ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПЛОТНОСТИ УПАКОВКИ АКСОНОВ НА ДИФФУЗИЮ

INVESTIGATION OF INFLUENCE OF PACKING DENSITY OF AXONS ON DIFFUSIVITY

О.П.Познанский^{1,2}, к.ф.-м.н., (ORCID: 0000-0003-3279-0337) / opoznans@gmail.com

O.P.Posnansky^{1,2}, Cand. of Sc. (Physics and Mathematics)^{1,2}

DOI: 10.22184/1993-8578.2020.13.3-4.180.186

Получено: 08.06.2020 г.

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) чувствительна к архитектуре биологической ткани на микрометровом масштабе. Исследование конкретных механизмов, лежащих в основе изменений в DW-MRI, может привести к введению новых диффузных контрастов, специфичных для конкретных процессов дегенерации белого вещества мозга. Мы разработали метод ренормализационной группы для изучения влияния большого диапазона микропараметров на коэффициент диффузии и применили его к различным видам тесселяций биологической ткани. Наш подход учитывает влияние беспорядка и позволяет количественно исследовать чувствительность коэффициента диффузии к изменениям доминирующего набора микропараметров.

Diffusion-weighted MRI (DW-MRI) is sensitive to biological tissue architecture on a micrometer scale. Determining whether it is possible to infer the specific mechanisms that underlie changes in DW-MRI could lead to new diffusion contrasts specific to particular brain white-matter degeneration processes. We have developed a renormalization group method in order to explore the effects of a large range of microparameters on apparent diffusion and have applied it to different kinds of biological tissue tessellations. Our approach takes the influence of disorder into the consideration and it allows quantitative investigation of the sensitivity of apparent diffusion to the variations of the dominant set of microparameters.

ВВЕДЕНИЕ

Сигнал в диффузионно-взвешенных (ДВ) экспериментах магнитно-резонансной томографии (МРТ) чрезвычайно чувствителен к молекулярной динамике молекул воды в локальной геометрической и физиологической среде. Исследование конкретных механизмов, лежащих в основе изменений сигнала ДВ-МРТ, является интенсивной областью исследований и может привести к новым подходам в создании контрастов ДВ-МРТ, которые специфичны для конкретных процессов дегенерации белого вещества мозга. Однако сложность диффузионного поведения из-за компартментализации, обмена, ограничений и анизотропии,

налагаемых клеточной микроструктурой, препятствует установлению количественных соотношений между динамикой и структурой. В последние годы были предприняты большие усилия для интерпретации диффузии в тканях мозга с использованием геометрических моделей [1–3]. В нашей работе метод ренормализационной группы (РГ) [4, 5] расширенной модели Бассера – Сена (БС) [2] был выполнен с учетом возможных различных плотностей упаковки аксонов белого вещества. При этом разнообразные тесселяции были смоделированы с использованием свойств симметрии ячейки Вигнера – Зейтца (ВЗ) [6–9] со случайной вероятностью заполнения.

¹ Кафедра биомедицинского магнитного резонанса, Институт экспериментальной физики, Отто фон Гурике университет Магдебурга, Магдебург, Германия / Department of Biomedical Magnetic Resonance, Institute for Experimental Physics, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany.

² Кафедра нейрофизиологии КМН МПИ, Лейпциг, Германия / Department of Neurophysiology of CBS MPI, Leipzig, Germany.

Рис.1. а – квадратные и гексагональные ячейки ВЗ. Также приведена иллюстрация структуры белого и серого вещества мозга; б – цветовая кодировка свойств всех компонентов биологической ткани; в – 2D квадратная и 3D кубическая ячейки ВЗ; г – процесс РГ в 2D и 3D. Очевидно, что диффузия зависит от Евклидовой размерности

Fig.1. a – square and hexagonal cells of WS. Schematic of the structure of white and gray matter of a brain is also given; b – color coding of components of biological tissue; c – 2D square and 3D cubic cells of WS; d – process of RG in 2D and 3D. Clear that diffusion depends on the Euclidean dimension

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диффузия в белом веществе мозга моделировалась для поперечного сечения, заполненного бесконечно длинными, параллельными цилиндрами, представляющими миелинизированные аксоны, погруженные во внеклеточную матрицу (рис.1а). Следуя модели БС, мы характеризуем аксоны с помощью D_m (диффузия миелиновой оболочки), D_a (диффузия аксонов) и соответствующими плотностями протонов, c_m и c_a , которые имеют внешний радиус, R_m , и внутренний радиус, R_a . Такая структура погружена во внеклеточное пространство с диффузией D_e , плотностью протонов c_e и линейным размером L . Свойства всех компонентов имеют цветовую кодировку, как на рис.1б. Если предположить, что структура белого вещества может быть объединена в ячейки ВЗ с различными

симметриями, например, квадратными (sq, рис.1а) и гексагональными (hex, рис.1а), то можно рассчитать диффузионные свойства, используя модель БС [2]. Два типа ячеек ВЗ могут быть случайным образом распределены по решетке с вероятностью p , что ячейка ВЗ пустая, и $(1 - p)$, что ВЗ занята волокнами. На рис.2а,б черная ячейка ВЗ указывает на присутствие волокна, а наложенная дуальная желтая решетка – на симметрию. Вершины желтой решетки присваиваются случайным ячейкам ВЗ. Рандомизированное заполнение ячеек ВЗ противоположно упорядоченному пространственному распределению волокон, описанному в модели БС [2]. На квадратных и гексагональных решетках со случайно занятыми ячейками можно выделить кластер РГ [4, 5]. Все невырожденные конфигурации черно-белых ячеек

Рис.2. Отображение сложной геометрии ткани на решетку. Черная ячейка ВЗ указывает на присутствие волокна, а наложенная желтая решетка указывает на симметрию квадратной (а) и гексагональной (b) тесселяции

Fig.2. Mapping of the complex geometry of biological tissue on the lattice. Black cells of WS represent the presence of white matter fibers, and overlaid yellow color lattice demonstrate the symmetry of square (a) and hexagonal (b) tessellation

Рис.3. Невырожденные конфигурации черно-белых ячеек ВЗ для кластера квадратной (а) и гексагональной (b) тесселяции

Fig.3. Non-degenerated configurations of black-white cells of WS for clusters of square (a) and hexagonal (b) tessellation

ВЗ для такого кластера представлены на рис.3а для квадратной тесселяции и на рис.3б для гексагональной тесселяции. На рис.4а,б процесс перенормировки масштаба изображен для специфического распределения клеток ВЗ. Математически такой процесс РГ может быть описан системой нелинейных уравнений 1. В табл.1 представлены формулы для вероятности Γ_n^k и их чисел вырождения для классов перенормировочных групп (рис.3а,б). Эти уравнения содержат уравнение 1а, описывающее процесс РГ для внеклеточной области. Уравнения 1с,д были получены в соответствии с правилами, приведенными в последнем столбце табл.1,

INTRODUCTION

The signal in diffusion-weighted (DW) magnetic-resonance imaging (MRI) experiments is exquisitely sensitive to water molecular dynamics in the local geometrical and physiological environment. Determining whether it is possible to infer the specific mechanisms that underlie changes in the DW-MRI signal is an intense area of investigation and could lead to new modeling approaches for generating DW-MRI contrasts that are specific to particular brain white matter degeneration processes.

However, the complexity of the diffusion behaviour due to compartmentalization, exchange, restrictions and anisotropy imposed by cellular microstructure, hinders the establishment of relations between dynamics and structure in a quantitative manner. In recent years, increasing efforts have been made to interpret diffusion in brain tissue using geometrical models [1–3]. In our work, the renormalization group (RG) method [4, 5] of an enhanced Bassar-Sen (BS) model [2] was performed taking into account possible different packing

densities of white matter axons. Various tessellations were modelled using symmetry properties of the Wigner-Seitz (WS) [6–9] cell with a random probability of occupation.

RESEARCH METHODS

Diffusion in brain white matter was modelled in a cross-sectional raster filled with infinitely long, parallel-aligned cylinders representing myelinated axons immersed in an extracellular matrix (Fig.1a). Following the BS model, we characterize axons by D_m (myelin-sheath diffusion), D_a (axon diffusion) and

Рис.4. Перенормировка масштаба для специфического распределения клеток ВЗ

Fig.4. Renormalization of the scale for the specific distribution of cells of WS

и плотностью вероятности (уравнение 1b, где $\delta(x)$ – дельта-функция Дирака) [4–9].

$$P_{n+1} = \sum_k g_k r_n^k \quad (1a)$$

$$P_{n+1} = (1 - p_n) \delta(D_t - D_t^{L,n}) + p_n \delta(D_t - D_t^{U,n}) \quad (1b)$$

$$D_t^{U,n+1} = \langle D_t^{U,n} \rangle \quad (1c)$$

$$D_t^{L,n+1} = \langle D_t^{L,n} \rangle \quad (1d)$$

$$ADC_{eff} = (2D_t^{n \rightarrow \infty} + D) / 3 \quad (2)$$

$$S = |\partial \log(ADC_{eff}) / \partial \log(X)| \quad (3)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы использовали начальные значения микроскопических параметров X , приведенные в табл.2, для модели БС для оценки нижней (индекс L в обозначениях, черный квадрат или шестиугольник на рис.3a,b) и верхней (индекс U в обозначениях, белый квадрат или шестиугольник на рис.3a,b) границы поперечной диффузии (t индекс в обозначениях). При этом была учтена различная плотность упаковки аксонов. Затем мы оценивали уравнение 1 для различных значений внеклеточной объемной доли p . Во время процесса РГ эффективная диффузия приближается к устойчивой точке $D_t^{U, n \rightarrow \infty} = D_t^{L, n \rightarrow \infty} = D_t^{n \rightarrow \infty}$, которая зависит

corresponding proton densities, c_m and c_a , which have outer, R_m , and inner, R_a , radius. Such a compartment is immersed in an extra-cellular space with diffusion D_e , proton density C_e and linear size L . The properties of all components are color coded as in Fig.1b. If we suppose that white matter structure can be tessellated by WS cells with different symmetries, for example, square (sq, Fig.1a) and hexagonal (hex, Fig.1a) then it is possible to calculate the diffusive properties using the BS model [2]. The two types of WS cells can be randomly distributed on the

lattice with a probability p that WS cell is empty and $(1 - p)$ that WS is occupied with fibers. In Fig.2a,b, a black WS cell indicates fiber occupation and the overlaid yellow lattice is pristine one. Vertices of this dual lattice are assigned to the random WS cells. Random occupation of the WS cells is the opposite of the ordered spatial distribution of fibers described in the BS model [2]. On the square and hexagonal lattices with randomly occupied cells, it is possible to outline a RG unit [4, 5]. All non-degenerative configurations of black and white WS

cells for such unit are presented in Fig.3a for square tessellation and in Fig.3b for hexagonal tessellation. In Fig.4a,b the process of scale renormalization is depicted for the specific distribution of WS cells. Mathematically, such RG process can be described by a system of nonlinear equations (Eq.1). In the Table 1, equations for probability r_n^k and their degeneracy numbers for classes of renormalization groups (Fig.3a,b) are presented. These equations comprise Eq.1a describing the RG process for an extra-cellular region. Eqs.(1c,d) were derived according to the

Таблица 1. Элементы РГ-ячейки для различных конфигураций кластера

Table 1. Elements of RG cell for different configurations of cluster

Класс Class	Вероятность, r_n^k Probability	Вырождение, g_k Degeneracy	Эффективная диффузия, $D_t^{U/L, n+1}$ Effective diffusivity
I	$(1-p_n)^4$	1	$D_t^{L, n}$
II	$p_n^1(1-p_n)^3$	4	$(2D_t^{L, n} D_t^{U, n} + D_t^{L, n} (D_t^{L, n} + D_t^{U, n})) / 2(D_t^{L, n} + D_t^{U, n})$
III	$p_n^2(1-p_n)^4$	4	$(2D_t^{L, n} D_t^{U, n}) / (D_t^{L, n} + D_t^{U, n})$
IV	$p_n^2(1-p_n)^4$	2	$(D_t^{L, n} + D_t^{U, n}) / 2$
V	$p_n^3(1-p_n)^4$	4	$(2D_t^{L, n} D_t^{U, n} + D_t^{U, n} (D_t^{L, n} + D_t^{U, n})) / 2(D_t^{L, n} + D_t^{U, n})$
VI	p_n^4	1	$D_t^{U, n}$
I	$(1-p_n)^3$	1	$D_t^{L, n}$
II	$p_n^1(1-p_n)^2$	3	$(2D_t^{L, n} D_t^{U, n}) / (D_t^{L, n} + D_t^{U, n})$
III	$p_n^2(1-p_n)^1$	3	$(2D_t^{L, n} D_t^{U, n}) / (D_t^{L, n} + D_t^{U, n})$
IV	p_n^3	1	$D_t^{U, n}$

от типа тесселяции ткани (рис.5, красный и черный цвета представляют квадратную и гексагональную упаковки). Первый шаг итерации i дает классические результаты из модели БС. Ясно, что как в классических моделях, так и в расширенных моделях плотность упаковки аксонов влияет на эффективную поперечную диффузивность. На рис.5 для обоих случаев плотности упаковки мы наблюдаем существенные линейные флуктуации в начале итерационного процесса (I),

Таблица 2. Начальные микропараметры

Table 2. Initial micro-parameters

Параметр X Parameter X	Вводимая величина Input value	$X_5 = R_a$	$6,57 \cdot 10^{-6} \text{ m}$
$X_1 = p$	[0;1]	$X_6 = R_m$	$4 \cdot 10^{-6} \text{ m}$
$X_2 = D_e$	$2 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$	$X_7 = c_e$	0,95
$X_3 = D_m$	$0,3 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$	$X_8 = c_m$	0,5
$X_4 = D_a$	$0,75 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$	$X_9 = c_a$	0,88

которые достигают точки устойчивости (III) через режим нелинейности (II).

На рис.6 представлена чувствительность S (уравнение 3) величины ADC_{eff} (уравнение 2) к различным

Рис.5. Процесс РГ-приближения к устойчивой точке, то есть эффективной диффузии

Fig.5. Process of RG approaching to the stable point, i.e. effective diffusion

Рис.6. Чувствительность S (уравнение 3) величины ADC_{eff} (уравнение 2) к различным изменениям микропараметров X в биологически значимом пределе $p \sim 0,2$

Fig.6. Sensitivity S (Eq.3) of ADC_{eff} (Eq.2) to the variation of microparameters X in biologically relevant limit $p \sim 0,2$

изменениям микропараметров X в биологически значимом пределе $p \sim 0,2$. Для сравнения мы приводим классические результаты БС. Мы обозначаем X_1 как внеклеточную объемную долю, X_2 – внеклеточную диффузию, X_3 – диффузию миелиновой оболочки, X_4 – диффузию аксонов, X_5 – средний размер аксонов, X_6 – средний размер миелиновой оболочки, X_7 – плотность внеклеточных протонов, X_8 – плотность протонов миелиновой оболочки, X_9 – плотность протонов аксонов.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Используя метод РГ, мы рассчитали чувствительность ADC_{eff} к различным изменениям микропараметров и плотности упаковки аксонов. Мы обнаружили, что ADC_{eff} демонстрирует наибольшую чувствительность к внеклеточной объемной доле и диффузии для всех типов плотности упаковки аксонов. Эти данные указывают на возможный механизм объяснения изменений ADC_{eff} во время прогрессирующего нейродегенеративного

rules given in the last column of Table1 and probability density (Eq.1b, where $\delta(x)$ is a Dirac delta-function) [4–9].

$$P_{n+1} = \sum_k g_k r_n^k \quad (1a)$$

$$P_{n+1} = (1 - p_n) \delta(D_t - D_t^{L,n}) + p_n \delta(D_t - D_t^{U,n}) \quad (1b)$$

$$D_t^{U,n+1} = \langle D_t^{U,n} \rangle \quad (1c)$$

$$D_t^{L,n+1} = \langle D_t^{L,n} \rangle \quad (1d)$$

$$ADC_{eff} = (2D_t^{n \rightarrow \infty} + D) / 3 \quad (2)$$

$$S = |\partial \log(ADC_{eff}) / \partial \log(X)| \quad (3)$$

RESULTS

We input the microscopic parameters, X , taken from Table 2 into the BS model to estimate lower (L superscript in notation, black square or hexagon in Fig.3a,b) and upper (U superscript in notation, white square or hexagon in Fig.3a,b) bounds of transverse diffusivity (t subscript in notation). The packing density of axons was taken into account. Then we were solving Eq.1 for different values of the extra-cellular volume fraction p . During the RG process, effective diffusion approaches the stable point $D_t^{U, n \rightarrow \infty} = D_t^{L, n \rightarrow \infty} = D_t^{n \rightarrow \infty}$ which

depends on p and tissue tessellation type (Fig.5, red and black colours represent square and hexagonal packing). The first iteration step i gives the classical results from the BS model. It is clear that as in classical models, as in enhanced models, the packing density of axons influences the effective transversal diffusivity. In Fig.5 for both packing density cases we observe large linear fluctuations at the beginning of iterations (I) which approach stable point (III) via regime of nonlinearity (III).

In Fig.6 the sensitivity S (Eq.3) of ADC_{eff} (Eq.2) to the various X

заболевания. Также отметим, что ADC_{eff} демонстрирует более нелинейное поведение от p вследствие блокирующих эффектов, которые отсутствуют в упорядоченной модели белого вещества мозга.

ДОПОЛНЕНИЯ

Метод, представленный в данной статье, может быть применен к другим разбиениям в двух- (2D) и трехмерном (3D) Евклидовом пространстве. Результаты для 2D квадратных и 3D кубических разбиений представлены ниже (рис.1Aa). Расчеты для этих случаев следуют процедуре, описанной в секции "Методы". Специфичность результатов заключается в зависимости от различных решеток. Из-за дополнительной размерности 3D-случай характеризуется большим числом конфигураций, что невозможно представить в данной статье таким же способом, как на рис.3. Рис.1Ab демонстрирует сходимость диффузионного коэффициента для различных пространственных размерностей. Мы наблюдаем существенное различие между 2D и 3D для $p \sim 0,35$. Это может быть объяснено различными перколяционными порогами кластеров в 2D и 3D. Более низкая концентрация генерирует меньшее число самопересечений и ведет

к одномерной зигзагообразной цепочке с ветвлениями. Однако вероятность пути соединяющего противоположные стороны ячейки ВЗ достаточно высока, что и объясняет существенное различие в 2D и 3D.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Callaghan P.T.** Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy (Clarendon Press, Oxford) 1991.
2. **Sen P., Basser P.** Biophys.J. 89 (2005) 2927.
3. **Posnansky O., Shah N.J.** Biol.Phys. 34 (2008) 551.
4. **Reynolds P.J., Stanley H.E., Klein W.** Phys. Rev. B, 21 (1980) 1223.
5. **Posnansky O.** Effective diffusion in random composites measured by NMR, Journal of magnetism and magnetic materials 466 (2018) 92.
6. **Crank J.** The mathematics of diffusion (Clarendon Press, Oxford) 1955.
7. **Carslow H.S., Jager J.C.** Conduction of Heat in Solids (Clarendon Press, Oxford) 1959.
8. **Hashin Z.** Theory of composite materials (Pergamon Press, New York).
9. **Latour L.L., Svoboda K., Mitra P.P., Sotak C.H.** PNAS, 91 (1994) 1229.

microparameters changes in the biologically relevant limit $p \sim 0.2$ are presented. For comparison, we give the classical BS results. We denote X_1 as extracellular volume fraction, X_2 extracellular diffusion, X_3 myelin sheath diffusion, X_4 axon diffusion, X_5 mean axon size, X_6 mean myelin sheath size, X_7 extracellular proton density, X_8 myelin sheath proton density, X_9 axon proton density.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Using RG method, we have calculated the sensitivity of ADC_{eff} to the different microparameters variations and packing densities of axons. We found that ADC_{eff} exhibits it's the strongest sensitivity to the extracellular volume fraction and diffusivity for all types of axon

packing density. These findings suggest a possible mechanism to explain ADC_{eff} changes during neurodegenerative disease progression. The ADC_{eff} demonstrates more nonlinear behaviour vs p changes due to blocking effects which are absent in an ordered model of the brain white matter.

SUPPLEMENTARY

The method illustrated in the article can be applied to other tessellations in two (2D) and three (3D) Euclidean dimensions. The results for the 2D square and 3D cubic tessellations are presented below (Fig.1Aa). The development for both these cases follows the procedure outlined in section "Methods". Hence specificity of results is

mentioned along with points of differences between lattices. Because of additional dimension, 3D case is characterized with a large number of configurations and it is not possible to illustrate all of them as in Fig.3. Fig.1Ab is a plot of convergence of diffusion coefficient for different spatial dimensions. We observe significant difference between 2D and 3D for $p \sim 0.35$. It can be explained different percolation thresholds of clusters in 2D and 3D. Lower concentration of components generates less cross-links and approaches to 1D curled and branched chain. However, the probability of path of connecting opposite sides of WS cell is high enough leading to the obvious differences in diffusivity in 2D and 3D. ■

ExpoCoating Moscow

18-я Международная выставка
материалов и оборудования
для обработки поверхности,
нанесения покрытий
и гальванических производств

27-29
октября
2020

Москва,
Крокус Экспо

Организатор — компания MVK
Офис в Санкт-Петербурге

MVK Международная
Выставочная
Компания

+7 (812) 380 6000
expocoating@mvk.ru

Запросите
условия участия:

expocoating-moscow.ru

12+