

Procesos generalizados de Wishart no estacionarios para la interpolación de campos tensoriales en imágenes de resonancia magnética de difusión

Trabajo de grado para optar al título de Magíster en Ingeniería Eléctrica

Estudiante: Jhon Fredy Cuellar Fierro

Director: Hernán Darío Vargas Cardona



**Universidad Tecnológica de Pereira
Facultad de Ingenierías - Programa de Ingeniería Eléctrica
Maestría en Ingeniería Eléctrica
Grupo de Investigación en Automática
Pereira, Risaralda, Colombia
2018**

Contenido

Agradecimientos	v
Resumen	vi
Lista de símbolos	vii
1. Planteamiento del problema	1
2. Justificación	3
2.1. dMRI y su importancia clínica	3
2.2. Viabilidad	3
2.3. Impacto	4
3. Objetivos	5
3.1. Objetivo General	5
3.2. Objetivos específicos	5
4. Antecedentes	6
4.1. Imágenes de resonancia magnética de tensores de difusión	6
4.1.1. Principios físicos de las dMRI	6
4.1.2. Estimación del tensor de difusión	8
4.1.3. Representación gráfica de campos de tensores de difusión	10
4.2. Procesos Gaussianos	10
4.3. Distribución Wishart	11
4.4. Inferencia Bayesiana	12
4.5. Métodos Monte Carlo basados en Cadenas de Markov	12

5. Proceso generalizado de Wishart no estacionario	14
5.1. Kernel aditivo no estacionario	15
5.2. Modelo predictivo	15
6. Estimación de parámetros	16
6.1. Distribución posterior del modelo	16
6.2. Muestreando la distribución posterior	16
6.2.1. Elliptical slice sampling	18
6.2.2. Metroropolis-Hastings	19
6.2.3. Configuración de los parámetros del <i>prior</i> y la distribución propuesta	19
6.2.4. Configuración de los parámetros de la función de verosimilitud	20
7. Base de datos y procedimiento de validación	21
7.1. Descripción la bases de datos	21
7.2. Métricas de error	21
7.3. Validación de información clínica	22
7.4. Convergencia de los MCMC	22
7.4.1. Función de autocorrelación (ACF)	22
7.4.2. Potencial de reducción de escala estimado	22
8. Resultados	24
8.1. Resultados objetivo especifico 1	24
8.2. Resultados Objetivo especifico 2	26
8.3. Resultados Objetivo especifico 3	27
8.3.1. Campo sintético de fibras cruzadas	27
8.3.2. Datos del modelo generativo	29

Contenido

8.3.3. Datos reales	30
8.4. Conclusiones	33

Agradecimientos

Quiero agradecer especialmente a mi familia, quienes me han apoyado constantemente a lo largo de mi vida. A mi novia Marisol Narváez Arévalo quien ha estado a mi lado alentándome en todo momento.

A mi tutor Hernán Darío Vargas Cardona y al profesor Mauricio A. Álvarez López. Gracias por el conocimiento y la motivación, sus aportes han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

De igual manera manifiesto mi gratitud al grupo de investigación en Automática y a su director Álvaro Á. Orozco Gutiérrez, quienes pusieron a mi disposición las herramientas necesarias para el desarrollar este trabajo.

La vida nos da la oportunidad de encontrarnos con personas que nos ayudan a realizar nuestros sueños. Gracias a todos los compañeros del Grupo de investigación en Automática por los divertidos momentos y el continuo apoyo.

Esta investigación es desarrollado bajo el proyecto “Desarrollo de un sistema de soporte clínico basado en el procesamiento estocástico para mejorar la resolución espacial de la resonancia magnética estructural y de difusión con aplicación al procedimiento de la ablación de tumores” financiado por COLCIENCIAS con código 111074455860. J.F. Cuellar es financiado por COLCIENCIAS bajo el programa: *Jóvenes investigadores e innovadores-Convocatoria 761 de 2016*. También, se agradece al programa de maestría en ingeniería eléctrica de la universidad tecnológica de Pereira.

Resumen

Las imágenes de resonancia magnética de difusión (dMRI), son una técnica de imágenes médicas, que permiten estudiar de forma no invasiva estructuras internas de organismos biológicos. Las dMRI describen la difusión de las moléculas de agua alojadas al interior de este tipo de organismos, proporcionando información sobre su composición y distribución geométrica. La difusión es cuantificada en un pequeño elemento volumétrico (vóxel) a través de un tensor de segundo orden, representado matemáticamente como una matriz 3×3 simétrica definida positiva (SPD), $\mathbf{D} \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$. Una representación usual de las medidas de difusión son los campos de tensores de difusión o imágenes de tensores de difusión (DTI), los cuales constituyen una colección de tensores relacionados espacialmente.

Un inconveniente de las dMRI es su baja resolución espacial, de 1 a 2 mm^3 por vóxel. Debido a protocolos clínicos de adquisición y limitaciones tecnológicas de los equipos empleados no es posible obtener imágenes con mejor resolución. Por lo tanto, las imágenes obtenidas no proporcionan suficiente detalle de las estructuras estudiadas, como consecuencia, los procedimientos clínicos derivados carecen de precisión. A pesar de que la comunidad científica ha desarrollado diferentes metodologías para mejorar la resolución espacial de este tipo de estudios, existen aún casos en donde los resultados no son satisfactorios, particularmente, DTI donde las propiedades (forma, tamaño y orientación) de los tensores evolucionan sobre el espacio a través de transiciones abruptas.

En este trabajo se propone una metodología para la interpolación de campos de tensores de difusión, el modelo propuesto asume que un campo de tensores de difusión sigue un proceso estocástico no estacionario definido sobre matrices SPD indexado por las coordenadas de los tensores del campo, denominado proceso generalizado de Wishart no estacionario (NGWP). El NGWP es desarrollado a partir de procesos Gaussianos con un kernel no estacionario, construido combinando varios kernel. Esta función permite modelar las correlaciones espaciales de campos de tensores no estacionarios, es decir, aquellos en los que las propiedades estadísticas: media, varianza y covarianza no son constantes sobre el espacio.

El desempeño del modelo se evalúa sobre datos sintéticos y datos reales de un estudio dMRI, los resultados se comparan con metodologías del estado del arte usando métricas de error definidas sobre matrices como la distancia de Frobenius y la distancia de Riemann. Además, la información clínica de los tensores es evaluada mediante de mapas anisotropía fraccional (FA) y mapas de difusividad media (MD). Los resultados obtenidos demuestran que el NGWP es una metodología factible para el mejoramiento de la resolución espacial de estudios dMRI, es competitiva con métodos del estado del arte en cuanto a distancia de Frobenius y distancia de Riemann. Además, conserva la información clínica de los tensores.

Lista de símbolos

Abreviaturas

Abreviatura	Término
dMRI	Imágenes de resonancia magnética de tensores de difusión
DTI	Imágenes de tensores de difusión
SPD	Simétricas definidas positivas
GWP	Procesos generalizados de Wishart
NGWP	Procesos generalizados de Wishart no estacionarios
FA	Anisotropía fraccional
MD	Difusividad media
MRI	Imágenes de resonancia magnética
CT	Tomografía computarizada
US	Imágenes por ultrasonido
NMR	Resonancia magnética nuclear
RF	Radio frecuencia
ADC	Coefficiente de difusión aparente
GP	Proceso Gaussiano
MCMC	Métodos Monte Carlo basados en cadenas de Markov
FBLI	Interpolación lineal basado en características
logEu	Interpolación log-Euclidiana
ACF	Función de autocorrelación
EPSR	Potencial de reducción de escala estimado
MSE	Error medio cuadrático
Frob	Distancia de Frobenius
Riem	Distancia de Riemann

1. Planteamiento del problema

Las imágenes de resonancia magnética de difusión (dMRI), son una técnica avanzada de imágenes de resonancia magnética (MRI), que surge como una alternativa novedosa de imágenes médicas mediante las cuales es posible estudiar la composición de las estructuras internas de organismos biológicos [1]. Las dMRI se basan en la descripción del fenómeno de difusión de las moléculas de agua presente en este tipo de organismos. Debido a restricciones impuestas por los tejidos que conforman los órganos, la movilidad de las partículas es obstruida en algunas direcciones y favorecida en otras. Entonces, para caracterizar completamente la difusión se emplea un tensor de segundo orden, representado como una matriz 3×3 simétrica definida positiva (SPD), mediante la cual se describe completamente la movilidad de las moléculas de agua [2].

Uno de los inconvenientes de las aplicaciones clínicas de los estudios dMRI es su baja resolución espacial. La adquisición de las dMRI se realiza comúnmente en el rango de vóxeles con una resolución que varía de 1 a 2 mm^3 [3], en imágenes médicas con frecuencia se desea obtener información de estructuras más pequeñas, así que la aplicación clínica de este tipo de información carece de precisión [4]. La baja resolución espacial de las dMRI se debe a los protocolos clínicos establecidos para la adquisición de los datos, así como limitaciones tecnológicas de los equipos empleados. Para tratar el problema de la baja resolución espacial de las dMRI se han propuesto metodologías de interpolación de campos de tensores de difusión. Sin embargo, esta tarea involucra algunas restricciones. Por ejemplo, los tensores interpolados deben mantener cambios suaves del determinante para no generar el efecto de hinchamiento, deben ser SPD y deben preservar información clínica como la anisotropía fraccional (FA) y la difusividad media (MD). Una de las metodologías propuestas es la interpolación Euclidiana [5], en la cual se interpolan las componentes del tensor de forma lineal e independiente en un espacio Euclidiano. Sin embargo, este enfoque no mantiene transiciones suaves del determinante y no garantiza matrices SPD [4]. Para solucionar esto, los autores sugieren aplicar una transformación logarítmica a las matrices antes de operar sobre estas, desarrollando la interpolación log-Euclidiana [5]. A pesar de ello, se produce una alteración de la información clínica subyacente, como la anisotropía fraccional (FA) y difusividad media (MD) [4]. Otros autores han propuesto métodos de interpolación basados en la descomposición de tensores en características de forma y orientación (valores propios y ángulos de Euler) [4]. El método garantiza matrices SPD, sin embargo, la descomposición no es única debido a la ambigüedad de los vectores propios.

Estudios más recientes como los desarrollados en [6, 7], abordan esta temática desde un enfoque probabilístico, en [6] se emplea la descomposición descrita en [4] para modelar un campo de tensores de difusión mediante procesos Gaussianos de múltiples salidas, y en [7] se presenta un esquema de interpolación basado en procesos generalizados de Wishart. Este método modela un campo de tensores de difusión como un proceso estocástico definido sobre

matrices SPD, indexado por las coordenadas de los vóxeles de un campo DTI. Aunque estos métodos ofrecen mejores resultados que los métodos de interpolación descritos anteriormente, presentan bajo desempeño sobre campos DTI no estacionarios, particularmente en [7] la caracterización de los cambios entre tensores solo puede realizarse para transiciones suaves, debido a su construcción matemática, donde las matrices definidas positivas son construidas a partir de procesos Gaussianos estacionarios. De esta manera queda abierta la posibilidad de explorar este tipo de modelos de interpolación a partir de la inclusión de funciones de covarianza no estacionarias en los procesos Gaussianos subyacentes. A partir de lo descrito anteriormente, surge la siguiente pregunta de investigación. ¿Es posible desarrollar una metodología probabilística para la interpolación de campos tensoriales de difusión, basada en procesos generalizados de Wishart usando una función de covarianza no estacionaria, mediante la cual se representen campos de difusión compuestos por tensores con diferentes propiedades (forma, tamaño y orientación) y se preserve la información clínicamente relevante como la anisotropía fraccional y la difusividad media?

2. Justificación

2.1. dMRI y su importancia clínica

Una gran variedad de imágenes médicas se ha venido utilizando en medicina para el tratamiento, diagnóstico, y control de diferentes enfermedades. Entre las imágenes comúnmente empleadas se encuentran las imágenes de resonancia magnética (MRI), tomografía computarizada (CT), imágenes por ultrasonido (US), imágenes por rayos X, entre otras [8]. Una técnica avanzada de MRI que se ha empleado en diferentes aplicaciones clínicas son las imágenes de resonancia magnética de difusión (dMRI), esta técnica establece una metodología no invasiva que permite visualizar y evaluar cualitativa y cuantitativamente estructuras internas en organismos vivos. El principio de las dMRI consiste en la descripción del proceso de difusión de las moléculas de agua presente en individuos biológicos. Algunas de las aplicaciones clínicas de las dMRI son: diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas [9], tratamiento de tumores cerebrales [10], modelos de conectividad neuronales [11], procedimiento de seguimiento de fibras (tractografía) [12], entre otras. El uso de este tipo de herramientas tiene entre sus ventajas la posibilidad de visualización e identificación de patrones a partir de nuevos contrastes. También, establecen una alternativa para el seguimiento y control de cambios en respuesta a un determinado procedimiento clínico [13]. Además, esta técnica de imágenes permite la caracterización de la orientación de fibras y tractos neuronales [13], abriendo una puerta al desarrollo de estudios orientados a la descripción de la interconexión entre áreas del cerebro, y la forma en que estas interactúan, contribuyendo de esta manera a una mejor comprensión de patologías que actualmente no se han podido describir con precisión, como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer [14, 15].

2.2. Viabilidad

La precisión de un determinado procedimiento clínico a partir de imágenes está relacionada con la calidad de las imágenes, en particular con su resolución espacial. En dMRI, los protocolos de adquisición y las limitaciones tecnológicas de los equipos empleados no permiten adquirir imágenes con alta resolución espacial. Los esfuerzos para mejorar la resolución espacial de las dMRI se ven reflejados en los continuos estudios desarrollados por diferentes investigadores, quienes han abordado el problema a partir de la interpolación de campos de tensores de difusión, como los trabajos presentados por: [4–7, 16]. Por otro lado, se han creado diferentes medios para la interacción y socialización del conocimiento, como conferencias y revistas especializadas enfocadas en este tipo de temas. Estudios recientes han buscado mejorar la baja resolución de los estudios dMRI mediante un enfoque probabilístico, como el trabajo desarrollado en [7] en donde se propone un esquema para la interpolación de campos de tensores de difusión empleando procesos generalizados de Wishart (GWP). Aunque el

método propuesto ofrece resultados más precisos que los obtenidos con métodos clásicos, existe un caso particular donde ninguno de los métodos propuestos permite obtener resultados satisfactorios. Este caso se refiere a campos de tensores de difusión que son no estacionarios, es decir, aquellos en donde las propiedades de los tensores cambian de manera abrupta sobre el espacio. En particular, en el modelo GWP, la caracterización de los cambios de correlación entre tensores de difusión sólo puede realizarse para transiciones suaves, debido a su construcción matemática, donde las matrices definidas positivas son desarrolladas a partir de procesos Gaussianos estacionarios. El enfoque del método propuesto en este trabajo está orientado a la descripción de campos de tensores de difusión empleando un modelo GWP con funciones de covarianza no estacionarias en los procesos Gaussianos subyacentes.

2.3. Impacto

Con el desarrollo de este trabajo de investigación, se busca contribuir con las metodologías orientadas a mejorar la resolución espacial de los estudios dMRI, principalmente busca una descripción más detallada de campos de tensores de difusión caracterizados por presentar tensores cuyas propiedades (forma, tamaño, y orientación) evolucionan de manera no uniforme sobre el espacio coordinado de los vóxeles. Estudios dMRI con estas características están asociados a estructuras complejas de tejidos donde las propiedades de difusión son heterogéneas como las fibras de tejidos cruzados. Se espera que los resultados encontrados mejoren la resolución espacial de las dMRI a la vez que permitan visualizar, identificar y analizar información clínica. Estudios con este tipo de enfoques tiene gran impacto en aplicaciones relacionadas con los campos de desarrollo tecnológico y de medicina, puesto que proporciona a los médicos nuevas y mejores evidencias sobre la composición interna de los organismos vivos, permitiendo la identificación de anomalías en los diferentes órganos estudiados. Además, el principal aporte metodológico de este trabajo, es el desarrollo de una metodología de interpolación de campos de tensores de difusión de estudios dMRI, empleando procesos generalizados de Wishart con una función kernel no estacionaria. La metodología propuesta permite modelar, describir e interpolar campos de tensores de difusión en los cuales las propiedades de los tensores cambian de manera abrupta sobre el espacio. Además, se preserva información clínica de los tensores como la anisotropía fraccional(FA) y la difusividad media (MD).

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Desarrollar una metodología que mejore la resolución de campos tensoriales en imágenes de resonancia magnética de difusión (dMRI) empleando procesos generalizados de Wishart con una función kernel no estacionaria, mediante la cual se representen campos no estacionarios descritos por tensores con diferentes propiedades (tamaño, forma y orientación). La metodología debe preservar información relevante en aplicaciones clínicas como la anisotropía fraccional (FA) y la difusividad media (MD).

3.2. Objetivos específicos

1. Desarrollar un modelo probabilístico basado en procesos generalizados de Wishart con un kernel no estacionario para la interpolación de tensores de difusión con propiedades no estacionarias.
2. Desarrollar un método de inferencia estadística para estimar las funciones de probabilidad posteriores asociadas al proceso Generalizado de Wishart con kernel no estacionario.
3. Validar el desempeño del modelo probabilístico desarrollado para la interpolación de tensores de difusión con características no estacionarias, mediante métricas establecidas en el estado del arte y evaluando la información morfológica.

4. Antecedentes

A continuación, se presentan algunos conceptos necesarios para desarrollar la metodología de interpolación de campos de tensores de difusión propuesto en este trabajo. La sección 4.1 presenta los principios físicos de las imágenes dMRI y la estimación de los tensores de difusión. La sección 4.2 presenta algunas nociones básicas sobre los procesos Gaussianos. La sección 4.3 describe la distribución Wishart. Finalmente, en la sección 4.5 se introducen algunas nociones sobre los métodos Monte Carlo basados en Cadenas de Markov.

4.1. Imágenes de resonancia magnética de tensores de difusión

Las imágenes de resonancia magnética de tensores de difusión (dMRI) son una técnica basada en imágenes de resonancia magnética (MRI) que describe las propiedades de difusión de las moléculas de agua alojadas al interior de organismos biológicos [17]. La difusión es descrita comúnmente a través de un tensor de segundo orden representando como una matriz 3×3 simétrica definida positiva calculada a partir de la señal dMRI. Las características de la difusión de las moléculas de agua están directamente relacionadas con la composición y la distribución geométrica del medio en el cual se desplazan, por lo tanto, a través de este fenómeno es posible estudiar las propiedades y las características de los órganos y tejidos en organismos vivos [18]. Entre las ventajas de esta técnica de imágenes se encuentra la descripción de la dirección de difusión que permite el desarrollo de estudios orientados a la reconstrucción de fibras o tractos nerviosos [17]. Estos estudios abren la posibilidad al desarrollo de trabajos orientados a la descripción de la interconexión entre áreas del cerebro. Además, las dMRI proporciona nuevos contrastes que ayudan entender la composición de las estructuras bajo estudio, a menudo representados como mapas de anisotropía fraccional (FA), mapas de difusividad media (FA), mapas de color que representan la orientación de difusión, entre otros [19].

4.1.1. Principios físicos de las dMRI

Las dMRI se basan en las MRI, las cuales se fundamenta en la resonancia magnética nuclear (NMR) un fenómeno mecánico-nuclear basado en las propiedades de los núcleos atómicos. En MRI se estudia particularmente el fenómeno en los átomos de Hidrógeno, ya que es un elemento fundamental en la constitución de organismos vivos. Además, estos átomos presentan un momento magnético no nulo [20,21]. Los núcleos de los átomos están conformados por protones y neutrones, los protones son partículas con carga eléctrica positiva que giran constantemente alrededor de un eje. Este fenómeno se denomina espín y constituye una propiedad física por la cual toda partícula tiene un momento angular intrínseco de valor fijo. La carga

eléctrica asociada al protón se encuentra en movimiento, por lo tanto, un campo magnético es asociado a dicha carga. Cuando un paciente ingresa a un resonador magnético sus átomos son expuestos a un campo magnético externo de alta intensidad, este campo hace que los espines de los átomos se alineen de forma paralela o anti paralela con el campo externo, y giren a una determinada frecuencia (w_0) que es proporcional al campo magnético externo B_0 y a la relación de giro del protón γ en Hz/T (una cantidad que varía de acuerdo al tipo de material), como lo describe la ecuación de Larmor $\omega_0 = \gamma B_0$. El movimiento descrito por el espín se denomina movimiento de precisión y su frecuencia es la frecuencia de precisión w_0 en Hz. Durante este proceso los espines ganan energía aumentando la magnetización longitudinal (en dirección al eje z , magnetización producidas por el campo externo), sin embargo, dicha magnetización no es medible directamente, para cuantificarla se aplica un pulso de radio frecuencia (RF) con una frecuencia de igual valor que la frecuencia de precisión del protón. Este procedimiento origina el fenómeno de resonancia, el cual produce un intercambio de niveles de energía y una perturbación en los espines, como consecuencia se genera una magnetización transversal a la magnetización longitudinal, de esta manera empleando una antena es posible convertir la variación de campo magnético en una señal eléctrica que puede ser procesada y analizada [20]. Por otro lado, para poder establecer la posición tridimensional del lugar donde se toman las mediciones, se aplican campos externos de diferente intensidad en la región a estudiar, en dirección z , esto conduce a frecuencias de precisión diferentes, de esta manera se sabe la posición a lo largo del eje z . El mismo procedimiento se aplica para establecer la posición a lo largo del eje x . Para determinar la posición a lo largo del eje y se introduce un desfase en la señal electromagnética aplicada [22]. En realidad, existen muchos más fenómenos involucrados en el proceso, lo descrito anteriormente constituye solo algunos elementos básicos presentes en la adquisición de las MRI, una descripción más detallada es presentada en [17, 18, 20–22].

Las moléculas de agua en un medio fluido se mueven continuamente de forma aleatoria en un fenómeno denominado Movimiento Browniano estudiado por Albert Einstein en 1905, quien demuestra que las partículas se desplazan de forma completamente aleatoria debido a la energía térmica de los átomos, este movimiento se conoce también como difusión y sus características están relacionadas con las propiedades del medio en el cual se desplazan las moléculas de agua. Por lo tanto, a partir de estas características es posible estudiar la composición y estructura de dicho medio (tejidos u órganos de organismos vivos) [18]. Por ejemplo, los tejidos o estructuras con alta densidad celular como los tumores presentan restricciones a la movilidad de las partículas de agua, mientras otras estructuras con baja densidad celular como los quistes simples no la impiden [23]. Un medio homogéneo ofrece la misma oposición a la movilidad de las partículas en todas las direcciones, la difusión en este caso se denomina isotrópica y puede ser descrita por un único parámetro escalar $D \in \mathbb{R}^+$ denominado coeficiente de difusión. Por otro lado, al interior de estructuras vivas las moléculas de agua están expuestas a diferentes elementos que componen los tejidos, como: compartimientos tisulares, membranas, organelas celulares, entre otras. Estas estructuras

ofrecen oposición al movimiento de las partículas de forma diferente en cada dirección [23]. La difusión en este caso se denomina anisotrópica y para caracterizarla completamente es necesario considerar la movilidad de las partículas a lo largo de cada dirección, a menudo se representa por un tensor de segundo orden $\mathbf{D} \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ el cual describe la movilidad molecular a lo largo de cada dirección y la correlación entre estas [2, 17]. La siguiente gráfica ilustra los dos casos descritos anteriormente.

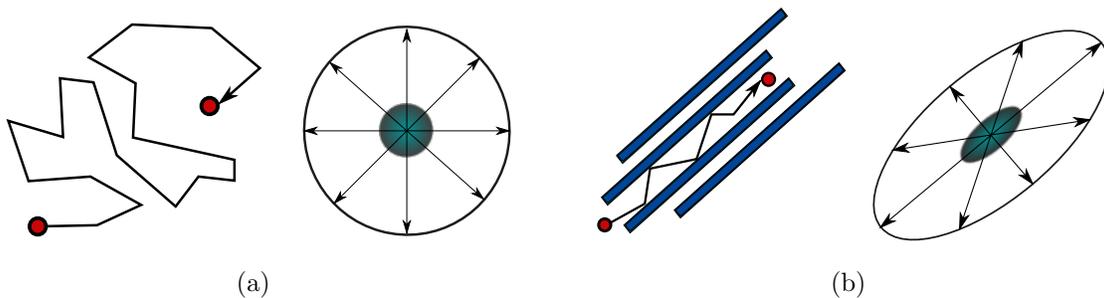


Figura 1: Comparación entre difusión isotrópica y difusión anisotrópica. (a) muestra el caso isotrópico, el medio no ofrece restricciones y la partícula se mueve con libertad. La circunferencia muestra que la movilidad de la partícula es la misma en cualquier dirección. En (b) el medio circundante impide la movilidad de la partícula en ciertas direcciones y la favorece en otras, hecho que se describe a través de la elipse, la difusión en este caso es anisotrópica.

4.1.2. Estimación del tensor de difusión

Para estimar el tensor de difusión se usa la secuencia de imágenes de Stejskal-Tanner, un método basado en la secuencia convencional spin-echo ponderada en T2, descrita por un pulso de RF de 90° , seguida por un segundo pulso de RF de 180° a la cual se le aplica un par simétrico de gradientes con polaridad opuesta, el primero de ellos previo al pulso de 180° , y el segundo 180° después, como muestra la figura 2. La señal obtenida permite cuantificar la difusión de las moléculas de agua, un efecto muy pequeño como para ser visible en la resonancia magnética convencional.

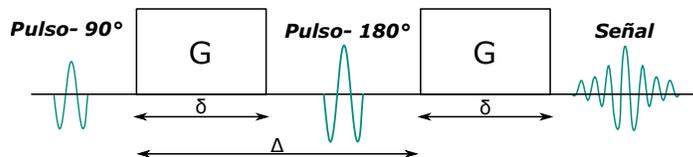


Figura 2: Diagrama de secuencia de imágenes de Stejskal-Tanner

El grado de difusión esta descrito por un parámetro denominado factor b , expresado como una función de la duración del gradiente (δ), la amplitud del pulso de gradiente (\mathbf{G}), el intervalo entre los pulsos (Δ) y la relación de giro magnético (γ), mediante la ecuación $b = \gamma^2 \delta^2 |\mathbf{G}|^2 (\Delta - \frac{\delta}{3})$, si el valor de b es pequeño la sensibilidad a los movimientos de las moléculas de agua es mínima, por lo que el contraste T2 es dominante, para eliminar la contaminación T2 se requiere obtener varias imágenes con diferentes valores de b , de esta manera adicionando los gradientes potenciados en difusión a cualquier secuencia resonancia magnética se forman las imágenes potenciadas en difusión [17, 22, 24]. La relación entre la intensidad de una señal potenciada en difusión (S) con una imagen potenciada en T2 no sensibilizada a la difusión (S_0) es descrita por la ecuación de Stejskal y Tanner, $S = S_0 e^{-bD}$, donde D en m^2/s , es la difusión constante en el volumen de tejido (vóxel) también denominado coeficiente de difusión aparente (ADC). El término aparente tiene que ver con que no es una medida verdadera de la difusión intrínseca, sino que se relaciona con las interacciones de las moléculas de agua durante el tiempo de difusión [17, 25]. En el caso de difusión anisotrópica la ecuación puede escribirse en términos de la dirección \mathbf{g} del gradiente de sensibilización \mathbf{G} como,

$$S = S_0 e^{-\gamma^2 \delta^2 [\Delta - \frac{\delta}{3}] \mathbf{g}^T \mathbf{D} \mathbf{g}}, \quad (1)$$

donde \mathbf{D} es una matriz 3×3 simétrica definida positiva proporcional a la varianza de una distribución Gaussiana multivariada, relacionada con el movimiento Browniano de las moléculas de agua [22, 25],

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}, \quad (2)$$

los elementos $D_{ij} = D_{ji}$ con $i, j = x, y, z$, por lo que el tensor es completamente especificado por seis medidas independientes de difusión a lo largo de seis direcciones diferentes. En el caso isotrópico las mediciones serán iguales y el tensor podrá ser descrito como $\mathbf{D} = D\mathbf{I}$, la ecuación (1) puede ser escrita de la siguiente manera,

$$S = S_0 e^{-b\hat{\mathbf{g}}\mathbf{D}\hat{\mathbf{g}}},$$

donde $\hat{\mathbf{g}} = \mathbf{g}/|\mathbf{g}|$ son los gradientes normalizados. También, se a sustituido los otros términos por el factor b . Además, S_0 corresponde a la imagen de referencia, medida para $b = 0$, es decir, sin difusión ponderada. Para la descripción completa del tensor de difusión se requiere como minimo seis medidas usando direcciones de gradientes no colineales y diferentes, el resultado es un sistema de ecuaciones que pueden ser solucionadas para estimar los elementos del tensor de difusión [17]. Se han propuesto varias soluciones para el sistema de ecuación de Stejskal-Tanner, una técnica común es mediante mínimos cuadrados, aunque también se han desarrollado métodos más sofisticados como el denominado algoritmo RESTORE [26].

4.1.3. Representación gráfica de campos de tensores de difusión

Una colección ordenada de tensores de un estudio dMRI de acuerdo a la posición espacial de los vóxeles, se define como un campo de tensores de difusión, o una imagen de tensores de difusión (DTI). La visualización de campos de tensores de difusión se realiza usualmente mediante glifos de tensor, los cuales son una representación gráfica de un objeto parametrizado que representa un único tensor de difusión con sus propiedades de tamaño, forma, color, textura, posición, entre otras [27]. A menudo se emplea glifos elipsoidales, también llamados elipsoides de difusión para representar tensores de segundo orden, con el cual las características de forma, tamaño y orientación están dadas por los valores y vectores propios. Sin embargo, esta representación es sensible a la escala y presenta ambigüedades de forma. Otra representación es mediante funciones esféricas, como las usadas en [28], mediante la cual es posible representar tensores de segundo y orden superior. La figura 3 muestra un campo de tensores de difusión empleando esta representación.

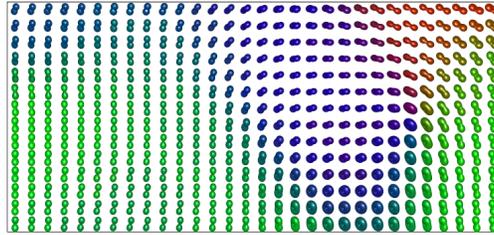


Figura 3: Representación gráfica de un campo de tensores de difusión mediante funciones esféricas. Cada glifo describe la difusión de un determinado vóxel de la imagen. En esta representación el color proporciona información sobre la dirección de difusión.

4.2. Procesos Gaussianos

En problemas de aprendizaje supervisado se suele denotar al conjunto de datos de entrenamiento de la forma $\mathcal{D} = (\mathbf{Z}, \mathbf{u})$ donde la matriz $\mathbf{Z} \in \mathbb{R}^{M \times N}$ indexa los vectores de entrada $\{\mathbf{z}_i\}_{i=1}^N$ de dimensionalidad M y el vector $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^N$ indexa las salidas. Un proceso Gaussiano (GP) puede entenderse como un *prior* no paramétrico definido sobre funciones, de esta manera puede asumirse que la relación entre los datos de entrada y salida es dada través de una función latente con un Gp como *prior*, $y = f(\mathbf{u}) + \epsilon$, donde $\epsilon \sim \mathcal{N}(0, \sigma_\epsilon^2)$ es un ruido blanco Gaussiano, y $f(\mathbf{u})$ sigue un GP. Un GP está completamente especificado por una función

media $m(\mathbf{u})$ y una función de covarianza $k(\mathbf{u}, \mathbf{u}')$ [29, 30],

$$\begin{aligned} f(\mathbf{u}) &\sim \mathcal{GP}(m(\mathbf{u}), k(\mathbf{u}, \mathbf{u}')) \\ m(\mathbf{u}) &= \mathbb{E}[f(\mathbf{u})] \\ k(\mathbf{u}, \mathbf{u}') &= \text{cov}[f(\mathbf{u}), f(\mathbf{u}')]. \end{aligned}$$

Un proceso Gaussiano se define como una colección de variables aleatorias, tal que cualquier subconjunto de estas variables sigue una distribución Gaussiana conjunta, es decir, $[f(\mathbf{u}_1), \dots, f(\mathbf{u}_n)] \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{K})$, los elementos de $\boldsymbol{\mu}$ son de la forma $\mu_i = m(\mathbf{u}_i)$ y \mathbf{K} es una matriz de Gram de $n \times n$, con entradas $\mathbf{K}_{ij} = k(\mathbf{u}_i, \mathbf{u}_j)$.

La función de covarianza, también llamada kernel, mide la cercanía o similaridad entre los datos, es definida como una función de los datos de entrada y de un conjunto de parámetros $\boldsymbol{\theta}$ denominados hiperparámetros. Un procedimiento empleado para aprender estos hiperparámetros es mediante la optimización del logaritmo de la probabilidad marginal [29], expresada como:

$$\log p(\mathbf{y}|\mathbf{Z}, \boldsymbol{\theta}) = -\frac{1}{2}\mathbf{y}^\top \mathbf{K}^{-1}\mathbf{y} - \frac{1}{2}\log|\mathbf{K}| - \frac{N}{2}\log 2\pi.$$

4.3. Distribución Wishart

Una variable aleatoria matricial \mathbf{S} de dimensión $P \times P$ obtenida mediante la suma de productos externos de variables aleatorias Gaussiana multivariadas sigue una distribución Wishart, denotada como $\mathcal{W}_P(V, \nu)$, donde V es una matriz $P \times P$ definida positiva que actúa como un parámetro de escala y ν denota los grados de libertad [31],

$$\mathbf{S} = \sum_{i=1}^{\nu} \mathbf{u}_i \mathbf{u}_i^\top \sim \mathcal{W}_P(V, \nu),$$

las \mathbf{u}_i son variables aleatorias P -dimensionales i.i.d con distribución $\mathcal{N}(0, V)$ y \mathbf{S} es una matriz simétrica definida positiva (SPD) con una función densidad de probabilidad,

$$p(\mathbf{S}|V, \nu) = \frac{|\mathbf{S}|^{(\nu-P-1)/2}}{2^{\nu P/2} |V|^{\nu/2} \Gamma_P(\nu/2)} \exp\left(-\frac{1}{2}\text{tr}(V^{-1}\mathbf{S})\right),$$

la media de esta distribución es νV , la moda es $(P - \nu - 1)V$ para $\nu \geq P + 1$ y $\Gamma_P(\cdot)$ es la distribución Gamma multivariante [31], expresada como,

$$\Gamma_P(\nu/2) = \pi^{P(P-1)/4} \prod_{j=1}^P \Gamma(\nu/2 + (1-j)/2).$$

4.4. Inferencia Bayesiana

La inferencia Bayesiana es un tipo de inferencia estadística que tiene como objetivo estimar la distribución de probabilidad de los parámetros de un modelo dado un conjunto de evidencias u observaciones, también conocida como el posterior,

$$p(\boldsymbol{\theta}|\mathcal{D}) = \frac{p(\mathcal{D}|\boldsymbol{\theta})p(\boldsymbol{\theta})}{p(\mathcal{D})},$$

la distribución $p(\boldsymbol{\theta})$ es el *prior*, su función es codificar las creencias acerca de $\boldsymbol{\theta}$, es una distribución independiente de los datos, el posterior $p(\boldsymbol{\theta}|\mathcal{D})$ codifica las creencias acerca de $\boldsymbol{\theta}$ una vez se han observado los datos, la verosimilitud $p(\mathcal{D}|\boldsymbol{\theta})$, representa la probabilidad de que los datos hallan sido generados por el modelo, usando los parámetros $\boldsymbol{\theta}$ y $p(\mathcal{D}) = \int p(\mathcal{D}|\boldsymbol{\theta})p(\boldsymbol{\theta})d\boldsymbol{\theta}$ es la evidencia, constituye la probabilidad de los datos de acuerdo al modelo [32]. En muchas aplicaciones practicas no es posible encontrar una solución analítica para la distribución posterior, principalmente cuando se trabaja con variables aleatorias de alta dimensionalidad, donde resulta complejo evaluar la integral de la evidencia, por lo tanto, para calcular el posterior se deben recurrir a técnicas de aproximaciones numéricas [32, 33]. En este trabajo se emplean técnicas de muestreo usando Métodos Monte Carlo basados en Cadenas de Markov (MCMC) para obtener muestras de la distribución posterior del modelo propuesto, entre ellos los algoritmos de Gibbs sampling, Metropolis Hastings y Elliptical slice sampling.

4.5. Métodos Monte Carlo basados en Cadenas de Markov

Los métodos Monte Carlo basados en cadenas de Markov (MCMC), constituyen un conjunto de técnicas no deterministas o estadísticas usadas para aproximar expresiones matemáticas complejas y costosas de evaluar. En inferencia Bayesiana se usan comúnmente para obtener muestras de distribuciones posteriores y estimar cantidades de interés. Cabe resaltar que los MCMC no son técnicas exclusivas de la inferencia Bayesiana, sino que en general pueden usarse para simular valores de distribuciones que no son fáciles de muestrear. Sus aplicaciones abordan un conjunto de problemas relacionadas con aproximaciones numéricas de modelos matemáticos en áreas como física computacional, biología computacional, lingüística computacional, entre otras [34, 35]. Los MCMC son muy usados en problemas de inferencia Bayesiana, ya que a menudo las distribuciones posteriores son desconocidas, robustas y de alta dimensionalidad [32]. En el contexto de inferencia, los MCMC consiste en simular valores sucesivos de una distribución propuesta que no tienen que ser necesariamente parecida a la distribución posterior con la característica de que cada valor generado depende solo del valor anterior simulado, de ahí la noción de cadena de Markov, a partir de las muestras generadas es posible conocer los estados típicos de un sistema. Los métodos básicos Monte Carlo

(Rejection sampling e Importance sampling) son una alternativa importante y utilizados en muchos casos, sin embargo estos métodos no son suficiente cuando se trabaja en espacios de alta dimensión [32,33], caso común de muchas aplicaciones prácticas, por lo que los algoritmos MCMC cobran importancia para resolver problemas con este tipo de características.

5. Proceso generalizado de Wishart no estacionario

Un proceso generalizado de Wishart (GWP) se define como una colección de matrices aleatorias simétricas definidas positivas $\{\mathbf{D}_n(\mathbf{z})\}_{n=1}^N$, con $\mathbf{D}_n \in \mathbb{R}^{P \times P}$, indexada por una variable dependiente $\mathbf{z} \in \mathbb{R}^M$ [31]. En el contexto de las dMRI la dimensionalidad es $P = 3$, igual a dimensionalidad de la matriz de los coeficientes de difusión (ecuación (2)) y $M = 2$, representa la dimensión de la coordenada espacial de cada vóxel en la imagen ($\mathbf{z} = [x, y]^\top$). Un proceso generalizado de Wishart se construye a partir de procesos Gaussianos como sigue: se parte de un conjunto de $P\nu$ procesos Gaussianos independientes, $u_{id}(\mathbf{z}) \sim \mathcal{GP}(0, k)$ para $i = 1, \dots, \nu$ y $d = 1, \dots, P$ donde $k(\mathbf{z}, \mathbf{z}')$ es la función kernel del GP. Dado un conjunto de vectores de entrada $\{\mathbf{z}_n\}_{n=1}^N$, el vector $(u_{id}(\mathbf{z}_1), u_{id}(\mathbf{z}_2), \dots, u_{id}(\mathbf{z}_N))^\top \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{K})$ donde \mathbf{K} es una matriz de Gram de $N \times N$ con entrada $\mathbf{K}_{ij} = k(\mathbf{z}_i, \mathbf{z}_j)$. Si se define el vector $\hat{\mathbf{u}}_i = (u_{i1}(\mathbf{z}), u_{i2}(\mathbf{z}), u_{i3}(\mathbf{z}))^\top$, y L como la descomposición inferior de Cholesky de la matriz de escala V , es decir, $LL^\top = V$, entonces, la colección de matrices aleatorias $\{\mathbf{D}_n(\mathbf{z})\}_n^N$, construida a través de (3) constituyen un proceso estocástico definido sobre matrices SPD y es denotado como $\mathbf{D}(\mathbf{z}) \sim \mathcal{GW}\mathcal{P}_p(\nu, V, k(\cdot, \cdot))$, bajo la restricción $k(\mathbf{z}, \mathbf{z}) = 1$, se observa además que para cada coordenada de entrada \mathbf{z} la matriz $\mathbf{D}(\mathbf{z})$ tiene una distribución marginal Wishart $\mathcal{W}_p(V, \nu)$,

$$\mathbf{D}(\mathbf{z}) = \sum_{i=1}^{\nu} L \hat{\mathbf{u}}_i(\mathbf{z}) \hat{\mathbf{u}}_i^\top(\mathbf{z}) L^\top \sim \mathcal{GW}\mathcal{P}_p(\nu, V, k(\cdot, \cdot)), \quad (3)$$

la matriz de escala V opera principalmente como un parámetro de escala, mientras la función kernel se centra en controlar como varia la matriz \mathbf{D} sobre las entradas, los parámetros del kernel $\boldsymbol{\theta}$ operando en $k(\mathbf{z}, \mathbf{z}')$ controlan las propiedades de dicha variaciones. El parámetro L describe el valor esperado de \mathbf{D} para todos los \mathbf{z} , y los grados de libertad ν expresan la flexibilidad del *prior* permitida alrededor de la media de las matrices \mathbf{D} [7, 31].

Como se mencionó anteriormente, la estructura kernel del modelo GWP y sus hiperparámetros controlan la evolución de las propiedades de los tensores sobre el espacio coordenado de los vóxeles. Por lo tanto, las características de esta función controlan las propiedades estadísticas de la DTI. Entonces, para representar, caracterizar y describir una DTI no estacionaria, en las que las propiedades de los tensores (forma, tamaño, orientación, entre otras), varían abruptamente sobre el espacio, se introduce un kernel no estacionario, con el cual las propiedades estadísticas como media, varianza y covarianza de un campo de tensores de difusión no se modelan de manera constante. Este modelo se denomina: proceso generalizado de Wishart no estacionario. La función kernel sugerida en este trabajo se presenta a continuación.

5.1. Kernel aditivo no estacionario

Esta función kernel fue propuesta por [36], es construida a partir de la combinación de un conjunto de estructuras kernel $\{k_i(\mathbf{z}, \mathbf{z}')\}_{i=1}^r$ que pueden diferir tanto es su estructura como en sus hiperparámetros,

$$k(\mathbf{z}, \mathbf{z}') = \sum_{i=1}^r \sigma(w_i(\mathbf{z})) k_i(\mathbf{z}, \mathbf{z}') \sigma(w_i(\mathbf{z}')),$$

la función de pesos $w(\mathbf{z}) : \mathbb{R}^D \rightarrow \mathbb{R}^1$, determina como pueden ocurrir los cambios en los datos y cuantos cambios pueden ocurrir,

$$w_i(\mathbf{z}) = \sum_{j=1}^v a_j \cos(\boldsymbol{\omega}_j^\top \mathbf{z} + b_j),$$

los parámetros $a_j, b_j \in \mathbb{R}$ y $\boldsymbol{\omega}_j \in \mathbb{R}^M$ son parámetros que deben ser aprendidos, $\sigma(\cdot) : \mathbb{R}^1 \rightarrow [0, 1]$ es la función de deformación descrita como una combinación convexa sobre las funciones de ponderación por lo que, $\sum_{i=1}^r \sigma(w_i(\mathbf{z})) = 1$, induce una discretización parcial sobre las funciones latentes,

$$\sigma(w_i(\mathbf{z})) = \frac{\exp(w_i(\mathbf{z}))}{\sum_{i=1}^r \exp(w_i(\mathbf{z}))}.$$

La introducción de esta función al modelo induce no estacionariedad, es una función dependiente unicamente de la variable de entrada \mathbf{z} . Por otro lado, como funciones kernel base se emplean exponenciales cuadráticas (RBF), un tipo de función comúnmente empleadas en problemas con procesos Gaussianos,

$$k_i(\mathbf{z}, \mathbf{z}') = \sigma \exp \left\{ -\frac{1}{2l^2} \|\mathbf{z} - \mathbf{z}'\|^2 \right\},$$

de nuevo σ y $\gamma = \frac{1}{2l^2}$ son hiperparámetros que deben ser aprendidos a partir de los datos.

5.2. Modelo predictivo

El objetivo es estimar la matriz $\mathbf{D}(\mathbf{z}_*)$ en la coordenada de prueba \mathbf{z}_* , empleado el valor de los parámetros $\{\mathbf{u}, \boldsymbol{\theta}, L, \nu\}$ aprendidos durante la fase de entrenamiento. Para ello se calcula la distribución condicional de \mathbf{u}_* dado \mathbf{u} , a partir de la distribución conjunta de $[\mathbf{u}, \mathbf{u}_*]^\top$. Esta distribución es dada por [31],

$$\mathbf{u}_* | \mathbf{u} \sim \mathcal{N}(\mathbf{A} \mathbf{K}_B^{-1} \mathbf{u}, \mathbf{I} - \mathbf{A} \mathbf{K}_B^{-1} \mathbf{A}^\top),$$

donde \mathbf{A} es la matriz de covarianza entre las coordenadas espaciales \mathbf{z}_* y \mathbf{z} de los datos de entrenamiento y los datos de prueba, respectivamente. Una vez obtenidos los valores de \mathbf{u}_* , se calcula la matriz $\mathbf{D}(\mathbf{z}_*)$ usando (3).

6. Estimación de parámetros

En este capítulo se presenta el procedimiento empleado para ajustar los parámetros del modelo NGWP. El enfoque empleado se basa en estimación Bayesiana, sin embargo, dada la robustez matemática del modelo, es necesario recurrir a métodos de muestreo como los métodos Monte Carlo basados en cadenas de Markov (MCMC), para obtener muestras de la distribución posterior.

6.1. Distribución posterior del modelo

El objetivo es determinar la distribución posterior de los parámetros del modelo dado un conjunto de datos de entrenamiento $\mathcal{D} = \{\mathbf{z}_n, \mathbf{S}_n\}_{n=1}^N$ donde $\mathbf{S}_n \in \mathbb{R}^{P \times P}$. Asumiendo un *prior* sobre un campo DTI dado por un proceso Generalizado de Wishart no estacionario $\mathbf{D}(\mathbf{z}) \sim \mathcal{GW}\mathcal{P}(V, \nu, k)$ y una función de verosimilitud construida a partir de la norma de Frobenius,

$$p(\mathcal{D}|\mathbf{u}, \boldsymbol{\theta}, L, \nu) \propto \prod_{i=1}^N \exp \left\{ -\frac{1}{2\beta^2} \|\mathbf{S}(\mathbf{z}_i) - \mathbf{D}(\mathbf{z}_i)\|_f^2 \right\}, \quad (4)$$

donde $\mathbf{S}(\mathbf{z}_i)$ es un tensor de una DTI, $\mathbf{D}(\mathbf{z}_i)$ es un tensor estimado por el modelo y β es un parámetro de la función. Los parámetros del modelo son: un vector \mathbf{u} con el valor de los GP, un vector $\boldsymbol{\theta} = \{a_j, \boldsymbol{\omega}_j, b_j, \gamma_i\}$, con $j = 1, \dots, v$ y $i = 1, \dots, r$ con los hiperparámetros de la función kernel, la descomposición inferior de Cholesky L de la matriz de escala V , y los grados de libertad ν . La distribución posterior es proporcional al producto de la verosimilitud por el *prior* de los parámetros, como se muestra a continuación,

$$p(\mathbf{u}, \boldsymbol{\theta}, L, \nu|\mathcal{D}) \propto p(\mathcal{D}|\mathbf{u}, \boldsymbol{\theta}, L, \nu)p(\mathbf{u}|\boldsymbol{\theta})p(\boldsymbol{\theta})p(L)p(\nu), \quad (5)$$

la proporcionalidad se debe a que no se ha tenido en cuenta la evidencia $p(\mathcal{D})$. Se observa además que existe una dependencia entre \mathbf{u} y los parámetros del kernel $\boldsymbol{\theta}$. Para muestrear este posterior se emplean algoritmos MCMC, una ventaja de estos métodos es que no requiere evaluar la evidencia de los datos.

6.2. Muestreando la distribución posterior

El procedimiento consiste en muestrear en ciclos cada parámetro usando el algoritmo Gibbs sampling. Este algoritmo es un método MCMC que permite obtener muestras de distribuciones de probabilidad multivariadas. El algoritmo funciona generando muestras en ciclos de

las distribuciones de probabilidad condicional de cada variable dadas las demás. Una forma de obtener estas distribuciones es la siguiente: a partir de la distribución de probabilidad conjunta de todas las variables seleccionar únicamente los términos que incluyen alguna variable específica, los términos seleccionados son la distribución de probabilidad condicional de dicha variable dadas las demás. El procedimiento se repite hasta obtener las distribuciones condicionales de todas las variables de interés. Las distribuciones posteriores condicionales de cada parámetro del modelo NGWP se determinan a partir de (5) y están dadas por las siguientes expresiones como lo muestra [31],

$$p(\mathbf{u}|\boldsymbol{\theta}, L, \nu, \mathcal{D}) \propto p(\mathcal{D}|\mathbf{u}, \boldsymbol{\theta}, L, \nu)p(\mathbf{u}|\boldsymbol{\theta}) \quad (6)$$

$$p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{u}, L, \nu, \mathcal{D}) \propto p(\mathbf{u}|\boldsymbol{\theta})p(\boldsymbol{\theta}) \quad (7)$$

$$p(L|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}, \nu, \mathcal{D}) \propto p(\mathcal{D}|\mathbf{u}, \boldsymbol{\theta}, L, \nu)p(L)$$

$$p(\nu|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}, L, \mathcal{D}) \propto p(\mathcal{D}|\mathbf{u}, \boldsymbol{\theta}, L, \nu)p(\nu),$$

donde $p(\mathbf{u}|\boldsymbol{\theta}) = \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{K}_B)$, con \mathbf{K}_B una matriz diagonal por bloques de dimensionalidad $NP\nu \times NP\nu$, cada bloque es una matriz \mathbf{K} de $N \times N$. Las distribuciones $p(\boldsymbol{\theta})$, $p(L)$ y $p(\nu)$ son: el *prior* de los parámetros del kernel, el *prior* de la descomposición de matriz de escala y el *prior* de los grados de libertad.

Trabajos previos [7, 31], han mostrado que la matriz de escala puede ser ajustada como el valor medio de los tensores del conjunto de entrenamiento,

$$V = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \mathbf{S}_n,$$

y los grados de libertad se ajusta alrededor de la dimensión de las matrices,

$$\nu = P + 1.$$

Bajo estas condiciones el modelo alcanza rendimiento aceptable. La inclusión de estas variables en el modelo de inferencia aumenta el tiempo computacional y no proporciona resultados significativos en comparación con los valores fijados bajo la descripción anterior. De acuerdo con lo anterior la inferencia se realiza únicamente sobre el vector \mathbf{u} y los hiperparámetros del kernel $\boldsymbol{\theta}$ (ecuaciones (6) y (7)). El algoritmo Gibbs sampling es el siguiente:

Algoritmo 1 Blocked Gibbs Sampling

Entrada: Estado inicial $\boldsymbol{\theta}_0, \mathbf{u}_0$

▷ Parámetros del kernel y valores de los Gp

Salida: Muestras de la distribución posterior de $\boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}$

1: **for** $s = 1, 2, \dots, N_s$ **do**

2: $\mathbf{u}^{(s)} \sim p(\mathbf{u}|\boldsymbol{\theta}^{(s-1)}, L, \nu, \mathbf{S})$

▷ Ejecutar una rutina de Elliptical slice sampling

3: $\boldsymbol{\theta}^{(s)} \sim p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{u}^{(s)}, L, \nu, \mathcal{D})$

▷ Ejecutar una rutina de Metropolis Hastings

4: **end for**

El algoritmo blocked Gibbs sampling genera simultáneamente muestras de un conjunto de variables. Aunque, a su vez requiere muestrear las distribuciones condicionales de cada bloque de variables, entonces es necesario emplear otros algoritmos de muestreo. Para muestrear (6) en el paso dos se emplea elliptical slice sampling, mientras para muestrear (7) en el paso tres se emplea el algoritmo de Metropolis Hastings de acuerdo con [7, 31].

6.2.1. Elliptical slice sampling

El algoritmo Elliptical slice sampling propuesto por [37], es un método MCMC empleado para muestrear distribuciones posteriores de la forma,

$$p(\mathbf{z}) = \mathcal{L}(\mathbf{z})\mathcal{N}(\mathbf{z}; \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}),$$

donde $\mathcal{L}(\mathbf{z})$ es la función de verosimilitud, y $\mathcal{N}(\mathbf{z}; \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})$ constituye un *prior* Gaussiano multivariado. Este tipo de modelos se caracterizan por presentar una alta dependencia entre variables, haciendo difícil la determinación de muestras independientes [38]. A pesar de ello, el algoritmo provee muestras independientes incluso de distribuciones altamente multivariadas. La estructura de la distribución requerida por este método es precisamente la estructura de la distribución que se desea muestrear (6), donde $\mathcal{L}(\mathbf{z})$ corresponde a (4).

Algoritmo 2 Elliptical slice sampling

Entrada: Estado actual de \mathbf{u} , Una rutina para muestrear $\mathcal{N}(\mathbf{0}, K_B)$, y la función $\log \mathcal{L}(\mathbf{u})$

Salida: un nuevo estado \mathbf{u}'

```

1:  $\boldsymbol{\eta} \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, K_B)$  ▷ Elegir una elipse
2:  $v \sim \text{Uniform}[0, 1]$ 
3:  $\log y \leftarrow \log \mathcal{L}(\mathbf{u}) + \log v$  ▷ Establecer el umbral log-likelihood
4:  $\phi \sim \text{Uniform}[0, 2\pi]$  ▷ Muestrear la proposal inicial
5:  $[\phi_{min}, \phi_{max}] \leftarrow [\phi - 2\pi, \phi]$ 
6:  $\mathbf{u}' \leftarrow \mathbf{u} \cos \phi + \boldsymbol{\eta} \sin \phi$ 
7: if  $\log \mathcal{L}(\mathbf{u}') > \log y$  then
8:   return  $\mathbf{u}'$ 
9: else ▷ Reducir el intervalo y probar un nuevo punto
10:  if  $\phi < 0$  then
11:     $\phi_{min} \leftarrow \phi$ 
12:  else
13:     $\phi_{max} \leftarrow \phi$ 
14:  end if
15:   $\phi \sim \text{Uniform}[\phi_{min}, \phi_{max}]$ 
16:  GoTo 6
17: end if

```

6.2.2. Metropolis-Hastings

El algoritmo puede ser usado para obtener muestras de una distribución deseada $\tilde{p}(\boldsymbol{\theta})$, que corresponde a una distribución posterior sin constante de normalización, $p(\boldsymbol{\theta}) = \tilde{p}(\boldsymbol{\theta})/Z_p$. En cada paso del algoritmo, se propone ir del estado actual $\boldsymbol{\theta}^{(\tau)}$ a un nuevo estado $\boldsymbol{\theta}^{(*)}$, muestreando una distribución propuesta $\boldsymbol{\theta}^{(*)} \sim q(\boldsymbol{\theta}^{(\tau)}|\boldsymbol{\theta}^{(*)})$, donde $q(\cdot)$ es la distribución propuesta, y es establecida libremente por el usuario. La muestra se acepta con probabilidad $A(\boldsymbol{\theta}^{(*)}, \boldsymbol{\theta}^{(\tau)})$ calculada como:

$$A(\boldsymbol{\theta}^{(*)}, \boldsymbol{\theta}^{(\tau)}) = \min \left(1, \frac{\tilde{p}(\boldsymbol{\theta}^{(\tau)})q(\boldsymbol{\theta}^{(\tau)}|\boldsymbol{\theta}^{(*)})}{\tilde{p}(\boldsymbol{\theta}^{(*)})q(\boldsymbol{\theta}^{(*)}|\boldsymbol{\theta}^{(\tau)})} \right),$$

se observa que la evaluación de la probabilidad de aceptación no requiere conocer el valor de la constante de normalización Z_p [32]. Por otro lado, si la distribución propuesta elegida es simétrica, es decir, $q(\boldsymbol{\theta}^{(*)}|\boldsymbol{\theta}^{(\tau)}) = q(\boldsymbol{\theta}^{(\tau)}|\boldsymbol{\theta}^{(*)})$ la probabilidad de aceptación se simplifica como $A(\boldsymbol{\theta}^{(*)}, \boldsymbol{\theta}^{(\tau)}) = \min \left\{ 1, \tilde{p}(\boldsymbol{\theta}^{(\tau)})/\tilde{p}(\boldsymbol{\theta}^{(*)}) \right\}$. Para el caso en cuestión la distribución objetivo es (7) y la distribución propuesta se discute en la sección 6.2.3.

Algoritmo 3 Block-Wise Metropolis-Hastings

Entrada: Estado actual $\boldsymbol{\theta}^{(\tau)}$, la distribución proposal multivariada $q(\boldsymbol{\theta})$, la distribución objetivo $\tilde{p}(\boldsymbol{\theta})$

Salida: un nuevo estado $\boldsymbol{\theta}^{(\tau+1)}$

- 1: $\boldsymbol{\theta}^{(*)} \sim q(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{\theta}^{(\tau)})$ ▷ generar una muestra candidata a partir de la proposal
 - 2: $u_0 \sim \text{Uniform}[0, 1]$ ▷ generar una muestra u_0 de una distribución uniforme
 - 3: $A(\boldsymbol{\theta}^{(*)}, \boldsymbol{\theta}^{(\tau)}) = \min \left\{ 1, \frac{\tilde{p}(\boldsymbol{\theta}^{(*)})q(\boldsymbol{\theta}^{(\tau)}|\boldsymbol{\theta}^{(*)})}{\tilde{p}(\boldsymbol{\theta}^{(\tau)})q(\boldsymbol{\theta}^{(*)}|\boldsymbol{\theta}^{(\tau)})} \right\}$ ▷ evaluar la probabilidad de aceptación
 - 4: **if** $u_0 < A(\boldsymbol{\theta}^{(*)}, \boldsymbol{\theta}^{(\tau)})$ **then**
 - 5: $\boldsymbol{\theta}^{(\tau+1)} \leftarrow \boldsymbol{\theta}^{(*)}$ ▷ Acepta la muestra propuesta
 - 6: **else**
 - 7: $\boldsymbol{\theta}^{(\tau+1)} \leftarrow \boldsymbol{\theta}^{(\tau)}$ ▷ Retiene el estado actual
 - 8: **end if**
-

6.2.3. Configuración de los parámetros del *prior* y la distribución propuesta

El *prior* seleccionado es Gaussiano $p(\boldsymbol{\theta}) = \mathcal{N}(\mathbf{0}, \Sigma_p)$ con $\Sigma_p = \sigma_p^2 \mathbf{I}$. La distribución propuesta es también una Gaussiana centrada en el valor del estado actual $q(\boldsymbol{\theta}) = \mathcal{N}(\boldsymbol{\theta}^{(\tau)}, \Sigma_q)$ con $\Sigma_q = \sigma_q^2 \mathbf{I}$. Los parámetros σ_p^2 y σ_q^2 del *prior* y la distribución propuesta se ajustan de acuerdo a la relación entre el número de muestras aceptadas $N_{s_{acp}}$ y el número de muestras total N_s , $R_{acp} = N_{s_{acp}}/N_s$, para algún valor fijo de σ_p^2 si R_{acp} es cercano a cero significa que σ_q^2 es muy

grande y si es muy cercano a uno significa que es muy pequeño. El objetivo es establecer un valor intermedio con el cual se acepten y se retengan muestras en una proporción similar [39].

6.2.4. Configuración de los parámetros de la función de verosimilitud

La función de verosimilitud utilizada, dada por (4), es construida a partir de la norma de Frobenius, es función de los tensores estimados $\mathbf{D}_i(\mathbf{z})$ los datos de entrenamiento $\mathbf{S}_i(\mathbf{z})$ y un parámetro β . Este parámetro se ajusta como la mediana de la distancia de Frobenius entre las estimaciones y los datos de entrenamiento,

$$\beta = \text{Mediana}(\mathbf{y}),$$

donde \mathbf{y} es un vector con entradas $y_i = \|\mathbf{S}(\mathbf{z}_i) - \mathbf{D}(\mathbf{z}_i)\|_f^2$.

7. Base de datos y procedimiento de validación

En esta sección se describe las bases de datos empleadas para evaluar el desempeño del modelo propuesto. Además, se presentan algunas métricas empleadas para evaluar el error del método de interpolación. Por último, se hace una discusión sobre la convergencia del modelo de inferencia.

7.1. Descripción la bases de datos

La metodología de interpolación propuesta es evaluada sobre tres campos de tensores de difusión. El primero constituye un campo sintético de 29×29 tensores que representa la simulación de fibras cruzadas, este tipo de campo se caracteriza por ser altamente no estacionario, existen regiones en donde las propiedades de los tensores cambian abruptamente sobre el espacio haciendo compleja la interpolación de nuevos datos. Los datos simulados son obtenidos aplicando los algoritmos del toolbox FanDTasia [28], disponible en <http://www.cise.ufl.edu/~abarpou/lab/fanDTasia/tut-orial.php>. El segundo, es un campo de 41×41 tensores obtenido a partir del modelo generativo NGWP, los tensores generados evolucionan sobre el espacio tanto con transiciones suaves como fuertes. El tercer campo es una región de iteres de 41×41 de un slice de un estudio dMRI de datos reales de la cabeza de un sujeto masculino sano con edad entre los 20 y los 30 años, tomadas con un escaner General Electric Sigma HDxt 3.0T MR, empleando 25 direcciones de gradientes con un factor b de $1000S/mm^2$. El desempeño del modelo propuesto es comparado con técnicas de interpolación lineal (FBLI) [4], interpolación log-Euclidiana (logEu) [5] y procesos Generalizados de Wishart (GWP) [7].

7.2. Métricas de error

La validación de los resultados y el desempeño del modelo de interpolación, se realiza a través de métricas definidas sobre matrices, como la norma de Frobenius (Frob) y la norma de Riemann (Riem) [5], definidas por (8) y (9),

$$\text{Frob}(\mathbf{D}_1, \mathbf{D}_2) = \sqrt{\text{tr}[(\mathbf{D}_1 - \mathbf{D}_2)^\top (\mathbf{D}_1 - \mathbf{D}_2)]}, \quad (8)$$

$$\text{Riem}(\mathbf{D}_1, \mathbf{D}_2) = \sqrt{\text{tr} \left[\log(\mathbf{D}_1^{-1/2} \mathbf{D}_2 \mathbf{D}_1^{-1/2})^\top \log(\mathbf{D}_1^{-1/2} \mathbf{D}_2 \mathbf{D}_1^{-1/2}) \right]}, \quad (9)$$

donde \mathbf{D}_1 es el tensor estimado y \mathbf{D}_2 es el tensor del *ground truth*, las métricas son evaluadas sobre todos los datos de test y se reportan la media y la desviación estándar de cada modelo.

7.3. Validación de información clínica

La validación de la información clínica de los tensores de difusión se realiza por medio de dos medidas escalares denominadas, Anisotropía Fraccional (FA) (ecuación (10)) y Difusividad Media (MD) (ecuación (11)), las cuales son expresadas en función de los valores propios $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ de la matriz de coeficientes de difusión [40] (ecuación (2)),

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}, \quad (10)$$

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}. \quad (11)$$

7.4. Convergencia de los MCMC

A continuación se presentan dos pruebas que proporcionan información sobre las distribuciones de las muestras obtenidas a través de los MCMC. El objetivo es establecer algunas medidas que permitan determinar si las muestras obtenidas convergen a una distribución estacionaria.

7.4.1. Función de autocorrelación (ACF)

Las muestras producidas por los métodos MCMC están autocorrelacionadas lo cual reduce el contenido de información relativa a muestras independientes. La autocorrelación de un conjunto de muestras f_1, \dots, f_S en un retardo o *lag* t se define de la siguiente manera,

$$\rho_t = \frac{\frac{1}{S-t} \sum_{s=1}^{S-t} (f_s - \bar{f})(f_{s+t} - \bar{f})}{\frac{1}{S-1} \sum_{s=1}^S (f_s - \bar{f})^2}, \quad (12)$$

donde \bar{f} es la media de f_1, \dots, f_S . Graficando la función de autocorrelación para varios *lag*, es posible observar la “calidad” de las muestras [33]. Se espera que a media que el número de iteraciones aumenta la función de autocorrelación decrece.

7.4.2. Potencial de reducción de escala estimado

Una prueba de convergencia numérica de las muestras obtenidas de los algoritmos de MCMC es el potencial de reducción de escala estimado (EPSR) [33]. Se define las siguientes cantidades; C : número de cadenas, S : número de muestras de cada cadena y D : número de

variables. Una muestra s de una variable i de alguna cadena c se representa como x_{isc} . La media de una cadena se evalúa mediante

$$\bar{y}_{.c} = \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S y_{sc},$$

y la media entre cadenas como:

$$\bar{y}_{..} = \frac{1}{C} \sum_{c=1}^C \bar{y}_{.c},$$

también se calcula la varianza entre secuencias

$$B = \frac{S}{C-1} \sum_{c=1}^C (\bar{y}_{.c} - \bar{y}_{..})^2,$$

y la varianza dentro de secuencias,

$$W = \frac{1}{C} \sum_{c=1}^C \left[\frac{1}{S-1} \sum_{s=1}^S (y_{sc} - \bar{y}_{.c})^2 \right],$$

empleando estas cantidades se estima la varianza de la variable y , dada por:

$$\hat{V} = \frac{S-1}{S} W + \frac{1}{S} B,$$

la cual constituye un estimador insesgado bajo estacionariedad. Finalmente, el EPSR se encuentra como:

$$\hat{R} = \sqrt{\frac{\hat{V}}{W}}. \tag{13}$$

Se espera que si las cadenas convergen a la distribución estacionaria el valor de EPSR se aproxime a $\hat{R} \approx 1$. Esta cantidad proporciona un indicativo numérico sobre la convergencia de las muestras.

8. Resultados

En esta sección se discuten los resultados del modelo NGWP para la interpolación de campos de tensores de difusión propuesto en este trabajo. Los resultados se presentan de acuerdo a los objetivos específicos planteados. En la sección 8.1 se describen los campos de tensores generados a través del modelo NGWP generativo. En la sección 8.2 se muestran los resultados del modelo de inferencia, y por último, en la sección 8.3 se comentan los resultados de interpolación sobre diferentes bases de datos.

8.1. Resultados objetivo específico 1

Implementar un modelo probabilístico basado en procesos generalizados de Wishart con un kernel no estacionario para la interpolación de tensores de difusión con propiedades no estacionarias.

La figura 4 (a) muestra un campo de tensores obtenido a partir del modelo NGWP generativo. El campo tiene tensores cuyas propiedades evolucionan sobre el espacio con transiciones suaves. Las figuras 4 (b) y (c) son los mapas de FA y MD asociados al campo generado. De igual manera, la figura 4 (d) representa otro campo generado por el modelo NGWP, a diferencia del caso anterior donde las propiedades de los tensores cambian suavemente, en este caso se observa que las transiciones son más fuertes.

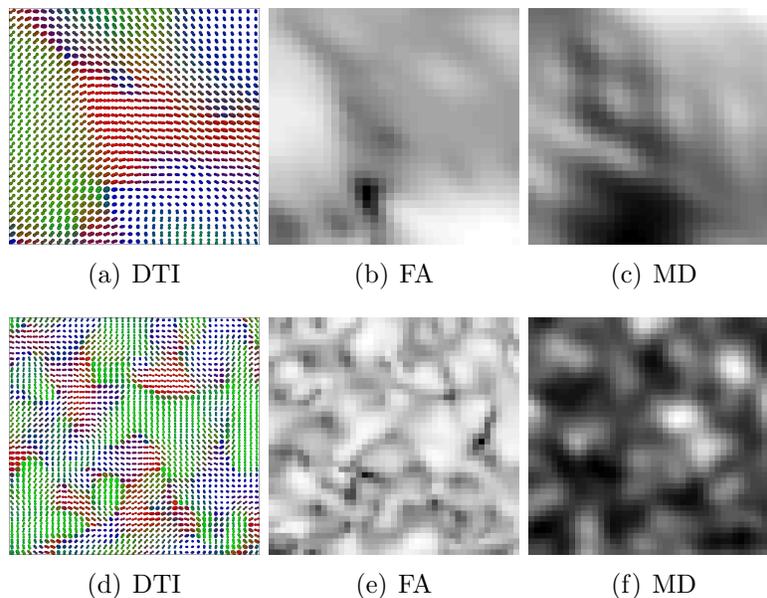


Figura 4: Campo de tensores generado por el modelo NGWP

Los mapas de FA y MD mostrados en la figura 4 (e) y (f) permiten observar que la información calculada sobre los tensores del campo sigue un comportamiento similar, se puede apreciar que ambos mapas describen cambios abruptos. Los dos casos mostrados anteriormente fueron obtenidos configurando los parámetros del modelo con diferentes valores, es por esto que los campos generados difieren en la correlación de los tensores sobre el espacio de coordenadas. Por lo tanto, el modelo NGWP es flexible en cuanto a la capacidad de modelar campos de tensores con diferentes características como los mostrados anteriormente. Es importante que el modelo posea esta propiedad, ya que los campos que se pretenden modelar están descritos por características similares como el de la figura 5 (d) que muestra un campo de tensores de difusión que describen una simulación de fibras cruzadas, este campo se caracteriza por las transiciones fuertes, se observa que existen regiones en las cuales la orientación y la forma de los tensores cambian abruptamente. Además, los mapas de FA y MD mostrados en la figura 5 (b) y (c) también siguen este comportamiento. Otro campo que se pretende modelar es el de la figura 5 (g) que constituye una región de interés de un slice de un estudio dMRI real. Los mapas de FA y MD se muestran en la figura 5 (h) e (i). El campo de tensores de difusión real tiene regiones en las cuales las transiciones son uniformes y otras en donde son fuertes, muy similares a los generados por el modelo NGWP.

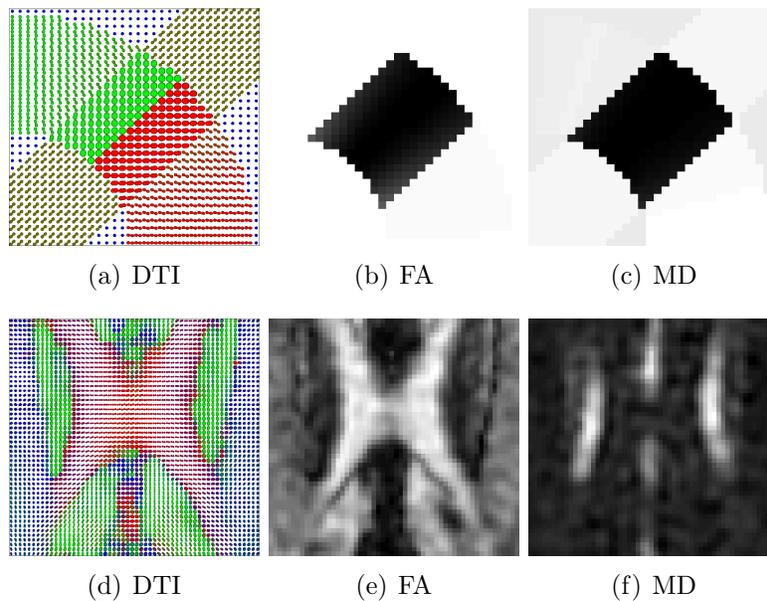


Figura 5: Campo de tensores de difusión. (a) describe una simulación de fibras cruzadas, mientras (d) es un campo de tensores de difusión de un estudio dMRI real.

8.2. Resultados Objetivo específico 2

Implementar un método de inferencia estadística para estimar las funciones de probabilidad posteriores asociadas al proceso Generalizado de Wishart con kernel no estacionario.

Los resultados del modelo de inferencia se presentan evaluando una sección de un slice de un estudio dMRI de datos reales. El campo seleccionado se muestra en la figura 6 (a). Los datos de entrenamiento mostrados en la figura 6 (b) son obtenidos submuestreando el campo original (figura 6 (a)). En la fase de entrenamiento se parte del conjunto de datos de entrenamiento para ajustar los parámetros del modelo de tal modo que los valores elegidos describan el campo original. La figura 6 (c) representa el campo generado por el modelo antes de la fase de entrenamiento, se observa que los tensores generados no obedecen algún comportamiento relacionado con el campo de entrenamiento, la orientación, la forma y el tamaño de los tensores varían arbitrariamente sobre el espacio. La figura 6 (d) muestra el campo generado después de la fase de entrenamiento. Si se compara este campo con el campo inicial, figura 6 (b), se observa que ambos campos son similares, esto significa que a partir del esquema de inferencia utilizado se ha determinado un conjunto de parámetros que permiten modelar el campo original como un NGWP.

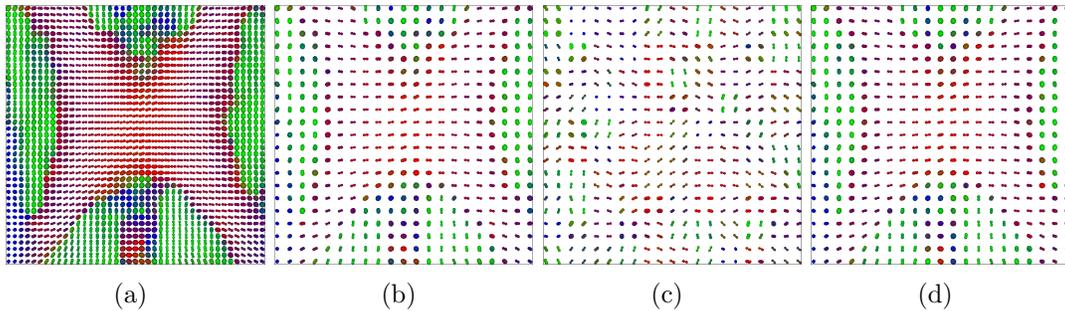


Figura 6: Fase de entrenamiento sobre un campo de datos reales. (a) Campo original, (b) Datos de entrenamiento, (c) Datos antes de la fase de entrenamiento y (d) Campo generado después de la fase de entrenamiento.

Lo descrito anteriormente se corrobora en términos de dos pruebas de convergencia de los métodos MCMC. El objetivo de estas pruebas es demostrar que las muestras obtenidas convergen a una distribución estacionaria. La primera prueba consiste en evaluar la independencia de las muestras, es de esperar que la correlación entre las muestras de una misma cadena sea menor a medida que el número de iteraciones crece. Las figura 7 (a) y (b) ilustran las funciones de autocorrelación para dos parámetros del vector \mathbf{u} y las figuras 7 (c)-(f) corresponden de igual forma a las funciones de autocorrelación para algunos hiperparámetros de la función kernel (θ), en este caso los hiperparámetros son: a_j, ω_j, b_j y (γ_i) , evaluadas a partir de (12).

8.3 Resultados Objetivo específico 3

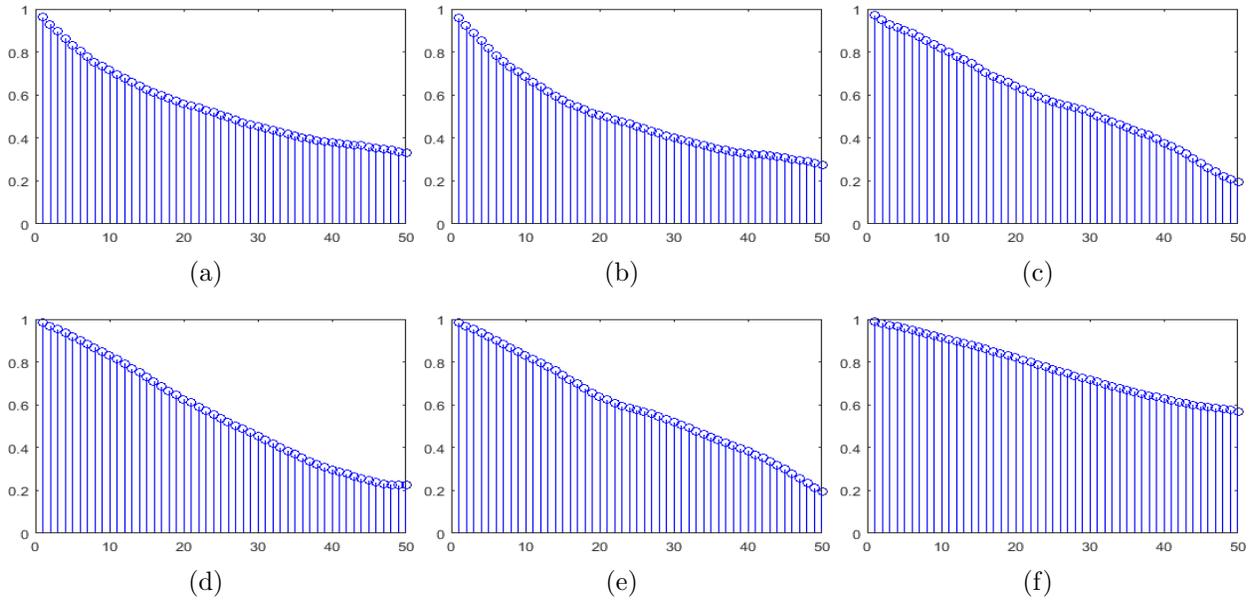


Figura 7: Funciones de autocorrelación: (a) y (b) dos variables del vector \mathbf{u} , (c) (d) (e) y (f) un parámetro a_j , ω_j , b_j y γ_i del kernel no estacionario.

La segunda prueba consiste en evaluar una medida de variabilidad de las muestras para varias cadenas, denominado potencial de reducción de escala estimado (\hat{R}), este valor es calculado a partir de (13) como se describe en la sección 7.4. El valor promedio de \hat{R} sobre los parámetros \mathbf{u} para cuatro cadenas es de 1,0005, y el de los parámetros del kernel es de 1,2728. De acuerdo con esta prueba, valores alrededor de la unidad significan que las muestras obtenidas convergen a una distribución estacionaria.

8.3. Resultados Objetivo específico 3

Validar el desempeño del modelo probabilístico desarrollado para la interpolación de tensores de difusión con características no estacionarias, mediante métricas establecidas en el estado del arte y evaluando información morfológica.

8.3.1. Campo sintético de fibras cruzadas

El modelo de interpolación propuesto se prueba sobre un campo de tensores de difusión que describe una simulación de fibras cruzadas. El *Ground-truth* y los datos de entrenamiento se muestran en la figura 8 (a) y (b), mientras, los resultados gráficos de los campos interpolados

8.3 Resultados Objetivo específico 3

por los métodos de comparación: LogEu [5], FBLLI [4], GWP [7] y el modelo NGWP propuesto son ilustrados en la figura 8 (c), (d), (e), y (f) respectivamente. Además, en la figura 9 se muestran los mapas de error medio cuadrático (MSE) de MD para cada caso. Finalmente, en la tabla 1 se reportan los resultados numéricos de las métricas de error.

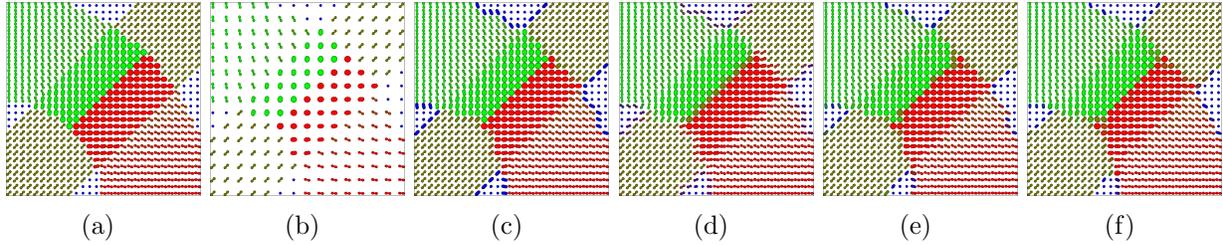


Figura 8: Interpolación de fibras cruzadas: (a) Ground-truth, (b) Datos de entrenamiento, campos interpolados con los métodos: (c) LogEu, (d) FBLLI, (e) GWP, y (f) NGWP.

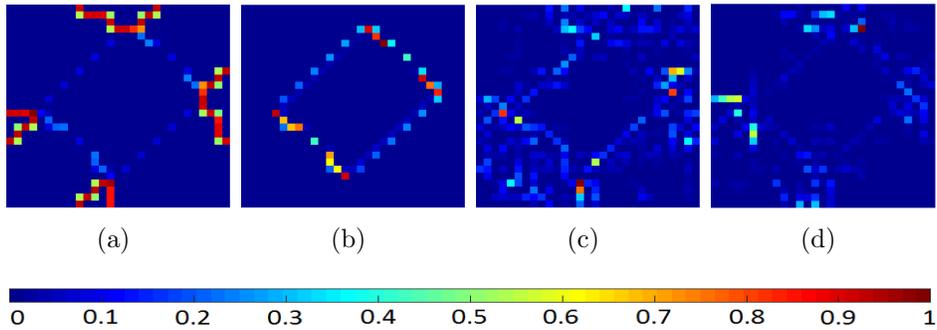


Figura 9: Mapa de MSE de MD del campo de fibras cruzadas, (a) LogEu, (b) FBLLI, (c) GWP y (d) NGWP.

Tabla 1: Métricas de error de los métodos de interpolación: distancia de Frobenius (Frob), distancia de Riemann (Rem) y MSE de FA y MD.

Model	Frob		Riem		FA		MD	
LogEu	0.5687	± 0.2190	0.5208	± 0.2014	0.1616	± 0.2438	0.1826	± 0.3308
FBLLI	0.6340	± 0.2053	0.6295	± 0.2213	0.1575	± 0.2412	0.1764	± 0.2745
GWP	0.5325	± 0.2094	0.4520	± 0.1431	0.1569	± 0.1540	0.1437	± 0.1415
NGWP	0.5126	± 0.1859	0.4159	± 0.1072	0.1451	± 0.1776	0.1428	± 0.1469

La interpolación del campo de tensores de fibras cruzadas involucra un desafío, ya que las propiedades (forma, tamaño y orientación) de los tensores cambian abruptamente sobre el

espacio, como se aprecia en la figura 8 (a). Los mapas de MSE de MD de la figura 9 muestra que el método propuesto preserva la información clínica de los tensores de difusión con menor error (color azul) que los métodos de comparación, principalmente sobre las regiones de transiciones abruptas. Esto se explica debido a que el kernel no estacionario usando en el modelo NGWP es construido combinando diferentes kernel, cada kernel puede describir una región particular de tensores en el campo. Finalmente, en la tabla 1 se reporta la media y la desviación estándar de la distancia de Frobenius, distancia de Riemann, y el MSE de FA y MD. Estadísticamente, no se evidencian diferencias significativas entre todos los métodos, sin embargo, la metodología propuesta permite describir, representar e interpolar campos de tensores con diferentes características, como el campo de fibras cruzadas. También, el NGWP preserva la información clínica (FA y MD) con precisión.

8.3.2. Datos del modelo generativo

El desempeño del método propuesto se evalúa también sobre un campo de tensores obtenido a partir del modelo NGWP generativo. El campo empleado es el arreglo de 41×41 tensores mostrado en la figura 10 (a) (*ground-truth*). Este campo tiene regiones en donde los tensores cambian tanto con transiciones suaves como abruptas. La figura 10 (b) corresponde a los datos de entrenamiento y los resultados de los campos interpolados se muestran en la figura 10 (c), (d), (e), (f) con los métodos: LogEu, FBLLI, GWP y NGWP respectivamente.

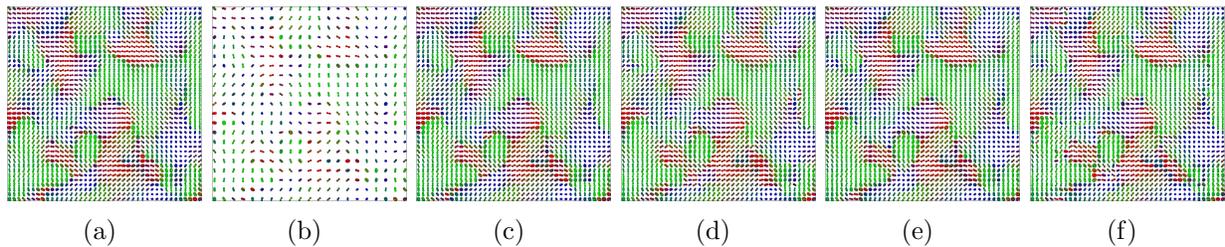


Figura 10: Interpolación de un campo del modelo generativo, (a) Ground truth, (b) Datos de entrenamiento. Campos interpolados: (c) LogEu, (d) FBLLI, (e) GWP, y (f) NGWP.

La figura 11 muestra los mapas de MSE de MD para cada método de interpolación. También, se evalúa las métricas de error de los campos interpolados y su información clínica. Estos resultados son mostrados en la tabla 2.

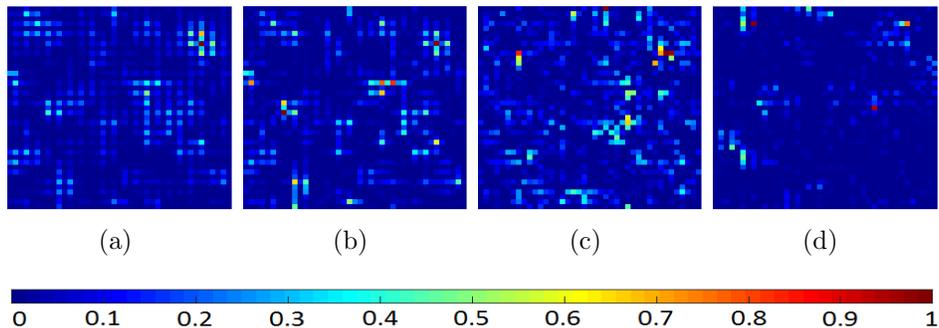


Figura 11: Mapas de MSE de MD del campo del modelo generativo, (a) LogEu, (b) FBI, (c) GWP y (d) NGWP.

Tabla 2: Métricas de error de los métodos de interpolación: distancia de Frobenius (Frob), distancia de Riemann (Rem) y MSE de FA y MD.

Model	Frob		Riem		FA		MD	
LogEu	0.5112	\pm 0.1093	0.5539	\pm 0.1698	0.1622	\pm 0.1772	0.1444	\pm 0.1053
FBI	0.5306	\pm 0.1356	0.5390	\pm 0.1470	0.1573	\pm 0.1532	0.1565	\pm 0.1411
GWP	0.5311	\pm 0.1189	0.5113	\pm 0.1166	0.1426	\pm 0.1274	0.1329	\pm 0.1286
NGWP	0.5080	\pm 0.1472	0.5161	\pm 0.1303	0.1416	\pm 0.1402	0.1308	\pm 0.1368

El campo del modelo generativo interpolado se caracteriza por tener tensores con diferentes propiedades (forma, tamaño y orientación), las cuales evolucionan sobre el espacio con transiciones tanto suaves como fuertes. Por lo tanto, la estimación de nuevos tensores puede estar sujeta a errores considerables. A pesar de lo mencionado anteriormente, los resultados del modelo NGWP muestran que es posible adaptar un modelo a campos con diferentes tipos de tensores como el de la figura 10 (a). Los resultados de los parámetros clínicos del campo interpolado, representados mediante los mapas de MSE de MD de la figura 11 permiten observar que esta medida se preserva con más precisión con el método NGWP que con los otros métodos comparados. Las métricas de error reportadas en la tabla 2 muestra que el NGWP puede interpolar los datos del modelo generativo alcanzando una precisión similar a los métodos del estado del arte. Esto se debe a que el kernel no estacionario del modelo propuesto, proporciona adaptabilidad a las diferentes transiciones (suaves o fuertes) inherentes a los datos de los tensores de difusión.

8.3.3. Datos reales

Finalmente, se evalúa el desempeño de los métodos de interpolación en un campo de tensores de difusión de un estudio dMRI de datos reales. La figura 12 (a) corresponde a una región

8.3 Resultados Objetivo específico 3

de interés de 41×41 tensores de un *slice* centrado en el *corpus callosum*. Los datos de entrenamiento corresponden a los de la figura 12 (b). Mientras las figuras 12 (c), (d), (e), (f) son los campos interpolados con los métodos LogEu, FBLLI, GWP, y NGWP respectivamente. Además, la figura 13 ilustra los mapas de MSE de MD para cada método. Por último, en la tabla 3, se reportan los resultados numéricos de las métricas de error evaluada sobre los tensores interpolados.

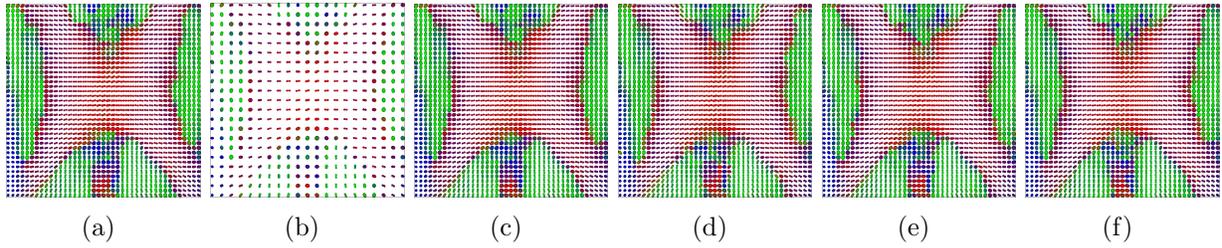


Figura 12: Interpolación de un campo real de DT, (a) Ground truth, (b) datos de entrenamiento. Campos interpolados: (c) LogEu, (d) FBLLI, (e) GWP, y (f) NGWP.

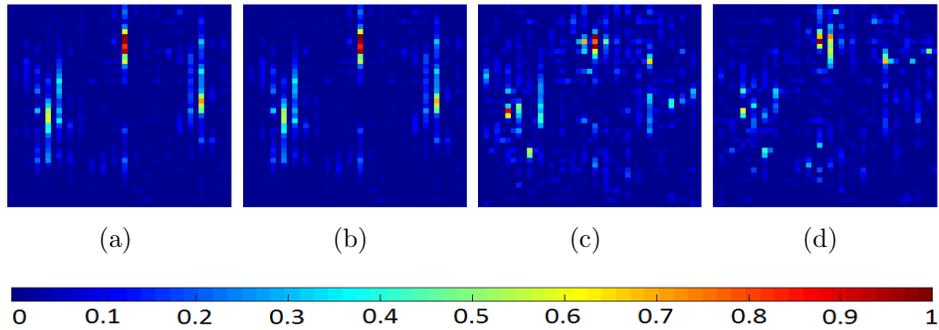


Figura 13: Mapas de MSE de MD del campo real interpolado, (a) LogEu, (b) FBLLI, (c) GWP and (d) NGWP.

Tabla 3: Métricas de error de los métodos de interpolación: distancia de Frobenius (Frob), distancia de Riemann (Rem) y MSE de FA y MD.

Model	Frob		Riem		FA		MD	
LogEu	0.4179	± 0.1413	0.5266	± 0.2130	0.4204	± 0.1659	0.5422	± 0.2161
FBLLI	0.4214	± 0.1386	0.5236	± 0.2081	0.4579	± 0.1738	0.5389	± 0.2170
GWP	0.4145	± 0.1089	0.5238	± 0.2095	0.5095	± 0.1890	0.4854	± 0.2081
NGWP	0.4098	± 0.1250	0.5046	± 0.2159	0.4690	± 0.1730	0.4813	± 0.1673

Los campos de tensores de difusión reales tienen tensores con diferentes tamaños, formas y

orientación, incluso sus parámetros de información clínica pueden variar de forma abrupta sobre el espacio de coordenadas de los tensores. Estas características de los tensores de difusión hacen que la interpolación sea difícil, pues los tensores estimados pueden diferir notablemente de los valores reales. Los resultados gráficos de la figura 13, y las métricas de error reportadas en la tabla 3 muestra que el NGWP puede describir, representar e interpolar campos de tensores no estacionarios obtenidos de estudios dMRI reales. El método propuesto alcanza un desempeño similar a los métodos LogEu, FBLI, y GWP. De nuevo, el NGWP preserva la información clínica derivada de los dMRI, como muestra la figura 13 donde se han calculado los mapas de MSE de MD. A partir de estos resultados se puede establecer que el NGWP es una metodología competitiva para la interpolación de campos de tensores de difusión, evaluando tanto las métricas de error Frob y Riem como las medias de FA y MD.

8.4. Conclusiones

En este trabajo se presenta una metodología probabilística para la interpolación de campos de tensores de difusión. Específicamente, se modela un campo de tensores de difusión como un proceso estocástico definido sobre matrices simétricas definidas positivas indexado por las coordenadas de los tensores en un campo, denominado: proceso generalizado de Wishart no estacionario (NGWP). El objetivo es modelar las propiedades no estacionarias de un campo de tensores de difusión (campos de tensores con diferentes: formas, tamaños, orientaciones, FA, entre otros) empleando un kernel no estacionario construido combinando varias funciones kernel exponenciales cuadráticas (RBF). Dado que el kernel del modelo NGWP controla la evolución de las propiedades de los tensores del campo sobre el espacio, entonces al combinar varios kernel es posible que cada función describa una región particular de tensores.

Los resultados del modelo generativo muestran que el NGWP es flexible modelando diferentes tipos de campos tensoriales, el modelo puede generar tensores cuyas propiedades evolucionan sobre el espacio mediante transiciones suaves o fuertes como los mostrados en la sección 8.1. Además, las características de los campos generados se mantienen al evaluar los parámetros clínicos, como la FA y la MD. Por otro lado, el esquema de estimación de parámetros utilizado es capaz de dotar al modelo con valores que permiten ajustar el NGWP a campos de tensores de difusión tanto sintéticos como reales. Los resultados de la sección 8.2 muestran la convergencia de los métodos MCMC de las variables del modelo NGWP. Por último, los resultados de la interpolación de campos de tensores de difusiones presentados sobre tres tipos de campos diferentes demuestran que el NGWP es una metodología competitiva para la interpolación de campos de tensores de difusión en comparación con métodos del estado del arte. El desempeño del modelo se evaluó sobre datos sintéticos y datos reales usando la distancia de Frobenius y la distancia de Riemann como métricas de error de tensores, y el MSE como medias de error de anisotropía fraccional y difusividad media. En todos los casos el modelo NGWP, preserva la información clínica de los tensores y alcanza una precisión similar a los métodos comprados, tanto en la distancia de Frob y Riem, como en el MSE de FA y MD.

Referencias

- [1] J. Del Cura and S. Pedraza, *Radiologia esencial. Tomo II*. Médica Panamericana, 2010.
- [2] D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon, C. A. Clark, S. Pappata, N. Molko, and H. Charbriat, “Diffusion tensor imaging: concepts and applications,” *Journal of magnetic resonance imaging*, vol. 13, no. 4, pp. 534–546, 2001.
- [3] V. Gupta, N. Ayache, and X. Pennec, “Improving DTI resolution from a single clinical acquisition: a statistical approach using spatial prior,” in *MICCAI*. Springer, 2013, pp. 477–484.
- [4] F. Yang, Y.-M. Zhu, I. E. Magnin, J.-H. Luo, P. Croisille, and P. B. Kingsley, “Feature-based interpolation of diffusion tensor fields and application to human cardiac DT-MRI,” *Medical image analysis*, vol. 16, no. 2, pp. 459–481, 2012.
- [5] V. Arsigny, P. Fillard, X. Pennec, and N. Ayache, “Log-euclidean metrics for fast and simple calculus on diffusion tensors,” *Magnetic resonance in medicine*, vol. 56, no. 2, pp. 411–421, 2006.
- [6] H. D. V. Cardona, Á. A. Orozco, and M. A. Álvarez, “Multi-output Gaussian processes for enhancing resolution of diffusion tensor fields,” in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the*. IEEE, 2016, pp. 1111–1114.
- [7] H. D. V. Cardona, M. A. Álvarez, and Á. A. Orozco, “Generalized Wishart processes for interpolation over diffusion tensor fields,” in *International Symposium on Visual Computing*. Springer, 2015, pp. 499–508.
- [8] B. Gleich, *Principles and applications of magnetic particle imaging*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [9] S. A. Sajjadi, J. Acosta-Cabronero, K. Patterson, L. Z. Diaz-de Grenu, G. B. Williams, and P. J. Nestor, “Diffusion tensor magnetic resonance imaging for single subject diagnosis in neurodegenerative diseases,” *Brain*, p. awt118, 2013.
- [10] T. L. Chenevert, L. D. Stegman, J. M. Taylor, P. L. Robertson, H. S. Greenberg, A. Rehemtulla, and B. D. Ross, “Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors,” *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, no. 24, pp. 2029–2036, 2000.
- [11] J. D. Clayden, “Imaging connectivity: MRI and the structural networks of the brain,” *Functional neurology*, vol. 28, no. 3, pp. 197–203, 2013.

- [12] S.-K. Lee, D. I. Kim, J. Kim, D. J. Kim, H. D. Kim, D. S. Kim, and S. Mori, “Diffusion-tensor MR imaging and fiber tractography: A new method of describing aberrant fiber connections in developmental CNS anomalies 1,” *Radiographics*, vol. 25, no. 1, pp. 53–65, 2005.
- [13] S. Mori and J. Zhang, “Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research,” *Neuron*, vol. 51, no. 5, pp. 527–539, 2006.
- [14] P. G. Nucifora, R. Verma, S.-K. Lee, and E. R. Melhem, “Diffusion-tensor MR imaging and tractography: Exploring brain microstructure and connectivity 1,” *Radiology*, vol. 245, no. 2, pp. 367–384, 2007.
- [15] J. Acosta-Cabronero, S. Alley, G. B. Williams, G. Pengas, and P. J. Nestor, “Diffusion tensor metrics as biomarkers in Alzheimer’s disease,” *PloS one*, vol. 7, no. 11, p. e49072, 2012.
- [16] Z. Wang, B. C. Vemuri, Y. Chen, and T. H. Mareci, “A constrained variational principle for direct estimation and smoothing of the diffusion tensor field from complex DWI,” *IEEE trans on Med. Imag.*, vol. 23, no. 8, pp. 930–939, 2004.
- [17] S. Mori, *Introduction to diffusion tensor imaging*. Elsevier, 2007.
- [18] M. C. Claudia da Costa Leite, *Diffusion Weighted and Diffusion Tensor Imaging*. Thieme, 2016.
- [19] T. Huisman, “Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy,” *Cancer Imaging*, vol. 10, no. 1A, p. S163, 2010.
- [20] G. B. Chavhan, *MRI made easy*. JP Medical Ltd, 2013.
- [21] J. P. Hornak, “The basics of MRI, 2008,” URL <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/index.html>, vol. 68, 2008.
- [22] P. J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan, “MR diffusion tensor spectroscopy and imaging,” *Biophysical journal*, vol. 66, no. 1, pp. 259–267, 1994.
- [23] J. Ahualli, “Aspectos generales de las secuencias de difusión de imagen en resonancia magnética,” *Revista argentina de radiología*, vol. 74, no. 3, pp. 226–236, 2010.
- [24] O. A. C. Lizardo, “Secuencias funcionales en resonancia magnética (difusión, DTI, espectroscopia),” *Secuencias funcionales en resonancia magnética (difusión, DTI, espectroscopia)*, vol. 14, no. 1, pp. 58–68, 2009.

- [25] H. D. V. Cardona, “Desarrollo de una metodología de simulación basada en tensores de difusión en resonancia magnética (MRI) y modelos de elementos finitos para la detección del volumen de tejido activo (VTA) en pacientes intervenidos con estimulación cerebral profunda (DBS).” Master’s thesis, Universidad Tecnológica de Pereira. Facultad de Ingenierías Eléctrica, Electrónica, Física, y Ciencias de la Computación. Maestría en Ingeniería Eléctrica., 2013.
- [26] L.-C. Chang, D. K. Jones, and C. Pierpaoli, “Restore: robust estimation of tensors by outlier rejection,” *Magnetic resonance in medicine*, vol. 53, no. 5, pp. 1088–1095, 2005.
- [27] A. Vilanova, S. Zhang, G. Kindlmann, and D. Laidlaw, “An introduction to visualization of diffusion tensor imaging and its applications,” in *Visualization and Processing of Tensor Fields*. Springer, 2006, pp. 121–153.
- [28] A. Barmpoutis and B. C. Vemuri, “A unified framework for estimating diffusion tensors of any order with symmetric positive-definite constraints,” in *Biomed. Imag.: From Nano to Macro*. IEEE, 2010, pp. 1385–1388.
- [29] C. E. Rasmussen, “Gaussian processes for machine learning,” 2006.
- [30] M. A. Alvarez, L. Rosasco, N. D. Lawrence *et al.*, “Kernels for vector-valued functions: A review,” *Foundations and Trends® in Machine Learning*, vol. 4, no. 3, pp. 195–266, 2012.
- [31] A. G. Wilson and Z. Ghahramani, “Generalised Wishart processes,” in *UAI 2011, Proceedings of the Twenty-Seventh Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, Barcelona, Spain, July 14-17, 2011*, 2011, pp. 736–744.
- [32] C. M. Bishop, “Machine learning and pattern recognition,” *Information Science and Statistics*. Springer, Heidelberg, 2006.
- [33] K. P. Murphy, *Machine learning: a probabilistic perspective*. MIT press, 2012.
- [34] J. Gill, *Bayesian methods: A social and behavioral sciences approach*. CRC press, 2014, vol. 20.
- [35] C. P. Robert, *Monte Carlo methods*. Wiley Online Library, 2004.
- [36] W. Herlands, A. Wilson, H. Nickisch, S. Flaxman, D. Neill, W. Van Panhuis, and E. Xing, “Scalable Gaussian processes for characterizing multidimensional change surfaces,” *arXiv preprint arXiv:1511.04408*, 2015.
- [37] I. Murray, R. P. Adams, and D. J. C. MacKay, “Elliptical slice sampling,” in *Proceedings of the Thirteenth International Conference on Artificial Intelligence and Statistics, AISTATS 2010, Chia Laguna Resort, Sardinia, Italy, May 13-15, 2010*, 2010, pp. 541–548.

- [38] F. Fagan, J. Bhandari, and J. Cunningham, “Elliptical slice sampling with expectation propagation.” in *UAI*, 2016.
- [39] J. S. Rosenthal *et al.*, “Optimal proposal distributions and adaptive MCMC,” *Handbook of Markov Chain Monte Carlo*, vol. 4, 2011.
- [40] T. Peeters, P. Rodrigues, A. Vilanova, and B. ter Haar Romeny, “Analysis of distance/similarity measures for diffusion tensor imaging,” in *Visualization and Processing of Tensor Fields*. Springer, 2009, pp. 113–136.