



**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA**



**PARCELACIÓN CORTICAL INTER-SUJETO BASADA EN CONECTIVIDAD CEREBRAL  
Y CLUSTERING JERÁRQUICO**

POR

**Joaquín Ignacio Molina Muñoz**

Memoria de Título presentada a la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Concepción para optar al título profesional de Ingeniero Civil Biomédico

Profesor(es) Guía:

Dra. Pamela Guevara Alvez

Dra. Cecilia Hernández Rivas

Profesor(es) Revisor:

Dr. Miguel Figueroa T.

Agosto 2022  
Concepción (Chile)

© 2022 Joaquín Ignacio Molina Muñoz

© 2022 Joaquín Ignacio Molina Muñoz

Ninguna parte de esta tesis puede reproducirse o transmitirse bajo ninguna forma o por ningún medio o procedimiento, sin permiso por escrito del autor.

## Agradecimientos

En primer lugar a mi familia, quienes me han apoyado afectuosamente desde muy pequeño hasta ahora y estoy seguro que lo seguirán haciendo en el futuro. Las fiestas y momentos con ustedes son y serán recordados por mucho tiempo. Hemos pasado por buenos y malos momentos, pero siempre hemos estado unidos. Los quiero mucho.

A mis amigos y amigas. No se como expresar lo que siento por ustedes. Son importantisimos para mi, con muchos de ustedes me siento como si fuéramos almas gemelas. Nos hemos formado juntos, eso ha sido muy enriquecedor. Si bien no a todos y todas las conozco desde pequeño, la amistad que he formado con ustedes es extremadamente grande y siento que no los perderé fácilmente. Gracias por su apoyo y lo que hemos vivido, enseñanzas, secretos guardados que nadie sabrá, momentos inofensivos y peligrosos que hemos pasado, experiencias desconocidas o simples conversaciones que me han hecho sentir pleno y han ayudado a formarme. Muchas gracias.

A las personas pertenecientes al grupo de análisis de imágenes médicas de la Universidad de Concepción, que me han ayudado o simplemente saludado afectuosamente, haciendome sentir parte del equipo.

Gracias especiales a Pamela Guevara y Cristóbal Mendoza, que han sido un gran apoyo para este trabajo, ayudando a desarrollarme en la investigación y seguir la línea que siempre he querido académicamente. También, por su *buena onda* y consejos para desarrollarme personalmente.

En general, a cualquier persona con la que he interactuado. Soy resultado de aquellos momentos.

Gracias a los proyectos FONDECYT 1190701, FONDECYT 1221665, al Centro de Biotecnología y Bioingeniería (CeBiB, FB0001), al Centro Nacional de Inteligencia Artificial (CENIA, FB210017) y al Centro Avanzado de Ingeniería Eléctrica y Electrónica (AC3E, FB0008).

## Resumen

En este documento se aplican distintos métodos para lograr un mayor entendimiento y análisis de la estructura y conectividad del cerebro humano, el cual ha sido investigado extensivamente por las áreas de la neurociencia. El objetivo es el desarrollo de una parcelación cortical jerárquica, es decir, una subdivisión de la corteza cerebral a partir de la conectividad dada por las fibras cerebrales, con distintos niveles de jerarquía. Se trabajó con la base de datos ARCHI que contiene información de tractografías y mallados corticales de 79 sujetos.

Los principales procesamientos fueron: *i)* Clustering de fibras intra e inter-sujeto, para obtener clusters de fibras cerebrales que presenten similar distribución espacial y obtener clusters representativos de la población. *ii)* Intersección de clusters de fibras con mallados corticales, para definir preliminarmente las regiones corticales. *iii)* Creación de matriz de conectividad, que representa la conexión entre distintas regiones corticales, a través de las fibras cerebrales. *iv)* Cálculo de matriz de traslape, que indica el nivel de solapamiento espacial que tienen las distintas regiones de la corteza. *v)* Aplicación de clustering jerárquico, el cual se realiza sobre una ponderación de ambas matrices generadas, para obtener una parcelación donde cada región estará definida según su perfil de conectividad y traslape. *vi)* Finalmente, se aplican operaciones morfológicas sobre las regiones para una definición más homogénea de estas.

Los resultados muestran que hay una notoria diferencia en el tamaño de sub-parcelas inter-sujeto, evidenciado con un coeficiente de variación  $CV = 0,71$ . Al ponderar las matrices con distintos pesos y aplicando una serie de cortes al árbol jerárquico se obtienen parcelas corticales no homogéneas, reflejado con valores de  $CV$  que van desde 0.88 hasta 1.66, que se asemejan a algunas parcelaciones del estado del arte.

Se cumple el objetivo del trabajo de desarrollar un método de parcelación cortical jerárquica a partir de la información de conectividad dada por clustering de fibras cerebrales. Gracias al método realizado, se pueden explorar subdivisiones de la corteza cerebral con respecto a la cantidad de conexiones entre pares de regiones corticales, entregando información relevante sobre la conectividad, organización y subdivisión de parcelas corticales. Además, las posibles mejoras del algoritmo, como la selección automática de parámetros y la subdivisión de las parcelas preliminares son discutidas en el documento.

## Abstract

In this document different methods are applied to get a better understanding and analysis of structure and connectivity of human brain, which has been researched widely by neuroscience areas. The main goal is to develop a hierarchical cortical parcellation method, i.e., a subdivision of cortical brain from the connectivity of cerebral fibers with different levels of hierarchy. The work was done with ARCHI database which contains tractographies and cortical meshes of 79 subjects.

The main processing were: *i)* Intra and inter-subject fiber clustering, to get clusters with similar fibers and population representative. *ii)* Intersection with cortical meshes, to define preliminary regions. *iii)* Connectivity matrix creation, that represents the connection of different cortical regions by the fibers. *iv)* Overlap matrix calculation, indicating the overlap level between two different cortical regions. *v)* Hierarchical clustering on the weighting of both matrices, to obtain sub-parcels depending on the connectivity and overlap profile. *iv)* Finally, morphological operations are applied to get a homogeneous parcellation.

The results reflect a notorious variation on the size of inter-subject subparcellation, shown by coefficient of variation  $CV = 0.71$ . By weighting the matrices with different coefficients and applying various dendrogram splits, non homogeneous cortical parcellations are obtained, reflected in  $CV$  from 0.88 to 1.66. These values are not so far from some cortical parcellations in the state of art.

This concludes that the developed hierarchical cortical parcellation method based in fiber clustering provide relevant information about connectivity, organization and subdivision of the cortical structure and different approaches are discussed to get a better hierarchical cortical parcellation, such as get a homogeneous sub-parcellation and an automatic selection of parameters.

## Tabla de Contenidos

<b>Agradecimientos</b>	<b>I</b>
<b>Resumen</b>	<b>II</b>
<b>Abstract</b>	<b>III</b>
<b>Índice de Tablas</b>	<b>VII</b>
<b>Índice de Figuras</b>	<b>VIII</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Introducción General . . . . .	1
1.2. Objetivos . . . . .	2
1.2.1. Objetivo General . . . . .	2
1.2.2. Objetivos Específicos . . . . .	2
1.3. Alcances y Limitaciones . . . . .	3
1.4. Metodología . . . . .	3
1.4.1. Revisión Bibliográfica . . . . .	3
1.4.2. Reproducción de parcelación cortical inter-sujeto . . . . .	4
1.4.3. Generación de parcelación cortical jerárquica . . . . .	4
1.4.4. Evaluación de resultados . . . . .	4
1.5. Organización del informe . . . . .	5
<b>2. Revisión Bibliográfica</b>	<b>7</b>
2.1. Bases Biológicas . . . . .	7
2.1.1. Médula Espinal . . . . .	7
2.1.2. Cerebro . . . . .	7
2.1.2.1. Fibras Cerebrales . . . . .	9
2.1.2.2. Corteza Cerebral . . . . .	9
2.2. Imágenes de Resonancia Magnética . . . . .	11
2.2.1. Imágenes de Resonancia Magnética de Difusión . . . . .	11
2.2.1.1. Modelos Locales de Difusión . . . . .	12
2.2.1.2. Tractografía . . . . .	14
2.2.1.3. Archivos de Fibras Cerebrales . . . . .	14

2.2.2.	Mallados Corticales . . . . .	15
2.2.3.	Clustering Jerárquico . . . . .	15
2.2.4.	Base de Datos . . . . .	16
2.3.	Estado del Arte . . . . .	16
2.3.1.	Segmentación de la WM . . . . .	17
2.3.2.	Clustering de fibras cerebrales . . . . .	18
2.3.3.	Parcelación Cortical . . . . .	18
2.4.	Discusión . . . . .	20
<b>3.</b>	<b>Parcelación Cortical Inter-sujeto</b>	<b>21</b>
3.1.	Preprocesamiento de la Tractografía . . . . .	21
3.2.	Clustering de Fibras Cerebrales . . . . .	21
3.2.1.	Clustering Intra-sujeto: FFClust . . . . .	22
3.2.2.	Clustering Inter-sujeto: QuickBundles . . . . .	24
3.2.3.	Obtención de Clusters Representativos . . . . .	24
3.3.	Intersección de Fibras y Mallado Cortical . . . . .	25
3.3.1.	Alineamiento y Transformación de Fibras Segmentadas . . . . .	26
3.3.2.	Optimización del Espacio 3D . . . . .	26
3.3.3.	Proyección de los Extremos de las Fibras Cerebrales . . . . .	27
3.3.4.	Intersección de Puntos Extremos y Mallado . . . . .	28
3.3.5.	Clasificación de Fascículos Inter-hemisferio . . . . .	29
3.4.	Parcelación Cortical Inter-sujeto . . . . .	30
3.5.	Discusión . . . . .	32
<b>4.</b>	<b>Parcelación Cortical Jerárquica</b>	<b>34</b>
4.1.	Intersección de Tractografía y Mallados Corticales . . . . .	34
4.1.1.	Limitaciones de Algoritmos Anteriores . . . . .	34
4.2.	Pipeline para la Intersección de Tractografía y Mallados Corticales . . . . .	35
4.2.1.	Clustering QuickBundles a la Tractografía . . . . .	35
4.2.2.	Modificación de Datos de Entrada . . . . .	35
4.2.3.	Intersección de Clusters y Mallados . . . . .	36
4.2.4.	Eliminación de Clusters Ruidosos . . . . .	36
4.3.	Matrices de Conectividad . . . . .	37
4.3.1.	Pre-procesamiento . . . . .	38
4.3.2.	Lectura de Intersecciones . . . . .	38
4.3.3.	Cálculo de Matrices de Conectividad . . . . .	39

	VI
4.3.3.1. Sub-matrices para Conexiones Intra-hemisféricas . . . . .	40
4.3.3.2. Sub-matrices para Conexiones Inter-hemisféricas . . . . .	40
4.3.4. Cálculo de la Matriz de Conectividad Promedio . . . . .	40
4.4. Incorporación de Traslape de Sub-parcelas . . . . .	40
4.4.1. Matriz de Traslape de Sub-parcelas . . . . .	41
4.4.2. Ponderación de Matrices . . . . .	41
4.5. Cálculo de Dendograma . . . . .	42
4.5.1. Grafo de Afinidad entre Sub-parcelas . . . . .	42
4.5.2. Obtención del Árbol Jerárquico . . . . .	43
4.6. Obtención de Parcelación Cortical Jerárquica . . . . .	43
4.6.1. Partición del Dendograma . . . . .	44
4.6.2. Post-procesamiento . . . . .	44
<b>5. Resultados</b>	<b>46</b>
5.1. Sub-parcelación Cortical Inter-sujeto a partir de Clustering de Fibras . . . . .	46
5.2. Matriz de Conectividad . . . . .	47
5.3. Matriz de traslape . . . . .	49
5.4. Parcelación Cortical Jerárquica . . . . .	50
5.5. Discusión . . . . .	56
<b>6. Discusión y Conclusiones</b>	<b>58</b>
6.1. Discusión . . . . .	58
6.2. Conclusión . . . . .	59
6.3. Trabajo Futuro . . . . .	59
<b>7. Anexo</b>	<b>66</b>
7.1. Espacio Talairach . . . . .	66
7.2. Clasificación e Intersección de Tractografía a partir de Clustering . . . . .	66



## Índice de Tablas

4.1. Comparación de Resultados de Clasificación de Fibras Cerebrales . . . . .	38
5.1. Métricas para el 12 % de las sub-parcelas con mayor conectividad (20.000 pares de sub-parcelas). . . . .	49
5.2. Análisis de sub-parcelas con mayor traslape y su tamaño. . . . .	50
5.3. Número de parcelas y coeficiente de variación al modificar los parámetros de la parcelación cortical jerárquica. . . . .	52
5.4. Coeficiente de variación para parcelaciones del estado del arte. . . . .	57
7.1. Cantidad de fibras clasificadas para los tres primeros sujetos de la base de datos ARCHI [1]. . . . .	67

## Índice de Figuras

1.1. Metodología de trabajo . . . . .	6
2.1. Función de vaina de mielina . . . . .	8
2.2. Los cuatro principales lóbulos cerebrales . . . . .	10
2.3. Lóbulo límbico e insular . . . . .	10
2.4. Difusión en el cerebro . . . . .	12
2.5. Tensores de difusión . . . . .	13
2.6. Tractografías determinística y probabilística . . . . .	14
2.7. Tipos de asociación de clustering jerárquico . . . . .	15
2.8. Datos ARCHI de un sujeto . . . . .	16
2.9. Segmentación basada en ROIs . . . . .	17
2.10. Parcelaciones corticales . . . . .	18
2.11. Jerarquización cortical . . . . .	19
3.1. FFClust . . . . .	23
3.2. Aplicación de QuickBundles . . . . .	25
3.3. Transformación a espacio común entre fibras y mallados . . . . .	26
3.4. Optimización del espacio 3D . . . . .	27
3.5. Subdivisión de triángulos . . . . .	27
3.6. Proyección de fibras cerebrales . . . . .	28
3.7. Intersección de triángulo y rayo . . . . .	29

	IX
3.8. Clasificación de fascículos . . . . .	30
3.9. Resultados de intersección . . . . .	31
3.10. Mapas de probabilidad . . . . .	32
3.11. Resultados de parcelación cortical inter-sujeto . . . . .	33
4.1. Comparación entre clasificaciones de fibras . . . . .	37
4.2. Distribución de matriz de conectividad . . . . .	39
4.3. Matriz de conectividad ponderada por traslape . . . . .	42
4.4. Ejemplo de dendograma obtenido . . . . .	43
4.5. Partición al dendograma por corte horizontal . . . . .	44
4.6. Operaciones morfológicas . . . . .	45
5.1. Histograma de cantidad de triángulos en las sub-parcelas . . . . .	46
5.2. Cinco sub-parcelas más grandes . . . . .	47
5.3. Matriz de conectividad promedio . . . . .	48
5.4. Sub-parcelas más conectadas . . . . .	49
5.5. Matriz de traslape . . . . .	50
5.6. Sub-parcelas más traslapadas . . . . .	51
5.7. Parcelación cortical con $\alpha = 0.2$ y $\beta = 0.8$ . . . . .	53
5.8. Parcelación cortical con $\alpha = 0.5$ y $\beta = 0.5$ . . . . .	54
5.9. Parcelación cortical con $\alpha = 0.8$ y $\beta = 0.2$ . . . . .	55
5.10. Subdivisión de parcelas jerárquicas . . . . .	56
7.1. Espacio Talairach . . . . .	66

7.2. Resultados de tractografía clasificada e intersectada con el mallado cortical . . . . . 67

## **Siglas**

**dMRI** Imágenes de Resonancia Magnética de Difusión (del inglés *Diffusion Magnetic Resonance Imaging*)

**DTI** Imágenes de Tensor de Difusión (del inglés *Diffusion Tensor Imaging*)

**FA** Anisotropía Fraccional (del inglés *Fractional Anisotropy*)

**fMRI** Imágenes de Resonancia Magnética Funcional (del inglés *Functional Magnetic Resonance Imaging*)

**GM** Materia Gris (del inglés *Gray Matter*)

**HARDI** Imágenes de Difusión de Alta Resolución Angular (del inglés *High Angular Resolution Diffusion Imaging*)

**HCP** Proyecto del Conectoma Humano (del inglés *Human Connectome Project*)

**MDF** Mínima de las Medias Directa-Inversa (del inglés *Minimum Average Direct-Flip*)

**MRI** Imágenes de Resonancia Magnética (del inglés *Magnetic Resonance Imaging*)

**ROI** Regiones de Interés (del inglés *Region of Interest*)

**SNC** Sistema Nervioso Central

**SNP** Sistema Nervioso Periférico

**WM** Materia Blanca (del inglés *White Matter*)

# 1 Introducción

## 1.1 Introducción General

Las áreas de neuroinformática, neurociencia y medicina han buscado entender la funcionalidad y estructura del cerebro humano. Otras como la psicología han buscado comprender este órgano para conocer los estados de consciencia y la forma de actuar de las personas. Todas estas áreas y entre otras, convergen en que el estudio del conectoma humano es importante y están interesadas con los avances en el tema.

Para lograr el entendimiento del conectoma humano es importante analizar las divisiones y la estructura cerebral. Las fibras o tractos cerebrales son los principales responsables de la comunicación neuronal, es decir, son los canales que facilitan la respuesta a todo tipo de estímulos del ambiente. Las distintas regiones cerebrales también juegan un papel importante para entender el comportamiento de las personas. Esto ha sido descrito, por ejemplo, en el homúnculo de Penfield [2], la deficiencia de las áreas de Brodmann [3] y en distintos libros del área que definen las regiones cerebrales [4].

Actualmente las herramientas utilizadas para obtener una representación (en tres dimensiones) de fibras y regiones cerebrales se basan en las Imágenes de Resonancia Magnética (del inglés *Magnetic Resonance Imaging*, MRI). Las imágenes de resonancia magnética anatómicas nos dan a conocer la estructura propiamente tal del cerebro, además de la densidad que tienen distintas estructuras. En el área de la neurociencia estas imágenes han sido ampliamente utilizadas, además de las Imágenes de Resonancia Magnética Funcional (del inglés *Functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI). Estas últimas pueden dar a conocer por ejemplo la conectividad y funcionalidad basal cognitiva debido a un infarto agudo de cerebelo [5], diferente amplitud de fluctuaciones de frecuencias bajas en pacientes con desorden bipolar [6], también la acción de drogas psicodélicas en especial de la psilocibina, tanto de forma recreacional o para contrarrestar los síntomas de la depresión [7] u otros trabajos científicos que definen parámetros importantes para el estudio del cerebro [8].

Y por otro lado, las Imágenes de Resonancia Magnética de Difusión (del inglés *Diffusion Magnetic Resonance Imaging*, dMRI) en conjunto con la técnica de la tractografía, entregan información sobre las vías por donde se comunican distintas regiones del cerebro, dándonos una representación espacial de las fibras cerebrales de forma no invasiva. Esto tiene una aplicación para analizar la cantidad de tractos cerebrales e interconexión de regiones corticales en enfermedades neurodegenerativas como

Alzheimer, esclerosis múltiple [9] o trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, desorden bipolar, depresión, entre otros.

El procedimiento realizado en este trabajo es combinar la representación de fibras cerebrales y la estructura cortical para generar una definición de regiones/parcelas de la corteza cerebral, con una estructura jerárquica. Esto se llevó a cabo generando una parcelación cortical inter-sujeto que abarca información poblacional de las regiones de la corteza cerebral. Luego, se generan mapas de conectividad para ver en qué grado se interconectan las regiones mediante las fibras cerebrales. Al jerarquizar el mapa de conectividad mediante el clustering jerárquico, se puede elegir la granularidad que tendrá la parcelación cortical jerárquica, es decir, cuantas regiones la compondrán.

La estructura del informe se basa en explicar paso a paso los procedimientos realizados, además de explicar bases biológicas y técnicas. En primer lugar se dan a conocer las bases para realizar el trabajo. Se ahonda en las técnicas de resonancia magnética y se presenta el estado del arte. Luego, se muestra la representación de los datos y procedimientos a realizar para llevar a cabo el trabajo, tales como clustering de fibras cerebrales, intersección con mallados corticales, definición de parcelas y jerarquización. En último lugar, se presentan los resultados obtenidos, de forma gráfica y cuantitativa para luego discutir sobre estos y dar una conclusión de las parcelaciones corticales jerárquicas generadas.

## **1.2 Objetivos**

### 1.2.1 Objetivo General

Desarrollar un método de parcelación jerárquica de la corteza cerebral basada en fibras cerebrales e información estructural cortical.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Analizar y reproducir método de parcelación cortical basado en clustering de fibras cerebrales y adaptarlo para generar información de regiones conectadas y su conectividad.
- Implementar método de parcelación jerárquico basado en clustering sobre información de regiones conectadas y su conectividad.
- Aplicar el método en base de datos ARCHI y evaluar resultados para distintos parámetros del

algoritmo.

### 1.3 Alcances y Limitaciones

- Se trabajará con la base de datos ARCHI [1], que contiene tractografías y mallados corticales de 79 sujetos.
- Se cuenta con algoritmos existentes para parcelación cortical inter-sujeto.
- Se utilizará Ubuntu 20.04 para compilar y ejecutar los códigos, estos están escritos en lenguaje de programación de alto nivel como C, C++ y Python.
- Para la visualización de resultados se utilizará el software Anatomist [10] y la API *vtk* desarrollada en Python.

### 1.4 Metodología

En primer lugar se realiza un estudio bibliográfico acerca de las bases biológicas implicadas en el trabajo, incluyendo técnicas de imagenología y algoritmos para la reconstrucción de fibras cerebrales. Se estudian métodos del estado del arte para generación de parcelas corticales, recopilando información importante del paso a paso. Luego, se reproduce el algoritmo de parcelación cortical inter-sujeto propuesto por C. Vergara [11]. Cada uno de los métodos utilizados son comentados, dando a conocer sus respectivos resultados. A partir de los resultados reproducidos, se crean nuevos algoritmos para generar la parcelación cortical jerárquica a partir de la conectividad cerebral. Finalmente, se analizan los resultados modificando los parámetros del algoritmo.

#### 1.4.1 Revisión Bibliográfica

Se estudian las bases biológicas del sistema nervioso, en particular el sistema nervioso central, la neurona, distintos tipos de fibras conocidas, así como regiones de la corteza cerebral que tienen una función definida.

También se estudian las técnicas de imagenología, como son las imágenes de resonancia magnética y resonancia magnética por difusión. Además, la reconstrucción de fibras cerebrales a partir del cálculo de tractografía por medio de modelos de difusión.



Finalmente, son comentados los métodos de segmentación de fibras cerebrales, clustering de fibras y parcelaciones corticales a partir de distintos métodos presentes en el estado del arte.

#### 1.4.2 Reproducción de parcelación cortical inter-sujeto

Se aplican los algoritmos propuestos en el trabajo de C. Vergara [11] sobre la base de datos ARCHI [1] y se obtienen los resultados. Los procesamientos realizados son:

- Pre-procesamiento de la tractografía y clustering de fibras intra-sujeto e inter-sujeto.
- Intersección de fibras cerebrales con el mallado cortical.
- Fusión de sub-parcelas corticales y definición final de parcelas corticales a partir de operaciones morfológicas.

#### 1.4.3 Generación de parcelación cortical jerárquica

A partir de los resultados obtenidos de la parcelación cortical inter-sujeto se crean métodos para reestructurar los datos, obtener un árbol jerárquico y generar una parcelación cortical jerárquica . Los pasos se presentan gráficamente en la Figura 1.1 y son los siguientes:

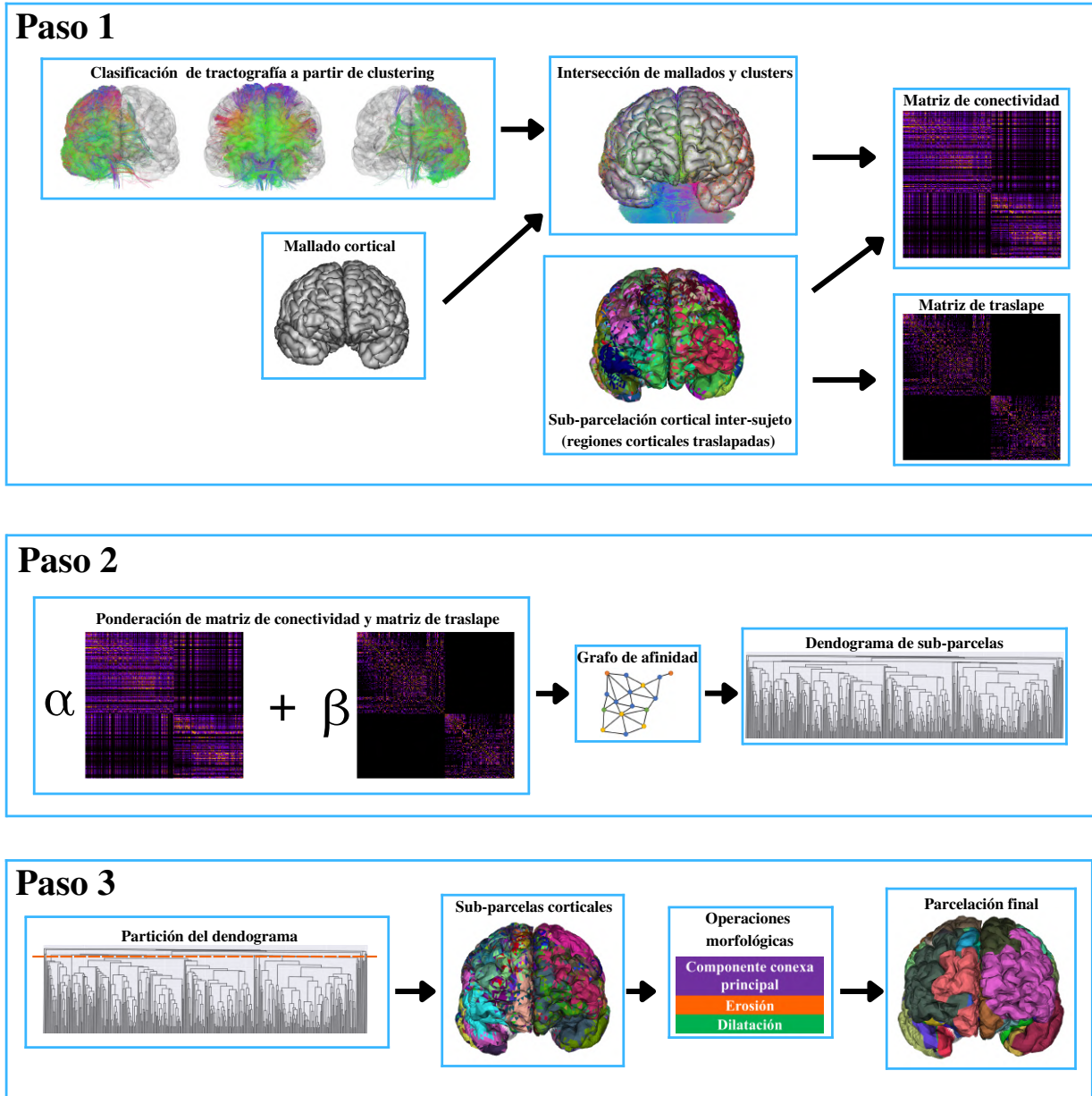
- Cálculo de la intersección de la tractografía con mallados corticales a partir de clusters de fibras cerebrales.
- Generación de matrices de conectividad y de traslape entre sub-parcelas, para luego ponderarlas.
- Obtención de grafo de afinidad a partir de matriz ponderada y aplicación de clustering jerárquico para generar un dendograma.
- Particionamiento del dendograma y obtención de las parcelas corticales finales a partir de operaciones morfológicas sobre la sub-parcelación.

#### 1.4.4 Evaluación de resultados

Finalmente, se obtienen y evalúan múltiples resultados, conseguidos modificando los parámetros de entrada del algoritmo. Se generan dendogramas con distinta ponderación de conectividad y traslape. Además, se modifica el nivel de partición, obteniendo parcelaciones con distinta granularidad.

## 1.5 Organización del informe

- **Capítulo 1:** La introducción del informe, incluyendo los objetivos esperados del trabajo, limitaciones, metodología y organización del documento.
- **Capítulo 2:** Se definen todas las bases y fundamentos para la realización del trabajo. Se comprende desde las bases biológicas, cerebro, fibras cerebrales, también se explican las técnicas de resonancia magnética y tractografía. Finalmente, se presenta el estado del arte para conocer algunos estudios del área, que serán la base para el presente trabajo.
- **Capítulo 3:** Explicación y reproducción de los métodos para la obtención de una parcelación cortical inter-sujeto basada en clustering de fibras cerebrales.
- **Capítulo 4:** Se describen los métodos para el desarrollo de parcelación cortical jerárquica.
- **Capítulo 5:** Resultados y evaluación de la parcelación cortical jerárquica.
- **Capítulo 6:** Se finaliza el trabajo discutiendo los resultados. Se comentan trabajos futuros y se concluye el documento.
- **Anexo:** Definiciones y resultados suplementarios al trabajo realizado.



**Fig. 1.1:** Se muestran los pasos propuestos en este trabajo para conseguir una parcelación cortical jerárquica a partir de la conectividad cerebral.

## **2 Revisión Bibliográfica**

En este capítulo se abordan todas las bases para la realización de este trabajo. Se comienza explicando las estructuras biológicas del sistema nervioso central, se ahonda en los métodos actuales de la adquisición y representación de esta información como son la MRI e imágenes de modelo HARDI. Luego, se explica la tractografía, que es una de las herramientas principales de este trabajo, ya que es el método para la reconstrucción de tractos cerebrales. Por último, se explican algunos estudios que se han hecho recientemente en el estado del arte, donde se utilizaron bases y herramientas similares.

### **2.1 Bases Biológicas**

Es fundamental conocer las bases biológicas del funcionamiento neurológico, para tener una noción de cómo se comporta y organiza todo este sistema. Por esta razón, se revisan las estructuras principales del Sistema Nervioso Central (SNC), como la médula espinal y el encéfalo, inclusive la unidad fundamental del sistema nervioso, la neurona [12]. Con estas bases, se puede entender el funcionamiento neurológico, cómo se reciben, interpretan y se da respuesta a estímulos externos e internos del cuerpo humano.

#### **2.1.1 Médula Espinal**

Localizada en el canal vertebral y protegida por 3 meninges, es la estructura donde convergen las señales recibidas por el Sistema Nervioso Periférico (SNP). Se puede decir que va desde la zona sacra, para desembocar en el encéfalo, donde serán procesadas las señales eléctricas.

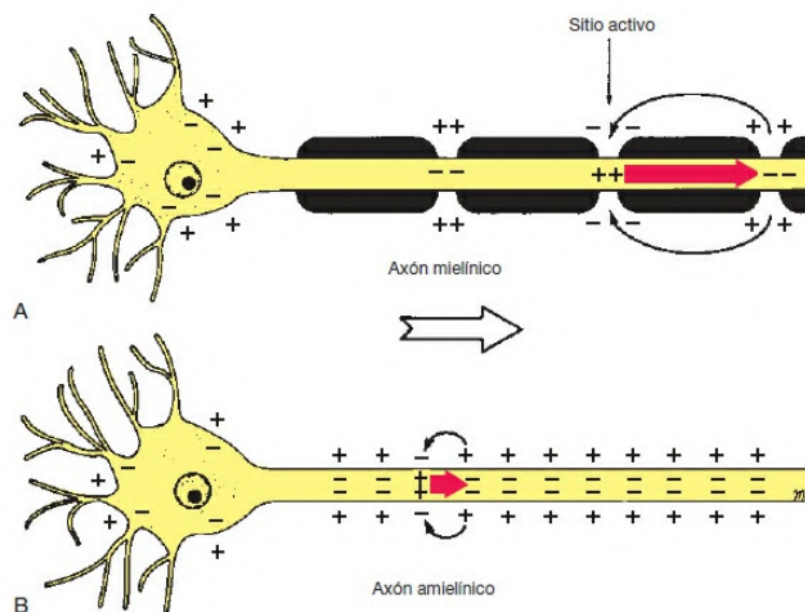
#### **2.1.2 Cerebro**

Ascendiendo por el sistema nervioso, se encuentra el encéfalo, compuesto de tronco encefálico, cerebelo y el cerebro.

El cerebro es el órgano que contempla la mayor parte del encéfalo. Está encargado de interpretar, recibir, analizar y procesar las distintas señales que vienen de afuera o dentro del cuerpo. De hecho,

puede generar respuestas con memoria muscular, originar traumas y almacenar aprendizajes, gracias a su funcionalidad y la integración de los estímulos que recibe.

Luego, se pueden definir la Materia Blanca (del inglés *White Matter*, WM) y Materia Gris (del inglés *Gray Matter*, GM). La Materia Gris está en la periferia del cuerpo cerebral, se distingue por tener varios somas o cuerpos neuronales, dendritas y células gliales. Por otro lado, la Materia Blanca está al interior de la GM, está compuesta principalmente de axones con vaina de mielina [12], la que les permite una rápida comunicación y entrega de señales, ya que la señal no tiene que viajar por todo el largo del axón (ver Figura 2.1).



**Fig. 2.1:** Imagen que refleja el trayecto de los impulsos nerviosos a través de los axones con vaina de mielina (A) y en B con déficit de esta estructura. Como se aprecia en la imagen A, la señal se traslada de forma saltatoria, con un recorrido igual a la sección sin mielinizar y en B se traslada de forma continua, con un recorrido igual al tamaño del axón [13].

De aquí se define lo que relaciona (o diferencia) a estas dos estructuras. La WM es la responsable de interconectar y enviar señales desde dos puntos distantes, gracias a los axones que los componen. La GM, por otro lado, son los puntos a conectar, ya que contienen el cuerpo de las neuronas (entre otros componentes). Descrito de otro modo, la materia blanca mantiene comunicada a la materia gris por medio de fibras cerebrales.

### 2.1.2.1 Fibras Cerebrales

Las fibras o tractos cerebrales son las encargadas de mantener la comunicación entre regiones cerebrales corticales. El conjunto de fibras que conectan un par de regiones es llamado fascículo cerebral, donde cada uno lleva el nombre de las regiones cerebrales que une.

Ahondando más, se pueden encontrar tres tipos de fibras importantes:

- Fibras de proyección, que comunican la corteza con zonas inferiores del cerebro, además de la médula espinal.
- Las fibras transversales o comisurales, que comprenden una conexión cortical interhemisferio.
- Fibras de asociación, las cuales conectan zonas intrahemisferio, donde podemos encontrar fibras cortas (o también llamadas en forma de U), las cuales conectan zonas corticales muy cercanas y fibras largas, que comunican zonas más alejadas.

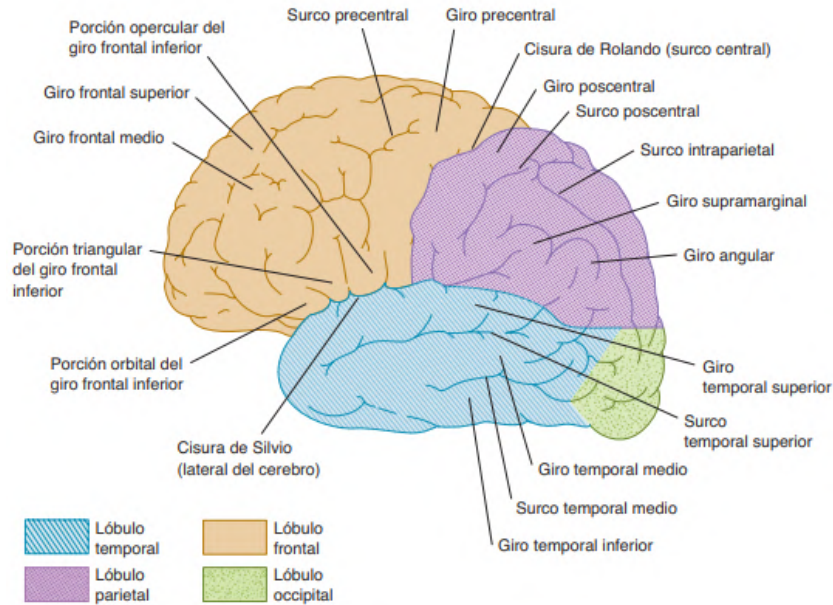
En general, estas fibras conectan con la corteza cerebral, que es donde se procesa la información.

### 2.1.2.2 Corteza Cerebral

Es la zona cerebral que recibe importante cantidad de información y que responde a los estímulos. Morfológicamente tiene zonas elevadas llamadas giros y hendiduras llamadas surcos, que son utilizados como puntos anatómicos de referencia para definir áreas funcionales importantes. De aquí podemos definir lóbulos, donde se encuentran muchas de las funciones cerebrales y serán explicadas a continuación [13].

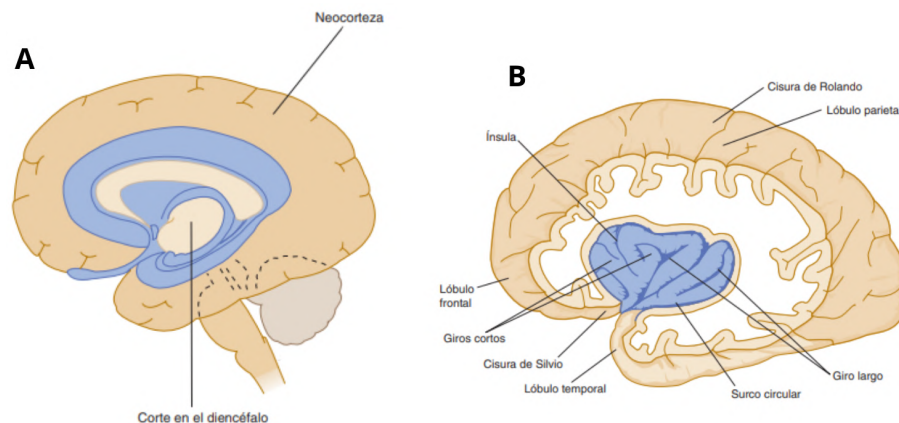
Lóbulo Frontal, comprende principalmente la función motora, incluso relacionándose con movimientos como la deglución [13]. También contiene áreas relacionadas con el lenguaje y la conducta social. El lóbulo Parietal se encarga de las funciones somatosensoriales del cuerpo humano, tales como gusto y tacto. El lóbulo Occipital integra las señales del sistema visual, que comprende el área visual primaria y el área de asociación visual. El lóbulo Temporal es relacionado principalmente a funciones auditivas, equilibrio y coordinación, aunque igual comprende áreas de asociación somáticas y visuales [14] (Figura 2.2).

Además de estos cuatro lóbulos conocidos hay otros dos, definidos por la academia y la literatura. El lóbulo Límbico (aunque los expertos prefieren llamarlo sistema límbico), no se ubica en la



**Fig. 2.2:** Ubicación anatómica de los cuatro lóbulos principales. Además se muestran estructuras morfológicas como giros y surcos [14].

corteza cerebral, sino que entre el diencefalo y los hemisferios neocorticales (ver Figura 2.3). Cumple una función fundamental en el comportamiento, su disfunción puede llevar a conductas anormales y dificultades del control de la ira. Además, se puede relacionar con problemas gastrointestinales y cardiovasculares. Por otro lado, tenemos el lóbulo Insular, el cual cumple la función de controlar emociones y toma de decisiones (ver ubicación anatómica en Figura 2.3).



**Fig. 2.3:** Se muestra el lóbulo Límbico (A) y el lóbulo Insula (B), ambos representados en color azul [14].

No solo existe la definición de estos 6 lóbulos, sino que también se pueden encontrar subdivisiones de estos, por ejemplo, el frontal comprende el área premotora, área motora secundaria, área motora del lenguaje de Broca, entre otros. Además de estas subdivisiones tenemos otras definiciones funcionales de la corteza, como es la de Brodmann [3]. Del mismo modo, en este trabajo se definen regiones

corticales a partir de la conectividad dada por las fibras cerebrales.

## 2.2 Imágenes de Resonancia Magnética

La MRI originalmente fue llamada Resonancia Nuclear Magnética, aunque por la ambigüedad y aspecto negativo del término nuclear, fue definida como resonancia magnética [15]. Es una técnica de imagenología no invasiva que se basa en un escáner que aplica un campo magnético para la obtención de imágenes del cuerpo humano. Estas imágenes son principalmente estructurales, pero también hay un amplio abanico de tipos de resonancia magnética como la funcional, utilizada principalmente para hacer análisis dinámicos del cerebro.

Para adquirir imágenes a partir de esta técnica, el campo magnético alinea los spin de los átomos de hidrógeno. Este elemento químico contempla un 75-80 % del cuerpo humano, ya que es el principal componente de distintos fluidos biológicos, agua y lípidos [15]. Al alinearse los spins y aplicar un pulso de radiofrecuencia, los átomos de hidrógeno emiten una señal de radio frecuencia definida por la composición de cada tejido, esta señal es capturada por una bobina de gradiente y con esta información se puede obtener una representación espacial y estructural, dependiendo de la magnitud de la señal de radio frecuencia [14].

Además de esto, para definir una imagen anatómica se utilizan dos constantes de tiempo T1 y T2 que son el tiempo en el cual los spins vuelven al estado de reposo. En conjunto con la densidad de protones se puede obtener una imagen estructural [15].

### 2.2.1 Imágenes de Resonancia Magnética de Difusión

La dMRI es la técnica utilizada para representar el movimiento de fluidos (generalmente agua) en el cuerpo a partir del coeficiente de difusión, el tiempo en el cual difunde el agua, magnitud del gradiente de difusión, entre otros parámetros definidos para la dMRI [16].

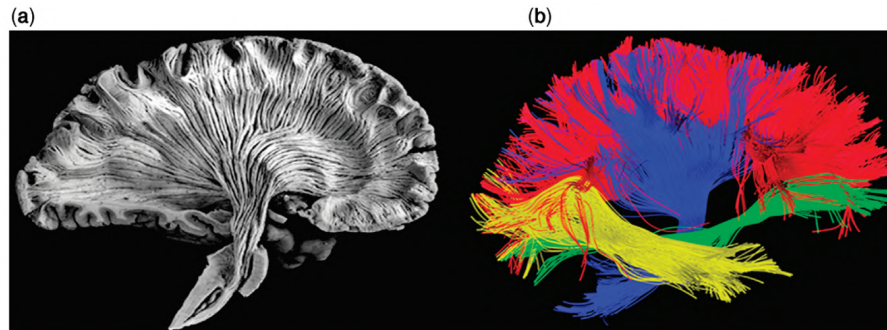
El flujo del agua depende en gran parte de la estructura por donde se difunde. Cuando su movimiento no es restringido e igual en todas direcciones, se define como isotrópico. Particularmente, en el cerebro las vías que sigue el agua están definidas por la citoarquitectura de los axones de las neuronas, componiendo un movimiento anisotrópico (restringido estructuralmente) [16].

Luego, como la trayectoria que sigue el agua está en dirección paralela al axón, se puede definir que la dirección que sigue este fluido en el cerebro, es en realidad, la trayectoria de las fibras cerebrales



[17]. Esta trayectoria se puede representar en tres dimensiones con la tractografía, la cual sigue las direcciones del agua en la materia blanca vóxel a vóxel (Figura 2.4).

Finalmente esto entrega la representación 3D de las fibras cerebrales. La literatura en general, se refiere a fibras cerebrales o tractos cerebrales, aunque son solo una reconstrucción 3D de ellas.



**Fig. 2.4:** Estructura de la materia blanca y reconstrucción de fibras. Donde (a) es la disección de un cerebro humano, donde se muestra la estructura por donde están definidas las fibras cerebrales y (b) la reconstrucción de estas vías mediante tractografía [16].

La adquisición no depende de una única imagen, al contrario, para representar la difusión de manera correcta se deben obtener varias imágenes en distintas direcciones (al menos 6) y con esto conocer las vías que recorrerá el agua [17]. Esto entrega una representación 3D de la difusión que debe ser procesada y modelada.

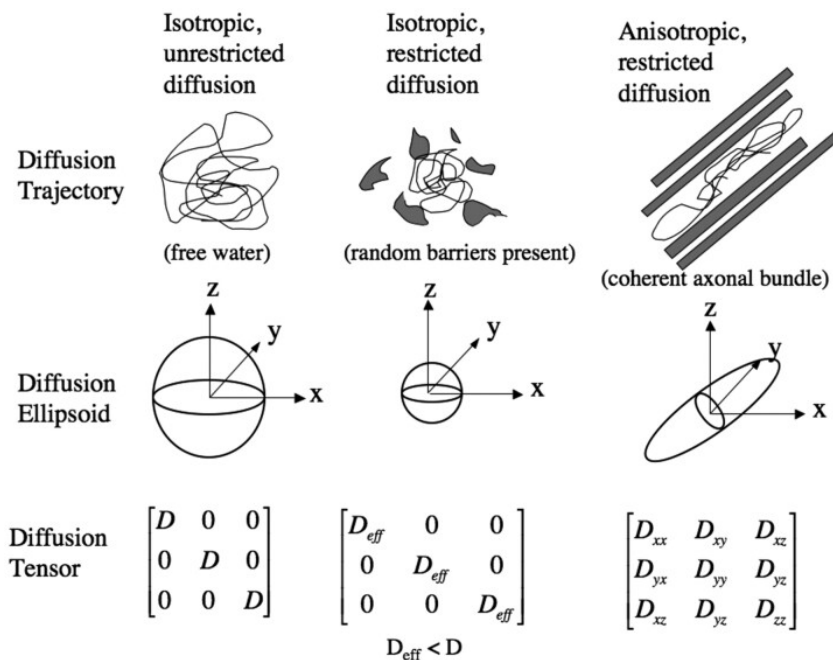
#### 2.2.1.1 Modelos Locales de Difusión

Se describen algunas formas de representar la información del movimiento anisotrópico del agua en todas las direcciones, analizando los modelos que entregan la dirección y magnitud del flujo, que servirá para finalmente lograr una representación de las fibras cerebrales gracias a la tractografía.

- DTI:** Las Imágenes de Tensor de Difusión (del inglés *Difussion Tensor Imaging*, DTI) representan un modelo convencional para la definición del movimiento del agua. Como fue explicado anteriormente, el movimiento libre del agua es isotrópico y tiene una representación Gaussiana por definición. Pero cuando tenemos un movimiento anisotrópico (como ocurre en la materia blanca), hay que definir un tensor de difusión para hacer una reconstrucción de fibras. Este tensor está definido como una matriz de dimensión 3 y con esto se puede representar el movimiento del agua, según las magnitudes y direcciones definidas por este tensor de difusión. Estas matrices y representación gráfica son mostradas en la Figura 2.5.

Un índice derivado del tensor muy usado es la Anisotropía Fraccional (del inglés *Fractional Anisotropy*, FA). Es una medida normalizada entre 0 y 1, que da cuenta de qué tan anisotrópico es el movimiento del agua. Valores cercanos o mayores a 0.7 se refieren a que los vóxeles presentan un movimiento principalmente anisotrópico. En cambio, se habla de un movimiento cercano al isotrópico para valores iguales o menores a 0.15 [16]. Sin embargo, esta definición presenta ambigüedad, ya que tensores de difusión con distintos elementos pueden dar como resultado la misma FA. Además de esto, para las DTI es complejo trabajar con fibras que se intersectan, ya que por definición la fibra debería representar una única dirección en cada vóxel.

- HARDI:** Las Imágenes de Difusión de Alta Resolución Angular (del inglés *High Angular Resolution Diffusion Imaging*, HARDI) son un esquema de adquisición que reducen el problema de la intersección de fibras en un mismo vóxel, esto gracias a que el número de direcciones utilizadas es mucho mayor a las DTI, de ahí el término *Alta Resolución Angular*. Gracias a las imágenes HARDI se puede aplicar un modelo de difusión y obtener una tractografía más robusta, además de proveer parámetros y difusividades que van más allá de la definición clásica de la anisotropía fraccional [16].

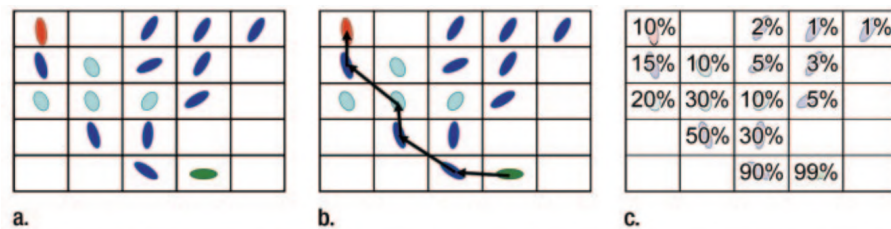


**Fig. 2.5:** Se muestra la representación de los movimientos de difusión. Su forma en el espacio X, Y, Z, además de su tensor de difusión asociado [18].

### 2.2.1.2 Tractografía

Teniendo las direcciones calculadas en cada vóxel se puede aplicar la técnica de la tractografía. Esta puede ser aplicada de forma determinística o probabilística (mostrado en la Figura 2.6) [19].

Para la versión determinística, se sigue una única trayectoria dada por el camino más probable de la fibra cerebral, usando un modelo local de difusión para cada vóxel, es decir, sus valores de magnitud y dirección principal. Por otro lado, la tractografía probabilística genera múltiples tractos cerebrales, que siguen las direcciones más probables de difusión y no solo la dirección principal ([20], [21]). No obstante, ambos métodos requieren el uso de semillas aleatorias sobre los vóxeles para avanzar *paso a paso* generando los tractos cerebrales.



**Fig. 2.6:** En **a.** se muestran las representaciones de los valores y direcciones de cada vóxel. Luego se debe definir cual es el tipo de tractografía con la cuál se trabajará. En **b.** se muestra la tractografía determinística, tomando solo la trayectoria más probable para definir tractos, **c.** es la tractografía probabilística, donde cada vóxel puede representar los tractos, dependiendo de su probabilidad. Imagen adaptada de [9].

### 2.2.1.3 Archivos de Fibras Cerebrales

Las fibras cerebrales son curvas en el espacio 3D compuestas por puntos con coordenadas  $(x, y, z)$ . Para el formato *bundles* se almacenan en dos archivos:

- **.bundles:** Es un archivo de texto que referencia a un archivo con extensión *.bundlesdata*. Este contiene la información del nombre de el o los tractos, la fibra inicial de fascículos de fibras, número de fibras y la dimensionalidad de estos.
- **.bundlesdata:** Corresponde a un archivo binario que contiene la información de las fibras cerebrales en tres dimensiones, es decir, las coordenadas 3D de los puntos de cada fibra.

## 2.2.2 Mallados Corticales

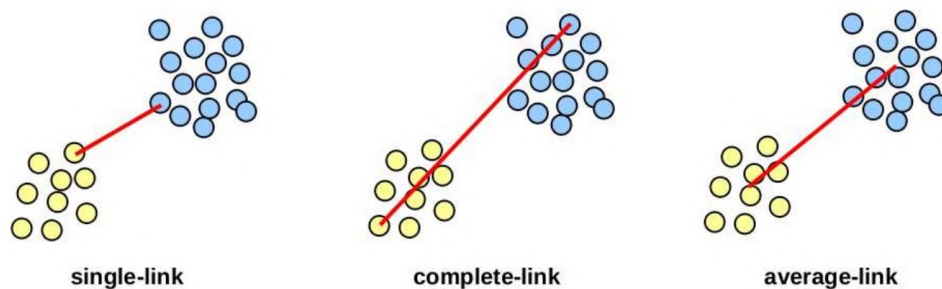
Para este trabajo, se necesita una representación de la corteza cerebral, es decir, un mallado cortical. Es una superficie, compuesta de polígonos, en este caso triángulos, que serán los que representen las distintas regiones corticales. Este archivo puede tener diferentes formatos, con extensiones *.mesh*, *.meshinf* y/o *.obj*.

Esta información, junto a la representación 3D de las fibras cerebrales, son las que se utilizarán para la generación de la parcelación cortical jerárquica.

## 2.2.3 Clustering Jerárquico

El clustering jerárquico aglomerativo es un proceso iterativo donde para cada iteración se agrupan los pares de elementos que tengan una mayor afinidad en un nodo. Luego de agruparlos, se actualizan las afinidades de todos los elementos al grupo seleccionado según la operación matemática distintiva del tipo de clustering. Para la segunda y siguientes iteraciones los pasos son los mismos, asociar elementos o grupos más afines y actualizar las afinidades para las siguientes iteraciones, repitiéndose hasta que todos los elementos hayan sido agrupados en el dendograma, convergiendo en un único nodo superior [22].

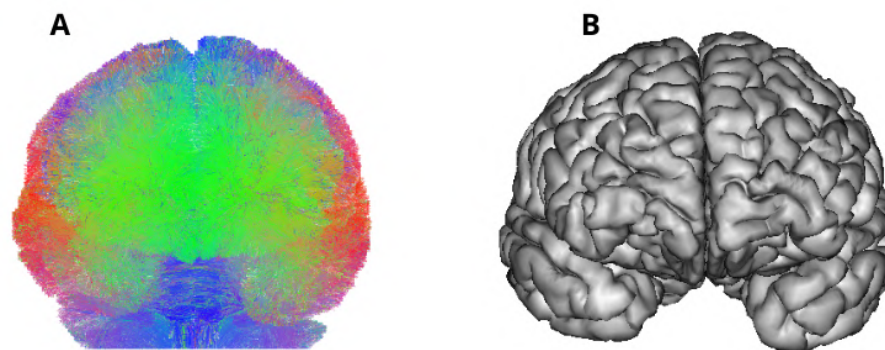
Para la actualización de afinidades generalmente se utiliza alguna de las técnicas: single-link, complete-link o average-link. Para single-link se utiliza el mínimo entre las afinidades de dos grupos, para complete-link el máximo y en average-link el promedio (Figura 2.7).



**Fig. 2.7:** Formas de calcular las afinidades entre pares de clusters [23].

### 2.2.4 Base de Datos

Se utilizó la base de datos ARCHI [1], que contiene MRI anatómicas y HARDI de 79 sujetos sanos. La adquisición fue mediante un escáner de MRI 3T, con secuencias de adquisición especial y una antena de 12 canales (Siemens, Erlangen). El protocolo de MRI incluyó la adquisición de imágenes T1 obtenidas utilizando una secuencia MPRAGE (160 cortes, matriz = 256 x 240, tamaño de vóxel = 1 x 1 x 1.1 mm), un set de datos HARDI SS-EPI de una capa, a lo largo de 60 direcciones de difusión optimizadas y un mapa de campo  $B_0$ ,  $b = 1500 \text{ s/mm}^2$  (70 cortes, matriz = 128 x 128, tamaño de vóxel = 1.71875 x 1.71875 x 1.7 mm). La base de datos incluye los mallados corticales correspondientes a cada sujeto y las matrices de transformación afín para convertir a los datos entre los espacios T1, T2 (de difusión), y Talairach. Los datos obtenidos fueron preprocesados utilizando el software BrainVISA/Connectomist [24]. Se corrigieron las principales fuentes de artefacto, tales como ruido, efectos de susceptibilidad, distorsiones geométricas y corrientes de Foucault. Además, se descartaron todos los cortes defectuosos. Se calculó el modelo Q-ball analítico. Se aplicó un algoritmo de tractografía determinística tipo streamline de cerebro completo, utilizando una máscara de propagación basada en T1 [25] con una semilla por vóxel a resolución T1, un ángulo de curvatura máximo de  $30^\circ$ , y un paso de avance (*step*) de 0.2 mm. La tractografía resultante contiene alrededor a 1 millón de fibras por sujeto. En la Figura 2.8 se presentan visualmente los datos para uno de los sujetos.



**Fig. 2.8:** Tractografía determinística **A** y mallado cortical **B** del sujeto 079 de la base de datos ARCHI [1]. Visualizado con el software anatomist [10].

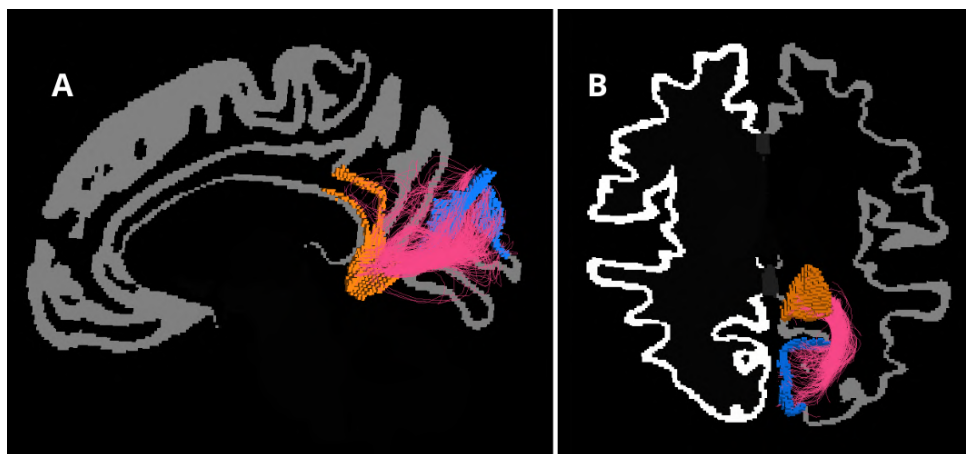
## 2.3 Estado del Arte

Distintos estudios y enfoques se han propuesto para encontrar una definición de regiones o parcelas corticales que sean más relevantes con respecto a la estructura y función cerebral. A continuación se presentan trabajos relacionados al área, que servirán como apoyo para la construcción de una parcelación cortical jerárquica, basada en la conectividad dada por las fibras.

### 2.3.1 Segmentación de la WM

Una de las maneras de encontrar una parcelación cortical es obtener una segmentación de fibras cerebrales, también llamada disección virtual de materia blanca [26]. Su objetivo es etiquetar, filtrar y diferenciar distintos fascículos cerebrales, dependiendo de su distribución espacial. Se puede realizar de distintas maneras:

- Segmentación basada en Regiones de Interés (del inglés *Region of Interest*, ROI), como en los trabajos de M. Catani et al. [27, 28]. Donde se tiene una imagen estructural cerebral etiquetada con sus regiones, se segmentan fascículos de fibras dependiendo de si conectan o no un par de regiones (Ver Figura 2.9) [26].
- Basada en atlas de materia blanca, realizado por ejemplo en el trabajo de N. Labra et al. [29], donde se comparan las fibras de la tractografía de cada sujeto con los tractos del atlas. El atlas de WM utilizado en este estudio fue realizado por P. Guevara et al. [30], el cual contiene centroides representativos de 38 fascículos cerebrales. Se realiza una comparación de distancia Euclidiana entre las fibras del atlas y de la tractografía. Si este resultado es menor a un umbral, entonces, el tracto es etiquetado con el nombre del fascículo con el cual está siendo comparado. Si no se etiqueta la fibra, entonces se compara con otro centroide del atlas, hasta ser segmentada o descartada. En particular este trabajo genera ciertos pasos de descarte y paralelismo para realizar una segmentación rápida y robusta.



**Fig. 2.9:** Ejemplo de segmentación basada en ROIs a partir del atlas Desikan-Killiany [31] de parcelas corticales y sub-corticales. En este caso se muestra el fascículo segmentado (en color rosa) que conecta la porción cuneiforme del lóbulo occipital (en color azul) y el área retroesplenial cingular (en color naranja). **A** es la vista sagital y **B** la vista coronal. Visualizado con el software anatomist [10].

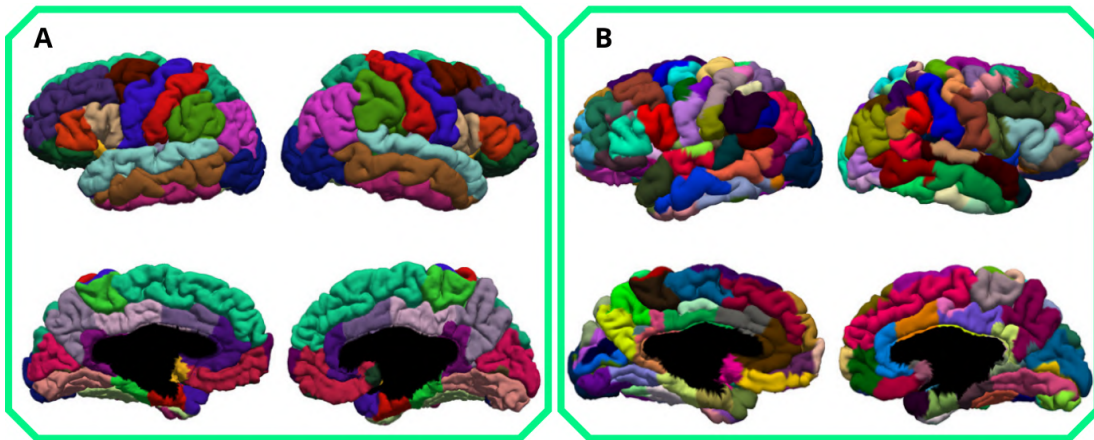


### 2.3.2 Clustering de fibras cerebrales

Para generar una parcelación cortical también se puede utilizar un clustering de fibras, donde se etiquetan y descartan fibras cerebrales por similitud entre ellas (generalmente basada en distancia). Es un método automático y no utiliza información anatómica previa. En este tipo de algoritmos, se busca una buena similitud intra-cluster y baja similitud inter-cluster. Esto se evidencia en trabajos de Garyfallidis et al. [32] en su algoritmo QuickBundles, el cual es un método robusto basado en un todos contra todos entre las fibras para seleccionar los clusters. También en el trabajo de Vázquez et al. [33], con su algoritmo FFClust, donde realiza un clustering eficiente utilizando reducciones de cómputo y paralelización.

### 2.3.3 Parcelación Cortical

Luego de tener los fascículos de fibras segmentados, se realiza una “proyección” o intersección de estos con el mallado cortical. Cada fascículo intersectado daría a conocer una región cortical, sin embargo, esto requiere varios pasos de pre y post-procesamiento para obtener una buena reconstrucción de las parcelas de la corteza cerebral como lo mostrado en la Figura 2.10.



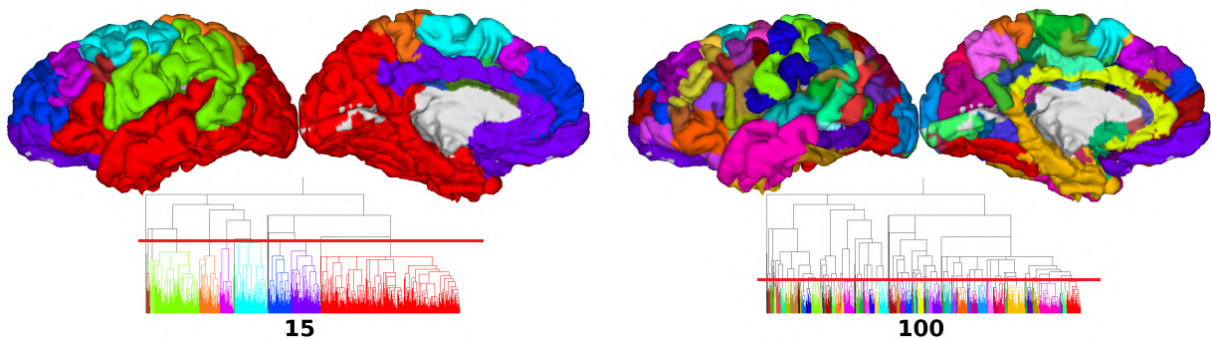
**Fig. 2.10:** **A** es la parcelación cortical realizada por Desikan-Killiany et al. [31] de 70 parcelas y **B** realizada por López-López et al. [34] de 160 parcelas.

La parcelación realizada por F. Silva [35] usa un método de proyección de los extremos de las fibras cerebrales, para obtener un mejor cálculo de la intersección con el mallado cortical. Con estos resultados define regiones preliminares, a las cuales se le realizan operaciones morfológicas de dilatación, erosión (que aumenta y disminuye el tamaño de las regiones, respectivamente) y selección de componente conexas mayor para definir de mejor manera las parcelas. Finalmente, aplica grafos para resolver la superposición de sub-regiones.

Por otro lado López-López et al. [34] propone la construcción de mapas de densidad para abordar la superposición entre parcelas. Cada parcela tiene un centro de densidad donde hay mas intersección entre las fibras y la parcela. Luego, si dos parcelas contiguas interconectan sus centros de densidad en gran medida, entonces se fusionan, si estas regiones tienen sus centros de densidad muy separados, entonces siguen siendo dos regiones independientes. Además de esto genera matrices de conectividad, que dan cuenta la interconexión de distintas regiones corticales por medio de las fibras y métricas como el coeficiente de Dice, para comparar similitudes entre distintas parcelaciones corticales.

C. Vergara [11] utiliza un clustering de fibras intra-sujeto y otro inter-sujeto, para la obtención de una parcelación cortical inter-sujeto. Para la intersección de clusters y mallados corticales se basa en la propuesta de Silva [35]. Posteriormente, utiliza mapas de probabilidad para la definición de parcelas superpuestas. Se define un umbral de tamaño y traslape de centros de densidad para la fusión de parcelas conjuntas, tal como en el trabajo de López-López et al. [34].

Finalmente, Moreno-Dominguez et al. [36] en el año 2014 propone una parcelación cortical jerárquica a partir de tractografía probabilística. Se definen 100.000 puntos semilla para representar los tractos. Estos vóxeles son elegidos como aquellos que colindan con la materia gris, por lo tanto, desde los puntos semilla se puede obtener la conectividad entre distintas regiones corticales, representado por una matriz de conectividad. Posteriormente se aplica un clustering jerárquico sobre esta matriz y así se genera un dendograma. De esta forma, se pueden generar distintas subdivisiones de la corteza cerebral, seleccionando las parcelas que se quieren visualizar y analizar, como se muestra en la Figura 2.11. Además, se emplean métodos interesantes para aplicar un clustering jerárquico y comparación entre distintos dendogramas, como son los métodos de *Correlación cofenética* y *wTriples*.



**Fig. 2.11:** Definición de regiones corticales, estructuradas de forma jerárquica por el dendograma generado en [36]. A la izquierda se muestra una representación de 15 parcelas y a la derecha una de 100, que son sobre el mismo sujeto, pero con distintos cortes horizontales sobre el dendograma. Imagen adaptada de [36].



## 2.4 Discusión

Las bases biológicas dan cuenta de la estructura y funcionamiento neurológico, en cuanto a la transferencia e integración de estímulos en el cuerpo humano. Como se trabaja con mallados corticales y fibras cerebrales, es clave comprender la MRI como base de obtención de una representación estructural de la corteza cerebral, además de la reconstrucción de la materia blanca por medio de dMRI, modelos locales de difusión y tractografía.

Gracias a los trabajos realizados en el estado del arte, se obtiene un acercamiento a los métodos necesarios para lograr una parcelación cortical jerárquica. La cual es generada en este trabajo a través del clustering de fibras y su intersección con el mallado cortical, para definir preliminarmente las regiones de la corteza cerebral. Posteriormente, se usan métodos de definición de parcelas, además de comparación entre distintas parcelaciones generadas. Por último, se aplican métodos de jerarquización sobre una matriz de conectividad ponderada por traslape, la cual dará una estructura jerárquica a las subdivisiones de la corteza cerebral.

Los procedimientos realizados en el estado del arte son variados, pero los objetivos son los mismos. En la segmentación o clustering de fibras se quiere etiquetar y diferenciar fascículos de fibras cerebrales que conectan distintas áreas de la GM según su distribución en el espacio  $\mathbb{R}^3$ , independientemente de cuál sea el método utilizado. Lo mismo sucede con las parcelaciones corticales realizadas en [34, 35, 11, 36], donde el objetivo es obtener una definición de regiones en la corteza cerebral.

Este trabajo se realiza en base a gran parte del estado del arte comentado previamente. Se utiliza el método de parcelación cortical inter-sujeto propuesto por Vergara [11], el cual es reproducido para la obtención de sub-parcelas corticales. Luego, se realiza el cálculo de matrices de conectividad, para analizar qué tan fuertes son las conexiones entre las distintas regiones corticales. Además se obtiene una matriz de traslape, para tener información de pares de parcelas cercanas espacialmente y su nivel de traslape. Posteriormente, se ponderan las matrices y sobre este resultado se calcula un grafo de afinidad. A partir de esta representación, se crea un dendograma, realizando un clustering jerárquico al grafo de afinidades, representando la corteza con una estructura jerárquica. Luego, se realiza una partición al dendograma, fusionando sub-parcelas según su afinidad. Finalmente, se realiza un post-procesamiento de los resultados para la obtención de la parcelación cortical jerárquica.

Exponer los resultados da información sobre conectividad cerebral y subdivisión de las regiones corticales, con distintas granularidades dependiendo del análisis requerido, es decir, no será una única representación de las parcelas a partir de parámetros arbitrarios, sino que se podrá seleccionar cuántas regiones se quieren analizar.

### 3 Parcelación Cortical Inter-sujeto

En el presente capítulo se dan a conocer los métodos y resultados de la parcelación cortical inter-sujeto realizada por C. Vergara [11] y optimizada por J. Jara [37]. Estos algoritmos fueron ejecutados, ya que son los datos de entrada para la parcelación cortical jerárquica. Los pasos realizados son descritos en orden a continuación.

#### 3.1 Preprocesamiento de la Tractografía

La tractografía de cada sujeto de la base de datos ARCHI está almacenada en tres archivos por el gran tamaño de los datos, que comprenden un millón de fibras por sujeto. Por lo tanto, el primer preprocesamiento es juntarlas en un archivo.

Al tener la tractografía en un único archivo con su respectivo formato *.bundles* y su archivo asociado *.bundlesdata*, se requiere un remuestreo de las fibras a 21 puntos equidistantes, para que estén bajo un mismo estándar al realizar los siguientes pasos. Esto también disminuye su espacio en memoria.

Luego se filtran las fibras con un largo menor a 40 [mm] (valor propuesto de forma heurística) para descartar posibles tractos ruidosos, obteniendo un aproximado de 300.000 fibras por sujeto.

Finalmente, se pasa el resultado al espacio común Talairach (Anexo: 7.1) con las matrices de transformación presentes en la base de datos. Se realiza este paso debido a que el cerebro en las imágenes obtenidas de cada sujeto no están en las mismas coordenadas espaciales, incluso si fueron adquiridas bajo el mismo protocolo [11].

#### 3.2 Clustering de Fibras Cerebrales

Se propone utilizar clustering automático de fibras, sin utilizar información previa para segmentar. En este paso, se utilizaron dos algoritmos: FFClust [33] y QuickBundles [32].

### 3.2.1 Clustering Intra-sujeto: FFClust

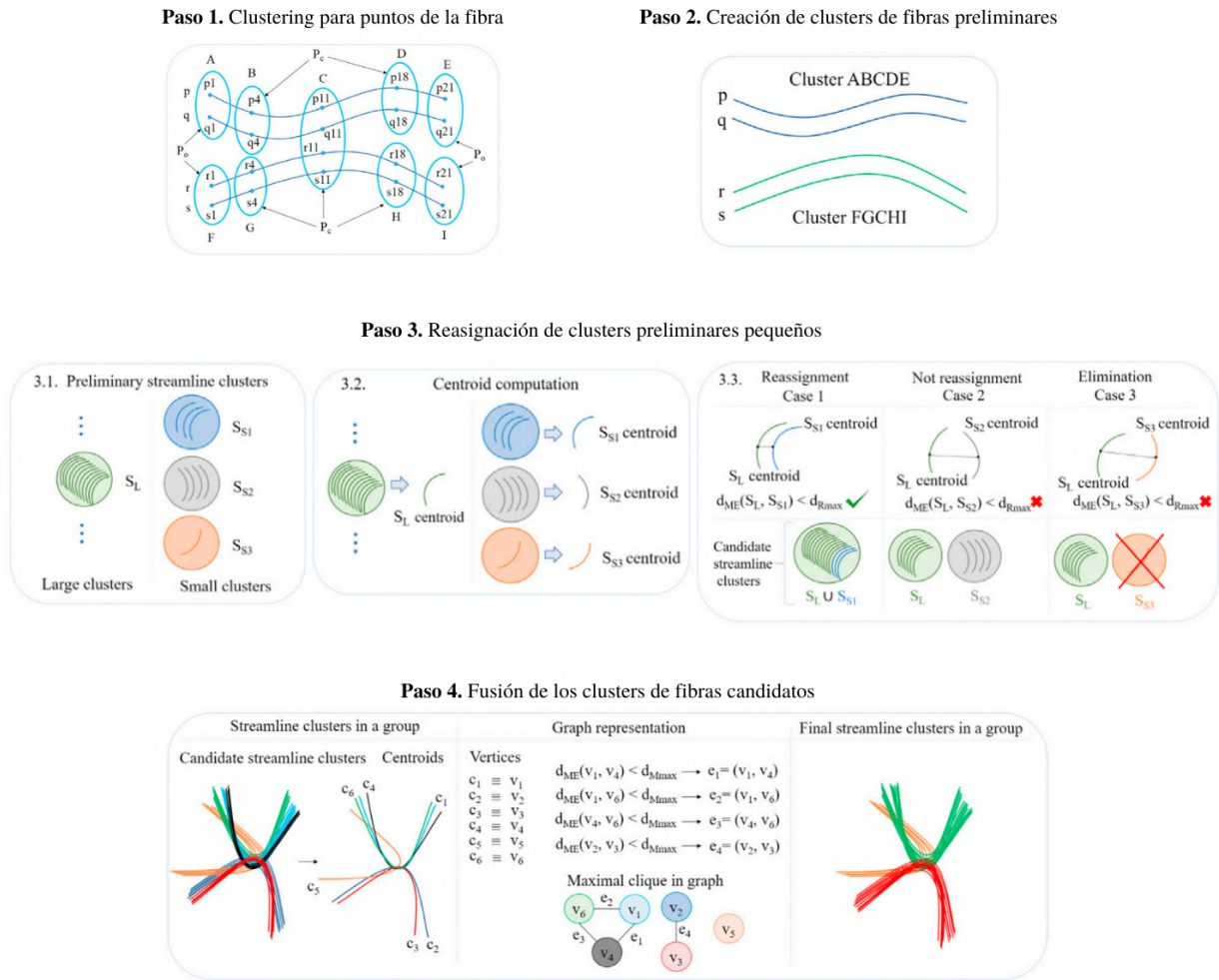
Este método es utilizado para generar clusters intra-sujeto. El algoritmo se caracteriza por reducir la cantidad de cálculos, es decir, reduce el tiempo de ejecución, siendo considerado un método muy rápido en comparación a los demás presentes en el estado del arte. Además, entrega resultados de buena calidad a pesar de su disminución en la cantidad de cómputo.

Este método utiliza la distancia máxima Euclidiana ( $d_{ME}$ ) (Ecuación 3.2.1) entre puntos de las fibras, para el análisis de similitud entre ellas. Se tienen las fibras  $a$  y  $b$ , que son fibras a segmentar de la tractografía, por lo tanto,  $a_i$  y  $b_i$  son puntos de estos tractos en 3 dimensiones  $(x, y, z)$ . Luego, se analiza la dirección correcta de la fibra, calculando tanto la distancia directa, como inversa. Aquí se define  $N$  que es la cantidad total de puntos para la fibra y se utiliza en la ecuación para definir la distancia inversa, como se ve en el argumento  $b_{N-i}$ . Finalmente, se definen máximos  $max$  para seleccionar el valor mayor, que se compara con el umbral para asignar fibras a un cluster, no sin antes calcular el mínimo  $min$  para considerar la distancia de la dirección correcta de la fibra que se está analizando.

Los pasos del método están reflejados en la Figura 3.1 y son comentados a continuación.

$$d_{ME}(a, b) = \min(\max(d_E(a_i, b_i)), \max(d_E(a_i, b_{N-i}))) \quad (3.2.1)$$

1. *Clustering de puntos de la fibra:* Se realiza un clustering Minibatch K-Means sobre puntos considerados representativos de la fibra, vale decir, los extremos, el punto central y dos puntos intermedios (punto 4 y 18). Se tomaron 5 puntos para disminuir la cantidad de datos a trabajar. Con esto se asignan clusters a cada punto. El mejor número de clusters para cada punto es calculado y asignado según el método del código.
2. *Creación de clusters de fibras preliminares:* Se agrupan las fibras que contengan las mismas etiquetas de clusters para sus puntos correspondientes.
3. *Reasignación de clusters preliminares pequeños:* Se reasignan los clusters de fibras con pocos tractos cerebrales (menos de 6) a otros con mayor cantidad. Los clusters pequeños se agrupan con el cluster grande más cercano. Para esto, se calculan los centroides de cada cluster mediante la media aritmética de puntos correspondientes. Luego, se calcula la distancia  $d_{ME}$  entre el centroide del cluster grande y pequeño, si la distancia es menor a un umbral, entonces, el cluster preliminar pequeño es reasignado al cluster grande más cercano.



**Fig. 3.1:** Representación del método FFClust, con sus pasos correspondientes. Imagen adaptada de [33].

4. *Fusión de los clusters de fibras candidatos:* Los clusters candidatos a fusionarse son aquellos que están a cierta distancia menor a un umbral y tienen la misma etiqueta en el punto central (obtenida en el paso 1). Luego, el problema se representa por grafos, donde cada centroide de los clusters es un vértice y se crean aristas dependiendo de si los centroides cumplen un umbral de distancia  $d_{ME}$ . Finalmente los clusters se fusionan a partir del clique maximal, es decir, que los cliques (subgrafo donde todos los vertices estén agrupados por una arista) no crezcan al agregar más nodos.

Con la aplicación de FFClust [33] se obtienen alrededor de 10.000 clusters por sujeto. También se calculan los centroides de los clusters, que en número son iguales a la cantidad de clusters.

Luego, se filtran los clusters con poca cantidad de fibras (menos de 15 fibras) y se procede al clustering inter-sujeto realizado con el método QuickBundles [32], sobre todos los centroides de los clusters obtenidos con FFClust.

### 3.2.2 Clustering Inter-sujeto: QuickBundles

Este algoritmo se realiza principalmente para generar clusters inter-sujeto. Por esta razón se utilizan todos los centroides de todos los sujetos calculados por FFClust. A partir de esto, se obtienen centroides de clusters representativos de la población.

El algoritmo de clustering se basa en agrupar fibras dentro de un umbral de distancia. En este caso se utiliza la Distancia Mínima de las Medias Directa-Inversa (del inglés *Minimum Average Direct-Flip*, MDF). La ecuación 3.2.2 representa su cómputo. Se tienen dos fibras  $s$  y  $t$ , se calcula la distancia Euclídea entre puntos correspondientes  $s_i, t_i$ , donde  $i = 1, 2, \dots, K$ , siendo  $K$  la cantidad de puntos de la fibra. Luego se suman las distancias para los  $K$  puntos y se divide por  $K$  para obtener la distancia Euclídea media. La distancia se calcula tanto para la dirección directa  $d_{direct}(s, t)$  e inversa  $d_{flipped}(s, t)$  de la fibra, para no tener problemas con el verdadero sentido de la fibra, donde finalmente se calcula el mínimo entre estas dos distancias para obtener la distancia MDF.

$$\begin{aligned}
 d_{direct}(s, t) &= d(s, t) = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K |s_i - t_i|, \\
 d_{flipped}(s, t) &= d(s, t^F) = d(s^F, t), \\
 MDF(s, t) &= \min(d_{direct}(s, t), d_{flipped}(s, t)).
 \end{aligned}
 \tag{3.2.2}$$

Luego, para realizar el clustering se aplica un algoritmo de manera iterativa sobre las fibras. El método asigna la primera fibra a un cluster, para las siguientes fibras se calcula la distancia MDF entre ella y el centroide de un cluster, si la distancia es menor a un umbral (21 [mm]), entonces la fibra se asigna al cluster, de lo contrario se crea un nuevo cluster para esa fibra. Se realiza hasta que todas las fibras estén dentro de un cluster.

Al finalizar el procesamiento se requiere encontrar los clusters de centroides representativos de la población.

### 3.2.3 Obtención de Clusters Representativos

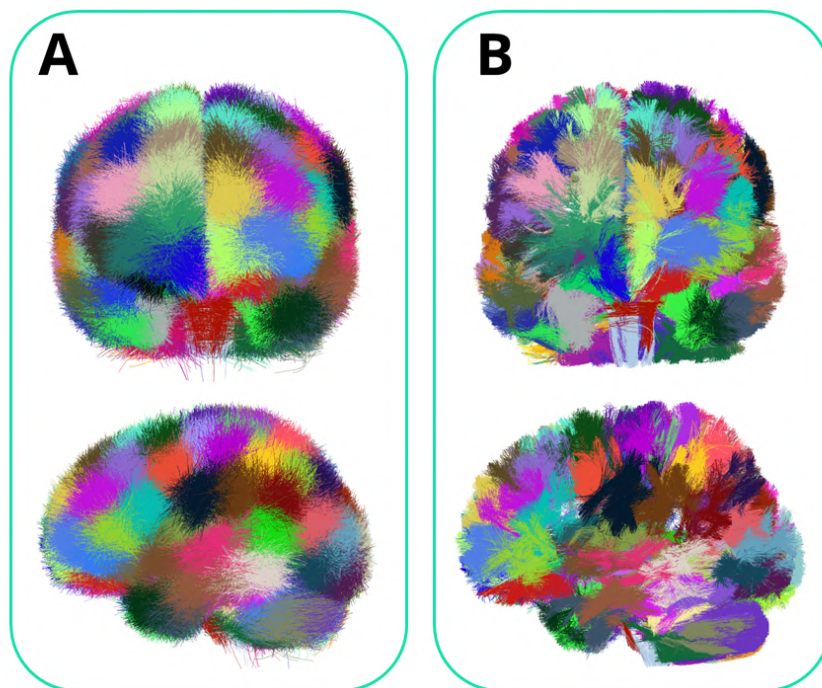
Mediante el método QuickBundles [32] se obtuvieron clusters inter-sujeto de centroides, es decir, cada cluster está compuesto por centroides de múltiples sujetos (ver Figura 3.2.A).

Luego, se define un umbral de representatividad, es decir, un número de sujetos mínimo que com-

ponga cada cluster para la verificación de representatividad poblacional. La cantidad propuesta es de 70 sujetos, para obtener un 89 % de la población dentro de ese cluster.

El método analiza cada cluster de centroides y verifica que hayan por lo menos centroides de 70 sujetos. Si es así, para cada sujeto, se almacenan los centroides dentro del cluster y sus fibras asociadas, que se obtuvieron con el algoritmo FFClust [33]. Al realizar esto para todos los clusters de centroides, se tiene cada sujeto compuesto únicamente por los clusters de fibras representativos de la población.

Uno de los pasos finales es alinear las fibras intra-sujeto, para generar una mejor intersección con el mallado cortical, con esto se obtiene una correspondencia entre sujetos para la intersección. Finalmente, con los datos usados se obtuvieron 140 clusters para cada sujeto, equivalentes a alrededor de 90,000 fibras por sujeto, mostrados en la Figura 3.2.B.



**Fig. 3.2:** Clusters generados a partir del algoritmo QuickBundles [32], cada uno de estos se muestran en distinto color. **A** representa el clustering inter-sujeto, donde sus clusters están representados por centroides de todos los sujetos de la base de datos ARCHI [1]. **B** muestra los clusters representativos de la población en el sujeto 001. Visualizado en el software Anatomist [10].

### 3.3 Intersección de Fibras y Mallado Cortical

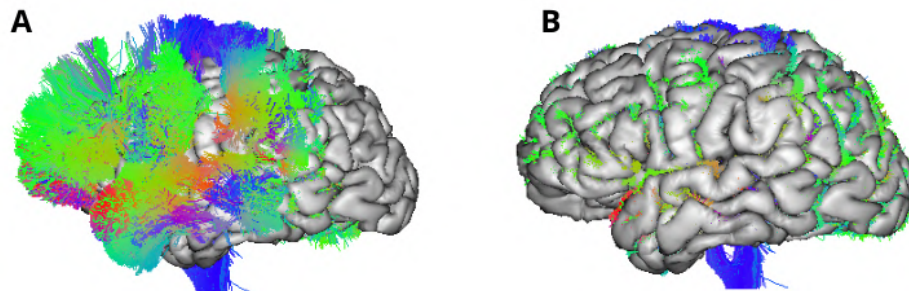
Este procesamiento será el primer acercamiento para obtener una parcelación cortical. Las fibras son intersectadas con el mallado cortical, luego los triángulos son etiquetados según el fascículo (o

cluster) de fibras que intersecta. Esto se realiza para todos los sujetos, para la obtención de una parcelación cortical con información poblacional. Los métodos requeridos son explicados a continuación.

### 3.3.1 Alineamiento y Transformación de Fibras Segmentadas

Se requieren estos dos pasos para realizar una correcta intersección con el mallado cortical. Por una parte, las fibras deben estar en el mismo espacio que el mallado cortical, de lo contrario las fibras no intersectarán. Para esto se aplica una transformación de las fibras al espacio T1 anatómico (ver Figura 3.3).

Por otro lado, las fibras deben tener todos sus puntos extremos en el orden correcto (punto inicial y final), este es el paso de alineamiento de fibras. Para esto se utiliza la distancia MDF (ec. 3.2.2), para analizar el orden correcto de la fibra. Los argumentos de la distancia es el centroide del fascículo y cada fibra del mismo. La fibra será almacenada en su orden actual si la distancia directa es menor a la distancia inversa, en caso contrario, la fibra será volteada.



**Fig. 3.3:** Comparación entre intersecciones con datos alineados y desalineados. En **A** se muestran las fibras y el mallado en espacios distintos. En **B** los datos están en el mismo espacio T1. Visualizado en el software Anatomist [10].

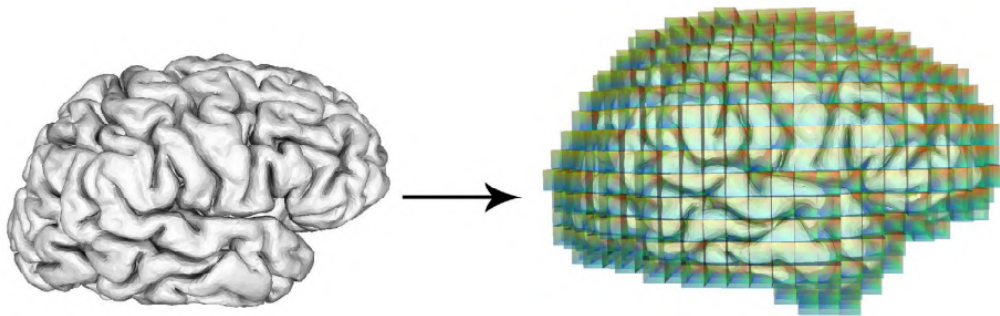
### 3.3.2 Optimización del Espacio 3D

El método de intersección convencional es un proceso iterativo, donde cada punto extremo de la fibra cerebral se intersecta con los 81, 920 triángulos de un mallado cortical. Cuando la fibra intersecta

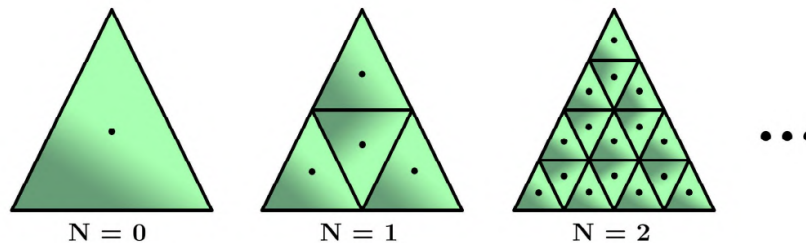


con sus dos extremos es almacenada, de lo contrario es descartada. Esto se realiza para todas las fibras y con todos los triángulos, lo que convierte esto en un método computacionalmente costoso.

Se utilizará el método de F. Silva [35], para disminuir la cantidad de cómputo de la máquina, en el proceso de intersección. Esto consiste en un mapeo de los triángulos que serán intersectados. El espacio 3D se representa en pequeños cubos (Figura 3.4), donde cada triángulo está asociado a un cubo del espacio. Mientras más se disminuye el tamaño del cubo, menor será el coste computacional. Por ende, los triángulos se subdividen  $N$  veces, en cuatro partes iguales, así generando  $4^N$  centroides y se reduce el tamaño del cubo  $2^N$  veces (Figura 3.5). Esto se realiza buscando el menor volumen de cubo sin pérdida de información de la intersección.



**Fig. 3.4:** Se representa visualmente cómo cambia el espacio 3D desde el mallado cortical definido por la base de datos ARCHI (a la izquierda) y el espacio representado por pequeños cubos (a la derecha). Imagen de [35].

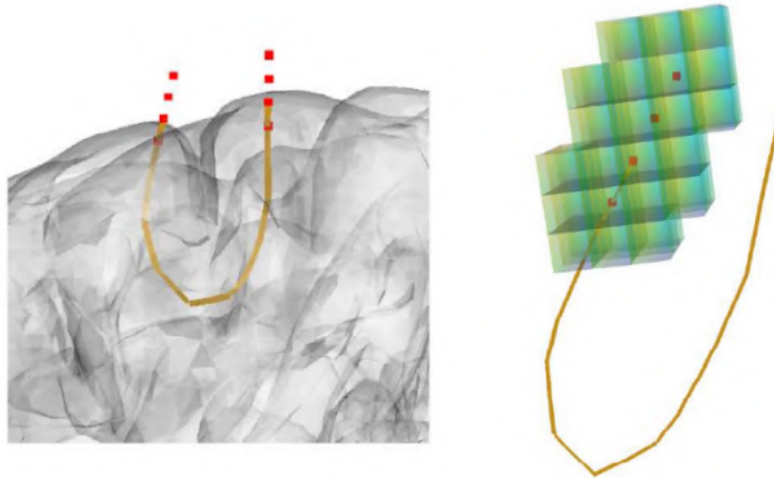


**Fig. 3.5:** Se presenta la subdivisión de los triángulos del mallado cortical, mostrando los centroides de cada uno. Imagen de [35].

### 3.3.3 Proyección de los Extremos de las Fibras Cerebrales

La tractografía puede tener algunas imperfecciones. Para obtener un mejor acercamiento a la intersección y que las fibras cerebrales tengan una conexión con el mallado cortical, se proyectan los extremos de las fibras [35]. Es decir, que se agregan puntos al extremo final e inicial de las fibras para hacer el cálculo de la intersección (Figura 3.6).





**Fig. 3.6:** Se muestran los puntos de proyección de los extremos de fibras cerebrales. Imagen adaptada de [35].

### 3.3.4 Intersección de Puntos Extremos y Mallado

Para la intersección se considera el cubo con el cual intersecta el punto extremo y también los vecinos, ya que esta puede ocurrir fuera del cubo principal.

Se calcula la distancia Manhattan (ec. 3.3.1) entre el punto extremo de la fibra y los centroides de los triángulos almacenados en el cubo principal y los más cercanos al extremo.

Posteriormente, se ordenan las distancias de menor a mayor y se itera el cálculo de intersección sobre esta lista, empezando por los centroides más cercanos, que son los más probables de ser intersectados por el extremo de la fibra cerebral.

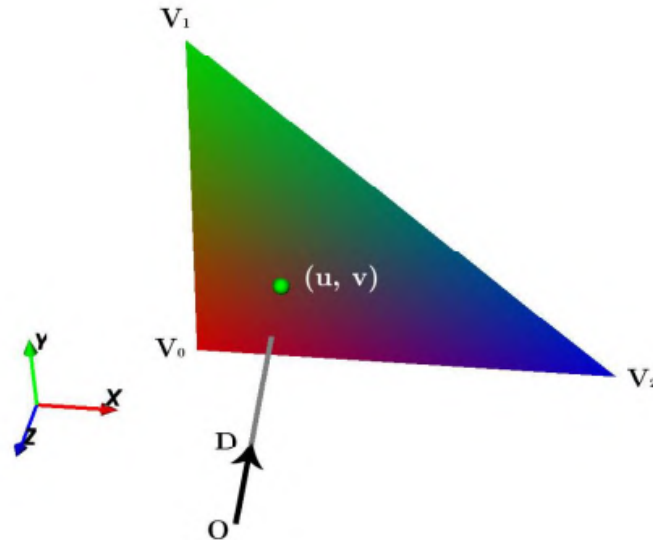
$$d_M(a, b) = |a_x - b_x| + |a_y - b_y| + |a_z - b_z| \quad (3.3.1)$$

Luego de haber encontrado el cubo de intersección, se trabaja sobre los triángulos contenidos en este. Para encontrar la intersección entre un extremo de la fibra con un triángulo, se utiliza el algoritmo de Möller-Trumbore [38] (ec. 3.3.2).

$$O + tD = (1 - u - v)V_0 + uV_1 + uV_2 \quad (3.3.2)$$

Donde  $(u, v)$  son las coordenadas de intersección en el triángulo de vértices  $V_0$ ,  $V_1$  y  $V_2$ . Se debe cumplir que  $u \geq 0$ ,  $v \geq 0$  y  $u + v \leq 1$ .  $O$  es el origen del rayo,  $D$  la dirección normalizada del mismo y  $t$  la distancia entre el origen y la intersección con la superficie del triángulo. Esto se presenta en la

Figura 3.7. Luego, si existen valores de  $t$ ,  $u$  y  $v$  que cumplan la ecuación, entonces, el triángulo es intersectado. Notar solo serán consideradas solo las fibras que intersecten el en sus extremos final e inicial, para dar consistencia a la conectividad de las regiones corticales.



**Fig. 3.7:** Representa gráficamente lo que desarrolla el algoritmo de Möller-Trumbore, de intersección de un rayo con un triángulo. Imagen adaptada de [35].

El algoritmo entrega como resultado los triángulos que fueron intersectados, sus índices, el punto exacto de intersección y por cuáles fibras se intersectaron. También se visualizan cualitativamente los resultados gracias a la biblioteca *vtk* de Python y el software Anatomist [10]. Estos son mostrados en la Figura 3.9.

### 3.3.5 Clasificación de Fascículos Inter-hemisferio

Este algoritmo de clasificación fue desarrollado por C. Vergara [11], busca incluir las conexiones inter-hemisféricas, ya que el algoritmo desarrollado por F. Silva [35] realiza la intersección de hemisferios por separado, es decir, solo analiza conexiones intra-hemisféricas.

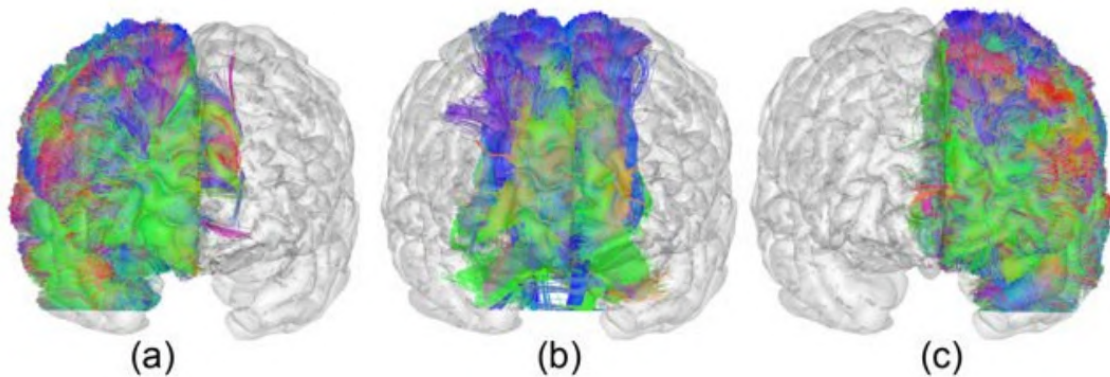
El algoritmo original considera la intersección solo si el punto inicial y final de la fibra son intersectados. Vergara [11] analiza la intersección inicial ( $I_n$ ) y final ( $F_n$ ), entonces:

- Si  $I_n = F_n = 1$ , se tiene una conexión intra-hemisférica.
- Si  $I_n = F_n = 0$ , se descarta la intersección, puesto que no hay conexión.

- Si  $I_n = 1 \wedge F_n = 0$ , se tiene una posible conexión inter-hemisférica.

Este procedimiento se realiza cuatro veces, con los clusters en su dirección directa e inversa, para los dos hemisferios. De aquí se definen las variables  $R_{direct} = (I_n, F_n)$ ,  $R_{inverse} = (I_n, F_n)$ ,  $L_{direct} = (I_n, F_n)$  y  $L_{inverse} = (I_n, F_n)$ ,  $R$  para el hemisferio derecho,  $L$  para el izquierdo,  $direct$  para la dirección directa e  $inverse$  para la inversa. Entonces, si se tiene  $R_{direct} = (1, 1)$  y los otros casos tienen tuplas  $(0, 0)$ , se tiene un cluster intra-hemisferio derecho. Análogamente para  $L_{inverse} = (1, 1)$  y las demás variables iguales a  $(0, 0)$ , se tiene un fascículo intra-hemisferio izquierdo. Para los clusters inter-hemisféricos basta que se tenga  $R_{direct} = L_{inverse} = (1, 0) \vee = (0, 1)$ , con todos los demás casos con  $(0, 0)$ . Para las intersecciones que tengan perfiles de conectividad ambiguos, se recalcula este método con los clusters aislados, para obtener una clasificación.

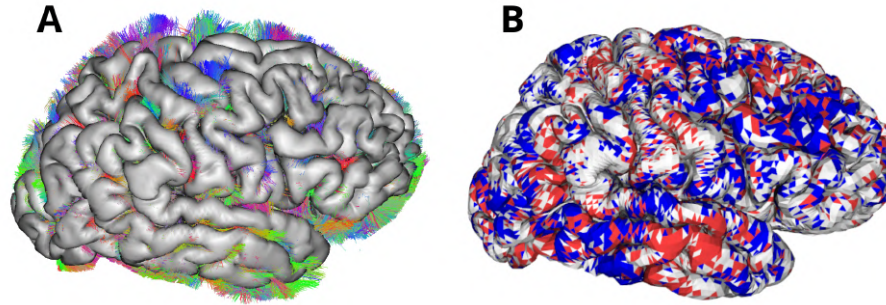
Esto concluye los métodos de intersección utilizados. La clasificación de fascículos se puede ver en la Figura 3.8 y las intersecciones en la Figura 3.9. Es importante notar que estos métodos son aplicados a todos los sujetos para obtener una parcelación cortical inter-sujeto.



**Fig. 3.8:** Resultados de la clasificación de fascículos. (a): Fascículos intra hemisferio derecho, (b): Fascículos inter-hemisféricos, (c): Fascículos intra hemisferio izquierdo. Imagen obtenida de [11].

### 3.4 Parcelación Cortical Inter-sujeto

La información de intersección para todos los sujetos es fusionada para generar una parcelación inter-sujeto. Esto no requiere un método complejo, ya que los mallados corticales tienen correspondencia, es decir, para cualquier triángulo  $T_i$  con  $i = [0, 1, 2, \dots, 81919]$  se tiene la misma zona anatómica en cualquiera de los sujetos. Luego de esta fusión comienzan los procesamientos para obtener la parcelación cortical.



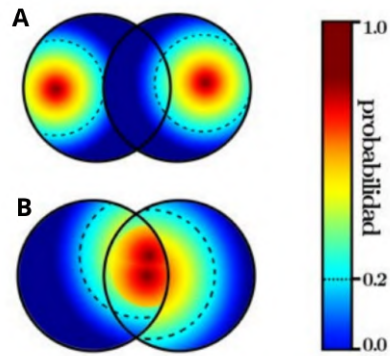
**Fig. 3.9:** En **A** se muestran los clusters del sujeto 001, superpuestos con el mallado cortical. En **B**, se aprecia la intersección de los extremos de las fibras con el mallado cortical. Se muestran con distinto color los puntos de inicio (rojo) y fin (azul).

En primer lugar se obtienen sub-parcelas preliminares traslapadas, que son las intersecciones de los clusters y el mallado cortical. Los nombres de las sub-parcelas corresponden al nombre de los clusters que intersectan al mallado, con un sufijo *A* o *B* dependiendo si es extremo inicial o final, respectivamente.

Seguidamente, se eliminan sub-parcelas con menos de 82 triángulos (umbral seleccionado heurísticamente) y se procede al cálculo de probabilidad para encontrar cada parcela en un triángulo. Esta se obtiene dividiendo el contador de parcela única para ese triángulo, sobre la cantidad total de parcelas que corresponden a ese triángulo.

A partir de este resultado se obtienen mapas de probabilidad, los cuales definen la probabilidad de encontrar una parcela en ese triángulo. Esto se realiza para fusionar o separar dos parcelas traslapadas. Se define un centro de densidad, correspondiente a los triángulos con una probabilidad mayor al 20 % y también un traslape significativo, fijado en un 10 % entre dos centros de densidad. Esto concluye en la fusión de dos parcelas si su traslape es significativo y separación en el caso contrario (Figura 3.10). Es realizado mediante grafos, donde cada subparcela corresponde a un vértice y las aristas son creadas entre subparcelas con un valor de traslape de sus centros de densidad es mayor al 10 %.

Finalmente, se realiza un post-procesamiento propuesto por F. Silva [35], para eliminar triángulos aislados y la obtención de parcelas homogéneas. Primero se eliminan las componentes conexas pequeñas que pueda presentar una parcela mayor, es decir, se busca conservar la parcela más representativa. Luego, se realizan operaciones morfológicas, erosión para eliminar artefactos en los bordes de las parcelas y dilatación para una mejor definición de parcelas corticales. Los resultados son mostrados en la Figura 3.11.

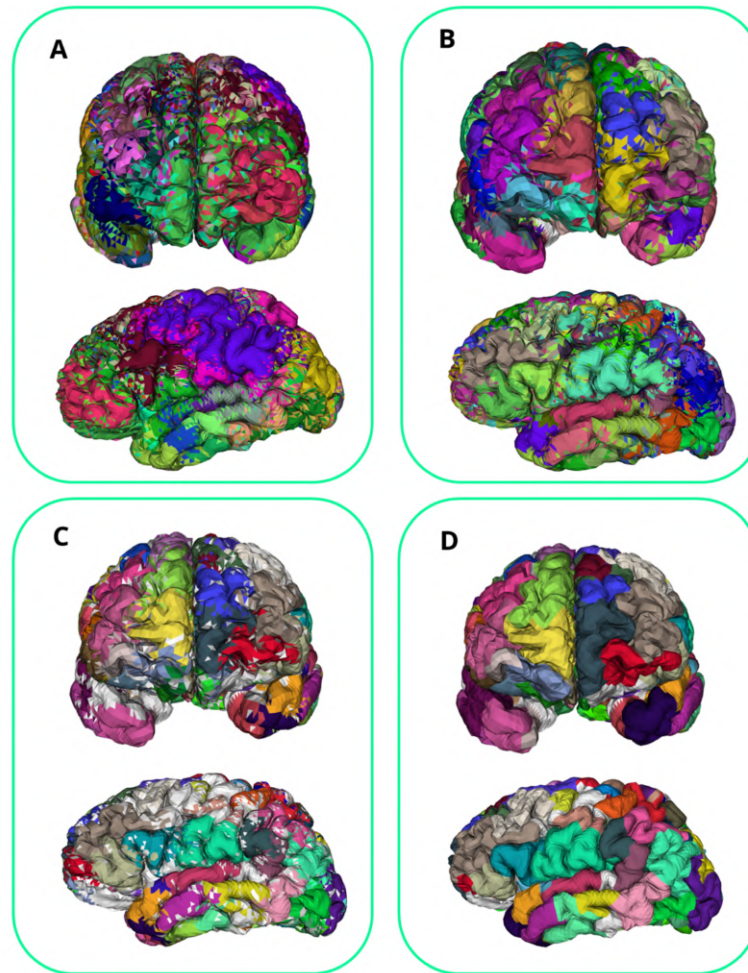


**Fig. 3.10:** Se muestra gráficamente la separación de dos parcelas al tener una intersección de centros de densidad no significativo (A) y una fusión de parcelas cuando hay un traslape significativo (B). Imagen adaptada de [11].

### 3.5 Discusión

Las regiones corticales obtenidas son homogéneas debido al post-procesamiento realizado. A diferencia de otras parcelaciones, este procedimiento entrega información poblacional de 79 sujetos, lo cual es interesante para realizar cálculos de perfiles de conectividad y otros procedimientos con respecto a esta parcelación.

En particular, en este trabajo se utilizarán las parcelas generadas para el cálculo de un conectoma. Luego, se aplicará una jerarquización y generación de parcelas corticales a partir de su traslape y conectividad. Con esto, se añadirá información importante sobre subdivisiones de la corteza a partir de la fuerza de conexión entre distintas regiones corticales.



**Fig. 3.11:** Se reflejan los resultados preliminares y finales de la parcelación cortical inter-sujeto reproducida del trabajo realizado por Vergara [11]. **A** refleja el resultado de la su-bparcelación, solo con la información de intersecciones. **B** es la aplicación de mapas de probabilidad para una mejor definición de parcelas. **C** muestra la eliminación de componentes conexas pequeñas y erosión. **D** es la parcelación cortical inter-sujeto, luego de la aplicación de dilatación. Visualizado con la biblioteca *vtk* de Python.

## 4 Parcelación Cortical Jerárquica

El objetivo de este método es generar una parcelación a partir de la información de conectividad entre pares de regiones. Para este tipo de parcelación se propone comenzar desde la obtención de sub-parcelas corticales a partir de los métodos de Jara [37] y Vergara [11], para luego aplicar algoritmos jerárquicos para la fusión de sub-parcelas. Esta fusión comprende dos factores, el traslape entre sub-parcelas y la cantidad de conexiones entre pares de regiones. Finalmente, se aplican los métodos propuestos por Silva [35] y López [34] de post-procesamiento, para la obtención de parcelas finales homogéneas. Los pasos en profundidad son explicados a continuación.

### 4.1 Intersección de Tractografía y Mallados Corticales

Primero se debe tener una idea de qué tan fuertes son las conexiones entre distintas regiones en todo el cerebro. Para ello se trabaja con la tractografía y los mallados corticales del hemisferio izquierdo y derecho. A partir de estos resultados se puede obtener cuántas veces es intersectado un triángulo por las fibras cerebrales. Luego, con la información de sub-parcelas se puede conocer cuántas fibras cerebrales conectan dos regiones.

#### 4.1.1 Limitaciones de Algoritmos Anteriores

Como ha sido comentado en los trabajos anteriores ([37, 11]), el algoritmo desarrollado por Silva [35] solo considera las intersecciones intra-hemisféricas. Esto es un problema para este trabajo, ya que se quiere intersectar toda la tractografía con ambos mallados. Por lo tanto, al aplicar el algoritmo se descartan muchas de las fibras inter-hemisféricas.

Bajo este punto de vista, la opción más atractiva es seguir utilizando el algoritmo propuesto por Vergara [11]. Sin embargo, este método realiza la intersección y clasificación con conjuntos de fibras cerebrales, ya sean clusters o fascículos segmentados. Se clasifican las fibras mediante un contador interno. Si el fascículo contiene más fibras intra-hemisféricas, se clasifica como fascículo intra-hemisférico del hemisferio que corresponda. Análogamente, si el fascículo tiene más fibras inter-hemisféricas, se clasifica como fascículo inter-hemisférico. Entonces, si se realiza la intersección con toda la tractografía, todas las fibras serían clasificadas en un único conjunto.



Es por esto que se propone realizar un pipeline basado en los algoritmos existentes, para la intersección entre la tractografía cerebral y los mallados corticales.

## 4.2 Pipeline para la Intersección de Tractografía y Mallados Corticales

Este pipeline se basa en la aplicación del algoritmo QuickBundles [32] a la tractografía. Se utiliza este algoritmo ya que a pesar de no ser el más rápido, clasifica todo el set de fibras en distintos clusters, no descarta fibras, es un método sencillo y además sus parámetros son modificables. Luego de esto, se aplican los algoritmos de Vergara [11] para realizar la clasificación basada en intersecciones, donde esta última información será la utilizada para encontrar la fuerza de conexión entre distintas regiones de la corteza cerebral.

### 4.2.1 Clustering QuickBundles a la Tractografía

Para aplicar el clustering QuickBundles [32] se debe seleccionar un umbral de distancia para asignar las fibras a un cluster. Mientras menor sea el umbral, se obtendrá un mayor número de clusters. El mejor caso se da cuando cada cluster tiene una fibra, ya que se estaría clasificando cada fibra entre intra-hemisférica e inter-hemisférica. Sin embargo, esto tendría un coste computacional y de tiempo de ejecución extremadamente alto. Por esta razón se buscó el mayor número de clusters posible, sin un alto tiempo de ejecución y con buenos resultados cualitativos para distinguir entre fibras inter-hemisféricas e intra-hemisféricas.

Los resultados fueron similares desde la obtención de 800 clusters. Al seguir disminuyendo el umbral de distancia, se obtienen más clusters, pero son pequeños y no representativos. Esto ocurre ya que el clustering no se realiza dependiendo del número de fibras de cada cluster, sino, dependiendo de la distancia entre fibras.

Se propone utilizar un umbral igual a  $18[mm]$  para la agrupación de fibras similares. Se obtienen alrededor de 2,500 clusters por sujeto.

### 4.2.2 Modificación de Datos de Entrada

Como se discutió en la sección anterior, la mejor clasificación se obtiene si se trabaja con clusters que contengan únicamente una fibra. Bajo este punto de vista, se realiza un cálculo de centri-



des, que es la fibra representativa del cluster. Luego, se realiza la clasificación de Vergara [11] sobre los centroides. Con esto, cada centroide es clasificado entre intra-hemisférico izquierdo, derecho o inter-hemisférico. Posteriormente, cada cluster es etiquetado, dependiendo de la clasificación de su centroide.

#### 4.2.3 Intersección de Clusters y Mallados

Luego, se calcula la intersección entre los clusters clasificados y los mallados corticales. Cada cluster fue intersectado con ambos hemisferios, a partir de una modificación del algoritmo de Vergara [11], optimizado por Jara [37]. Esta modificación realiza la intersección simple entre los mallados y los clusters solo con la dirección directa.

#### 4.2.4 Eliminación de Clusters Ruidosos

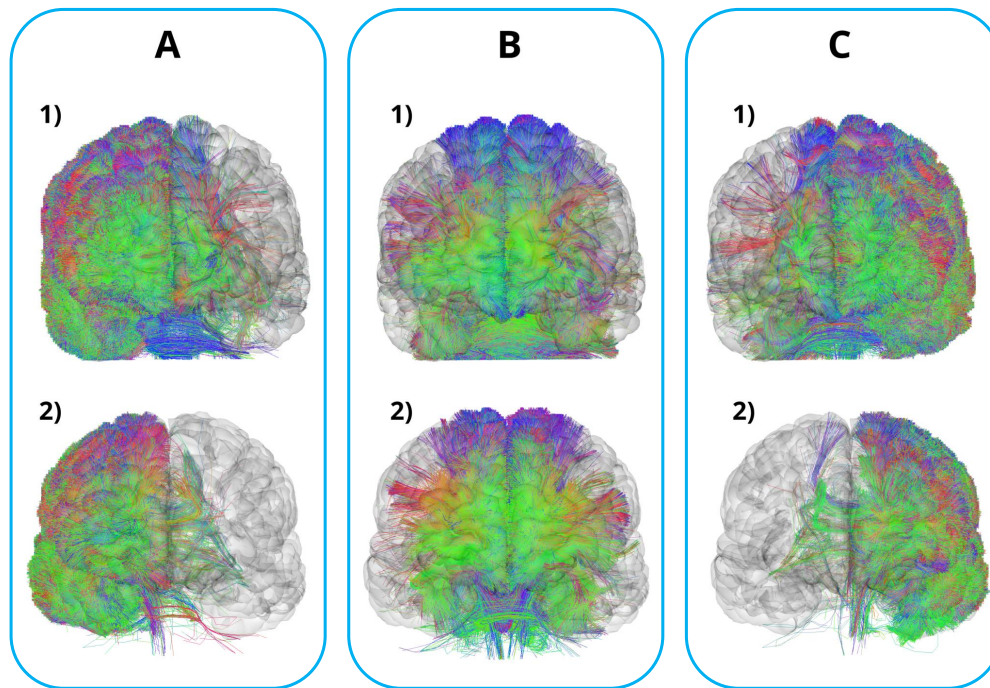
Finalmente se eliminan clusters ruidosos, los cuales no están bien clasificados y presentan intersecciones no deseadas. Por ejemplo en las fibras intra-hemisféricas hay varias fibras correspondientes al Cuerpo Caloso, que es el fascículo de fibras inter-hemisférico más extenso. También quedan fibras intra-hemisféricas en la clasificación inter-hemisférica, como son el fascículo Uncinado, Fronto-occipital, Arqueado, entre otros. Se realizan los siguientes pasos, para eliminar la mayor parte de estos clusters, sin una gran pérdida de información.

Los clusters inter-hemisféricos deben intersectar en ambos hemisferios. Por lo tanto, si uno de estos clusters intersecta solo con un mallado, es eliminado del conjunto.

Para los clusters intra-hemisféricos, se realiza la intersección con el mallado de su hemisferio opuesto, es decir, las fibras intra-hemisféricas izquierdas se intersectan con el mallado derecho y las fibras intra-hemisféricas derechas se intersectan con el mallado izquierdo. Así, si algún cluster presenta una intersección con su hemisferio opuesto, es eliminado.

En la tabla 4.1 se muestra la comparación entre el método previo y propuesto. En ambos casos se descartan gran porcentaje de fibras de la tractografía. Esto ocurre por conexiones ambiguas entre los tractos y mallados, por ejemplo, cuando se intersecta un único extremo, ya sea inicial o final. Por lo tanto, las intersecciones de la tractografía con el mallado corresponden a aproximadamente 600.000. El resultado del pipeline propuesto obtiene alrededor de 460.000 intersecciones totales, que corresponden al 76 % de las fibras. Del mismo modo, se descartan una mayor cantidad de fibras en el

método propuesto, para filtrar fibras y obtener una mejor clasificación e intersección (ver Figura 4.1).



**Fig. 4.1:** Comparación de la clasificación de fibras de tractografía cerebral. Los números **1)** representan los resultados del algoritmo anterior y **2)** las fibras obtenidas con el método propuesto. **A:** Clusters intra-hemisferio derecho, **B:** Clusters inter-hemisféricos, **C:** Clusters intra-hemisferio izquierdo. Visualizado en el software Anatomist [10].

Notar que el resultado difiere de la clasificación realizada para la parcelación inter-sujeto, ya que en ese caso, las fibras clasificadas son menos de 100.000. Pasaron por filtrados de fibras cortas, de FFClust [33] y filtrado desarrollado por el algoritmo de Vergara [11]. Resultando 4 veces menos fibras cerebrales, por lo que se obtiene una clasificación más limpia.

Por último, comentar que este método se basa en las intersecciones entre las fibras de la tractografía y los mallados. Por lo tanto, las intersecciones fueron calculadas y serán los archivos de entrada para el cálculo de conectividad entre pares de regiones corticales, es decir, matrices de conectividad.

### 4.3 Matrices de Conectividad

Las matrices de conectividad tienen información sobre el nivel de conexión presente entre dos pares de sub-parcelas. Los datos están almacenados en los archivos de intersección, que contienen tanto índices de triángulos, como puntos iniciales y finales que conecta cada fibra. Además, se tienen

**Tabla 4.1:** Comparación entre los resultados utilizando el método de clasificación anterior y propuesto. Se muestran la cantidad de fibras obtenidas para cada clasificación y cantidad de clusters descartados para ambos métodos.

	<b>Clasificación Anterior</b>	<b>Clasificación Propuesta</b>
<b>Cantidad de fibras intra-hemisferio izquierdo</b>	200.000	170.000
<b>Cantidad de fibras intra-hemisferio derecho</b>	190.000	200.000
<b>Cantidad de fibras inter-hemisferio</b>	200.000	90.000

los datos de sub-parcelas, que contienen las etiquetas de cada una, con sus triángulos correspondientes.

#### 4.3.1 Pre-procesamiento

Los datos de sub-parcelas corticales deben ser leídos desde un archivo con extensión *.parcelsdata*, que contiene un diccionario donde cada *key* es la etiqueta de cada sub-parcela, escrita de la manera  $\{0A, 0B, 1A, 1B, \dots, nA, nB\}$ , donde la letra *A* simboliza la sub-parcela generada por los extremos iniciales del cluster y *B* representa la sub-parcela generada por los extremos finales del mismo cluster, para las *n* sub-parcelas. Luego, los valores (*values*) contienen una lista de los triángulos que pertenecen a dicha parcela.

Para generar un mejor mapeo de los datos, se ordenan las sub-parcelas desde *0A* hasta *nB*, asignándoles un valor numérico utilizando expresiones regulares, de forma que las regiones sean llamadas por números entre 0 y *n*, siendo *n* el total de sub-parcelas corticales.

Luego, se genera una lista para almacenar los datos, donde cada índice corresponde al índice de cada triángulo y se le asigna una lista de etiquetas para ese triángulo. Es decir para cada triángulo, se tienen todas las etiquetas de sub-parcelas a las cuales puede pertenecer. Se realiza este mapeo de datos para facilitar la comprensión del algoritmo.

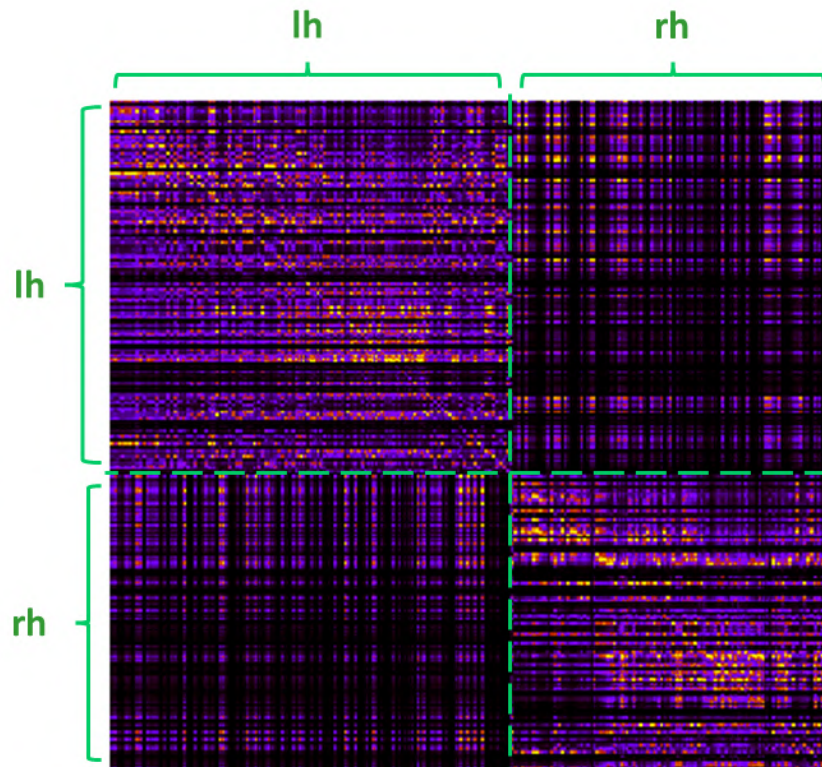
#### 4.3.2 Lectura de Intersecciones

Para obtener la cantidad de fibras que conectan dos parcelas, es necesario leer los archivos de intersección. Se lee cada archivo por separado, dependiendo de su clasificación inter-hemisférica, intra-hemisferio derecho o izquierdo, para luego ser añadidas a la matriz de conectividad. Estos archi-

vos contienen la información ordenada de triángulo inicial, triángulo final, punto inicial, punto final e índice de fibra, para cada tracto que intersecta el mallado cortical.

#### 4.3.3 Cálculo de Matrices de Conectividad

Se computa la matriz de conectividad, dependiendo de la clasificación de las fibras como se ve en la Figura 4.2, donde la zona superior izquierda representa las conexiones intra-hemisféricas izquierdas, la región inferior derecha las conexiones intra-hemisféricas derechas y las conexiones inter-hemisféricas están definidas por las zonas superior derecha e inferior izquierda. La matriz tiene dimensión  $n \times n$ , donde  $n$  es el total de parcelas y para cada elemento con índices  $[i][j]$  se tiene la cantidad de fibras que conecta la parcela  $i$  y  $j$ .



**Fig. 4.2:** Distribución de la matriz de conectividad, según las conexiones en el hemisferio izquierdo (lh) y derecho (rh). En este ejemplo hay más regiones corticales en lh.

#### 4.3.3.1 Sub-matrices para Conexiones Intra-hemisféricas

El algoritmo lee los archivos de intersección de cada cluster que intersecta el mallado de forma intra-hemisférica. Se itera sobre las fibras cerebrales. Para cada fibra, se obtiene cuál es su triángulo inicial y final. Luego, se rescatan las parcelas que corresponden a esos triángulos, a partir de la lista de triángulos y sub-parcelas. Finalmente, se suma 1 al elemento que corresponda, acumulando el número de fibras que conectan dos regiones de la corteza. Notar que esto se realiza para los índices  $[i][j]$  y  $[j][i]$ , ya que es una matriz simétrica con respecto a la diagonal principal.

#### 4.3.3.2 Sub-matrices para Conexiones Inter-hemisféricas

Para las conexiones inter-hemisféricas el algoritmo sigue la misma lógica, sin embargo para estos clusters se tienen dos archivos de intersección, un archivo de la intersección para el hemisferio izquierdo y otro para el hemisferio derecho. Por lo tanto, encontrar los triángulos finales e iniciales del cluster requiere más análisis que para las conexiones intra-hemisféricas.

Para resolver el problema, se leen los dos archivos de intersección de un mismo cluster. Se realiza una intersección 1D entre las fibras que intersectan el hemisferio derecho y el hemisferio izquierdo. Con este cálculo se pueden obtener las fibras contenidas en ambos hemisferios y sus triángulos asociados. Finalmente, a partir de la lista de triángulos y sub parcelas, se realiza la acumulación de los elementos en la matriz de conectividad para las zonas inter-hemisféricas.

#### 4.3.4 Cálculo de la Matriz de Conectividad Promedio

Con el objetivo de obtener una matriz de conectividad poblacional, se realiza la media aritmética de elementos correspondientes de todas las matrices de conectividad, condensando la información de los 79 sujetos en una única matriz. Además, se realiza una normalización lineal de sus elementos entre 0 y 1.

### 4.4 Incorporación de Traslape de Sub-parcelas

Si bien, ya se tiene la matriz de conectividad promedio que puede ser utilizada para obtener una parcelación cortical jerárquica, no se quiere descartar completamente la información local y espacial

de traslape entre las distintas sub-parcelas de la corteza cerebral, definidas preliminarmente a partir de la intersección de los clusters de fibras con los mallados corticales.

Es por esto que se propone la realización de una matriz de traslape entre sub-parcelas, la cuál será ponderada con la matriz de conectividad para obtener información jerarquizada tanto de conectividad por medio de fibras, como de solapamiento espacial entre las sub-parcelas. Los pesos de la ponderación serán modificables, para la obtención de parcelaciones corticales jerárquicas con distintos fines.

#### 4.4.1 Matriz de Traslape de Sub-parcelas

Al igual que para el cálculo de matrices de conectividad, se realiza un paso de pre-procesamiento a la información de las sub-parcelas definidas por la intersección de clusters de fibras y mallados. Las *keys* del diccionario de sub-parcelas que van desde  $0A$  hasta  $nB$ , serán modificadas a valores numéricos desde 0 a  $n$ . Recordar que las *keys* de este diccionario corresponden a cada sub-parcela cortical y sus *values* son los triángulos que la componen.

Para analizar el traslape entre pares de sub-parcelas se utiliza la ecuación 4.4.1, donde  $I_{overlap}(sp_i, sp_j)$  corresponde al índice de traslape entre las sub-parcelas  $sp_i$  y  $sp_j$ ,  $|T_{sp_i} \cap T_{sp_j}|$  corresponde a la cantidad de triángulos en común entre las sub-parcelas  $sp_i$  y  $sp_j$ ,  $|T_{sp_i}|$  es la cantidad de triángulos que componen la sub-parcela  $sp_i$  y  $|T_{sp_j}|$  es la cantidad de triángulos que componen la parcela  $sp_j$ .

$$I_{overlap}(sp_i, sp_j) = \frac{|T_{sp_i} \cap T_{sp_j}|}{|T_{sp_i}| + |T_{sp_j}|} \quad (4.4.1)$$

Este cálculo es realizado iterativamente para cada par de sub-parcelas. Por cada iteración se agrega el índice de traslape en la matriz. Al finalizar el cómputo de la matriz de traslape, los elementos son normalizados linealmente entre 0 y 1. Esta matriz no presenta componentes inter-hemisféricas, ya que no hay traslape entre parcelas de distintos hemisferios.

#### 4.4.2 Ponderación de Matrices

Como fue mencionado anteriormente, se ponderarán las matrices de conectividad y de traslape, para mantener ambas informaciones al momento de separar o fusionar sub-parcelas corticales (Figura 4.3). Se realiza el cálculo multiplicando cada matriz por un coeficiente y sumando los resultados. La suma de ambos coeficientes será igual a 1, de forma que los coeficientes se pueden ver como



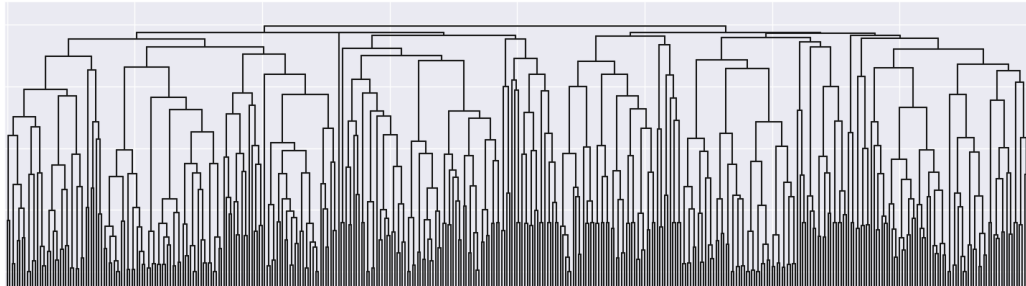
#### 4.5.2 Obtención del Árbol Jerárquico

La obtención del dendograma o árbol jerárquico será a partir de la aplicación del clustering jerárquico aglomerativo average-link sobre el grafo de afinidad.

En este trabajo se utiliza la técnica average-link para actualizar las afinidades entre el grupo clusterizado y los elementos sin asociar. La operación utilizada para esta técnica es la media aritmética, representada en la ecuación 4.5.1. Donde  $AFF(P, Q)$  es la afinidad del grupo  $P$  con respecto al grupo  $Q$ , donde  $p$  y  $q$  son elementos de ambos grupos, respectivamente. Finalmente,  $aff(p, q)$  es la afinidad entre el elemento  $p$  y  $q$ .

$$AFF(P, Q) = \frac{1}{|P||Q|} \sum_{p \in P} \sum_{q \in Q} aff(p, q) \quad (4.5.1)$$

Para este trabajo los elementos a agrupar jerárquicamente son las sub-parcelas corticales. En la Figura 4.4 se puede ver uno de los dendogramas obtenidos.



**Fig. 4.4:** Dendograma obtenido con el clustering jerárquico aglomerativo average-link, sobre grafo de afinidades calculado a partir de matriz de conectividad ponderada por traslape ( $M_{CT}$ ), con  $\alpha = 0.2$  y  $\beta = 0.8$ .

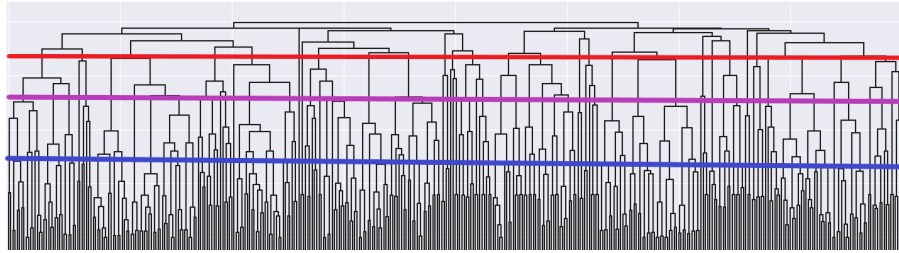
#### 4.6 Obtención de Parcelación Cortical Jerárquica

Finalmente, la obtención de la parcelación cortical jerárquica es a partir de una partición del dendograma para fusionar sub-parcelas. Luego, se realizan las operaciones morfológicas propuestas por Silva [35], de cálculo de componente conexa mayor, erosión y dilatación, para la eliminación de artefactos y obtención de una parcelación mas homogénea. Se pueden obtener parcelaciones con mayor o menor granularidad dependiendo del nivel de partición elegido sobre el árbol jerárquico.



#### 4.6.1 Partición del Dendograma

Se trabaja con el método del corte horizontal para particionar el dendograma. Esta partición se realiza a cierto nivel del árbol jerárquico, tal que se seleccionen  $N$  ramas, fusionando los clusters con un nivel de jerarquía menor (ver Figura 4.5).



**Fig. 4.5:** Se presentan tres posibles cortes horizontales del dendograma. El color rojo representa un corte para seleccionar pocos clusters, cada uno con un nivel alto de elementos. En azul se representa un corte de una gran cantidad de clusters, pero con pocos elementos cada uno. En color morado, se ve un corte con un nivel medio de clusters y de elementos intra-cluster.

A cada cluster obtenido se le asignan las sub-parcelas correspondientes a su nivel jerárquico. Luego, cada cluster tendrá una etiqueta distinta y lo compondrán los triángulos de todas las sub-parcelas asociadas a ese cluster, generando una sub-parcelación cortical jerárquica.

#### 4.6.2 Post-procesamiento

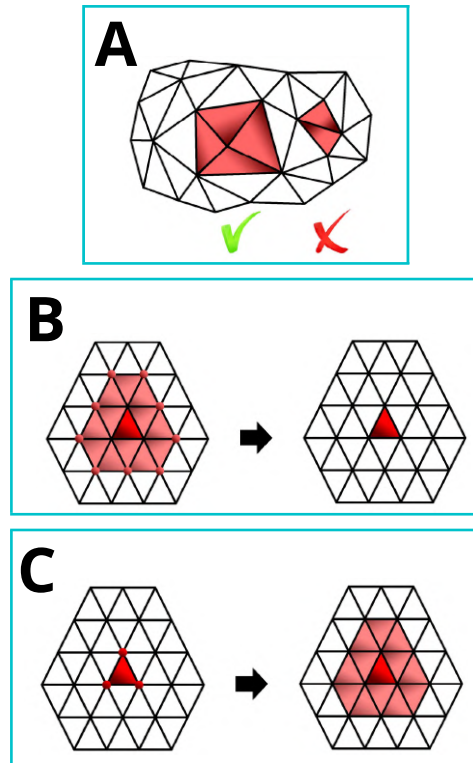
Aún fusionando las sub-parcelas en  $n$  clusters, se sigue teniendo un alto índice de traslape inter-cluster. El enfoque para eliminar el traslape es asociar los triángulos traslapados únicamente al cluster con mayor aparición del triángulo.

Esto se realiza con el resultado de la sub-parcelación cortical, que contiene la información de la cantidad de aparición de un triángulo en una sub-parcela. Luego, se obtiene la aparición del triángulo en el cluster, según las sub-parcelas agrupadas. Posteriormente, se analiza cada triángulo traslapado entre clusters y se realiza la sumatoria de la aparición del triángulo en cada uno de ellos. El cluster que tenga el número mayor de apariciones de un triángulo es definido como el cluster que contiene al triángulo.

Finalmente, las sub-parcelas son post-procesadas con los métodos propuestos por Silva [35], con el objetivo de obtener parcelas homogéneas y libres de artefactos.

Se realiza un cálculo de la mayor componente conexa, la cual prevalecerá sobre los triángulos

aislados y adyacentes que puedan haber en la sub-parcela mayor. Luego, se aplica una erosión, lo que significa un decrecimiento en el área que abarca la sub-parcela, desde los bordes hacia el centro de la sub-parcela. Finalmente se realiza una dilatación para aumentar el área de las sub-parcelas desde el borde de estas. La Figura 4.6 muestra gráficamente el funcionamiento de los métodos comentados.



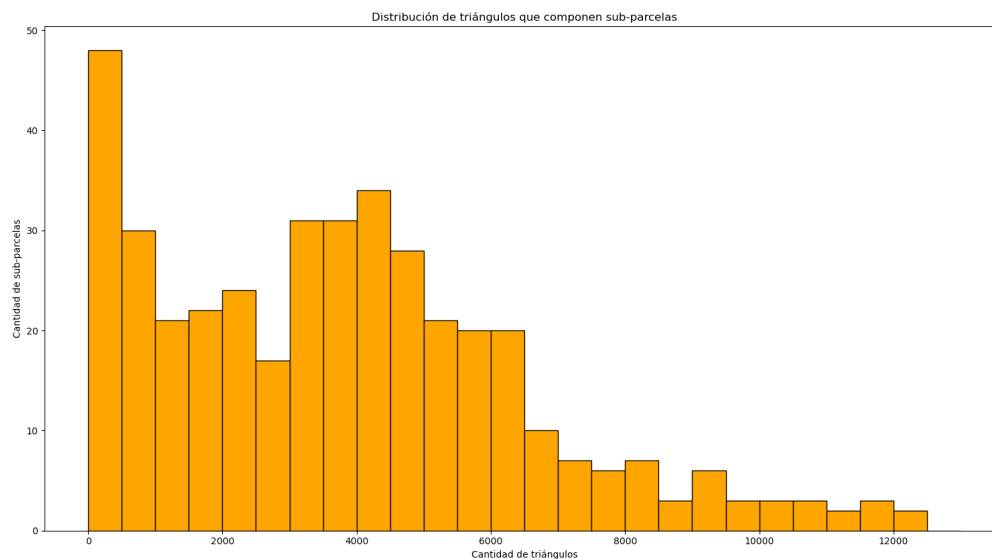
**Fig. 4.6:** En **A** se muestra el cálculo de componente conexas mayor, la cual prevalecerá por sobre la componente conexas con menor tamaño. **B** y **C** representan los métodos de erosión y dilatación, respectivamente. Imagen adaptada de [35].

## 5 Resultados

Se presentan y discuten los resultados del método propuesto. Se comienza con la obtención de la sub-parcelación cortical intersujeto, que genera los datos para el cálculo de las matrices y los elementos mínimos a subdividir en el árbol jerárquico. Luego, se presentan los resultados de ambas matrices a jerarquizar. Por último, se realiza la parcelación cortical jerárquica con distintos parámetros, que es analizada según la cantidad de parcelas obtenidas y su dispersión, comparándola con algunas parcelaciones del estado del arte.

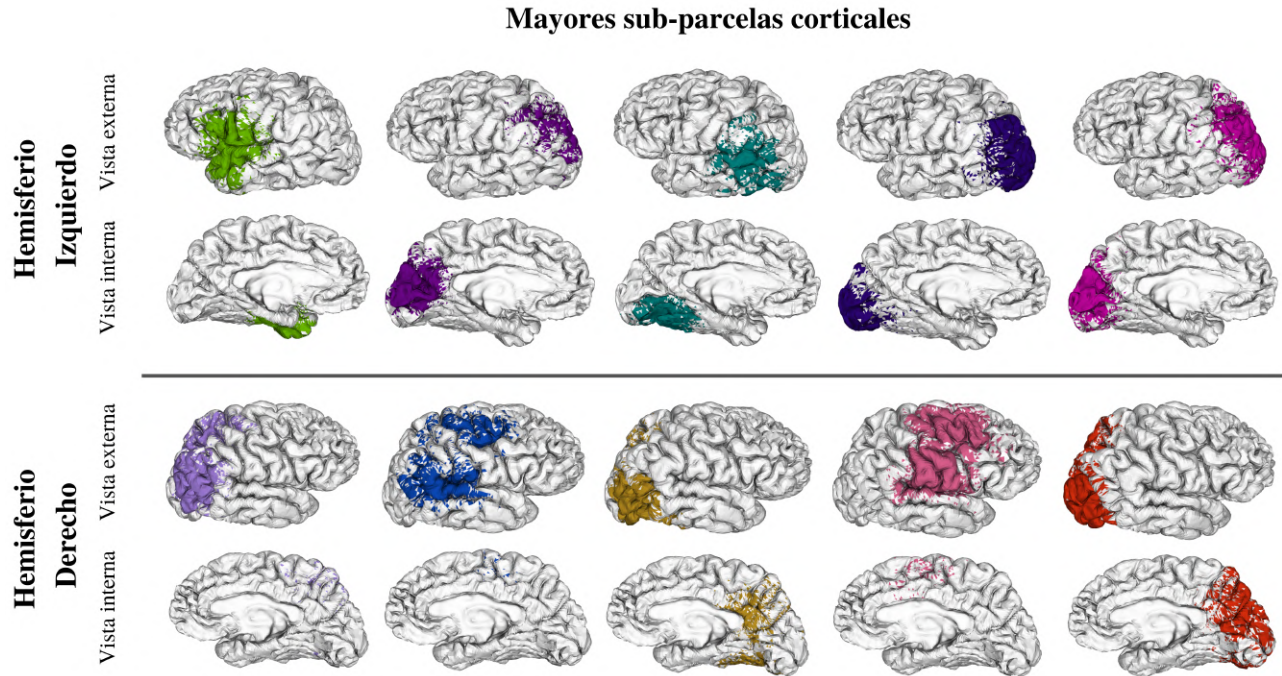
### 5.1 Sub-parcelación Cortical Inter-sujeto a partir de Clustering de Fibras

La parcelación cortical inter-sujeto propuesta por C. Vergara [11] y optimizada por J. Jara [37] descrita en el Capítulo 3, fue reproducida hasta la obtención de las sub-parcelas corticales. El resultado obtenido son 402 sub-parcelas totales, 225 en el hemisferio izquierdo y 177 en el hemisferio derecho. La cantidad de triángulos que las componen van desde 82 hasta 12.480 de los 81.920 del mallado de cada hemisferio. Se presentan la distribución de cantidad de triángulos a lo largo de las sub-parcelas corticales en un histograma (ver Figura 5.1) y algunas de las sub-parcelas con mayor número de triángulos (ver Figura 5.2).



**Fig. 5.1:** Histograma que refleja la cantidad de triángulos que componen las sub-parcelas corticales.

El coeficiente de variación  $CV$  representado en la ecuación 5.1.1, es una medida de dispersión



**Fig. 5.2:** Se muestran las 5 sub-parcelas más grandes para cada hemisferio. Visualizado con la biblioteca *vtk*.

de datos, calculada a partir de la desviación estandar  $\sigma$  y la media  $\mu$ . Un valor menor a 0,3 o 30% indica una cantidad buena o aceptable de dispersión [39]. Será utilizada para analizar la variación entre la cantidad de triángulos que componen todas las parcelas. En este trabajo se obtiene un valor de 0.71, que indica una alta variación de cantidad de triángulos que componen las sub-parcelas. En otros términos, las sub-parcelas corticales no son homogéneas en cuanto a la cantidad de triángulos.

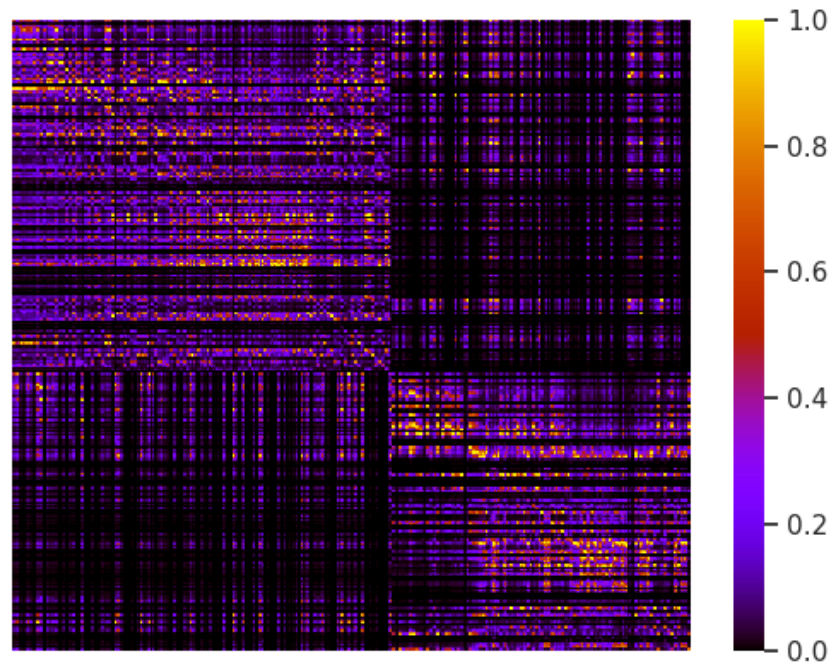
$$CV = \frac{\sigma}{\mu} \quad (5.1.1)$$

Al aplicar el clustering jerárquico es importante notar que los mínimos elementos del dendograma son las sub-parcelas, es decir, habrá elementos muy pequeños y muy grandes, por lo tanto, dependiendo de la partición realizada, se pueden generar clusters con mucha sub-división entre ellos y otros con muy poca, debido a su tamaño. Por lo tanto, para generar una mayor granularidad de parcelaciones corticales jerárquicas, se deberían obtener sub-parcelas pequeñas y homogéneas.

## 5.2 Matriz de Conectividad

Se obtienen las matrices de conectividad individuales de cada sujeto, luego se ponderan para conseguir una matriz de conectividad final con información poblacional y finalmente se normaliza entre

0 y 1 (ver Figura 5.3). En la Figura 5.4 se muestran los pares de parcelas con mayor conectividad.



**Fig. 5.3:** Matriz de conectividad final de dimensión  $402 \times 402$ , obtenida a partir de la media aritmética de las matrices de conectividad individuales.

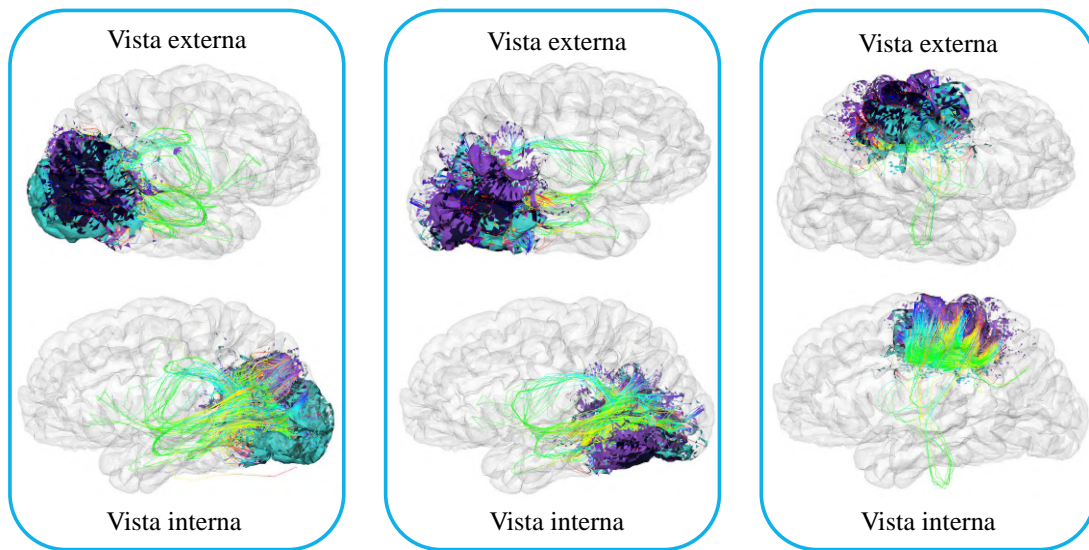
Luego, se evalúan los 20.000 pares de sub-parcelas con mayor conexión, representando el 12 % de los elementos de la matriz de conectividad (ver Tabla 5.1). Se obtiene la cantidad de sub-parcelas por hemisferio, la cantidad de sub-parcelas más extensas dentro de un ranking y el índice de traslape promedio para estos pares de sub-parcelas.

De los resultados se obtiene un número de sub-parcelas similar en ambos hemisferios. Se puede notar que casi la mitad de las sub-parcelas analizadas están dentro del 30 % de las sub-parcelas más grandes. Además se tiene un índice de traslape promedio entre las sub-parcelas analizadas es 18 %.

En general, las sub-parcelas más grandes tienen un mayor índice de conectividad, por lo tanto, para obtener una matriz mas homogénea se deberían obtener sub-parcelas con tamaños similares. Por otro lado, estas sub-parcelas no tienen un gran índice de traslape, por lo tanto, en general se está analizando la conectividad de zonas distintas.

También notar que la sub-parcelación depende de los clusters o fascículos de fibras que conectan el mallado, entonces, si se tuvieran conjuntos de fibras con una cantidad similar y con formas mejor definidas, probablemente se tendrían sub-parcelas de tamaño similar y con menos índice de traslape.





**Fig. 5.4:** Tres pares de sub-parcelas con mayor conectividad. Se utiliza color celeste y violeta para cada sub-parcela, color “negro-azulado” para los triángulos traslapados y las fibras se muestran con el mapa de color *jet*. Visualizado con los mallados y clusters del sujeto 001 de la base de datos ARCHI [1] con la biblioteca *vtk*.

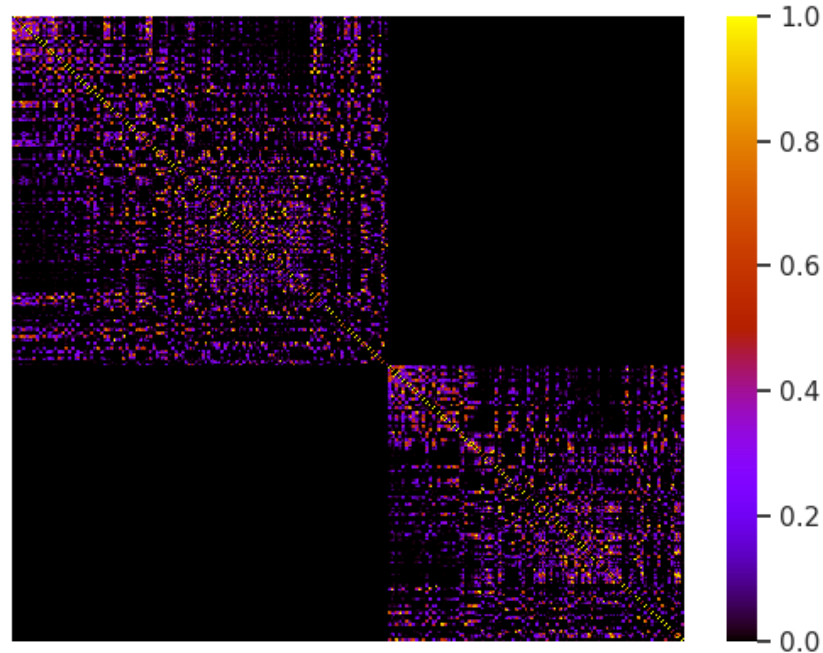
**Tabla 5.1:** Métricas para el 12 % de las sub-parcelas con mayor conectividad (20.000 pares de sub-parcelas).

Cantidad de pares de sub-parcelas por hemisferio		Cantidad de pares de sub-parcelas con mayor tamaño			Índice de traslape promedio entre sub-parcelas
Hemisferio izquierdo	Hemisferio derecho	<i>rank</i> >30 %	<i>rank</i> >50 %	<i>rank</i> >70 %	$I_{overlap}$
24,465	15,535	17,147	26,047	33,014	0.18

### 5.3 Matriz de traslape

Se obtiene la matriz de traslape (Figura 5.5), que tiene la información de la cantidad de superposición entre las 402 sub-parcelas, con los elementos normalizados entre 0 y 1. Se presentan algunas de las sub-parcelas con mayor traslape en la Figura 5.6. También se analizó el tamaño de las sub-parcelas promedio, para los índice de traslape mayores (ver Tabla 5.2). Notar que por lo menos el 50 % de los elementos son iguales a cero, ya que entre distintos hemisferios no hay traslape, además no fué calculado el traslape entre una sub-parcela con ella misma, es decir, los elementos de la diagonal principal son iguales a cero.

El 10 % de las sub-parcelas con mayor traslape, en promedio tienen sub-parcelas dentro del 44 %



**Fig. 5.5:** Matriz de traslape entre las distintas sub-parcelas corticales, de dimensión  $402 \times 402$ .

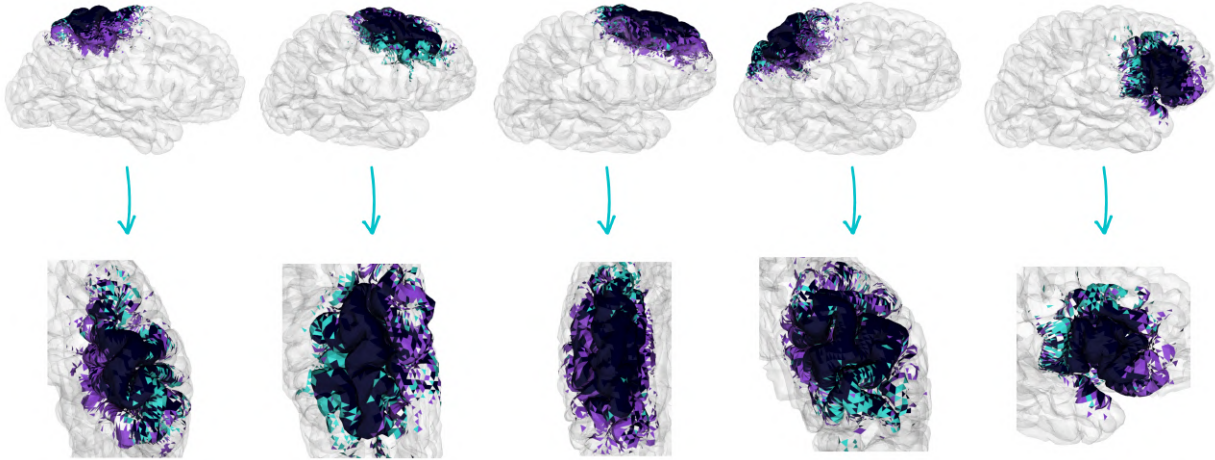
**Tabla 5.2:** Análisis de sub-parcelas con mayor traslape y su tamaño.

	10 % de sub-parcelas con mayor traslape	30 % de sub-parcelas con mayor traslape	40 % de sub-parcelas con mayor traslape
Porcentaje promedio del tamaño por sobre las demás sub-parcelas	44 %	36 %	27 %

de las sub-parcelas más grandes. Al ir analizando el traslape de más sub-parcelas, su tamaño fue aumentando, por lo que se puede concluir que la mayoría de las sub-parcelas traslapadas, están dentro del 20 % de parcelas más grandes. Luego del 40 % de sub-parcelas con mayor traslape no se realizaron análisis, ya que se empiezan a incluir elementos iguales a cero.

#### 5.4 Parcelación Cortical Jerárquica

Para generar los resultados finales se ponderan las matrices, siendo  $\alpha$  el peso para la matriz de conectividad y  $\beta$  el peso para la matriz de traslape, tal que  $\alpha + \beta = 1$ , generando una matriz de conectividad ponderada por traslape  $M_{CT}$  normalizada entre 0 y 1. Luego, se genera un grafo de afinidades, definido por los elementos de la matriz y se calcula el dendograma a partir del clustering jerárquico aglomerativo average-link.



**Fig. 5.6:** Cinco pares de sub-parcelas con mayor traslape. Se utiliza color celeste y violeta para cada sub-parcela, color “negro-azulado” para los triángulos traslapados. Las sub-parcelas de la parte superior muestran la zona anatómica y en la zona inferior se les hace un acercamiento. Visualizado con los mallados del sujeto 001 de la base de datos ARCHI [1] con la biblioteca *vtk*.

Posteriormente, se aplica una partición horizontal al dendograma para la fusión de sub-parcelas y los triángulos solapados son asignados al cluster con más probabilidad de contenerlos. Finalmente, se realiza la prevalencia de la componente conexa mayor, erosión y dilatación para la obtención de parcelas homogéneas.

Para el análisis de resultados se varían los parámetros de entrada del algoritmo, eligiendo combinaciones de  $\alpha$  y  $\beta$  para generar dendogramas con distinta información de traslape y conectividad. Además, se realizan distintos cortes horizontales para analizar la granularidad de las parcelaciones. Los parámetros de erosión y dilatación se fijan en los valores 1 y 6 respectivamente para todas las parcelaciones (valores utilizados en [11, 37]). En las Figuras 5.7, 5.8 y 5.9 se muestran las parcelaciones generadas con distintos coeficientes  $\alpha$ ,  $\beta$ , con cortes horizontales iguales a  $\{50, 100, 200, 350\}$ . En la Figura 5.10 se muestra una parcela con tres pares de coeficientes distintos, la cuál se va subdividiendo según su jerarquía. Finalmente, se presenta el número de parcelas y coeficiente de variación de las distintas parcelaciones corticales generadas y parcelaciones del estado del arte en la Tabla 5.3 y Tabla 5.4 respectivamente.

Se consiguen parcelaciones con distintos tipos de granularidad según la partición del dendograma elegida, llegando hasta 175 parcelas seleccionando 350 clusters con  $\alpha = 0.2$  y  $\beta = 0.8$ .

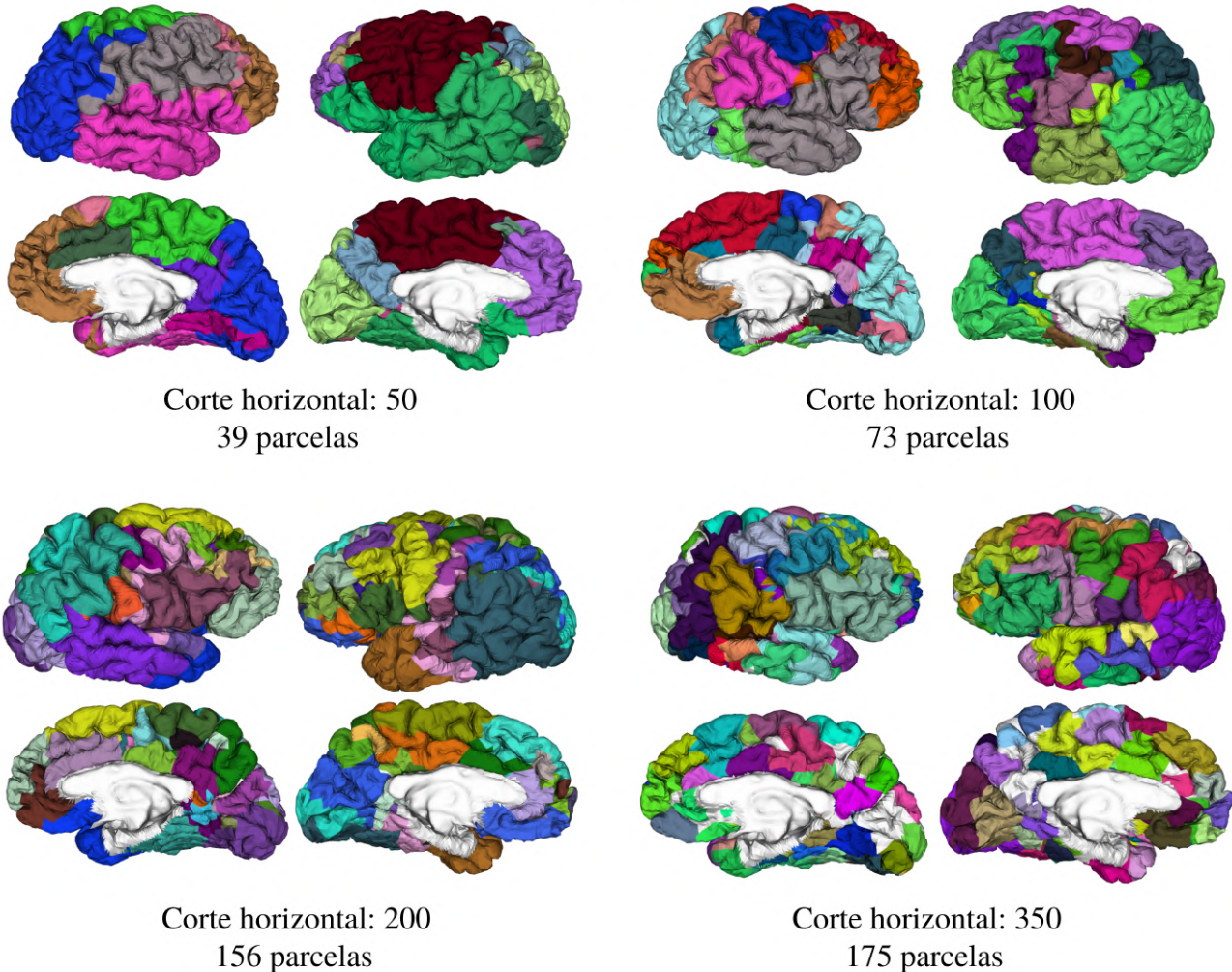
Al realizar un corte horizontal al dendograma, se selecciona la cantidad de sub-parcelas a fusionar. Sin embargo, se siguen uniendo los clusters al aplicar la operación de eliminación de traslape y además las parcelas pequeñas son eliminadas por el cálculo de componente conexa mayor, resultando



**Tabla 5.3:** Número de parcelas y coeficiente de variación al modificar los parámetros de la parcelación cortical jerárquica.

Valores de $\alpha$ y $\beta$	Número de clusters según corte horizontal	Parcelas por Hemisferio			Coeficiente de variación para los hemisferios		
		Izquierdo	Derecho	Total	Izquierdo	Derecho	Ambos
$\alpha = 0.2$ $\beta = 0.8$	<b>50</b>	20	19	39	0.92	0.93	0.92
	<b>100</b>	38	35	73	0.85	0.91	0.88
	<b>200</b>	83	73	156	1.01	0.81	0.95
	<b>350</b>	89	86	175	0.98	1.08	1.03
$\alpha = 0.5$ $\beta = 0.5$	<b>50</b>	21	25	46	1.2	1.21	1.21
	<b>100</b>	42	41	83	1.2	1.22	1.23
	<b>200</b>	59	42	101	1.04	1.13	1.08
	<b>350</b>	85	82	167	1.09	1.11	1.11
$\alpha = 0.8$ $\beta = 0.2$	<b>50</b>	14	27	41	1.24	1.53	1.42
	<b>100</b>	33	42	75	1.59	1.72	1.66
	<b>200</b>	57	83	140	1.31	1.14	1.21
	<b>350</b>	80	86	166	1.14	1.18	1.16

$$\alpha = 0.2 \text{ y } \beta = 0.8$$

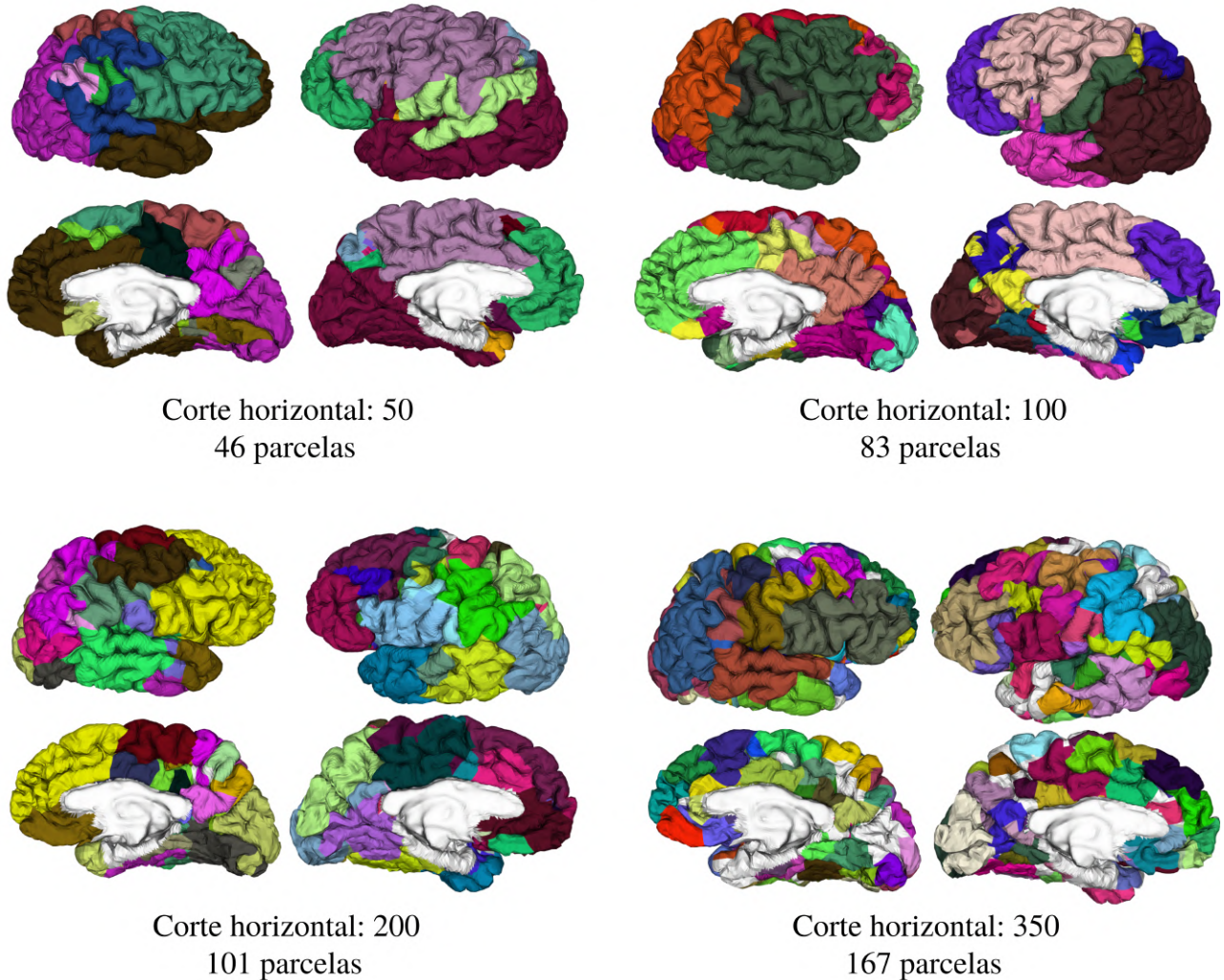


**Fig. 5.7:** Parcelas obtenidas con distintos cortes horizontales, a partir de una matriz de conectividad ponderada por traslape  $M_{CT}$  con coeficientes  $\alpha = 0.2$  y  $\beta = 0.8$ . Visualizadas con la biblioteca *vtk*.

una cantidad de parcelas menor a la cantidad de sub-parcelas seleccionadas. Es decir, la cantidad de clusters seleccionados no coincide con la cantidad de parcelas finales. Como ya fue comentado, al generar sub-parcelas con menor tamaño y traslape se podría generar un número mayor de parcelas, ya que se unirían pocas parcelas por traslape y la granularidad de la parcelación final sería mayor.

El coeficiente de variación  $CV$  refleja la dispersión de la cantidad de triángulos que componen las parcelas. Para los parámetros propuestos, ningún  $CV$  refleja una parcelación homogénea, es decir, hay harta variación en el tamaño de las parcelas. También se infiere que el cambio de granularidad de la parcelación no implica una variación notoria de dispersión calculada con el  $CV$ . Sin embargo, al generar una parcelación con mayor ponderación de traslape (mayor  $\beta$ ) se obtiene un menor coeficiente de variación que cuando se utiliza mayor peso para la información de conectividad.

$$\alpha = 0.5 \text{ y } \beta = 0.5$$

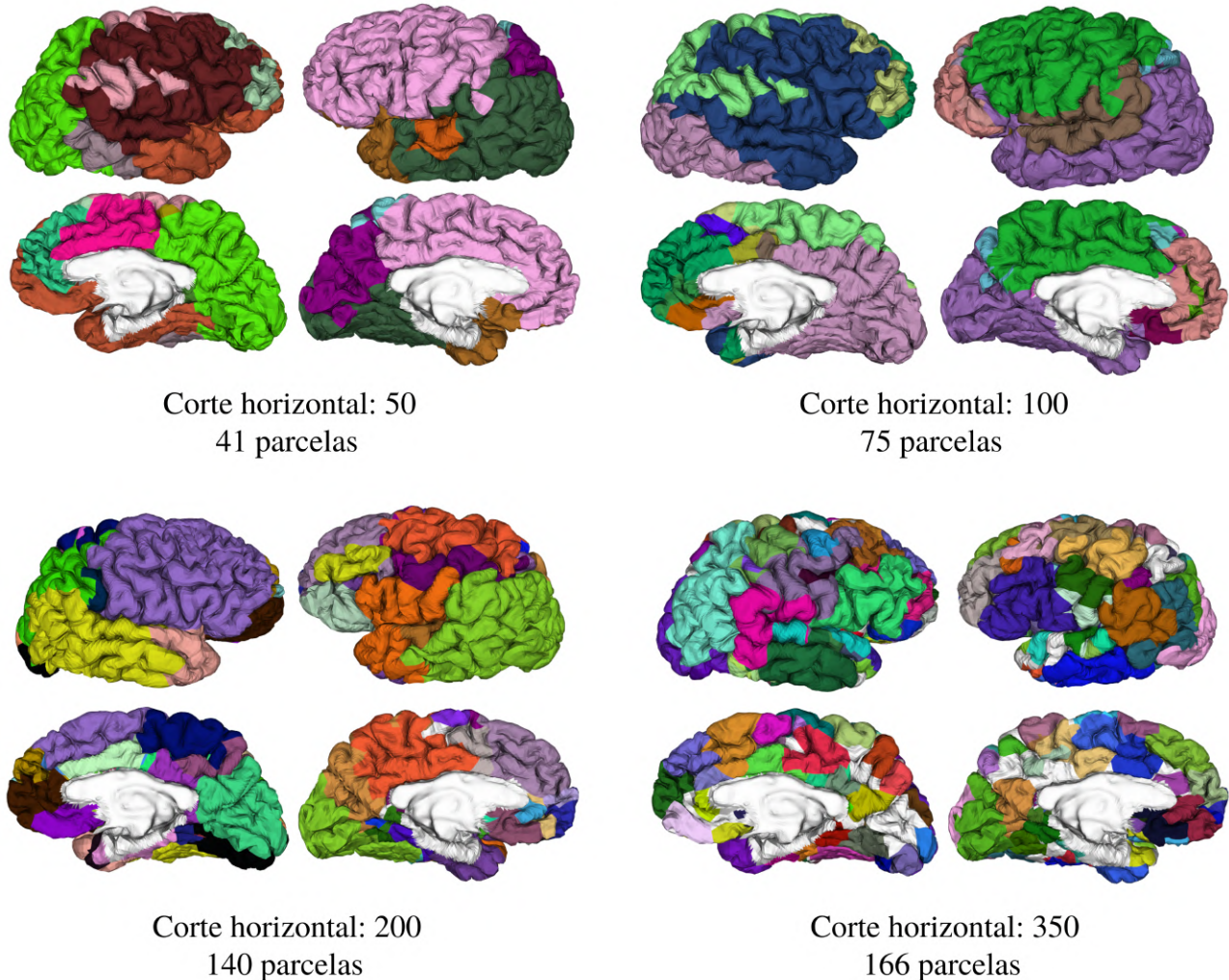


**Fig. 5.8:** Parcelas obtenidas con distintos cortes horizontales, a partir de una matriz de conectividad ponderada por traslape  $M_{CT}$  con coeficientes  $\alpha = 0.5$  y  $\beta = 0.5$ . Visualizadas con la biblioteca *vtk*.

También se calculan  $CV$  para algunas parcelaciones del estado del arte, para ser comparadas con las propuestas (ver Tabla 5.4). Se utilizarán 2 parcelaciones del trabajo de López-López et al. [34], son elegidos *atlas 5* y *atlas 13*, que son los que presentan mejor similitud entre las 20 parcelaciones realizadas en el trabajo. Además, se usa la parcelación realizada por Lefranc et al. [40] realizada a partir del perfil de conectividad que tienen los giros cerebrales con toda la corteza, integrando la información de conectividad estructural de múltiples sujetos la base de datos ARCHI [1]. Por último, se calculará el  $CV$  del atlas Brainnetome desarrollado por Fan et al. [41], basado en la conectividad estructural y funcional utilizando sujetos de la base de datos Proyecto del Conectoma Humano (del inglés *Human Connectome Project*, HCP).



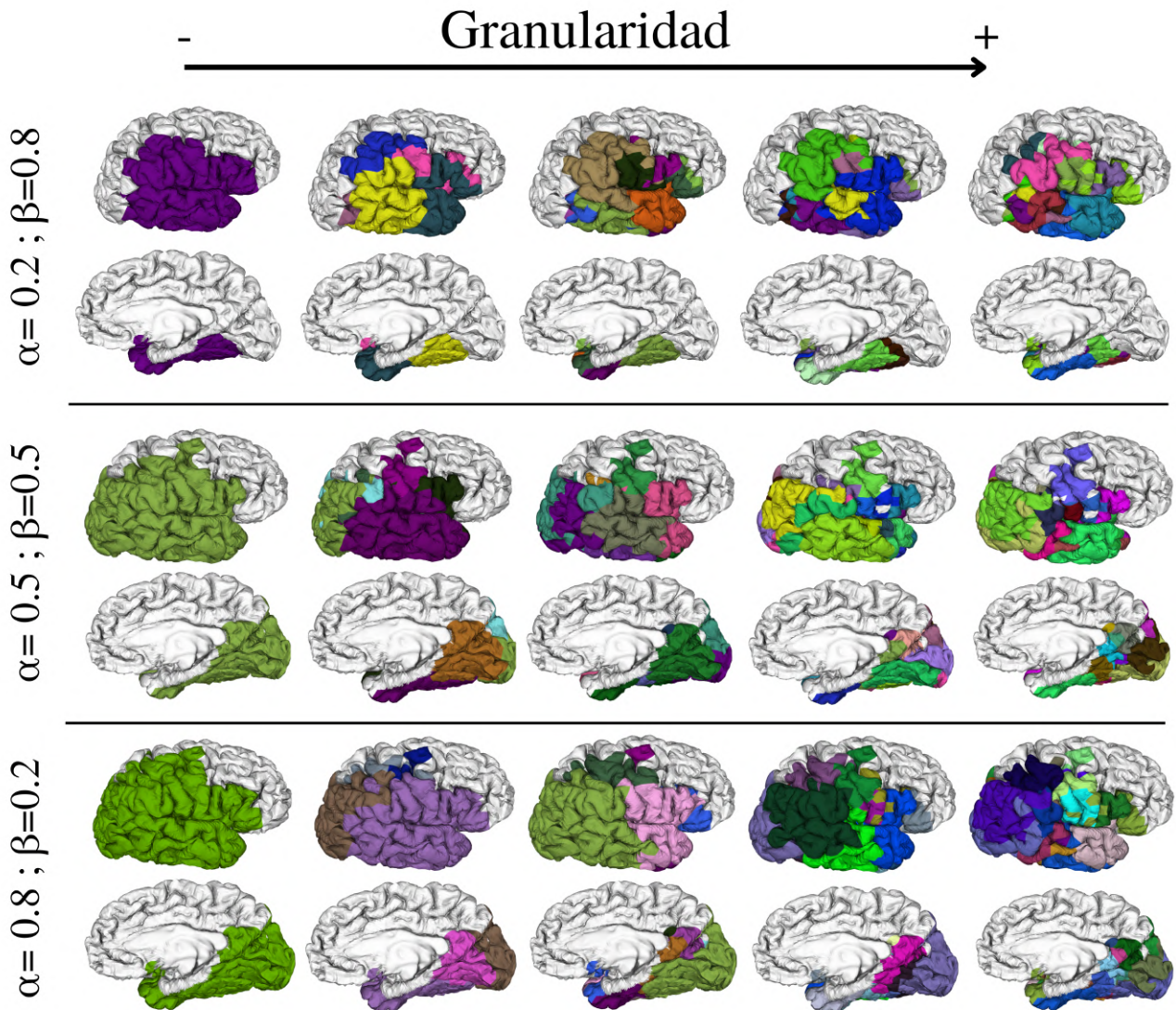
$$\alpha = 0.8 \text{ y } \beta = 0.2$$



**Fig. 5.9:** Parcelas obtenidas con distintos cortes horizontales, a partir de una matriz de conectividad ponderada por traslape  $M_{CT}$  con coeficientes  $\alpha = 0.8$  y  $\beta = 0.2$ . Visualizadas con la biblioteca *vtk*.

Tanto en las parcelaciones propuestas, como en las del estado del arte se encuentra una alta variación de la cantidad de triángulos que componen las parcelas. Esto es esperable, ya que las parcelas finales no necesariamente deben tener tamaños similares. Este resultado rectifica que aunque las parcelaciones obtenidas tengan una alta variación en su tamaño, es algo esperable.

Para analizar la subdivisión de parcelas finales se utiliza un cluster de sub-parcelas con etiqueta única y luego se realizan cortes horizontales en un nivel más bajo del dendograma sobre este (ver Figura 5.10). Se evidencia la subdivisión de parcelas al modificar el corte horizontal del dendograma, presentando distinta homogeneidad según la ponderación elegida. Al seleccionar un corte horizontal más bajo, las parcelas no necesariamente se dividen en gran medida, ya que la corteza se se podría



**Fig. 5.10:** Subdivisión de parcelas según su jerarquía. La granularidad va aumentando a medida que se aplican cortes horizontales a un nivel menor en el dendograma. Visualizado con la biblioteca *vtk*.

estar subdividiendo en otra región anatómica. Al llegar a los niveles más bajos del árbol jerárquico, se evidencia una cantidad similar de parcelas, pero, en distintas zonas anatómicas, reflejando la importancia de la información de traslape y conectividad seleccionada en el método.

## 5.5 Discusión

La división o fusión de parcelas finales está dada en gran medida por la información asociada a las sub-parcelas, ya que sobre estas se generan los cálculos de traslape y conectividad, que posteriormente son ponderados y jerarquizados. Se analiza que las sub-parcelas con mayor tamaño arrastran una gran

**Tabla 5.4:** Coeficiente de variación para parcelaciones del estado del arte.

Nombre de Parcelación	Parcelas	<i>CV</i> hemisferio izquierdo	<i>CV</i> hemisferio derecho	<i>CV</i> total
López-López <i>atlas 5</i>	174	0.89	0.81	0.86
López-López <i>atlas 13</i>	208	0.9	0.83	0.88
Lefranc	237	0.79	0.92	0.87
Brainnetome	251	0.74	0.77	0.75

cantidad de información de conectividad y de traslape, por la superficie que abarcan. Es decir, la construcción de sub-parcelas tiene un alto impacto en la parcelación final en este método.

La subdivisión de las parcelas finales se ejecutan de forma correcta para distintas combinaciones de  $\alpha$  y  $\beta$  demostrando la versatilidad del método al momento de elegir la información que jerárquizar. La cantidad de clusters seleccionados no coinciden con el número de parcelas finales, debido en gran parte al alto traslape presente en las sub-parcelas, además de las operaciones morfológicas aplicadas al final del método. Sin embargo, la cantidad de parcelas finales contempla un rango amplio, que puede ser modificado por el usuario según el corte horizontal seleccionado.

Parcelas con tamaño homogéneo no es necesariamente requerido, según lo comparado con el estado del arte. Por otro lado, se encuentran mayores coeficientes de variación en parcelaciones con un mayor peso de conectividad. Esto también se refleja en la Figura 5.10, donde las parcelas con mayor  $\beta$  se logran subdividir con mayor facilidad, contrario a lo que ocurre con valores de  $\alpha$  altos, donde se obtiene una alta cantidad de parcelas en los niveles más bajos del dendograma.

## 6 Discusión y Conclusiones

### 6.1 Discusión

El algoritmo de intersección de fibras cerebrales con el mallado cortical no solo entrega este resultado, sino que también clasifica las fibras. Para calcular la intersección de la tractografía con el mallado cortical se realizó un pipeline en base al algoritmo propuesto en [11] y [37]. El pipeline desarrollado obtiene una mejor clasificación e intersección, aunque elimina más fibras cerebrales. Sin embargo, da un buen acercamiento para generar la matriz de conectividad para cada sujeto.

La sub-parcelación inter-sujeto obtenida tiene una alta variación en cuanto a la cantidad de triángulos que compone cada sub-parcela. Es por esto que los elementos de las matrices asociadas a las sub-parcelas más grandes contienen mucha información, contrario a lo que ocurre con sub-parcelas pequeñas. Esto se podría mejorar realizando una sub-parcelación más homogénea, de modo que la información de conectividad y traslape esté bien distribuida para todas las sub-parcelas.

Luego de fusionar sub-parcelas en un único cluster se sigue arrastrando el traslape que tienen algunas sub-parcelas, estos triángulos se asocian con solo una de las parcelas que participa en el traslape. Posteriormente, el cálculo de componente conexa mayor elimina sub-parcelas pequeñas. Ambos procesamientos eliminan o fusionan parcelas, es por esto que aunque se seleccione un número alto de clusters en la partición del dendograma, se obtiene un número menor de parcelas finales. Bajo este punto de vista, obtener sub-parcelas sin traslape y modificar la forma de eliminación de componentes conexas pequeñas, podría dar paso a una parcelación cortical jerárquica que consiga una granularidad mayor.

Finalmente, al comparar la variación de la cantidad de triángulos que componen las parcelas propuestas, con las parcelaciones del estado del arte, dan valores similares para ciertos parámetros utilizados. Esto evidencia que una alta variación en las parcelaciones corticales no indica un resultado errado.



## 6.2 Conclusión

Los métodos desarrollados en el estado del arte entregan la base para el desarrollo de una parcelación cortical estructural, como son la segmentación o clustering de fibras, intersección con mallados corticales, fusión de sub-parcelas preliminares y definición de parcelas homogéneas. En particular, el método desarrollado por Vergara [11] y optimizado por Jara [37] se consideran como un gran aporte, ya que utilizan varios de los métodos propuestos en el estado del arte, generan nuevos algoritmos útiles como la clasificación de fibras por medio de intersección y al ser una parcelación cortical inter-sujeto, combina información de la población por lo que, elude en cierta parte la variabilidad de parcelaciones corticales individuales.

Los resultados obtenidos generan un acercamiento a una parcelación cortical con distintos niveles de granularidad, a partir de la ponderación de información de traslape y conectividad entre sub-parcelas. Se encuentran distintas parcelaciones según los parámetros seleccionados, cumpliendo el objetivo de desarrollar un método de parcelación cortical jerárquica inter-sujeto, que contempla una gran versatilidad para obtener distintos tipos de regiones corticales, según el requerimiento del usuario. Desarrollando un método que aporta nueva información al estado del arte, para analizar las subdivisiones de la corteza cerebral.

A diferencia de trabajos anteriores, este método contempla la conectividad dada por gran parte de la tractografía y no por clusters de fibras o fascículos segmentados, métodos que eliminan parte de fibras. Más aún, la fusión de parcelas preliminares no se realiza según traslape, sino que se incorpora la información de conectividad, además se hace una fusión o división de parcelas de forma jerárquica.

Finalmente, en la discusión de resultados se generan hipótesis que pueden ser claves para trabajos futuros de la misma línea, tales como encontrar sub-parcelaciones más pequeñas y homogéneas para generar parcelaciones con granularidad fina, al usar, por ejemplo particiones adaptativas y jerárquicas del dendograma.

## 6.3 Trabajo Futuro

Se podría realizar una segmentación por medio de atlas de fascículos de materia blanca, tal como se realizó en [34], para que cada sub-parcela cortical sea una región estudiada y definida por el estado del arte. Luego, gracias a la parcelación cortical jerárquica, se podría analizar la subdivisión de estas regiones.



Además, se podría adaptar la intersección de fibras cerebrales y mallado cortical, para una tractografía completa. Esto para eliminar la menor cantidad de fibras posible y calcular una matriz de conectividad acorde.

Otro procedimiento a explorar es la subdivisión de sub-parcelas o de fascículos de fibras, para obtener mayor cantidad de sub-parcelas y lograr que la parcelación cortical jerárquica pueda tener mayor granularidad. Además, conseguir que las parcelas más grandes no contengan tanta información de conectividad o traslape en las matrices generadas, utilizando la normalización por el área de las sub-parcelas o aplicación del logaritmo a las matrices para disminuir su rango de valores. Además se podría agregar un procesamiento de filtrado a los clusters de fibras para obtener parcelas más compactas

Adicionalmente, se pueden utilizar otras métricas para comparar parcelaciones con distintos métodos o utilizando diversos coeficientes de ponderación para la conectividad y el traslape. Algunas de estas pueden ser el coeficiente de DICE para comparar similitudes entre parcelas específicas o el índice de Rand ajustado para analizar la similitud de parcelaciones completas. Además, se podría utilizar información funcional para el análisis de cortes horizontales óptimos o agregar matrices de conectividad funcional al cálculo. También, a partir de teoría de grafos, se podrían analizar perfiles de conectividad locales con el coeficiente de clustering o perfiles de conectividad global con la longitud de ruta característica.

Igualmente se podría aplicar el clustering jerárquico con versión complete-link o single-link y aplicar una partición adaptativa al dendograma, para obtener una parcelación cortical jerárquica más homogénea.

Por último, se podría determinar la selección automática de combinaciones de erosión y dilatación, para evitar traslape entre parcelas finales o triángulos sin etiquetar.

## Bibliografía

- [1] B. Schmitt, A. Lebois, D. Duclap, P. Guevara, F. Poupon, D. Rivière, Y. Cointepas, D. LeBihan, J. Mangin, and C. Poupon, “Connect/archi: an open database to infer atlases of the human brain connectivity,” *ESMRMB*, vol. 272, p. 2012, 2012.
- [2] G. D. Schott, “Penfield’s homunculus: a note on cerebral cartography.” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 56, no. 4, pp. 329–333, 1993. [Online]. Available: <https://jnnp.bmj.com/content/56/4/329>
- [3] K. Brodmann, *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, 1909.
- [4] D. T. Stuss and R. T. Knight, *Principles of frontal lobe function*. Oxford University Press, 2013.
- [5] L. Fan, J. Hu, W. Ma, D. Wang, Q. Yao, and J. Shi, “Altered baseline activity and connectivity associated with cognitive impairment following acute cerebellar infarction: A resting-state fmri study,” *Neuroscience Letters*, vol. 692, pp. 199–203, 2019. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394018307523>
- [6] Z. Zhang, Q. Bo, F. Li, L. Zhao, Y. Wang, R. Liu, X. Chen, C. Wang, and Y. Zhou, “Increased alff and functional connectivity of the right striatum in bipolar disorder patients,” *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 111, p. 110140, 2021. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584620304565>
- [7] R. L. Carhart-Harris, D. Erritzoe, T. Williams, J. M. Stone, L. J. Reed, A. Colasanti, R. J. Tyacke, R. Leech, A. L. Malizia, K. Murphy, P. Hobden, J. Evans, A. Feilding, R. G. Wise, and D. J. Nutt, “Neural correlates of the psychedelic state as determined by fmri studies with psilocybin,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, no. 6, pp. 2138–2143, 2012. [Online]. Available: <https://www.pnas.org/content/109/6/2138>
- [8] Q.-H. Zou, C.-Z. Zhu, Y. Yang, X.-N. Zuo, X.-Y. Long, Q.-J. Cao, Y.-F. Wang, and Y.-F. Zang, “An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (alff) for resting-state fmri: Fractional alff,” *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 172, no. 1, pp. 137–141, 2008. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027008002458>
- [9] P. G. P. Nucifora, R. Verma, S.-K. Lee, and E. R. Melhem, “Diffusion-tensor mr imaging and tractography: Exploring brain microstructure and connectivity,” *Radiology*,

- vol. 245, no. 2, pp. 367–384, 2007, pMID: 17940300. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1148/radiol.2452060445>
- [10] D. Rivière, D. Geffroy, I. Denghien, N. Souedet, and Y. Cointepas, “Anatomist: a python framework for interactive 3d visualization of neuroimaging data,” in *Python in Neuroscience workshop*, 2011, pp. 3–4.
- [11] C. Vergara, “Parcelación cortical inter-sujeto basada en clusters de fibras cerebrales,” Memoria de Título, Universidad de Concepción, Facultad de Ingeniería, DIE, Ingeniería Civil Biomédica, Septiembre 2020.
- [12] D. Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W. C. Hall, A. S. Lamantia *et al.*, *Neurociencia*. Editorial médica panamericana, 2007.
- [13] R. S. Snell, *Neuroanatomía clínica*. Ed. Médica Panamericana, 2007.
- [14] S. Waxman, *Neuroanatomia clinica*, 26th ed. México: McGraw-Hill, 2011, ch. 10.
- [15] D. W. McRobbie, E. A. Moore, M. J. Graves, and M. R. Prince, *MRI from Picture to Proton*, 2nd ed. Cambridge University Press, 2006.
- [16] J. Berman, M. Lanza, L. Blaskey, J. Edgar, and T. Roberts, “High angular resolution diffusion imaging probabilistic tractography of the auditory radiation,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 34, no. 8, pp. 1573–1578, 2013. [Online]. Available: <http://www.ajnr.org/content/34/8/1573>
- [17] C. Beaulieu, “The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review,” *NMR in Biomedicine*, vol. 15, no. 7-8, pp. 435–455, 2002. [Online]. Available: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nbm.782>
- [18] P. Mukherjee, J. I. Berman, S. W. Chung, C. P. Hess, and R. G. Henry, “Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings,” *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 29, no. 4, pp. 632–641, Apr 2008.
- [19] S. Jbabdi and H. Johansen-Berg, “Tractography: Where do we go from here?” *Brain connectivity*, vol. 1, pp. 169–83, 09 2011.
- [20] T. Sarwar, K. Ramamohanarao, and A. Zalesky, “Mapping connectomes with diffusion mri: deterministic or probabilistic tractography?” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 81, no. 2, pp. 1368–1384, 2019. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mrm.27471>

- [21] M. Descoteaux, R. Deriche, T. R. Knosche, and A. Anwender, "Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 28, no. 2, pp. 269–286, 2009.
- [22] A. Bouguettaya, Q. Yu, X. Liu, X. Zhou, and A. Song, "Efficient agglomerative hierarchical clustering," *Expert Systems with Applications*, vol. 42, no. 5, pp. 2785–2797, 2015. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957417414006150>
- [23] P. Guevara, "Inference of a human brain fiber bundle atlas from high angular resolution diffusion imaging," 10 2011.
- [24] D. Duclap, B. Schmitt, A. Lebois, O. Riff, P. Guevara, and L. Marrakchi-Kacem, "Connectomist-2.0: a novel diffusion analysis toolbox for brainvisa," *Proceedings of the 29th ESMRMB Meeting*, 01 2012.
- [25] P. Guevara, D. Duclap, L. Marrakchi-Kacem, D. Rivière, Y. Cointepas, C. Poupon, and J.-F. Mangin, "Accurate tractography propagation mask using t1-weighted data rather than fa," *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. (ISMRM)*, vol. 19, 01 2011.
- [26] F. Rheault, A. De Benedictis, A. Daducci, C. Maffei, C. M. W. Tax, D. Romascano, E. Caverzasi, F. C. Morency, F. Corrivetti, F. Pestilli, G. Girard, G. Theaud, I. Zemmoura, J. Hau, K. Glavin, K. M. Jordan, K. Pomiecko, M. Chamberland, M. Barakovic, N. Goyette, P. Poulin, Q. Chenot, S. S. Panesar, S. Sarubbo, L. Petit, and M. Descoteaux, "Tractostorm: The what, why, and how of tractography dissection reproducibility," *Human Brain Mapping*, vol. 41, no. 7, pp. 1859–1874, 2020. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.24917>
- [27] M. Catani, R. J. Howard, S. Pajevic, and D. K. Jones, "Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain," *NeuroImage*, vol. 17, no. 1, pp. 77–94, 2002. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811902911365>
- [28] M. Catani and M. Thiebaut de Schotten, "A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections," *Cortex*, vol. 44, no. 8, pp. 1105–1132, 2008, special Issue on "Brain Hodology - Revisiting disconnection approaches to disorders of cognitive function". [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010945208001238>
- [29] N. Labra, P. Guevara, D. Duclap, J. Houenou, C. Poupon, J. F. Mangin, and M. Figueroa, "Fast Automatic Segmentation of White Matter Streamlines Based on a Multi-Subject Bundle Atlas," *Neuroinformatics*, vol. 15, no. 1, pp. 71–86, 01 2017.

- [30] P. Guevara, D. Duclap, C. Poupon, L. Marrakchi-Kacem, P. Fillard, D. Le Bihan, M. Leboyer, J. Houenou, and J.-F. Mangin, "Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas," *NeuroImage*, vol. 61, no. 4, pp. 1083–1099, 2012. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191200256X>
- [31] R. S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, M. S. Albert, and R. J. Killiany, "An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on mri scans into gyral based regions of interest," *NeuroImage*, vol. 31, no. 3, pp. 968–980, 2006. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811906000437>
- [32] E. Garyfallidis, M. Brett, M. Correia, G. Williams, and I. Nimmo-Smith, "Quickbundles, a method for tractography simplification," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 6, 2012. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2012.00175>
- [33] A. Vázquez, N. López-López, A. Sánchez, J. Houenou, C. Poupon, J.-F. Mangin, C. Hernández, and P. Guevara, "Ffclust: Fast fiber clustering for large tractography datasets for a detailed study of brain connectivity," *NeuroImage*, vol. 220, p. 117070, 2020. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811920305565>
- [34] N. López-López, A. Vázquez, J. Houenou, C. Poupon, J.-F. Mangin, S. Ladra, and P. Guevara, "From coarse to fine-grained parcellation of the cortical surface using a fiber-bundle atlas," *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 14, p. 32, 2020. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2020.00032>
- [35] F. Silva, "Método de parcelación cortical basado en una representación mediante grafos de las conexiones cerebrales," Memoria de Título, Universidad de Concepción, Facultad de Ingeniería, DIE, Ingeniería Civil Biomédica, Abril 2019.
- [36] D. Moreno-Dominguez, A. Anwander, and T. Knösche, "A hierarchical method for whole-brain connectivity-based parcellation," *Human Brain Mapping*, vol. 35, p. 5000–5025, 10 2014.
- [37] J. Jara, "Optimización y evaluación de algoritmo de parcelación cortical basado en clustering de fibras inter-sujeto," Memoria de Título, Universidad de Concepción, Facultad de Ingeniería, DIE, Ingeniería Civil Biomédica, Marzo 2022.
- [38] T. Möller and B. Trumbore, "Fast, minimum storage ray-triangle intersection," *Journal of Graphics Tools*, vol. 2, no. 1, pp. 21–28, 1997. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1080/10867651.1997.10487468>

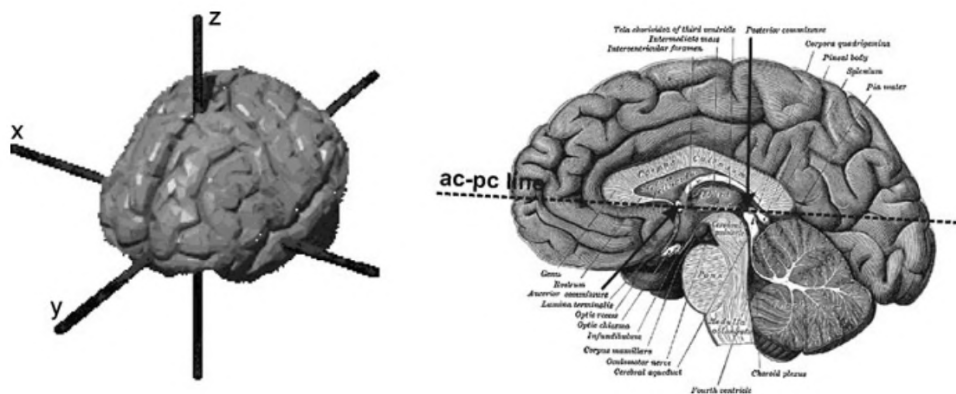
- [39] C. E. Brown, “Coefficient of variation,” in *Applied multivariate statistics in geohydrology and related sciences*. Springer, 1998, pp. 155–157.
- [40] S. Lefranc, P. Roca, M. Perrot, C. Poupon, D. Le Bihan, J.-F. Mangin, and D. Rivière, “Groupwise connectivity-based parcellation of the whole human cortical surface using watershed-driven dimension reduction,” *Medical Image Analysis*, vol. 30, pp. 11–29, 2016. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841516000049>
- [41] L. Fan, H. Li, J. Zhuo, Y. Zhang, J. Wang, L. Chen, Z. Yang, C. Chu, S. Xie, A. R. Laird *et al.*, “The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connectional architecture,” *Cerebral cortex*, vol. 26, no. 8, pp. 3508–3526, 2016.
- [42] K. D. Toennies, *Guide to medical image analysis*. Springer, 2017.

## 7 Anexo

### 7.1 Espacio Talairach

El espacio Talairach está definido por la comisura anterior (AC) y posterior (PC) de un cerebro post-mortem.

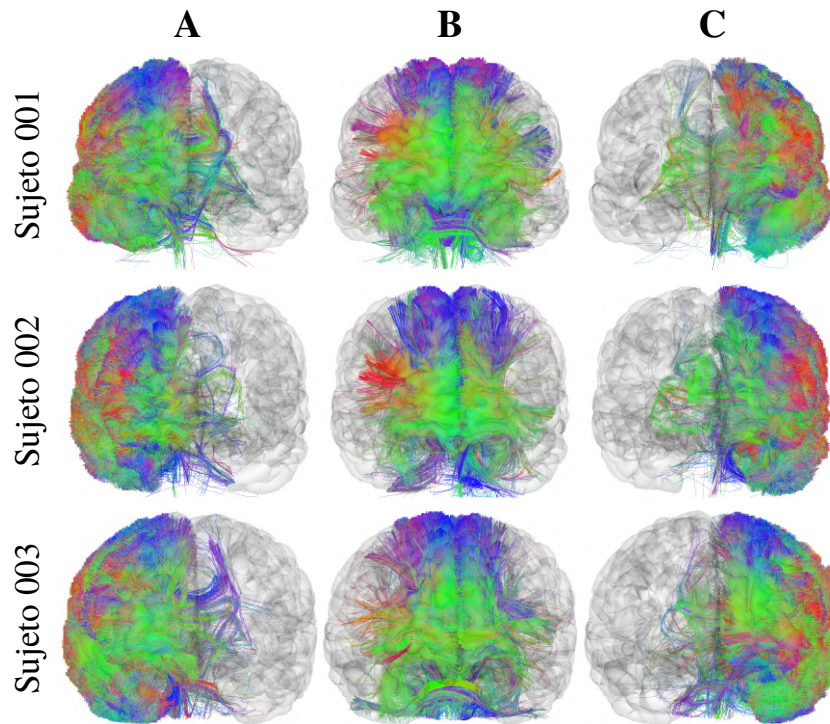
Donde AC es el origen del espacio coordenado. El eje  $y$  es definido por la intersección de la parte superior de AC y la parte inferior de PC. El eje  $x$  es la recta que pasa por AC y es ortogonal a la línea AC-PC. Finalmente el eje  $z$  pasa por los puntos AC y la fisura interhemisférica. Lo cual está representado también en la Figura 7.1.



**Fig. 7.1:** Se muestran de manera visual los ejes coordenados  $(x,y,z)$  para el espacio coordenado Talairach [42].

### 7.2 Clasificación e Intersección de Tractografía a partir de Clustering

La clasificación de clusters de la tractografía (obtenidos a partir de QuickBundles [32]) se realiza a partir de las intersecciones de las fibras con el mallado cortical, es decir, las fibras clasificadas son aquellas que intersectan con el mallado cortical. Se presentan los resultados de la clasificación e intersección de forma cualitativa en la Figura 7.2 y cuantitativa en la Tabla 7.1 para los primeros tres sujetos de la base de datos ARCHI [1].



**Fig. 7.2:** Se muestran los resultados de clasificación e intersección para los 3 primeros sujetos de la base de datos ARCHI [1]. **A** son los clusters intra-hemisferio derecho, **B** los clusters inter-hemisféricos y **C** los clusters intra-hemisferio izquierdo. Visualizado con el software Anatomist [10].

**Tabla 7.1:** Cantidad de fibras clasificadas para los tres primeros sujetos de la base de datos ARCHI [1].

	Sujeto 001	Sujeto 002	Sujeto 003
<b>Cantidad de fibras intra-hemisferio izquierdo</b>	156.669	197.196	232.230
<b>Cantidad de fibras intra-hemisferio derecho</b>	179.339	171.269	225.715
<b>Cantidad de fibras inter-hemisferio</b>	97.117	54.769	89.818



**UNIVERSIDAD DE CONCEPCION – FACULTAD DE INGENIERIA**

**RESUMEN DE MEMORIA DE TITULO**

<b>Departamento</b>	: Departamento de Ingeniería Eléctrica
<b>Carrera</b>	: Ingeniería Civil Biomédica
<b>Nombre del memorista</b>	: Joaquín Ignacio Molina Muñoz
<b>Título de la memoria</b>	: Parcelación cortical inter-sujeto basada en conectividad cerebral y clustering jerárquico
<b>Fecha de la presentación oral</b>	: 29 de Agosto, 2022
<b>Profesor(es) Guía</b>	: Dra. Pamela Guevara Álvez y Dra. Cecilia Hernández Rivas
<b>Profesor(es) Revisor(es)</b>	: Dr. Miguel Figueroa T.
<b>Concepto</b>	:
<b>Calificación</b>	:

**Resumen (máximo 200 palabras)**

El objetivo es el desarrollo de una parcelación cortical jerárquica, es decir, una subdivisión de la corteza cerebral a partir de la conectividad dada por las fibras cerebrales, con distintos niveles de jerarquía. Se trabajó con la base de datos ARCHI que contiene información de tractografías y mallados corticales de 79 sujetos.

Los principales procesamientos fueron: i) Clustering de fibras intra e inter-sujeto. ii) Intersección de clusters de fibras con mallados corticales, para definir preliminarmente parcelas basándose en información de conectividad. iii) Creación de conectomas y cálculo de matriz de traslape sobre las parcelas preliminares iv) Aplicación de clustering jerárquico, el cual se realiza sobre una ponderación de las matrices generadas, pudiendo definir parcelas con respecto a una estructura jerárquica de la corteza. v) Finalmente, se aplican operaciones morfológicas sobre las regiones para una definición más homogénea de estas.

Se obtienen parcelas corticales no homogéneas al modificar los parámetros, reflejado con valores de coeficiente de variación desde 0,88 hasta 1.66. El método propuesto permite explorar subdivisiones de la corteza cerebral, entregando información relevante sobre la conectividad, organización y subdivisión de parcelas corticales.