



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



**ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR
DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN**

**PROYECTO FIN DE CARRERA
INGENIERO DE TELECOMUNICACIÓN**

**ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL FILTRADO
EN UN ESTUDIO DE LA SUSTANCIA BLANCA
CEREBRAL EN LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER CON RESONANCIA DE DIFUSIÓN**

AUTOR: SERGIO PASCUAL DEL RIO

TUTOR: RODRIGO DE LUIS GARCIA

Enero 2015

TITULO: Análisis de la influencia del filtrado en un estudio de la sustancia blanca cerebral en la enfermedad de Alzheimer con resonancia de difusión.

AUTOR: Sergio Pascual del Río.

TUTOR: Rodrigo de Luis García.

DEPARTAMENTO: Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática

Miembros del Tribunal

PRESIDENTE: Carlos Alberola López

SECRETARIO: Rodrigo de Luis García

VOCAL: Santiago Aja Fernández

FECHA DE LECTURA:

CALIFICACIÓN:

RESUMEN DEL PROYECTO

El objetivo principal de este Proyecto Fin de Carrera es realizar un análisis sobre la influencia del filtrado en un estudio grupal de la sustancia blanca del cerebro. Los datos de partida son los DWIs (Diffusion Weighted Images) de los sujetos de estudio, obtenidos mediante Resonancia Magnética de Difusión (dMRI). Estos datos son tratados con seis estimadores de señal diferentes con el objetivo secundario de buscar la mejor adecuación posible de estos. A los volúmenes filtrados se les aplica la técnica DTI (Diffusion Tensor Imaging) para calcular los tensores y posteriormente obtener las FA (Fractional Anisotropy) de cada sujeto. Para la estimación de tensores se han aplicado dos variantes como LS (Least Squares) y WLS (Weighted Least Squares), de esta forma se analiza a su vez la influencia en los resultados de ambas estimaciones.

Se aplica finalmente la técnica denominada TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) encargada del análisis y comparación de la sustancia blanca entre los diferentes grupos de sujetos. Los resultados obtenidos de este procesado son mapas de *p-values* con las diferencias encontradas. Las diferencias halladas son analizadas con Matlab para llegar a una conclusión dentro del estudio.

ABSTRACT

The main objective of this Final Year Project is performing an analysis about the influence of the filtrate in a group study of the white matter of the brain. Initial data are the DWIs (Diffusion Weighted Images) of the study subjects, obtained with Diffusion Magnetic Resonance Imaging (dMRI). These data are processed with six different signal estimators with the secondary aim of finding the best possible improvement of these. DTI (Diffusion Tensor Imaging) is applied to the filtered volumes to calculate the tensors and then to obtain the FA (Fractional Anisotropy) of each subject. To estimate tensors, two different methods have been applied, LS (Least Squares) and WLS (Weighted Least Squares), thus it is also analyzed the influence of both estimates on the results.

Finally, it is applied the technique known as TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) which is use for the analysis and comparison of the white matter between the

different subject groups. The results obtained of this processing are p-value maps with the differences found. The differences discovered are analyzed with Matlab to reach a conclusion in the study.

PALABRAS CLAVE

dMRI (Diffusion Magnetic Resonance Imaging), DTI (Diffusion Tensor Imaging), filtrado de DWIs, TBSS (Tract-Based Spatial Statistics), sustancia blanca, FA (Fractional Anisotropy).

Agradecimientos

Quiero dar las gracias a mis padres por todo su apoyo durante mi formación, gracias a su ayuda y esfuerzo estoy hoy aquí. También quiero dar las gracias a mi hermano, quien ha sido mi principal guía durante mi formación y mi referencia a seguir desde pequeño. Gracias al resto de mi familia, porque todos en mayor o menor medida han contribuido en mi desarrollo como persona. No quiero olvidarme de mis amigos, siempre importantes en el día a día; de los profesores que me han formado académicamente; de mi tutor, Rodrigo, por ofrecerme este reto y ayudarme a su realización.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
1.1 Motivación	1
1.2 Objetivos.....	2
1.3 Medios	2
1.4 Fases.....	3
1.5 Organización de la memoria	4
2. D-MRI (Diffusion Magnetic Resonance Imaging).....	7
2.1 Introducción	7
2.2 Principio físico.....	8
2.3 Representación de la difusión	11
2.3.1 DTI	12
2.3.2 HARDI	13
2.3.3 Tractografía	14
3. Análisis de sustancia blanca con DTI.....	17
3.1 Introducción	17
3.2 Métodos de análisis.....	17
3.2.1 VBM.....	17
3.2.2 TBSS.....	18
3.2.3 Métodos basados en tractografía	20
3.3 Procesado de dMRI.....	21
3.3.1 Estimación de señal	21
3.3.2 Estimación de tensores	22
4. Estimadores de señal.....	27
4.1 LMMSE (Linear Minimum Mean Square Error).....	28
4.2 Joint LMMSE	30
4.3 UNLM (Unbiased Non Local Means)	31
4.4 Variance-stabilization of Rician, BM4D	33
4.5 LPCA (Local Principal Component Analysis)	37
4.6 AONLM (Adaptive Non Local Means).....	40
5. Métodos de estimación de tensores	43
5.1 Introducción	43
5.2 LS (<i>Least Squares</i>).....	43
5.3 WLS (<i>Weighted Least Squares</i>).....	44
6. Trabajo experimental	45

6.1	Introducción	45
6.2	Selección de parámetros de estudio	45
6.2.1	LMMSE	45
6.2.2	Joint LMMSE	46
6.2.3	UNLM	48
6.2.4	Variance-stabilization of Rician, BM4D	48
6.2.5	LPCA	49
6.2.6	AONLM	50
6.3	Proceso de obtención de resultados	50
6.3.1	Adecuación de volúmenes (DWIs).....	50
6.3.2	Estimaciones de señal.....	51
6.3.3	Estimación de tensores (DTI) y cálculo de parámetros escalares.	52
6.3.4	Análisis de sustancia blanca mediante TBSS	52
6.3.5	Adecuación de los resultados	53
6.4	Comparación de resultados de TBSS.....	54
6.4.1	Voxels con diferencias significativas	54
6.4.2	Número de regiones conexas encontradas.....	57
6.4.3	Comparación de resultados significativos	58
6.5	Resultados para Anova y t-test	70
6.5.1	Introducción.....	70
6.5.2	Resultados Anova de una vía.....	71
6.5.3	Resultados t-test.....	73
7.	Conclusiones y líneas de estudio futuras.....	77
7.1	Conclusiones	77
7.2	Líneas Futuras	78
	Referencias	81
	Apéndices.....	85
A.	Comparaciones para el mismo estimador de señal.....	85
A.1	Sin filtrar.....	85
A.2	LMMSE.....	85
A.3	LMMSE modificado.....	85
A.4	Joint LMMSE.....	85
A.5	Joint LMMSE modificado.....	86
A.6	UNLM	86
A.7	UNLM modificado	86
A.8	BM4D.....	86
A.9	LPCA.....	87

A.10 AONLM	87
B. Comparaciones para el mismo estimador de tensores	87
B.1 Estimador LS	87
B.2 Estimador WLS	90

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1: Esquema que muestra la trayectoria aleatoria de la difusión (línea roja) de una única molécula de agua. La línea discontinua muestra el desplazamiento molecular en el intervalo que dura la difusión [18].	8
Figura 2.2: Histograma para la distribución del desplazamiento debido a la difusión en un modelo unidimensional [18].	9
Figura 2.3: Secuencia de pulsos SE para adquisición de Stejskal-Tanner [20].	10
Figura 2.4: Diagrama de tensor de difusión [18].	12
Figura 2.5: Representación de la difusión mediante FA (izq.) y mediante código de colores (der.) [18].	13
Figura 2.6: Ejemplo de la representación de las funciones de orientación en 3D [25].	14
Figura 2.7: Ejemplo de representación de las fibras mediante tractografía tanto con DTI como con DSI [18].	15
Figura 3.1: Ejemplo de <i>mean FA image</i> .	19
Figura 3.2: Ejemplo de esqueleto.	20
Figura 3.3: Ejemplo para los datos con diferentes direcciones para los gradientes [20].	22
Figura 4.1: Diagrama de flujo BM4D [47].	34
Figura 4.2: Ejemplo de la formación de una matriz X a partir de una serie de imágenes DW [50].	38
Figura 6.1: Gráfica con las diferencias halladas para cada filtro y estimador.	55
Figura 6.2: Porcentaje de mejora en las diferencias encontradas filtrando respecto a sin filtrar, usando LS.	56
Figura 6.3: Porcentaje de mejora en las diferencias encontradas filtrando respecto a sin filtrar, usando WLS.	57
Figura 6.4: Comparación de diferencias comunes y distintas entre los resultados sin filtrar y cada uno de los filtros.	60
Figura 6.5: Diferencias encontradas en sin filtrar-ls (izquierda) y sin filtrar-wls (derecha).	61
Figura 6.6: Comparación diferencias para los resultados sin filtrar con estimador WLS.	62
Figura 6.7: Comparación diferencias sin filtrar-WLS (izquierda) y LPCA-WLS (derecha).	63

Figura 6.8: Comparación diferencias para los resultados de LMMSE con estimador WLS.....	64
Figura 6.9: Comparación diferencias entre LMMSE-LS y LMMSE-WLS	65
Figura 6.10: Comparación diferencias para los resultados de LMMSE con estimador LS	66
Figura 6.11: Comparación diferencias LPCA-AONLM con WLS	67
Figura 6.12: Comparación diferencias para resultados sin filtrar con LS	68
Figura 6.13: Comparación diferencias entre sin filtrar-LS (izquierda) y LPCA-WLS (derecha).	69

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 6.4.1: Tabla con el número de diferencias halladas para cada filtro y para cada estimador de tensores.....	55
Tabla 6.4.2: Número de regiones halladas para cada filtro y cada estimador de tensores.	58
Tabla 6.4.3: Comparación de diferencias halladas, para el estimador WLS, entre el caso sin filtrar y los estimadores LMMSE, LMMSE mod, Joint LMMSE y Joint LMMSE mod.	59
Tabla 6.4.4: Comparación de diferencias halladas, para el estimador WLS, entre el caso sin filtrar y los estimadores UNLM, UNLM mod, BM4D y AONLM.	59
Tabla 6.4.5: Comparación diferencias halladas de algunos resultados seleccionados con el método sin filtrar y WLS.	62
Tabla 6.4.6: Comparación diferencias halladas de resultados seleccionados con LMMSE y WLS.....	64
Tabla 6.4.7: Comparación diferencias halladas de los resultados seleccionados con LMMSE y LS.	66
Tabla 6.4.8: Comparación diferencias halladas de los resultados seleccionados con LPCA y WLS.	67
Tabla 6.4.9: Comparación diferencias halladas de los mejores resultados con método sin filtrar y LS.	68
Tabla 6.5.1: p -values obtenidos con Anova de una vía aplicado a la FA media.....	71
Tabla 6.5.2: p -values obtenidos con Anova de una vía aplicado a la MD media.....	72
Tabla 6.5.3: p -values obtenidos con Anova de una vía aplicado a la AD media	72
Tabla 6.5.4: p -values obtenidos con Anova de una vía aplicado a la RD media	73
Tabla 6.5.5: p -values obtenidos con t-test aplicado a la FA media.....	73
Tabla 6.5.6: p -values obtenidos con t-test aplicado a la MD media.....	74
Tabla 6.5.7: p -values obtenidos con t-test aplicado a la AD media	74
Tabla 6.5.8: p -values obtenidos con t-test aplicado a la RD media.....	74
Tabla A.1: Comparación diferencias encontradas para los casos sin filtrar.....	85
Tabla A.2: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal LMMSE.85	
Tabla A.3: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal LMMSE mod.	85

Tabla A.4: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal Joint LMMSE.....	85
Tabla A.5: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal Joint LMMSE mod.....	86
Tabla A.6: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal UNLM... 86	
Tabla A.7: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal UNLM mod.	86
Tabla A.8: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal BM4D. ... 86	
Tabla A.9: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal LPCA. ... 87	
Tabla A.10: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal AONLM.	87
Tabla B.1: Comparación de diferencias entre los filtros y el caso sin filtrar con estimador LS.....	87
Tabla B.2: Comparación de diferencias encontradas entre los filtros y el caso sin filtrar con estimador LS.	87
Tabla B.3: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE-LS.	88
Tabla B.4: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE-LS.	88
Tabla B.5: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE mod-LS. ... 88	
Tabla B.6: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE mod-LS. 88	
Tabla B.7: Comparación de diferencias encontradas con el filtro Joint LMMSE-LS.... 88	
Tabla B.8: Comparación de diferencias encontradas con el filtro Joint LMMSE-LS.... 89	
Tabla B.9: Comparación de diferencias encontradas con el filtro Joint LMMSE mod-LS.	89
Tabla B.10: Comparación de diferencias encontradas con el filtro Joint LMMSE mod-LS.	89
Tabla B.11: Comparación diferencias encontradas con el filtro UNLM-LS.....	89
Tabla B.12: Comparación diferencias encontradas con el filtro UNLM mod-LS.....	89
Tabla B.13: Comparación de diferencias encontradas con el filtro BM4D-LS.....	90
Tabla B.14: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LPCA-LS.	90
Tabla B.15: Comparación de diferencias encontradas para el caso sin filtrar-WLS.....	90
Tabla B.16: Comparación de diferencias encontradas para el caso sin filtrar-WLS.....	90
Tabla B.17: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE-WLS.....	90
Tabla B.18: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE-WLS.....	91

Tabla B.19: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE mod-WLS.	91
Tabla B.20: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE mod-WLS.	91
Tabla B.21: Comparación de diferencias encontradas para el filtro Joint LMMSE-WLS.	91
Tabla B.22: Comparación de diferencias encontradas para el filtro Joint LMMSE-WLS.	92
Tabla B.23: Comparación de diferencias encontradas para el filtro Joint mod-WLS....	92
Tabla B.24: Comparación diferencias encontradas para el filtro Joint mod-WLS.....	92
Tabla B.25: Comparación diferencias encontradas para el filtro UNLM-WLS.....	92
Tabla B.26: Comparación diferencias encontradas para el filtro UNLM mod-WLS....	92
Tabla B.27: Comparación diferencias encontradas para el filtro BM4D-WLS.	93
Tabla B.28: Comparación diferencias encontradas para el filtro LPCA-WLS.	93

1.

Introducción

1.1 Motivación

En los últimos años está creciendo el interés en la utilización de un grupo de técnicas de resonancia magnética agrupadas bajo el término dMRI (*Diffusion Magnetic Resonance Imaging*) para estudiar la difusión de las moléculas de agua en los tejidos *in vivo*. Aunque tienen otras aplicaciones estas técnicas, por ejemplo abdominales, el uso de dMRI en el cerebro permite el estudio de la conectividad de las fibras nerviosas de la sustancia blanca dado que la difusión se alinea preferentemente con estas fibras.

Existen múltiples modelos para la difusión, pero el más sencillo y utilizado es el *gaussiano* que da lugar a DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) [1]. Este será el método en el que se centrará el estudio del presente proyecto. DTI proporciona un tensor de segundo orden para cada voxel que se corresponde con una matriz simétrica y definida positiva 3x3 con 3 autovectores ortogonales y 3 autovalores positivos [2]. Debido a que los tensores son entidades matemáticas un tanto complejas para realizar comparaciones y análisis, se suelen utilizar otros tipos de medidas escalares que describen algunas de sus características más importantes. Una de las más utilizada es la anisotropía fraccional (FA, *Fractional Anisotropy*), que indica la fracción de la difusión que es anisótropa.

Uno de los usos habituales de DTI, o de otras variantes de dMRI, es la realización de estudios grupales en los que se trata de buscar diferencias entre grupos de sujetos sanos y sujetos patológicos. Sin embargo, el procedimiento de proceso de datos en dMRI es largo y complejo; y existen múltiples factores que pueden contribuir a que el resultado final sea uno u otro. La mayoría de los estudios ponen énfasis en las últimas etapas del procesado, las que corresponden a la comparación y el análisis (VBM, *Voxel-Based Morphometry*, o TBSS, *Tract-Based Spatial Statistics*, por ejemplo), pero muy pocos estudios se centran en la influencia que pueden tener las primeras etapas del procesado.

En este PFC estudiaremos el impacto de esas primeras etapas del proceso, estimación de señal y estimación del tensor, en el resultado final de un estudio de grupo.

1.2 Objetivos

El primer objetivo sobre el que se fundamenta este estudio es analizar la influencia que ejerce el filtrado/estimación de señal de en un caso real de estudio grupal en DTI. Se pretende determinar si la influencia es significativa respecto al caso en el que no se aplica ningún tipo de filtrado sobre los DWIs (*Diffusion Weighted Images*, son los volúmenes resultantes de realizar la adquisición de datos mediante dMRI).

El segundo objetivo consiste en estudiar la influencia que puede ejercer el método que se emplee en la estimación de los tensores. Este objetivo se limita al estudio de métodos de estimación de tensores habitualmente utilizados por software de procesamiento de DTI, como mínimos cuadrados y mínimos cuadrados ponderados, pero no se extenderá a otros métodos más complejos.

Y por último, se pretende obtener un “*pipeline*” optimizado de procesamiento de datos para los estudios de grupo con DTI en lo que se refiere a las primeras fases: fase de filtrado y fase de estimación de tensores.

1.3 Medios

Para la realización del estudio se dispone de datos de resonancia de difusión correspondientes a 65 sujetos que se dividen en tres grupos dentro de la enfermedad del Alzheimer. Dichos datos fueron adquiridos en una unidad MRI GE Signa de 1.5 T en QDiagnóstica, Valladolid, España. Los parámetros del protocolo de adquisición fueron:

- 25 direcciones de gradiente
- Un volumen *baseline*
- $b = 1000 \text{ sec/mm}^2$
- Tamaño de voxel = 1,015 x 1,015 x 3 mm
- TR = 13,000 ms
- TE = 85.5 ms
- Matriz = 128 x 128
- NEX = 2
- 39 *slices* que abarcan el cerebro entero

Los grupos son:

- Grupo A: Controles Sanos (25 sujetos)
- Grupo B: Déficit Cognitivo Leve (12 sujetos)
- Grupo C: Alzheimer Leve (28 sujetos)

Entre las herramientas software a utilizar para llevar a cabo el desarrollo del proyecto se encuentran:

- Matlab R2013b [3], para la automatización de los procesados, y para adecuación de los datos mediante algunos estimadores de señal.

- 3D Slicer v4.3 [4], para adecuación de los datos mediante algunos estimadores de señal, para estimación de tensores y visualización de los DWIs
- FSL v5.0 [5], para realizar el análisis y comparación de la sustancia blanca entre los sujetos de los distintos grupos.
- Putty v0.63 [6], para conexión remota mediante SSH con los servidores de la ETSIT de Valladolid.
- Xming v6.9.0.31 [7], para permitir visualizar entornos gráficos mediante sistema de ventanas en las conexiones SSH.

El hardware necesario consiste en un ordenador personal con el que poder conectarse a los servidores del LPI (Laboratorio de Procesado de Imagen), grupo de investigación en cuyo seno se ha realizado el presente proyecto. Cuenta con Windows 8.0 (x64) como sistema operativo, procesador Intel Core i7-3632QM CPU @ 2.20GHz y 16GB de RAM.

Los servidores tienen las siguientes características técnicas:

- euler: 2 procesadores de 4 núcleos Intel Xeon X5355 (8 núcleos); 16 GB. SO 'Scientific Linux 6.5'.
- tanis: 4 procesadores de 4 núcleos AMD Opteron 8350 (16 núcleos); 32 GB. SO 'Scientific Linux 6.5'

Los servidores de la ETSIT implementan como sistema operativo Linux. Además el ordenador personal será usado para pequeñas pruebas que más tarde serán desplegadas en los servidores.

1.4 Fases

Con el fin de llegar a completar los objetivos anteriormente citados se ha procedido a desarrollar unas etapas a seguir que consisten en:

1. Estudio. Durante esta fase se realiza una documentación y estudio de la bibliografía existente relacionada con d-MRI, DTI, estimadores de señal, TBSS y con todo el software necesario para realizar todo el procedimiento (3D-Slicer, Matlab y FSL).
2. Estudio y organización de cada uno de los pasos a seguir en el proceso completo hasta llegar al análisis de la conectividad en la sustancia blanca.
3. Selección de los métodos de filtrado a utilizar así como del software con el que se utilizará cada uno de ellos en el caso de haber distintas opciones. Estudio de sus parámetros así como de su funcionalidad.
4. Selección de los métodos de estimación de tensores que se utilizarán en el proceso y estudio de su funcionalidad.
5. Implementación del código necesario para el desarrollo de las pruebas y adaptación de los métodos a utilizar para su correcto funcionamiento en el

entorno de trabajo. Esto es necesario dado que cada método de estimación de señal proviene de un autor distinto y es necesario que los resultados sean obtenidos de forma que permitan su análisis y comparación posterior.

6. Desarrollo de un método para estudiar y comparar de forma cuantitativa los resultados obtenidos al final del procesado realizado. Esto es necesario dado que la herramienta utilizada para analizar el resultado final solo permite un análisis visual.
7. Elaboración de las conclusiones más relevantes del trabajo realizado, y propuesta de líneas de trabajo futuras.

Debido a la complejidad de algunos de los pasos, su comprensión ha sido realizada de forma continua durante todo el estudio, de esta forma se ha conseguido un mejor entendimiento en cada una de las fases sin dejar de trabajar en fases posteriores debido a que el tiempo de procesado de cada uno de los volúmenes era en algunos casos elevado. Por lo tanto era conveniente ir realizando algunos trabajos mientras se realizaba un análisis de la bibliografía para entender el funcionamiento de forma correcta de cada paso.

1.5 Organización de la memoria

La descripción y estructura de cada capítulo de la memoria se resumen de la siguiente manera:

El capítulo 2 expone en primer lugar las ideas básicas en las que se basa la resonancia magnética de difusión. Se explica de forma resumida cuáles son sus principios físicos así como su adquisición para llegar a obtener los DWIs. Por otra parte se abarca de forma breve la representación de la difusión en algunos de los diferentes modelos existentes.

El capítulo 3 se centra en el análisis de la sustancia blanca mediante DTI. Se exponen los principales métodos de análisis existentes para realizar el proceso. También se explica de forma introductoria la estimación de señal y la estimación de los tensores que más tarde se tratará en los capítulos 4 y 5.

El capítulo 4 está dedicado a presentar cada uno de los métodos de estimación de señal que se han seleccionado para el desarrollo del estudio. Se explicará su uso y funcionamiento basándose en la información proporcionada por los autores.

En el capítulo 5 se presentan los distintos estimadores de tensores que se utilizan. Al igual que en el capítulo anterior, la información proporcionada acerca de dichos métodos estará basada en la proporcionada por sus autores.

El capítulo 6 contiene la descripción detallada del estudio realizado. En este capítulo se explican los parámetros seleccionados, los pasos para realizar el estudio y los resultados obtenidos. Además se realiza un análisis cuantitativo de los resultados así como una comparación entre ellos.

En el capítulo 7 se expondrán posibles líneas de investigación futuras y las conclusiones extraídas del estudio que respondan a los objetivos perseguidos.

2.

D-MRI (Diffusion Magnetic Resonance Imaging)

2.1 Introducción

dMRI es una técnica de resonancia magnética que fue desarrollada en los años 80 [8] [9] [10]. La resonancia de difusión es una de las de más rápida evolución dentro de las técnicas MRI (*Magnetic Resonance Imaging*). Y gracias a dMRI la compleja organización estructural de la sustancia blanca del cerebro puede ser representada en gran detalle con los diferentes métodos que abarca la resonancia de difusión desde su descubrimiento.

Previamente en 1950, Hahn observó que el movimiento de espines en la presencia de un campo magnético heterogéneo condujo a una disminución en la intensidad de la señal [11]. Más tarde en 1956, Torrey estableció las ecuaciones fundamentales usadas para describir la magnetización de espines en un experimento de espectroscopia MR [12]. Desde entonces, esas ecuaciones han sido consideradas como fundamentales en las imágenes de difusión. Por otro lado, en 1965 Stejskal y Tanner realizaron el primer experimento mediante espectroscopia MR especialmente diseñado para medir la difusión [13].

En los 90, a la vez que se desarrollaba DWI, los científicos se dieron cuenta de que en ciertos órganos, como el cerebro, había una propiedad de la difusión del agua que era muy ordenada [14] [15]. En dichos órganos la difusión del agua no era igual en todas direcciones, dicha propiedad es conocida como difusión anisótropa. En el cerebro dicha difusión es mayor en la dirección de los axones, mientras que en la dirección perpendicular es menor [16].

2.2 Principio físico

La difusión molecular o movimiento browniano fue descrita por Albert Einstein en 1905 [17]. El término difusión molecular se refiere a que cualquier partícula en un fluido se desplazará de forma aleatoria. Como se puede ver en la Figura 2.1 en lo que dura el período de difusión, la trayectoria que sigue la molécula de agua no es paralela al desplazamiento, sino que la trayectoria consiste en movimientos aleatorios [18].

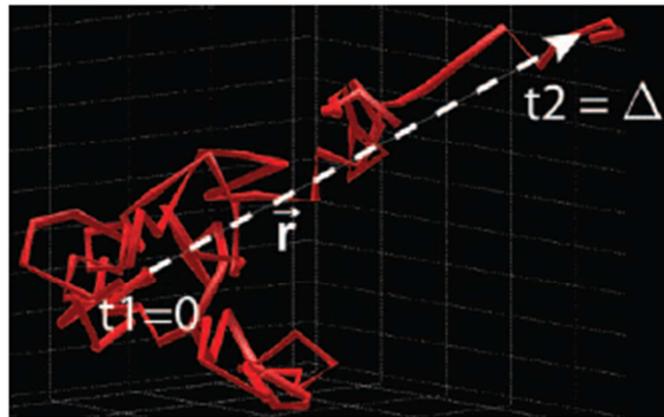


Figura 2.1: Esquema que muestra la trayectoria aleatoria de la difusión (línea roja) de una única molécula de agua. La línea discontinua muestra el desplazamiento molecular en el intervalo que dura la difusión [18].

En la difusión molecular lo que de verdad importa es la distribución de desplazamiento que describe la cantidad de moléculas que se desplazan en una dirección y distancia específicas. Es decir, en un intervalo de tiempo concreto se mide el desplazamiento individual de un número N de moléculas de agua. Para cada distancia de desplazamiento r , se cuenta el número n de moléculas que se han desplazado exactamente esa distancia. Si se representa en un diagrama el número relativo de moléculas de agua n/N frente al desplazamiento en una única dirección, se puede comprobar entonces que la mayoría de las moléculas se han desplazado distancias cortas mientras que solo unas pocas han viajado un poco más lejos. Representando este diagrama para el agua, por ejemplo, se obtiene que la distribución típicamente para este fluido es una función *Gaussiana*.

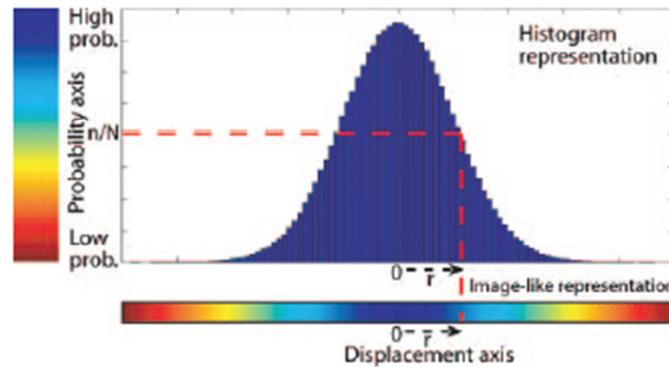


Figura 2.2: Histograma para la distribución del desplazamiento debido a la difusión en un modelo unidimensional [18].

En la Figura 2.2 se puede observar la distribución anteriormente nombrada. Para cada distancia de desplazamiento hay una correspondencia con una probabilidad n/N que indica la proporción de moléculas que se han desplazado esa distancia en un intervalo de tiempo. Este tipo de histogramas es adecuado solo para representar los datos en una única dimensión, pero no es práctico para representar la difusión en varias dimensiones.

La difusión en medios complejos es distinta respecto a los medios simples, un ejemplo son los tejidos biológicos. Los tejidos biológicos son medios altamente heterogéneos que están compuestos por varios compartimentos y barreras de diferentes difusividades. Por lo tanto el movimiento de las moléculas de agua durante su desplazamiento aleatorio de difusión es limitado por los límites de los compartimentos de los tejidos y otros obstáculos moleculares. Una característica definitoria de los tejidos neuronales es su estructura fibrilar. El tejido neuronal está formado por los axones estrechamente apretados y coherentemente alineados que están rodeados por las células gliales y que a menudo se organizan en haces. Como resultado, el movimiento micrométrico de las moléculas de agua es dificultado en mayor medida en la dirección perpendicular a la dirección de los axones que en la paralela a éstos.

En consecuencia, la difusión es mayor en la dirección paralela a la fibra que en la dirección perpendicular a esta. Cuando las propiedades difusivas cambian con la dirección de la difusión, la condición prevaleciente es anisótropa, y la asociada a la distribución de desplazamiento ya no es isotrópica, como en el caso de difusión sin restricciones.

Evidencias experimentales sugieren que el componente del tejido que es en mayor medida responsable para la anisotropía de la difusión molecular observada en la sustancia blanca no es la mielina, sino la membrana celular [19].

Como resultado de la adquisición de datos realizada con dMRI, lo que se obtiene son unos volúmenes que contienen la información de la difusión de las moléculas del agua. Dichos volúmenes son denominados DWIs.

Por otra parte, Stejskal y Tanner, en su experimento, ya nombrado en la introducción, proporcionaron una primera descripción de una secuencia ponderada en difusión. Utilizaron una secuencia de pulsos SE (*spin-echo*) T2 con dos pulsos de gradiente adicionales que eran iguales en magnitud pero opuestos en dirección. En la siguiente figura se puede observar en qué consiste una secuencia de pulsos SE. El primero de los gradientes es llamado gradiente de desfase y al segundo se le llama gradiente de reposición de fase [16].

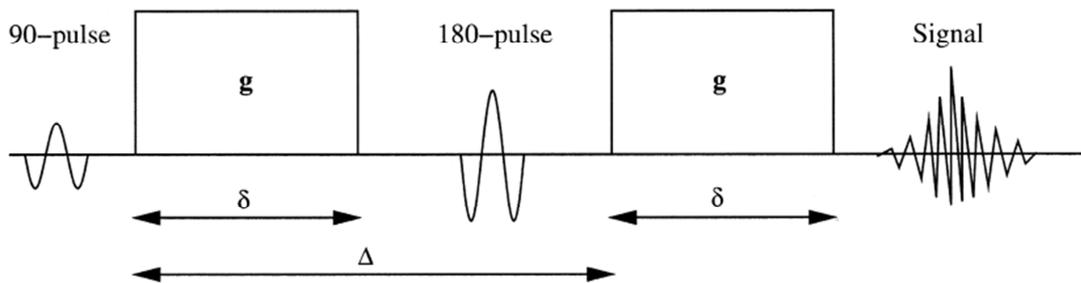


Figura 2.3: Secuencia de pulsos SE para adquisición de Stejskal-Tanner [20]

Este tipo de secuencias permiten medir el movimiento neto del agua en una dirección [21]. Para medir la tasa de movimiento a lo largo de una dirección, esos dos gradientes extra son iguales en magnitud pero opuestos en dirección para tomar todos los puntos en la misma localización de x (la dirección que se estaría midiendo). Sin embargo, si un voxel correspondiente a tejido contiene agua que no posee movimiento neto en la dirección de x , los dos gradientes balanceados se cancelarían el uno con el otro, y por lo tanto la intensidad de la señal resultante sería igual a la intensidad de una imagen obtenida con la misma secuencia pero sin los dos gradientes extra. Pero si las moléculas de agua tienen movimiento neto en la dirección de x , por ejemplo debido a la difusión, entonces las moléculas estarán sometidas al primer pulso de gradiente en una posición de x y al segundo en otra posición distinta de x . Por lo tanto en este caso los dos gradientes serán distintos en magnitud y no se anularán. La diferencia resultante entre los dos gradientes es proporcional al desplazamiento neto que sufren las moléculas en la dirección de x entre ambos gradientes. La intensidad de señal resultante de un voxel correspondiente a tejido que contiene el movimiento de protones es igual a su intensidad de señal en una imagen T2 disminuida en una cantidad relacionada con la velocidad de difusión.

La intensidad de señal (SI) de un voxel correspondiente a tejido es calculada como:

$$SI = SI_0 e^{-bD} \quad (2.1)$$

donde SI_0 es la intensidad de señal de la imagen T2 (o $b = 0 \text{ sec/mm}^2$), el factor de sensibilidad de la difusión b es igual a $\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$ y D es el coeficiente de difusión. γ es la relación giromagnética; G es la magnitud del gradiente aplicado, δ el ancho del gradiente aplicado, y Δ es el tiempo entre los dos gradientes de pulsos balanceados DW (*Diffusion Weighted*).

Debido a que en MRI el movimiento molecular generado por los gradientes de concentración no puede ser diferenciado del movimiento molecular debido a otros factores, la ecuación 2.1 queda mejor expresada en función del coeficiente aparente de difusión (ADC, *Apparent Diffusion Coefficient*), que es el coeficiente que verdaderamente se puede medir mediante DWI. De esta forma (2.1) queda de la siguiente manera:

$$SI = SI_0 e^{-b ADC} \quad (2.2)$$

Para el cálculo de los tensores en el caso de difusión anisótropa hay que escribir de una forma más general la ecuación (2.2), esto es así dado que hay que incorporar la información de la difusión en diferentes direcciones.

$$S = S_0 e^{-\gamma^2 \delta^2 [\Delta - (\delta/3)] \mathbf{g}^T \mathbf{D} \mathbf{g}} \quad (2.3)$$

Esta fórmula vuelve al caso isótropo anterior con $\mathbf{D} = D\mathbf{I}$, donde \mathbf{I} es el tensor identidad. Si se insertan vectores gradiente normalizados, $\bar{\mathbf{g}} = \mathbf{g}/|\mathbf{g}|$, entonces haciendo uso del factor b de LeBihan, la ecuación (2.3) queda así,

$$S = S_0 e^{-b \bar{\mathbf{g}}^T \mathbf{D} \bar{\mathbf{g}}} \quad (2.4)$$

Cabe destacar que la difusión en el cerebro es anisótropa (varía en diferentes direcciones), particularmente en la sustancia blanca, por lo que es necesario expresar las ecuaciones en función de vectores y matrices y no de escalares. Por lo tanto las ecuaciones (2.3) y (2.4) ya representarían la difusión anisótropa.

Para cada dirección de gradiente que es aplicada se obtiene un volumen de los DWI. En el caso de la difusión anisótropa es necesario realizar adquisiciones con gradientes en múltiples direcciones. El número de direcciones depende del modelo que se emplee, por ejemplo para DTI hacen falta al menos seis direcciones aunque se suelen utilizar hasta 20 o 30 en los casos más típicos.

2.3 Representación de la difusión

Los datos adquiridos con MRI son generalmente datos en tres dimensiones [18]. Cada posición en el espacio 3D está asociada con la intensidad relativa de señal en MRI. En términos matemáticos la imagen en 3D es una función matemática que depende únicamente de la posición. Por otra parte, debido a la complejidad del cerebro, si se midiera la distribución local del desplazamiento en varias zonas del cerebro, se obtendrían tantas distribuciones 3D diferentes como voxels hubiese. Por lo tanto para medir adecuadamente la difusión en un medio tan complejo como el cerebro es necesario asignar a cada posición voxel una función de densidad de probabilidad de difusión. Además la representación de dicha función de densidad es también en 3D, por lo que la combinación natural de las dos variables (posición y función de densidad) da como resultado datos en seis dimensiones (6D). Los datos en medios heterogéneos quedarían de esta forma completamente caracterizados. Es decir, que de esta forma en

vez de a cada posición serle asignado un nivel de grises, le sería asignado de nuevo otra imagen 3D con la representación de la difusión en esa posición.

Hay que remarcar que en los siguientes apartados se van a dar unas nociones muy básicas de los métodos que se exponen y que en el capítulo 3 se ampliará información sobre DTI que es el método de interés en este estudio.

2.3.1 DTI

DTI es una de las técnicas dentro de dMRI que permite la medida de la difusión del agua en tejidos in vivo. Hay que tener en cuenta que esta técnica utiliza un modelo *Gaussiano* y que la difusión puede ser isótropa o anisótropa, lo que influye en la forma de representarla. Dado que la distribución *Gaussiana* anisótropa tiene seis grados de libertad en vez de uno, es necesario tener al menos seis mediciones y una complementaria que es usada como imagen de referencia. Como resultado con esta técnica se obtiene un tensor de difusión que se puede interpretar como la matriz de covarianza de la distribución *Gaussiana* multivariante que caracteriza dicha difusión [22]. Este tensor de difusión es una matriz 3x3 que caracteriza la difusión en el espacio 3D. Dichos tensores son generalmente representados por elipsoides.

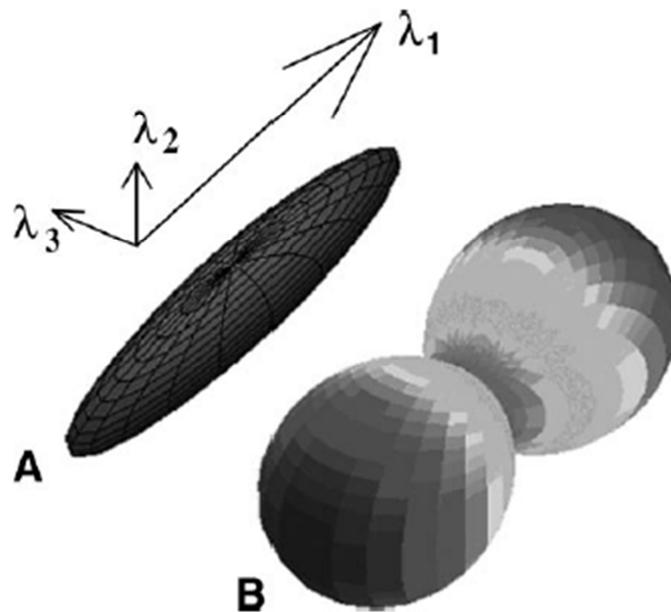


Figura 2.4: Diagrama de tensor de difusión [18].

En la Figura 2.4 se muestran los dos tipos de representación comentados anteriormente. En A se puede observar un elipsoide mientras que en B se representa mediante una función de distribución de la orientación.

Dentro de la representación de los tensores mediante elipsoides, se pueden clasificar según su forma, dicha forma variará en función de la difusión en 3D. Pueden ser de tipo lineal, planar o esféricos en los casos más extremos, lo típico es que sean un término medio entre esos tres casos.

Por otra parte, en DTI, también se utiliza la anisotropía fraccional (FA) para representar la difusión mediante valores escalares en vez de utilizar los tensores, dado que como se verá más adelante es más sencillo para nuestro propósito. Otra forma de representar la difusión es mediante código de colores en las imágenes cerebrales como se puede observar en la Figura 2.5.

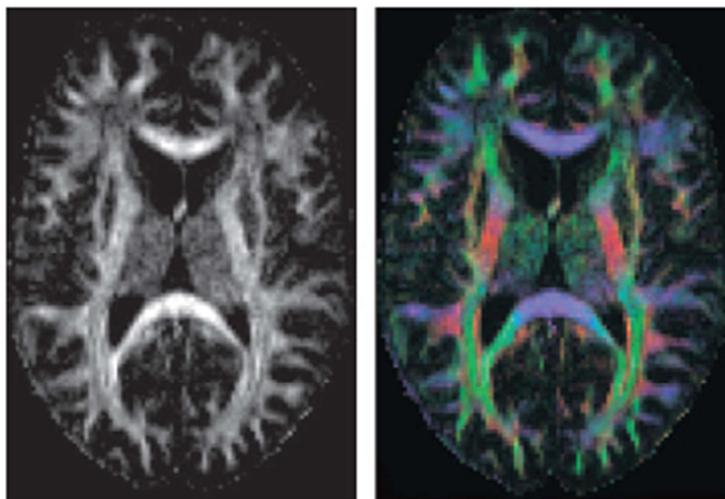


Figura 2.5: Representación de la difusión mediante FA (izq.) y mediante código de colores (der.) [18]

En la imagen de la derecha de la Figura 2.5 cabe destacar que el código de colores asociado es dependiente de la dirección de difusión de las moléculas del agua. Por otro lado hay que destacar que la intensidad del color es proporcional al valor de la FA en ese punto.

2.3.2 HARDI

Dado que DTI impone un modelo *Gaussiano* a la difusión, solamente puede representar una difusión que tenga una distribución que pueda aproximarse a un elipsoide. Sucede que en ciertas partes de la sustancia blanca hay situaciones en las que el perfil de la difusión es más complejo de forma que el modelo del tensor es insuficiente. Para poder solucionar estos problemas han surgido técnicas más avanzadas que suelen agruparse dentro del término genérico HARDI (*High Angular Resolution Diffusion Imaging*). Algunas de las más destacadas dentro de HARDI son Q-Ball Imaging (QBI) [23] o DSI (*Diffusion Spectrum Imaging*) [24].

QBI está basado en la forma de la función de densidad de probabilidad de la difusión [18]. Esta técnica para resolver la representación de la difusión, incluso en las zonas complejas de la sustancia blanca, hace uso de uso de la transformada *Funk-Radon*. Dicha transformada consiste en la atenuación de la señal en una esfera, estimando la función de distribución de la orientación como la proyección radial de la de la densidad de probabilidad a lo largo del eje correspondiente [25]. Al contrario que DTI, QBI puede detectar múltiples cruces de fibras con un único voxel y por lo tanto

puede proveer una representación realista de áreas del cerebro que poseen una arquitectura compleja en cuanto a tractos de fibras.

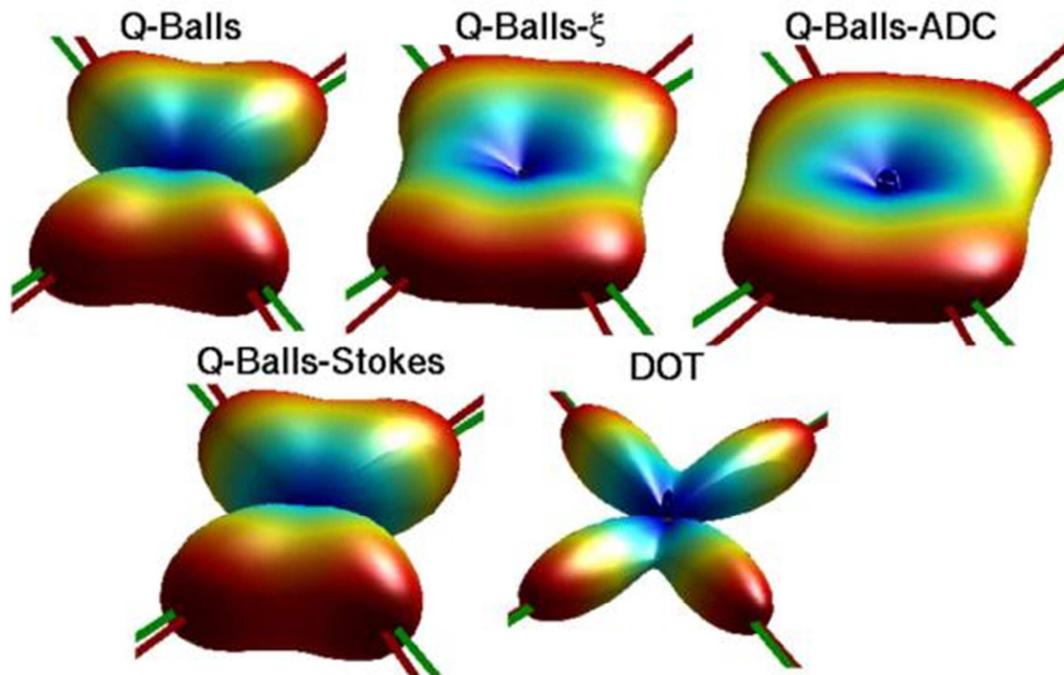


Figura 2.6: Ejemplo de la representación de las funciones de orientación en 3D [25].

Otra de las técnicas destacadas dentro de HARDI es DSI, la cual describe la difusión en cada voxel con una función general, la función de densidad de probabilidad (al igual que QBI). En esta técnica se hace uso de la transformada de Fourier para obtener la distribución de desplazamiento. Con la aplicación de la transformada de Fourier se obtiene una imagen en 6D de la posición y el desplazamiento. La difusión en cada punto es descrita por la distribución de desplazamiento o por la función de densidad de probabilidad, la cual proporciona una descripción detallada de la difusión y una resolución excelente de la alta complejidad en la organización de las fibras, incluyendo los cruces de estas. DSI es mayoritariamente utilizado para realizar tractografías de las fibras.

2.3.3 Tractografía

La tractografía de las fibras cerebrales es un método de representación para mejorar la descripción de los datos a partir de las imágenes de difusión del cerebro. Además este método está considerado como una de las herramientas desarrolladas más potentes para asistir en la interpretación de la imagen [18]. Como principal propósito tiene clarificar la orientación de la arquitectura de los tejidos mediante la integración de vías de máxima coherencia de difusión. Las fibras representadas mediante tractografía a veces son consideradas como que representan axones individuales o fibras nerviosas, pero son más correctamente vistas en términos físicos como líneas de rápida difusión

que siguen la difusión local máxima y que generalmente solo refleja la arquitectura axonal. Esta distinción es útil porque, para una resolución de imagen dada y un ratio de señal-ruido, las líneas de máxima coherencia de difusión pueden diferir de la arquitectura axonal en algunos casos.

Los mapas de conectividad obtenidos con tractografía varían de acuerdo a la modalidad de imágenes de difusión utilizadas para obtener los datos. Por ejemplo, DTI proporciona una aproximación *Gaussiana* de la distribución actual de desplazamiento, y puesto que la representación de esta distribución está restringida a variaciones de un elipsoide, este método crea varios sesgos en el resultado de la tractografía. En contraste, DSI con tractografía supera muchos de esos sesgos y permite un mapeo de la conectividad más realista. El resultado de la tractografía también depende del algoritmo usado en el rastreo. Las tractografías suelen ser diferenciadas entre “*streamline*”, las cuales utilizan la dirección principal de difusión, y las basadas en la distribución de probabilidad de orientación de la fibra [26].

La aplicación de la tractografía a los datos obtenidos con DSI o QBI resultan en la representación de un conjunto grande de tractos de fibras con una geometría más compleja. La gran complejidad obtenida con este método, comparada con la tractografía realizada a partir de datos DTI, es debida a la consideración de numerosas intersecciones entre fibras que pueden ser resueltas o diferenciadas.

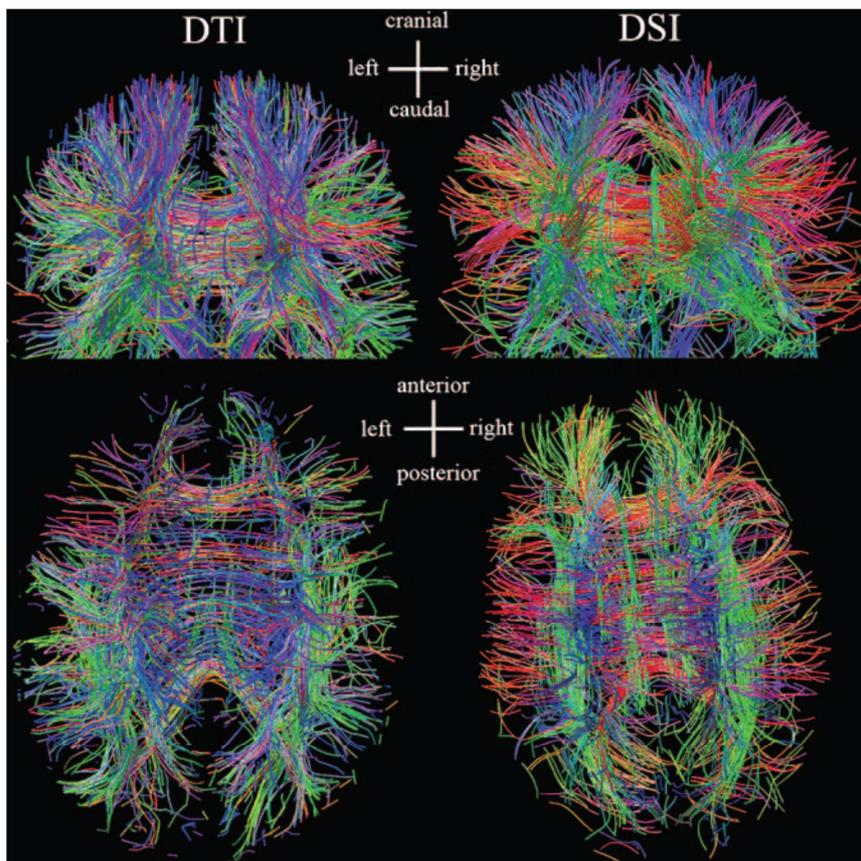


Figura 2.7: Ejemplo de representación de las fibras mediante tractografía tanto con DTI como con DSI [18].

3.

Análisis de sustancia blanca con DTI

3.1 Introducción

El análisis de la sustancia blanca tiene como finalidad la búsqueda de parámetros cuantitativos que describan la conectividad de la sustancia blanca así como el desarrollo de métodos que permitan la comparación de la conectividad entre diferentes sujetos o del mismo sujeto en diferentes adquisiciones. Además, tiene aplicación en los estudios grupales en los que se pretende buscar diferencias en la conectividad del cerebro de los pacientes de los distintos grupos. Entre algunos de los estudios que se han llevado a cabo en la conectividad de la sustancia blanca se encuentran diagnósticos de enfermedad, seguimiento del avance de enfermedades, estudio del desarrollo normal por envejecimiento e incluso estudios para investigar el normal funcionamiento del cerebro [27], [28], [29].

3.2 Métodos de análisis

Entre los métodos que se van a exponer a continuación se encuentra VBM (*Voxel-Based Morphometry*), originalmente desarrollado para encontrar cambios locales en la densidad de la materia gris [30]. Otro de los métodos para el análisis de la sustancia blanca es TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) [31], que tiene diferencias significativas respecto a VBM y será el método que se utilice en el presente estudio. Y para finalizar esta sección se presentará brevemente un método basado en tractografía con DTI para el estudio de la conectividad en el córtex [32].

3.2.1 VBM

El desarrollo original de VBM, para materia gris, ha sido modificado para poder ser aplicado en dMRI con el objetivo de poder realizar un análisis de la sustancia blanca. Para realizar el análisis y búsqueda de diferencias se hace uso de las imágenes FA [31]. Ésta técnica ha sido típicamente utilizada para encontrar diferencias entre dos grupos de sujetos. VBM, por su parte, consta de unas fases bien diferenciadas para llevar a cabo dicho análisis.

1. Como primer paso es necesario realizar un alineamiento de las imágenes de todos los sujetos. Para realizar dicho alineado hay dos opciones: una es realizar dicho alineamiento sobre una imagen plantilla (atlas pre-existente) en un espacio estándar, o se puede realizar el alineado sobre un atlas elaborado. En esta segunda opción se elige la imagen plantilla con la ayuda de las imágenes de los sujetos que se van a analizar. Es decir, para conseguir el alineamiento se realiza un registrado en dos etapas. La primera consiste en un registrado afín (rotación, escalado, desplazamiento y “shear”) y la segunda en un registrado no lineal que tiene como objetivo ajustar los detalles. Dicho registrado se realiza normalmente utilizando las imágenes FA obtenidas a partir de DTI.
2. Como segundo paso se realiza un suavizado de los datos registrados. Dicho suavizado ayuda a mejorar los efectos de la desalineación en los casos en los que el registrado no hubiese sido imperfecto.
3. Se realizan las estadísticas *voxelwise*. Uno de los ejemplos más simples involucraría a dos grupos, uno de sujetos de control (sanos) y otro de pacientes. Un enfoque típico es realizar el procesado de cada voxel por separado, es decir, realizar una comparación voxel a voxel. Los datos para cada uno de los voxels son agrupados en un vector de valores unidimensional. Dichas comparaciones se realizan sobre la medida escalar deseada, que puede ser de nuevo FA o cualquier otra (MD, LM...).
4. Como última fase en VBM se aplica un umbral a la imagen estadística resultante teniendo en cuenta la corrección de la comparación múltiple.

3.2.2 TBSS

Las ventajas de utilizar análisis basado en VBM reside en que está totalmente automatizado, es simple de aplicar, realiza una investigación en todo el cerebro y no requiere pre-especificar y pre-localizar regiones o características de interés [31]. Las limitaciones que tiene incluyen problemas causados por imprecisiones en el alineamiento, y la falta de un principio en el que basarse para elegir la medida del suavizado. Los métodos basados en tractografía pueden superar los problemas de alineamiento trabajando en el espacio de los resultados de la tractografía individual de cada sujeto y por razones similares no necesitan pre-suavizado. Sin embargo, tales aproximaciones no permiten una investigación del cerebro completo y generalmente requieren que el usuario intervenga para definir los tractos que se usarán.

En TBSS, se intenta acercar los puntos fuertes de cada uno de los enfoques. El objetivo es solucionar los problemas de alineamiento y suavizado, mientras se mantiene completamente automatizado y mientras se investiga el cerebro al completo, sin necesidad de pre-especificar zonas de interés. Todo esto se consigue mediante el cálculo de un esqueleto común a partir de la FA media a lo largo de todos los sujetos del estudio, que se denomina “*group mean FA skeleton*”. Este esqueleto contiene los centros topológicos de las fibras comunes a todos los sujetos involucrados en el estudio,

y de esta forma se restringe el estudio a localizaciones menos proclives a errores en el proceso de registrado porque se trata de las estructuras más relevantes en el mapa de FA. La FA de cada sujeto es entonces proyectada en el “*mean FA skeleton*”, de tal forma que cada voxel del esqueleto toma el valor de la FA del centro local de tracto relevante más cercano, así se resuelven los problemas de alineamiento y correspondencia.

Esta técnica tiene al igual que VBM varias fases:

1. Registrado no lineal. En este paso se alinean todas las imágenes FA en un espacio estándar. La imagen utilizada para realizar el registrado puede ser una imagen pre-existente (atlas), un atlas generado a partir de todos los sujetos de estudio, o uno de los sujetos del estudio. Si se escoge la tercera, el sujeto que será el objetivo en la alineación tiene que ser el sujeto más “representativo” de todos. Para ello es necesario alinear cada una de las imágenes FA con el resto. Después a esta imagen se la aplica un alineamiento afín en el espacio estándar, y cada una de las imágenes es transformada a dicho espacio. Esta última opción supone un tiempo de procesado muy elevado respecto a la opción de utilizar una imagen pre-existente. Por lo tanto en el presente estudio se ha decidido utilizar un atlas para el registrado.
2. Una vez que se tiene la imagen FA objetivo, se aplica un alineado afín sobre esta imagen en el espacio estándar MNI152 con una resolución de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. En este punto, las imágenes FA de los sujetos se alinean con la imagen objetivo y se les aplica una transformada afín para adecuarlas al espacio MNI152. Al terminar estos pasos, en el caso de no haber utilizado un atlas, se obtiene la imagen FA que contiene un promedio de todas las FAs, esta imagen se denomina “*mean FA*”. A partir de dicha imagen se crea un esqueleto con los grupos de fibras que son comunes a todos los sujetos, denominado “*mean FA skeleton*”. El esqueleto representará a cada tracto como una sola línea que recorre el centro del tracto. . Lejos de la superficie del centro o de la línea, los valores de FA disminuyen poco a poco, llegando a ser muy bajas las medidas en las zonas más alejadas de las fibras.

Para el caso de haber utilizado una imagen pre-existente, se tienen ya también pre-calculados la “*mean FA image*” y el “*mean FA skeleton*”. Por lo tanto, no sería necesario realizar el cálculo de esos pasos.

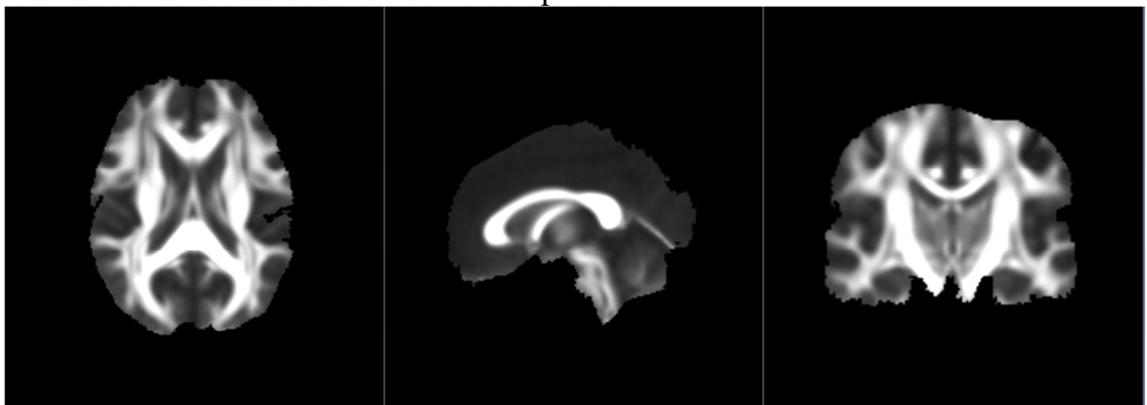


Figura 3.1: Ejemplo de *mean FA image*

3. Como tercer paso se aplica un umbral al esqueleto creado. Con este umbral lo que se consigue es eliminar los valores que podrían no ser del todo correctos por posibles fallos en el registrado y la alineación. Como resultado se obtiene una máscara del esqueleto.
4. A continuación se crea un “mapa de distancia” a partir de la máscara del esqueleto. Este “mapa” se utiliza para la proyección de las FA de todos los sujetos en el esqueleto creado anteriormente. Los resultados se guardan en una imagen 4D que contiene los datos que serán utilizados en las estadísticas *voxelwise*.
5. Por último se lleva a cabo la comparación y análisis entre los datos previamente preparados. Los resultados del paso previo son almacenados en otra imagen 4D denominada “*all FA skeletonised*”, los cuales son utilizados para las comparaciones. Si se tienen más de dos grupos para comparaciones grupales, se comparan los grupos de dos en dos hasta realizar todas las comparaciones deseadas. Los resultados de las comparaciones entre grupos son guardadas en mapas de *p-values* cuyos valores están comprendidos entre 0 y 1. Cada uno de esos valores determina el nivel de diferencia que hay en cada uno de los voxels entre los grupos comparados. En el análisis, se considera que hay diferencias sustanciales en un voxel si el *p-value* < 0.05 .

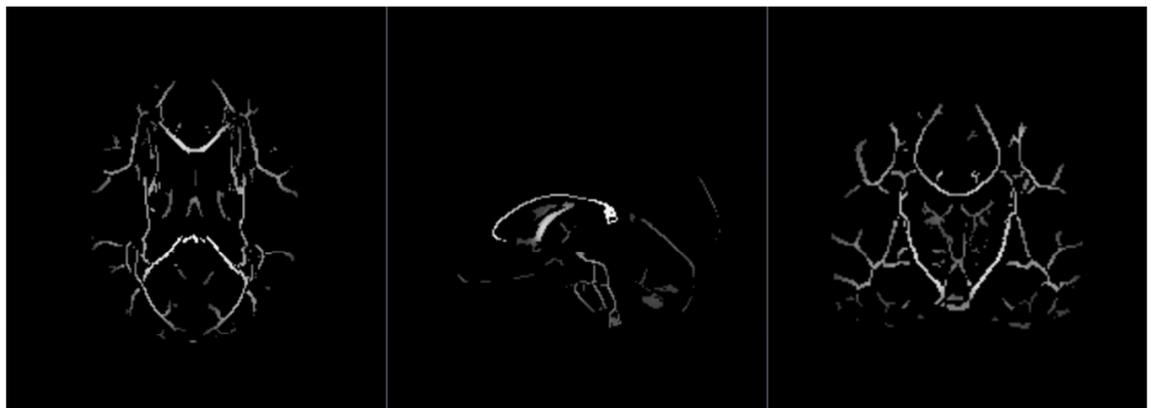


Figura 3.2: Ejemplo de esqueleto

3.2.3 Métodos basados en tractografía

Los métodos basados en tractografía tratan de comparar, entre diferentes sujetos, medidas que han sido obtenidas a partir de tractografía, contrariamente a lo visto para VBM o TBSS que utilizan las imágenes originales DTI (o los parámetros escalares derivados). En estos métodos no tiene sentido comparar la tractografía de todo el cerebro entre sujetos, sino que se pretende comparar tractos concretos, y la dificultad

reside en extraerlos. Algunas técnicas han sido desarrolladas con el objetivo de poder seleccionar esos tractos, entre ellas se encuentran [33], [34], [35].

3.3 Procesado de dMRI

El procesado de dMRI consiste en muchas etapas, un caso típico de procesado puede ser:

1. Realizar un pre-procesado. Consiste en hacer un registrado (rígido) de los DWIs con el *baseline*, y si fuera necesario una corrección de las *Eddy Currents*.
2. Estimación de señal/filtrado. Con el objetivo de eliminar el ruido existente en los datos adquiridos.
3. Estimación de tensores.
4. Análisis de la sustancia blanca. Esta etapa puede realizarse con VBM o TBSS, por ejemplo.

A continuación se explica de forma general en qué consisten los pasos 2 y 3 que serán ampliados con los métodos seleccionados en los siguientes capítulos.

3.3.1 Estimación de señal

Hace años, la tendencia más extendida era la realización de un filtrado sobre el volumen de tensores, tratando de conseguir un suavizado de los datos y a la vez un mantenimiento de las propiedades matemáticas del campo tensorial (por ejemplo que no tengan autovalores negativos o nulos) [36], [37], [38]. En algunos casos, incluso se han propuesto métodos que realizan un suavizado y estimación de los tensores simultáneamente [39]. Pero uno de los primeros que propuso realizar una estimación sobre los tensores fue Henkelman [40] quien investigó el efecto del ruido en MRI. Él demostró que la influencia de ruido conduce a una sobreestimación de la amplitud de la señal y proporcionó un esquema de corrección basado en intensidades de imagen.

Hoy en día, la estimación de la señal con los diferentes métodos existentes se suele hacer a partir de los DWIs y no a partir de los tensores como se hacía años atrás. Esto es porque los DWIs son los datos originales, mientras que los tensores son el resultado de una estimación a partir de estos. Algunos de los expertos en estimación de señal apuntan que es bastante mejor realizarlo sobre los DWIs dado que son el resultado directo de la adquisición, y que por lo tanto la física y el procesado de señal de la resonancia determinan las propiedades estadísticas de la imagen, y eso se debe utilizar en el filtrado.

Grandes difusiones causan una intensidad de señal baja, lo que acaba resultando en un ratio de SNR (*signal-to-noise ratio*) bajo. Si el tiempo de exploración no es un problema, la SNR puede ser mejorada mediante adquisiciones repetidas y un promediado espacial adecuado (suponiendo que el sujeto no se mueve durante el examen para evitar problemas de registro). Sin embargo, para adquisiciones de DWI con una gran resolución angular, hace falta adquirir muchos gradientes, lo que podría resultar en duraciones de escaneo prohibitivas para tales procedimientos de promediado [41]. Por lo tanto, un procesamiento posterior para eliminar el ruido de las imágenes DW es deseable. Además hay que destacar que aparte de la influencia del ruido, puede haber otros factores como que los datos de medición pueden estar dañados. Una metodología de restauración sería necesaria para darse cuenta de tales efectos. En general los métodos de estimación de señal, se centran fundamentalmente en la restauración de señales afectadas por el ruido de medición.

3.3.2 Estimación de tensores

Para realizar la estimación de los tensores hay que partir de la ecuación (2.4) válida para el caso de difusión anisótropa. Para entender cómo se obtienen los tensores se toma el caso típico. Un tensor simétrico 3x3 de difusión D , tiene seis grados de libertad [20]. Por lo tanto, para estimar el tensor son necesarias al menos 6 mediciones (tomadas de diferentes gradientes de dirección no colineales), además de los datos de la imagen base S_0 . De este modo al menos 7 imágenes son necesarias para cada *slice* con diferentes ponderaciones de difusión y diferentes direcciones de gradientes.

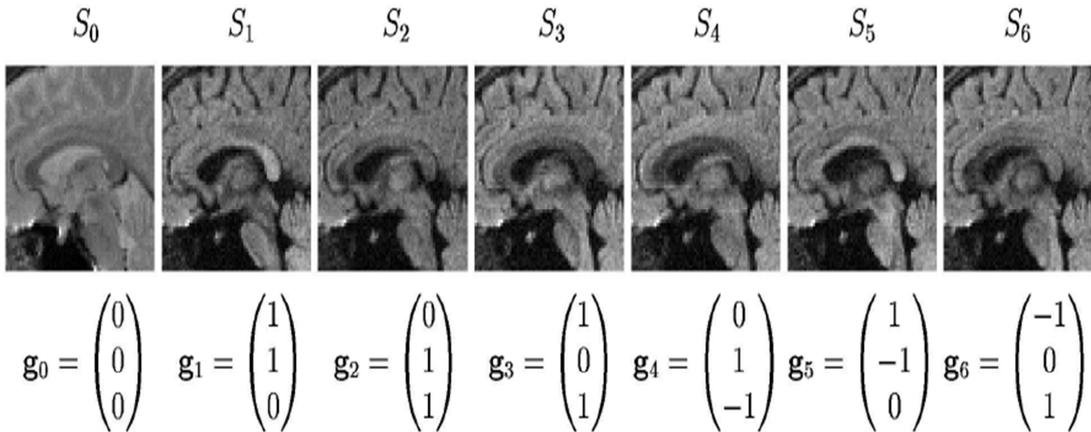


Figura 3.3: Ejemplo para los datos con diferentes direcciones para los gradientes [20]

En la anterior figura se observan ejemplos para lo relatado en el párrafo anterior. Se representa un conjunto de imágenes que es el mínimo necesario para obtener la estimación de los tensores. S_0 corresponde al *baseline*, contiene la intensidad de señal en ausencia de un gradiente de campo. Por otra parte, si dichos gradientes y señales son añadidos a la ecuación (3.2), se obtendría lo siguiente,

$$S_k = S_0 e^{-b \mathbf{g}_k^T \mathbf{D} \mathbf{g}_k} \quad (3.1)$$

Con (3.1), se puede plantear un sistema de 6 ecuaciones dado que en el ejemplo contamos con el *baseline* y con otros seis conjuntos de datos. Desde dicho sistema de ecuaciones, el tensor podría ser calculado.

$$\begin{cases} \ln(S_1) = \ln(S_0) - b \mathbf{g}_1^T \mathbf{D} \mathbf{g}_1 \\ \ln(S_2) = \ln(S_0) - b \mathbf{g}_2^T \mathbf{D} \mathbf{g}_2 \\ \ln(S_3) = \ln(S_0) - b \mathbf{g}_3^T \mathbf{D} \mathbf{g}_3 \\ \ln(S_4) = \ln(S_0) - b \mathbf{g}_4^T \mathbf{D} \mathbf{g}_4 \\ \ln(S_5) = \ln(S_0) - b \mathbf{g}_5^T \mathbf{D} \mathbf{g}_5 \\ \ln(S_6) = \ln(S_0) - b \mathbf{g}_6^T \mathbf{D} \mathbf{g}_6 \end{cases} \quad (3.2)$$

Mediante la resolución de este sistema para cada voxel en el conjunto de datos, se conseguiría llegar a la solución del tensor de difusión.

Para la obtención de los tensores es necesario aplicar algebra de tensores (extensión del algebra). Para ello se comienza con una descomposición de \mathbf{D} en una base

$$\mathbf{D} = \sum_k \alpha_k \mathbf{G}_k \quad (3.3)$$

donde α_k son las coordenadas de \mathbf{D} en la base \mathbf{G}_k (calculada a partir del producto vectorial de cada gradiente consigo mismo, cada matriz resultante se coloca como un vector columna para formar la base). Si la base es ortonormal, las coordenadas son el producto escalar del elemento con los elementos de la base. Si la base no es ortonormal, los α_k son el producto escalar del elemento con los elementos duales básicos, denotados como $\tilde{\mathbf{G}}_k$ (calculada como la matriz pseudo-inversa de \mathbf{G}_k). Para una base ortonormal, la base dual coincide con la base original $\tilde{\mathbf{G}}_k = \mathbf{G}_k$.

Los elementos pueden ser expresados en la base dual, y por simetría en la base original:

$$\mathbf{D} = \sum_k \langle \tilde{\mathbf{G}}_k, \mathbf{D} \rangle \mathbf{G}_k \quad (3.4)$$

$$D = \sum_k \langle \mathbf{G}_k, \mathbf{D} \rangle \tilde{\mathbf{G}}_k \quad (3.5)$$

Las funciones base de difusión que surgen a partir de las mediciones del escáner MR son no ortogonales, así sus elementos duales tienen implicaciones prácticas. Los tensores de difusión pertenecen a la clase de tensores simétricos 3x3 y tienen 6 grados de libertad, esto significa que son necesarios seis tensores base de difusión para expandir este espacio. Por lo tanto se puede reescribir (3.4),

$$\mathbf{D} = \sum_{k=1}^6 \langle \tilde{\mathbf{G}}_k, \mathbf{D} \rangle \mathbf{G}_k \quad (3.6)$$

donde los pesos α_k son las coordenadas de \mathbf{D} en la base del tensor $\{\mathbf{G}_1, \mathbf{G}_2, \dots, \mathbf{G}_6\}$.

Volviendo a la ecuación de Stejskal-Tanner (2.3) y teniendo en cuenta que la doble proyección de los vectores de gradiente puede ser reescrita usando el producto escalar entre el tensor de difusión y el producto de las direcciones de los gradientes,

$$\mathbf{g}^T \mathbf{D} \mathbf{g} = \langle \mathbf{G}, \mathbf{D} \rangle \quad (3.7)$$

donde $\mathbf{G} = \mathbf{g} \mathbf{g}^T$, utilizando estos resultados se obtienen las siguientes expresiones para las ecuaciones de Stejskal-Tanner:

$$\ln(S_k) = \ln(S_0) - b \langle \mathbf{G}_k, \mathbf{D} \rangle \quad (3.8)$$

$$\langle \mathbf{G}_k, \mathbf{D} \rangle = \frac{1}{b} (\ln(S_0) - \ln(S_k)) \quad (3.9)$$

Haciendo uso de la ecuación (3.9), se puede sustituir en la ecuación (3.5). De esta forma se describen las coordenadas duales del tensor de difusión expresado por los datos de difusión del escáner S_k y del factor b. De esta forma el tensor puede ser calculado directamente por una simple suma lineal.

$$\mathbf{D} = \sum_{k=1}^6 \frac{1}{b} (\ln(S_0) - \ln(S_k)) \tilde{\mathbf{G}}_k \quad (3.10)$$

El conjunto de los seis tensores de gradiente $\{\mathbf{G}_k\}$, $k \in 1, \dots, 6$, define una base de tensores no ortogonal, y la base dual de tensores $\{\tilde{\mathbf{G}}_k\}$ es únicamente definida por la relación bi-ortogonal siguiente:

$$\langle \mathbf{G}_i, \tilde{\mathbf{G}}_k \rangle = \delta_{ik} \quad (3.11)$$

donde la delta de Kroneker es usada con su definición habitual, $\delta = 1$ si $i = j$ y 0 para el resto de los casos.

Normalmente se utilizan más de 6 DWIs para el cálculo del tensor, y para ello se emplean métodos como mínimos cuadrados o mínimos cuadrados ponderados, que se detallarán en el capítulo 5.

3.3.2.1 Descriptores escalares de la difusión

Hay muchos factores que afectan a la forma del tensor de difusión aparente en la materia blanca, entre ellos se encuentran la densidad de las fibras, el grado de mielinización, la media del diámetro de la fibra y la similitud direccional de las fibras en el voxel. La naturaleza geométrica del tensor de difusión en un voxel es por lo tanto una medida significativa de la organización de los haces de fibras.

Para relacionar la anisotropía de difusión a la geometría estructural de los tejidos es necesaria una descripción matemática de los tensores de difusión y su cuantificación es necesaria. Hay diferentes medidas de la anisotropía existentes para realizar esta tarea, pero entre las más populares se encuentran dos que están basadas en la varianza

normalizada de los autovalores. Una es la anisotropía relativa (RA) y la segunda es la anisotropía fraccional (FA) [42]. La principal ventaja que presentan estas dos medidas es que son mucho más sencillas de manejar que los tensores en sí dado que pueden ser calculadas sin necesidad de calcular previamente ningún autovalor. Ambas medidas pueden ser expresadas en función de la norma y de la traza del tensor de difusión (la norma es calculada como la raíz cuadrada de la suma de los elementos al cuadrado del tensor que es igual a la raíz cuadrada de la suma de los autovalores al cuadrado, y la traza es calculada como la suma de los elementos diagonales que es igual a la suma de los autovalores).

$$RA = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}}{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)} = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \frac{|D - \frac{1}{3} \text{trace}(\mathbf{D})\mathbf{I}|}{\text{trace}(\mathbf{D})} \quad (3.12)$$

$$FA = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \frac{|D - \frac{1}{3} \text{trace}(\mathbf{D})\mathbf{I}|}{|\mathbf{D}|} \quad (3.13)$$

donde \mathbf{I} es el tensor identidad. Las constantes que se observan en las ecuaciones han sido introducidas para asegurar que los valores se encuentran en el rango de cero a uno.

Los tensores de difusión además pueden ser visualizados utilizando un elipsoide donde el eje principal corresponde a las direcciones del sistema de autovectores. Haciendo uso de las propiedades de simetría del elipsoide, el tensor de difusión puede ser descompuesto en medidas geométricas básicas.

Con $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq 0$ como autovalores del tensor simétrico de difusión \mathbf{D} , y con $\bar{\mathbf{e}}_i$ el autovector normalizado correspondiente a λ_i , el tensor \mathbf{D} puede ser descrito como:

$$\mathbf{D} = \lambda_1 \mathbf{e}_1 \mathbf{e}_1^T + \lambda_2 \mathbf{e}_2 \mathbf{e}_2^T + \lambda_3 \mathbf{e}_3 \mathbf{e}_3^T \quad (3.14)$$

La difusión se puede dividir en tres casos en función del rango del tensor de difusión:

- 1) Caso lineal ($\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$): En este caso la difusión es principalmente en la dirección correspondiente al mayor autovalor.

$$\mathbf{D} \approx \lambda_1 \mathbf{D}_l = \lambda_1 \mathbf{e}_1 \mathbf{e}_1^T \quad (3.15)$$

- 2) Caso planar ($\lambda_1 \approx \lambda_2 \gg \lambda_3$): la difusión está restringida a un plano que está comprendido por dos autovectores correspondientes a los dos autovalores mayores.

$$\mathbf{D} \approx \lambda_1 \mathbf{D}_p = \lambda_1 (\mathbf{e}_1 \mathbf{e}_1^T + \mathbf{e}_2 \mathbf{e}_2^T) \quad (3.16)$$

3) Caso esférico ($\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$): difusión isotrópica.

$$\mathbf{D} \approx \lambda_1 \mathbf{D}_s = \lambda_1 (\mathbf{e}_1 \mathbf{e}_1^T + \mathbf{e}_2 \mathbf{e}_2^T + \mathbf{e}_3 \mathbf{e}_3^T) \quad (3.17)$$

Generalmente el tensor de difusión \mathbf{D} suele ser una combinación de los tres casos. Si se expande (3.14) con las aproximaciones de los tres casos se llega a (3.18),

$$\mathbf{D} = (\lambda_1 - \lambda_2) \mathbf{D}_l + (\lambda_2 - \lambda_3) \mathbf{D}_p + \lambda_3 \mathbf{D}_s \quad (3.18)$$

donde $(\lambda_1 - \lambda_2)$, $(\lambda_2 - \lambda_3)$ y λ_3 son las coordenadas de \mathbf{D} en la base $\{\mathbf{D}_l, \mathbf{D}_p, \mathbf{D}_s\}$. Las coordenadas del tensor en nuestra nueva base clasifican al tensor de difusión y describen como de cerca está el tensor a los casos genéricos. Por lo tanto puede ser utilizado para clasificar los tensores de difusión de acuerdo a su geometría. Debido a que las coordenadas están basadas en los autovalores del tensor, ellas son rotacionalmente invariantes y los valores no dependen del marco de referencia escogido. Para obtener medidas cuantitativas de la anisotropía es necesario normalizar las coordenadas derivadas. Para la FA hay numerosas formas de normalizar entre las que se encuentran la máxima difusión, la traza del tensor o la norma del tensor.

4.

Estimadores de señal

En el presente capítulo se presentan seis estimadores de señal diferentes. Se va a explicar en qué consiste cada uno de ellos, y en que se basan para realizar la estimación de la señal. Para dar las siguientes explicaciones se acude a los artículos de los autores donde especifican sus principios físicos y matemáticos.

El ruido en las imágenes MRI generalmente se modela siguiendo una distribución *Rician* debido a la existencia de ruido *Gaussiano* con media cero y la misma varianza σ_n^2 tanto en la parte real como en la imaginaria de los datos [41]. La función de distribución de probabilidad (PDF) de una imagen, con M como la magnitud y con A como la amplitud original de la señal, es:

$$p_M(M_{ij}|A_{ij}, \sigma_n) = \frac{M_{ij}}{\sigma_n^2} e^{-\frac{M_{ij}^2 + A_{ij}^2}{2\sigma_n^2}} I_0\left(\frac{A_{ij}M_{ij}}{\sigma_n^2}\right) u(M_{ij}) \quad (4.1)$$

con $I_0()$ como la función de Bessel modificada de primera especie de orden 0, $u()$ como la función escalón de Heaviside y σ_n^2 como la varianza del ruido. M_{ij} es el valor de la magnitud para el pixel (i,j) y A_{ij} el valor original del pixel sin ruido.

En el fondo de la imagen, donde la SNR es baja, la PDF de *Rician* se reduce a una distribución de *Rayleigh* con PDF

$$p_M(M_{ij}|\sigma_n) = p_M(M_{ij}|A_{ij} = 0, \sigma_n) = \frac{M_{ij}}{\sigma_n^2} e^{-\frac{M_{ij}^2}{2\sigma_n^2}} u(M_{ij}) \quad (4.2)$$

La mayoría de los procesos de estimación de señal dependen de una variación del ruido dado σ_n^2 . Los métodos de estimación del ruido se pueden dividir en dos grupos:

1. Enfoques de la estimación de la varianza del ruido utilizando una única imagen de magnitud. Este enfoque está basado en la intensidad del fondo de la imagen, el cual necesita una segmentación previa, donde la amplitud de la señal debería desaparecer.
2. Enfoques utilizando múltiples imágenes.

Unas cuantas técnicas han sido propuestas para estimar la señal libre de ruido A desde una señal ruidosa M [41]. Los métodos pueden ser subdivididos por el modelo de ruido que se asuma. Las estrategias de filtrado básico incluyen suavizado *Gaussiano* y

filtrado de *Wiener*. Pero últimamente los estimadores que han sido desarrollados toman como modelo de ruido la distribución *Rician*. Algunos de estos métodos son:

1. Enfoque convencional (CA). Tiene en cuenta la relación entre el ruido y la señal de segundo orden en una distribución *Rician*.
2. Estimador ML. La señal es estimada mediante la maximización de la función de probabilidad.
3. Método Expectation-Maximization (EM). Es un método recursivo que ayuda a estimar la varianza del ruido y de la señal simultáneamente.
4. Solución analítica exacta. Asume un modelo de ruido *Rician* y dada la media de la muestra medida y una muestra de la varianza, el nivel de señal y de ruido son computados basándose en las relaciones analíticas.

4.1 LMMSE (Linear Minimum Mean Square Error)

El método de estimación aquí expuesto en vez de modelar la señal A_{ij} como una constante desconocida, se considera como una implementación de una variable aleatoria que esta funcionalmente relacionada con la observación [41]. Esto está en contraste con otras muchas técnicas que encuentran la solución a través de un esquema de optimización iterativo. Este es por ejemplo el caso del enfoque EM. La solución de forma cerrada del estimador LMMSE hace que el método sea computacionalmente más eficiente que las soluciones basadas en optimización, lo cual es una mayor ventaja cuando se trata con frecuencia con grandes volúmenes de DWI.

El estimador LMMSE de un parámetro θ de datos x se define como:

$$\hat{\theta} = E\{\theta\} + \mathbf{C}_{\theta x} \mathbf{C}_{xx}^{-1} (x - E\{x\}) \quad (4.3)$$

donde $\mathbf{C}_{\theta x}$ es el vector de covarianza cruzada y \mathbf{C}_{xx} es la matriz de covarianza de los datos. Si se reescribe (4.3) para el modelo de *Rician* 2-D, y computando las estadísticas localmente,

$$\hat{A}_{ij}^2 = E\{A_{ij}^2\} + \mathbf{C}_{A_{ij}^2 M_{ij}^2} \mathbf{C}_{M_{ij}^2 M_{ij}^2}^{-1} (M_{ij}^2 - E\{M_{ij}^2\}) \quad (4.4)$$

donde M_{ij} es el valor de la magnitud del pixel (i,j) en una imagen 2-D MR. Con el fin de conseguir una expresión de forma cerrada, se usa A^2 en lugar de A , dado que los momentos de orden par en una distribución de *Rician* son polinomios sencillos, y por lo tanto más fáciles de calcular. Las matrices de covarianza en este caso son solo valores escalares para cada pixel.

En el caso de una distribución de *Rician*, el estimador LMMSE de señal (cuadrada) para el caso 2-D es entonces:

$$\widehat{\mathbf{A}}_{ij}^2 = E\{\mathbf{A}_{ij}^2\} \frac{E\{\mathbf{A}_{ij}^4\} + 2E\{\mathbf{A}_{ij}^2\}\sigma_n^2 - E\{\mathbf{A}_{ij}^2\}E\{\mathbf{M}_{ij}^2\}}{E\{\mathbf{M}_{ij}^4\} - E\{\mathbf{M}_{ij}^2\}^2} (\mathbf{M}_{ij}^2 - E\{\mathbf{M}_{ij}^2\}) \quad (4.5)$$

Si las expectativas son reemplazadas por sus estimadores de la muestra $\langle \cdot \rangle$, los cuales se describen como

$$\langle I \rangle = \frac{1}{|\eta|} \sum_{p \in \eta} I_p \quad (4.6)$$

y se aplica un poco de algebra, los estimadores se pueden escribir como:

$$\widehat{\mathbf{A}}_{ij}^2 = \langle \mathbf{M}_{ij}^2 \rangle - 2\sigma_n^2 + K_{ij}(\mathbf{M}_{ij}^2 - \langle \mathbf{M}_{ij}^2 \rangle) \quad (4.7)$$

donde \mathbf{K}_{ij} se define como

$$\mathbf{K}_{ij} = 1 - \frac{4\sigma_n^2(\langle \mathbf{M}_{ij}^2 \rangle - \sigma_n^2)}{\langle \mathbf{M}_{ij}^4 \rangle - \langle \mathbf{M}_{ij}^2 \rangle^2} \quad (4.8)$$

El estimador LMMSE puede ser fácilmente extendido a volúmenes N-D. En el caso de 3-D, se define como:

$$\widehat{\mathbf{A}}_{ijk}^2 = \langle \mathbf{M}_{ijk}^2 \rangle - 2\sigma_n^2 + K_{ijk}(\mathbf{M}_{ijk}^2 - \langle \mathbf{M}_{ijk}^2 \rangle) \quad (4.9)$$

con

$$\mathbf{K}_{ijk} = 1 - \frac{4\sigma_n^2(\langle \mathbf{M}_{ijk}^2 \rangle - \sigma_n^2)}{\langle \mathbf{M}_{ijk}^4 \rangle - \langle \mathbf{M}_{ijk}^2 \rangle^2} \quad (4.10)$$

La varianza del ruido σ_n^2 debe ser estimada desde los datos proporcionados. Generalmente, esta estimación está basada en un conjunto de intensidades del fondo de la imagen de una sub-región seleccionada, asumiendo que la señal libre de ruido desaparece en esta región. Si hay un fondo de imagen donde la distribución del ruido puede ser asumida como *Rayleigh*, entonces el ruido podría ser estimado como:

$$\hat{\sigma}_n = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \text{moda}\{\langle \mathbf{I}_{i,j,k} \rangle\} \quad (4.11)$$

Si esta suposición no se mantiene, la estimación se puede realizar utilizando la varianza local:

$$\hat{\sigma}_n^2 = \text{moda}\{\sigma_{i,j,k}^2\} \quad (4.12)$$

donde $\sigma_{i,j,k}^2$ es la varianza de muestra local (sin sesgar), que puede ser computada como:

$$\sigma_{i,j,k}^2 = \frac{1}{|\eta_{i,j,k}| - 1} \sum_{p \in \eta_{i,j,k}} \mathbf{I}_p^2 - \langle \mathbf{I}_p \rangle^2 \quad (4.13)$$

El tamaño del vecindario es un parámetro que debe ser elegido por el usuario. Sin embargo, ambos estimadores (4.11) y (4.12) utilizan la moda de la distribución para estimar, el efecto de este tamaño es minimizado; un valor mayor haría la distribución más estrecha, pero la moda permanecería al mismo valor.

Una vez que la imagen es filtrada con el estimador LMMSE, el modelo de salida no puede seguir considerándose como *Rician*. Sin embargo, se puede todavía utilizar el filtro de forma recursiva. Si el ruido es estimado dinámicamente en cada iteración, el filtro debería conseguir un estado de equilibrio mientras el ruido estimado se hace cada vez más pequeño.

4.2 Joint LMMSE

El estimador que aquí se va a desarrollar es una variante del anteriormente visto en la sección 4.1. Para este estimador se hace uso de la información conjunta en los volúmenes DWI. De esta forma todas las imágenes de gradiente son filtradas juntas consiguiendo hacer uso de la información que comparten entre ellas.

Partiendo del estimador LMMSE explicado en la sección anterior, más concretamente de su expresión (ecuación (4.4)) [41] y generalizando para el caso de vectores:

$$\hat{\mathbf{A}}^2(p) = E\{\mathbf{A}^2(p)\} + \mathbf{C}_{A^2M^2}(p)\mathbf{C}_{A^2M^2}(p)^{-1}(\mathbf{M}^2(p) - E\{\mathbf{M}^2(p)\}) \quad (4.14)$$

la cual es definida en [43]. De esta forma se ha definido un único estimador para todas las imágenes de gradiente y para el *baseline*, al contrario que el LMMSE normal que actuaba sobre cada gradiente por separado. Los momentos $E\{\mathbf{M}^2\}$ y $E\{\mathbf{A}^2\}$ (\mathbf{M} hace referencia a las medidas ruidosas y \mathbf{A} a los valores libres de ruido a estimar) se pueden extrapolar haciendo uso de (4.15) y (4.16):

$$E\{\mathbf{M}_i^r(p)\} \approx \frac{1}{|N_p|} \sum_{q \in N_p} \mathbf{M}_i^r(p) \equiv \overline{\mathbf{M}_i^r}(p) \quad (4.15)$$

$$E\{\mathbf{A}_i^2(p)\} = E\{\mathbf{M}_i^2(p)\} - 2\sigma^2 \approx \overline{\mathbf{M}_i^2}(p) - 2\sigma^2 \quad (4.16)$$

El cálculo de las matrices de covarianza es más complejo dado que se necesita calcular todos los momentos cruzados. Ambas matrices se pueden escribir como:

$$\mathbf{C}_{A^2M^2} = \zeta E\{\mathbf{A}^2\}E\{\mathbf{A}^2\}^T \quad (4.17)$$

$$\mathbf{C}_{M^2M^2} = \zeta E\{\mathbf{A}^2\}E\{\mathbf{A}^2\}^T + 4\sigma^2 \text{diag}(E\{\mathbf{A}^2\}) + 4\sigma^4 \mathbf{I}_L \quad (4.18)$$

$$\zeta = \frac{E\{A_\beta^4\} - E\{A_\beta^2\}^2}{E\{A_\beta^2\}^2} > 0 \quad (4.19)$$

ζ es la medida de la variabilidad estructural local normalizada para cualquiera de las imágenes *baseline* β . I_L es la matriz identidad. Además cabe destacar que para reducir la carga computacional de $C_{M^2M^2}$ se puede aplicar una aproximación recursiva a prácticamente todas las imágenes, que ha sido probada en [43]:

$$\begin{aligned} C_{M^2M^2}^{-1}(M^2 - E\{M^2\}) &\approx \mathbf{w}^0, \\ \mathbf{w}^{l+1} &= (M^2 - E\{M^2\}) - 4\sigma^2 \tilde{C}_{M^2M^2}^{-1} \mathbf{w}^l, \\ \mathbf{w}^0 &= (M^2 - E\{M^2\}), \\ \tilde{C}_{M^2M^2}^{-1} &= \boldsymbol{\eta} \mathbf{1} \mathbf{1}^T \text{diag}(\mathbf{e}), \end{aligned} \quad (4.20)$$

donde $\boldsymbol{\eta}$ es una constante escalar, $\mathbf{1}, \mathbf{e}$ son vectores $L \times 1$. Si además de las ecuaciones (4.20), se usan las ecuaciones (4.17) y (4.18), entonces la ecuación (4.14) puede ser modificada para llegar a la expresión del filtro joint LMMSE. Aunque joint LMMSE supera a LMMSE, algunos artefactos y un exceso de difuminado pueden aparecer en algunas circunstancias.

$$\begin{aligned} \hat{A}^2(p) &= E\{A^2(p)\} + \zeta E\{A^2(p)\} E\{A^2(p)\}^T \mathbf{Q}(p) \\ &= E\{A^2(p)\} + E\{A^2(p)\} \chi(p) \\ \mathbf{Q}(p) &= C_{A^2M^2}(p)^{-1} (M^2(p) - E\{M^2(p)\}) \\ \chi(p) &= \zeta E\{A^2(p)\}^T \mathbf{Q}(p) \end{aligned} \quad (4.21)$$

donde \mathbf{Q} es el vector columna calculado recursivamente en (4.20), y χ es su producto interno con $\zeta E\{A^2(p)\}$.

La diferencia con el filtro LMMSE convencional reside en el factor χ que es el mismo para todas las imágenes de gradiente y *baselines*, y además es fijo teniendo en cuenta la información conjunta de todos los canales.

4.3 UNLM (Unbiased Non Local Means)

La formulación original de NLM para cada dirección de gradiente e imagen *baseline* sigue la siguiente expresión [44]:

$$\hat{A}_i(p) = \sum_{q \in \Omega} \mathbf{w}_i(p, q) \mathbf{M}_i(q) \quad (4.22)$$

donde \mathbf{w}_i es el conjunto de pesos calculados como:

$$\begin{aligned}\mathbf{w}_i(p, q) &= \frac{1}{Z_i} e^{-\frac{d_i(p, q)}{h^2}}, \\ Z_i(p) &= \sum_{q \in \Omega} e^{-\frac{d_i(p, q)}{h^2}}\end{aligned}\quad (4.23)$$

donde h es un parámetro relacionado con σ y $d_i(p, q)$ es la distancia entre los voxels en las posiciones p y q . En NLM en vez de utilizar una distancia geométrica, utiliza una distancia en el dominio del nivel de grises de la imagen, la cual se expresa como:

$$d_i(p, q) = \left(\mathbf{M}_i(N_p) - \mathbf{M}_i(N_q) \right)^T G_p \left(\mathbf{M}_i(N_p) - \mathbf{M}_i(N_q) \right) \quad (4.24)$$

donde $\mathbf{M}_i(N_p)$ y $\mathbf{M}_i(N_q)$ son vectores columnas que contienen los valores del nivel de grises de los voxels en los vecindarios N_p y N_q de los voxels p y q respectivamente. G_p es *Gaussiana* (matriz diagonal) la cual da un peso mayor a los voxels del vecindario geoméricamente más cercano al centro de N_p .

La carga computacional asociada a (4.22) es muy elevada por lo que el dominio de Ω es generalmente sustituido por un vecindario N'_p del voxel p . Además en [45] se propone cambiar el peso $w(p, p)$ o en (4.23) por el máximo de $w(p, q)$, $p \neq q$ para evitar una sobre-ponderación del voxel central de N'_p . Un procedimiento similar se aplica al coeficiente central de G_p .

Para el ruido *Rician*, la media de muestras ruidosas $\mathbf{M}_i(q)$ introduciría un sesgo en la estimación. Por lo que se ha propuesto sustituir la ecuación (4.22) por la siguiente [44]:

$$\hat{\mathbf{A}}_i^2(p) = \sum_{q \in \Omega} \mathbf{w}_i(p, q) \mathbf{M}_i^2(q) - 2\sigma^2 \quad (4.25)$$

El momento de segundo orden $E\{\mathbf{M}^2(p)\}$ se estima como un promedio de la muestra no local. Por otro lado la estimación de $\hat{\mathbf{A}}_i^2$ se calcula como un momento de segundo orden no local. De esta forma se obtiene el filtro UNLM, en el cual cada imagen de gradiente y *baseline* son filtrados independientemente como en LMMSE.

Al igual que LMMSE, UNLM se ha adaptado para utilizar la información conjunta de los volúmenes DWI. Se vuelve a suponer, para este estimador, que las direcciones de gradiente similares muestran comportamientos similares. Por lo tanto se define el nuevo filtro como:

$$\hat{\mathbf{A}}_i^2(p) = \sum_{j \in \theta_i^N} \sum_{q \in N'_p} \mathbf{w}_i^j(p, q) \mathbf{M}_j^2(q) - 2\sigma^2 \quad (4.26)$$

$$\mathbf{w}_i^j(p, q) = \frac{1}{Z_i(p)} e^{-\frac{d_i^j(p, q)}{h^2}} \quad (4.27)$$

$$Z_i(p) = \sum_{j \in \theta_i^N} \sum_{q \in \Omega} e^{-\frac{d_i^j(p, q)}{h^2}} \quad (4.28)$$

$$d_i^j(p, q) = \left(\mathbf{M}_i(N_p) - \mathbf{M}_j(N_q) \right)^T G_p \left(\mathbf{M}_i(N_p) - \mathbf{M}_j(N_q) \right) \quad (4.29)$$

UNLM funciona promediando voxels con pesos w que se han encontrado mediante la correlación de parches cercanos a los voxels de interés. UNLM-N busca estos parches correlacionadas no solo en la misma imagen gradiente i , sino también en las imágenes gradiente j que están cerca de la dirección i . Esta es la forma de explotar la información conjunta de los volúmenes DWI.

4.4 Variance-stabilization of Rician, BM4D

La magnitud en las imágenes MR puede ser modelada por una distribución *Rician*, como ya se había comentado antes. Este tipo de distribución tiene dos parámetros: la magnitud desconocida libre de ruido de los datos, y la desviación estándar del ruido aditivo que corrompe la parte real e imaginaria de los datos [46].

En este método de estimación de la señal se realizan dos fases. Una primera en la que se realiza una estabilización de la varianza de *Rician* propuesta por Alessandro Foi en [46], y una segunda fase en la que se estima la señal mediante el estimador BM4D [47]. El estimador BM4D es una expansión de otro propuesto anteriormente, BM3D, basada en una representación dispersa mejorada en el dominio de la transformada. La mejora de la dispersión es conseguida agrupando fragmentos 2-D similares de la imagen en conjuntos de datos en 3-D llamados “grupo”.

Para explicar el funcionamiento del algoritmo BM4D hay que partir de la base de que se considera la observación volumétrica ruidosa $z: X \rightarrow \mathfrak{R}$ de la forma:

$$z(x) = y(x) + \eta(x), \quad x \in X \quad (4.30)$$

donde y es la señal volumétrica original y desconocida, x es la señal en 3-D perteneciente al dominio de la señal $X \subset \mathbb{Z}^3$, y $\eta(\cdot) \sim N(0, \sigma^2)$ es ruido *Gaussiano* independiente e idénticamente distribuido (i.i.d) con media cero y σ es la desviación estándar conocida.

El objetivo del método BM4D es proveer una estimación \hat{y} de la original y a partir de la observación ruidosa z . Similarmente al algoritmo BM3D, BM4D es implementado en dos fases en cascada, denominadas umbral-duro y filtrado de Wiener, cada una se subdivide en tres pasos: agrupación, filtrado colaborativo y agregación. El diagrama de flujo que representa la implementación de este algoritmo se puede ver en la Figura 4.1.

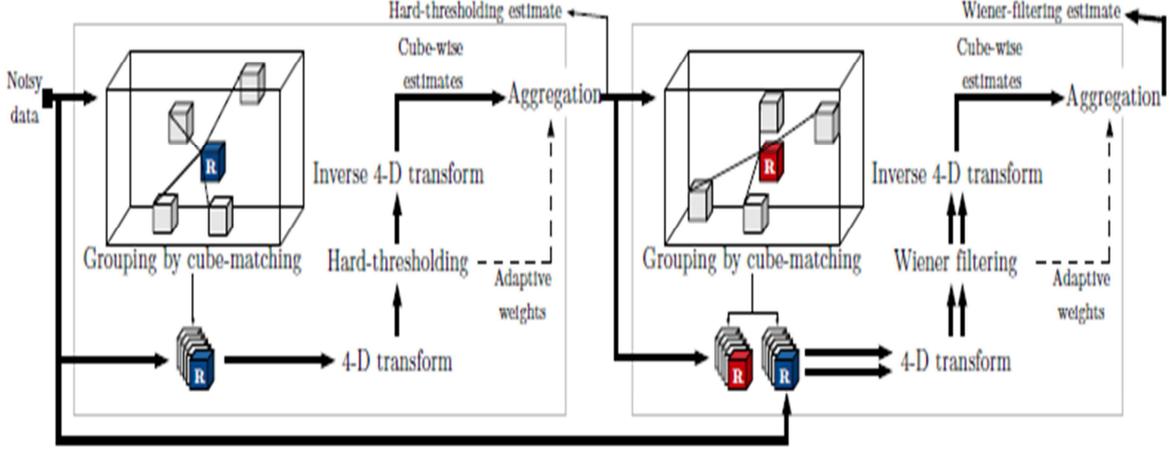


Figura 4.1: Diagrama de flujo BM4D [47]

- 1) Fase de umbral-duro: Denotamos $\mathbf{C}_{x\mathcal{R}}^z$ como un cubo de $L \times L \times L$ voxels, con $L \in \mathbb{N}$, extraído de z en la coordenada 3-D $x_{\mathcal{R}} \in X$, la cual identifica su esquina superior izquierda frontal. En esta fase, se forman los grupos de cuatro dimensiones mediante apilamiento de cubos ruidosos en tres dimensiones similares a $\mathbf{C}_{x\mathcal{R}}^z$, a lo largo de la cuarta dimensión. Específicamente, la similitud entre dos cubos es medida mediante la distancia fotométrica:

$$d(\mathbf{C}_{x_i}^z, \mathbf{C}_{x_j}^z) = \frac{\|\mathbf{C}_{x_i}^z - \mathbf{C}_{x_j}^z\|_2^2}{L^3} \quad (4.31)$$

donde $\|\cdot\|_2^2$ denota la suma de la diferencia de los cuadrados entre las intensidades correspondientes de los dos cubos de entrada y el denominador L^3 sirve como factor de normalización. No se realiza un pre-filtrado antes de hacer el emparejamiento de cubos. Por lo tanto, las observaciones ruidosas son directamente probadas por similitud.

En el paso de agrupado, un grupo es construido mediante el uso de cubos mutuamente similares extraídos de z para cada cubo de referencia $\mathbf{C}_{x\mathcal{R}}^z$. Dos cubos son considerados similares si su distancia (4.31) es más pequeña o igual que un umbral predefinido el cual controla el mínimo de similitud aceptada entre cubos. Formalmente, primero se define un conjunto que contiene los índices de los cubos similares $\mathbf{C}_{x\mathcal{R}}^z$ como:

$$S_{x\mathcal{R}}^z = \{x_i \in X: d(\mathbf{C}_{x\mathcal{R}}^z, \mathbf{C}_{x_i}^z) \leq \tau_{match}^z\} \quad (4.32)$$

Entonces haciendo uso de (4.32) se puede construir el grupo de 4-D:

$$\mathbf{G}_{S_{x\mathcal{R}}^z}^z = \coprod_{x_i \in S_{x\mathcal{R}}^z} \mathbf{C}_{x_i}^z \quad (4.33)$$

Siendo \coprod , la operación de unión disjunta. Este proceso se puede ver en la Figura 4.1, donde el cubo de referencia, denotado como “R”, es emparejado con series de cubos similares situados en cualquier parte de los datos 3-D. En particular, la coordenada $x_{\mathcal{R}}$ y las x_i de (4.32) se corresponden a las colas y las cabezas de las flechas que conectan los cubos respectivamente. Hay que observar que, desde la

distancia de cualquier cubo a si mismo siempre es cero, desde la definición de (4.32) se sigue que cada grupo necesariamente contiene al menos al cubo de referencia \mathbf{C}_{xR}^z .

Durante el paso de filtrado colaborativo, cuatro transformada lineales de des-correlación 1-D, las cuales se denotan como τ_{4D}^{ht} , son aplicadas de forma separada a cada dimensión del grupo. El espectro del grupo 4-D así obtenido es posteriormente reducido a un coeficiente mediante el operador de umbral-duro Υ^{ht} con un valor de umbral de $\sigma\lambda_{4D}$

$$\Upsilon^{ht}(\tau_{4D}^{ht}(\mathbf{G}_{S_{xR}^z}^z)) \quad (4.34)$$

Durante el filtrado colaborativo el valor medio del grupo se preserva. Eventualmente, el filtrado de grupo se denota como $\widehat{\mathbf{G}}_{S_{xR}^z}^y$, se obtiene de invertir la transformada de cuatro dimensiones como:

$$\Upsilon^{ht^{-1}}(\Upsilon^{ht}(\tau_{4D}^{ht}(\mathbf{G}_{S_{xR}^z}^z))) = \widehat{\mathbf{G}}_{S_{xR}^z}^y = \prod_{x_i \in S_{xR}^z} \widehat{\mathbf{C}}_{x_i}^y \quad (4.35)$$

siendo cada $\widehat{\mathbf{C}}_{x_i}^y$ una estimación de la original $\mathbf{C}_{x_i}^y$ extraída de los datos volumétricos desconocidos y.

Los grupos son una representación completa de la señal sin ruido, porque los cubos en distintos grupos, así como los cubos en el mismo grupo, es probable que se superpongan; como resultado, con la superposición de regiones, diferentes cubos proporcionan múltiples, y en general diferentes, estimaciones del mismo voxel. En el paso de agregación, tal redundancia es explotada a través de una combinación convexa de adaptación para producir la estimación volumétrica básica

$$\widehat{y}^{ht} = \frac{\sum_{xR \in X} (\sum_{x_i \in S_{xR}^z} \mathbf{w}_{xR}^{ht} \widehat{\mathbf{C}}_{x_i}^y)}{\sum_{xR \in X} (\sum_{x_i \in S_{xR}^z} \mathbf{w}_{xR}^{ht} X_{x_i})} \quad (4.36)$$

donde \mathbf{w}_{xR}^{ht} son las ponderaciones grupo-dependientes, $X_{x_i} : X \rightarrow \{0,1\}$ es la función característica del dominio de $\widehat{\mathbf{C}}_{x_i}^y$, y cada $\widehat{\mathbf{C}}_{x_i}^y$ se supone que será rellenado con ceros fuera de su dominio.

$$\mathbf{w}_{xR}^{ht} = \frac{1}{\sigma^2 N_{xR}^{ht}} \quad (4.37)$$

En la definición de los pesos, σ es la desviación estándar del ruido en z, y N_{xR}^{ht} denota el número de los coeficientes distintos de cero en (4.34). Dado que el coeficiente DC se conserva después del paso del umbral, $N_{xR}^{ht} > 1$, por lo que el denominador nunca se podrá hacer cero. N_{xR}^{ht} tiene una doble interpretación, por un lado mide la dispersión del espectro umbralado, y por otro lado aproxima la varianza total residual del ruido a la estimación del grupo. Así, aquellos grupos

que exhiben un alto grado de correlación tienen pesos mayores, mientras que los otros que tienen un alto ruido residual son penalizados con pequeños pesos.

- 2) Fase del filtro de Wiener: En el filtrado de Wiener, el agrupado se realiza con la estimación básica $\hat{\mathbf{y}}^{ht}$. Se espera obtener una coincidencia más exacta y fiable debido a que el nivel de ruido en $\hat{\mathbf{y}}^{ht}$ es considerablemente más pequeña que en \mathbf{z} . Interesa mejorar la coincidencia dado que un agrupado mejor lleva a una dispersión más eficaz del espectro de grupo, lo cual conlleva a una calidad superior en la supresión de ruido.

$$\mathbf{S}_{x\mathcal{R}}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}} = \{x_i \in X: d(\mathbf{C}_{x\mathcal{R}}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}}, \mathbf{C}_{x_i}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}}) \leq \tau_{match}^{wie}\} \quad (4.38)$$

El filtrado colaborativo es implementado como en un filtro empírico de Wiener. Análogamente a (4.33), el primer grupo es extraído de $\hat{\mathbf{y}}^{ht}$ utilizando el conjunto de las coordenadas (4.38), y luego a partir de la energía de su espectro se define el coeficiente del filtro empírico de Wiener como:

$$\mathbf{W}_{\mathbf{S}_{x\mathcal{R}}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}}} = \frac{|\tau_{4D}^{wie}(\mathbf{G}_{\mathbf{S}_{x\mathcal{R}}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}}}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}})|^2}{|\tau_{4D}^{wie}(\mathbf{G}_{\mathbf{S}_{x\mathcal{R}}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}}}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}})|^2 + \sigma^2} \quad (4.39)$$

donde σ denota la desviación estándar del ruido, y τ_{4D}^{wie} es un operador de transformada compuesto por cuatro transformaciones lineales de 1-D, las cuales son en general diferentes que aquellas en τ_{4D}^{ht} . Utilizando las mismas coordenadas (4.38), se extrae el segundo grupo (ruidoso) de la observación \mathbf{z} . La retracción de coeficientes se implementa mediante una multiplicación elemento por elemento entre el espectro del grupo ruidoso y los coeficientes del filtro de Wiener. La estimación del grupo es finalmente producida mediante la aplicación de la transformada inversa en 4-D al espectro reducido.

$$\hat{\mathbf{G}}_{\mathbf{S}_{x\mathcal{R}}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}}}^{\mathbf{y}} = \tau_{4D}^{wie^{-1}}(\mathbf{W}_{\mathbf{S}_{x\mathcal{R}}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}}} \tau_{4D}^{wie}(\mathbf{G}_{\mathbf{S}_{x\mathcal{R}}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}}}^{\mathbf{z}})) \quad (4.40)$$

La estimación final $\hat{\mathbf{y}}^{wie}$ es producida a través de una combinación convexa, análoga a (4.36), en la que los conjuntos (4.32) son reemplazados con (4.38), y los pesos de agregación para la estimación específica de un grupo se definen desde la energía de los coeficientes del filtro de Wiener como

$$\mathbf{w}_{x\mathcal{R}}^{wie} = \sigma^{-2} \left\| \mathbf{W}_{\mathbf{S}_{x\mathcal{R}}^{\hat{\mathbf{y}}^{ht}}} \right\|_2^2 \quad (4.41)$$

De esta forma, cada peso de agregación (4.41) da una estimación de la varianza total del ruido residual del correspondiente grupo.

4.5 LPCA (Local Principal Component Analysis)

Al principio *Principal Component Analysis* (PCA) y otros enfoques relacionados fueron utilizados para reducir ruido en imágenes [48], [49]. Siguiendo con este contexto, la eliminación del ruido puede ser hecha por descomposición de la señal en componentes principales locales, después por reducción de las componentes menos relevantes y finalmente reconstrucción de la señal [50]. La idea clave de este proceso es el hecho de que los patrones de la imagen pueden ser representados como una combinación lineal de un pequeño número de imágenes básicas, mientras que el ruido, no siendo disperso se extiende sobre todos los componentes disponibles.

El método LPCA está diseñado para tener en cuenta la naturaleza *Rician* del ruido presente en las imágenes DW [50]. El filtro propuesto toma ventaja de la naturaleza multi-direccional de las imágenes DW mediante el uso de la descomposición local PCA para explotar la redundancia local del perfil de la señal. Esto tiene el beneficio de no requerir una búsqueda de parches similares con la imagen por lo que resulta un procesado mucho más rápido.

Este método asume que toda la información direccional de las imágenes DW puede ser localmente representada con menos componentes originales K . Por esta razón, la imagen es analizada utilizando un bloque local de deslizamiento 4-D y en cada posición se aplica una descomposición PCA de este bloque con el fin de encontrar la representación local más reducida de estos datos. La cancelación de información superflua en los datos transformados reduce el ruido mientras se preservan las principales características de las imágenes.

Para cada punto x_i del dominio de la imagen $\Omega \subset \mathfrak{R}^3$, los parches 3D que rodean x_i se reordenan en cada imagen k direccional como un vector columna de una matriz \mathbf{X} , Figura 4.2. \mathbf{X} es por lo tanto una matriz $N \times K$ donde N se corresponde con el número de voxels de los parches 3D alrededor del punto de interés, y K es el número de imágenes direccionales (en DWI, K puede ir desde 7 hasta el número de direcciones adquiridas). Por lo tanto cada vector file de esta matriz representa el valor de un voxel x_i a lo largo de todas las direcciones K de la imagen.

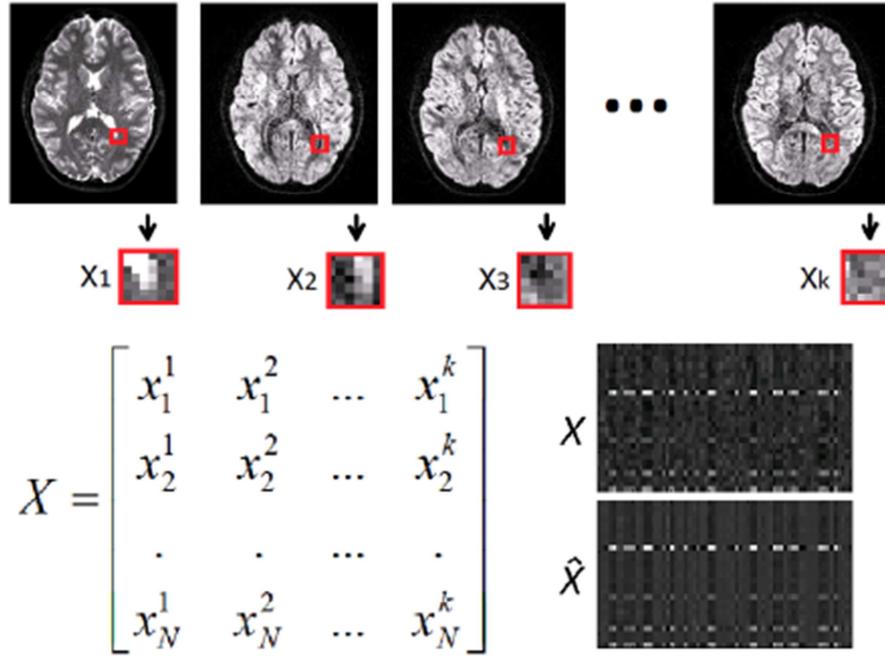


Figura 4.2: Ejemplo de la formación de una matriz X a partir de una serie de imágenes DW [50]

PCA transforma los vectores de muestras en un nuevo sistema donde las primeras componentes representan la mayor parte de la variación de los datos originales. PCA es equivalente a calcular los autovectores de la matriz de covarianza de X , $C = X^T X$, donde X ha sido previamente normalizada mediante su propia media. Los autovectores son almacenados como columnas en una matriz cuadrada W , de dimensiones $K \times K$. Los autovalores asociados se corresponden a la cantidad de variación de las nuevas componentes y son almacenadas en una matriz diagonal D , de dimensiones $K \times K$. La descomposición de autovalores de C se escribe como $C = WDW^T$. Las nuevas coordenadas de los datos originales son calculadas mediante un simple producto de matrices

$$Y = XW \quad (4.42)$$

Para cancelar coeficientes en este método basándose en un umbral lo que se hace es cancelar el coeficiente k -ésimo del vector i dependiendo de su valor en D . Esta estrategia puede ser numéricamente aplicada para modificar la matriz D en la matriz \hat{D} . Cada valor en la diagonal de D es cancelado si su magnitud es menor que un cierto parámetro τ . En este método se considera que el valor óptimo para τ es de $(2.3\sigma)^2$, donde σ^2 es la varianza local del ruido estimado.

Finalmente, la matriz sin ruido se obtiene mediante el cálculo de la transformación inversa PCA

$$\hat{X} = YW^{-1}\hat{D} \quad (4.43)$$

donde la inversa \mathbf{W}^{-1} es igual a la transpuesta de \mathbf{W} puesto que la matriz es ortogonal y la matriz $\hat{\mathbf{D}}$ se obtiene por comparación de la magnitud de la diagonal con un umbral fijado como se describió anteriormente.

La eliminación de ruido LPCA se realiza de una forma en la que parches superpuestos se utilizan para logra el procesamiento de cada voxel del volumen de la imagen. Debido a la superposición de parches, numerosas estimaciones son obtenidas para un voxel dado.

Por lo tanto, para cada voxel todas las estimaciones locales $\hat{x}_i(j)$ son combinadas a partir de la superposición de todos los bloques j en la posición i utilizando la siguiente regla para una media ponderada:

$$\hat{x}_i = \frac{\sum_{j=1}^V \theta_j \hat{x}_i(j)}{\sum_{j=1}^V \theta_j} \theta_j = \frac{1}{1 + \|\hat{\mathbf{D}}_j\|_0} \quad (4.44)$$

donde V es el número de bloques de superposición que contribuyen a \hat{x}_i y θ_j es la ponderación de cada bloque j , la cual es proporcional a la inversa de la norma de $\hat{\mathbf{D}}_j$. Este enfoque da más peso a las estimaciones con más valores nulos después de pasar por el umbral.

En MRI el ruido se suele modelar con una distribución de *Rician*. La asimetría de este tipo de distribución da como resultado una intensidad sesgada y no constante que depende de la SNR. Por lo tanto, todas las medidas basadas en la intensidad estarán sesgadas, como por ejemplo la FA. En este filtro, para eliminar el ruido se utilizan las propiedades del momento de primer orden de una distribución *Rician*.

El algoritmo que se expone a continuación se utiliza para recuperar el valor medio de la distribución de *Rician* $R(v, \sigma)$, siendo v el valor verdadero que se quiere recuperar y σ la desviación estándar del ruido. El valor esperado se puede escribir como:

$$E[R(v, \sigma)] = \sigma \sqrt{\frac{\pi}{2}} e^{-\frac{v^2}{2\sigma^2}} \left(\left(1 + \frac{v^2}{2\sigma^2}\right) I_0\left(\frac{v^2}{4\sigma^2}\right) + \left(\frac{v^2}{2\sigma^2}\right) I_1\left(\frac{v^2}{4\sigma^2}\right) \right)^2 \quad (4.45)$$

donde I_0 e I_1 son las funciones modificadas de *Bessel* de orden cero y uno respectivamente.

Una vez que se ha obtenido el valor sin ruido, se tiene que compensar el sesgo mediante la inversión de la expresión anterior y recuperando el valor verdadero v . Por lo tanto se reescribe la anterior ecuación como una función de $\phi = v/\sigma$ y dividiéndola por σ .

$$\frac{E[R(v, \sigma)]}{\sigma} = \sqrt{\frac{\pi}{2}} e^{-\frac{\phi^2}{2}} \left(\left(1 + \frac{\phi^2}{2}\right) I_0\left(\frac{\phi^2}{4}\right) + \left(\frac{\phi^2}{2}\right) I_1\left(\frac{\phi^2}{4}\right) \right)^2 \quad (4.46)$$

La inversa de la expresión anterior se denota como $\eta(\phi)$. El algoritmo final se encarga de corregir el valor estimado x obtenido mediante el proceso de eliminación de ruido siguiente:

$$\hat{x} = \sigma\eta(x/\sigma) \quad (4.47)$$

4.6 AONLM (Adaptive Non Local Means)

El filtro *Non Local Means* restaura cada pixel de la imagen mediante el cálculo de un promedio ponderado de los píxeles circundantes mediante una medida de similitud robusta en la que compara cada pixel con los que le rodean [51].

En un volumen 3D u , la intensidad restablecida del voxel x_i , es un promediado ponderado de las intensidades de los voxels $u(x_j)$ en el “volumen de búsqueda” 3D V_i de tamaño $(2M + 1)^3$:

$$NL(u)(x_i) = \sum_{x_j \in V_i} \mathbf{w}(x_i, x_j) u(x_j) \quad (4.48)$$

donde $\mathbf{w}(x_i, x_j)$ es el peso asignado al valor $u(x_j)$ para restablecer el voxel x_i . Más precisamente, el peso evalúa la similitud entre la intensidad de los vecinos locales N_i y N_j centrados en los voxels x_i y x_j , tal que:

$$\mathbf{w}(x_i, x_j) \in [0,1] \quad \text{y} \quad \sum_{x_j \in V_i} \mathbf{w}(x_i, x_j) = 1 \quad (4.49)$$

Para cada voxel x_j en V_i , el cálculo de los pesos se realiza de la siguiente forma:

$$\mathbf{w}(x_i, x_j) = \frac{1}{Z_i} e^{-\frac{\|u(N_i) - u(N_j)\|_2^2}{h^2}} \quad (4.50)$$

donde Z_i es una contante de normalización que asegura $\sum_{x_j \in V_i} \mathbf{w}(x_i, x_j) = 1$, y h actúa como un parámetro de filtrado que controla la caída de la exponencial.

Este filtro se ha implementado mediante bloques para reducir la alta carga computacional que tienen los filtros NL-means. De hecho en vez de filtrar voxel a voxel, lo hace por grupos enteros. Esta idea se divide en tres etapas: dividir el volumen en bloques, realizar el filtrado de estos bloques y por último restaurar los valores de los voxel en base a los valores restaurados de los bloques a los que pertenecen.

$$NL(u)(B_i) = \sum_{x_j \in V_i} \mathbf{w}(B_i, B_j) u(B_j) \quad (4.51)$$

Para cada voxel x_i incluido en varios bloques B_i , numerosas estimaciones de intensidad $NL(u)(x_i)$ son obtenidas en diferentes $NL(u)(B_i)$. Las estimaciones dadas por diferentes $NL(u)(B_i)$ para un voxel son almacenadas en un vector \mathbf{a}_i .

La intensidad restaurada final del voxel x_i se define como:

$$NL(u)(x_i) = \frac{1}{|\mathbf{a}_i|} \sum_{p \in \mathbf{a}_i} \mathbf{a}_i(p) \quad (4.52)$$

donde $\mathbf{a}_i(p)$ hace referencia al p-ésimo elemento del vector \mathbf{a}_i .

Para acelerar la velocidad del filtrado, este método utiliza un enfoque para la preselección basado en la media local y en la varianza de los parches 3D con una pequeña modificación. Dicha preselección se expresa como:

$$\mathbf{w}(B_i, B_j) = \begin{cases} \frac{1}{Z_{i_k}} e^{-\frac{\|u(B_{i_k}) - u(B_j)\|_2^2}{h^2}} & \text{si } \left(\mu_1 < \frac{u(\overline{B_{i_k}})}{u(\overline{B_j})} < \frac{1}{\mu_1} \right) \text{ o } \left(\mu_1 < \frac{Inv(u(\overline{B_{i_k}}))}{Inv(u(\overline{B_j}))} < \frac{1}{\mu_1} \right) \text{ y } \sigma^2 < \frac{Var(B_{i_k})}{Var(B_j)} < \frac{1}{\sigma^2} \\ 0 & \text{en cualquier otro caso.} \end{cases} \quad (4.53)$$

donde $u(B_{i_k})$ y $Var(B_{i_k})$ representan la media y la varianza de la función de intensidad, para el bloque B_{i_k} centrado en el voxel x_{i_k} y $0 < \mu_1 < 1$ $0 < \sigma < 1$.

La estimación local del ruido se obtiene mediante la observación de la expectativa de la distancia euclídea al cuadrado de dos parches ruidosos como señala Buades en [52].

$$d(N_i, N_j) = E \|u(N_i) - u(N_j)\|_2^2 = \|u_0(N_i) - u_0(N_j)\|_2^2 + 2\sigma^2 \quad (4.54)$$

donde u_0 es la imagen libre de ruido. Por lo tanto, $d(N_i, N_j) = 2\sigma^2$ si $N_i = N_j$. Si asumimos que cada parche 3D en el volumen tiene al menos un parche igual a sí mismo entonces la varianza del ruido se puede estimar como:

$$\sigma^2 = \frac{\min(d(N_i, N_j))}{2} \quad \forall j \neq i \quad (4.55)$$

Sin embargo, se ha encontrado experimentalmente que esta suposición no se suele encontrar en condiciones clínicas reales. Por lo que la varianza local tiene que ser estimada como:

$$\sigma^2 = \min(d(R_i, R_j)) \quad \forall j \neq i \text{ y } R = u - \psi(u) \quad (4.56)$$

donde la distancia es calculada desde un volumen R que es calculado como la sustracción del volumen ruidoso original u y el volumen filtrado $\psi(u)$ mediante un filtro paso bajo.

Dado que en MRI las imágenes siguen una distribución de *Rician*, hay que adaptar todo lo anterior para que sea coherente con dicha distribución. Para ello se utilizan las propiedades del momento de segundo orden de una variable aleatoria X siguiendo una distribución *Rice*, que puede ser escrito como:

$$E(X^2) = \mu^2 + 2\sigma^2 \quad (4.57)$$

donde σ es la varianza del ruido *Gaussiano*. Este enfoque puede ser por lo tanto aplicado a la restauración del valor de la intensidad en la versión por bloques del filtro NL-means antes de agregar las estimaciones:

$$NL(u)(B_i) = \sqrt{\max\left(\left(\sum_{x_j \in V_i} w(B_i, B_j)u(B_j)\right)^2 - 2\sigma^2, 0\right)} \quad (4.58)$$

A partir de aquí, la agregación de los estimadores se haría de igual forma que lo explicado para la ecuación (4.52).

5.

Métodos de estimación de tensores

5.1 Introducción

Para la obtención de los tensores en DTI ya se ha visto el caso general para su obtención en los capítulos 2 y 3. En este capítulo 5 se presentan dos técnicas estándar para estimar dichos tensores de difusión, LS (*Least Squares*) y WLS (*Weighted Least Squares*), aunque no son las únicas existentes, hay otras muchas técnicas desarrolladas para realizar esta tarea [53]. Con estas técnicas lo que se hace es calcular el logaritmo de los DWIs [54]. El objetivo de utilizar estas técnicas en la estimación de tensores es convertir la naturaleza no lineal de DTI en lineal [55]. Con este cambio se consiguen unas mejores propiedades como una varianza más baja.

Para hacer lineal la estimación de los tensores, es necesario partir de la ecuación de Stejskal-Tanner, ecuación (2.4), y aplicar logaritmos:

$$\log S_0 - \log S_i = b \mathbf{g}_i^T \mathbf{D} \mathbf{g}_i \quad (5.1)$$

Si se caracteriza la ecuación (5.1) para tener en cuenta el posible ruido existente, entonces:

$$\begin{aligned} \log S_0 - \log M_i &= \\ &= [\mathbf{g}_{i,1}^2, 2\mathbf{g}_{i,1}\mathbf{g}_{i,2}, 2\mathbf{g}_{i,1}\mathbf{g}_{i,3}, \mathbf{g}_{i,2}^2, 2\mathbf{g}_{i,2}\mathbf{g}_{i,3}, \mathbf{g}_{i,3}^2] \\ &\cdot b[\mathbf{D}_{11}, \mathbf{D}_{12}, \mathbf{D}_{13}, \mathbf{D}_{22}, \mathbf{D}_{23}, \mathbf{D}_{33}]^T + \varepsilon_i, \{\mathbf{g}_i\}_{i=1}^N \end{aligned} \quad (5.2)$$

donde \mathbf{g}_i representa cada dirección de gradiente, \mathbf{D} es el tensor de difusión y ε_i hace referencia al error

5.2 LS (*Least Squares*)

Para encontrar la solución a la ecuación (5.2), cuando no se tiene conocimiento acerca de ε_i , se puede aplicar la formulación de LS [55], [56] :

$$\mathbf{X} = (\mathbf{G}^t \mathbf{G})^{-1} \mathbf{G}^T \mathbf{Y} \quad (5.3)$$

donde \mathbf{Y} es un vector $N \times 1$ con los datos DWI ($\log S_0 - \log M_i$); \mathbf{X} es el vector que contiene los valores de $b\mathbf{D}_{ij}$; y \mathbf{G} es la matriz $N \times 6$ con la concatenación de cada una de las filas $[\mathbf{g}_{i,1}^2, \dots, \mathbf{g}_{i,3}^2]$.

5.3 WLS (*Weighted Least Squares*)

En el caso de que la varianza del error se pueda caracterizar, la estimación lineal con la mínima varianza se realiza con WLS [55] [56].

$$\mathbf{X} = (\mathbf{G}^t \mathbf{W} \mathbf{G})^{-1} \mathbf{G}^T \mathbf{W} \mathbf{Y} \quad (5.4)$$

donde \mathbf{W} es la inversa de la matriz de covarianza de los datos. Dado que el ruido en los DWIs es independiente, \mathbf{W} se reduce a una matriz diagonal de la forma:

$$\mathbf{W}_{ii} = \text{Var}^{-1}\{\mathbf{Y}_i\} = \text{Var}^{-1}\{\log S_0 - \log M_i\} = \text{Var}^{-1}\{\log M_i\} \quad (5.5)$$

6.

Trabajo experimental

6.1 Introducción

Una vez planteado el objetivo que se persigue en este estudio y expuestas las bases teóricas relacionadas con las distintas fases del proyecto, se pasa a exponer los pasos seguidos de forma práctica incluyendo los parámetros seleccionados, opciones elegidas y problemas que se han encontrado en el desarrollo de estos.

En primer lugar se exponen los parámetros utilizados en los estimadores de señal elegidos y la plataforma sobre la que se han ejecutado. En segundo lugar se desarrollan las fases que se han seguido hasta llegar a los resultados de la comparación de la sustancia blanca entre los diferentes grupos; y por último se exponen los resultados obtenidos para su posterior análisis y discusión. Además, como complemento a los resultados obtenidos con TBSS se calculan los valores medios de los parámetros escalares *Mean Difussivity* (MD), *Axial Diffusivity* (AD), *Radial Difussivity* (RD) y FA como parámetros descriptores únicos de la sustancia blanca. A dichos parámetros se les aplica Anova de una vía y t-test para encontrar posibles diferencias entre los distintos grupos.

6.2 Selección de parámetros de estudio

Cada uno de los métodos de estimación ha sido ejecutado en el software que se ha considerado más apropiado en el caso de haber varias opciones para su uso. En algunos de ellos se ha hecho la elección en función de la comodidad para poder automatizar los procesos (dado que era un elevado volumen de DWIs para procesar), y en otros en función de pequeñas diferencias que hacían mejorar el rendimiento o los resultados.

6.2.1 LMMSE

Este estimador ha sido utilizado sobre el programa 3D Slicer [4] dado que su automatización resultaba sencilla en un script ejecutable con Matlab. Estaba disponible su uso en Matlab también, pero se considera que su uso era más sencillo e intuitivo sobre Slicer. Para poder realizar la automatización es necesario utilizar Slicer mediante comandos y no utilizando la interfaz gráfica. La interfaz gráfica solo ha sido utilizada para pequeñas pruebas de funcionamiento antes del desarrollo final.

Para este estimador se han realizado dos filtrados diferentes. En cada uno de ellos se han utilizado distintos conjuntos de parámetros con el fin de, al obtener los resultados, poder comprobar la influencia que puede tener el utilizar unos parámetros u otros.

En primer lugar se ha optado por utilizar los parámetros de estimación que vienen configurados por defecto por los desarrolladores. Esta decisión ha sido tomada bajo el supuesto de que quienes lo han desarrollado ya han realizado un estudio previo de qué valores dan unos resultados adecuados, y por lo tanto son altamente fiables. Los parámetros seleccionados son:

- Use absolute value (true). Se utiliza el valor absoluto de los autovalores de los tensores en caso de ser negativos.
- Histogram resolution factor (2.0). Número de *bins* utilizados en la representación del histograma.
- Maximun noise STD (10000): Desviación típica máxima del ruido permitida.
- Minimun noise STD (0). Desviación típica mínima del ruido permitida.
- Minimun voxels for estimation (1). Número mínimo de voxels utilizados en la estimación.
- Minimun voxels for filtering (1). Número mínimo de voxels utilizados en el filtrado.
- Estimation radius (3,3,0). Radio de estimación.
- Filtering radius (3,3,0). Radio de filtrado.
- Number of iterations (1). Número de iteraciones del filtro para la eliminación del ruido.

Para la segunda elección de parámetros se ha optado por mantener prácticamente todos los anteriores. El único parámetro que se ha decidido modificar ha sido el número de iteraciones para la eliminación del ruido. Se ha optado por elevar las iteraciones hasta 4 con el fin de estudiar si se pierde información con un filtrado más intenso o si por el contrario se mejoran los resultados. Por lo tanto quedaría:

- Number of iterations (4).

6.2.2 Joint LMMSE

Este segundo estimador ha sido utilizado en su versión ejecutable sobre el S.O Linux. También estaba disponible para Slicer 3D y para Matlab, pero se ha decidido

utilizar esta versión dado que permite introducir como parámetro la estimación del ruido, como se verá más adelante. Además, la versión ejecutable es bastante más rápida que la versión de Slicer (necesita casi la mitad de tiempo para realizar la estimación de señal) haciendo uso de los mismos valores en los parámetros de filtrado. Es importante hacer uso de la versión que menos tiempo emplee dado que son varios los métodos que se utilizan sobre 65 volúmenes y por lo tanto el tiempo que conllevaría el estudio se alargaría en gran medida. Por lo tanto es importante recortar el tiempo de procesado en la medida que sea posible.

En este caso también se han realizado dos filtrados con parámetros diferentes para poder realizar comparaciones a la hora de obtener resultados. En el primer filtrado se han utilizado, al igual que para LMMSE, los parámetros configurados por defecto a excepción de la estimación del ruido que se ha realizado mediante el estimador “noise_M2_mask” [57]. Esto es así dado que se quiere aislar la influencia de la estimación del ruido de la influencia del filtrado/estimación como tal. Esto se ha realizado en los filtros que permitían introducir la estimación del ruido como parámetro y dado que este ejecutable lo permite, se ha optado por esta opción al igual que en otros estimadores.

Caso de parámetros por defecto:

- Override Noise (true). Opción para activar la introducción del nivel de ruido estimado.
- Only UNLM (false). Opción para que el estimador se comporte como uno de tipo *Unbiased Non-Local Means*.
- Set Zero Bck (false). Esta opción permite poner a 0 todos los voxels del fondo cuando se utiliza una máscara.
- Number of gradients (0). Es el número de gradients cercanos que son utilizados para filtrar de forma conjunta una dirección de gradiente. Puesto a cero se utilizan todos.
- Estimation radius (1,1,0). Radio de estimación.
- Filtering radius (4,4,4). Radio de filtrado
- H (2). Coeficiente de filtrado. A mayores valores, se obtiene un filtrado más agresivo y con valores más pequeños se obtiene un filtrado que preserva más detalles.

En el segundo filtrado se han mantenido los anteriores parámetros a excepción del *flag* only UNLM. Este se ha puesto a 1 para activarlo y de esta forma realizar el filtrado como si fuese un filtro del tipo UNLM. De esta forma también se pueden comparar los resultados con los que se obtengan con el estimador UNLM que se explica a continuación de este apartado.

- Only UNLM (true).

6.2.3 UNLM

UNLM ha sido utilizado sobre Slicer 3D, al igual que LMMSE. También estaba disponible en Matlab, pero su ejecución sobre Slicer se basa en las mismas razones que las expuestas para LMMSE.

En este estimador también se han realizado dos filtrados. El primero, al igual que los anteriores, con los parámetros seleccionados por defecto que son los siguientes:

- Estimation radius (2,2,1). Radio de estimación para el ruido. No tiene opción de introducir como parámetro la estimación de ruido realizada con “noise_M2_mask”.
- Number of gradients (0). Número de los gradientes más cercanos que son usados para filtrar una dirección.
- Hp (1). Intensidad del filtrado. Los valores tienen que estar comprendidos entre 0.8 y 1.2.
- Rc (1,1,1). Ventana utilizada para medir la similitud entre los bloques.
- Rs (3,3,1). Radio de búsqueda de voxels similares en un vecindario.

En el segundo filtrado se han mantenido todos los parámetros a excepción del que regula la intensidad del filtrado (Hp). Se ha decidido reducirlo y ajustarlo en 0.9 (el rango es de 0.8-1.2, anteriormente se ajustó a 1) por si se estuviesen eliminando demasiados detalles al filtrar y de esta manera se estuviesen perdiendo datos relevantes para encontrar más diferencias.

6.2.4 Variance-stabilization of Rician, BM4D

Para este estimador solo hay versión disponible para Matlab, por lo tanto ha sido en este programa en el que se han ejecutado las pruebas. En cuanto a la elección de los parámetros se ha seguido exactamente el mismo criterio que para los anteriores, utilizar los parámetros seleccionados por defecto por el autor.

Este método, como se vio en el capítulo 4, primero realiza una estabilización de la varianza y posteriormente el filtrado. En este caso solo se ha realizado un tipo de filtrado dado que, como se verá más adelante, en los resultados obtenidos con TBSS para los volúmenes filtrados con este estimador se encuentran menos diferencias por lo general que en los anteriores estimadores. Para su implementación se ha partido del *script* disponible en el paquete que contiene el código del filtro. A este script se le han hecho las modificaciones necesarias para automatizar el filtrado de nuestros datos de partida.

Al igual que en Joint LMMSE, se ha introducido la estimación del ruido de cada volumen que se ha realizado de forma externa a este método con el estimador de ruido “noise_M2_mask” [57].

Los parámetros utilizados son:

- Y (1). Volumen sin ruido para el cálculo de la PSNR (*Peak Signal-To-Noise Ratio*). En este caso al ser desconocido se pone el valor a 1, deshabilitando esta opción.
- Sigma. Es la desviación típica del ruido estimado.
- Is Rician (1). Se utiliza una distribución Rician.
- Do Wiener (1). Utilizar filtrado adaptativo de Wiener.
- Hard (0). Nivel de umbral. En este caso “suave”, menos restrictivo.
- Use mod profile (1). Perfil a utilizar. En este caso un perfil modificado. Este parámetro controla a su vez otros parámetros que tienen que ver con el tamaño de los cubos, máximo número de cubos similares, longitud para la búsqueda de vecinos coincidentes y umbrales para las comparaciones entre cubos.

6.2.5 LPCA

Este estimador está disponible solo en Matlab, en un paquete en el que se ofrecen varios métodos de estimación de los mismos autores. Se ha decidido utilizar este método dado que los autores lo proponen como el método más eficiente dentro del paquete de estimadores y dado que es el único que tiene en cuenta la naturaleza 4D de los DWIs.

Para este estimador, como para el resto de estimadores, se han dejado los parámetros seleccionados por defecto para el filtrado. Para el uso de este filtro ha sido necesario modificar el script principal del paquete para añadir los volúmenes y filtrar de forma automatizada en vez de haciendo uso manualmente de la interfaz gráfica.

Parámetros:

- Method (6). Elegir el método de estimación de señal. El 6 hace referencia a LPCA.
- Beta (1). Parámetro de suavizado. No se utiliza en LPCA.
- Search radius (3). Radio de búsqueda.
- Rician (1). Utilizar distribución Rician para el ruido.

- Verbose (0). Para mostrar información del filtrado. Desactivado.

6.2.6 AONLM

Este estimador está incluido dentro del paquete de Matlab en el que está incluido el anterior, LPCA. Se ha decidido utilizar este método de filtrado dado que está entre los recomendados por el autor como el LPCA.

De nuevo, los parámetros elegidos son los que se aportan por defecto en este estimador:

- Method (2). Elegir el método de estimación de señal. El 2 hace referencia a AONLM.
- Beta (1). Parámetro de suavizado. No se utiliza en AONLM.
- Search radius (3). Radio de búsqueda.
- Rician (1). Utilizar distribución Rician para el ruido.
- Verbose (0). Para mostrar información del filtrado. Desactivado.

6.3 Proceso de obtención de resultados

Durante el proyecto, han sido necesarios múltiples pasos para llegar a tener los resultados que posteriormente serán analizados. Prácticamente todos estos pasos han sido explicados en los capítulos anteriores de forma teórica, pero en esta sección se explica cómo se han llevado a la práctica y qué ha sido necesario para conseguirlo. Además se exponen los problemas encontrados y que pueden originar variaciones significativas en los resultados obtenidos.

6.3.1 Adecuación de volúmenes (DWIs)

En primer lugar ha sido necesario realizar una adecuación de los volúmenes de partida a diferentes formatos de datos. Esto es así debido a que en el siguiente paso, cada estimador de señal requería un formato específico. Hay que recordar que son de diferentes autores y dentro de los DWIs hay diferentes formatos aceptados para el almacenamiento de los datos.

El estudio ha comenzado partiendo de los DWIs en formato DICOM (formato estándar en imágenes médicas para el manejo, almacenamiento, visualización y

transmisión de datos). Dicho formato no es el adecuado para el software que se utiliza en este estudio dado que es más complejo su manejo por la estructura de los datos y porque los programas y métodos utilizados no lo soportaban o porque no funcionaban del todo bien con este. Por lo tanto se ha realizado una conversión de los datos a los formatos NHDR y Nifti. El primero de ellos consta de una cabecera y un fichero con los datos; y el segundo consta de un fichero con los datos y otros dos ficheros que contienen los valores del parámetro b y de las direcciones de los gradientes empleados.

Para la conversión de estos datos se ha hecho uso de la versión ejecutable de DWIConvert [58]. Si no se dispone de esta, también se puede hacer uso del módulo para convertir DWIs de Slicer. Dicha conversión ha sido realizada en los servidores del LPI (de ahora en adelante igual con todos los pasos si no se indica lo contrario) para cada uno de los 65 volúmenes de partida.

6.3.2 Estimaciones de señal

En esta fase del estudio hay que diferenciar para cada uno de los estimadores utilizados dado que cada uno se ha implementado sobre un software distinto, y los volúmenes de entrada han estado en formatos distintos. Pero, en general todos se basan en la misma idea, a la salida proporcionan los volúmenes filtrados en el mismo formato en el que fueron introducidos para que estos puedan ser utilizados en las siguientes fases.

Todos los métodos de estimación utilizados, a excepción de LPCA y AONLM, han sido ejecutados con los datos en NHDR. Para los implementados en Slicer se ha utilizado este formato dado que el formato Nifti causaba algunos problemas a la hora de realizar el filtrado. LPCA y AONLM, por el contrario, han sido usados sobre los DWIs en Nifti, porque era el único formato aceptado. Además hay que destacar que se han proporcionado los ficheros del parámetro b y de las direcciones de gradiente (tanto LPCA como AONLM tienen la opción de realizar la estimación de señal aunque no se proporcionen las direcciones de gradiente y el parámetro b) junto al archivo de datos.

Para cada uno de los estimadores se ha generado un *script* de Matlab en el que se automatiza el filtrado y estimación de cada uno de los volúmenes. Esto se ha hecho así porque el tiempo de trabajo que se necesitaría para ir ejecutando a mano la estimación de cada uno de los volúmenes sería muy elevado. Además, mientras se realizan los cálculos de forma automática, se pueden ir realizando otras tareas. Para los métodos que se ejecutan sobre Slicer o una versión ejecutable ajena a Matlab, se realizan llamadas al sistema con los comandos necesarios de estos programas desde el *script*, de esta forma se consigue la automatización.

Los volúmenes filtrados de cada uno de los métodos son almacenados por separado para ser utilizados en el siguiente paso.

6.3.3 Estimación de tensores (DTI) y cálculo de parámetros escalares.

Al igual que en el paso anterior se realiza una automatización para cada uno de los métodos de estimación y adaptado para cada uno de los métodos de estimación de señal. Como se describió en el capítulo 5 se han realizado dos métodos distintos de estimación de tensores: LS y WLS.

Antes de realizar la estimación de los tensores para cada uno de los métodos se ha generado una máscara para cada volumen filtrado que es aplicada a la hora de realizar la estimación. Dichas máscaras han sido generadas con Slicer para las estimaciones de tensores llevadas a cabo con Slicer (haciendo uso del módulo “DiffusionWeightedVolumeMasking”).

Después de tener preparadas las máscaras se procede a la estimación. En Slicer se hace uso del módulo “DWIToDTIEstimation”, y se marca el método correspondiente en cada caso para la estimación. Como salida se obtiene un volumen con los tensores estimados.

Para calcular la FA, MD, RD y AD se parte de los tensores anteriormente calculados y se hace uso del módulo “*DiffusionTensorScalarMeasurements*” en el que se pueden seleccionar las distintas medidas escalares. Cabe destacar que para calcular la MD se tiene que calcular la traza con Slicer y a partir de ésta se obtiene la MD (por definición $MD = traza/3$).

Cabe mencionar que para los volúmenes filtrados con LPCA y AONLM ha sido necesario hacer el proceso de cálculo de la máscara y estimación de los tensores manualmente debido a que la salida de los estimadores está en Nifti, y para funcionar correctamente con Slicer se han tenido que convertir a NHDR. Después de esta conversión, se calcularon las máscaras con Slicer y al aplicarlas de nuevo sobre los volúmenes filtrados se producía un error de ejecución. Esto es debido a que en las cabeceras de los archivos donde se guarda la información referente a los datos, Slicer aplica un redondeo a algunos campos de información numéricos y luego no encajan con los que están sin redondear en los volúmenes filtrados. La solución que se ha aplicado en este caso ha sido realizar las estimaciones de forma manual con el programa en el ordenador personal.

Se ha realizado una comprobación visual de la corrección de las estimaciones de los tensores a través de la realización de una tractografía centrada en el cuerpo calloso (mediante una semilla colocada en dicha zona del cerebro).

6.3.4 Análisis de sustancia blanca mediante TBSS

En este paso simplemente se han utilizado las imágenes FA, obtenidas en el paso anterior de todos los sujetos (para cada combinación de estimador de señal y estimador de tensores), y se ha realizado el proceso de TBSS explicado en el capítulo 3. Su

implementación está desarrollada mediante *scripts* en FSL, por lo que su aplicación se realiza mediante los siguientes pasos:

1. En primer lugar y como paso previo se realiza una reorientación de todos los volúmenes FA. Esto es necesario para que todos tengan la misma orientación y las comparaciones sean correctas. Para esto basta con ejecutar el comando “fslreorient2std”.
2. “tbss_1_preproc”. Prepara los datos FA en el directorio de trabajo para TBSS en el formato correcto.
3. “tbss_2_reg -T”. Aplica un registrado no lineal de todas las imágenes FA en el espacio estándar. Con la opción -T se utiliza como imagen objetivo el atlas predefinido en FSL, FMRIB58_FA. Se elige esta opción dado que si se decide crear un atlas a partir de nuestros sujetos o escoger el sujeto más típico, se incrementaría mucho el tiempo de procesado que de por sí ya es elevado.
4. “tbss_3_postreg -T”. Crea la imagen FA media y el esqueleto. Al igual que en el paso anterior se decide utilizar la FA media y su esqueleto derivado del espacio estándar FMRIB58_FA.
5. “tbss_4_prestats 2000”. Proyecta los datos FA de todos los sujetos en el esqueleto FA medio. El valor 2000 es el valor por defecto para el umbral.
6. Antes de realizar la comparación es necesario generar la matriz de diseño y la de comparación, en la que se especifican que comparaciones se van a realizar (entre que grupos) y los sujetos que hay en cada uno de los grupos. Posteriormente basta con ejecutar el comando “randomise” que se encarga de realizar las comparaciones entre los grupos haciendo uso de las matrices anteriormente creadas. Como salida hay varios ficheros, a nosotros nos interesan los que contienen los mapas de *p-values* en donde se indica para cada voxel el grado de diferencia encontrado para cada dos grupos. Dicho grado de diferencia se expresa en valores entre 0 y 1. Los valores superiores a 0.95 ($1-p > 0.95$, donde p indica la significación estadística) son los que nos interesan, porque son el rango donde las diferencias son significativas. Dichos ficheros son los que comienzan por “tbss_tfce_corrptstat”, cada uno de ellos hace referencia a las comparaciones de cada dos grupos.

Una vez que se han obtenido estos ficheros se puede hacer uso de FSL para realizar una comprobación visual de los resultados obtenidos. Con “fslview” se puede representar un esqueleto de FA sobre el espacio estándar y mostrar los voxels en los que se han encontrado diferencias marcándolos con un color distinto.

6.3.5 Adecuación de los resultados

Los ficheros de resultados obtenidos en el paso anterior, hay que adecuarlos para poder realizar las comparaciones de forma adecuada y obtener los resultados. En primer lugar y con ayuda de Matlab se toma cada uno de los ficheros y se realiza un conteo del

número de voxels que supera el umbral 0.95 para tener una primera comparación. Con este primer paso se puede determinar qué combinación de filtrado¹ y estimación ha sido la que mayor número de diferencias ha encontrado.

En segundo lugar se determinan las zonas conexas de voxels (*cluster*) en las que se han encontrado diferencias para cada uno de los métodos. De esta forma se puede comprobar cuántas zonas son encontradas en cada caso y con cuántos voxels se cuenta en cada una de ellas. Pero para terminar, es necesario comprobar si los voxels que se encuentran con diferencias en cada método son los mismos o por el contrario hay un elevado número de voxels en zonas distintas.

6.4 Comparación de resultados de TBSS

A continuación se presentan los resultados obtenidos tras los pasos explicados en la sección anterior. Se separan en distintos apartados en función de la comparación llevada a cabo. Las comparaciones entre los grupos A-B y B-C se omiten dado que no se han obtenido resultados con diferencias significativas en ningún caso. Por lo tanto las únicas que se muestran son entre los grupos A-C.

Se presentan los resultados en diferentes pasos. En primer lugar se muestra en una tabla el número de voxels con diferencias encontrados para cada combinación de estimador de señal y estimador de tensores. En segundo lugar se expone una tabla en la que se muestran el número de regiones que se han hallado en la sustancia blanca con diferencias para cada combinación. Por último se presentan algunas comparaciones entre los resultados de diferentes combinaciones. En dichas combinaciones se estudia el número de diferencias encontradas que coinciden para ambos métodos y el número de diferencias que no son comunes a ambos métodos.

6.4.1 Voxels con diferencias significativas

En la siguiente tabla se expone el número de voxels que contienen diferencias significativas, es decir, el número de voxels en los que el $p\text{-value} < 0.05$. De ahora en adelante las estimaciones realizadas con parámetros diferentes a los de por defecto se identifican con la abreviatura mod.

¹ En este caso se utiliza la palabra filtrado como referencia a estimación de señal. Su uso es para evitar confusión entre estimación de señal y estimación de tensores al utilizarlo en conjunto.

Método	Número de voxels LS	Número de voxels WLS
Sin filtrar	29763	27233
LMMSE	41524	38989
LMMSE mod.	20091	12592
Joint LMMSE	32741	34705
Joint LMMSE mod.	16049	22290
UNLM	31777	31105
UNLM mod.	15831	21195
BM4D	28198	28605
LPCA	35643	40277
AONLM	35964	38544

Tabla 6.4.1: Tabla con el número de diferencias halladas para cada filtro y para cada estimador de tensores.

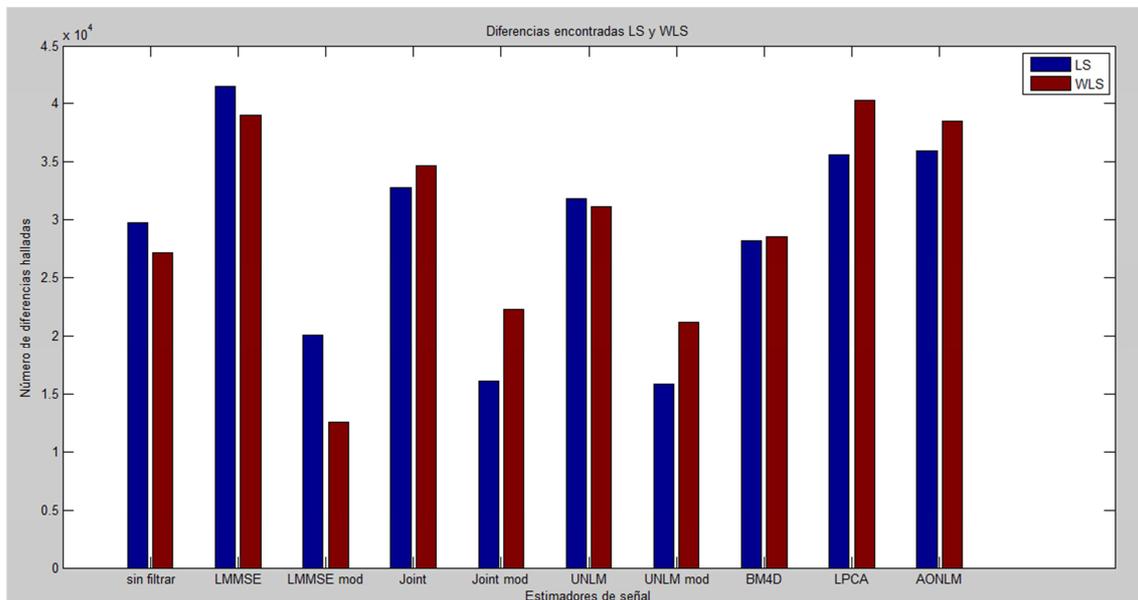


Figura 6.1: Gráfica con las diferencias halladas para cada filtro y estimador.

El primer análisis que se puede hacer de los datos obtenidos es ver cuántos voxels contienen diferencias por encima del umbral estadístico impuesto para cada uno de los métodos, y analizar con qué combinación de filtrado y estimador se consiguen los mayores números de diferencias. Siguiendo este criterio se observa que las combinaciones que mayor número de diferencias han hallado han sido LMMSE, LPCA y AONLM tanto para LS como para WLS. En general se han obtenido mayor número de diferencias encontradas con TBSS para cada filtro con el estimador de tensores WLS, aunque la mejora respecto a LS no es muy grande. Hay que tener en cuenta que para los filtros en los que se han utilizado parámetros distintos a los de por defecto se han empeorado considerablemente los resultados, por lo tanto no se tienen en cuenta a la hora de decidir que estimador ha sido más eficaz. Esto es porque se ha realizado un filtrado inadecuado, o demasiado intenso que ha hecho que se pierdan ciertos detalles hasta el punto de que se diluyen las diferencias.

Por otro lado hay que tener en cuenta que prácticamente todos los filtros (con parámetros por defecto) mejoran en mayor o menor medida el número de diferencias halladas respecto al caso sin filtrar. En algunos casos como LMMSE o LPCA se llega a conseguir un porcentaje de mejora que varía entre el 40 y el 50%, por lo que se puede considerar que filtrando se consigue una mejora notable respecto a los casos sin filtrar en lo que a número de diferencias se refiere.

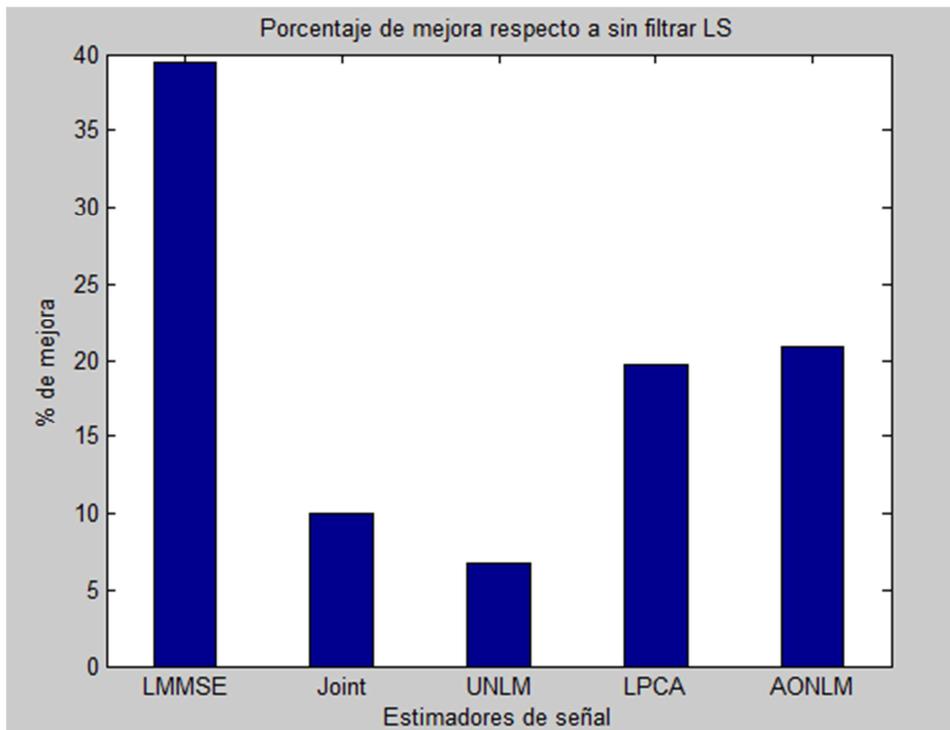


Figura 6.2: Porcentaje de mejora en las diferencias encontradas filtrando respecto a sin filtrar, usando LS.

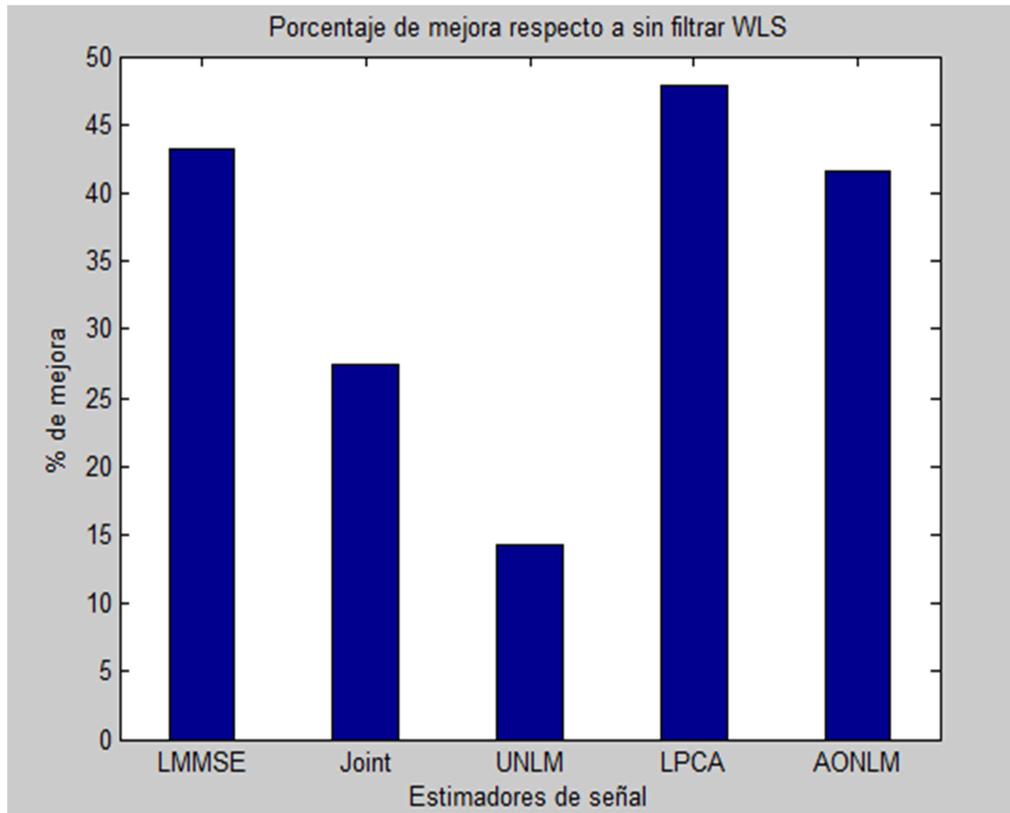


Figura 6.3: Porcentaje de mejora en las diferencias encontradas filtrando respecto a sin filtrar , usando WLS.

Otros resultados llamativos pueden ser los obtenidos con el estimador de señal Joint LMMSE modificado (se activó el *flag* onlyUNLM para que se comportase como una variante de un filtro UNLM). Los resultados obtenidos acabaron siendo muy dispares respecto al filtro UNLM utilizado con Slicer, cuando habría cabido esperar que el comportamiento fuera similar. Por lo que se puede deducir, que a pesar de ser una variante, puede haber diferencias importantes en la implementación.

6.4.2 Número de regiones conexas encontradas

En las siguientes tablas se presenta el número de zonas del cerebro en las que se han encontrado voxels con diferencias conexas, es decir, las zonas en las que se han encontrado diferencias.

Método	Número de regiones LS	Número de regiones WLS
Sin filtrar	5	3
LMMSE	3	3
LMMSE mod.	3	8
Joint LMMSE	5	2
Joint LMMSE mod.	14	13
UNLM	4	3
UNLM mod.	14	6
BM4D	5	2
LPCA	6	8
AONLM	3	1

Tabla 6.4.2: Número de regiones halladas para cada filtro y cada estimador de tensores.

En este caso se analiza el número de regiones encontradas con diferencias durante el análisis de sustancia blanca con TBSS. Aunque no es muy determinante el número de regiones encontradas con diferencias dado que, como se puede ver en las tablas Tabla 6.4.1 y Tabla 6.4.2, los métodos que más regiones han encontrado son los que menos voxels con diferencias han obtenido. Esto se debe a que al haber menos diferencias en estos métodos, hay zonas en las que se producen desconexiones entre zonas con diferencias (respecto a las zonas con diferencias de los métodos que más diferencias se han encontrado). Para ver la importancia de las zonas encontradas con diferencias hay que analizar si los voxels encontrados con diferencias son los mismos para cada método o por el contrario en cada combinación de filtrado y estimador de tensores se han encontrado las diferencias en distintas zonas.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, Tabla 6.4.2, se puede ver que incluso para el mismo método de estimación de señal las regiones conexas de diferencias varían dependiendo del estimador de tensores utilizado. Por lo tanto, se considera que el número de regiones por sí solas no son determinantes para establecer si la influencia del filtrado y de la estimación de tensores han mejorado los resultados. Pero por otro lado, cabe destacar que para AONLM con estimación de tensores WLS todas las diferencias encontradas están conexas en una única región.

6.4.3 Comparación de resultados significativos

A continuación se representan algunos de los resultados más significativos obtenidos durante el proceso de estudio. Entre estos resultados se presenta una comparación para el estimador WLS (que en términos generales ha funcionado un poco mejor que LS). La comparación se hace para cada uno de los estimadores de señal con el caso sin filtrar, de esta manera se puede ver la mejora o el empeoramiento respecto a no utilizar un filtro. Posteriormente se realizará una comparación entre los mejores resultados tanto para el estimador LS como para el WLS.

6.4.3.1 Comparación para el estimador WLS.

En la Tabla 6.4.3 y Tabla 6.4.4 se muestra una comparativa entre el caso sin filtrar y cada uno de los estimadores de señal utilizados en el estudio. En dicha comparativa se muestra el número de voxels en los que se han encontrado diferencias en ambos métodos (el caso sin filtrar y el estimador de señal indicado en cada columna). En la última fila de las tablas se muestra el número de diferencias encontradas que solo han sido halladas para el caso sin filtrar (número de la izquierda) y las que sólo han sido halladas con el estimador de señal empleado (número de la derecha). Se sigue esta lógica para las siguientes tablas comparativas.

Sin filtrar	LMMSE	LMMSE mod	Joint LMMSE	Joint LMMSE mod
Voxels con diferencias en común	21895	8343	18773	12823
Voxels con diferencias distintas para cada filtro	5338 / 17094	18890 / 4249	8460 / 15932	14410 / 9467

Tabla 6.4.3: Comparación de diferencias halladas, para el estimador WLS, entre el caso sin filtrar y los estimadores LMMSE, LMMSE mod, Joint LMMSE y Joint LMMSE mod.

Sin filtrar	UNLM	UNLM mod	BM4D	LPCA	AONLM
Voxels con diferencias en común	18254	14564	26211	25304	22506
Voxels con diferencias distintas para cada filtro	8979 / 12851	12669 / 6631	1022 / 2394	1929 / 14973	4727 / 16038

Tabla 6.4.4: Comparación de diferencias halladas, para el estimador WLS, entre el caso sin filtrar y los estimadores UNLM, UNLM mod, BM4D y AONLM.

En la Figura 6.4 se muestran los resultados expuestos en la Tabla 6.4.3 y Tabla 6.4.4 para realizar una comparativa visual de lo obtenido. Por un lado en las barras azules se muestran las diferencias comunes al caso sin filtrar y a cada uno de los estimadores de señal, mientras que en verde se muestran las diferencias encontradas solo en el caso sin filtrar y en rojo las que solo se han encontrado con el estimador de señal utilizado en cada caso. Este código de colores se mantiene para las sucesivas gráficas expuestas durante este capítulo.

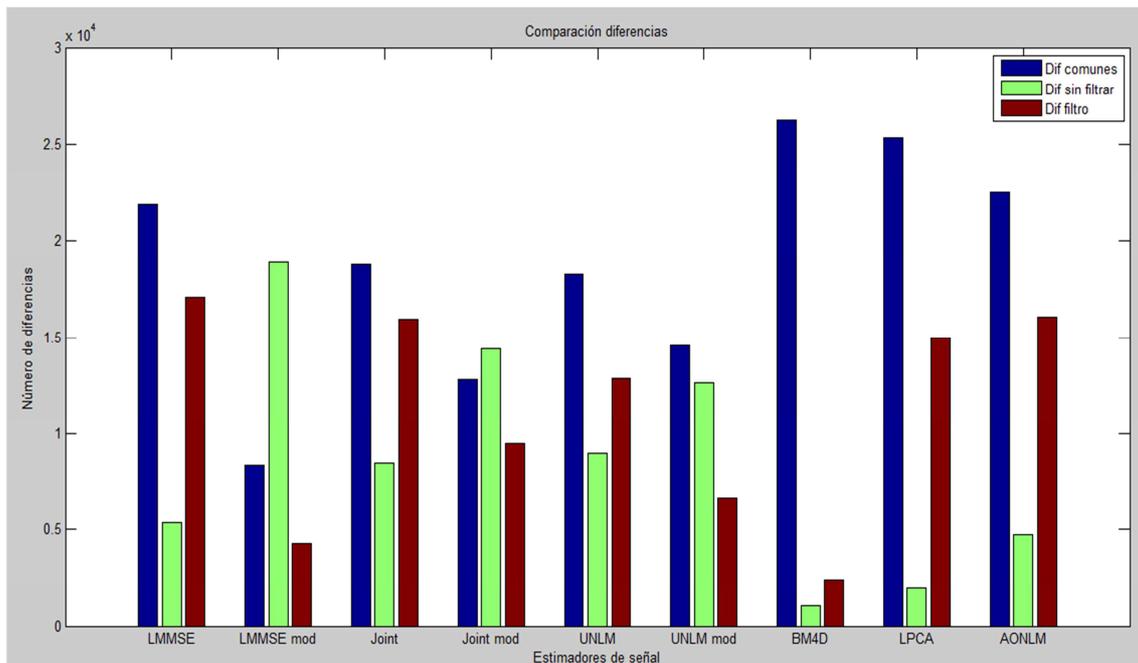


Figura 6.4: Comparación de diferencias comunes y distintas entre los resultados sin filtrar y cada uno de los filtros

Como se verá más adelante, en la Figura 6.4 se reflejan las diferencias halladas que son comunes para el caso sin filtrar y las que son propias del caso sin filtrar o del estimador de señal en cuestión. De esta gráfica se extrae que, en los estimadores de señal que no han empeorado los resultados, hay un elevado número de diferencias que son comunes tanto al caso sin filtrar como a los casos filtrados (barras azules). Por lo tanto se puede deducir que esas diferencias son las más claras debido a que se encuentran en ambos métodos. Posteriormente se puede decir que de las diferencias encontradas con los filtros, pero no con el método sin filtrar, no son tan claras o la zona donde se han hallado estaba más afectada por el ruido en los datos originales.

6.4.3.2 Comparación para una selección de resultados

A continuación se realiza una comparación entre los resultados que mayor número de diferencias han encontrado para cada filtro y cada estimador. Además de los mejores resultados, también se incluyen los dos casos sin filtrar, dado que es importante ver la mejora respecto al caso sin filtrar para cada uno de los estimadores de tensores.

En las siguientes tablas y figuras se va a observar lo ya comentado para la Figura 6.4. Pero en este caso no sólo contraponiendo cada método al caso sin filtrar, sino que también entre los propios estimadores de señal. De esta forma se puede ver si hay una alta coincidencia en las diferencias que se encuentran, o por el contrario cada método ha funcionado mejor en distintas partes.

Para el caso en el que se comparan los resultados obtenidos sin filtrar con estimación de tensores LS y WLS, Tabla 6.4.1, se extrae que el número de diferencias encontradas varía pero no demasiado. Si analizamos cuántas de esas diferencias son iguales para ambos estimadores de tensores (Tabla A.1), se ve que la mayoría de las

encontradas son comunes a ambos métodos (24213), pero aun así se observa que dependiendo de la estimación de tensores utilizada se encuentran en otras zonas unas 3000 para WLS y unas 5500 para LS. En la Figura 6.5 se puede ver en verde el esqueleto de la FA sobre el cual se están buscando las diferencias, y todo lo que no es verde, es una diferencia significativa ($p\text{-value}<0.05$). Dichas diferencias significativas se codifican con colores entre amarillo y rojo, de forma que cuanto más rojo, más significativas son las diferencias. Si se observan detenidamente los esqueletos de la FA, se puede ver que las diferencias no son exactamente las mismas. Hay zonas en las que para LS se han encontrado y para WLS no, y al revés. Además en las diferencias comunes se puede ver que tampoco tienen el mismo grado de significación ($p\text{-value}$).

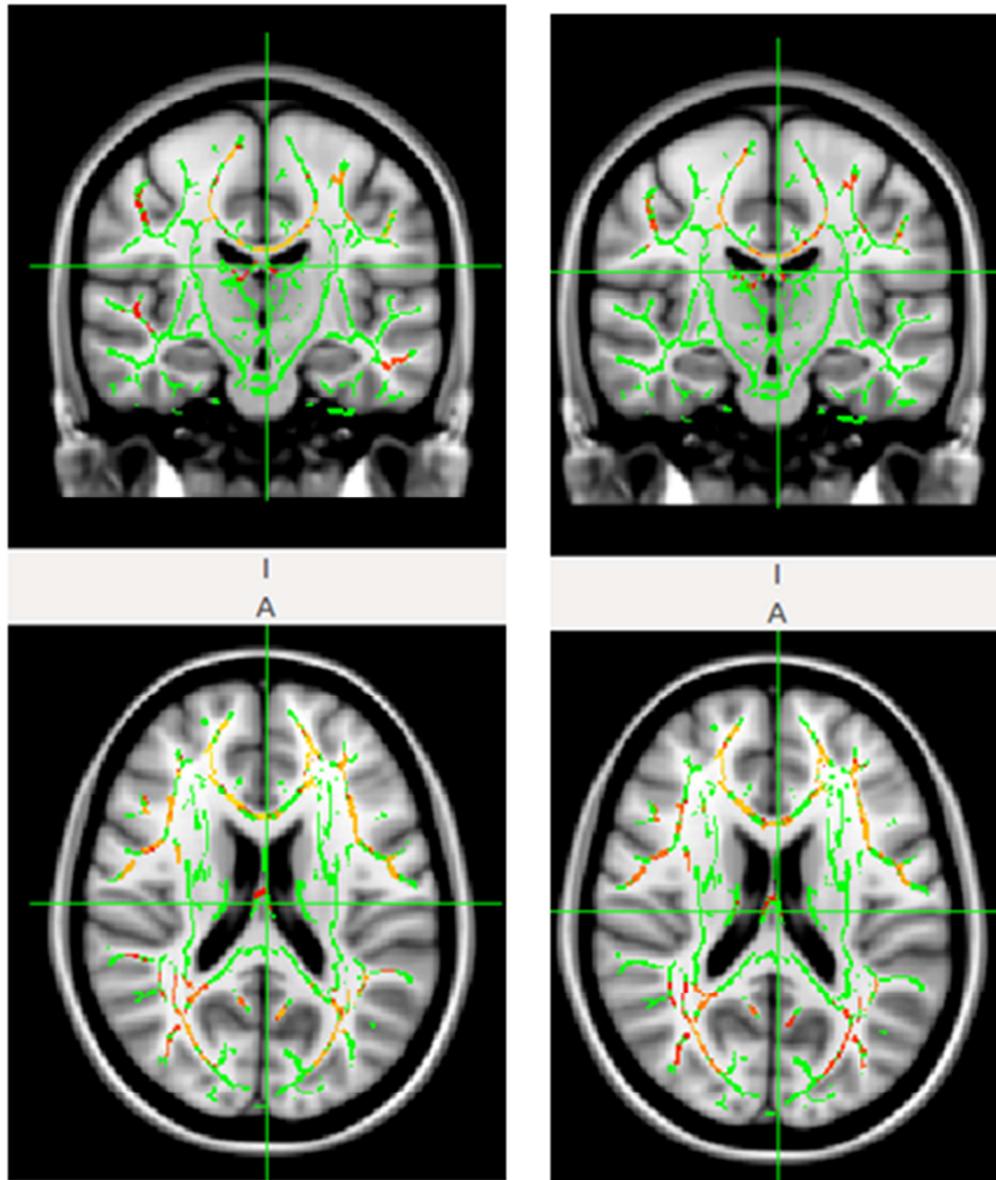


Figura 6.5: Diferencias encontradas en sin filtrar-ls (izquierda) y sin filtrar-wls (derecha).

En la Tabla 6.4.5 y la Figura 6.6 se presenta la comparativa entre los resultados seleccionados (algunos de los que más diferencias han encontrado) y el caso sin filtrar usando WLS. Como se puede ver en la Figura 6.6 el número de diferencias comunes (barra azul) es muy similar entre los estimadores de señal seleccionados.

Sin filtrar-WLS	LMMSE-WLS	LMMSE-LS	LPCA-WLS	AONLM-WLS
Voxels con diferencias en común	21895	22784	25304	22506
Voxels con diferencias distintas para cada filtro/estimador	5338 / 17094	4449 / 18740	1929 / 14973	4727 / 16038

Tabla 6.4.5: Comparación diferencias halladas de algunos resultados seleccionados con el método sin filtrar y WLS.

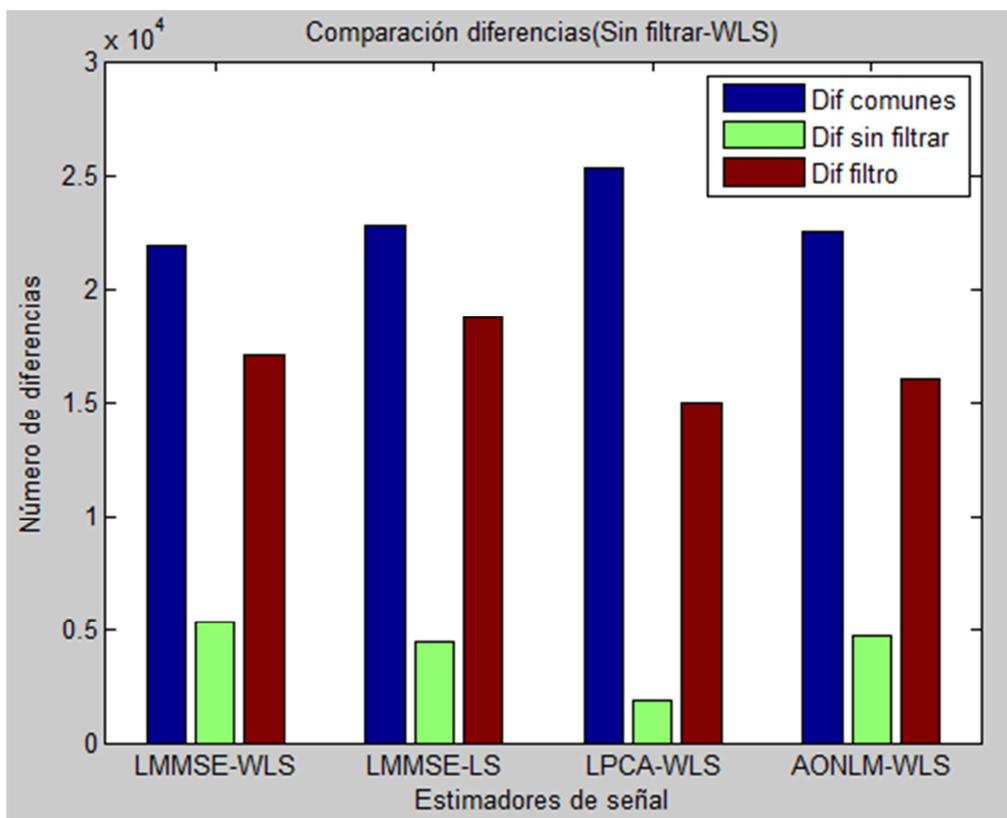


Figura 6.6: Comparación diferencias para los resultados sin filtrar con estimador WLS.

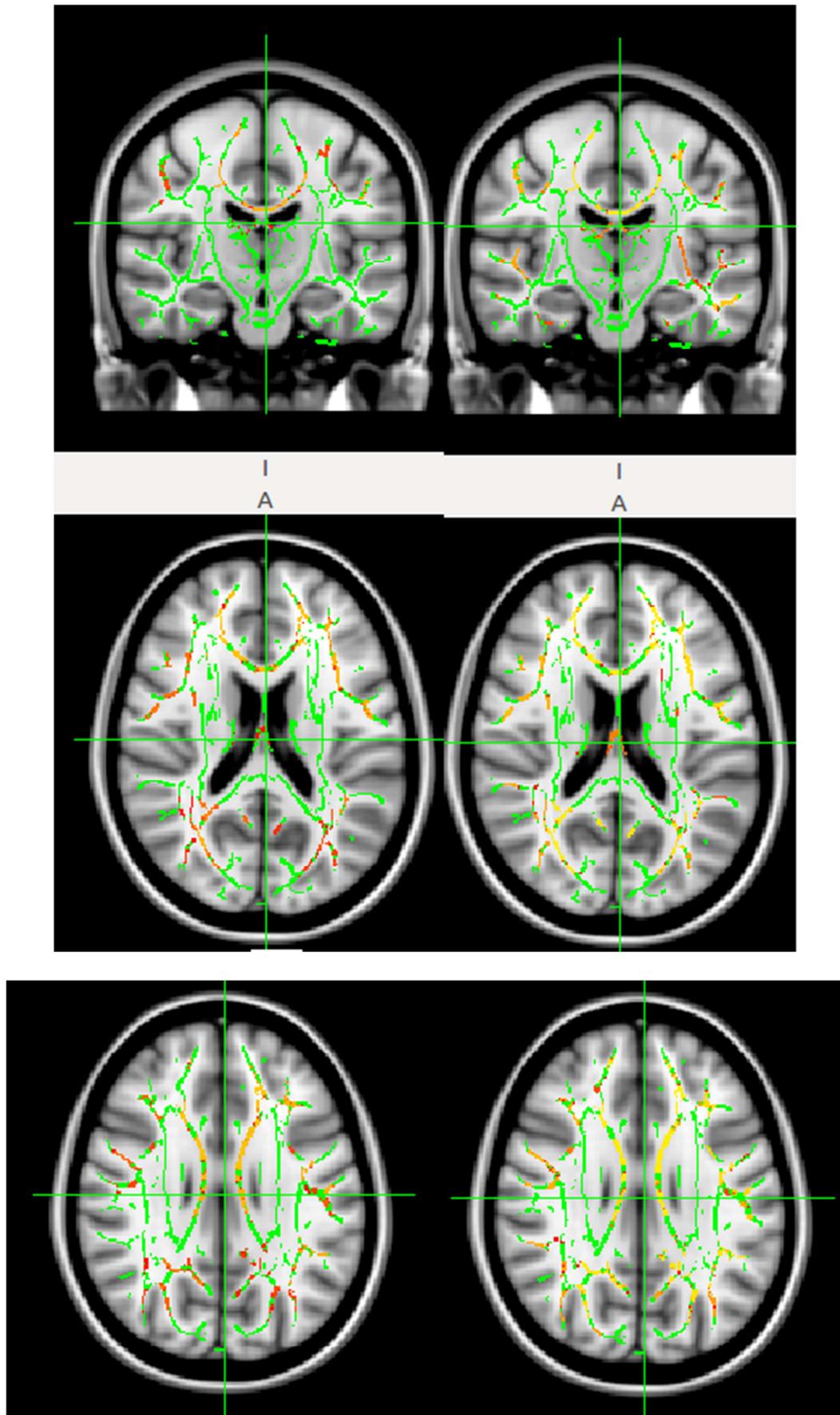


Figura 6.7: Comparación diferencias sin filtrar-WLS (izquierda) y LPCA-WLS (derecha).

Como se puede ver en la Figura 6.7 hay bastantes diferencias en común, pero el grado de diferencia no es el mismo. En el caso de sin filtrar se ve que en algunas zonas predomina el color rojo (diferencias con un *p-value* más cercano a 0), mientras que para LPCA son más suaves. Pero por otro lado se observa que hay más zonas con diferencias en LPCA, lo que ya se expuso en la Tabla 6.4.5. Es decir, se están encontrando más diferencias con LPCA que en el caso sin filtrar, pero dichas diferencias son menos intensas.

En la Figura 6.8 y la Tabla 6.4.6 se presenta la comparación de los métodos seleccionados con el estimador de señal LMMSE utilizando WLS. Como se puede ver, en la comparación con el mismo filtrado pero estimación de tensores LS, el número de diferencias encontradas en común es bastante más elevado que para la comparación con LPCA y AONLM. A pesar de encontrar muchas diferencias por igual, aún hay ciertas diferencias que pueden depender del estimador de tensores utilizado.

LMMSE-WLS	LMMSE-LS	LPCA-WLS	AONLM-WLS
Voxels con diferencias en común	35715	27742	26434
Voxels con diferencias distintas para cada filtro/estimador	3274 / 5809	11247 / 12535	12555 / 12110

Tabla 6.4.6: Comparación diferencias halladas de resultados seleccionados con LMMSE y WLS.

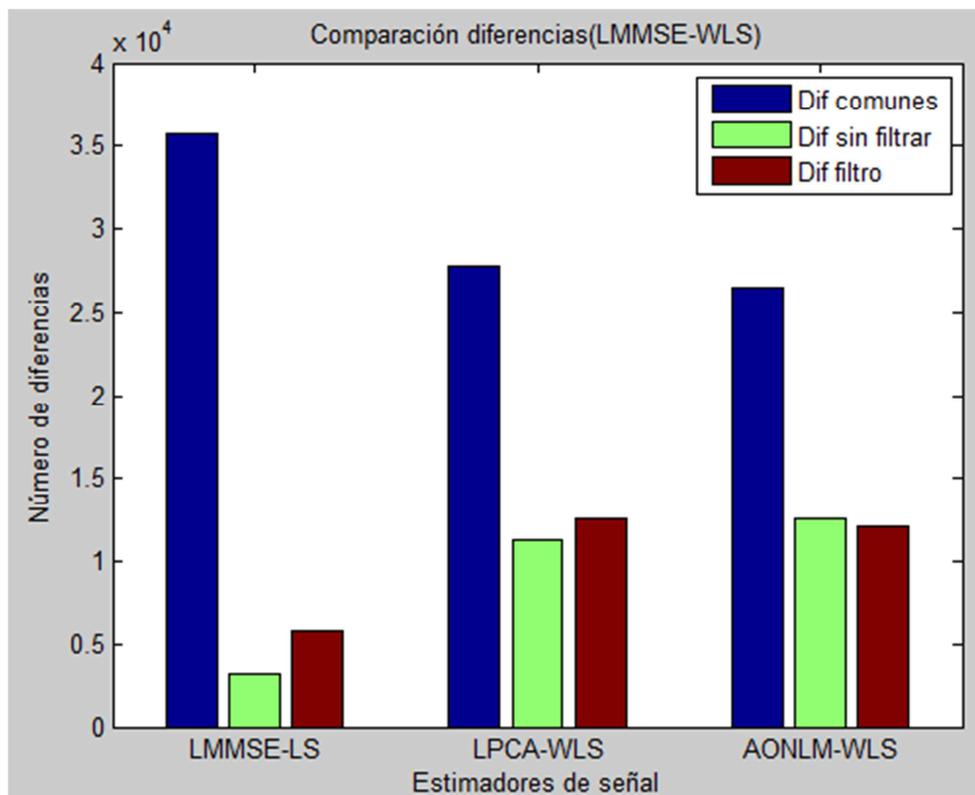


Figura 6.8: Comparación diferencias para los resultados de LMMSE con estimador WLS

De la Figura 6.8 se puede sacar en claro que tanto LMMSE con estimador de señal LS como WLS prácticamente obtienen los mismos resultados como se dijo anteriormente. Pero se pueden ver algunas zonas que son propias del caso en el que se usa el estimador LS y otras que son sólo del estimador WLS.

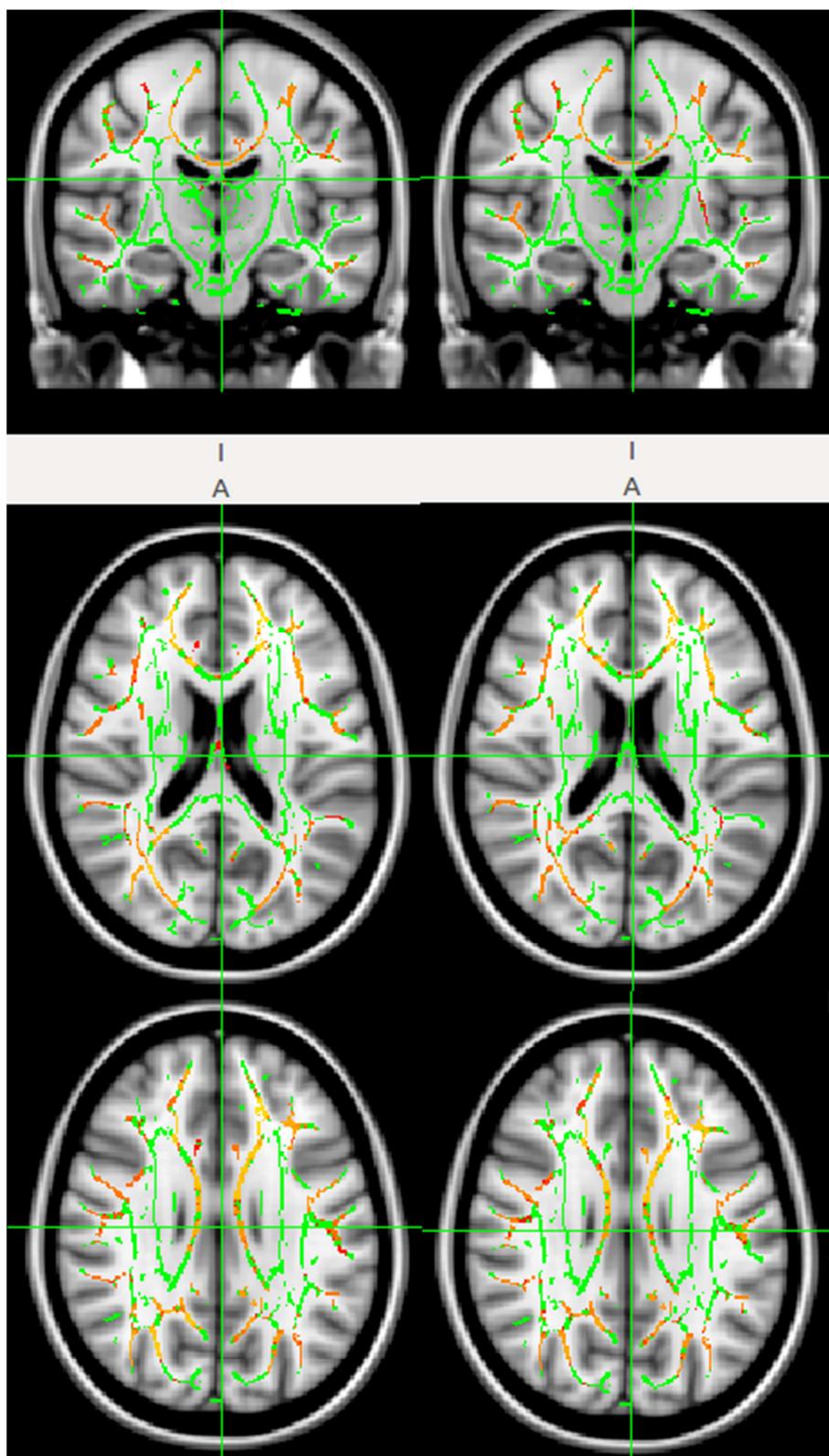


Figura 6.9: Comparación diferencias entre LMMSE-LS y LMMSE-WLS

Como se puede observar en la Figura 6.9 las diferencias son muy similares en cuanto a localización y a valor del *p-value*. No es raro dado que ambos son extractos del estimador de señal LMMSE. Pero a pesar de ser del mismo estimador de señal, hay algunas diferencias entre ambos propios de cada estimador de tensores. En la vista coronal es fácil apreciar varias zonas en las que no coinciden las diferencias.

En la Tabla 6.4.7 y la Figura 6.10 se presentan las comparaciones entre LPCA y AONLM usando WLS con LMMSE utilizando el estimador de tensores LS. En ambas comparaciones se puede ver que se consigue un elevado número de diferencias comunes y además un significativo número de diferencias propias de cada uno de los métodos de filtrado utilizados.

LMMSE-LS	LPCA-WLS	AONLM-WLS
Voxels con diferencias en común	28222	27086
Voxels con diferencias distintas para cada filtro/estimador	13302 / 12055	14438 / 11458

Tabla 6.4.7: Comparación diferencias halladas de los resultados seleccionados con LMMSE y LS.

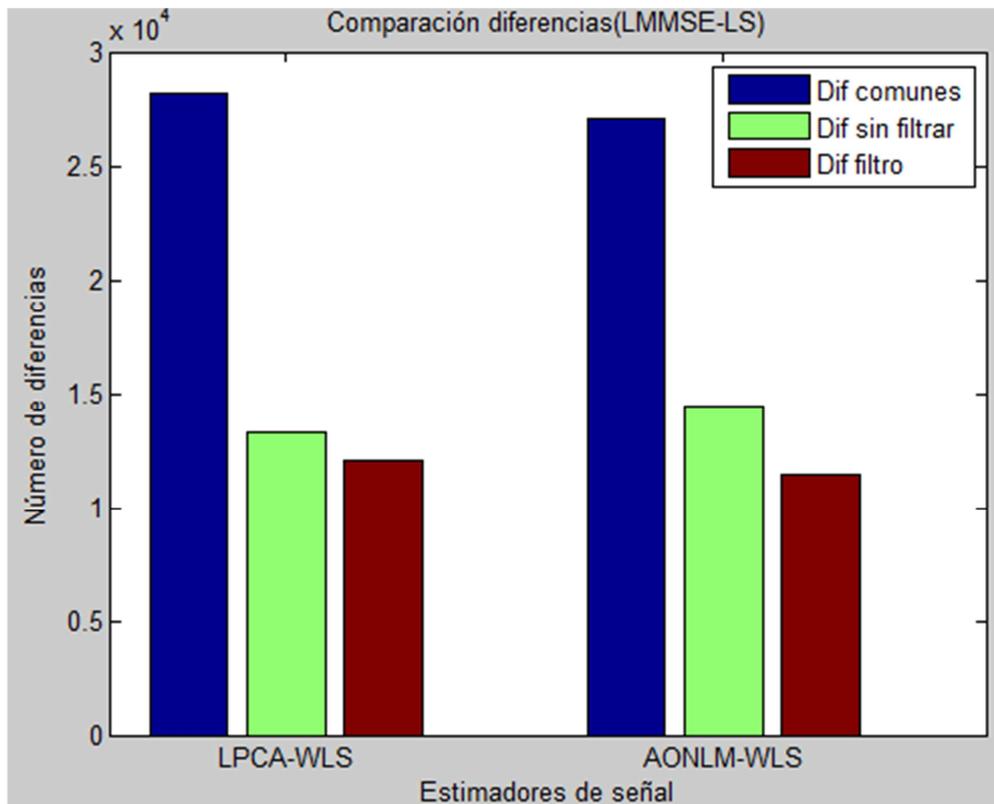


Figura 6.10: Comparación diferencias para los resultados de LMMSE con estimador LS

Al igual que en las comparaciones llevadas a cabo en la tabla anterior, en la Tabla 6.4.8 y Figura 6.11, el número de diferencias comunes entre AONLM y LPCA es elevado llegando casi a las 30000. Por otro lado, el número de diferencias encontradas solo por uno de los métodos es también importante, llegando a ser en torno a un tercio de las diferencias comunes.

LPCA-WLS	AONLM-WLS
Voxels con diferencias en común	29307
Voxels con diferencias distintas para cada filtro/estimador	10970 / 9237

Tabla 6.4.8: Comparación diferencias halladas de los resultados seleccionados con LPCA y WLS.

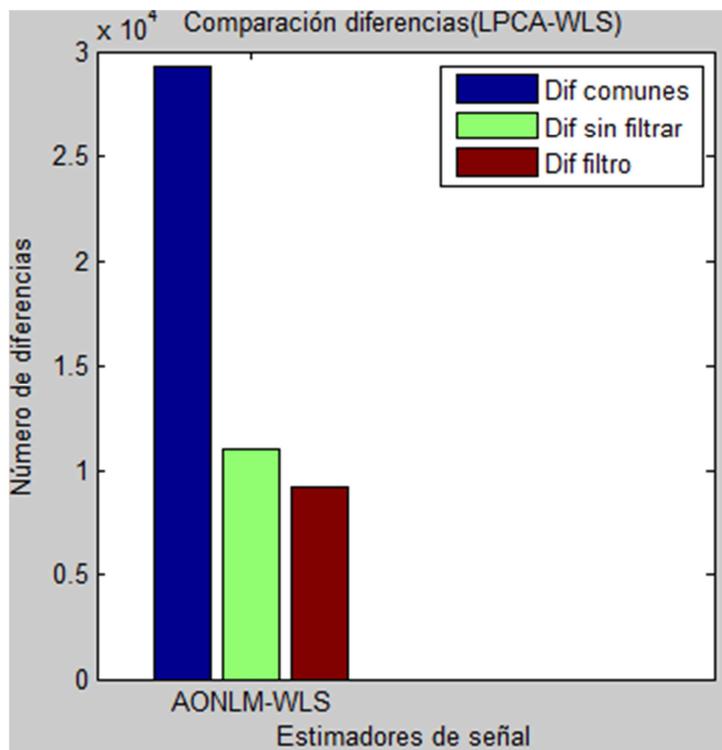


Figura 6.11: Comparación diferencias LPCA-AONLM con WLS

Por último en este apartado se presenta una comparación entre los métodos seleccionados y el caso sin filtrar haciendo uso del estimador de tensores LS, Figura 6.12 y Tabla 6.4.9. Si se comparan con los de la Tabla 6.4.5 se ve que prácticamente el número de diferencias halladas en común es muy similar, habiendo más en el caso de utilizar el estimador LS. Tiene lógica dado que con el estimador LS se encontraron más diferencias en el caso sin filtrar que utilizando WLS.

Por otro lado en la Figura 6.13 se presenta una comparativa visual entre los métodos que más diferencias han encontrado en común en esta Tabla 6.4.9, LPCA y sin filtrar. A pesar de tener un elevado número de diferencias en común, se observan bastantes zonas para el caso LPCA en las que se hayan diferencias y en el caso sin filtrar no. Además, en muchas de las diferencias comunes se observa que el grado de significación no es el mismo, siendo más significativo en el caso sin filtrar (más rojo).

Sin filtrar-LS	LMMSE-WLS	LMMSE-LS	LPCA-WLS	AONLM-WLS
Voxels con diferencias en común	23257	24297	26777	23520
Voxels con diferencias distintas para cada filtro/estimador	6506 / 15732	5466 / 17227	2986 / 13500	6243 / 15024

Tabla 6.4.9: Comparación diferencias halladas de los mejores resultados con método sin filtrar y LS.

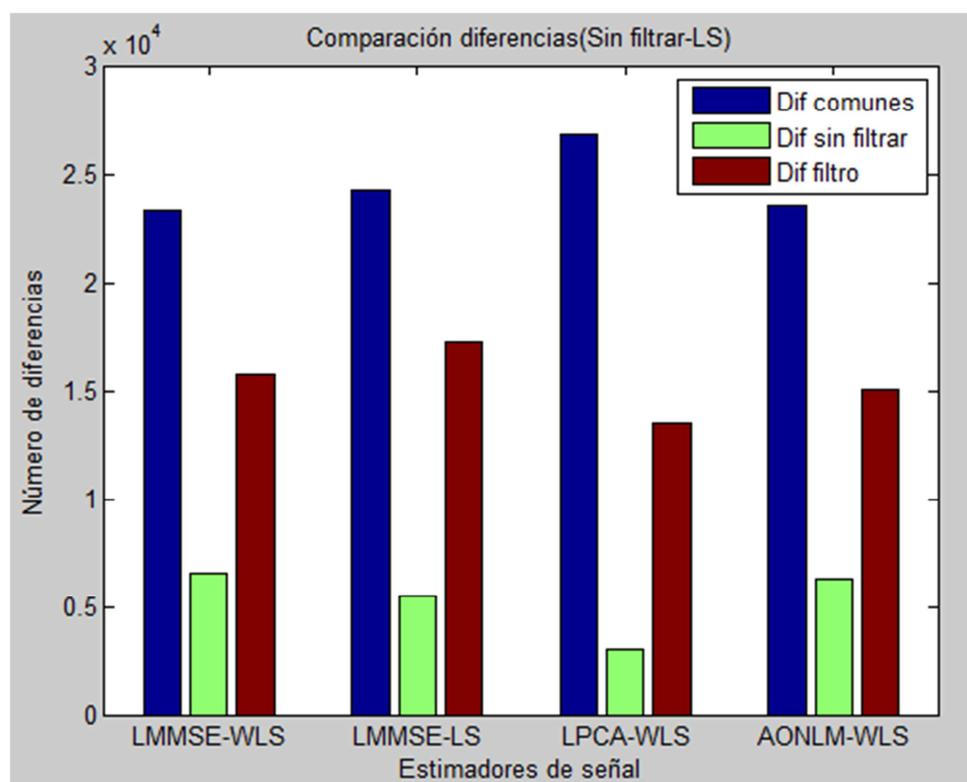


Figura 6.12: Comparación diferencias para resultados sin filtrar con LS

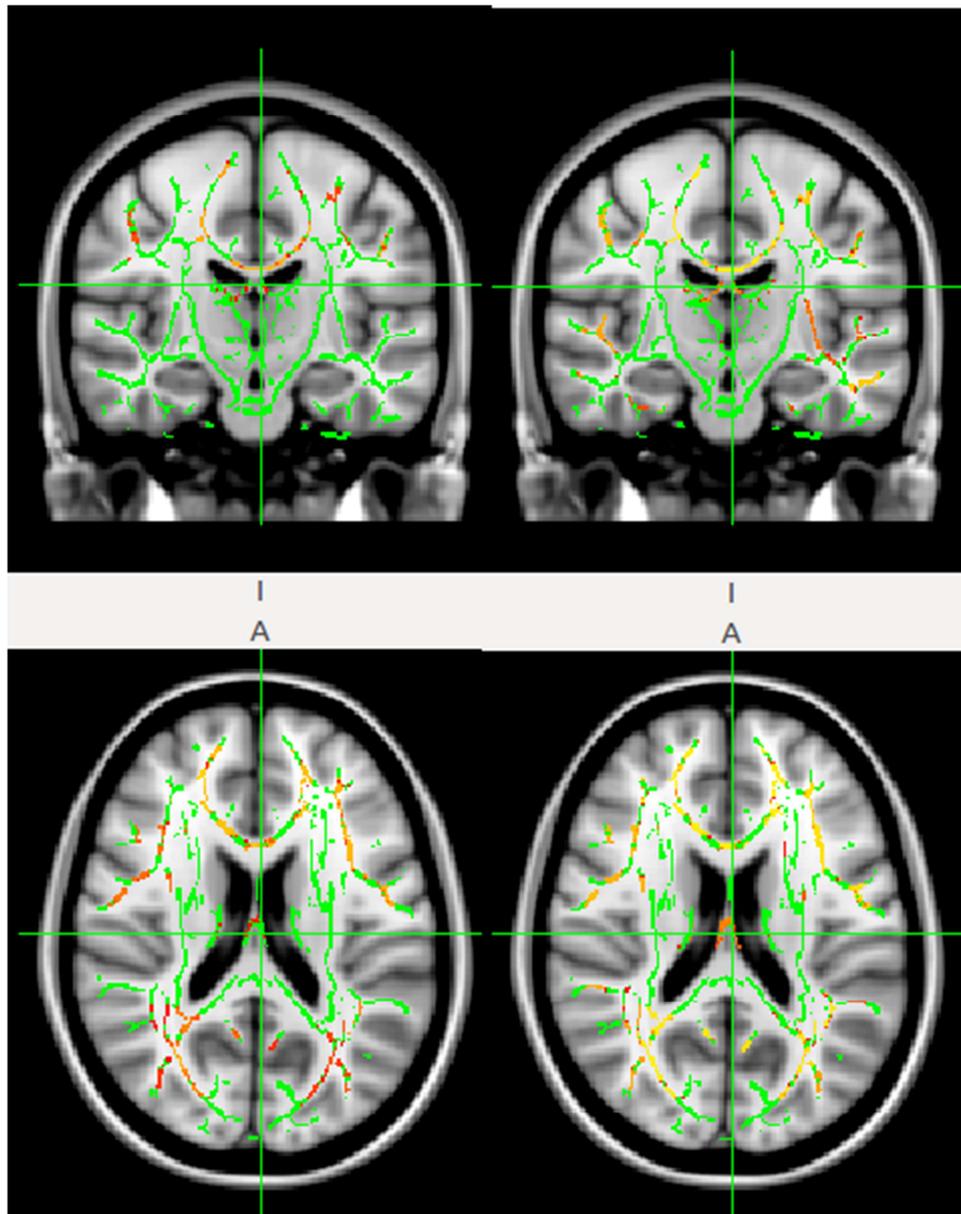


Figura 6.13: Comparación diferencias entre sin filtrar-LS (izquierda) y LPCA-WLS (derecha).

Si se observan los datos obtenidos de comparar las diferencias encontradas en cada filtrado con distinto estimador de tensores se observa, que no sólo tiene influencia el tipo de filtrado utilizado, sino que dependiendo del estimador se encuentra un número de diferencias distinto. Si además se analiza cuántas de esas diferencias son comunes a ambos estimadores, Apéndice A, se observa que un elevado número de diferencias son comunes a ambos estimadores. Pero dependiendo de si se ha utilizado LS o WLS se encuentran un determinado número de diferencias distintas en cada caso. Por lo tanto se observa que las estimaciones de tensores tienen una cierta influencia también en el proceso de estudio. Pero, a pesar de tener cierta influencia, no se puede determinar qué estimador ha sido el que mejor ha funcionado globalmente dado que para unos filtros se han obtenido mejores resultados con LS y en otros con WLS. Lo único que se puede afirmar es que el estimador utilizado en la mayoría de los métodos (filtro + estimador de tensores), que mayor número de diferencias han encontrado ha sido WLS a excepción de LMMSE, ver Tabla 6.4.1.

Por otra parte, si se comparan los resultados entre cada estimador de señal utilizado para un estimador de tensores dado, los resultados varían más. Si se visualizan globalmente los resultados mostrados en este apartado de la memoria o en el Apéndice B, se puede ver cómo las diferencias encontradas en común no son tantas como en el caso de comparar el mismo filtro con distinto estimador. Por lo que se puede deducir que el utilizar un filtro u otro, tiene una influencia muy directa sobre los resultados. No solo por el número que se encuentran, sino porque hay más disparidad en las zonas en las que se encuentran. Por ejemplo, Tabla B.14, se tienen entre LPCA y AONLM 27600 diferencias en común y luego 16407 diferencias que no son comunes entre ambos métodos. Es decir, que entre los dos métodos se habrían encontrado 44007 diferencias.

En caso de tener la necesidad en algún estudio de buscar el mayor número posible de diferencias con TBSS, se puede pensar en la posibilidad de utilizar conjuntamente los resultados de distintos filtrados. Las diferencias encontradas en común entre los métodos empleados se podrían tomar como seguras, dado que no podría decirse que son falsos positivos debido a que más de un método ha encontrado esas diferencias. En cuanto a las diferencias no comunes se podrían tomar como válidas dado que cada método es distinto y hace un tratamiento diferente de los datos, pudiendo ser más adecuado en unas zonas que en otras dependiendo de la intensidad de ruido existente.

Además, los resultados obtenidos con BM4D, no suponen una mejora respecto al caso sin filtrar, dado que los resultados obtenidos tanto con LS como con WLS, se encuentran entre los obtenidos sin filtrar (Tabla A.8). De hecho, si se observa la comparación entre BM4D y el caso sin filtrar, se aprecia que es uno de los métodos que más diferencias en común tiene con el método de no filtrado y menos diferencias no comunes con dicho método (Tabla B.2 y Tabla B.16). Cabe pensar que, por lo tanto, la estimación de señal realizada con este método ha sido bastante suave dado que no se diferencia apenas del caso sin filtrar. De hecho el número de regiones conexas con diferencias es muy similar para ambos métodos.

Finalmente queda claro que en función del filtrado utilizado los resultados que se obtienen pueden variar bastante, tanto para bien como para mal, por lo que hay que tener claro que parámetros se utilizan a la hora de realizar las estimaciones de señal, dado que como se ha demostrado al variar algunos parámetros, los resultados han empeorado notablemente en el caso de LMMSE mod, Joint LMMSE mod y UNLM mod.

6.5 Resultados para Anova y t-test

6.5.1 Introducción

Por último, como complemento a TBSS, se ha realizado una comparación de los valores medios de la FA, MD, RD y AD, sobre toda la sustancia blanca. Esta comparación es mucho menos sofisticada que la realizada con TBSS, pero puede ayudar

a obtener una mayor comprensión de qué está pasando y cómo actúan los filtros y los estimadores.

Para llevar a cabo estas comparaciones en primer lugar se aplica Anova de una vía dado que son más de dos grupos los que se están comparando y posteriormente se aplica t-test para las comparaciones dos a dos (A-B, A-C y B-C). Estos dos tests estadísticos requieren que los datos sigan una distribución gaussiana, por lo que previamente hay que corroborar con otros tests estadísticos que efectivamente los datos siguen dicha distribución. El test utilizado para tal fin es el test de Kolmogorov-Smirnof (hecho en Matlab con kstest).

Con Anova se analiza si el conjunto de datos disponible de los tres grupos de estudio corresponden a una única distribución gaussiana, o por el contrario hay diferencias entre los tres grupos. Para dicho test estadístico se consigue un p-value para todo el conjunto de datos a analizar, dicho p-value indica si se rechaza o no la hipótesis nula de que los datos provienen de la misma distribución. Para rechazar dicha hipótesis se toma como límite un $p - value < 0.05$. En caso de rechazarse la hipótesis nula se tiene que hay diferencias significativas entre las distribuciones de algunos grupos. Para saber qué grupos son los que presentan diferencias entre ellos se recurre a t-test. Con t-test se analizan los datos de dos en dos grupos, por lo tanto se ha aplicado tres veces para cubrir las combinaciones entre los grupos A-B, A-C y B-C. Al igual que con Anova se consigue un p-value que determina si se rechaza o no la hipótesis nula, y en este caso el límite para rechazarla es un $p - value < 0.05$. Se ha hecho uso de las funciones de Matlab `anova1` y `ttest2` para aplicar Anova de una vía y t-test respectivamente.

6.5.2 Resultados Anova de una vía

En las siguientes tablas se muestra el *p-value* obtenido tras aplicar el test estadístico Anova de una vía. En negrita se remarcan los resultados que rechazan la hipótesis nula con $p - value < 0.05$. Cabe destacar que se ha utilizado una máscara con $FA > 0.2$ a la hora de calcular los valores medios con el fin de hacer uso solo de la sustancia blanca. Dicha máscara ha sido calculada para cada uno de los sujetos en los casos sin filtrar utilizando LS y WLS. Posteriormente esa máscara ha sido utilizada para los cálculos de MD, RD y AD.

FA	Anova (LS)	Anova (WLS)
Sin filtrar	0.590491	0.458674
LMMSE	0.208004	0.182498
LMMSE mod	0.677858	0.701504
Joint	0.513837	0.432792
Joint mod	0.925407	0.902884
UNLM	0.657056	0.685932
UNLM mod	0.873079	0.862870
BM4D	0.487246	0.365112
LPCA	0.000408	0.000243
AONLM	0.002221	0.001730

Tabla 6.5.1: *p-values* obtenidos con Anova de una vía aplicado a la FA media.

En la Tabla 6.5.1 se puede observar que para la FA solo se rechaza la hipótesis nula para AONLM y LPCA. Para los casos en los que se modificaron los parámetros se ve como claramente el *p-value* aumenta desproporcionadamente respecto al resto de los casos. Tras ver que para TBSS son los que menos diferencias han hallado, se puede decir que no son concluyentes para estos casos dado que pueden haber eliminado diferencias, y por tanto es más difícil rechazar la hipótesis nula. Además comparar la FA media es menos sensible que la comparación que se lleva a cabo en TBSS.

MD	Anova (LS)	Anova (WLS)
Sin filtrar	0.000334	0.000242
LMMSE	0.001048	0.000690
LMMSE mod	0.001362	0.000915
Joint	0.000905	0.000624
Joint mod	0.000754	0.000555
UNLM	0.001202	0.000812
UNLM mod	0.000966	0.000682
BM4D	0.000898	0.000660
LPCA	0.001353	0.000839
AONLM	0.001133	0.000696

Tabla 6.5.2: *p-values* obtenidos con Anova de una vía aplicado a la MD media

AD	Anova (LS)	Anova (WLS)
Sin filtrar	0.000267	0.000213
LMMSE	0.001016	0.000702
LMMSE mod	0.001234	0.000864
Joint	0.000686	0.000535
Joint mod	0.000473	0.000449
UNLM	0.001577	0.001146
UNLM mod	0.001132	0.000861
BM4D	0.001690	0.001269
LPCA	0.002688	0.001664
AONLM	0.001508	0.000951

Tabla 6.5.3: *p-values* obtenidos con Anova de una vía aplicado a la AD media

RD	Anova (LS)	Anova (WLS)
Sin filtrar	0.000342	0.000233
LMMSE	0.000994	0.000644
LMMSE mod	0.001584	0.001032
Joint	0.001106	0.000700
Joint mod	0.001220	0.000760
UNLM	0.001081	0.000676
UNLM mod	0.000933	0.000609
BM4D	0.000762	0.000514
LPCA	0.000938	0.000575
AONLM	0.000970	0.000584

Tabla 6.5.4: *p*-values obtenidos con Anova de una vía aplicado a la RD media

Al contrario que para la FA, para MD, RD y AD sí se rechaza en todo momento la hipótesis nula para cada método con Anova (Tabla 6.5.2, Tabla 6.5.3, Tabla 6.5.4), por lo que se están encontrando diferencias significativas al menos entre dos grupos. Con t-test se verá a continuación qué grupos son los que presentan ciertas diferencias. Además cabe destacar que el *p-value* obtenido es en todo momento mucho menor que el límite 0.05.

6.5.3 Resultados t-test

En las siguientes tablas se muestra el *p-value* obtenido tras aplicar el test estadístico t-test. En negrita se remarcan los resultados que rechazan la hipótesis nula con *p-value* < 0.05.

FA	A-B (LS)	A-C (LS)	B-C (LS)	A-B (WLS)	A-C (WLS)	B-C (WLS)
Sin filtrar	0.418423	0.335767	0.868687	0.359953	0.236652	0.803764
LMMSE	0.319307	0.094449	0.546331	0.312734	0.081451	0.521725
LMMSE mod	0.356739	0.492230	0.855692	0.373774	0.525085	0.836304
Joint	0.612780	0.287988	0.629148	0.562067	0.232277	0.594587
Joint mod	0.704834	0.737817	0.997227	0.652195	0.707155	0.979907
UNLM	0.406264	0.413802	0.954973	0.399649	0.453466	0.989948
UNLM mod	0.464885	0.791754	0.793734	0.450449	0.871607	0.718836
BM4D	0.387159	0.256816	0.792412	0.337215	0.176459	0.725817
LPCA	0.080976	0.000216	0.082674	0.075793	0.000124	0.072674
AONLM	0.104534	0.001043	0.144355	0.093407	0.000775	0.142958

Tabla 6.5.5: *p*-values obtenidos con t-test aplicado a la FA media

MD	A-B (LS)	A-C (LS)	B-C (LS)	A-B (WLS)	A-C (WLS)	B-C (WLS)
Sin filtrar	0.139970	0.000144	0.062564	0.156164	0.000108	0.050312
LMMSE	0.133740	0.000386	0.107357	0.144792	0.000260	0.085586
LMMSE mod	0.293257	0.000587	0.064756	0.296595	0.000407	0.052718
Joint	0.123988	0.000344	0.104190	0.138674	0.000245	0.083257
Joint mod	0.130871	0.000325	0.089296	0.139878	0.000244	0.075965
UNLM	0.138263	0.000493	0.105149	0.144119	0.000343	0.087606
UNLM mod	0.152200	0.000398	0.091106	0.160050	0.000290	0.076428
BM4D	0.131713	0.000397	0.094348	0.141712	0.000301	0.079587
LPCA	0.141998	0.000556	0.108568	0.159335	0.000357	0.083136
AONLM	0.161700	0.000481	0.092574	0.173762	0.000304	0.072254

Tabla 6.5.6: *p*-values obtenidos con t-test aplicado a la MD media

AD	A-B (LS)	A-C (LS)	B-C (LS)	A-B (WLS)	A-C (WLS)	B-C (WLS)
Sin filtrar	0.147846	0.000119	0.054642	0.169704	0.000100	0.044225
LMMSE	0.162528	0.000390	0.091701	0.177105	0.000281	0.072462
LMMSE mod	0.366024	0.000586	0.048139	0.367874	0.000431	0.049308
Joint	0.145047	0.000262	0.084976	0.164045	0.000216	0.068745
Joint mod	0.148847	0.000203	0.068941	0.168054	0.000201	0.061029
UNLM	0.192708	0.000726	0.091912	0.205240	0.000554	0.076376
UNLM mod	0.196117	0.000516	0.080125	0.210962	0.000414	0.067166
BM4D	0.178743	0.000856	0.095247	0.193694	0.000666	0.080371
LPCA	0.187181	0.001116	0.120103	0.210326	0.000726	0.089743
AONLM	0.193804	0.000646	0.092021	0.210533	0.000428	0.070551

Tabla 6.5.7: *p*-values obtenidos con t-test aplicado a la AD media

RD	A-B (LS)	A-C (LS)	B-C (LS)	A-B (WLS)	A-C (WLS)	B-C (WLS)
Sin filtrar	0.128321	0.000151	0.066098	0.140875	0.000105	0.053310
LMMSE	0.114544	0.000368	0.114058	0.123539	0.000240	0.092446
LMMSE mod	0.247630	0.000672	0.080251	0.250996	0.000444	0.065731
Joint	0.111628	0.000441	0.114690	0.122804	0.000283	0.092023
Joint mod	0.118576	0.000538	0.110052	0.119190	0.000334	0.093268
UNLM	0.105623	0.000418	0.119192	0.106963	0.000263	0.100101
UNLM mod	0.120060	0.000365	0.104700	0.121902	0.000239	0.088914
BM4D	0.097798	0.000325	0.104938	0.103345	0.000220	0.088871
LPCA	0.119578	0.000384	0.103906	0.133356	0.000241	0.080652
AONLM	0.132054	0.000405	0.098643	0.141297	0.000247	0.077975

Tabla 6.5.8: *p*-values obtenidos con t-test aplicado a la RD media

Observando los *p*-values de las tablas mostradas para Anova y t-test de la presente memoria, se ve que, para las comparaciones con t-test de los grupos A-B, en ningún caso se aproximan al valor límite de 0.05. Para la comparación A-C se rechaza

en todo momento la hipótesis nula para MD, AD y RD con un *p-value* mucho menor que el límite como se puede ver en las tablas correspondientes a t-test. Además, para la comparación B-C, los *p-values* obtenidos se aproximan bastante a 0.05 siendo inferior en algunos casos como en la medida AD para LMMSE mod y el caso sin filtrar usando WLS. De estos resultados se puede deducir que en la comparación B-C se está más cerca de encontrar alguna diferencia en la sustancia blanca que para la comparación A-B.

Los resultados aquí representados podrían variar si la máscara que se hubiese utilizado hubiese sido obtenida a partir de la FA de alguno de los métodos filtrados en vez de con el caso sin filtrar. Es decir, en este caso se ha utilizado como máscara de la sustancia blanca la obtenida con el caso sin filtrar, por lo que dicha máscara podría tener variaciones en función de a partir de qué método se obtuviese.

7.

Conclusiones y líneas de estudio futuras

7.1 Conclusiones

En este Proyecto de Fin de Carrera se ha realizado un análisis sobre la influencia del filtrado y del método de estimación de los tensores en un estudio grupal de la sustancia blanca del cerebro. El objetivo fundamental de este proyecto era analizar la influencia que ejerce el filtrado/estimación en el estudio de la sustancia blanca. Para ello se han escogido diferentes estimadores de señal con el fin de conseguir la mejor adecuación posible de los datos de partida. De esta forma se pretendía determinar si la diferencia entre realizar el estudio con los DWIs filtrados y no filtrados era significativa. A su vez se ha realizado un estudio de la influencia que puede tener el método de estimación de tensores empleado (LS y WLS).

Como técnica para el estudio grupal de la sustancia blanca se escogió TBSS haciendo uso de la FA, por lo que fue necesaria una etapa de documentación a cerca de esta técnica así como de DTI y las medidas escalares derivadas de los tensores. Una vez completada la fase de documentación, se procedió a elegir los métodos de estimación de señal que se iban a emplear así como de los métodos de estimación de tensores. Después de tener seleccionados los métodos a emplear en cada etapa necesaria en este estudio, se procedió a la realización práctica.

El procedimiento seguido durante este proyecto es el que ha sido explicado a lo largo de los capítulos anteriores de la presente memoria. Y, cabe destacar que, tanto la etapa de filtrado como la de análisis de la sustancia blanca del cerebro han sido muy lentas en cuanto a tiempo de procesamiento en los servidores del LPI (algunas estimaciones han llegado a consumir varios días hasta estar terminadas), por lo que se fueron realizando algunos de ellos en paralelo con el fin de obtener los resultados en el menor tiempo posible. Hay que tener en cuenta que se han realizado veinte análisis distintos de sustancia blanca, lo que supone un elevado tiempo de ejecución. Y en el caso de surgir algún fallo en alguna de las etapas del estudio, el coste del tiempo empleado es realmente importante.

Una vez terminado el análisis de la sustancia blanca mediante TBSS y FA para cada una de las combinaciones de filtro y estimador de tensores se pasó a realizar una contraposición de los resultados obtenidos con cada uno de ellos y en particular con el caso en el que no se aplicó ninguna estimación de señal. En este punto se esperaba obtener una mejora con el filtrado, y dicha mejora se ha visto reflejada en un mayor número de diferencias significativas entre los grupos A-C en bastantes de los métodos

empleados como se vio en el capítulo 6, es decir, empleando filtrado en el estudio se puede conseguir una mayor diferenciación entre grupos. En cambio, dicha mejora filtrando no ha sido suficiente para encontrar diferencias entre los grupos A-B o B-C. Además, la mejora experimentada entre los grupos A-C depende del método empleado, por lo que se considera que no es indiferente el tipo de filtro que se utilice. Como se ha podido ver en los resultados obtenidos los filtrados que mejor han funcionado han sido LMMSE, LPCA y AONLM.

En el caso de qué estimador de tensores utilizar se ha detectado que también existen ciertas diferencias, no son tan amplias como en el caso de los estimadores de señal, pero existen. No se puede llegar a una conclusión del sentido de estas diferencias dado que dependiendo del filtrado que se había utilizado previamente se han encontrado en unos casos más diferencias significativas con LS y en otros casos con WLS.

Como último análisis en este proyecto se decidió aplicar los tests estadísticos de Anova de una vía y ttest a los valores medios de la FA, MD, AD y RD de los sujetos para cada uno de los métodos. Con dichos test se ha comprobado para MD, AD y RD que existen diferencias claras entre los grupos A-C indiferentemente de si se filtra o no. Y que para algunos casos de comparación entre B-C sí se encuentran diferencias, o se está cerca de rechazar la hipótesis nula. Para el caso de la FA es más complejo dado que sólo en dos de los métodos empleados se corroboran las diferencias entre A y C, dichos métodos son dos de los que mejor han funcionado con TBSS (LPCA y AONLM) por lo que queda clara la superioridad de estos dos métodos respecto al resto. Hay que destacar que la comparación de los valores medios de la sustancia blanca es menos sensible que la que se obtiene con TBSS dado que se realiza un análisis voxel a voxel.

7.2 Líneas Futuras

Son varias las líneas de estudio futuras que se pueden plantear a partir de lo visto en este proyecto y teniendo en cuenta las mejoras que puede suponer el realizar un estudio completo acerca del filtrado en estudios grupales. La primera sería realizar el estudio haciendo uso de los estimadores de señal bajo las mismas condiciones como puede ser todos implementados en el mismo software y haciendo uso del mismo formato (Nifti o NHDR, por ejemplo) para los datos. Esto simplificaría el estudio y no habría posibles variaciones en los cambios de formato.

Dado que algunos estimadores de señal y algunos estimadores de tensores están implementados en diferentes programas, sería interesante realizar una comparativa de los resultados obtenidos utilizando cada método en un programa distinto. A pesar de ser teóricamente iguales, puede haber diferencias sustanciales en la implementación que mejoren el tiempo de ejecución o incluso los resultados obtenidos.

Debido a que con los tests estadísticos se ha apreciado que para la comparación B-C se está cerca de rechazar la hipótesis nula, e incluso en algún caso se rechaza; se plantea la posibilidad de realizar el mismo estudio llevado a cabo en este proyecto con TBSS pero haciendo uso de MD, AD y RD en vez de basarse en las FAs de los sujetos.

Otra vía a explotar puede ser realizar un estudio exhaustivo de los parámetros de cada filtro con el fin de optimizar la estimación de la señal en cada caso y de esta forma obtener los mejores resultados posibles en el análisis de la sustancia blanca.

Otra opción interesante sería incluir más estimadores de señal al estudio con el fin de realizar un estudio más amplio. El problema en este caso sería el aumento desmesurado del tiempo necesario para realizarlo.

Por último sería interesante también añadir más tipos de estimación de tensores, como NLS (*Nonlinear Least Squares*), estimadores variacionales, o diferentes versiones de WLS (WLS es algo complicado porque hay que realizar una estimación que no es sencilla, y hay diversas maneras de abordar ese problema).

Referencias

- [1] J. Matiello, D. LeBihan P. J. Basser, "MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging," *Biophysical Journal*, pp. 66(1):259-267, 1994.
- [2] C-F. Westin L. J. O'Donnell, "An introduction to diffusion tensor image analysis," *Neurosurg Clin N Am*, pp. 22(2):185-196, 2011.
- [3] Matlab. [Online]. <http://www.mathworks.es/>
- [4] 3D Slicer. [Online]. www.slicer.org
- [5] FSL. [Online]. <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>
- [6] Putty. [Online]. www.putty.org
- [7] Xming. [Online]. <http://www.straightrunning.com/XmingNotes/>
- [8] E. Breton D. LeBihan, "Imagerie de diffusion in-vivo par résonance," *C R Acad Sci*, pp. 301:1109-1112, 1985.
- [9] W. Hanicke, J. Frahm K. Merboldt, "Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes," *Journal of Magnetic Resonance*, pp. 64:479-486, 1985.
- [10] M. C. Bushell D. G. Taylor, "The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique," *Physics in Medicine and Biology*, pp. 30(4):345-349, 1985.
- [11] E. Hanh, "Spin echoes," *Phys Rev*, pp. 80:580-594, 1950.
- [12] H.C. Torrey, "Bloch equations with diffusion terms," *Phys Rev*, pp. 104:563-565, 1956.
- [13] J. Tanner E. Stejskal, "Spin diffusion measurements: spin echoes in presence of a time-dependet field gradient," *J Chem Phys*, pp. 42:288-292, 1965.
- [14] Y. Cohen, J. Kucharczyk, J Mintorovitch, H. S. Asgari, M. F. Wendland, J.Tsuruda, D. Norman M.E. Moseley, "Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system," *Radiology*, pp. 176(2):439-445, 1990.
- [15] J. A. Brunberg, J. G. Pipe T. L. Chenevert, "Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR technique in vivo," *Radiology*, pp. 177(2):401-405, 1990.
- [16] P. B. Barker S. Mori, "Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications," *The Anatomical Record*, pp. 257(3):102-109, 1999.
- [17] A. Einstein, "Investigations on the theory of the brownian movement," *Dover*, 1905.
- [18] P. Hagmann et al., "Understanding Diffusion MR imaging techniques: From scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond," *RadioGraphics*, pp. 205-224, 2006.
- [19] C. Beaulieu, "The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system: a technical review," *NMR Biomed*, pp. 15(7-8):435-455, 2002.
- [20] S.E. Maier, H. Mamata, A. Nabavi, F.A. Jolesz, R. Kikinis C.F. Westin, "Processing and visualization for diffusion tensor MRI," *Medical Image Analysis*, pp. 6(2):93-108, 2002.
- [21] P. Ellen Grant, R. Gilberto Gonzalez P. W. Schaefer, "Diffusion-weighted MR

- Imaging of the Brain," *Radiology*, pp. 217(2):331-345, 2000.
- [22] J.F. Mangin, C. Poupon D. LeBihan, "Diffusion tensor imaging: concepts and applications," *J Magn Reson Imaging*, pp. 13:534-546, 2001.
- [23] D.S. Tuch, "Q-ball imaging," *Magnetic Resonance in Medicine*, pp. 52(6):1358-1372, 2004.
- [24] T. Reese, D. Tuch V. Wedeen, "Mapping fiber orientation spectra in cerebral white matter with Fourier-transform diffusion MR," *International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, pp. 8:82, 2000.
- [25] S. Aja-Fernández, C.F. Westin A. Tristán-Vega, "On the Blurring of the Funk-Radon Transform in Q-Ball Imaging," *NeuroImage*, pp. 12:415-422, 2009.
- [26] J. P. Thiran, L. Jonasson P. Hagmann, "DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection," *NeuroImage*, pp. 19(3):545-554, 2003.
- [27] D. Jones M. Horsfield, "Application of diffusion weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases," *NMR Biomed*, pp. 15(7-8):570-577, 2002.
- [28] J. Helpert K. Lim, "Neuropsychiatric applications of DTI-A review," *NMR Biomed*, pp. 15(7-8):587-593, 2002.
- [29] M. Moseley, "Diffusion tensor imaging and aging-A review," *NMR Biomed*, pp. 15(7-8):553-560, 2002.
- [30] K. Friston J. Ashburner, "Voxel-based morphometry-The methods," *NeuroImage*, pp. 11(6):805-821, 2000.
- [31] M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. E. Nichols, C. E. Mackay, K. E. Watkins, O. Cicarelli, M. Zaheer Cader, P. M. Matthews, T. E.J. Behrens S. M. Smith, "Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data," *NeuroImage*, pp. 31(4):1487-1505, 2006.
- [32] Y. He, L. Concha, C. Lebel, D. W. Gross, A. C. Evans, C. Beaulieu G. Gong, "Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography," *Cerebral Cortex*, pp. 19(3):524-536, 2009.
- [33] J. Zhang, K. Oishi, A.V. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, P. Rosa-Nieto, G.B. Pike, A. Evans, A.W. Toga, R. Woods, J.C. Mazziotta, M.I. Miller, P.C.M. van Zijl, S. Mori Y. Zhang, "Atlas-guided tract reconstruction for automated and comprehensive examination of the white matter anatomy," *NeuroImage*, pp. 52(4):1289-1301, 2010.
- [34] C.F. Westin, C. Alberola-López R. de Luis-García, "Geometrical constraints for robust tractography selection," *NeuroImage*, pp. 81(1):26-48, 2013.
- [35] W.E.L. Grimson, C.F. Westin X. Wang, "Tractography segmentation using a hierarchical Dirichlet processes mixture model," *NeuroImage*, pp. 54(1):290-302, 2011.
- [36] C. Lenglet, R. Deriche, J. Ruiz-Alzola C.A. Castaño-Moraga, "A Riemannian approach to anisotropic filtering of tensor fields," *Signal Processing*, pp. 87:263-276, 2007.
- [37] M. Zérai M. Moakher, "The Riemannian geometry of the space of positive-definite matrices and its application to the regularization of positive-definite matrix-valued data," *Mathematical Imaging and Vision*, pp. 40:171-187, 2011.
- [38] R. Deriche D. Tschumperlé, "Diffusion Tensor Regularization with Constraints Preservation," *IEEE International Conference on Computer Vision and Pattern*

- Recognition*, pp. 1:948-953, 2001.
- [39] B.C. Vemuri, R. Deriche M. Liu, "A robust variational approach for simultaneous smoothing and estimation of DTI," *NeuroImage*, pp. 67:33-41, 2013.
- [40] R. M. Henkelman, "Measurement of signal intensities in the presence of noise in MR images," *Med Phys*, pp. 12(2):232-233, 1985.
- [41] M. Niethammer, M. Kubicki, M. Shenton, and C.-F. Westin S. Aja-Fernández, "Restoration of DWI data using a Rician LMMSE estimator," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, pp. 27(10):1389-1403, 2008.
- [42] C. Pierpaoli P. Basser, "Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI," *J. Magn. Reson*, pp. 111(3):209-219, 1996.
- [43] S. Aja-Fernández A. Tristán-Vega, "Joint LMMSE estimation of DWI data for DTI processing," *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pp. 11:27-34, 2008.
- [44] S. Aja-Fernández A. Tristán-Vega, "DWI filtering using joint information for DTI and HARDI," *Medical Image Analysis*, pp. 14:205-218, 2010.
- [45] J. Carbonell-Caballero, J.J. Lull, G. GarcíaMartí, L. Martí-Bonmartí, M. Robles J. V. Manjón, "MRI denoising using Non-Local Means," *Medical Image Analysis*, pp. 12:514-523, 2008.
- [46] A. Foi, "Noise Estimation and Removal in MR Imagin: the Variance-Stabilization Approach," *IEEE Int. Sym. Biomedical Imaging*, pp. 1809-1814, 2011.
- [47] V. Katkovnik, K. Egiazarian, A. Foi M. Maggioni, "A Nonlocal Transform-Domain Filter for Volumetric Data Denoising and Reconstruction," *IEEE Trans. Image Process*, pp. 119-133, 2013.
- [48] T. W. Parks D. Muresan, "Adaptative principal components and image denoising," *ICIP03*, pp. 1:101-104, 2003.
- [49] J. Du M. Bydder, "Noise reduction in multiple-echo data sets using singular value decomposition," *Magn Reson Imaging*, pp. 24(7):849-856, 2003.
- [50] P. Coupé, L. Concha, A. Buades, D.L. Collins J.V. Manjón, "Diffusion Weighted Image Denoising Using Overcomplete Local PCA," *PLoS ONE*, p. 8(9), 2013.
- [51] P. Coupé, L. Martí-Bonmatí, D. L. Collins, M. Robles J. V. Manjón, "Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, pp. 31(1):192-203, 2010.
- [52] B. Coll, J.M. Morel A. Buades, "Nonlocal Image and Movie Denoising," *International Journal Of Computer Vision*, pp. 76:123-139, 2008.
- [53] X. Pennec, V. Arsigny, N. Ayache. P. Fillard, "Clinical DT-MRI estimation, smoothing, and fiber tracking with log-euclidean metrics.," *IEEE Trans. Med. Imaging*, pp. 26(11):1472-1482, 2007.
- [54] A. Pea, D.K. Menon, T.A. Carpenter, J.D. Pickard, E.T. Bullmore R. Salvador, "Formal characterization and extension of the linearized diffusion tensor model," *Human Brain Mapping*, pp. 24(2):144-155, 2005.
- [55] S. Aja-Fernández, C-F. Westin A. Tristán-Vega, "Least Squares for diffusion tensor estimation revisited: Propagation of uncertainty with Rician and non-Rician signals," *NeuroImage*, pp. 59(4):4032-4043, 2012.
- [56] S. Kay, *Fundamentals of Statistical Signal Pocesing. Estimation Theory*. Upper Saddle River, New Jersey, USA: Prentice-Hall, 1993.

- [57] S. Aja-Fernandez. (2008, Octubre) [Online].
<http://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/36769-noise-estimators-for-mri-data-toolbox>
- [58] H. Johnson, J. Matsui, K. Williams, M. Scully, X. Tao V. Magnotta. (2012)
[Online]. <http://www.na-mic.org/>

Apéndices

A. Comparaciones para el mismo estimador de señal

A.1 Sin filtrar

Sin filtrar	LS	WLS
Número de diferencias	29763	27233
Número de regiones	5	3
Diferencias comunes	24213	
Diferencias distintas	5550	3020

Tabla A.1: Comparación diferencias encontradas para los casos sin filtrar.

A.2 LMMSE

LMMSE	LS	WLS
Número de diferencias	41524	38989
Número de regiones	3	3
Diferencias comunes	35715	
Diferencias distintas	5809	3274

Tabla A.2: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal LMMSE.

A.3 LMMSE modificado

LMMSE mod	LS	WLS
Número de diferencias	20091	12592
Número de regiones	3	8
Diferencias comunes	12065	
Diferencias distintas	8026	527

Tabla A.3: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal LMMSE mod.

A.4 Joint LMMSE

Sin filtrar	LS	WLS
Número de diferencias	32741	34705
Número de regiones	5	2
Diferencias comunes	29405	
Diferencias distintas	3336	5300

Tabla A.4: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal Joint LMMSE.

A.5 Joint LMMSE modificado

Sin filtrar	LS	WLS
Número de diferencias	16049	22290
Número de regiones	14	13
Diferencias comunes	14400	
Diferencias distintas	1649	7890

Tabla A.5: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal Joint LMMSE mod.

A.6 UNLM

Sin filtrar	LS	WLS
Número de diferencias	31777	31105
Número de regiones	4	3
Diferencias comunes	26467	
Diferencias distintas	5310	4638

Tabla A.6: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal UNLM.

A.7 UNLM modificado

Sin filtrar	LS	WLS
Número de diferencias	15831	21195
Número de regiones	14	6
Diferencias comunes	13611	
Diferencias distintas	2220	7584

Tabla A.7: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal UNLM mod.

A.8 BM4D

Sin filtrar	LS	WLS
Número de diferencias	28198	28605
Número de regiones	5	2
Diferencias comunes	24169	
Diferencias distintas	4029	4436

Tabla A.8: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal BM4D.

A.9 LPCA

Sin filtrar	LS	WLS
Número de diferencias	35643	40277
Número de regiones	6	8
Diferencias comunes	32638	
Diferencias distintas	3005	7639

Tabla A.9: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal LPCA.

A.10 AONLM

Sin filtrar	LS	WLS
Número de diferencias	35964	38544
Número de regiones	3	1
Diferencias comunes	32024	
Diferencias distintas	3940	6520

Tabla A.10: Comparación diferencias encontradas para el estimador de señal AONLM.

B. Comparaciones para el mismo estimador de tensores

B.1 Estimador LS

Sin filtrar	LMMSE	LMMSE mod	Joint	Joint mod	UNLM
Diferencias comunes	24297	12444	20029	9807	20580
Diferencias distintas	5466 / 17227	17319 / 7647	9734 / 12712	19956 / 6242	9183 / 11197

Tabla B.1: Comparación de diferencias entre los filtros y el caso sin filtrar con estimador LS.

Sin filtrar	UNLM mod	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	11647	26264	26763	24411
Diferencias distintas	18116 / 4184	3499 / 1934	3000 / 8880	5352 / 11553

Tabla B.2: Comparación de diferencias encontradas entre los filtros y el caso sin filtrar con estimador LS.

LMMSE	LMMSE mod	Joint	Joint mod	UNLM
Diferencias comunes	17446	26127	12571	27504
Diferencias distintas	24078 / 2645	15397 / 6614	28953 / 3478	14020 / 4273

Tabla B.3: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE-LS.

LMMSE	UNLM mod	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	14444	23002	27392	27033
Diferencias distintas	27080 / 1387	18522 / 5196	14132 / 8251	14491 / 8931

Tabla B.4: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE-LS.

LMMSE mod	Joint	Joint mod	UNLM	UNLM mod
Diferencias comunes	15206	9454	15584	10132
Diferencias distintas	4885 / 17535	10637 / 6595	4507 / 16193	9959 / 5699

Tabla B.5: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE mod-LS.

LMMSE mod	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	12202	13016	13456
Diferencias distintas	7889 / 15996	7075 / 22627	6635 / 22508

Tabla B.6: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE mod-LS.

Joint	Joint mod	UNLM	UNLM mod
Diferencias comunes	13653	22866	12848
Diferencias distintas	19088 / 2396	9875 / 8911	19893 / 2983

Tabla B.7: Comparación de diferencias encontradas con el filtro Joint LMMSE-LS.

Joint	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	19472	21535	21920
Diferencias distintas	13269 / 8726	11206 / 14108	10821 / 14044

Tabla B.8: Comparación de diferencias encontradas con el filtro Joint LMMSE-LS.

Joint mod	UNLM	UNLM mod	BM4D
Diferencias comunes	12225	8634	9616
Diferencias distintas	3824 / 19552	7415 / 7197	6433 / 18582

Tabla B.9: Comparación de diferencias encontradas con el filtro Joint LMMSE mod-LS.

Joint mod	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	10162	11088
Diferencias distintas	5887 / 25481	4961 / 24876

Tabla B.10: Comparación de diferencias encontradas con el filtro Joint LMMSE mod-LS.

UNLM	UNLM mod	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	15171	19764	21570	22464
Diferencias distintas	16606 / 660	12013 / 8434	10207 / 14073	9313 / 13500

Tabla B.11: Comparación diferencias encontradas con el filtro UNLM-LS.

UNLM mod	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	11662	11847	12460
Diferencias distintas	4169 / 16536	3984 / 23796	3371 / 23504

Tabla B.12: Comparación diferencias encontradas con el filtro UNLM mod-LS.

BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	25340	23047
Diferencias distintas	2858 / 10303	5151 / 12917

Tabla B.13: Comparación de diferencias encontradas con el filtro BM4D-LS.

LPCA	AONLM
Diferencias comunes	27600
Diferencias distintas	8043 / 8364

Tabla B.14: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LPCA-LS.

B.2 Estimador WLS

Sin filtrar	LMMSE	LMMSE mod	Joint	Joint mod	UNLM
Diferencias comunes	21895	8343	18773	12823	18254
Diferencias distintas	5338 / 17094	18890 / 4249	8460 / 15932	14410 / 9467	8979 / 12851

Tabla B.15: Comparación de diferencias encontradas para el caso sin filtrar-WLS.

Sin filtrar	UNLM mod	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	14564	26211	25304	22506
Diferencias distintas	12669 / 6631	1022 / 2394	1929 / 14973	4727 / 16038

Tabla B.16: Comparación de diferencias encontradas para el caso sin filtrar-WLS.

LMMSE	LMMSE mod	Joint	Joint mod	UNLM
Diferencias comunes	11250	25782	17169	25975
Diferencias distintas	27739 / 1342	13207 / 8923	21820 / 5121	13014 / 5130

Tabla B.17: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE-WLS.

LMMSE	UNLM mod	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	18787	22450	27742	26434
Diferencias distintas	20202 / 2408	16539 / 6155	11247 / 12535	12555 / 12110

Tabla B.18: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE-WLS.

LMMSE mod	Joint	Joint mod	UNLM	UNLM mod
Diferencias comunes	10506	8204	10303	8658
Diferencias distintas	2086 / 24199	4388 / 14086	2289 / 20802	3934 / 12537

Tabla B.19: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE mod-WLS.

LMMSE mod	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	8405	9070	9216
Diferencias distintas	4187 / 20200	3522 / 31207	3376 / 29328

Tabla B.20: Comparación de diferencias encontradas con el filtro LMMSE mod-WLS.

Joint	Joint mod	UNLM	UNLM mod
Diferencias comunes	19370	24317	17970
Diferencias distintas	15335 / 2920	10388 / 6788	16735 / 3225

Tabla B.21: Comparación de diferencias encontradas para el filtro Joint LMMSE-WLS.

Joint	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	19206	23114	22585
Diferencias distintas	15499 / 9399	11591 / 17163	12120 / 15959

Tabla B.22: Comparación de diferencias encontradas para el filtro Joint LMMSE-WLS.

Joint mod	UNLM	UNLM mod	BM4D
Diferencias comunes	17145	13167	13019
Diferencias distintas	5145 / 13960	9123 / 8028	9271 / 15586

Tabla B.23: Comparación de diferencias encontradas para el filtro Joint mod-WLS.

Joint mod	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	15323	15235
Diferencias distintas	6967 / 24954	7055 / 23309

Tabla B.24: Comparación diferencias encontradas para el filtro Joint mod-WLS.

UNLM	UNLM mod	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	20395	18632	21999	21455
Diferencias distintas	10710 / 800	12473 / 9973	9106 / 18278	9650 / 17089

Tabla B.25: Comparación diferencias encontradas para el filtro UNLM-WLS.

UNLM mod	BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	14798	16476	16665
Diferencias distintas	6397 / 13807	4719 / 23801	4530 / 21879

Tabla B.26: Comparación diferencias encontradas para el filtro UNLM mod-WLS.

BM4D	LPCA	AONLM
Diferencias comunes	26313	23448
Diferencias distintas	2292 / 13964	5157 / 15096

Tabla B.27: Comparación diferencias encontradas para el filtro BM4D-WLS.

LPCA	AONLM
Diferencias comunes	29307
Diferencias distintas	10970 / 9237

Tabla B.28: Comparación diferencias encontradas para el filtro LPCA-WLS.

