, los métodos divisivos comienzan del nivel superior y en cada nivel dividen recursivamente cada cluster existente en dos nuevos clusters. El corte es elegido tal que los dos clusters resultantes tengan la mayor varianza en ellos. Una manera de realizar esta división es usar K-medias, con  $k = 2$ , para cada uno de los clusters de ese nivel y hasta que queden clusters de tamaño 1. Con ambos paradigmas el resultado es una clusterización con  $N - 1$  niveles jerárquicos, siendo  $N$  el número de observaciones. Es tarea del usuario decidir que nivel representa la clusterización "deseada". Existe varios criterios para cuantificar que tan "natural" es la clusterización resultante en cada nivel.

No es sorprendente notar que este tipo de clusterización resulta caracterizado por un árbol binario. Cada nodo del árbol, o es un nodo hoja (clusters de tamaño 1), o es la unión de 2 clusters del nivel inferior inmediato (sus nodos hijo). La manera gráfica de representar la clusterización en manera de árbol binario es conocida como un *dendograma*, Figura 4.2.

### Clusterización aglomerativa

Como se explicó anteriormente la clusterización aglomerativa comienza con cada observación representando un cluster. En cada iteración del método los dos clusters más cercanos (mayor similitud) son combinados en un solo cluster. Por consiguiente, una medida de disimilaridad entre clusters (como grupo de observaciones) debe ser definida. Supongamos que  $C_1$  y  $C_2$  representan dos agrupamientos, la disimilaridad  $d(C_1, C_2)$  entre estos dos grupos es calculada usando la similaridad a pares entre cada uno de los elementos de ambos clusters. La medida de "Single

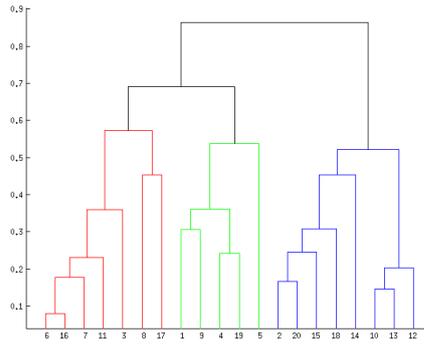


FIGURA 4.2: Ejemplo de un dendrograma para 20 datos. El eje de las  $x$  representa el índice del cluster, mientras que el eje de las  $y$  representa la disimilaridad entre los clusters en cada nivel. Los colores representan tres clusters generados al cortar el dendrograma en un nivel de .65

*linkage*” toma la disimilaridad mínima existente entre dos pares de observaciones de cada cluster:

$$d_{SL} = \min_{i \in C_1, i' \in C_2} d_{st}(i, i'), \tag{4.7}$$

en donde  $d_{st}$  es una de las métricas de disimilaridad entre observaciones explicadas en la Sección 4.2.

En contraste *Complete linkage*” toma la disimilaridad con mayor magnitud entre dos pares de observaciones de cada cluster:

$$d_{CL} = \max_{i \in C_1, i' \in C_2} d_{st}(i, i'), \tag{4.8}$$

Finalmente la *agrupación por promedio*” toma el promedio de la disimilaridad entre todos los elementos de cada grupo.

$$d_{GA} = \frac{1}{N_{C_1} N_{C_2}} \sum_{i \in C_1} \sum_{i' \in C_2} d_{st}(i, i'), \tag{4.9}$$

en donde  $N_{C_1}$  y  $N_{C_2}$  son respectivamente el número de elementos en el cluster  $C_1$  y  $C_2$

A pesar de existir una gran cantidad de otras propuestas para definir una distancia entre clusters, las anteriores tres son las más utilizadas. Si los datos están

distribuidos en cúmulos con una clara separación entre ellos, entonces, los tres métodos presentarán resultados similares.

#### 4.4 Criterios de evaluación de clusters

Existen muchas propuestas para medir la similaridad entre dos clusters. Estas medidas pueden ser usadas como criterios para comparar que tan buena es una clusterización en particular. Estos criterios generalmente se clasifican en dos tipos: de *evaluación interna*, cuando los resultados son evaluados comparando los datos de cada cluster entre ellos mismos, y de *evaluación externa*, cuando los clusters son comprados con alguna referencia externa como lo puede ser un estándar de oro que sirva de "ground truth".

Los métodos de evaluación interna usualmente asignan la mejor puntuación a la clusterización que presente la mayor similaridad entre los datos de un cluster, y la menor similaridad entre los diferentes clusters. Estas medidas, al dar una calificación de que tan apropiada es una clusterización en particular, pueden ser usadas para inferir el número de clusters óptimo para algoritmos como K-medias o Clusterización jerárquica. A continuación se presentan algunos métodos encontrados en la literatura [19], que fueron usados en este trabajo:

- **Índice de Calinski-Harabasz (ICH):** Dado un conjunto  $X = \{x(1), \dots, x(N)\}$  de  $N$  objetos  $x(j) \in \mathbb{R}^n$  y una partición de esos datos en  $k$  clusters mutuamente disjuntos, el Índice de Calinski-Harabasz esta dado por la fórmula:

$$ICH = \frac{\text{traza}(\mathbf{B})}{\text{traza}(\mathbf{W})} \cdot \frac{N - k}{k - 1}, \quad (4.10)$$

en donde  $\mathbf{W}$  y  $\mathbf{B}$  son las matrices de dispersión *dentro del grupo* y *entre el grupo* respectivamente, definidas como:

$$W = \sum_{i=1}^k \sum_{l=1}^N (x_i(l) - \bar{x}_i)(x_i(l) - \bar{x}_i)^T, \quad (4.11)$$

$$B = \sum_{i=1}^k N_i (\bar{x}_i - \bar{x})(\bar{x}_i - \bar{x})^T, \quad (4.12)$$

donde  $N_i$  es el número de elementos asignados al  $i$ -ésimo cluster,  $x_i(l)$  es el  $l$ -ésimo objeto asignado al cluster  $i$ ,  $\bar{x}_i$  es el vector  $n$ -dimensional con la

media del cluster  $i$  y  $\bar{x}$  es el vector  $n$ -dimensional con la media de todos los elementos. De esta manera, la traza de  $W$  es la suma de todas las varianzas dentro de los elementos de los clusters. Mientras que la traza de  $B$  es la suma de la varianzas entre clusters. Como consecuencia, se espera que clusters compactos y separados tengan valores pequeños dentro de la traza  $W$ , mientras que valores altos para la traza de  $B$ . Por lo tanto, entre mejor sea la partición, mayor será el valor del cociente entre la traza de  $B$  y la traza de  $W$ . El término de normalización  $(N - k)/(k - 1)$  evita que el valor se incremente monótonamente si el número de clusters aumenta.

- **Índice de Davies-Bouldin (IDB):** El IDB está relacionado con el ICH en el sentido que se basa en una proporción que involucra las medidas de dispersión dentro y entre grupos 4.12, 4.11. El índice es dado por:

$$DB = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k D_i, \quad (4.13)$$

donde  $D_i = \max_{i \neq j} (D_{i,j})$ . El término  $D_{i,j}$  es conocido como la *dispersión dentro-y-entre* los clusters  $i, j$ ; la cual está dada por:  $D_{i,j} = (\bar{d}_i + \bar{d}_j)/d_{i,j}$ , donde  $\bar{d}_i$  es el promedio de la dispersión *dentro del grupo*  $i$  y  $d_{i,j}$  es el promedio de la dispersión entre todos los elementos de los clusters  $i, j$ . Estas dispersiones están dadas por:  $\bar{d}_i = (1/N_i) \sum_{l=1}^{N_i} \|x_i(l) - \bar{x}_i\|$  y  $d_{i,j} = \|\bar{x}_i - \bar{x}_j\|$ . El término  $D_i$  representa el peor los valores para la dispersión *dentro-y-entre* de todos los clusters que involucran al cluster  $i$ . Minimizar los valores de  $D_i$  para todos los clusters minimiza el valor del IDB. De esta manera, buenas particiones, compuestas de clusters compactos y separados, tendrán valores del IDB pequeños.

- **Índice de Dunn (IDn)**

El índice de Dunn es otro criterio de evaluación basado en lo separado y compacto de un cluster. Está dado por:

$$IDn = \min_{p,q \in \{1, \dots, k\}; p \neq q} \left\{ \frac{\delta_{p,q}}{\max_{l \in \{1, \dots, k\}} \Delta_l} \right\}, \quad (4.14)$$

donde  $\Delta_l$  es el *diámetro* del  $l$ -ésimo cluster y  $\delta_{p,q}$  es la *distancia minimal* entre  $p$  y  $q$ . La *distancia minimal* está definida como la distancia mínima entre dos pares de elementos de los clusters  $p$  y  $q$ , es decir,  $\min_{i,j} \|x_p(i) - x_q(j)\|$ .

El diámetro  $\Delta_l$  de un cluster dado  $l$  está definido como la distancia máxima entre dos pares de puntos del cluster  $l$ , es decir,  $\max_{i \neq j} \|x_l(i) - x_l(j)\|$ .

La elección entre las distintas métricas entre nodos y clusters, o las distintas funciones de validación, es algo que depende la aplicación. Como se explicará en el Capítulos 6 de Resultados, la elección de estas funciones fue tomada por las propiedades de los datos (nodos de un grafo) y las características de los resultados obtenidos.

# Capítulo 5

## Metodología

En este capítulo se explicará de forma ordenada toda la metodología seguida en la Tesis, desde el preproceso de los datos cerebrales, hasta el resultado del agrupamiento. En la sección de preproceso se explicarán los pasos seguidos para segmentar la materia de interfaz blanca-gris dentro de la modalidad T1, hasta el registro para propagar la máscara resultante de materia de interfaz al espacio de las imágenes DWI. En la siguiente sección se abordará el proceso de construcción de la matriz de conectividad cerebral siguiendo la metodología introducida en la Sección 3.2. Finalmente, en la última sección, se explicará el proceso de agrupamiento y análisis de datos.

Las herramientas seleccionadas para realizar cada uno de los pasos del proceso fueron elegidas mayormente por ser aquellas con las cuales se estaba más familiarizado. La manera modular de la construcción del proceso permite que cada uno de los pasos explicados a continuación pueden ser remplazados por otra elección de algoritmos o métodos en la literatura.

Los resultados de cada sección que requieran una mayor discusión serán retomados en el Capítulo 6 de resultados.

### 5.1 Datos

#### Datos cerebrales humanos

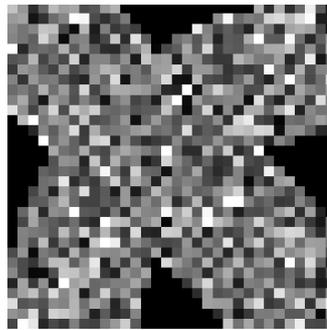
Para la adquisición de las imágenes DWI, un voluntario fue escaneado en un escáner *Siemens Trio 3T* con 2 canales de la bobina. La información de las adquisiciones fueron las siguientes: Tamaño de voxel de  $2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$  y una relación

señal/ruido aproximada de 26. Para  $b=0s/mm^2$  se tomaron cinco imágenes. Y para  $b=1000 s/mm^2$  se tomaron 64 imágenes DWI cada una con una orientación única y homogéneamente distribuidas.

Asimismo se tomó, del mismo sujeto, una imagen estructural T1 con una resolución espacial de  $1 \times 1 \times 1mm^3$ .

### Datos generados sintéticamente

Con el fin de poder realizar pruebas de los métodos, así como entonar algunos de los parámetros necesarios, se utilizó un conjunto de señales DWI generadas sintéticamente usando la ecuación 2.12. En cada uno de los voxeles se define un tensor  $D$  con el cual se genera el conjunto de señales  $S_i$ . Posteriormente se le adicionó ruido *Riciano* a cada imagen  $S_i$  obteniendo una relación señal/ruido aproximada de 20.




---

FIGURA 5.1: Ejemplo de una imagen  $B_0$  del cruce de fibras generado sintéticamente. Los datos sintéticos contienen un cruce de fibras casi ortogonal y un conjunto de fibras con una curvatura suave. Estos datos fueron usados como *ground truth* para calibrar y probar los parámetros de la tractografía, ajuste tensorial y agrupamiento.

## 5.2 Preproceso

Tal y como se explicó en en la Sección 3.2, uno de los pasos necesarios para la construcción de la matriz de conectividad es definir un conjunto de regiones dentro de la materia de interfaz. En este trabajo se tomó como materia de interfaz, dentro de una MRI, como todo voxel etiquetado como materia gris que tuviera (al menos) un voxel vecino etiquetado como materia blanca. Para hacer lo anterior es necesario contar con una segmentación apropiada de materia blanca y materia gris cerebral, así como excluir cualquier otro tipo de tejido presente.

La manera más sencilla de segmentar diferentes tipos de tejidos es usar un atlas previamente segmentado. La ventaja de usar un atlas es que este ha sido previamente segmentado, ya sea a mano o con una segmentación guiada. Posteriormente se puede registrar el atlas con la imagen de otro sujeto y mapear solo la máscara de tejido de interés desde el atlas. Sin embargo, como se encontró en este trabajo, la variabilidad anatómica entre diferentes volúmenes cerebrales, por muy adecuado que sea el registro, tiende a introducir factores de error en la segmentación. Es por esto que, para sortear cualquier error introducido por el registro, se realizó, de manera cuidadosa, una segmentación guiada de la materia de blanca y gris cerebral. Realizar una segmentación a mano para un gran número de imágenes puede resultar poco eficiente, por lo que el proceso de extracción de tejidos de interés puede ser sustituido por cualquier otra técnica sin afectar los procesos siguientes.

Como se explicó en el Capítulo 2, todo lo anterior se realiza comúnmente sobre una imagen T1, mientras que la tractografía se realiza sobre una imagen DWI. Para poder usar la información de la tractografía es necesario un proceso de registro entre las imágenes T1 y DWI del sujeto. A diferencia del registro entre dos imágenes T1, el registro entre una imagen T1 y una DWI requiere de un paso intermedio de separación de la parénquima cerebral respecto a otros tejidos como el cuero cabelludo o estructuras óseas como el cráneo. Esto porque una imagen DWI no contiene información de tejidos que no posean difusión de agua, lo cual puede afectar el resultado del registro.

A continuación se detallará cada parte del preproceso.

### 5.2.1 Extracción de la materia cerebral

Para la extracción del volumen cerebral se usó el algoritmo BET 2.2.1, del paquete de herramientas de FSL, sobre la imagen T1 del Sujeto escaneado. La herramienta BET permite escoger valores para el "*Fractional intensity threshold*" y el "*Threshold gradient*". Ambos parámetros afectan la suavidad y ajuste del mallado. Se eligieron los valores por default (0.5 y 0 respectivamente) por recomendación de los autores. El resultado es una máscara binaria de la materia cerebral, la cual se ve adecuada cualitativamente, Figura 5.2.

El comando para generar la segmentación a partir de una imagen T1 se muestra en la Figura 5.3; en donde *-f* especifica el "*Fractional intensity threshold*", *g* el "*Threshold gradient*"; y los parámetros *-m*, *-s*, especifican que la salida sea una máscara binaria así como la imagen segmentada respectivamente.

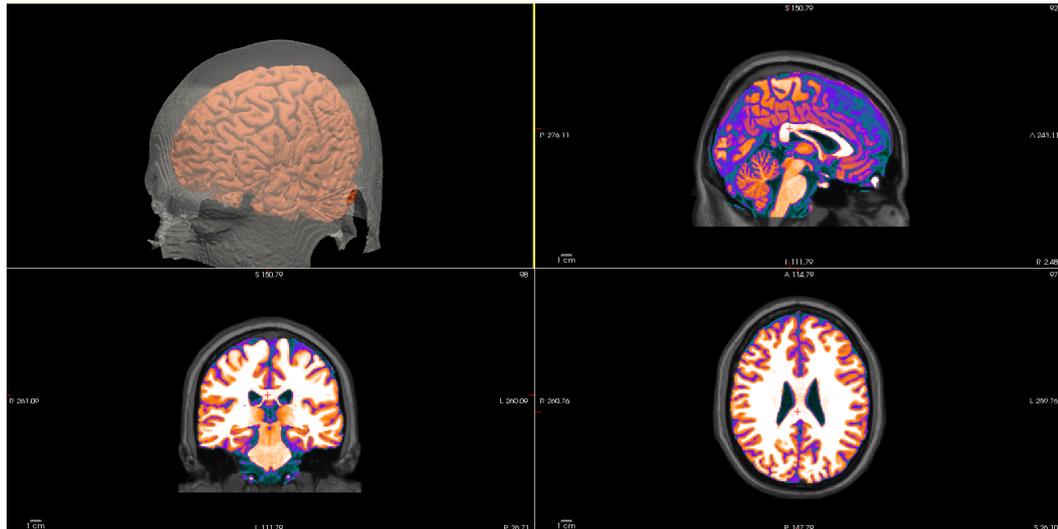


FIGURA 5.2: Resultado de la extracción cerebral. La materia resaltada con color corresponde a la materia cerebral extraída. Se muestra un modelo 3d del cráneo conteniendo el volumen cerebral resultante.

---

```
bet <Data Folder>/Sujeto1-T1-.nii /Sujeto1-T1-output.nii -f 0.5 -g 0 -m -s
```

FIGURA 5.3: Comando para ejecutar BET

---

El volumen cerebral resultante será utilizado para hacer el registro sobre la imagen  $B_0$  DWI. No es de suma importancia que el ajuste del volumen cerebral sea el óptimo, pues su propósito principal es remover el tejido no cerebral dominante para mejor el resultado del registro.

### 5.2.2 Registro

El uso de diferentes modalidades de imágenes requiere de un proceso de registro entre ellas con el fin de usar en conjunto la información obtenida en cada una de ellas. Para realizar este registro se utilizó la herramienta de registro lineal *FLIRT* contenida en el paquete de herramientas de FSL 2.3.1.

La herramienta *FLIRT* requiere de tres parámetros principales: Una imagen de referencia, una imagen de entrada, y una imagen de salida. La imagen de entrada será aquella que queremos alinear con la imagen de referencia. El resultado es una matriz afín y una imagen de salida, la cual, es la imagen de entrada transformada con la matriz afín resultante. Como se explicó en 2.3.1, el registro lineal requiere de una función de costo para realizar la optimización. Para el registro, dado que se realiza entre imágenes de distinta modalidad, se utilizó la función de

costo "Normalized Mutual Information" por sus características (Tabla 2.1). Finalmente, se eligió una interpolación trilineal como función de interpolación. El resultado es una interpolación suave que posteriormente puede ser binarizada con un umbral adecuado. El comando final se muestra en la Figura 5.4; en donde `-omat` especifica el nombre del archivo de salida con la matriz afín resultante, `-cost` especifica la función de costo y `-interp` especifica la función de interpolación. Los parámetros `-searchx`, `-searchy`, `-searchz` especifican el rango en grados de búsqueda de alineamiento permitido.

---

```
flirt -in Sujeto1-T1.nii -ref Sujeto1-DWI.hdr -out imagenSalida.nii -omat  
RegistroS1T1toS1DWI.mat -cost nmui -searchrx -90 90 -searchry -90 90  
-searchrz -90 90 -dof 12 -interp trilinear
```

---

FIGURA 5.4: Comando para el registro entre una imagen DWI y una T1

---

### 5.2.3 Segmentación de materia de interfaz

Como se verá más adelante, para poder generar tanto el grafo de conectividad cerebral, como la parcelación de la materia gris, es necesario calcular la máscara de interfaz entre materia blanca y materia gris. Esta máscara es de suma importancia, pues al encontrarse justo en la frontera entre la materia blanca y gris, permite integrar más fácilmente la información que se extrae de la tractografía (la cual se concentra en materia blanca). Además, será sobre esta máscara de materia donde se realizará el proceso de parcelación. Una vez parcelada la materia de interfaz, se propagarán las etiquetas hacia toda la segmentación de materia gris, asignándole a cada voxel la etiqueta de materia de interfaz más cercana.

La segmentación de la materia de interfaz requiere segmentar primero la materia blanca y la materia gris. Dentro de la corteza cerebral la materia de interfaz suele ser clara de extraer. Sin embargo, fuera de la corteza, en estructuras cercanas a los ganglios basales así como cerca de los ventrículos, existe materia que contiene tanto materia blanca como materia gris. En estas zonas los algoritmos automáticos de segmentación suelen tener dificultades. ITK-Snap (Sección 2.2.2) tiene la flexibilidad de permitir al usuario realizar una segmentación automática que posteriormente puede ser editada y completada con herramientas de dibujado. A continuación se enumeran los pasos seguidos para obtener la segmentación de la materia blanca.

### Segmentación de la materia blanca cerebral

El primer paso para segmentar la materia blanca se realiza con un algoritmo automático basado en *crecimiento de blobs* [20] (un blob se puede definir simplemente como una selección conectada de componentes etiquetados). El cual requiere ajustar la región de interés, los puntos semilla donde iniciará el crecimiento de blobs, así como parámetros para el umbral de crecimiento. El umbral de crecimiento servirá para delimitar la zonas donde el blob puede o no puede crecer.

1. El primer paso consiste en ajustar un umbral superior e inferior. El blob solo podrá crecer si se encuentra dentro de estos valores. Un factor de suavizado controla que tan agresivo es el corte del umbral en las fronteras.
2. Una vez decidido el valor de los umbrales, se colocan a mano los puntos semilla en donde los blobs comenzarán a crecer. Este paso es de importancia pues solo regiones que sean alcanzables desde los puntos semilla serán segmentadas. En la Figura 5.5 se muestran los puntos semillas como círculos rojos superpuestos.

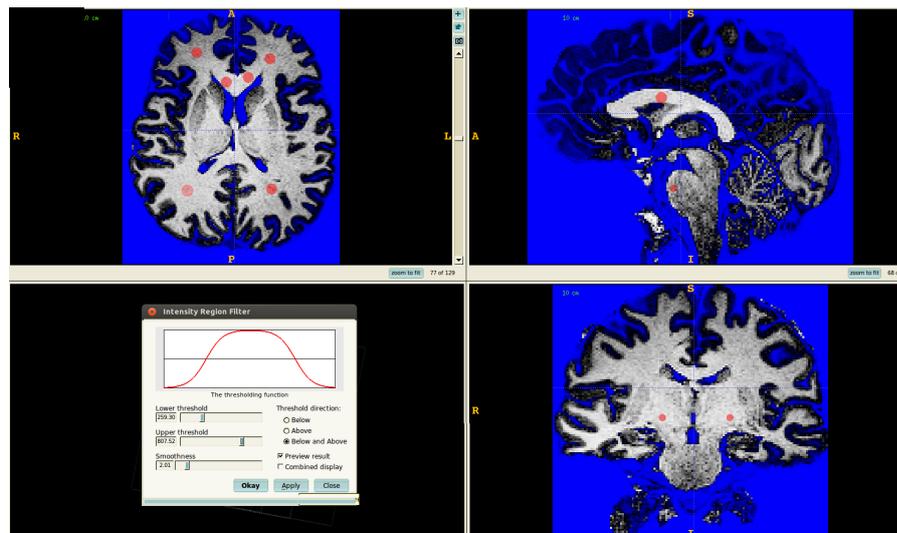


FIGURA 5.5: Las vistas corticales muestran los puntos semillas marcados como círculos rojos. La gráfica del panel inferior izquierdo muestra la asignación de los umbrales

3. Una vez inicializados los parámetros y puntos semilla, se corre iterativamente un proceso de crecimiento. Este proceso puede ser detenido en cualquiera de las iteraciones cuando se alcanza un tamaño deseado o el método converge (los blobs no pueden crecer más), Figura 5.6.

El resultado de la segmentación automática dependerá de lo cuidadoso con que se hayan asignado los umbrales y los puntos semilla. Una vez terminado el proceso

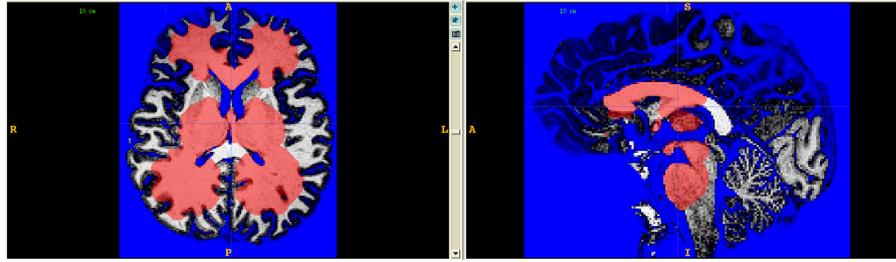


FIGURA 5.6: Una vez iniciado el programa, este iterará hasta ser detenido o alcanzar el su tamaño máximo posible.

la máscara resultante se puede refinar usando la herramienta de edición. Algunas comparaciones entre segmentaciones son listadas en el Capítulo 6 de Resultados.

Usando la segmentación de materia blanca como una máscara binaria se calculó la máscara de interfaz seleccionando todos aquellos voxels dentro de la máscara de materia blanca que tuvieran, al menos, un voxel vecino fuera de la máscara (no etiquetado como materia blanca). La elección del tamaño de la vecindad de un voxel ( 6 conectado o 26 conectado) afecta que tan gruesa es la máscara resultante. Comparaciones de ambas máscaras se presentarán en el Capítulo 6 de Resultados.

### 5.3 Construcción de la matriz de conectividad cerebral

En esta sección se detallarán los pasos seguidos para generar la matriz de conectividad siguiendo la descripción introducida en el Capítulo 3.2. El proceso de construcción se puede separar en cuatro pasos principales como se ilustra en la Figura 5.7.

El primer paso es el cálculo de las direcciones de difusión local en imágenes DWI. Para este paso se usó el algoritmo de DBF [10]. Estas direcciones serán la base para el paso siguiente de tractografía. El segundo y tercer paso corresponden a la tractografía y la partición de la materia de interfaz respectivamente. Ambos pasos son complementarios e independientes. El proceso de partición de la materia de interfaz tiene como propósito generar las regiones que serán usadas como nodos en el grafo de conectividad. Mientras que la función de la tractografía es generar el conjunto de aristas. Finalmente, usando la información de los dos pasos anteriores se construye el grafo de conectividad usando algunas heurísticas para pesar las aristas y filtrar posibles caminatas erróneas.

A continuación se detallarán cada uno de los pasos anteriores.

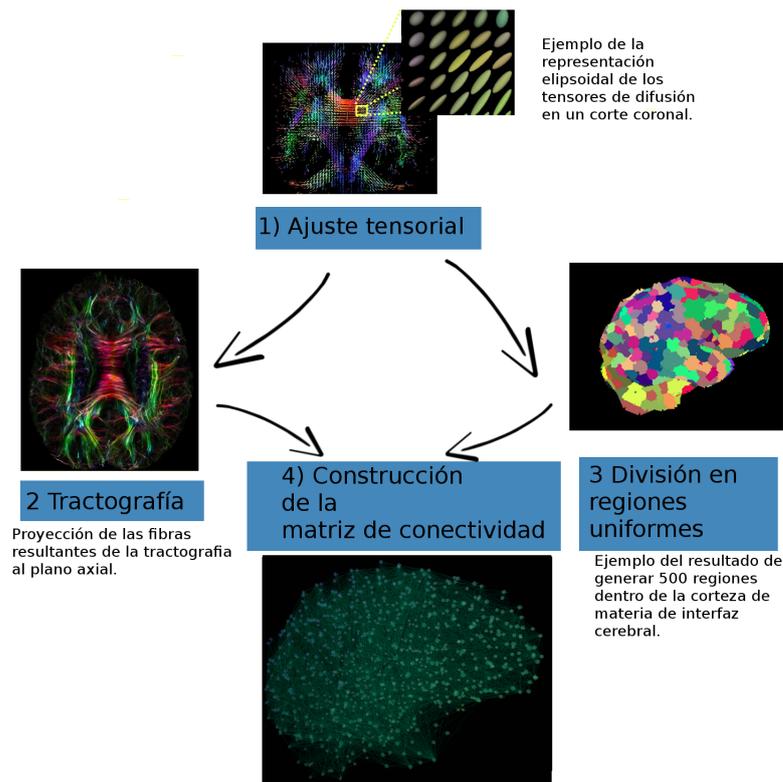


FIGURA 5.7: Ilustración de los cuatro pasos principales para la construcción de la matriz de conectividad cerebral

### 5.3.1 Ajuste tensorial por base de funciones de difusión

El ajuste de los tensores de difusión se realizó usando el toolbox desarrollado en el trabajo [10], el cual usa una base de tensores de difusión. El procedimiento detallado puede ser encontrado en la página del autor <sup>1</sup>, o en el cd incluido en esta tesis.

El toolbox requiere como entrada los elementos comunes de otros como Camino o MRTrix <sup>2</sup>. Los datos necesarios son: Una imagen DWI  $B_0$  ( $b=0$ ), un número de repeticiones para, al menos, 6 gradientes distintos e independientes (64 repeticiones en este caso), la información del valor  $b$  ( $b=1000$ ) y una máscara para delimitar la región de interés. El toolbox permite escoger como región de interés una máscara basada en el valor de la FA (por ejemplo todos los los voxeles con un valor de la FA mayor a un umbral). Sin embargo, dado que se tenía una segmentación bastante precisa de la materia blanca, se usó ésta como máscara para la región de interés.

<sup>1</sup>[www.cimat.mx/~alram](http://www.cimat.mx/~alram)

<sup>2</sup><http://www.brain.org.au/software/mrtrix/>

El resultado generado es una serie de imágenes en formato nifti con la información de los tensores de difusión, tanto para el modelo de tensorial como multi-tensorial. Estos pueden ser desde uno solo hasta tres tensores por voxel.

### 5.3.2 Tractografía

La tractografía cerebral se realizó usando la herramienta de tractografía en el software *Camino* descrito en la Sección 3.1.2. Como se explicó anteriormente, el uso de la herramienta requiere de tres pasos a seguir:

- Generar el conjunto de datos requeridos para la tractografía. Esto es el campo tensorial en el formato de *Camino*.
- Definir los puntos semillas y la máscara de materia de interés.
- Escoger el algoritmo de tractografía y de interpolación

*Camino* provee de su propia herramienta para el cálculo de los tensores de difusión basados en un modelo multi-tensorial. Sin embargo, en este trabajo se eligió usar el modelo de DBF, por lo que es necesario ajustar el formato de salida de DBF al formato esperado por la herramienta de *Camino*.

Para poder correr la tractografía en *Camino*, es necesario guardar la información de los tensores de difusión en el formato de entrada de *Camino*<sup>3</sup>, el cual espera un archivo Bfloat, de 8 bytes, con el siguiente formato: Para cada uno de los voxeles en la imagen es necesario enumerar los siguientes valores: [exitcode,  $\ln(b)$ ,  $m$ ,  $a_1$ ,  $D_{1xx}$ ,  $D_{1xy}$ ,  $D_{1xz}$ ,  $D_{1yy}$ ,  $D_{1yz}$ ,  $D_{1zz}$ ,  $a_2$ ,  $D_{2xx}$ ,  $D_{2xy}$ ,  $D_{2xz}$ ,  $D_{2yy}$ ,  $D_{2yz}$ ,  $D_{2zz}$ , ...,  $a_n$ ,  $D_{nxx}$ ,  $D_{nxy}$ ,  $D_{nxz}$ ,  $D_{nyy}$ ,  $D_{nyz}$ ,  $D_{nzz}$ ], en donde *exitcode* debe valer 0 para identificar que los datos no tienen errores,  $n$  es el número de tensores posibles en un voxel (tres para el caso de DBF),  $m$  indica el número de tensores en ese voxel en particular,  $a_i$  es la contribución del tensor  $i$ ;  $i \in [1, \dots, m]$ ,  $\sum a_i = 1$ ; y por último los valores ( $D_{ixx}$ ,  $D_{ixy}$ ,  $D_{ixz}$ ,  $D_{iyy}$ ,  $D_{iyz}$ ,  $D_{izz}$ ), son los valores de la matriz tensorial con el siguiente formato:

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

<sup>3</sup><http://cmic.cs.ucl.ac.uk/Camino//index.php?n=Man.Multitenfit>

Una vez integrada la información de salida de DBF con *Camino*, es necesario elegir los puntos semilla para empezar la tractografía. *Camino* usa un punto semilla como la posición inicial en la comenzará a seguir la dirección del tensor con mayor magnitud, en **ambos** sentidos. La tractografía se detendrá hasta que salga de la máscara de materia blanca o cumpla con alguno de los parámetros de paro, como el límite de curvatura. En este trabajo, la tractografía se realizó extensivamente sobre la materia blanca profunda. Para hacer esto se tomó una erosión, con un kernel esférico de tamaño 2, de toda la máscara de materia blanca, Figura 5.8. El resultado es un conjunto de aproximadamente de 40,000 semillas.

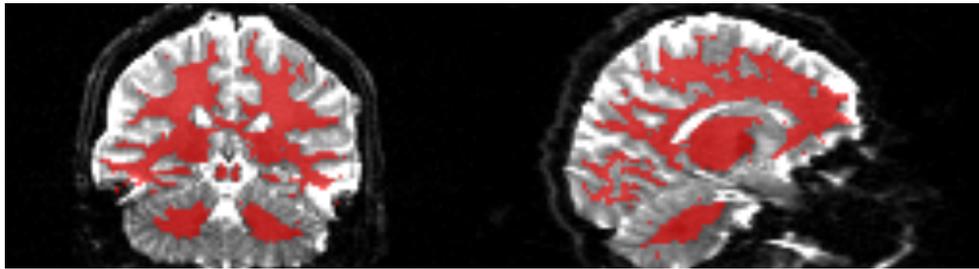


FIGURA 5.8: Traslape de los puntos semillas (en rojo) en la imagen DWI

Las diferencias entre los algoritmos de tractografía determinística es relativamente poca al hacer una tractografía tan extensa. En este trabajo se eligió el algoritmo de "Euler" por su característica de interpolación y tamaño de paso.

Por último, el parámetro de curvatura se fijó en 60 grados. Este parámetro fija el ángulo máximo entre la dirección de la fibra en cada iteración. Si el ángulo es mayor a este umbral el algoritmo detiene el seguimiento de la fibra en este punto. Este umbral en el ángulo fue escogido al comparar el número de caminatas que llegaban hasta la frontera de materia blanca y por pruebas con la serie de datos sintéticos. El comando se ilustra en la Figura 5.9.

---

```
track -inputmodel multitensor -inputdatatype float -maxcomponents 3
-seedfile materia-blanca-mask.nii -inputfile tensores-formato-camino
```

---

FIGURA 5.9: Comando para correr la tractografía usando Camino

---

### 5.3.3 Partición de la materia de interfaz en regiones de interés (ROI's)

El proceso para generar regiones uniformes dentro de la materia de interfaz se basó en la descripción del trabajo de Hagman et al. [1]. El propósito general es dividir la materia de interfaz en un número de regiones compactas y de un tamaño similar,

lo cual no es una tarea trivial dada la complejidad de los surcos de la máscara de interfaz. A priori, se podría usar una división basada en una rejilla regular 3D. Desafortunadamente esto genera regiones de tamaño variable y no necesariamente conexas. Es por esto que en ese trabajo se desarrolla un proceso heurístico de división, el cual da estadísticamente los resultados deseados. El proceso se divide en dos pasos. Un paso de crecimiento aleatorio, en donde se generan regiones de un tamaño fijo escogiendo en cada iteración un punto aleatorio dentro del conjunto de todos los vecinos de la región. Y un segundo paso de crecimiento secuencial en amplitud usando los centroides de las regiones obtenidas en el primero paso.

### **Crecimiento aleatorio de regiones**

El propósito del primer paso es generar un conjunto de regiones aleatoriamente distribuidas y con un tamaño deseado. Los centroides de estas regiones son tomados como los puntos iniciales para el segundo paso. El primer paso es tomar un punto aleatorio que no haya sido anteriormente visitado o marcado como de una región. Una vez hecho esto, iterativamente se toma un vecino al azar (6 o 26 conectado) y se marca como parte de la región actual. Se escogen vecinos al azar de todos los puntos de la región hasta que, o la región alcanza el tamaño máximo especificado, o la región no tiene ningún punto vecino que no esté etiquetado como parte de otra región (o dentro de la materia de interés). Si el tamaño de la región resultante es mayor al tamaño mínimo deseado, se conserva y se calcula su centroide, de lo contrario se descarta. El algoritmo continúa iterativamente hasta que todos los puntos en la máscara de interés hayan sido visitados. El resultado es un conjunto de regiones con un tamaño mínimo y máximo deseado; y un conjunto de centroides.

En el segundo paso se recorre el conjunto de los centroides guardados, cada uno representando una región distinta. En cada iteración se toman todos los vecinos de todos los puntos en la región actual y se marcan como parte de esa región. El algoritmo continúa iterando mientras exista al menos una región que pueda seguir creciendo, regiones que no tengan más vecinos que no hayan sido previamente marcados son saltadas. Una vez que todas las regiones no pueden seguir creciendo, se recalculan los centroides de cada región y su tamaño en voxels. Todo centroide asociado a una región que tenga un tamaño menor a un umbral elegido (no necesariamente igual al umbral del primer paso) es descartado y se vuelve a correr el algoritmo con los nuevos centroides. El algoritmo continúa hasta que todas las regiones sean del tamaño mínimo deseado.

El resultado final es una partición total de la materia de interfaz en regiones que son conexas y presentan un tamaño similar entre ellas.

### La matriz de vecindad

Una vez obtenida la partición de regiones se calculó la matriz de vecindad. La matriz de vecindad tiene como conjunto de nodos cada una de las regiones obtenidas en este proceso. Se define una arista que conecta a dos nodos si al menos un par de voxels dentro de cada región son vecinos el uno de otro. Esta matriz es de suma utilidad en el proceso de construcción de la matriz de conectividad y agrupamiento si se considera realizar un suavizado espacial.

#### 5.3.4 Construcción del grafo de conectividad

Finalmente, en el cuarto paso, se combinan la salida de los dos pasos anteriores para crear el grafo de conectividad. Cada región definida en el paso tres se convierte en un nodo del grafo. Denotaremos como  $Reg(v)$  a la región asociada al nodo  $v$ . Dos nodos  $v$  y  $u$  están conectados por una arista  $e = (v, u)$  si existe al menos un fibra resultante de la tractografía tal que sus dos puntos finales, es decir, los dos puntos extremos del segmento, estén contenidos en  $Reg(v)$  y  $Reg(u)$ . Para una arista  $e = (u, v)$ , definiremos el peso  $w(e)$  y la longitud  $l(e)$  de la arista como sigue: Sea  $F_e$  el conjunto de todas las fibras que conectan  $Reg(v)$  y  $Reg(u)$ .  $l(e)$  se calcula como el promedio de la longitud (medida en milímetros o voxels) de todas las fibras  $f$  en  $F_e$ , es decir,  $l(e) = (1/|F_e|) \sum_{f \in F_e} l(f)$ , donde  $l(f)$  es la longitud de la fibra  $f$ . El peso  $w(e)$  trata de medir la densidad de las conexiones (número de conexiones por unidad de superficie) entre dos nodos y se define como  $w(e) = \sum_{f \in F_e} 1/l(f)$ . El dividir entre la longitud de la fibra sirve para evitar que trayectorias largas influyan más en el número de conexiones entre dos regiones. Esto ocurre dado que, al definir como punto semilla gran parte de la segmentación de la materia blanca, todo punto semilla que se encuentre dentro de la trayectoria de una fibra  $f$  que conecta a dos regiones  $u$  y  $v$ , tendrá como puntos finales las mismas regiones  $u$  y  $v$ . Es por esto que entre más grande sea la trayectoria de la fibra que une dos regiones, más puntos intermedios seguirán la misma trayectoria, introduciendo una tendencia que debe ser corregida.

Un problema que surge al intentar construir el conjunto de aristas es que no todas las trayectorias llegan a unir dos regiones de la materia de interfaz, sino que terminan cerca de la frontera. Esto debido a que la máscara de materia blanca

termina justo donde comienza la máscara de materia de interfaz. Otro factor es que los tensores recuperados cerca de la frontera de la materia blanca suelen tener errores mayores por estar cerca de la materia gris. Para evitar dejar fuera tractos que fueron terminados cerca de una región, se realizó una búsqueda del punto más cercano, usando un algoritmo de Knn (K-nearest neighbours), dentro de la máscara de interfaz. Definiendo un umbral para la distancia máxima hacia una región, se contabilizan todas las conexiones entre pares de regiones cuyos puntos finales se encuentren a una distancia menor a ese umbral. Sin el uso de esta búsqueda, en nuestros experimentos, en promedio solo el 62% de las trayectorias unían dos regiones de interés. Mientras que usando la búsqueda el porcentaje subió aproximadamente al 88% de fibras asignadas a una región.

### Representación matricial del grafo de conectividad

La representación de un grafo como una matriz cuadrada es comúnmente conocida como la matriz de adyacencia, la cual es una manera de denotar cuales vértices son adyacentes (conectados) con los otros vértices. Específicamente la matriz de adyacencia  $M$  de un grafo  $G$  con  $n$  vértices, es una matriz cuadrada de tamaño  $n \times n$ , en donde cada entrada  $a_{ij}$  representa el peso de la arista (si la hay) que conecta al nodo  $i$  y  $j$ . De esta manera, el  $i$ -ésimo renglón  $a_i = (a_{i1}, \dots, a_{in})$  de la matriz  $M$  representa las conexiones del nodo  $i$  con los demás nodos del grafo  $G$ . Nos referiremos comúnmente a este vector como el *perfil de conectividad* del nodo  $i$ , ver figura 5.10.

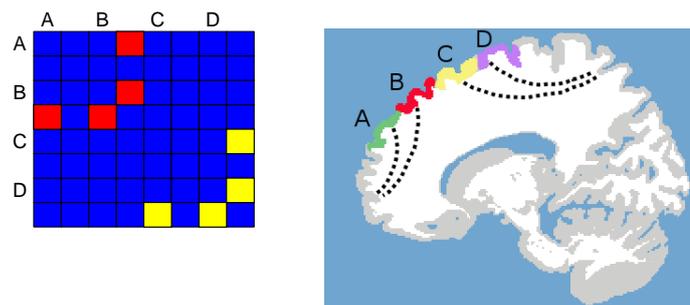


FIGURA 5.10: Nos referiremos al perfil de conectividad de una región como el vector fila asociado dentro de la matriz de conectividad. Regiones con perfiles semejantes serán aquellas que se agrupen adecuadamente en el proceso de clusterización

En este trabajo usaremos una matriz de adyacencia para representar las conexiones dentro del grafo de conectividad. Cada entrada  $n_{i,j}$  de la matriz de conectividad  $Mc$ , inducida por el grafo de conectividad, indicará el grado o peso de la conexión

entre dos regiones corticales  $i, j$ , generadas durante la partición de la materia de interfaz.

### Suavizado espacial

Una vez obtenida la matriz de conectividad, se puede realizar un proceso de *suavizado espacial* entre los nodos. Usando la información espacial de las ROI's es posible realizar un promediado pesado, dentro de la matriz de conectividad, con respecto a cada uno de los nodos vecinos. Este suavizado puede ser de gran ayuda al trabajar con un número muy grande de regiones, pues al ser éstas de tamaño pequeño, es posible que existan regiones en donde pocos tractos llegaron de manera efectiva en comparación de sus regiones vecinas. Es por esto que realizar un suavizado espacial ayuda a tener mayor congruencia en la conectividad entre regiones cercanas.

Definiendo el conjunto  $V_i$  de todos los vecinos de la región  $i$  y sea  $n_i = (n_{i1}, n_{i2}, \dots, n_{in})$  el  $i$ -ésimo renglón de la matriz de conectividad  $Mc$ , en donde el coeficiente  $n_{ij}$  representa el grado de conectividad con el nodo  $i$ . La manera de promediar cada uno de los coeficientes de  $n_i$ , es la siguiente :

$$\hat{n}_{ik} = (\alpha)n_{ik} + (1 - \alpha) \sum_{j \in V_i} \frac{n_{jk}}{|V_i|}, \quad (5.1)$$

para  $k = 1, \dots, n$ ,  $k \neq i$ , y donde  $\alpha \in [0, 1]$  es un parámetro el cual indica el grado de suavizado espacial y  $|V_i|$  indica la cardinalidad del conjunto  $V_i$ . El punto de no regularizar los elementos de la diagonal es que en general, para una matriz de conectividad, no se consideran las *autoconexiones*.

## 5.4 Clusterización

Finalmente, para realizar la parcelación de la corteza cerebral, se efectúa un proceso de clusterización de las regiones de interés ( generadas en 5.3.3), usando la información de la matriz de conectividad. Para hacer esto, se toman como los elementos a ser agrupados los renglones de la matriz de conectividad.

Agrupar dos renglones de la matriz de conectividad es análogo a juntar dos regiones en la materia de interfaz. Como se explicó en 5.2.3, aunque la intención es generar una parcelación de la materia gris, se segmenta primero la materia de interfaz, pues, por estar ésta en la frontera entre la materia blanca y la materia gris, es más

factible utilizar la información de la tractografía y de la partición de regiones sobre esta máscara. Una vez que se han agrupado las regiones dentro de la materia de interfaz, es necesario propagar las etiquetas de las regiones a la máscara de materia gris, pues es aquí donde buscamos obtener una parcelación. Para hacer esto dividió la unión de la máscara de materia gris con la materia de interfaz en regiones de Voronoi, tomando como puntos de control todo punto en la materia de interfaz. El resultado es una partición de la materia gris marcada según la cercanía a los elementos de la materia de interfaz. De esta forma se marca cada voxel de la materia gris dependiendo de la región de Voronoi en la que se encuentre y el valor de la parcelación en la materia de interfaz.

Como se detalló en el Capítulo 4 los algoritmos utilizados para el agrupamiento son el algoritmos de K-medias y el agrupamiento Jerárquico. En esta sección se mencionarán algunos de los parámetros usados en las pruebas. Será hasta en el Capítulo 6 de resultados donde se abordará con mayor detalle las diferencias encontradas entre las distintas métricas y parámetros probados.

El algoritmo de K-medias requiere básicamente el número de regiones deseadas y una métrica para calcular la matriz de disimilaridad. Para comparar los clusters cualitativamente se probó el algoritmo para un número chico de regiones. De esta manera regiones cerebrales especialmente separadas; como los son los hemisferio izquierdo del derecho o el cerebelo, deberían ser los primeros en ser separados. De igual manera se probó para 100 y 130 regiones.

El algoritmo de agrupamiento jerárquico, a diferencia de K-medias, requiere de una métrica de similitud entre clusters. Se probó el algoritmo para las distintas métricas presentadas en la Sección 4.3.2. El resultado de del agrupamiento es entonces guardado en un dendograma (ver figura 5.11).

La manera más sencilla de obtener una agrupación en base a un dendograma es realizar un "corte" basado en la distancia de disimilaridad entre los nodos del árbol. Todos los nodos que estén inmediatamente abajo del punto de corte serán tomados como un cluster (ver figura 5.12). El número de clusters resultantes dependerá de cuantos nodos se encuentren debajo del valor de corte elegido.

Escoger un agrupamiento basado en la distancia de similaridad puede resultar poco intuitivo, principalmente si lo que se busca es un número específico de regiones. Para poder regresar un número específico de regiones se realiza una búsqueda binaria dentro de los posibles niveles de corte hasta encontrar el nivel que regresa el número de regiones deseadas. Es posible que dicho valor de corte no exista,

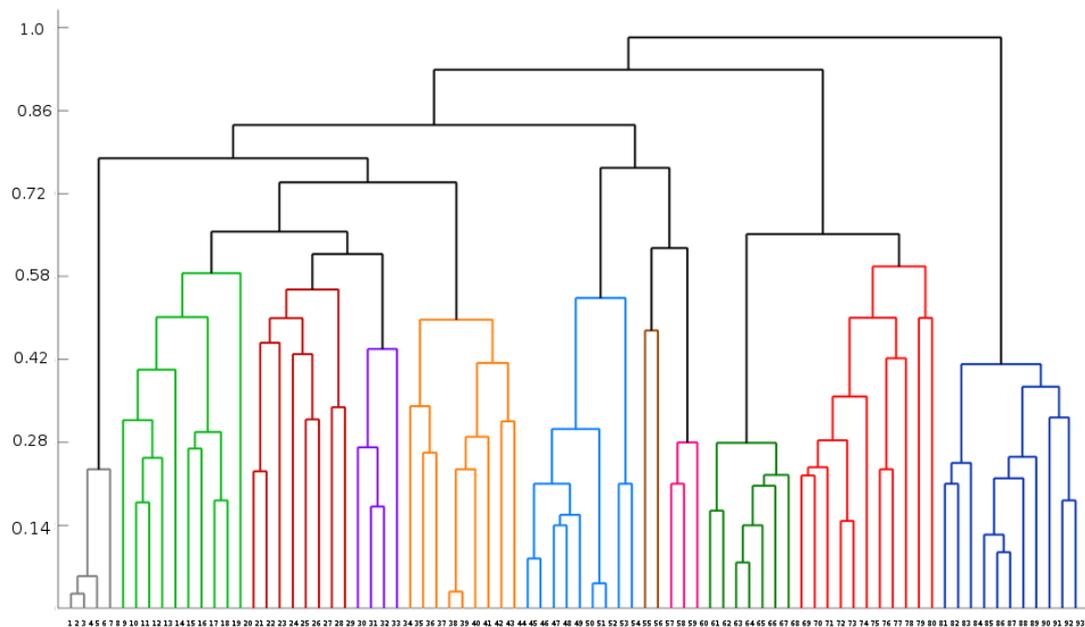


FIGURA 5.11: Ejemplo de la salida del Agrupamiento Jerárquico. Dendrograma para 93 regiones. El eje de las x indica el número de región. el eje de las y indica la similitud entre los clusters. Los colores representan la posible configuración para obtener 10 regiones.

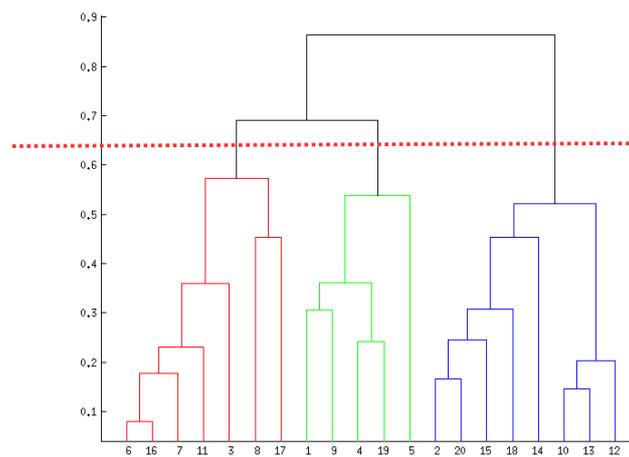


FIGURA 5.12: Ejemplo de la selección de la clusterización en base a un corte con un valor de disimilitud de .65. Los nodos coloreados serán agrupados en tres clusters diferentes.

puesto que puede existir un conjunto grande de  $n$  nodos con el mismo valor de disimilaridad lo que ocasiona que cortar después de ese valor regrese  $n$  clusters distintos. Si este es el caso, para poder regresar el número deseado de clusters, se realizó una búsqueda del corte más aproximado que regresara el número más cercano inferior de regiones deseadas, y posteriormente se dividieron los clusters obtenidos de tal manera que la suma de la disimilaridad fuera la mínima, hasta obtener el número deseado de nodos separados.

Finalmente para ambos algoritmo de agrupamiento se midió el desempeño, utilizando las medidas de evaluación presentadas en la Sección 4.4, para los distintos números de regiones y métricas de disimilaridad.

## Capítulo 6

# Resultados y discusión

En este capítulo se mostrarán los resultados más relevantes de algunos de los pasos introducidos en el Capítulo 5 de Metodología. En este capítulo separaremos la metodología explicada en el capítulo anterior respecto a los resultados y pruebas intermedias realizadas.

Para el proceso de ajuste tensorial, tractografía y clusterización se utilizó el conjunto de datos sintéticos mencionados en la Sección 5.1 para realizar pruebas y entonar algunos de los parámetros. Se mencionarán algunos resultados cualitativos y cuantitativos tanto para las pruebas sintéticas como para el volumen cerebral humano.

### 6.1 Preproceso

#### 6.1.1 Segmentación de materia de interfaz

Ajustar los parámetros de los umbrales para que el crecimiento de los blobs alcancen regiones delgadas de la materia de interés puede ser un proceso laborioso. Es por esto que ITK-Snap ofrece una herramienta de edición para mejorar el resultado de la segmentación guiada. De esta manera manualmente se puede refinar el resultado de la segmentación automática para incluir o excluir zonas de la materia de interés. En la Figura 6.1 se muestra la diferencia entre la segmentación automática para un par de umbrales escogidos y el post-proceso de refinamiento.

El proceso de edición manual puede ser en general tardado dependiendo de la complejidad de la materia de interés que se quiera segmentar. Sin embargo, como

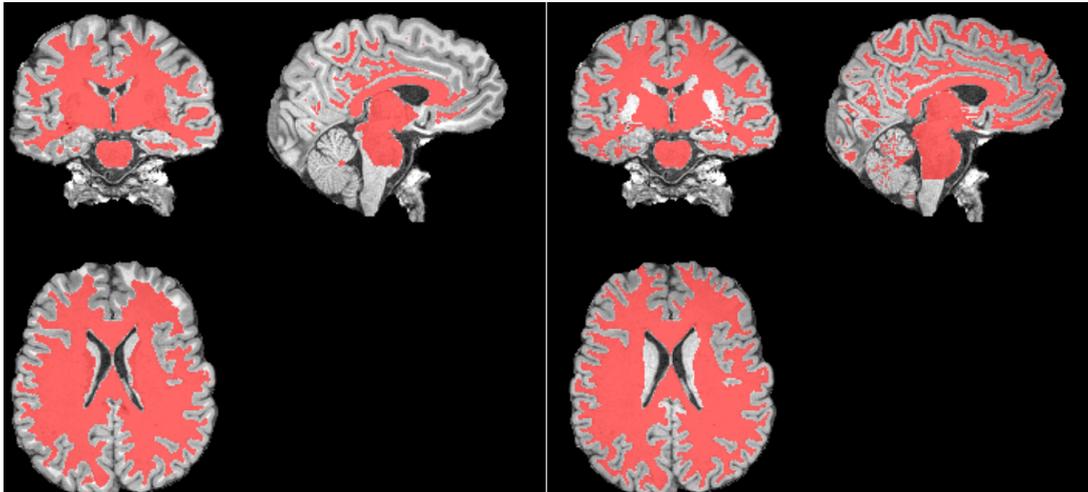


FIGURA 6.1: Izquierda: Resultado de la segmentación automática usando ITK-Snap; Derecha: Refinamiento de la máscara usando la herramienta de edición

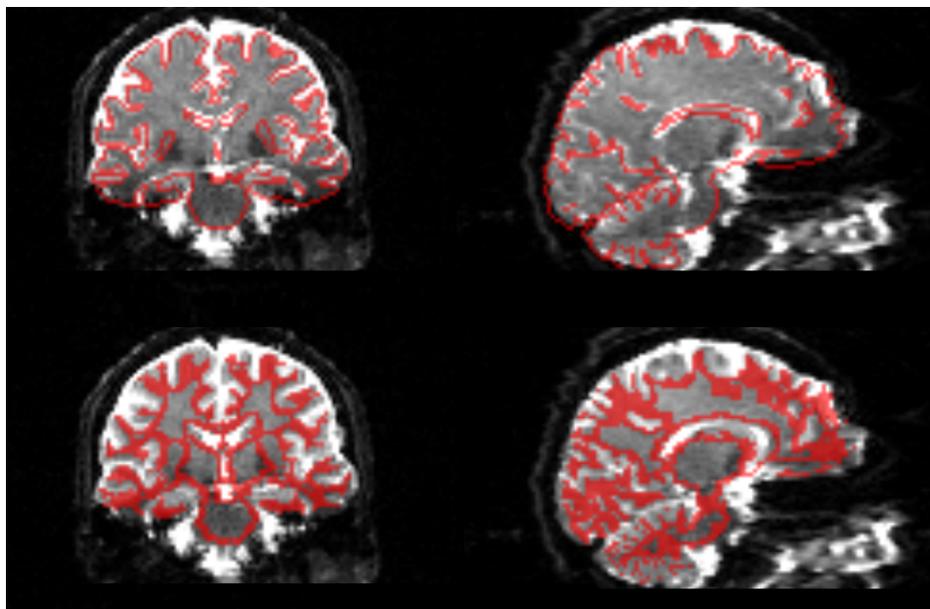


FIGURA 6.2: Comparación cualitativa del resultado entre las dos posibles maneras de escoger los voxeles en una vecindad. La imagen superior muestra la materia de interfaz para una vecindad 6-conectada, y la imagen inferior muestra la materia de interfaz para una vecindad 26-conectada.

se muestra en la Figura 6.1, la mejora en el resultado es evidente especialmente en zonas con poca resolución espacial.

Lo siguiente dentro del procedimiento es obtener la máscara de materia de interfaz y transformar ésta máscara al espacio de las imágenes DWI. Como se explicó en la Sección 5.2.3, la máscara de interfaz se obtiene marcando todos los vecinos de materia blanca que se encuentren en la frontera con la materia gris. Es por esto que obtener una segmentación suficientemente precisa de la materia blanca es de importancia para definir una buena máscara de la materia de interfaz. La diferencia entre usar una vecindad 6-conectada o 26-conectada, para marcar la materia gris como vecino de un voxel de materia blanca, es evidente cuando se visualiza la máscara de interfaz en el espacio DWI, Figura 6.2. Usar una vecindad 6-conectada resulta en una máscara mucho más delgada que permite que los pliegues en la corteza sean visibles; mientras que la segunda máscara, al ser mucho más gruesa, tiende a unir zonas en la materia que deberían estar separadas. Por lo anterior, en este trabajo se utilizó una vecindad 6-conectada.

Por ultimo, uno de los detalles a considerar dentro de la materia de interfaz es la presencia de ciertas estructuras como los ventrículos, los cuales, al no ser parte de la materia blanca, su frontera aparece dentro de la máscara de materia de interfaz. Esta estructura, al no ser de interés, se eliminó de la máscara; ver Figura 6.3. Por otro lado, la frontera de estructuras dentro de los ganglios basales, como los núcleos caudados, se conservaron por su relevancia funcional.



---

FIGURA 6.3: Comparación de la máscara de interfaz antes y después de sustraer la región generada por los ventrículos.

## 6.2 Construcción de la matriz de conectividad cerebral

### 6.2.1 Ajuste tensorial por base de funciones de difusión

Como se explicó en la Sección 5.3.1 para el proceso de ajuste de los tensores de difusión se utilizó el toolbox desarrollado en el trabajo [10]. Una de las salidas resultantes es el conjunto de tensores de difusión, los cuales, pueden ser visualizados en ciertas áreas o estructuras cerebrales en donde la dirección de los axones se conoce anatómicamente, como lo puede ser el cuerpo calloso, para validar cualitativamente que la dirección de éstos sea la correcta; Figura 6.4.

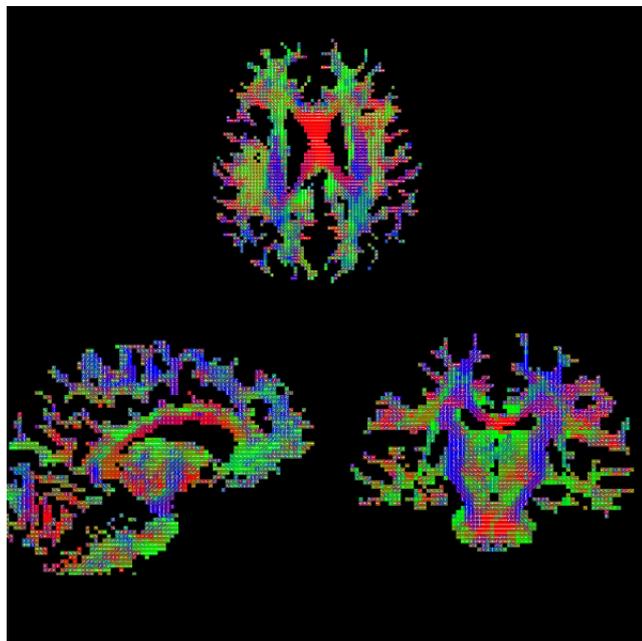


FIGURA 6.4: Visualización de las direcciones de los tensores de difusión para tres cortes de la corteza. El color de cada voxel representa la dirección de cada uno de los tensores. En rojo el eje  $x$  (anterior - posterior); azul el eje  $y$  (inferior - superior); verde el eje  $z$  (izquierda - derecha)

Con la intención de usar los datos sintéticos para probar los parámetros de la tractografía, de igual manera se calcularon los tensores para los datos sintéticos, Figura 6.5. Como se puede ver en la figura, la presencia del ruido introducido en las señales afecta la dirección recuperada en los tensores difusión, principalmente en el cruce de fibras.

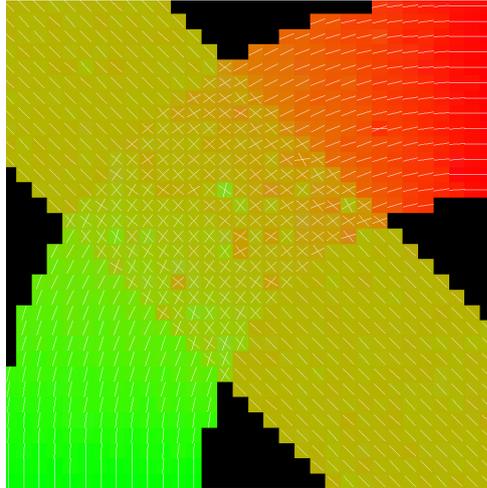


FIGURA 6.5: Visualización de las direcciones de los tensores difusión para los datos sintéticos. El color de cada voxel representa la dirección de cada uno de los tensores. En rojo el eje  $x$  (anterior - posterior); azul el eje  $y$  (inferior - superior); verde el eje  $z$  (izquierda - derecha)

### 6.2.2 Tractografía

Los resultados de la tractografía, al igual que los tensores, puede ser revisada cualitativamente observando el resultados de los tractos en zonas cerebrales conocidas. Sin embargo, para probar los parámetros de la tractografía se utilizaron los datos sintéticos por su facilidad de validación.

Como se mencionó en la Sección 5.3.2, se escogió, como método de tractografía, el algoritmo de *Euler* implementado en *Camino*. Este método permite elegir tanto el método de interpolación en el ángulo de las trayectorias como la curvatura máxima en cada paso de la trayectoria de una fibra.

La Figura 6.6 muestra tres ejemplos de la salida de la tractografía para tres umbrales arbitrarios: 15, 60 y 90 grados respectivamente, siendo 90 grados el umbral predeterminado. En los tres casos se colocaron semillas únicamente en la parte inferior izquierda (zona roja de las fibras). Como se puede apreciar, usar un umbral muy bajo no permite que el algoritmo siga fibras con pequeñas variaciones y tiende a cortarse cerca de los cruces de fibras; mientras que usar un umbral muy grande, permite que las fibras presenten dobleces muy agresivos.

A pesar de no contar con información certera de que umbral puede ser el más adecuado para imágenes cerebrales, se eligió un umbral de 60 grados. Se tomó este umbral al analizar cualitativamente las pruebas sintéticas, así como al contabilizar el número de tractos que llegaban a una región de interés dentro de la

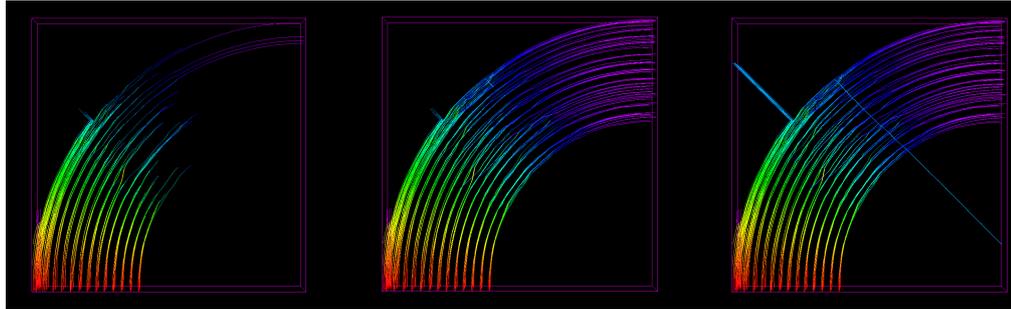


FIGURA 6.6: Comparación de la salida de la tractografía para tres distintos umbrales de curvatura: 15, 60, 90 grados respectivamente. El color de la fibra indica únicamente la longitud de la fibra, desde el comienzo (rojo) hasta el final de la fibra (morado).

materia de interfaz, como se muestra en la Tabla 6.1, las entradas de la tabla muestran el porcentaje de semillas cuyos tractos generados lograron llegar a la frontera de la materia de interfaz y fueron marcados como una arista del grafo de conectividad. Nótese que un umbral mucho más laxo no resultó en un gran cambio en el porcentaje de fibras exitosas; esto se debe mayormente a que, aunque la fibra no se haya cortado a medio camino, puede que esta salga de la máscara de materia blanca y termine en estructuras como los ventrículos, los cuales no fueron considerados en la máscara de interfaz.

Valor del umbral (en grados)	Porcentaje de semillas exitosas
15	32%
60	86%
90	88%

TABLA 6.1: Porcentaje de semillas exitosas dado un umbral de curvatura de la tractografía cerebral; una semilla se considera exitosa si ambos extremos de la fibra generada por ésta se encuentra suficientemente cerca de una región final y que no sea la misma región.

Una vez establecidos estos parámetros se corrió la tractografía para el conjunto total de semillas en la materia cerebral, Figura 5.8. Las Figuras 6.7 y 6.8 muestran la salida de la tractografía para el volumen completo y para la intersección de tres planos con los tractos resultantes. Se puede observar fácilmente que la orientación de las fibras es la correcta.

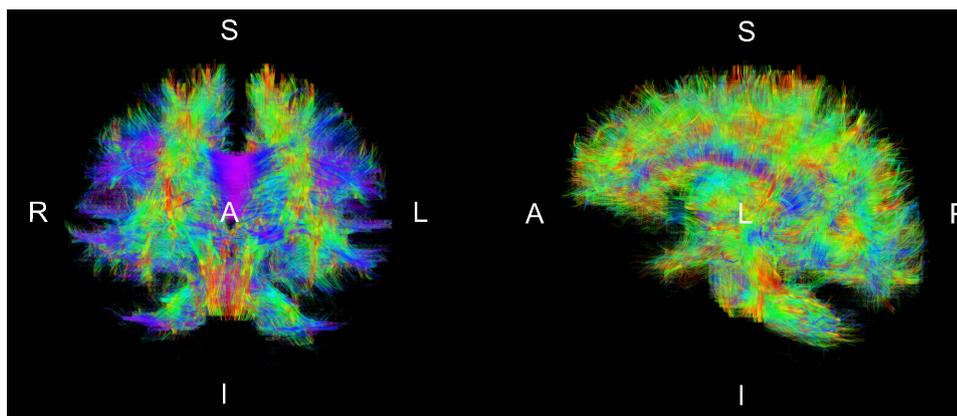


FIGURA 6.7: Visualización del volumen total de la tractografía para un total de más de 50,000 streamlines, usando el software *3DSlicer*.

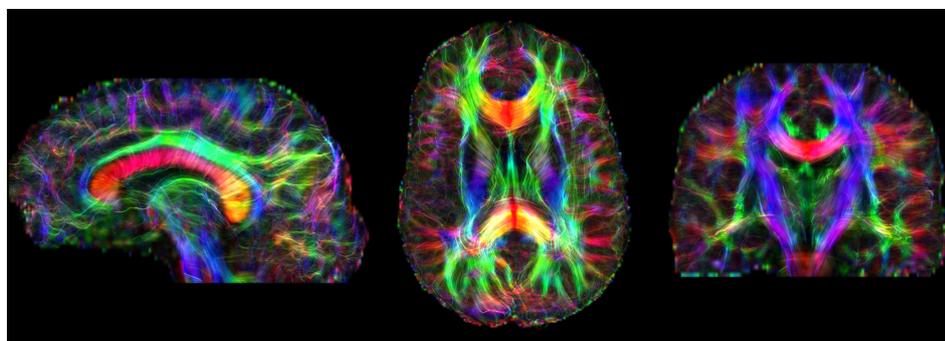


FIGURA 6.8: Visualización de la intersección de los tractos de la tractografía con los planos: sagital, axial y coronal respectivamente; usando el visualizador *Mrview* del paquete de herramientas de *MRTrix*.

### 6.2.3 Partición de la materia de interfaz en regiones de interés (ROI's)

El propósito del algoritmo explicado en la Sección 5.3.3 no es más que generar un conjunto de regiones de tamaño similar, conexas y distribuidas en la totalidad de la materia de interfaz. Una razón por la que no se tomó un algoritmo clásico de agrupamiento como k-medias fue por la imposibilidad de introducir una penalización para que las regiones recuperadas fueran conexas espacialmente dentro de la materia de interfaz. En la Figura 6.9 se presenta, a modo de ejemplo, una comparación de ambos métodos para 50 regiones. La diferencia esencial entre ambos casos está en que k-medias, al usar únicamente la información espacial, agrupa zonas de la materia de interés que no se encuentran anatómicamente juntas; un ejemplo claro son las regiones cerca de la cisura interhemisférica.

Para este trabajo se utilizaron un número aproximado de 1300 regiones, con un

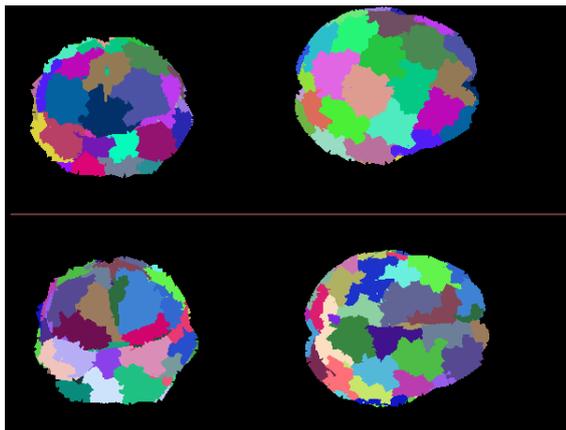


FIGURA 6.9: Comparación de la estructura de las regiones de interés. Se presenta el algoritmo de k-medias (panel superior) para 50 regiones y el algoritmo presentado anteriormente para 50 regiones (panel inferior).

tamaño aproximado de 30 voxeles por región. La Figura 6.10 muestra la distribución del tamaño de región. La presencia de una distribución en forma de delta confirma la similaridad en el tamaño para todas las regiones.

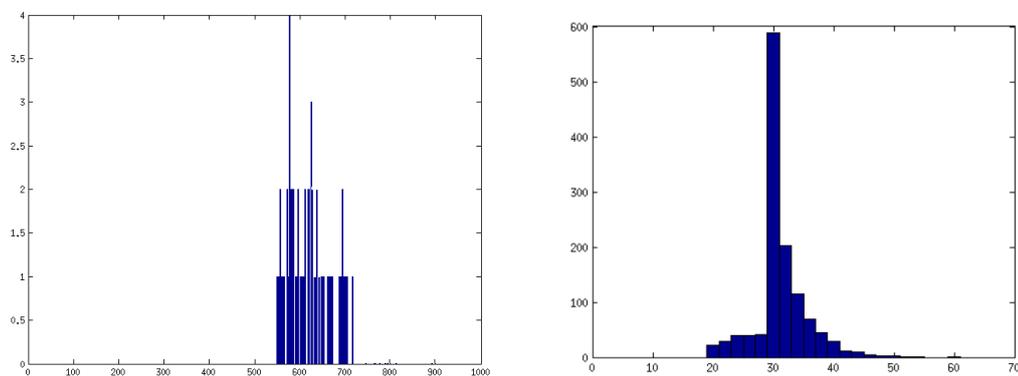


FIGURA 6.10: Histogramas del tamaño de región para 50 y 1300 regiones respectivamente.

#### 6.2.4 Construcción del grafo de conectividad

Una vez obtenida la tractografía y las regiones de interés, lo siguiente es calcular la matriz de conectividad. Como se explicó en la Sección 5.3.4, para conectar dos regiones dentro de la materia de interfaz se toman los puntos finales de cada tracto y se buscan las dos regiones más cercanas a éstos. Una vez obtenida la distancia a la región más cercana se toman como aristas todas las fibras tales que no conecten a la misma región, es decir que la trayectoria empiece y termine en la misma región, y aquellas que estén más cercanas a un cierto umbral de distancia. Se tomó un valor de cinco voxeles como la distancia máxima hacia una región. Los porcentajes de fibras exitosas se muestran en la Tabla 6.1. Variar este umbral no afecta en gran manera el porcentaje de fibras exitosas, a menos que se disminuya a menos de 2 voxeles o a distancias muy grandes.

### 6.3 Agrupamiento de regiones

Finalmente se mostrarán los resultados de la exploración de los métodos de agrupamiento para las regiones de interés. Los resultados se mostrarán usando un visualizador que durante el trabajo de la tesis se programó, para poder analizar las regiones de interés y el grafo de conectividad cerebral, el cual se incluye dentro del material de apoyo. Las características principales de esta herramienta se explican en el Apéndice A.

Como experiencia durante el trabajo de tesis se encontró que la calidad de los resultados del agrupamiento jerárquico dependen mayormente de ciertos elementos y parámetros. Como se mencionó anteriormente, el proceso de agrupamiento está sujeto a la calidad de los resultados de la tractografía; asimismo ésta se encuentra sujeta a la calidad del proceso de ajuste tensorial. Suponiendo que los resultados del proceso de construcción del grafo de conectividad cerebral fueron los más adecuados posibles, el resultado del agrupamiento dependerá únicamente de la elección de la métrica entre nodos y entre clusters. A continuación se mostraran las pruebas más significativas para el proceso de agrupamiento.

Para realizar los siguientes experimentos se utilizó un total de 1300 regiones, además de la tractografía descrita en la Sección 6.2.2. Dado que tamaño de región es muy pequeño, se utilizó un suavizamiento espacial dado por (5.1), para un valor de  $\alpha$  de 0.8. Se muestran una comparación de los resultados sin utilizar el suavizado.

Comparando los resultados para un número pequeño de regiones es más fácil encontrar diferencias significativas en los resultados, pues regiones anatómicamente separadas deberían ser las primeras en formar agrupaciones. La Figura 6.11 muestra el árbol esquemático del agrupamiento jerárquico de las zonas corticales hasta un total de doce regiones. En este ejemplo usó como métrica de disimilaridad entre nodos la fórmula de la Correlación Cruzada Normalizada (4.4) y como métrica de distancia entre clusers la agrupación promedio (4.9).

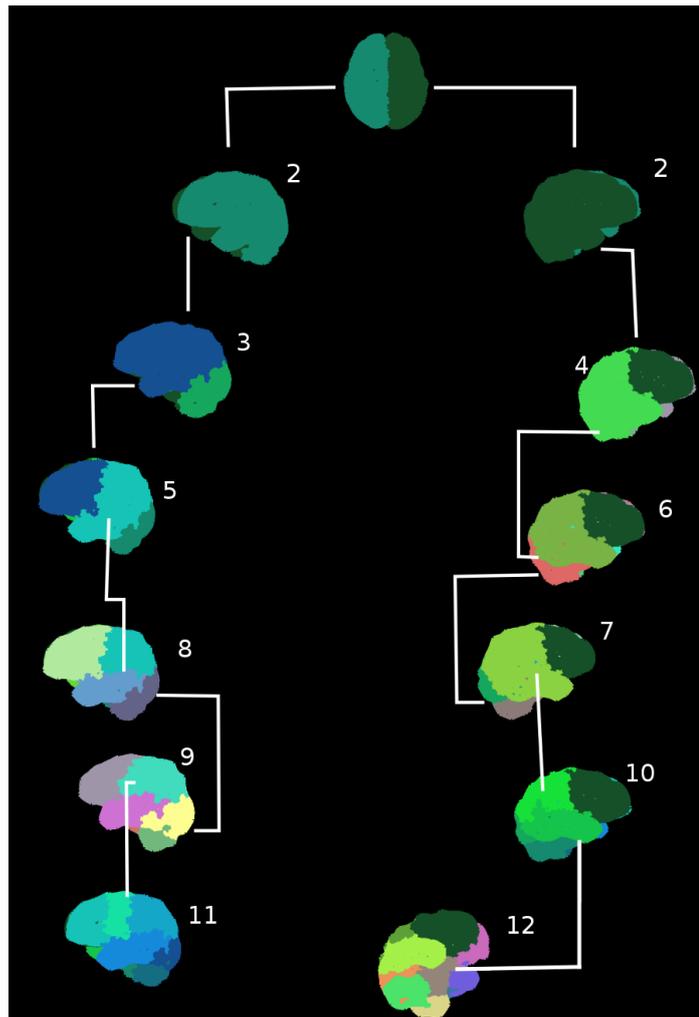


FIGURA 6.11: Árbol esquemático del agrupamiento jerárquico de las zonas corticales resultante de un agrupamiento jerárquico. Cada nivel muestra el resultado del agrupamiento para el número de regiones mostrado a un costado de cada imagen. Los colores son elegidos al azar pero de tal manera que el contraste entre regiones sea notorio.

Durante el trabajo se realizó el mismo proceso de agrupamiento jerárquico sobre los datos de la Figura 6.11 con ligeros cambios en la tractografía, número de semillas, suavizado y algunas con algunas métricas de distancia entre clusters. De esta manera se observó que la estructura jerárquica para las primeras 10 a 12 regiones

era muy similar y seguía la estructura de la Figura 6.12. La mayor diferencia entre estos agrupamientos era el orden en que aparecían las estructuras mencionadas, así como algunas diferencias no significativas en el tamaño de las regiones resultantes. Si embargo se conservaba la estructura general para un número pequeño de regiones.

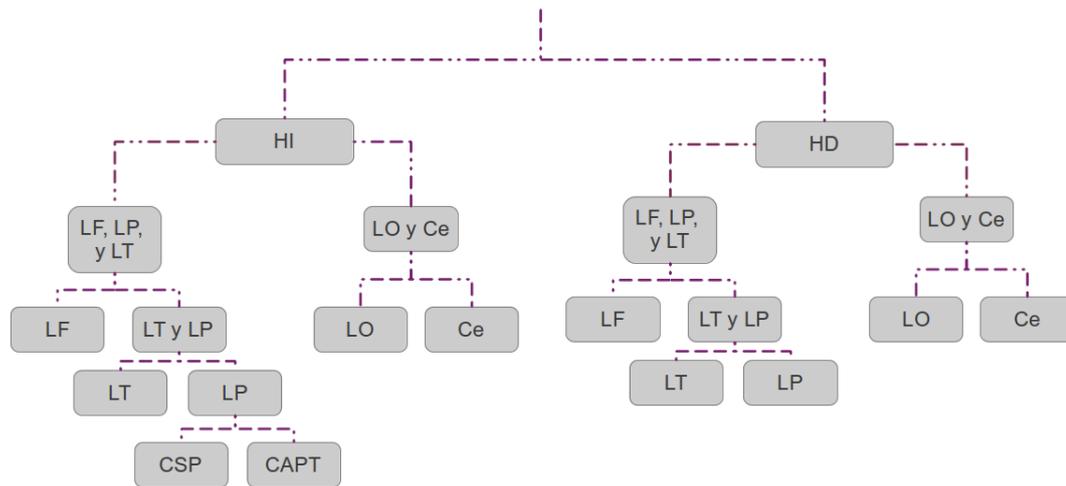


FIGURA 6.12: Dendrograma esquemático del agrupamiento jerárquico más recurrente en los experimentos de las zonas corticales. Las regiones resultantes, coincidían aproximadamente a las regiones etiquetadas: HI: Hemisferio izquierdo. HD: Hemisferio derecho. LF: Lóbulo frontal. LP: Lóbulo parietal. LT: Lóbulo temporal. LO: Lóbulo occipital. Ce: Cerebelo. CSP: Corteza Somatosensitiva Primaria. CAPT: Corteza de asociación parietal-temporal.

A partir de un número mayor a 15 regiones no se encontró un patrón dominante en la separación de las regiones para distintas métricas. Asimismo, el usar una distancia distinta a NCC generaba resultados que cualitativamente no parecían adecuados. La Figura 6.13 muestra la gráfica con los resultados de calcular los métodos de validación introducidos (Sección 4.4), para hasta 16 clusters. Tanto para la gráfica de IDH como IDB, a partir de 10 regiones la caída del valor del índice decrece, el cual corresponde a agrupar regiones corticales similares a lóbulo occipital, frontal, parietal, temporal y el cerebelo, para ambos hemisferios (Figura 6.12). En el caso del IDn el punto donde la curvatura empieza a dejar de decrecer es para un total de siete clusters, que corresponde a agrupar regiones corticales similares a lóbulo occipital, frontal, parietal-temporal y el cerebelo, para ambos hemisferios. Estas gráficas son de gran ayuda para decidir el número de regiones a elegir, según sea la aplicación. Pues es posible que no se necesite estrictamente un número de regiones, sino que se puede elegir, dentro de un intervalo, el número

de regiones en donde se tenga el mejor valor para los índices de IDH, IDB o IDn o donde el *punto de curvatura* sea mayor.

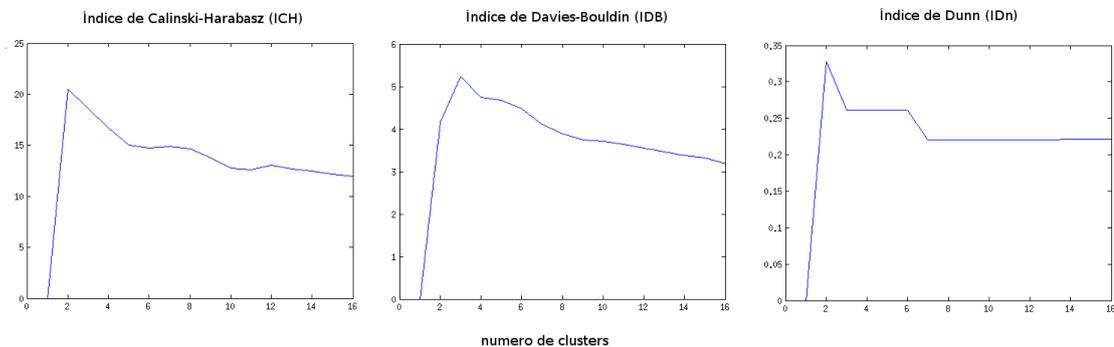


FIGURA 6.13: Gráficas de los índices: IDH, IDB, IDn para hasta 16 regiones.

### 6.3.1 Efecto del suavizado espacial

Uno de los parámetros más importantes es el coeficiente  $\alpha$  que regula el suavizado espacial, el cual se explicó en la Sección 5.3.4. En general, el propósito de un suavizado espacial sirve para formar clusters más compactos y conexos; además de evitar que existan nodos del grafo que no contengan ninguna arista. Esto es posible dado que, por la resolución espacial de la tractografía y el tamaño tan pequeño de las ROI's, existen regiones que no son fácilmente accesibles por los tractos, resultando en regiones sin tractos asignados. En la Figura 6.14 se muestra este efecto, nodos que no contienen ninguna arista o muy pocas son marcados como una región de tamaño uno o son agrupados juntos, a pesar de estar anatómicamente muy separados. Por las observaciones mencionadas en ésta figura, se eligió 0.8 como coeficiente de suavizado, al observar que con ese valor desaparecían clusters de tamaño uno, se aumentaba la conexidad de las regiones y no se observaba un sobre-suavizado.

La Figura 6.15 muestra la comparación de las gráficas de los índices de evaluación respecto a tres valores para el coeficiente de suavizamiento espacial: 0.5, 0.8 y 1. Era normal esperar que para un valor menor (es decir se suaviza mas agresivamente) las gráficas de los índices presentaran un comportamiento más suave. Mientras que, para un valor muy alto (se ignora el suavizado) los cambios entre agrupamientos fueran más abruptos.

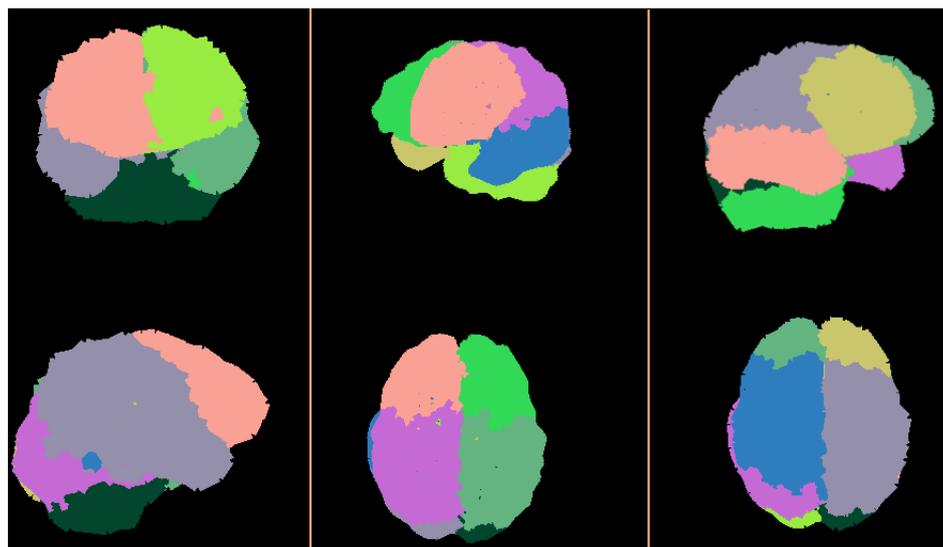


FIGURA 6.14: Efecto de la suavizado espacial en el agrupamiento de las ROI's. Se muestran tres casos para un valor de  $\alpha$  de 1, 0.8, 0.5 correspondientemente. Un valor de  $\alpha$  igual a 1 significa que no habrá suavizado, mientras que un valor de 0 significa que se tomará únicamente el promedio de los vecinos para asignar el valor del nodo. Nótese como el para un valor de  $\alpha = 1$ , existen clusters con un solo elemento; mientras que, para  $\alpha = 0.5$ , el suavizamiento ocasiona que se generen regiones interhemisféricas muy grandes.

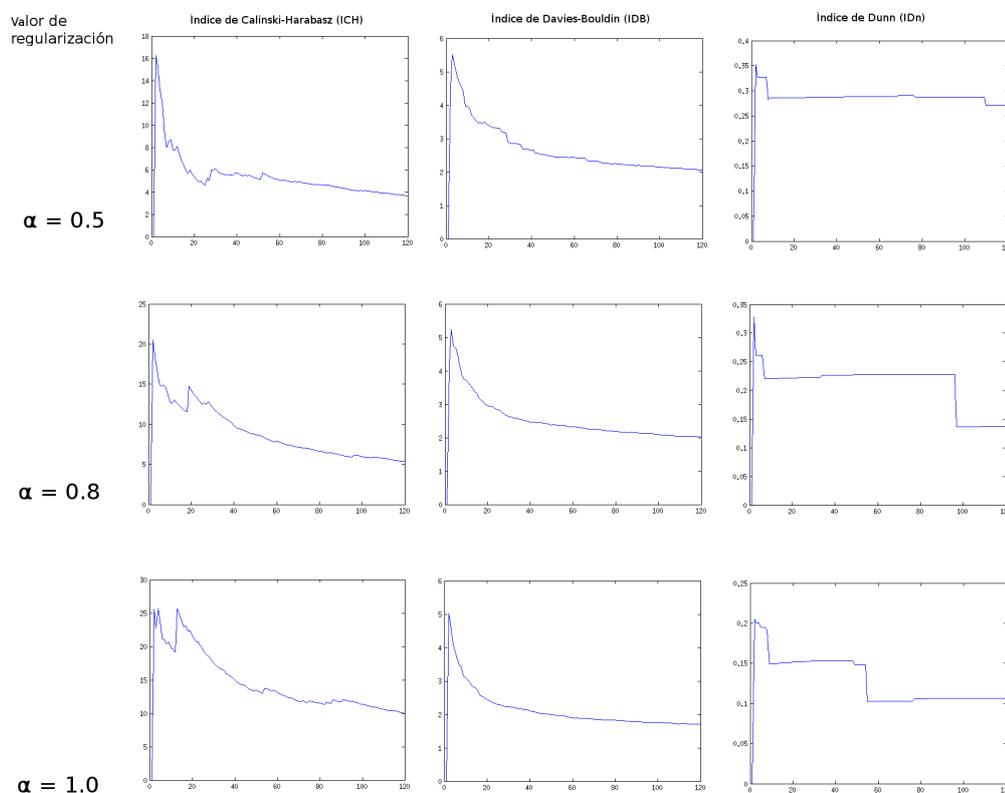


FIGURA 6.15: Comparación del efecto del suavizado espacial en los índices de validación, para tres valores del coeficiente de suavizado  $\alpha$ .

### 6.3.2 Balance entre los métodos de agrupamiento

En el trabajo de tesis se eligió como método principal un agrupamiento jerárquico al comparar con los resultados de k-medias. La propiedad esencial del agrupamiento jerárquico es su propiedad de elegir la métrica de distancia entre dos clusters. Esta propiedad tiene una gran importancia en el agrupamiento de grafos, pues tiene más sentido que la distancia entre dos grupos de nodos se mida a partir del promedio de las conexiones de los nodos de éste, respecto al promedio del otro cluster. A diferencia de esta propiedad, k-medias agrupa a partir de la distancia a un centroide que, como nodo del grafo, no necesariamente existe.

Cualitativamente la diferencia entre estos dos algoritmos es clara en la estructura de de los clusters resultantes, siendo los clusters generados por el agrupamiento jerárquico los que nos parecieron los mejores. Por otra parte, k-medias no preserva la estructura jerárquica entre agrupamientos para valores de  $k$  consecutivos, Figura 6.16.

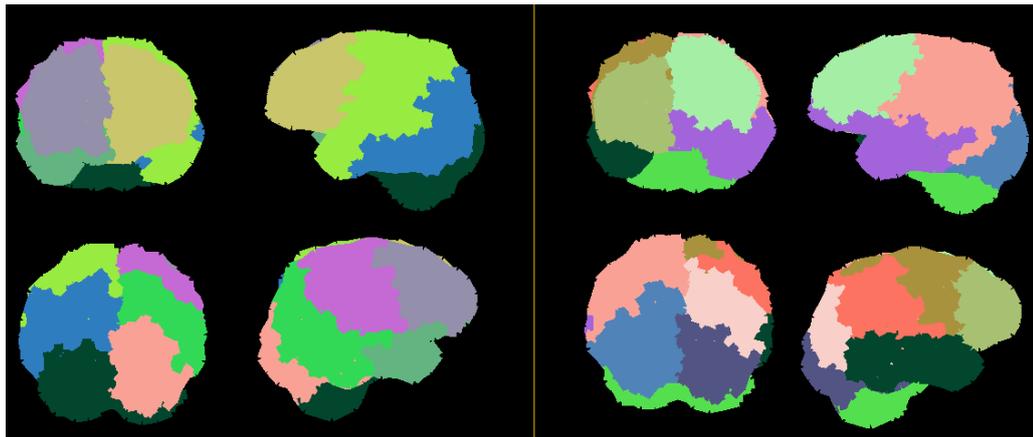


FIGURA 6.16: Agrupamiento por k-medias para 10 y 11 clusters respectivamente. Agrupamientos para un números de clusters consecutivos no necesariamente preservan la estructura anterior. Existen diferencias significativas en la estructura y forma de los clusters respecto a un agrupamiento jerárquico.

Como se verá en el siguiente capítulo, esta característica es de gran importancia para el *problema directo de EEG*, pues, si se desea discretizar la corteza cerebral para su análisis para distintas resoluciones espaciales, es conveniente que las regiones a diferentes escalas sean congruentes.

## Capítulo 7

# Ejemplo de la aplicabilidad de la herramienta en la electroencefalografía

La herramienta desarrollada de parcelación y construcción de la matriz conectividad tiene una variedad de utilidades en diversos problemas como lo pueden ser el modelado de conectividad cerebral, detección de diferencias entre poblaciones de individuos, entre otras. En esta capítulo se expondrá, como modo ilustrativo, la utilidad de la herramienta para la construcción del modelo para el *problema directo* de electroencefalografía. Primeramente se explicará la teoría y formulación del modelo para el *problema directo*. Posteriormente se explicarán un par de ideas, consideradas como trabajo a futuro, de la manera de utilizar la información de tractografía y parcelación para construir el modelo de solución para el problema de EEG.

### 7.1 Problema directo de EEG

La *electroencefalografía* (EEG) es una técnica no invasiva que mide las diferencias de potencial sobre el cuero cabelludo mediante un conjunto de sensores, llamados *electrodos*, que están distribuidos sobre la cabeza. Estos datos permiten observar, de manera indirecta, la evolución de la actividad neuronal en el tiempo. Los registros de las fluctuaciones de los potenciales en un intervalo de tiempo forman un *electroencefalograma*. Estas gráficas muestran el funcionamiento del cerebro visto como un todo. Dado que los datos se pueden obtener con una resolución temporal

alta, esta información es utilizada por los especialistas como una herramienta para realizar estudios cognitivos o de diagnóstico. Entre las aplicaciones que se desprenden del análisis directo de estas señales se encuentran la obtención de patrones eléctricos que caracterizan la actividad cerebral normal, la detección de patologías, la cuantificación del efecto de fármacos suministrados a los sujetos de un estudio, y el diseño técnicas como *neurofeedback* para que los pacientes aprendan a modificar sus patrones de actividad eléctrica y tratarlos en problemas como déficit de atención, ansiedad o epilepsia. De forma indirecta, los registros de EEG han sido utilizados para inferir el funcionamiento del cerebro.

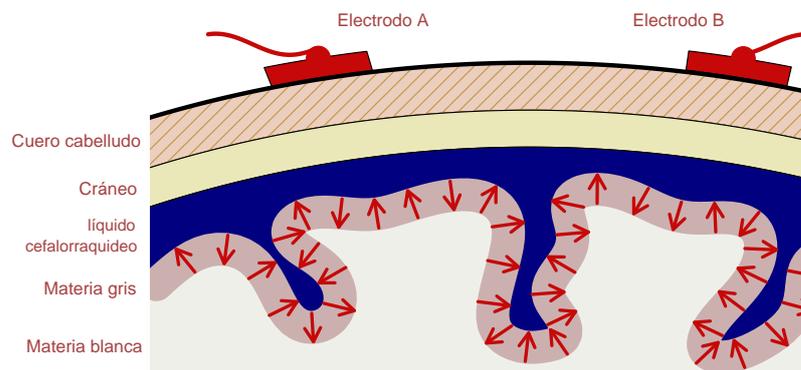


FIGURA 7.1: Ilustración de una distribución de fuentes en la materia gris y los electrodos que usan para registrar las diferencias de potencial.

El problema directo de EEG consiste en calcular los potenciales sobre el cuero cabelludo que son producidos por una configuración dada de fuentes de corriente intracerebrales, cuando se conocen las propiedades físicas del medio conductor, su forma geométrica, la posición de los electrodos sobre el cuero cabelludo, y se impone alguna condición auxiliar sobre la superficie exterior, para tener unicidad en la solución del problema. El modelo matemático que relaciona a las fuentes de corriente con los potenciales eléctricos corresponde a las ecuaciones de Maxwell. Para resolver el problema se requiere contar con un modelo del volumen conductor. Sólo cuando éste tiene una forma geométrica simple, como una esfera homogénea o varias que esté formado por varias capas esféricas homogéneas, se tienen fórmulas analíticas para calcular la solución del problema. Por lo general se tienen que discretizar de una forma apropiada al volumen conductor y emplear técnicas numéricas para resolver un problema de ecuaciones diferenciales parciales.

### 7.1.1 Modelo físico y el cálculo de potenciales

El modelo físico usa las ecuaciones de Maxwell [21] para explicar la relación en el vacío de un campo eléctrico, un campo magnético y la densidad de corriente total.

Usando algunas consideraciones de la cabeza como medio conductor, por ejemplo, que éste es un medio conductor cuasiestático y lineal, es decir, que cuando los potenciales eléctricos cambian lentamente se pueden despreciar los efectos inductivos, capacitivos y de propagación que tienen los tejidos, se obtiene la llamada ecuación de Poisson para conducción eléctrica:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = \nabla \cdot j^p, \quad (7.1)$$

en donde  $j^p$  se le conoce como la corriente primaria, la cual es originada por la actividad eléctrica neuronal,  $\sigma = \sigma(r)$  es una función de conductividad del medio y  $\phi$  es el potencial eléctrico.

En el problema directo de EEG, la distribución de la corriente primaria  $j^p$  es conocida. Debido a que el aire que rodea a la cabeza se considera como un medio no conductor, se puede agregar una condición de frontera de Neumann, la cual establece que la componente normal del campo eléctrico es cero sobre el cuero cabelludo, es decir sobre un dominio (o frontera)  $\Gamma$  :

$$\sigma \frac{\partial \phi}{\partial n} = \sigma \nabla \phi(r) \cdot n(r) = 0, \quad r \in \Gamma \quad (7.2)$$

Para obtener una solución única de la ecuación (7.1) se necesita una condición auxiliar, la cual fija el valor del potencial en un punto  $r_0$  de la cabeza,

$$\phi(r_0) = \phi_0. \quad (7.3)$$

El *problema directo de EEG* consiste en calcular los potenciales  $\phi(r)$  en puntos  $r$  sobre el cuero cabelludo a partir de una distribución conocida de fuentes de corriente en el cerebro.

Sólo para geometrías muy particulares el problema (7.1), con las condiciones (7.2) y (7.3), tiene solución analítica, por lo que para el caso general las ecuaciones son resueltas numéricamente. Para esto se tiene que realizar algún tipo de discretización del volumen conductor, la cual depende de la técnica numérica seleccionada para resolver el problema

$$\begin{cases} \nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = \nabla \cdot j^p & \text{en } \Omega \\ \sigma \frac{\partial \phi}{\partial n} = 0 & \text{en } \Gamma \\ \phi(ir_0) = \phi_0 & \text{para algún } r_0 \in \Gamma. \end{cases} \quad (7.4)$$

Los modelos más utilizados para representar a la cabeza como un volumen conductor son:

- una esfera conductora homogénea [22, 23],
- las esferas conductoras concéntricas homogéneas a pedazos [24], o
- los modelos "realistas" de la cabeza, que resultan al discretizarla con elementos finitos [25–27] o elementos en la frontera [28, 29].

En los dos primeros casos se tiene la ventaja de que los potenciales pueden ser calculados de forma analítica, pero los errores que se cometen debidos a la aproximación de geometría de la cabeza. En los modelos formados por capas esféricas concéntricas, cada capa representa una zona importante de la cabeza (cerebro, líquido cefalorraquídeo, cráneo y cuero cabelludo). Esta representación es mejor que el modelo de la esfera homogénea porque la baja conductividad que tiene el cráneo provoca que los potenciales sobre el cuero cabelludo se dispersen y se atenúen significativamente, por lo que tiene que ser tomada en cuenta para reproducir adecuadamente las mediciones.

Para obtener soluciones más precisas se ha usado la información que proviene de imágenes anatómicas de la cabeza, de la cual se extrae información que puede ser utilizada desde simplemente ajustar una esfera a la cabeza y a la distribución electrodos [22], hasta extraer las fronteras de los diferentes tejidos [30] para construir un modelo más realista y limitar las zonas de actividad cerebral a lugares en donde hay materia gris.

Cuando se discretiza la cabeza en elementos se tiene el compromiso de dividirla de modo que a cada pieza se le asigne una conductividad constante representativa de la región anatómica que aproxima, mientras que al mismo tiempo que se quiere que el conjunto de elementos modelen de manera precisa la geometría del medio sin que la discretización sea demasiado fina, de tal forma que un elemento de la discretización puede estar compuesto de varios voxels de la imagen.

En principio, cada vez cambia la distribución de fuentes  $j^p$  hay que resolver el problema (7.4) para encontrar los potenciales  $\phi$ . Esto puede ser muy costoso computacionalmente, sobre todo si se quiere simular un electroencefalograma. Para reducir este costo se puede hacer uso de la linealidad de los operadores diferenciales y que con un conjunto discreto de fuentes se puede producir potenciales complicados. Para hacer esto notamos lo siguiente.

Si fijamos una posición  $p$  en la materia gris y en ese punto colocamos un dipolo  $j_x$  unitario y orientado en la dirección  $x$ . Sea  $\phi_x(r)$  la solución del problema (7.4) para  $j^p = j_x$  cuando  $\phi_0 = 0$ . Entonces:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi_x) = \nabla \cdot j_x.$$

De manera análoga, si  $\phi_y$  y  $\phi_z$  son soluciones de (7.4) cuando colocamos en  $p$  dipolos unitarios  $j_y$  y  $j_z$  orientados en las direcciones  $y$  y  $z$ , respectivamente, se tiene que, dado un dipolo arbitrario  $q$  en la posición  $p$ , podemos expresarlo como  $q = q_x j_x + q_y j_y + q_z j_z$ . Si definimos  $\phi(r) = q_x \phi_x(r) + q_y \phi_y(r) + q_z \phi_z(r)$ , entonces, por la linealidad de los operadores diferenciales, se puede demostrar que, para cualquier punto  $r$  en el dominio, se tiene que  $\phi$  es solución del problema (7.4) cuando  $j^p = q$ .

Así, si restringimos las fuentes de corriente de modo que sólo puedan estar en un conjunto  $n$  de puntos, como se muestra en la 7.2, la solución de (7.4) para cualquier configuración de dipolos colocados en esos  $n$  puntos, se puede expresar como combinación lineal de las  $3n$  soluciones del problema directo obtenidas al fijar  $j^p$  como un dipolo unitario en la dirección de alguno de los tres ejes de coordenadas y ubicado en alguno de los  $n$  puntos.

El problema es obtener las  $3n$  soluciones. Para esto se puede usar el método de elementos finitos (FEM) o diferencias finitas. Con ambos enfoques hay que discretizar el interior de la cabeza de modo que cada elemento de la discretización represente una región homogénea tomando en cuenta las propiedades del medio conductor. Por ello, la discretización del medio tiene que hacerse de modo la mayoría de los elementos de la discretización queden contenidos en zonas homogéneas, de modo que en su interior sólo haya un tipo de tejido para facilitar la asignación del valor de la conductividad  $\sigma$ . Para un sujeto en particular, no se conoce ese valor en cada posición del cerebro. Lo que se tiene son valores promedio de  $\sigma$ .

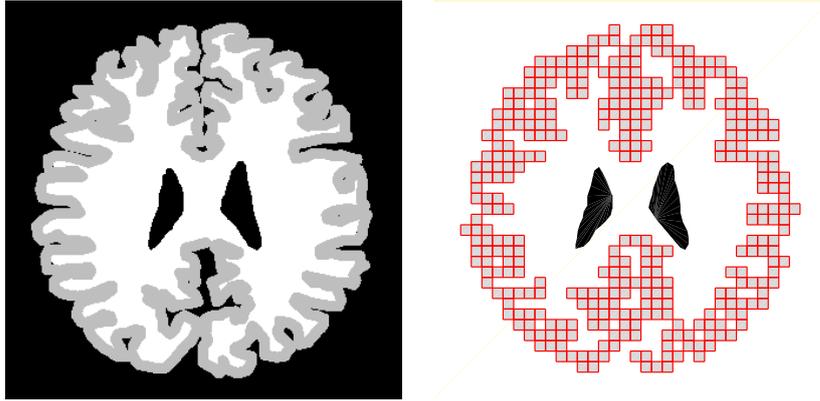


FIGURA 7.2: Ejemplo de una discretización de la materia gris. El centro de cada voxel representa la posición de un dipolo de corriente.

Luego de establecer la discretización de la cabeza, se fijan las posiciones de las fuentes de corriente. La solución numérica de la ecuación diferencial elíptica (7.4) puede ser formulada en términos de un sistema de ecuaciones lineales,

$$M\Phi = J, \quad (7.5)$$

donde  $J$  es un vector formado con las componentes de las fuentes de corriente  $j^p$  localizadas en los nodos que se encuentran en la materia gris,  $\Phi$  es un vector de potenciales resultante, y  $M$  es la matriz que expresa la relación lineal entre los potenciales y las fuentes. Para el problema directo,  $M$  es una matriz cuadrada y, en general, es bien condicionada. Si la geometría de la cabeza, su discretización y sus propiedades físicas no cambian, y sólo modificamos los valores de las fuentes en los nodos, entonces  $M$  se mantiene constante, por lo que el problema directo consiste en resolver (7.5) para cada configuración de fuentes  $J$ .

El problema directo de EEG está bien planteado: la solución existe y es única para cualquier configuración de fuentes dadas. La solución depende continuamente de los datos, de modo que pequeñas variaciones en éstos producen cambios pequeños en la solución.

## 7.2 Aplicación de la parcelación y la tractografía en el problema directo

### Construcción de la función de conductividad

Entre los elementos del problema directo, el cual aparece en el modelo 7.4, es la función de conductividad del medio, representada por  $\sigma(r)$ . Esta función trata de medir la conductividad en una posición arbitraria  $r$ , tanto para su magnitud como para su dirección de propagación. Esta función es usualmente conocida como el tensor de conductividad. La manera más simple de definir este tensor es usando un valor escalar constante, el cual depende únicamente del tipo de tejido en donde se evalúe la función. Una manera más robusta fue propuesta en [31], en donde proponen una forma de construir un modelo de la cabeza para FEM que toma en cuenta la anisotropía de los tejidos. En el artículo se reporta que hay cambios sustanciales en los resultados cuando se introduce la información de anisotropía y cuando no. Por lo que concluyen que es importante incluir la información de una DWI en el modelado del problema directo. Otra aproximación viable es usar la información de los tensores de difusión dentro de la materia blanca cerebral para definir los tensores de conductividad. Este enfoque es bastante admisible si la discretización dentro de la materia blanca tiene una resolución aproximada a la de la imagen DWI. Sin embargo, generalmente la discretización de la materia tiene menor resolución espacial que la imagen DWI (Figura 7.3). Es por esto que la información tensorial de una vecindad de voxels debe ser considerada para definir el tensor de conductividad en esa posición. La manera de integrar la información de todos los tensores de difusión para definir el nuevo tensor de conductividad suele ser complicada de definir (véase Figura 7.4), principalmente en zonas donde existe información multitensorial (por ejemplo en zonas con cruces de manojos axonales). En el caso de tener, dentro de un elemento de la discretización, un conjunto amplio de tensores, el problema está en definir la dirección y magnitud del tensor de conductividad para esa posición usando la información (normalmente ruidosa) de los tensores de difusión. En el caso de tener un conjunto multi-tensorial, escoger el tensor de conductividad se vuelve intrincado, pues la representación tensorial simple sería la de una esfera o un "plato". De esta forma se tendría que definir una conductividad anisotrópica, o al menos orientada sobre todo un plano.

Una manera propuesta para sortear este caso es que, en lugar de usar únicamente la información de los DT's, se utiliza la información resultante de realizar un proceso de tractografía, integrando la información de todos los tractos que pasan por esa región. Este enfoque resulta interesante pues ofrece una manera de definir el tensor de conductividad basado en información estructural más robusta.

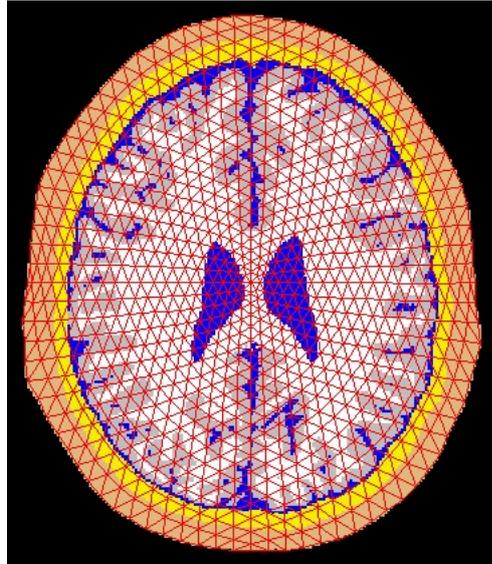


FIGURA 7.3: Ejemplo de una discretización del volumen cerebral. Nótese que en el interior de algunos elementos de la discretización contienen más de un tipo de materia.

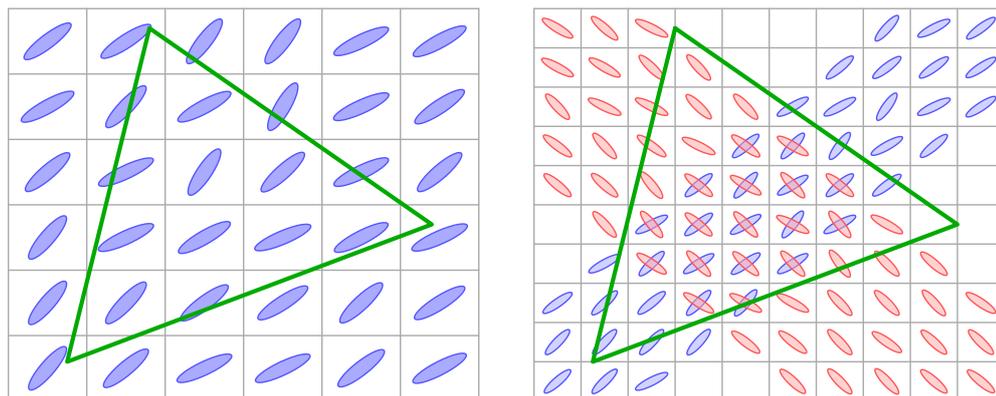
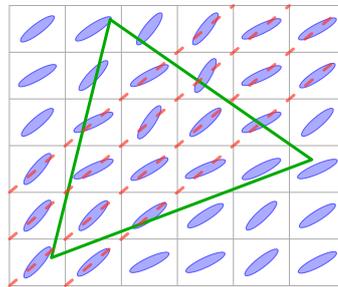


FIGURA 7.4: Dos casos del conjunto de tensores simples dentro de un elemento de la discretización . Caso de un conjunto de tensores en una discretización (izquierda). Caso para un conjunto de multi-tensores dentro de un elemento de la discretización (derecha).

### Uso de la información de conectividad para la construcción del tensor de conductividad

Siguiendo la idea de usar la información estructural para definir el tensor de conductividad, se propone usar la información de la tractografía para evitar los problemas para definir la orientación dominante para todo un conjunto de tensores. Se propone asignar la dirección del tensor de conductividad a partir de la información de todos los tractos que pasan dentro de un elemento de la discretización

(Figura 7.5).



---

FIGURA 7.5: Ejemplo de un tracto (dibujado en línea punteada) contenido dentro de un elemento de la discretización, basándose en la dirección del tracto en lugar de la orientación local de difusión, es posible definir de manera más robusta la dirección de conductividad.

Sin embargo, existe análogamente el caso en donde dos o más manojos de fibras se cruzan dentro de un elemento de la discretización. Sin embargo, como se mencionó anteriormente la solución del problema directo depende de la posición en donde se hayan colocado las fuentes de corriente. En este sentido, para poder resolver la ambigüedad en la dirección, es posible usar la información de la conectividad para solo tomar en cuenta las fibras que están conectadas a la región en donde se colocó la fuente de corriente (figura 7.6). La idea de usar la conectividad entre regiones es filtrar la información de los tractos, tomando únicamente la información de los tractos que conecten las región o regiones de interés. Esto viene del problema de que, si se quieren estimar los potenciales para una región en particular, no tiene sentido que los tensores de conductividad propaguen la información hacia regiones que no están dentro del perfil de conectividad de esa región. Esto sucede especialmente dentro de zonas donde hay cruces de fibras que son independientes y conectan diferentes zonas corticales. Es así como, evitando incluir la información de tractos que no están anatómicamente relacionados con una región en particular, se puede definir la conductividad eléctrica para esa región en específico.

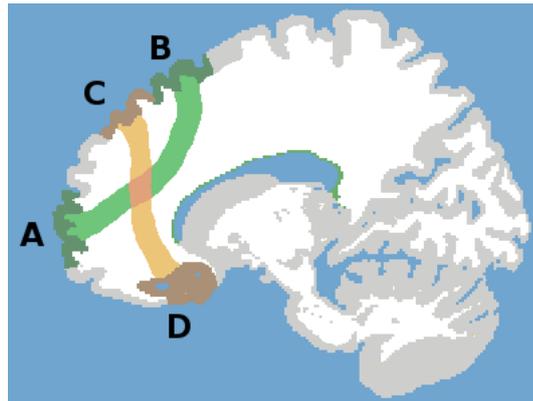


FIGURA 7.6: Ejemplo del cruce de dos tractos que conectan dos regiones corticales diferentes. Dentro del a posición de cruce, si la fuente de corriente se colocó dentro de la región **A**, se tomará en cuenta solo la información del tracto que conecta a ésta región con la región **B**, ignorando el segundo tracto que conecta a las regiones **C** y **D**.

### Uso de la parcelación como discretización de la materia gris

Como se explicó previamente, unos de los aspectos a considerar cuando se modela de manera realista es la discretización de todo volumen de la cabeza. Esto bajo el compromiso de dividirla de modo que a cada pieza se le asigne una conductividad representativa de la región anatómica que aproxima, mientras que al mismo tiempo que se quiere que el conjunto de elementos modelen de manera precisa la geometría del medio sin que la discretización sea demasiado fina. Esta necesidad de una discretización de la materia, específicamente en el caso de la materia cerebral, motivó la implementación de los algoritmos de agrupamiento explicados en el Capítulo 4. El propósito es usar regiones para discretizar la materia gris, tal que tengan una consistencia sobre la conectividad, en lugar de definir las en base de los mapas anatómicos enfocados en la citoarquitectura cerebral, como lo son las áreas de Brodmann. Esto con la idea de que posicionar las fuentes eléctricas en áreas en donde las fronteras indican un cambio relativo en la conectividad, tiene mucho mas fundamento que posicionarlas en áreas como en las de Brodmann.

Una vez fundamentado el uso de estas regiones para el problema directo, se puede considerar utilizar esta idea sobre otro de los problemas de electroencefalografía, complementario al problema directo, conocido como *problema inverso de EEG*, el cual consiste en determinar las regiones activas en el cerebro a partir de los potenciales registrados. En este problema la manera de determinar las regiones en donde se definirán los potenciales eléctricos es de suma importancia. El hecho de que la herramienta permita al usuario variar el número de regiones (lo cual varía el tamaño de éstas) permite que se puedan generar datos para probar diferentes tipos

de métodos de solución del problema inverso; pues para algunas soluciones que reconstruyen fuentes que se dispersan suavemente es conveniente que los generadores de los potenciales estén distribuidos en regiones grandes. Mientras que para otro tipo de métodos que reconstruyen fuentes concentradas alrededor de ciertas zonas, es conveniente que los generadores se encuentren en regiones pequeñas. En ambos casos, generalmente, los métodos de reconstrucción utilizan regiones arbitrarias, a pesar que usar regiones definidas a partir de su conectividad sería lo más correcto. Además, estas regiones suelen escalar en distintas resoluciones, por lo que el uso del agrupamiento jerárquico, donde el agrupamiento para diferentes resoluciones es consistente, es muy adecuado.

## Capítulo 8

# Conclusiones y trabajo a futuro

En este trabajo de tesis se presentó paso a paso un proceso para la construcción del grafo de conectividad cerebral, así como su aplicabilidad en la electroencefalografía. En cada uno de estos pasos se encontraron detalles y desafíos que pueden ser explorados y discutidos para mejorar el proceso global. En la primera parte se detalló el preproceso de segmentación. El uso de una segmentación guiada resultó en una buena división de la materia de interés, sin embargo, el tiempo necesario para realizar la segmentación es considerablemente grande. El uso de un atlas anatómico o una segmentación automática puede agilizar este proceso. No obstante, habrá que considerar que la calidad de los resultados posteriores puede verse comprometida. Otro de los pasos clave del proceso de construcción es la tractografía. El resultado de la tractografía tiene un impacto directo en la calidad y precisión de la matriz de conectividad. Comparar los resultados usando algoritmos de tractografía más robustos (así como computacionalmente más costosos) deberá ser considerado como trabajo a futuro. Como método de parcelación, la herramienta probó tener una congruencia anatómica para distintos tamaños y números de región. Sin embargo, una validación más exhaustiva debería ser considerada analizando los resultados respecto a mapas que consideran la citoarquitectura u otra información cerebral. Finalmente, se mostró la utilidad de esta herramienta en el problema directo de EEG. El poder contar con la información espacial de cada una de las fibras fue esencial para poder definir los tensores de conductividad. De igual manera, la flexibilidad para generar regiones dentro de la corteza de un tamaño deseado, permitió la libertad de trabajar a diferentes escalas y calidad de resolución espacial para la discretización del volumen encefálico.

La suma de los aspectos anteriormente descritos muestra el alcance y utilidad de esta herramienta. El diseño modular ocasiona que cada uno de los aspectos

a tener en cuenta (como el uso de distintos métodos de tractografía) pueda ser rápidamente incluido. Se considera que los principales aspectos a detallar como trabajo a futuro son los siguientes:

- Comparación de la calidad y estructura de los clusters resultantes respecto a el uso de distintos algoritmos de tractografía provistos en *Camino*, así como en otras herramientas.
- Comparación de la matriz de conectividad cerebral usando distintos métodos de ajuste tensorial, como lo puede ser el algoritmo de deconvolución esférica (SD) [32].
- Comparación del agrupamiento respecto a una población controlada de sujetos. De esta manera analizar las similitudes y discrepancias entre poblaciones de individuos y entre distintos algoritmos.

De igual manera, dentro la aplicabilidad con EEG, se considera inmediato el potencial de esta herramienta para diseñar, a partir de la información del agrupamiento y la tractografía, un simulador de potenciales de EEG, de modo que las fuentes de corriente queden distribuidas en las regiones de una partición que sea adecuada para un tipo particular de experimentos. De esta forma se puede generar la señal de EEG en un intervalo de tiempo, activando fuentes en regiones específicas y propagando la información de acuerdo a la matriz de conectividad. Para esto, será de gran importancia definir de la manera más precisa los tensores de conductividad dentro de la materia blanca, para que la simulación sea la adecuada.

## Appendix A

# Visor para el grafo de conectividad cerebral y regiones de interés

Como herramienta de visualización se programó un visor para el grafo de conectividad, así como para las regiones de la materia de interfaz y los clusters resultantes. La idea de esta herramienta es poder analizar el agrupamiento resultante de los algoritmos presentados en la tesis, así como tener una visualización de las regiones de interés y del grafo de conectividad.

### Plataforma del Software

La herramienta fue programada usando *Processing*<sup>1</sup>, el cual es un lenguaje y ambiente de programación *opensource* basado en Java. La ventaja de usar *Processing* respecto a Java o algún otro lenguaje es su diseño enfocado en aplicaciones visuales basadas en OpenGL para entornos web o multiplataforma. De esta manera se aprovechó su potencial para desarrollar una aplicación *standalone* disponible para Windows, Linux o Mac; así como una versión "ligera" para su demostración online <http://www.openprocessing.org/sketch/88414>.

### Entrada de datos

El visualizador necesita como entrada los centroides de las regiones de interés (Sección 5.3.3), la matriz de vecindad entre las ROI's (Sección 5.3.4), la matriz de conectividad cerebral (Sección 5.3.4), así como (opcionalmente) los índices de un agrupamiento y el dendograma resultante del agrupamiento jerárquico (Sección

---

<sup>1</sup><http://www.processing.org/>

4.3.2). Tanto los centroides como la matriz de vecindad son calculados en el proceso de partición de la materia de interés (Sección 5.3.3). El dendograma tiene como finalidad poder visualizar el resultado del agrupamiento en tiempo real sin necesidad de calcular los clusters cada vez. El formato del dendograma sigue la sintaxis de la salida del método de *linkage* del toolbox de estadística de Matlab <sup>2</sup>.

## Interfaz de usuario

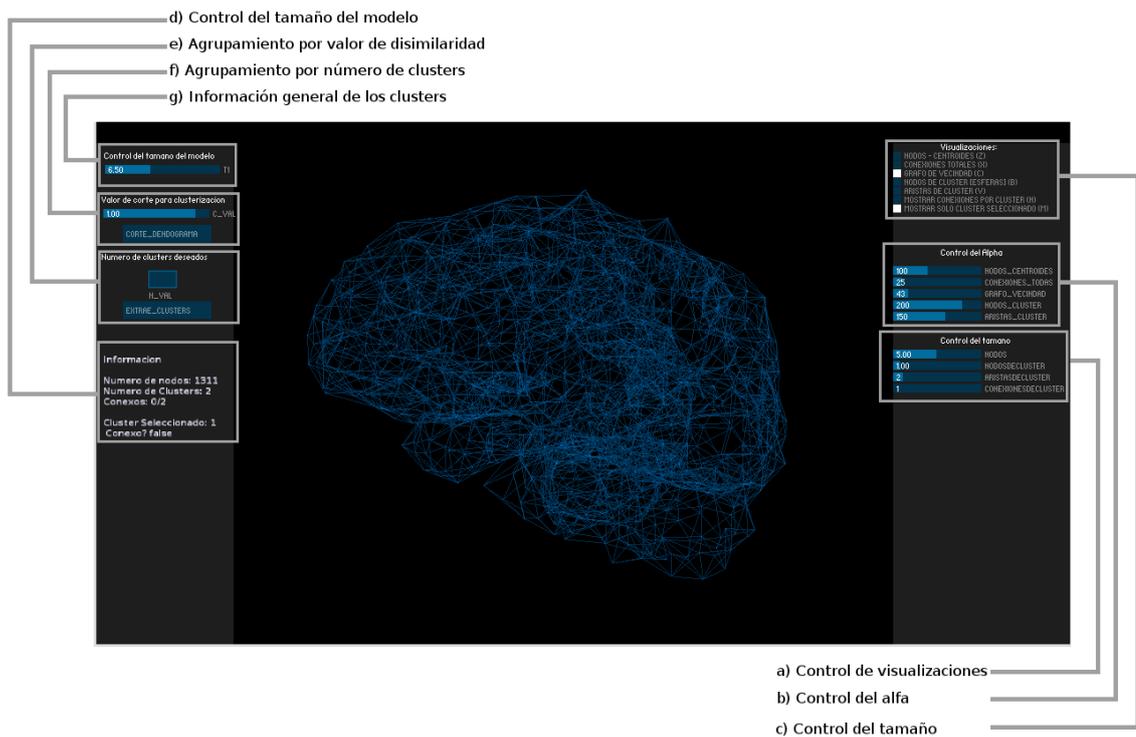


FIGURA A.1: Entorno gráfico del visualizador

Como se puede ver en la Figura A.1, la interfaz de usuario se divide en siete secciones principales, a continuación se detallará cada una.

a) **Control de visualizaciones:** Este grupo de opciones permite activar y desactivar la visualización de los distintos elementos del grafo de vecindad y del grafo de conectividad. Las posibles visualizaciones son las siguientes:

- **Nodos - Centroides [z]:** Opción para visualizar los centroides de cada ROI, los cuales son los nodos tanto del grafo de conectividad como del grafo de vecindad.

<sup>2</sup><http://www.mathworks.com/help/stats/linkage.html>

- **Conexiones totales [x]:** Opción para visualizar la totalidad de conexiones (aristas) entre cada uno de los centroides ( nodos) del grafo de conectividad.
  - **Grafo de vecindad [c]:** Opción para visualizar la totalidad de aristas del grafo de vecindad. Esta opción permite visualizar la estructura de las ROI's y del contorno de la materia de interfaz.
  - **Nodos del cluster [b]:** Opción para visualizar cada nodo con color distinto dependiendo del cluster asignado.
  - **Aristas del cluster [v]:** Opción para visualizar cada arista del grafo de vecindad con un color distinto dependiendo del cluster asignado.
  - **Mostrar conexiones por cluster [n]:** Opción para visualizar las aristas (conexiones) del grafo de conectividad únicamente para el cluster seleccionado.
  - **Mostrar solo cluster seleccionado [m]:** Esta opción permite, si está activa, visualizar sólo un cluster a la vez para las opciones de *Nodo de cluster* y *Aristas de cluster*; de lo contrario se mostrarán todos los clusters a la vez.
- b) **Control del alfa:** Este grupo de opciones permite controlar el nivel alfa (transparencia) de los elementos a visualizar; un valor de 0 producirá una transparencia total, mientras que un valor de 255 significa que el objeto será totalmente opaco.
- c) **Control del tamaño:** Esta opción permite controlar individualmente el tamaño de los elementos a visualizar.
- d) **Tamaño del modelo:** Opción para modificar la escala general de los elementos a visualizar. Controlable con el scroll del mouse.
- e) **Agrupamiento por valor de disimilaridad:** Esta herramienta permite agrupar regiones según su disimilaridad máxima. La barra con el valor de disimilaridad marca el máximo como corte del dendograma; todo nodo inmediato con una disimilaridad menor es tomado como un grupo. Agrupar con un valor 0 es igual a tomar todos los nodos hojas (cluster de tamaño 1); mientras que tomar la disimilaridad máxima es igual a tomar un solo cluster con la totalidad de nodos.
- f) **Agrupamiento por número de nodos:** Esta opción permite especificar el número de clusters deseados. La herramienta ejecutará una búsqueda binaria

dentro del dendograma hasta obtener el nivel de corte con el cual se obtenga el número deseado de clusters.

- g) **Información general de los clusters:** Esta sección muestra en orden la información del agrupamiento actual. En orden se muestra el número de nodos totales, número de clusters, cuantos los clusters son conexos ( el subgrafo formado por los nodos es conexo ); índice del cluster actual seleccionado y por último si este es conexo o no.

### Selección de un cluster y acceso del teclado

Por defecto el cluster con el índice 1 estará seleccionado al comenzar el programa. Las flechas del teclado izquierda y derecha aumentan y decrecen el índice seleccionado. Las flecha hacia arriba agrega a la selección todos las regiones vecinas respecto a la selección actual. La descripción del resto de los accesos por teclado se enumeran en la Tabla A.1.

Tecla	Descripción
←→	Decrementar-aumentar índice del cluster seleccionado.
↑	Propagar selección hacia todos los vecinos.
SHIFT	Reinicia el número de clusters seleccionados a 1.
$z$	Nodos - Centroides.
$x$	Conexiones totales.
$c$	Grafo de vecindad.
$b$	Aristas del cluster.
$v$	Nodos del cluster.
$n$	Mostrar conexiones por cluster.
$m$	Mostrar solo cluster seleccionado.
$j$	Cambiar color de fondo (negro o blanco).
;	Captura de pantalla.

TABLA A.1: Atajos del teclado.

## Appendix B

# Software usado e implementado

En esta sección se mencionará el software usado e implementado en el trabajo tesis. Cada una de las implementaciones, así como el software usado, fue probado e implementado para correr bajo una plataforma Linux. En la tabla [B.1](#) se enumeran, para cada uno de las etapas de proceso, el software usado y desarrollado. Se lista cuales de éstos fueron usados a partir de una implementación de terceros, implementados a partir de una referencia, o propuestos durante el trabajo de Tesis.

En el caso de los algoritmos implementados en su mayoría fueron desarrollados en MATLAB con módulos internos implementados en C++ y compilados para ser usados como funciones *mex* (Matlab Executable).

[edit][Hablar de como se organzia el pipeline en .sh's o no ?]

Etapa	Nombre o algoritmo	Idea	Software	Referencia
Segmentación	BET	-	Usado	<a href="#">2.2.1</a>
Segmentación	ITK-Snap	-	Usado	<a href="#">2.2.2</a>
Registro	FLIRT	-	Usado	<a href="#">2.3.1</a>
Ajuste Tensorial	DBF - Toolbox	Modificada	Implementado	<a href="#">5.3.1</a>
Definición de regiones uniformes	Alg. Crecimiento de Regiones	Modificada	Implementado	<a href="#">5.3.3</a>
Tractografía	Camino	-	Usado	<a href="#">3.1.2</a>
Conectividad	Construcción Matriz Conectividad	Modificada	Implementada	<a href="#">5.3.4</a>
Agrupamiento	Construcción del dendograma por A. Jerárquico	-	Usado	<a href="#">4.3.2</a>
Agrupamiento	Extracción de los clusters desde el dendograma	Modificada	Implementado	<a href="#">4.3.2</a>
Agrupamiento	K-medias	-	Usado	<a href="#">4.3.1</a>
Agrupamiento	Índices de evaluación de clusters	Basada en referencia	Implementada	<a href="#">4.4</a>
Visualización de la segmentación	FSLView	-	Usado	
Visualización de la tractografía	Paraview	-	Usado	
Visualización de la tractografía	TrackVis	-	Usado	
Visualización de la tractografía	MRView	-	Usado	
Visualización del Agrupamiento	Visualización de clusters y conectividad	Propuesta	Implementado	<a href="#">A</a>
Construcción del Pipeline	Interfaz de datos entre módulos	Propuesta	implementado	

TABLA B.1: Lista del software usado e implementado para el trabajo de tesis. Cada software o algoritmo usado está marcado según la *idea*; si ésta fue totalmente "Basada en una referencia" , "Modificada" a partir de un trabajo previo o "Propuesta"; y por la naturaleza del *software*; si éste fue "Implementado" o "Usado".

# Bibliografía

- [1] Hagmann Patric, Thiran Jean-Philippe, Meuli Reto, and Sporns. Mapping human whole-brain structural networks with diffusion mri. *PLoS ONE*, 2007.
- [2] Buxton Richard. Introduction to functional magnetic resonance imaging principles and technique.
- [3] Stejskal, E. O.; Tanner, and J. E. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42:228, January 1965.
- [4] Niessen et al. Multiscale segmentation of volumetric mr brain images. *Signal processing for magnetic resonance imaging and spectroscopy*, 2002.
- [5] S.M. Smith. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, page 143–155, 2002.
- [6] J. West et al. Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. *Journal of Computer Assisted Tomography*, pages 163–175, 1996.
- [7] Alexander D. C. An introduction to computational diffusion mri: the diffusion tensor and beyond. In *J. Weickert and H. Hagen, editors, Visualization and Image Processing of Tensor Fields*, 2005.
- [8] Basser P. J. and C. Pierpaoli. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor mri. *J. Magn. Reson. B*, 111:209–219, 1996.
- [9] Tuch D. S. et al. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor mri. *J. Magn. Reson. B*, 111:209–219, 1996.
- [10] Ramirez-Manzanares A., M. Rivera, B. C. Vemur, P. Carney, and T. Marecii. Diffusion basis functions decomposition for estimating white matter intravoxel fiber geometry. *IEEE Trans. Med. Imag.*, page 1091–1102, 2007.

- 
- [11] Mori et al. *Annals Neurology*, pages 264–269, 1999.
- [12] Basser et al. *Magnetic Resonance in Medicine*, pages 625–632, 2000.
- [13] Sporns Olaf. Small-world connectivity, motif composition, and complexity of fractal neuronal connections. *Bio Systems*, pages 55–64, 2006.
- [14] M. Aldenerfer and R. Blashfield. Cluster analysis. *Sage Publications*, 1981.
- [15] R. Duda and P. Hart. Pattern classification and scene analysis. *John Wileys and Sons*, 1973.
- [16] Satu Elisa Schaeffer. Graph clustering. *Science Direct*, pages 27–64, 2007.
- [17] Rui Xu. Survey of clustering algorithms. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 16:645–678, 2005.
- [18] J. B. MacQueen. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. *Proceedings of 5-th BerkModular and hierarchical organization of extrastriate visual cortex in the macaque monkeyeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, 55:281–297, 1967.
- [19] Lucas Vendramin Ricardo and J. G. B. Campello. On the comparison of relative clustering validity criteria. *Statistical Analysis and Data Mining*, August 2010.
- [20] Paul A. Yushkevich, Joseph Piven, Heather Cody Hazlett, Rachel Gimpel Smith, Sean Ho, James C. Gee, and Guido Gerig. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31(3):1116–1128, 2006.
- [21] O. Faugeras, F. Clément, R. Deriche, R. Keriven, T. Papadopoulos, J. Roberts, T. Viéville, F. Devernay, J. Gomes, G. Hermosillo, P. Kornprobst, and D. Lingrand. The inverse EEG and MEG problems: The adjoint state approach I: The continuous case. Technical Report Research Report 3673, INRIA, June 1999. URL [citeseer.ist.psu.edu/faugeras99inverse.html](http://citeseer.ist.psu.edu/faugeras99inverse.html).
- [22] Vernon L. Towle, José Bolaños, Diane Suarez, Kim Tan, Robert Grzeszczuk, David N. Levin, Raif Cakmur, Samuel A. Frank, and Jean-Paul Spire. The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86(1):1–6, January 1993.

- [23] Dezhong Yao. Electric potential produced by a dipole in a homogeneous conducting sphere. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47(7):964–966, July 2000.
- [24] Zhi Zhang. A fast method to compute surface potentials generated by dipoles within multilayer anisotropic spheres. *Physics in Medicine and Biology*, 40:335–349, 1995.
- [25] Y. Yan, P. L. Nunez, and R. T. Hart. Finite-element model of the human head: scalp potentials due to dipole sources. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 29:475–481, 1991.
- [26] C. H. Wolter, L Grasedyck, and W. Hackbusck. Efficient computation of lead field bases and influence matrix for the FEM-bases and MEG-based inverse problem. *Inverse Problems*, 20:1099–1116, 2004.
- [27] Paul H. Schimpf, Ceon Ramon, and Jens Haueisen. Dipole models for the EEG and MEG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49(5):409–418, May 2002.
- [28] Nevzat G. Gençer and I. Oğuz Tanzer. Forward problem solution of electromagnetic source imaging using a new bem formulation with high-order elements. *Physics in Medicine and Biology*, 44(9):2275–2287, 1999.
- [29] Manfred Fuchs, Michael Wagner, and Jörn Kastner. Boundary element method volume conductor models for EEG source reconstruction. *Clinical Neurophysiology*, 112:1400–1407, 2001.
- [30] Hannu Eskola. Utilization of MRI information in EEG studies. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 1(1):54–61, 1999.
- [31] W.H Lee, T.S. Kim, Andrew T. Kim, and S.Y. Lee. 3-d diffusion tensor MRI anisotropy content-adaptive finite element head model generation for bioelectromagnetic imaging. In *30th Annual International IEEE EMBS Conference*, 2008.
- [32] J.-Donald Tournier, Fernando Calamante, and David G. Gadian. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted mri data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23:1176–1185, 2004.