



**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA**  
**Programa de Magíster en Ciencias de la Ingeniería con**  
**Mención en Ingeniería Eléctrica**

**ALGORITMOS PARA EL FILTRADO DE FIBRAS CEREBRALES Y SU**  
**EFFECTO EN LA REPRODUCIBILIDAD DE LA SEGMENTACIÓN**  
**AUTOMÁTICA**

Tesis presentada a la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Concepción para optar al grado académico de Magíster en Ciencias de la Ingeniería con Mención en Ingeniería Eléctrica

POR: Cristóbal Mendoza Sánchez

Profesor(es) Guía: Dra. Pamela Guevara Álvarez  
Dra. Cecilia Hernández Rivas

enero, 2024  
Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a la profesora Pamela por su guía, orientación y disponibilidad durante estos años de trabajo. Su profundo conocimiento en el campo de imágenes médicas y su compromiso con la excelencia académica han sido una inspiración para mí. Su influencia perdurará en mi carrera académica y en mi vida.

También, quiero expresar mi sincero agradecimiento a la profesora Cecilia por su retroalimentación y sugerencias sobre la presente tesis. Sus valiosos consejos han enriquecido enormemente este trabajo.

Finalmente, quiero agradecer a mi familia y amigos por apoyarme en el transcurso de esta tesis.

Agradecimientos a FONDECYT 1221665, Subdirección de Capital Humano/Magíster Nacional/2022-22220366, Basal FB0008 (AC3E), FB210017 (CENIA), FB0001 (CeBiB).

	II
<b>Tabla de Contenidos</b>	
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>I</b>
<b>Índice de Tablas</b>	<b>VI</b>
<b>Índice de Figuras</b>	<b>IX</b>
<b>1. Sumario</b>	<b>XIV</b>
<b>2. Abstract</b>	<b>XV</b>
<b>3. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>4. Revisión Bibliográfica</b>	<b>7</b>
4.1. Cerebro Humano . . . . .	7
4.2. Estudio <i>in-vivo</i> de la WM . . . . .	9
4.2.1. Resonancia Magnética por Difusión . . . . .	9
4.2.2. Tractografía . . . . .	10
4.2.2.1. Tractografía determinística y probabilística . . . . .	15
4.2.2.2. Relevancia y aplicaciones clínicas de la tractografía . . . . .	16
4.3. Métodos de Segmentación de WM . . . . .	18
4.3.1. Métodos basados en ROIs . . . . .	18
4.3.2. Métodos basados en el clustering de fibras . . . . .	19
4.3.3. Otro métodos de segmentación . . . . .	21
4.3.3.1. Segmentación automática basada en atlas multi-sujeto . . . . .	23
4.4. Filtrado de fascículos segmentados . . . . .	25
4.5. Evaluación de la segmentación de fascículos . . . . .	28
4.5.1. Bases de datos test-retest . . . . .	30

	III
4.6. Índices de reproducibilidad test-retest entre fascículos . . . . .	30
4.6.1. Dimensión Fractal . . . . .	32
4.7. Discusión . . . . .	34
<b>5. Hipótesis, objetivos y limitaciones</b>	<b>35</b>
5.1. Hipótesis . . . . .	35
5.2. Objetivo General . . . . .	35
5.2.1. Objetivos Específicos . . . . .	35
5.3. Alcances y limitaciones . . . . .	36
5.4. Estructura de la tesis . . . . .	36
<b>6. Metodología general</b>	<b>37</b>
6.1. Preprocesamiento de la base de datos HCP . . . . .	37
6.2. Procesamiento del atlas . . . . .	37
6.3. Segmentación mejorada de fascículos cortos en la base de datos HCP . . . . .	38
6.4. Segmentación mejorada de fascículos cortos aplicada en ABIDE-II . . . . .	39
<b>7. Materiales y métodos</b>	<b>42</b>
7.1. Datos dMRI y de tractografía . . . . .	42
7.1.1. Base de datos HCP . . . . .	42
7.1.2. Base de datos ABIDE-II . . . . .	43
7.2. Método de segmentación automático y atlas de SWM usados . . . . .	43
7.3. Procesamiento del atlas . . . . .	44
7.3.1. Alineación entre dos fibras . . . . .	44
7.3.2. Medida de la distancia entre fibras $D_{SHAPE}$ . . . . .	45
7.3.3. Cálculo de centroides de los fascículos del atlas . . . . .	47
7.3.4. Alineación con escalado y medida de distancia $D_C$ . . . . .	52
7.3.5. Clustering jerárquico sobre los centroides de los fascículos del atlas . . . . .	53

	IV
7.3.6. Selección de fascículos con forma representativa . . . . .	54
7.4. Identificación del fascículo principal . . . . .	59
7.5. Filtros de fascículos implementados . . . . .	59
7.5.1. Filtro de fascículos basado en Patrones de Conectividad . . . . .	59
7.5.2. Filtro de fascículos basado en la Distancia Simétrica De Segmentos	60
7.5.3. Filtro de fascículos basado en la Consistencia de las Fibras . . . . .	61
7.5.4. Filtro de fascículos basado en la Envolvente Convexa . . . . .	63
7.5.5. Parámetros de cada filtro de fascículos . . . . .	63
7.6. Índices de reproducibilidad test-retest utilizados . . . . .	66
7.7. Segmentación mejorada de fascículos cortos en la base de datos HCP . . .	68
7.7.1. Ajuste de parámetros de los filtros de fascículos en el conjunto de entrenamiento . . . . .	68
7.7.2. Análisis de reproducibilidad test-retest en el conjunto de entrena- miento . . . . .	71
7.7.3. Procesamiento del conjunto de validación . . . . .	72
7.8. Segmentación mejorada de fascículos cortos en la base de datos ABIDE-II	74
<b>8. Resultados</b>	<b>75</b>
8.1. Resultados del cálculo de los centroides de los fascículos del atlas . . . . .	75
8.2. Análisis de reproducibilidad test-retest en el conjunto de entrenamiento .	77
8.2.1. Combinación de los filtros de fascículos . . . . .	81
8.2.2. Desempeño del mejor filtro de fascículos sin y con identificación del fascículo principal . . . . .	84
8.3. Evaluación de reproducibilidad test-retest en el conjunto de validación . .	87
8.4. Resultados en la base de datos ABIDE-II . . . . .	91
8.4.1. Comparación de los resultados obtenidos con respecto a la literatura	92

	v
<b>9. Discusiones y conclusiones</b>	<b>95</b>
9.1. Limitaciones y trabajo futuro . . . . .	98
<b>10. Bibliografía</b>	<b>100</b>
<b>A. Anexo. Material Suplementario</b>	<b>112</b>
A.1. Índices microestructurales basados en dMRI . . . . .	112
A.2. Reconstrucción iFOD2 del algoritmo de tractografía . . . . .	112
A.3. Ejemplo de la distancia $D_{SHAPE}$ en fibras alineadas . . . . .	113
A.4. Detección automática de punto de codo . . . . .	115
A.5. Cálculo de imágenes de densidad . . . . .	115
A.6. Curvas DMTR del conjunto de entrenamiento . . . . .	115
A.7. Proyección de los centroides y de las imágenes de densidad de los fascículos del atlas . . . . .	118
A.8. Fascículos segmentados de la base de datos HCP . . . . .	120
A.9. Tablas de FA, MD y RD de la base de datos ABIDE-II . . . . .	124
A.10. Fascículos segmentados de la base de datos ABIDE-II . . . . .	131

## Índice de Tablas

7.1. Valores de $D_{Clmax}$ que generan distintos números de clústeres. . . . .	53
7.2. Parámetros de cada filtro de fascículos. El parámetro 1 es el mismo para todos los filtros y corresponde al Porcentaje de Fibras Descartadas (PFD). El parámetro 2 es específico del filtro. . . . .	64
7.3. Descripción de cada índice de reproducibilidad test-retest utilizado. . . . .	67
7.4. Valores utilizados para cada parámetro de los filtros de fascículos, a nivel individual. . . . .	71
7.5. Parámetros seleccionados para cada filtro de fascículos y FP $SRB_i$ , calculados a partir de los 28 sujetos del conjunto de entrenamiento. . . . .	72
8.1. Abreviaturas utilizadas para describir fascículos segmentados y con distintos procesamientos. . . . .	77
8.2. Puntuación promedio para cada índice de reproducibilidad test-retest y $SRB_i$ (promedio $\pm$ desviación estándar), utilizando distintos procesamientos. Los valores en negrita corresponden a la mejor puntuación. . . . .	79
8.3. Puntuaciones promedio para cada índice de reproducibilidad test-retest y $SRB_i$ (promedio $\pm$ desviación estándar), utilizando diferentes procesamientos. Los valores en negrita indican una mejora en la puntuación después de aplicar el filtro basado en la Envolverte Convexa sobre los fascículos NP y FP. . . . .	85
8.4. Puntuaciones promedio de todos los fascículos segmentados en el conjunto de validación, con y sin procesamiento. La Similitud Volumétrica Dice muestra el coeficiente DSC promedio. La AD y AMD están en $mm$ . Los valores en negrita indican una mejora de los índices al aplicar el filtro basado en la Envolverte Convexa sobre fascículos NP y fascículos principales. . . . .	88
8.5. Número de fascículos con una mejora significativa en los índices de reproducibilidad test-retest al aplicar el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa ( $p$ -value $< 0.05$ ). . . . .	88
8.6. Puntuaciones promedio de los índices reproducibilidad test-retest al realizar un filtrado aleatorio. La Similitud Volumétrica Dice muestra el coeficiente DSC promedio. La AD y AMD están en $mm$ . . . . .	89
8.7. Número de fascículos con diferencia significativa en índices microestructurales basados en difusión ( $p$ -value no corregido $< 0.05$ ). Se encontró un número mayor de fascículos procesados con la identificación del fascículo principal y filtro basado en la Envolverte Convexa. . . . .	93
A.1. Abreviaturas de cada región conectada por un fascículo corto. . . . .	124

- A.2. Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value no corregido  $<0.05$ ) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de FA. Se muestra el valor de FA de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). No se aplicaron procesamientos (fascículos NP). . . . . 125
- A.3. Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value no corregido  $<0.05$ ) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de FA. Se muestra el valor de FA de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). Se aplicó el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa (fascículos CH). . . . . 125
- A.4. Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value  $<0.05$  no corregido) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de FA. Se muestra el valor de FA de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). Se aplicó la identificación del fascículo principal y el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa (fascículos FP+CH). 125
- A.5. Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value no corregido  $<0.05$ ) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de MD. Se muestra el valor de MD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). No se aplicaron procesamientos (fascículos NP). Los valores están en  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . . . . . 126
- A.6. Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value no corregido  $<0.05$ ) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de MD. Se muestra el valor de MD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). Se aplicó el filtro de fascículos basados en la Envolverte Convexa (fascículos CH). Los valores están en  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . 127
- A.7. Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value no corregido  $<0.05$ ) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de MD. Se muestra el valor de MD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). Se aplicó la identificación del fascículo principal y el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa (fascículos FP+CH). Los valores están en  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . . . . . 128
- A.8. Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value  $<0.05$  no corregido) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de RD. Se muestra el valor de RD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). No se aplicaron procesamientos (fascículos NP). Los valores están en  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . . . . . 129
- A.9. Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value  $<0.05$  no corregido) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de RD. Se muestra el valor de RD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). Se aplicó el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa (fascículos CH). Los valores están en  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . 129

A.10. Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value $< 0.05$ no corregido) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de RD. Se muestra el valor de RD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos. Se aplicó la identificación del fascículo principal y el filtro de fascículos basados en la Envolvente Convexa (fascículos FP+CH). Los valores están en $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . . . . .	130
---	-----

## Índice de Figuras

3.1. Contribuciones de esta tesis . . . . .	6
4.1. Vista lateral del hemisferio izquierdo del cerebro . . . . .	7
4.2. Neurona y tipos de fibras . . . . .	9
4.3. Resonancia Magnética por Difusión . . . . .	10
4.4. Modelo DTI y tractografía . . . . .	11
4.5. Modelo DTI y CSD . . . . .	12
4.6. Deconvolución esférica y tractograma . . . . .	14
4.7. Tractografía determinística y probabilística . . . . .	15
4.8. Reconstrucción de fascículos de SWM . . . . .	16
4.9. Identificación de fascículos de materia blanca superficial utilizando ROIs . . . . .	19
4.10. Clustering de fibras . . . . .	20
4.11. Distintos atlas de SWM . . . . .	21
4.12. Filtrado de fascículos . . . . .	25
4.13. Filtrado informado por topología del fascículo arqueado . . . . .	26
4.14. Ejemplo de filtrado del fórnix . . . . .	28
4.15. Fascículos test-retest . . . . .	29
4.16. Ilustración de la Dimensión Fractal . . . . .	33
6.1. Metodología general de la tesis . . . . .	40
6.2. Metodología aplicada en la base de datos clínica . . . . .	41
7.1. Alineación entre dos fibras . . . . .	46
7.2. Algoritmo iterativo para el cálculo de centroides . . . . .	50
7.3. Filtrado por forma de las fibras . . . . .	51
7.4. Distancia $D_C$ . . . . .	56
7.5. Obtención de clústeres de centroides y fascículos del atlas . . . . .	57
7.6. Clustering jerárquico sobre los centroides . . . . .	58
7.7. Identificación del fascículo principal . . . . .	64
7.8. Filtros de fascículos implementados . . . . .	65
7.9. Índices de reproducibilidad test-retest . . . . .	67
7.10. Ilustración de la DMTR . . . . .	70
7.11. Cálculo de parámetros para cada filtro de fascículos . . . . .	73
8.1. Resultados del cálculo de los centroides . . . . .	76
8.2. Fascículos filtrados . . . . .	80
8.3. Combinaciones de los filtros de fascículos . . . . .	82
8.4. Porcentaje de Fibras Descartadas Promedio . . . . .	83
8.5. Fascículos filtrados . . . . .	86
8.6. Fascículos filtrados en los surcos cerebrales . . . . .	90

	X
8.7. Resultados en la base de datos ABIDE-II . . . . .	94
A.1. Integración de segundo orden iFOD2 . . . . .	113
A.2. Efecto de la posición espacial de las fibras . . . . .	113
A.3. Ejemplo de la distancia $D_{SHAPE}$ . . . . .	114
A.4. Curvas DMTR de un sujeto . . . . .	116
A.5. Curvas DMTR promediadas para 28 sujetos del conjunto de entrenamiento	117
A.6. Vectores $v_1, v_2, v_3$ y $v_4$ . . . . .	118
A.7. Proyección sobre el plano $v_1-v_4$ . . . . .	119
A.8. Fascículo segmentado que conecta los giros Frontal Medio Caudal y Fron- tal Superior del hemisferio izquierdo del cerebro . . . . .	120
A.9. Fascículo segmentado que conecta los giros Precentral y Supra Marginal .	121
A.10. Fascículo segmentado que conecta los giros Frontal Medio Rostral y Orbito- frontal . . . . .	122
A.11. Fascículo segmentado que conecta los giros Rostral Postcentral e Insula del hemisferio . . . . .	123
A.12. Fascículo segmentado que conecta los giros Precentral y Postcentral del hemisferio derecho del cerebro . . . . .	131
A.13. Fascículo segmentado que conecta los giros Frontal Medio y Superior Frontal del hemisferio derecho del cerebro . . . . .	132
A.14. Fascículo segmentado que conecta los giros Precentral y Superior Frontal del hemisferio izquierdo del cerebro . . . . .	133

**Siglas**

**ABIDE-II** Intercambio de Imágenes de Trastorno del Espectro Autista II (del inglés *Autism Brain Imaging Data Exchange II*)

**ACT** Tractografía con Restricciones Anatómicas (del inglés *Anatomically-Constrained Tractography*)

**AD** Distancia Media (del inglés *Average Distance*)

**AFD** Dimensión Fractal Promedio (del inglés *Average Fractal Dimensión*)

**AMD** Distancia Mínima Media (del inglés *Average Minimum Distance*)

**BMD** BMD (del inglés *Bundle-based Minimum Distance*)

**CCI** Índice de Confianza del Clúster (del inglés *Cluster Confidence Index*)

**CH** Envolverte Convexa (del inglés *Convex Hull*)

**CP** Patrones de Conectividad (del inglés *Connectivity Patterns*)

**CSD** Deconvolución Esférica Restringida (del inglés *Constrained Spherical Deconvolution*)

**DA** Grado de Anormalidad (del inglés *Degree of Abnormality*)

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

**DMTR** Distancia Máxima Test-Retest

**DSC** Coeficiente de Dice (del inglés *Dice Score Coefficient*)

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

- DWM** Materia Blanca Profunda (del inglés *Deep White Matter*)
- FA** Anisotropía Fraccional (del inglés *Fractional Anisotropy*)
- FC** Consistencia de las Fibras (del inglés *Fiber Consistency*)
- FD** Dimensión Fractal (del inglés *Fractal Dimensión*)
- FDR** Tasa de Descubrimiento Falso (del inglés *False Discovery Rate*)
- fODF** Función de Distribución de la Orientación de las Fibras (del inglés *Fiber Orientation Distribution Function*)
- GM** Materia Gris (del inglés *Gray Matter*)
- GQI** GQI (del inglés *Generalized Q-sampling Imaging*)
- HARDI** Imágenes de Difusión con Alta Resolución Angular (del inglés *High Angular Resolution Diffusion Imaging*)
- HCP** Proyecto del Conectoma Humano (del inglés *Human Connectome Project*)
- MD** Difusividad Promedio (del inglés *Mean Diffusivity*)
- MRI** Imágenes de Resonancia Magnética (del inglés *Magnetic Resonance Imaging*)
- PC** Nube de Puntos (del inglés *Point Cloud*)
- PFD** Porcentaje de Fibras Descartadas
- PFDP** Porcentaje de Fibras Descartadas Promedio
- PPMI** Iniciativa de Marcadores de Progresión del Parkinson (del inglés *Parkinson's Progression Markers Initiative*)
- RD** Difusividad Radial (del inglés *Radial Diffusivity*)

**ROIs** Regiones de Interés (del inglés *Regions of Interest*)

**SIFT** Filtrado de Tractogramas Basado en Deconvolución Esférica (del inglés *Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms*)

**SSPD** Distancia Simétrica de Segmentos (del inglés *Symmetrized Segment-Path distance*)

**SupWMA** Análisis de la Materia Blanca Superficial (del inglés *Superficial White Matter Analysis*)

**SWM** Materia Blanca Superficial (del inglés *Superficial White Matter*)

**TEA** Trastorno del Espectro Autista

**WCSS** Suma de Cuadrados Dentro del Clúster (del inglés *Within-Cluster Sum of Squares*)

**wDice** Dice ponderado por el número de fibras (del inglés *weighted Dice score*)

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

## 1 Sumario

En los últimos años, ha habido un creciente interés en estudiar la Materia Blanca Superficial (SWM). La SWM está compuesta por fibras cortas de asociación que conectan circunvoluciones cercanas de la corteza cerebral, con una organización compleja debido a su estrecha relación con los patrones de plegamiento cortical. Por lo tanto, su segmentación a partir de datos de tractografía requiere metodologías dedicadas para identificar la forma principal del fascículo de fibras y lidiar con fibras ruidosas. Esta tesis presenta una segmentación mejorada del fascículos cortos basada en un atlas inter-sujeto de SWM y el filtrado de fibras espurias. El método fue ajustado y evaluado utilizando conjuntos de datos de tractografía probabilística test-retest de la base de datos pública HCP (44 sujetos).

Proponemos cuatro filtros de fascículos para eliminar fibras espurias. Además, para obtener fascículos bien definidos, se propone la identificación del fascículo principal de cada fascículo de fibras. Primero, se identificaron cuatro formas representativas de fascículos en el atlas de SWM y se realizó un ajuste de parámetros en un subconjunto de 28 sujetos. El filtro basado en la Envolverte Convexa proporcionó la mayor similitud entre los fascículos test y retest correspondientes. Posteriormente, se aplicó el mejor filtro en los 16 sujetos restantes considerando todos los fascículos del atlas. Los resultados para los fascículos filtrados, con y sin la identificación del fascículo principal, muestran una mejora significativa en índices de reproducibilidad test-retest al eliminar entre el diez y el veinte por ciento de las fibras.

Además, se aplicó la segmentación de fascículos con y sin filtrado de fibras en la base de datos ABIDE-II. El filtrado permitió obtener un mayor número de fascículos con diferencias significativas en la anisotropía fraccional, la difusividad media y la difusividad radial de pacientes con Trastorno del Espectro Autista en comparación con los controles.

## 2 Abstract

In recent years, there has been a growing interest in studying the Superficial White Matter (SWM). The SWM consists of short association fibers connecting near giry of the cortex, with a complex organization due to their close relationship with the cortical folding patterns. Therefore, their segmentation from dMRI tractography datasets requires dedicated methodologies to identify the main fiber bundle shape and deal with spurious fibers. This paper presents an enhanced short fiber bundle segmentation based on a SWM bundle atlas and the filtering of noisy fibers. The method was tuned and evaluated over HCP test-retest probabilistic tractography datasets (44 subjects).

We propose four fiber bundle filters to remove spurious fibers. Furthermore, we include the identification of the main fiber fascicle to obtain well-defined fiber bundles. First, we identified four main bundle shapes in the SWM atlas, and performed a filter tuning in a subset of 28 subjects. The filter based on the Convex Hull provided the highest similarity between corresponding test-retest fiber bundles. Subsequently, we applied the best filter in the 16 remaining subjects for all atlas bundles, showing that filtered fiber bundles significantly improve test-retest reproducibility indices when removing between ten and twenty percent of the fibers.

Additionally, we applied the bundle segmentation with and without filtering to the ABIDE-II database. The fiber bundle filtering allowed us to obtain a higher number of bundles with significant differences in fractional anisotropy, mean diffusivity, and radial diffusivity of Autism Spectrum Disorder patients relative to controls.

### 3 Introducción

La técnica de tractografía por medio de Imágenes de Resonancia Magnética por Difusión (del inglés *Diffusion Magnetic Resonance Imaging*, dMRI) [1] es la única herramienta disponible capaz de reconstruir las principales vías de la Materia Blanca (del inglés *White Matter*, WM) de forma no invasiva. Los algoritmos de tractografía infieren la anatomía de la WM como un conjunto de líneas 3D, que pueden utilizarse para la disección virtual de tractos anatómicos, también conocida como segmentación de fascículos. Esto ha permitido la comparación cuantitativa de los tractos de la WM entre diferentes sujetos [2].

La mayoría de los métodos de segmentación de fascículos de fibras están diseñados para las conexiones comisurales, de proyección y largas de asociación dentro de la Materia Blanca Profunda (del inglés *Deep White Matter*, DWM). Estos tractos se conforman en fascículos grandes, estables, con una anatomía bien conocida y una descripción detallada de su trayectoria. Por ello, su extracción automática ha obtenido resultados excepcionales a lo largo de los años [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Sin embargo, estos métodos no han sido adaptados a la Materia Blanca Superficial (del inglés *Superficial White Matter*, SWM), específicamente a las fibras en forma de U, y su rendimiento en estos datos no ha sido estudiado en profundidad.

La SWM se refiere a las fibras cortas de asociación ubicadas justo debajo de la corteza cerebral, conectando regiones cercanas dentro del mismo hemisferio cerebral [9]. Estas pueden posicionarse dentro de una circunvolución, rodearla o incluso saltar dos o más series de circunvoluciones. Su relevancia clínica ha sido reportada en varias enfermedades, como la Esquizofrenia [10, 11], el Trastorno del Espectro Autista (TEA) [12, 13], la Esclerosis Múltiple [14], la Enfermedad de Alzheimer [15] y la Enfermedad de Parkinson [16]. Recientemente, un estudio sobre cambios en el envejecimiento cognitivo normal reveló una correlación entre la edad e índices microestructurales de la SWM [17].

Los recientes avances en las adquisiciones dMRI, notablemente la utilización de técnicas como las Imágenes de Difusión con Alta Resolución Angular (del inglés *High Angular Resolution Diffusion Imaging*, HARDI), junto con una mejor estimación de las orientaciones de las fibras, han mejorado significativamente las capacidades de los algoritmos de tractografía en la reconstrucción de fascículos de la SWM. Por lo tanto, su investigación está adquiriendo una importancia creciente en el apoyo a la comprensión integral de la estructura y función de la WM [9]. En este contexto, se han propuesto nuevos métodos de segmentación de fascículos, considerando los fascículos cortos de manera parcial [8] y de una manera dedicada [18]. Además, trabajos basados en el clustering de fibras han permitido la construcción de varios atlas de la SWM conteniendo un gran número de fascículos cortos en todo el cerebro [19, 20, 21, 22]. Luego, los fascículos cortos pueden ser identificados en sujetos nuevos al etiquetar las fibras con el fascículo de atlas más cercano. Por otro lado, los métodos que emplean Regiones de Interés (ROIs) pueden ser utilizados para identificar fascículos cortos que conectan regiones específicas dentro de una parcelación cerebral. Sin embargo, tales enfoques pueden segmentar una alta proporción de fibras espurias [9].

A pesar de estos avances tecnológicos y metodológicos, la segmentación de fascículos cortos bien definidos no ha sido completamente resuelta. Los fascículos cortos son más difíciles de segmentar debido a su menor tamaño y forma compleja, dada su proximidad a las circunvoluciones y surcos cerebrales. También, surgen dificultades por su alta variabilidad entre sujetos y a los posibles artefactos producidos en la cercanía de la corteza. Además, la naturaleza mal planteada de la tractografía implica que los resultados de la reconstrucción podrían verse afectados por vóxeles ambiguos o cambios menores en el ruido de la adquisición [23]. En consecuencia, es un problema común que los algoritmos de segmentación también etiqueten fibras ruidosas. La segmentación de fascículos cortos bien definidos se dificulta aún más considerando que la tractografía probabilística es

necesaria para una reconstrucción adecuada de la SWM, lo que también genera una alta proporción de fibras ruidosas [9].

Para remover las fibras ruidosas, se aplica opcionalmente una etapa de filtrado en los fascículos segmentados. Algunos trabajos han utilizado mapas de probabilidad [24, 25] o densidad [26, 27] de los tractos para generar fascículos compactos. Otros trabajos han empleado la distancia entre los puntos de las fibras para eliminar aquellas con trayectorias atípicas [28, 29, 30]. Además, se ha utilizado el clustering de fibras para el filtrado de fascículos [31, 7, 17]. Un elemento común de los filtros mencionados es que han sido probados y aplicados en los principales tractos de la DWM, siendo su rendimiento en los fascículos de la SWM desconocido.

En lugar de diseñar un nuevo método de segmentación, se propone mejorar uno basado en el filtrado de fibras ruidosas. El método de segmentación automática basada en atlas multi-sujeto propuesto en Guevara et al. (2012) [4] proporciona una forma directa de etiquetar las fibras del sujeto con el fascículo del atlas más cercano. Por lo tanto, es posible identificar una gran cantidad de fascículos cortos en todo el cerebro utilizando nuevos atlas de SWM con una amplia cobertura cortical (por ejemplo, Román et al. (2022) [22]). Además, las optimizaciones paralelas del algoritmo de segmentación [32, 33] proporcionan una clasificación rápida en conjuntos de datos con millones de fibras. Sin embargo, debido a que el método de segmentación se propuso originalmente para los principales fascículos de DWM, los resultados no son óptimos cuando se aplica a los fascículos de SWM. Una inspección visual de los fascículos segmentados sugiere dos problemas: la presencia de fibras espurias y la segmentación de fibras cuya forma difiere de la forma general del fascículo del atlas. A continuación, se describen las tres contribuciones principales de esta tesis.

i) Para solucionar la segmentación de fibras espurias, se implementaron cuatro filtros de fascículos (véase la Fig. 3.1-A). Las fibras ruidosas suelen estar aisladas y alejadas del

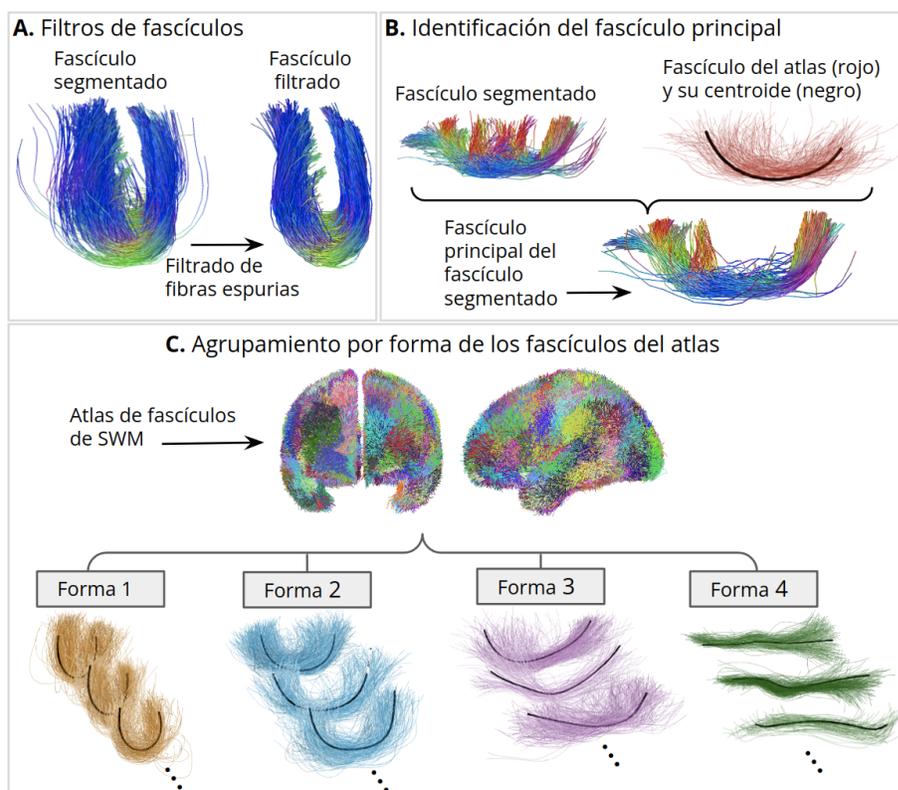
centro del fascículo. Por lo tanto, tienen pocas fibras similares alrededor de su trayectoria. Los filtros se diseñaron teniendo en cuenta estas características espaciales de las fibras ruidosas y se describen brevemente a continuación. El filtro basado en Patrones de Conectividad cuantifica la similitud entre los puntos extremos de las fibras. El filtro basado en la Distancia Simétrica de Segmentos (SSPD) [34] calcula la similitud entre las trayectorias de las fibras. El filtro basado en la Consistencia de las Fibras asigna una medida de consistencia a cada punto de la fibra [30], calculada a partir de la proximidad de la fibra a sus  $K$  fibras más cercanas. Por último, el filtro basado en la Envolvente Convexa representa un fascículo como una nube de puntos. Luego, la Envolvente Convexa de la nube de puntos genera el cascarón convexo más pequeño que encierra al fascículo, lo que permite detectar las fibras más alejadas y aisladas. Se realizó un análisis exhaustivo de los filtros de fascículos, considerando la estimación de parámetros apropiados y su rendimiento en fascículos con formas diferentes. Además, se evaluó la mejora en índices de reproducibilidad test-retest de fascículos segmentados para determinar el mejor filtro.

ii) Como contribución para resolver la segmentación de fibras cuya forma difiere de la forma general del fascículo del atlas (ver Figura 3.1-B), se propone la *identificación del fascículo principal*. Estas fibras no pueden ser eliminadas con los filtros descritos anteriormente porque no están aisladas y pueden estar ubicadas en el centro del fascículo, lo que dificulta su detección como ruido. La identificación del fascículo principal resuelve este problema al eliminar las fibras segmentadas que no siguen una trayectoria similar al centroide del fascículo del atlas, i.e., una sola fibra que describe la forma general del fascículo. Para calcular centroides adecuados, se propone un método que considera la longitud, forma y posición de las fibras.

iii) Como tercera contribución, se presenta un método para agrupar fascículos del atlas con forma similar (ver Fig. 3.1-C). Para esto, se realizó un alineamiento entre los centroides de los fascículos para enfocarse en su forma y eliminar el efecto de su posición.

Además, se aplicó un factor de escalamiento para eliminar las diferencias en la longitud de los centroides. Luego, se calculó una matriz con las distancias entre pares de centroides alineados y se aplicó un clustering jerárquico. Los centroides de los fascículos agrupados en un clúster presentaron una forma distintiva, muy similar a los hallazgos de Zhang et al. (2014) [35]. Además, el clustering permitió etiquetar los fascículos del atlas mediante la transferencia de la etiqueta de su centroide correspondiente. Finalmente, se identificaron las formas de fascículos más representativas en el atlas de SWM para evaluar el rendimiento de los filtros.

Por último, se calcularon índices de reproducibilidad test-retest para evaluar la eficacia de los filtros de fascículos. El análisis de adquisiciones repetidas se ha utilizado previamente para evaluar la calidad de los métodos de segmentación [36, 37, 38]. Más concretamente, es posible determinar si la misma estructura de la WM puede reproducirse con precisión a partir de las dos adquisiciones repetidas de un sujeto. No obstante, los resultados podrían ser menos consistentes debido a conexiones falsas o fibras ruidosas [36]. Adicionalmente, se utilizó la identificación del fascículo principal y el mejor filtro de fascículos para la detección de alteraciones en índices microestructurales basados en difusión sobre sujetos con TEA.

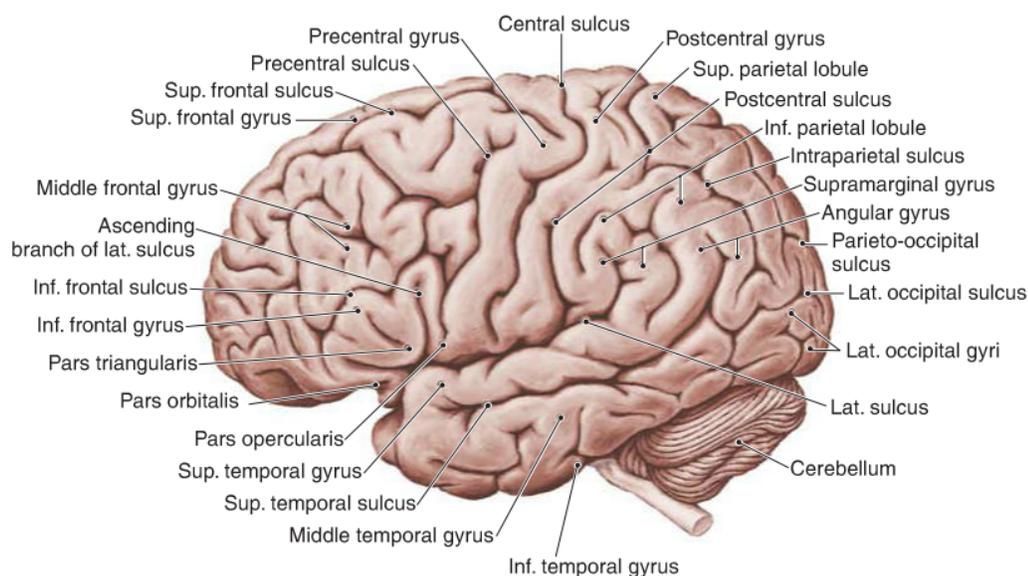


**Fig. 3.1:** (A) Se diseñaron cuatro filtros de fascículos para eliminar las fibras ruidosas de los fascículos segmentados. (B) Se propone un método para identificar el fascículo principal. A la derecha, un fascículo del atlas (rojo) y su centroide (negro). A la izquierda se muestra el fascículo segmentado, donde se puede observar que las fibras en el centro del fascículo se desvían de la forma del atlas. Abajo se muestra el fascículo principal. (C) Se presenta el método para agrupar los fascículos del atlas con una forma similar. Esto permitió evaluar los filtros de fascículos sobre las formas de fascículo más representativas en el atlas de SWM.

## 4 Revisión Bibliográfica

### 4.1 Cerebro Humano

El cerebro constituye la parte más grande del encéfalo y consta de hemisferios derecho e izquierdo, conectados por una masa de WM denominada cuerpo calloso. Los hemisferios cerebrales aparecen como dos masas altamente complejas de Materia Gris (del inglés *Gray Matter*, GM) organizados en una estructura plegada. A las elevaciones de la corteza se les conoce como circunvoluciones o *gyrus* y se encuentran separados entre sí por hendiduras denominadas surcos o *sulcus* (ver Fig. 4.1) [39].



**Fig. 4.1:** Vista lateral del hemisferio izquierdo, se muestran los giros y surcos principales. Imagen de [40].

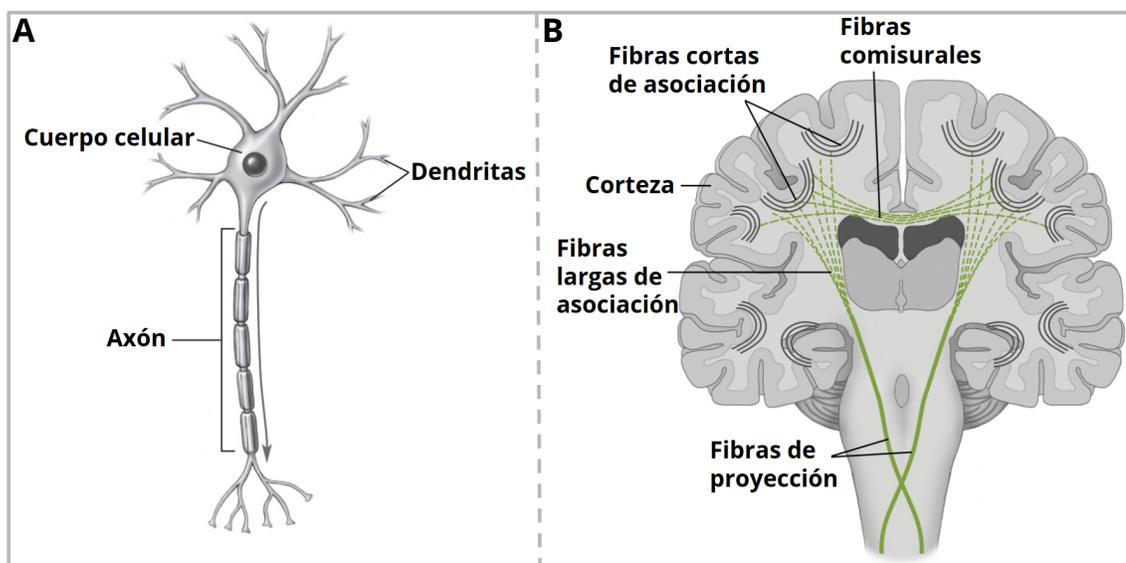
La neurona es la célula principal del sistema nervioso. Está compuesta por un cuerpo celular que constituye la GM y una estructura alargada denominada axón (ver Fig. 4.2-A). La WM está compuesta por axones de diferente diámetro, revestidos de mielina y

soportados por neuroglia. Según su conexión se clasifican en fibras comisurales, fibras de proyección y fibras de asociación. Las prolongaciones nerviosas que comparten conexiones y funciones tienden a seguir el mismo recorrido, discurriendo en tractos o fascículos [41].

Las fibras comisurales conectan un área de un hemisferio con un área en el hemisferio opuesto. Un ejemplo de este tipo de fibras corresponde al cuerpo calloso, que conforma el mayor fascículo de fibras comisurales y está relacionado con las funciones de lenguaje y habla [42]. Las fibras de proyección se conforman en largos axones que envían información desde y hacia la médula espinal. El tracto cortico-espinal corresponde a uno de los fascículos más notables de este tipo de fibras [42].

Las fibras de asociación son axones que conectan áreas corticales dentro del mismo hemisferio cerebral y se clasifican en fibras largas y fibras cortas (ver Fig. 4.2-B). Las fibras largas se ubican en la DWM y se conforman en grandes fascículos con nombres definidos, ya que han sido extensamente estudiadas. Estas comienzan en la corteza y atraviesan las profundidades de la materia blanca, agrupándose en fascículos bien definidos y con baja variabilidad inter-sujeto [9].

En cambio, las fibras cortas se ubican en la SWM y conectan circunvoluciones vecinas o cercanas del cerebro [9]. Se caracterizan por ser de menor tamaño, tener forma en U y presentar una alta variabilidad inter-sujeto. En general, se ubican transversalmente al eje longitudinal de los surcos cerebrales, aunque también pueden conectar regiones dentro de un mismo giro cerebral. Poseen formas complejas debido a su proximidad con los surcos y crestas de las circunvoluciones. Además, están intrínsecamente relacionadas con los patrones de plegado cerebrales. Estas características de las fibras cortas, sumado a limitaciones tecnológicas y metodológicas, han provocado que sean menos estudiadas que las fibras largas. Las fibras cortas de asociación son el principal objeto de estudio de la presente tesis.



**Fig. 4.2:** (A) Modelo de neurona cerebral, esta se compone de un cuerpo celular y de un axón. (B) Fibras de asociación, comisurales y de proyección. Imagen adaptada de [42]

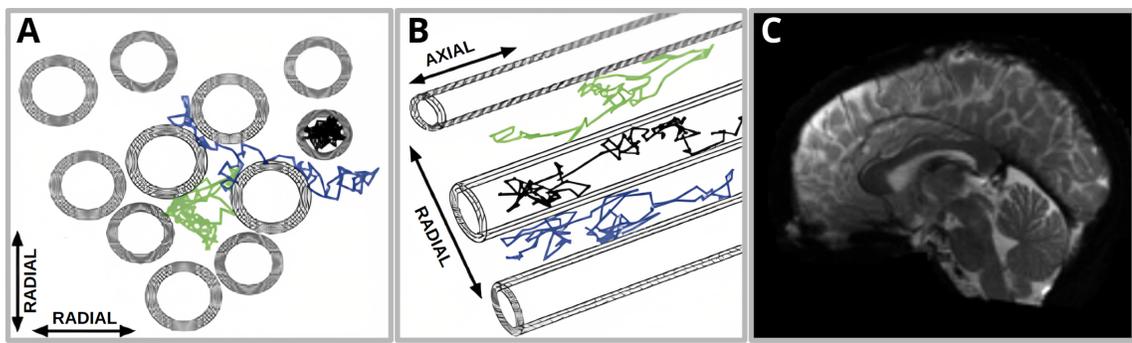
## 4.2 Estudio *in-vivo* de la WM

### 4.2.1 Resonancia Magnética por Difusión

La Resonancia Magnética por Difusión o dMRI, ha permitido el estudio *in-vivo* de la WM. Esta es sensible al proceso de difusión de las moléculas de agua, la que depende de las perturbaciones dadas por la microestructura celular y sus anisotropías [9]. En la WM, las moléculas de agua tienden a difundir, preferentemente, a lo largo de la orientación axonal (ver Fig. 4.3-A/B).

Una secuencia dMRI puede medir la difusión de las moléculas en un intervalo pequeño de tiempo y en un rango de movimiento en el orden de los micrómetros. Para lograr esto, se aplica un campo magnético con un gradiente de intensidad, el cual varía en una dirección espacial. Las moléculas de agua que se mueven en la dirección del gradiente experimentan diferentes campos magnéticos a lo largo de su trayectoria, afectando su frecuencia de

resonancia. Esto se traduce como regiones más oscuras en la imagen de dMRI (ver Fig. 4.3-C), lo que indica el movimiento de las moléculas de agua en la dirección del gradiente. Además, es necesario aplicar gradientes con distintas direcciones y generar la imagen dMRI correspondiente. Se pueden utilizar distintos modelos matemáticos para caracterizar el proceso de difusión a partir de los datos dMRI, lo que también permite reconstruir los tractos neuronales como líneas 3D en un proceso denominado *Tractografía* [43].

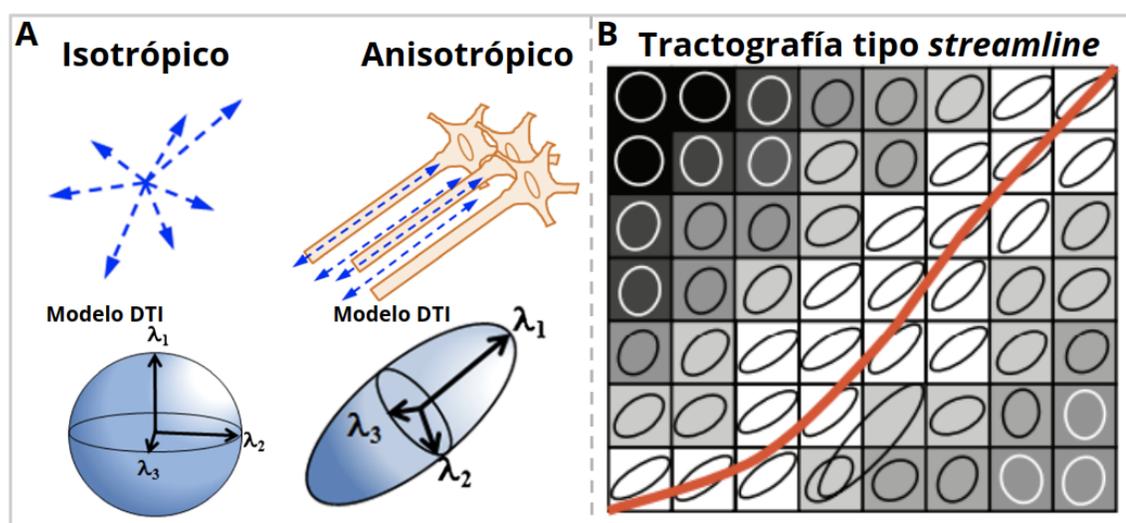


**Fig. 4.3:** En (A) y (B) se muestran dos ejemplos de la difusión de las moléculas de agua en el cerebro, cada molécula se muestra con un color distinto. Debido a las paredes axonales, existe una mayor restricción de difusión en la dirección radial que en la dirección axonal (dirección axial), lo que se traduce en cambios observables de la señal dMRI [44]. En (C) se muestra un corte axial de una imagen dMRI del cerebro humano [45]. Regiones más oscuras indican el movimiento de moléculas de agua en la dirección del gradiente magnético.

#### 4.2.2 Tractografía

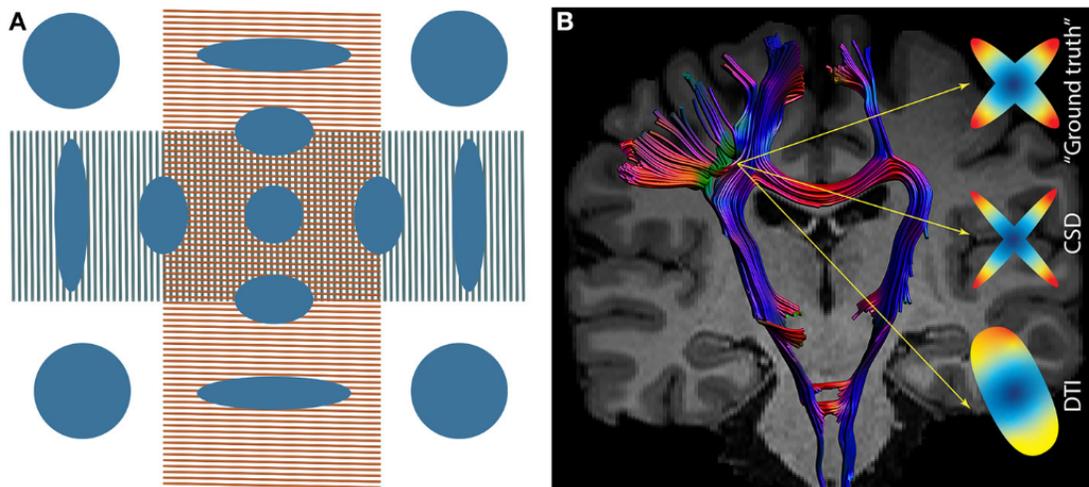
El término *Tractografía* se refiere a cualquier proceso computacional que estime las principales vías de la WM a partir de datos dMRI [2]. El Tensor de Difusión (del inglés *Diffusion Tensor Imaging*, DTI) es uno de los primeros modelos matemáticos propuestos para reconstruir la organización de la WM y ha sido vastamente utilizado por la comunidad científica [46, 1]. Este asume la difusión como una probabilidad Gaussiana en el espacio y permite estimar métricas derivadas de la información dMRI a nivel de vóxel [44].

El modelo DTI se puede visualizar como una elipsoide cuya forma depende del tejido biológico subyacente (e.g. es alargado en regiones de la WM y esférico en zonas con líquido cefalorraquídeo). La orientación del elipsoide proporciona una estimación de la dirección de las fibras y el ancho indica la libertad de difusión [44]. La elipsoide se define a partir de tres valores propios denominados  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$ , que cuantifican la difusividad en las direcciones principales (ver Fig. 4.4). El valor propio  $\lambda_1$  corresponde al de mayor magnitud, mientras que  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$  corresponden a los valores propios perpendiculares. Los valores propios son utilizados para derivar índices microestructurales basados en difusión (véase la sección A.1).



**Fig. 4.4:** En (A) se ilustra el modelo DTI en una región isotrópica (el agua puede difundir en todas las direcciones) y en una región anisotrópica (el agua posee más restricciones de difusión en algunas direcciones). En una región isotrópica el modelo DTI adopta una forma esférica. En cambio, en una región anisotrópica adopta una forma elongada, lo que indica la presencia de un conjunto de axones. En (B) se muestra cómo la tractografía tipo *streamline*, utiliza el modelo DTI en cada vóxel para realizar una reconstrucción paso a paso de los tractos neuronales. Imágenes (A) y (B) adaptadas de [47] y [48], respectivamente.

Debido a su simplicidad, el modelo DTI falla en regiones donde existen múltiples orientaciones de fibras, asumiendo una forma equivocada [43]. Esto se ilustra en la Fig. 4.5, donde se muestra que el tensor describe geometrías esféricas en las regiones con cruce de fibras. Con el fin de superar las limitaciones del modelo DTI, se han desarrollado mejoras en la adquisición de la dMRI y propuesto nuevos modelos de orientación fibras. En este contexto, ha cobrado relevancia el uso de la técnica HARDI, que adquiere imágenes ponderadas en difusión con un mayor número de direcciones que las requeridas por la técnica DTI. Las imágenes HARDI permiten modelar difusiones no-Gaussianas y describir de mejor manera el cruce de fibras intra-voxel [49].

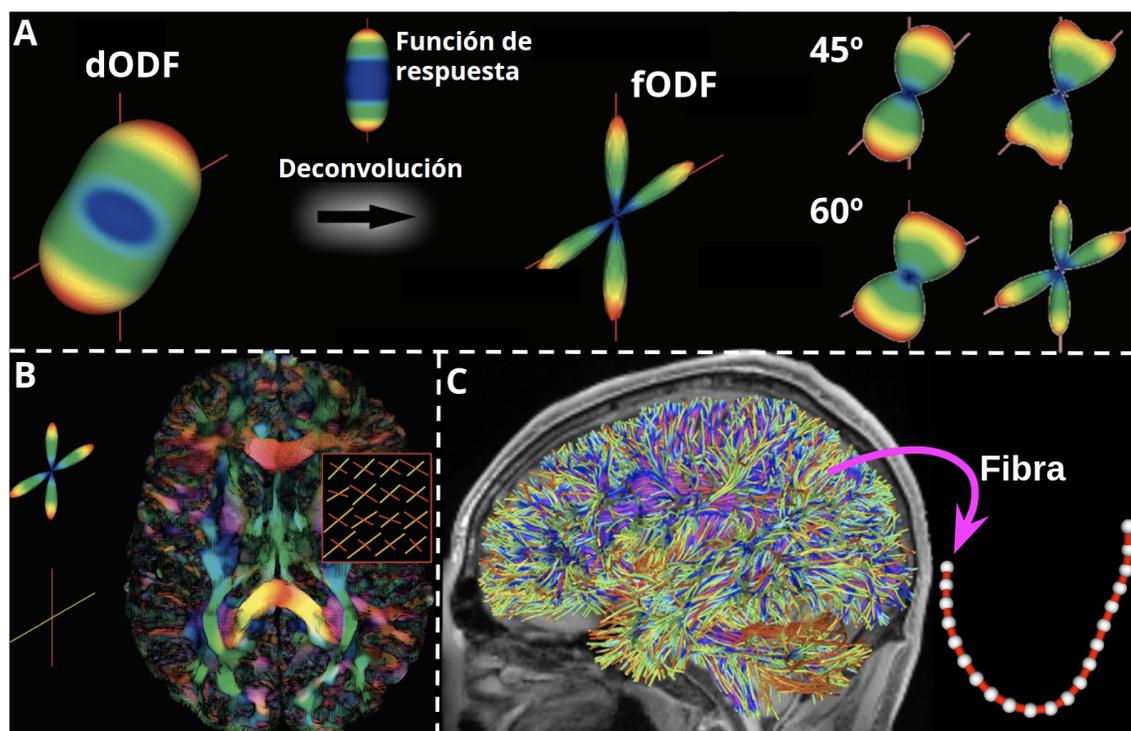


**Fig. 4.5:** En (A) se muestra el modelo DTI en una región con cruce de fibras (representada por líneas rojas y verdes perpendiculares), adoptando una forma esférica incorrecta. En (B) se muestra el resultado de dos técnicas para determinar la orientación local de fibras. El modelo DTI describe una agrupación de fibras, en cambio, el algoritmo no paramétrico CSD describe dos agrupaciones que se corresponden de mejor manera con el *Ground truth*. Imagen de [50].

Por otro lado, se han desarrollado métodos que estiman la orientación de las fibras a partir de la señal de difusión (ver Fig. 4.5-B). Estas técnicas proporcionan más informa-

ción acerca de las configuraciones intrínsecas de la WM. La Función de Distribución de la Orientación de las Fibras (del inglés *Fiber Orientation Distribution Function*, fODF) cuantifica la orientación y fracción de volumen de las fibras dentro de cada vóxel [51]. La Deconvolución Esférica Restringida (del inglés *Constrained Spherical Deconvolution*, CSD) considera la señal de difusión como la convolución de una función de respuesta con la fODF. Por lo tanto, la fODF puede ser estimada realizando una operación de deconvolución. Esto resulta en orientaciones de fibras bien definidas, permitiendo que los algoritmos de tractografía reconstruyan de mejor manera en regiones con cruces de fibras [52] (ver Fig. 4.6-A/B). Las imágenes HARDI y métodos avanzados como la CSD han potenciado el estudio de la SWM en los últimos años ya que permiten describir las complicadas configuraciones de los fascículos cortos [9].

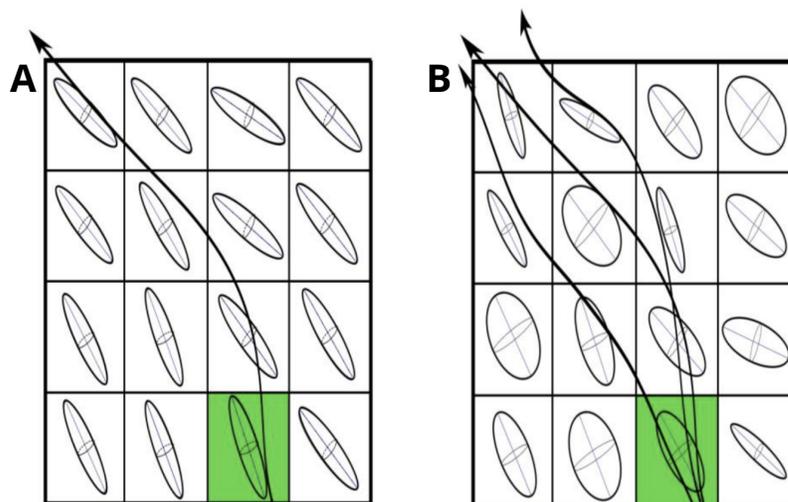
Con la información que proporcionan los modelos de orientación de fibras descritos, la tractografía realiza una reconstrucción vóxel a vóxel de los fascículos de WM [44]. Las curvas 3D o *streamlines* obtenidas de la tractografía, si bien son referidas como "fibras", no representan axones individuales. Estas representan la trayectoria estimada de un conjunto axonal de WM [9]. A la totalidad de streamlines o fibras generadas por la tractografía se le denomina *Tractograma* (Ver Fig. 4.6-C). Cada fibra está conformada por puntos 3D en el espacio.



**Fig. 4.6:** En (A) se ilustra cómo la deconvolución remueve las zonas borrosas de la dODF, i.e. probabilidad de que una molécula de agua se mueva en una dirección particular, para obtener una fODF bien definida que captura de mejor manera las configuraciones de las fibras subyacentes. Se obtiene una mejor resolución angular, como se muestra en los cruces de  $45^\circ$  y  $60^\circ$ . En (B) se muestra cómo los valores máximos de la fODF pueden ser utilizados para describir de mejor manera el cruce de fibras cerebrales. En (C) se muestra el conjunto de streamlines 3D generados por la tractografía, denominado *Tractograma*. Una fibra está compuesta por puntos 3D en el espacio (esferas blancas). Imágenes (A) y (B) adaptadas de [53]. Imagen (C) adaptada de [2].

#### 4.2.2.1 Tractografía determinística y probabilística

Los algoritmos de tractografía de tipo streamline se pueden clasificar en determinísticos y probabilísticos [54]. Ambos métodos utilizan un punto semilla del cual se rastrean conexiones vóxel a vóxel. Los métodos determinísticos generan una única fibra considerando la orientación más probable, en cambio, los métodos probabilísticos se enfocan en detectar el mayor número de conexiones posible utilizando un mapa de probabilidad (ver Fig. 4.7).

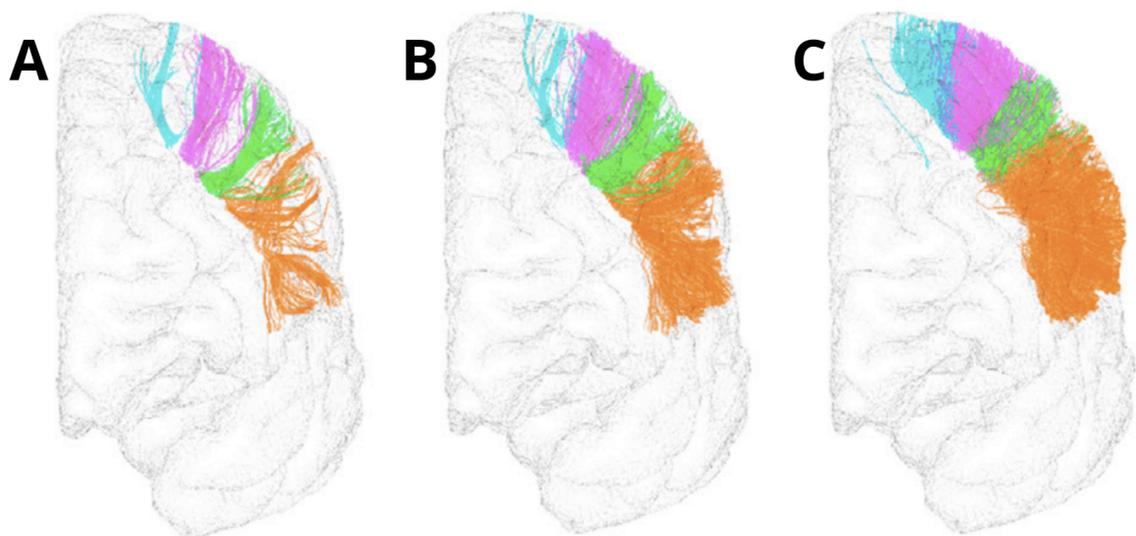


**Fig. 4.7:** (A) Tractografía determinística, se conectan vóxeles vecinos según la orientación proporcionada por el modelo DTI utilizando el punto semilla en verde. (B) Tractografía probabilística, se generan streamlines con orientación diferente en los vóxeles adyacentes al punto semilla (verde). La tractografía probabilística es más extensiva y demandante en términos computacionales. Imagen adaptada de [55].

En Guevara et al. (2020) [9], se analizó el efecto de los algoritmos de tractografía en la reconstrucción de la SWM (ver Fig. 4.8). Los autores compararon dos métodos determinísticos basados en DTI y GQI (del inglés *Generalized Q-sampling Imaging*, GQI) [56] y uno probabilístico basado en CSD [57]. El método probabilístico generó fascículos cortos

con una mayor cobertura cerebral que los métodos determinísticos.

La tractografía probabilística permite una mejor reconstrucción de los fascículos de la SWM. No obstante, esto implica un mayor número de fibras espurias que deben ser filtradas. Además, el método probabilístico es costoso computacionalmente, llegando a demorar horas en procesar un solo sujeto, en cambio, los métodos determinísticos demoran minutos.



**Fig. 4.8:** Se ilustra la reconstrucción de fascículos cortos que conectan las regiones Postcentral y Precentral de un sujeto. En (A) y (B) se muestra la reconstrucción basada en tractografía determinística utilizando DTI y GQI, respectivamente. En (C) se muestra la reconstrucción basada en tractografía probabilística y CSD, la que proporciona fascículos cortos con una mayor cobertura cerebral. Imagen adaptada de [9].

#### 4.2.2.2 Relevancia y aplicaciones clínicas de la tractografía

La tractografía ha permitido estimar las trayectorias más probables de la WM. Se ha comprobado su utilidad en diversas aplicaciones. Por ejemplo, en W. I. Essayed et al. (2017) [58], los autores consideraron estudios enfocados en la correlación de la utilización

de tractografía con información clínica e.g. resultados del paciente, pruebas funcionales o estimulación electro-cortical. Los autores concluyen que la tractografía es una herramienta útil en una amplia gama de la neurocirugía moderna como la cirugía de epilepsia, estimulación cerebral profunda o patologías infratentoriales.

También, se ha utilizado la tractografía para guiar a neurocirujanos en la disección de tumores, maximizando la extensión del volumen de resección y minimizando las lesiones de regiones funcionalmente importantes [59, 60]. Con respecto a la SWM, la tractografía ha permitido establecer su relación con distintas patologías cerebrales, e.g. Esquizofrenia [10, 11], TEA [12], Esclerosis Múltiple [14], Enfermedad de Alzheimer [15] y Enfermedad de Parkinson [61]. En particular, se han utilizado índices microestructurales basados en difusión para determinar alteraciones en las fibras cortas. Por ejemplo, Shukla et al. (2011) [62] reportaron alteraciones microestructurales en niños TEA de entre 9 y 18 años de edad. Se encontró una disminución de la Anisotropía Fraccional (del inglés *Fractional Anisotropy*, FA), aumento de la Difusividad Promedio (del inglés *Mean Diffusivity*, MD) y aumento de la Difusividad Radial (del inglés *Radial Diffusivity*, RD) en fibras cortas de asociación del lóbulo frontal, además de aumento de la MD y RD en los lóbulos temporal y parietal. En otro trabajo, Sundaram et al. (2008) [63] encontraron una reducción de la FA en las fibras cortas del lóbulo frontal en niños TEA con edad de  $4.8 \pm 2.4$  años. Véase la sección A.1 para una definición de cada índice.

### 4.3 Métodos de Segmentación de WM

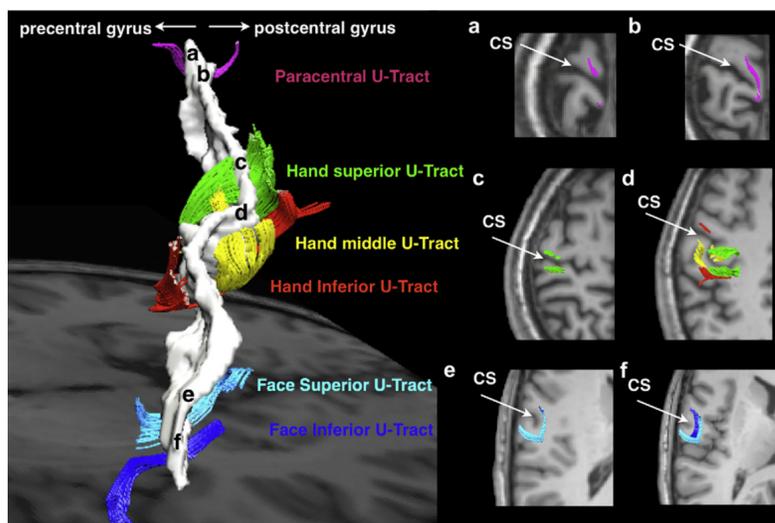
Una de las principales aplicaciones de la tractografía es la disección virtual o segmentación de fascículos de fibras. La segmentación consiste en identificar fibras que se conforman en tractos anatómicos de WM. En cuanto a la metodología empleada para segmentar los fascículos de SWM, estos pueden clasificarse en dos grandes grupos: (i) métodos basados en Regiones de Interés (del inglés *Regions of Interest*, ROIs) y (ii) métodos basados en el clustering de fibras. Estos se describen a continuación.

#### 4.3.1 Métodos basados en ROIs

Los métodos basados en ROIs definen áreas cerebrales como regiones de inclusión o exclusión de fibras, es decir, seleccionan las fibras que atraviesan las ROIs de inclusión y eliminan las fibras que cruzan las ROIs de exclusión. La disección virtual de fascículos, utilizando ROIs definidos manualmente, se ha convertido en el *gold standard* [64, 65, 66, 67] y se ha utilizado para validar nuevas técnicas de segmentación. Sin embargo, la segmentación manual es una tarea que puede consumir mucho tiempo y depende de la experticia del usuario. Además, la obtención de una medida de concordancia intra- e inter-usuario es necesaria para establecer un umbral apropiado de significación estadística [68].

En Catani et al. (2012) [66] se realizó una segmentación manual de fibras cortas utilizando ROIs esféricas. Los autores realizaron un mapeo de las conexiones cortas del lóbulo frontal, utilizando tractografía basada en deconvolución esférica [69]. La delineación manual de ROIs permitió segmentar fascículos bien definidos (ver Fig. 4.9), los que fueron validados con disección *post-mortem*. Se reportaron índices de lateralización volumétrica de los tractos obtenidos. Además, se discutió la influencia de las fibras cortas en el aprendizaje motor, fluencia verbal y memoria.

Se han desarrollado métodos que permiten definir las ROIs automáticamente [70, 71, 72, 73, 5]. Estos se han utilizado para obtener una mayor cantidad de fascículos que los



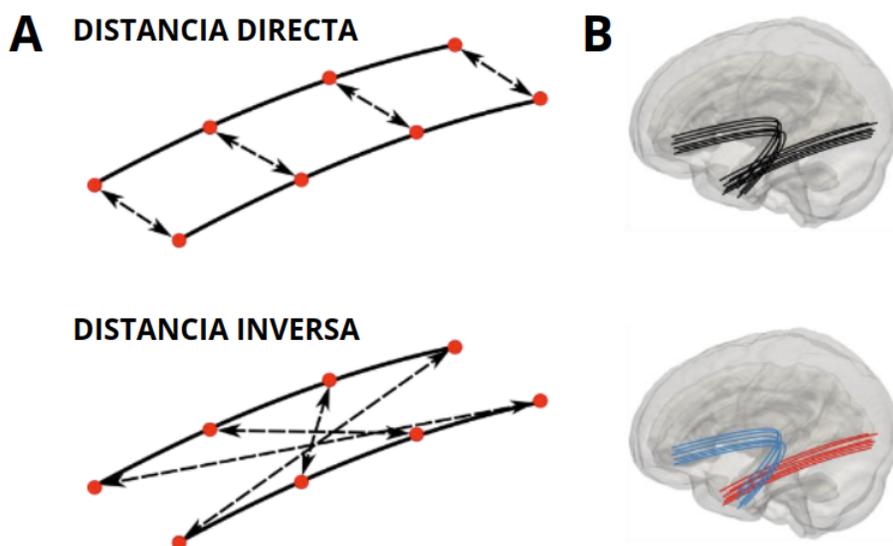
**Fig. 4.9:** Vista lateral izquierda de las fibras cortas fronto-parietal que conectan las circunvoluciones precentral y postcentral. La región en blanco corresponde al surco central. Letras **a-f** indican el nivel de los cortes axiales en el panel de la derecha. Imagen de [66].

métodos manuales. No obstante, se han utilizado ROIs que abarcan grandes regiones, e.g. circunvoluciones principales, dificultando una descripción detallada de los tractos. Por otro lado, estos métodos no consideran la forma de las fibras y la alta variabilidad cortical de los sujetos [74, 9]. Además, se segmenta una gran cantidad de fibras anatómicamente improbables que deben ser filtradas [9].

#### 4.3.2 Métodos basados en el clustering de fibras

Los métodos basados en el clustering agrupan fibras con trayectoria y posición similar, siendo las métricas basadas en la distancia Euclidiana entre puntos de fibras el criterio más utilizado para determinar esta similitud (ver Fig. 4.10) [75, 76, 77]. Otros trabajos han integrado la distribución espacial de las fibras en el clustering. Wasserman et al. (2010) [78] utilizaron procesos Gaussianos para manejar casos de solapamiento parcial entre fibras. Otro ejemplo es el trabajo de Wang et al. (2011) [79], que utilizó el número de trayecto-

rias que intersectan un vóxel en lugar de comparar distancias entre fibras.

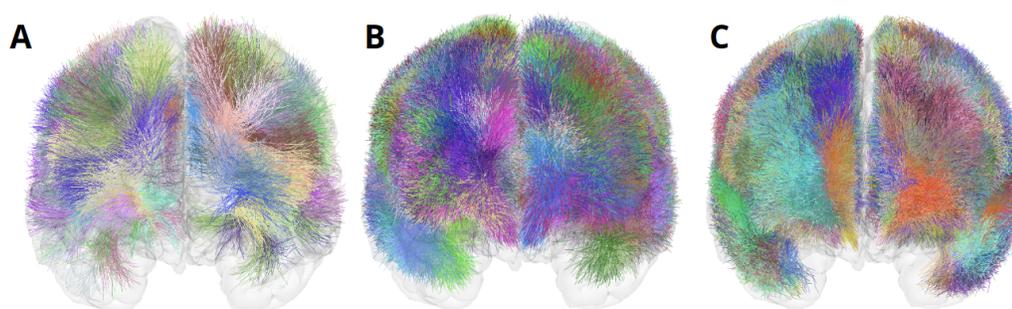


**Fig. 4.10:** En (A) se utiliza la distancia entre puntos de las fibras como medida de similitud. En (B) se muestra la asignación de clústeres de fibras similares. Imagen adaptada de [80].

Las estrategias basadas en el clustering de fibras se han utilizado ampliamente para crear atlas de los principales fascículos de DWM [3, 4, 21, 81]. Más recientemente, trabajos con metodologías especializadas para la SWM, han permitido la construcción de atlas con un gran número de fascículos cortos en todo el cerebro [19, 20, 21, 22]. Estos constituyen un paso importante en el entendimiento de las funciones cerebrales y permiten la identificación de conexiones cortas estables y reproducibles.

En Guevara et al. (2017) [19], se desarrolló un atlas de SWM compuesto por 50 fascículos del hemisferio izquierdo y 50 fascículos del hemisferio derecho (ver Fig. 4.11-A). Los autores combinaron la información de la anatomía cerebral con clustering intra- e inter-sujeto para obtener fascículos compactos y reproducibles. En Zhang et al. (2018) [21], los autores crearon un atlas de SWM multi-sujeto utilizando clustering espectral. El atlas está compuesto por 54 fascículos de DWM y 198 clústeres de SWM (ver Fig. 4.11-B), organizados en 16 categorías de acuerdo a las regiones cerebrales que conectan.

Uno de los atlas más recientes de SWM corresponde al desarrollado en Román et al. (2022) [22] (ver Fig. 4.11-C). El cual posee 525 fascículos cortos con una mayor cobertura cerebral que atlas anteriores. Los modelos de fascículos fueron construidos a partir de 100 sujetos sanos de la base de datos pública Proyecto del Conectoma Humano (del inglés *Human Connectome Project*, HCP) y tractografía probabilística basada en CSD. La metodología empleada utilizó clustering intra- e inter-sujeto, además de filtrado de las fibras por su largo y eliminación de fascículos de DWM conocidos.



**Fig. 4.11:** (A) Atlas propuesto en Guevara et al. (2017) [19] y compuesto de 50 fascículos cortos por hemisferio. (B) Atlas propuesto en Zhang et al. (2018) [21], el cual posee 198 clústeres de SWM por hemisferio. (C) Atlas propuesto en Román et al. (2022) [22], compuesto por 267 fascículos cortos en el hemisferio izquierdo y 258 fascículos cortos en el hemisferio derecho. Cada fascículo se muestra con un color diferente.

#### 4.3.3 Otro métodos de segmentación

Otros métodos de segmentación utilizan la información anatómica contenida en diferentes formatos para clasificar las fibras de nuevos tractogramas. Por ejemplo, Garyfallidis et al. (2018) [6] utilizaron fascículos segmentados manualmente para identificar fibras con forma y posición similar en sujetos nuevos, utilizando clustering de fibras y alineación entre fascículos. Utilizando otro enfoque, Wasserman et al. (2016) [5] propusieron un método innovador para realizar la segmentación de fascículos basándose en frases de texto

que describen las características espaciales de las fibras dentro del cerebro, basado en un atlas de ROIs.

Por otro lado, Wasserthal et al. [7] (2018) entrenaron una red neuronal convolucional utilizando los máximos de la fODF y fascículos de referencia. La red generó una máscara binaria para cada fascículo. Luego, se realizó la tractografía dentro de la máscara para delinear los fascículos de fibras con precisión. Estos métodos están diseñados para los principales fascículos DWM, obteniendo segmentaciones de alta calidad. Recientemente, se han desarrollado nuevos métodos de segmentación que consideran los fascículos de SWM de una forma parcial [8] y dedicada [18].

En Bertò et al. (2021) [8], se propone un clasificador lineal de fascículos. Los autores utilizaron fascículos segmentados por neuroanatomistas expertos para entrenar un modelo predictivo. Se obtuvieron segmentaciones de alta calidad, superando a la mayoría de los métodos actuales. No obstante, solo se consideraron cuatro fascículos cortos. Este método ve limitada su aplicación en una gran cantidad de fascículos cortos ya que necesita segmentaciones de expertos, las cuales son costosas en términos de tiempo.

Recientemente, se publicó Análisis de la Materia Blanca Superficial (del inglés *Superficial White Matter Analysis*, SupWMA) [18], el cual utiliza redes neuronales para segmentar clústeres de fibras cortas. El método realiza una clasificación preliminar de fibras en SWM y DWM, para luego clasificar las fibras de SWM en clústeres y *outliers*. Para entrenar el modelo de redes se utilizan outliers etiquetados por un neuroanatomista experto, por lo que la aplicación de esta metodología se ve limitada por las etiquetas disponibles. Además, los métodos basados en redes neuronales pueden tener sesgos [8] y se dificulta su interpretabilidad debido al efecto *black-box*, i.e. la falta de transparencia en la toma de decisiones del modelo [82].

Los métodos de segmentación basados en atlas etiquetan cada fibra del sujeto con el fascículo del atlas más cercano, proporcionando una manera simple pero eficaz de extraer

un gran número de fascículos en nuevos sujetos [83, 3, 4]. La segmentación automática desarrollada en Guevara et al. (2012) [4], utiliza la distancia Euclídea entre puntos correspondientes de las fibras del sujeto y fibras del atlas para realizar este etiquetado. Por lo tanto, es posible extraer un gran número de fascículos cortos utilizando nuevos atlas de SWM con una amplia cobertura cortical (por ejemplo, Román et al. (2022) [22]). Además, las optimizaciones paralelas del algoritmo de segmentación [32, 33] proporcionan un etiquetado rápido de los datos en tractogramas con millones de fibras. Sin embargo, debido a que el método se propuso originalmente para los principales fascículos DWM, los resultados no son óptimos cuando se aplica a la SWM.

A continuación, y debido a su relevancia en esta investigación, se describe con mayor detalle la metodología de segmentación automática propuesta en Guevara et al. (2012) [4] y luego optimizada en Labra et al. (2016) [32] y Vázquez et al. (2019) [33].

#### 4.3.3.1 Segmentación automática basada en atlas multi-sujeto

El método de segmentación automática [4, 32] etiqueta cada fibra del sujeto con el fascículo del atlas más cercano. Para etiquetar fibras, la distancia Euclídea Máxima penalizada por largo ( $D_{NE}$ ) entre la fibra del sujeto ( $S$ ) y la fibra del fascículo del atlas ( $A$ ) debe ser inferior a un umbral en *mm*. Primero, la distancia Euclídea Máxima ( $D_{ME}$ ) se calcula en la Ec. 4.3.1:

$$D_{ME}(S, A) = \min(\max_i \|s_i - a_i\|, \max_i \|s_i - a_{N-i}\|) \quad (4.3.1)$$

donde  $s_i$  y  $a_i$  son puntos correspondientes de las fibras  $S$  y  $A$ , respectivamente. Además,  $N$  corresponde al número de puntos de las fibras. Luego, el término de penalización por largo  $NT$  se calcula en la Ec. 4.3.2:

$$NT = \left( \frac{\text{abs}(l_S - l_A)}{\text{max}(l_S, l_A)} + 1 \right)^2 - 1 \quad (4.3.2)$$

donde  $l_S$  y  $l_A$  son el largo de la fibra del sujeto  $S$  y fibra del atlas  $A$ , respectivamente. Finalmente, la distancia  $D_{NE}$  es calculada utilizando la Ec. 4.3.3:

$$D_{NE}(S, A) = D_{ME}(S, A) + NT \quad (4.3.3)$$

Cada fibra del sujeto  $S$  es etiquetada con el fascículo  $j$  del atlas, si la distancia a la fibra  $A$  en el fascículo  $j$  es menor a un umbral definido  $th_j$  (Ec. 4.3.4).

$$D_{NE}(S, A) \leq th_j \quad (4.3.4)$$

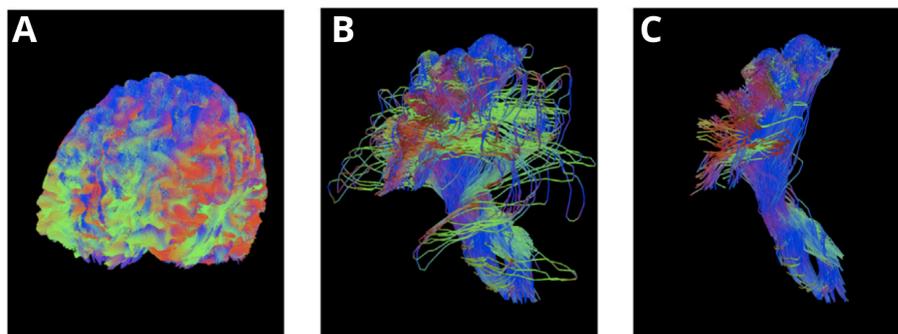
Los autores en [32, 33] realizaron optimizaciones paralelas al algoritmo de segmentación automática. Esto ha permitido una clasificación rápida de fascículos en tractografías con millones de fibras, sin tener que recurrir a una reducción de los datos mediante clustering.

Vázquez et al. (2019) [33] presenta la optimización paralela más reciente. Se optimizó la cantidad de memoria reservada, la complejidad espacial  $\mathcal{O}(NM)$  mejoró a  $\mathcal{O}(N + M)$ , donde  $N$  es el número de fibras en el sujeto y  $M$  es el número de fibras en el atlas. El nuevo algoritmo descarta fibras utilizando paralelismo sin problemas de colisión, usa de manera eficiente la memoria local de cada procesador e infiere la dirección de las fibras con la consiguiente disminución de operaciones a realizar.

Se logró una segmentación de 4 millones de fibras en 6 minutos, 2.34 veces más rápido que su versión predecesora. Como resultado, se logró un algoritmo que permite cargar y segmentar cantidades masivas de datos de tractografía en pocos minutos. Sin embargo, los autores en Román et al. (2017) [20] indican que el método de segmentación podría adaptarse para una mejor identificación de los fascículos cortos.

#### 4.4 Filtrado de fascículos segmentados

Tras la segmentación de fascículos, la aplicación de un proceso de filtrado es una etapa opcional para eliminar fibras ruidosas que pueden alterar análisis posteriores (ver Fig. 4.12). En general, las fibras ruidosas corresponden a aquellas aisladas del resto del fascículo y con pocas fibras similares a lo largo de su trayectoria. Se ha sugerido previamente que estas fibras aisladas son conexiones falsas generadas dentro de los límites superpuestos de dos fascículos genuinos y cercanos [27]. Debido a la estrecha interfaz entre dos fascículos de fibras, solo se reconstruye un número limitado de fibras en el límite de superposición. Además, las perturbaciones alrededor de la interfaz de dos fascículos genuinos y el error acumulativo de la tractografía son causas de vías de propagación ruidosas.

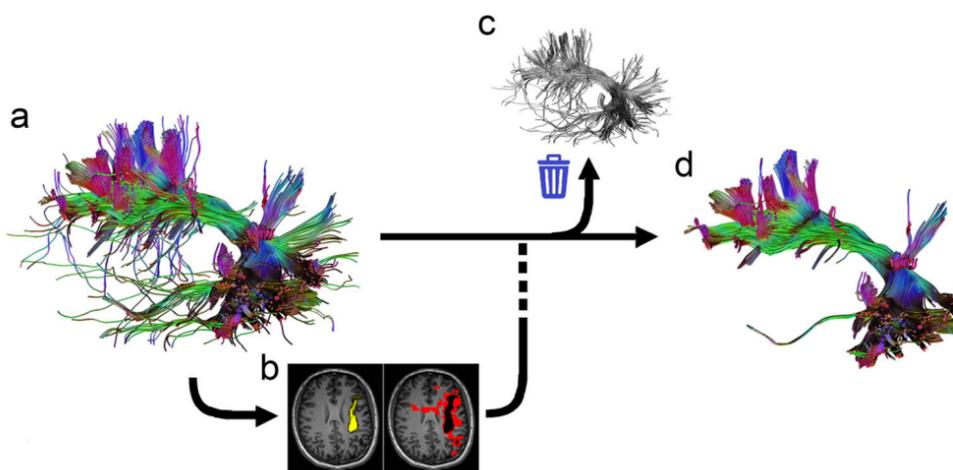


**Fig. 4.12:** (A) Tractografía probabilística. (B) Segmentación de un fascículo de DWM utilizando los resultados de la tractografía probabilística. (C) Filtrado de fibras ruidosas del fascículo. Imagen adaptada de [7]

Las limitaciones de la tractografía son bien conocidas, incluyendo problemas como el efecto de volumen parcial y las ambigüedades generadas por las múltiples configuraciones de las fibras [2]. Además, la naturaleza mal planteada de la tractografía implica que un vóxel ambiguo es suficiente para perturbar la reconstrucción de los fascículos de fibras [23]. En consecuencia, es un problema común que los algoritmos de segmentación también

etiqueten fibras espurias.

Para eliminar las fibras ruidosas, algunos trabajos han utilizado mapas de probabilidad de los fascículos creados a partir de una población de sujetos [24, 25, 84, 85]. Lo que permite descartar fibras intersectando vóxeles con baja probabilidad de conexión. En Yeh et al. (2018) [27], se creó un mapa de densidad de fascículos contando el número de fibras que intersecta cada vóxel. Luego, se identificaron y eliminaron las fibras que proporcionaban vóxeles con una sola intersección (ver Fig. 4.13).



**Fig. 4.13:** Ejemplo de filtrado en el fascículo arqueado del método propuesto en [27]. En (A) se muestra el fascículo de entrada, en (B) se muestran vóxeles con una alta densidad de fibras (amarillo) y con una baja densidad de fibras (rojo). Las fibras que intersectan vóxeles en zonas de baja densidad son eliminadas, como se muestra en (C). En (D) se muestra el fascículo filtrado. Imagen de [27].

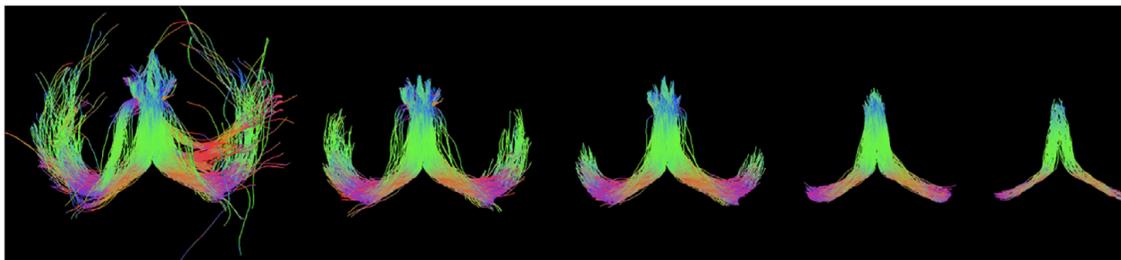
La distancia entre los puntos 3D de las fibras también se ha utilizado para filtrar fascículos. Por ejemplo, Yeatman et al. (2012) [24] eliminó las fibras con una alta desviación del centro del fascículo utilizando la distancia de Mahalanobis. Jordan et al. (2017) [28] propuso un método basado en la suma de las distancias entre fibras para derivar un índice

de atipicidad, denominado Índice de Confianza del Clúster (del inglés *Cluster Confidence Index*, CCI). Las fibras con valores de CCI bajo fueron descartadas. Además, el clustering de fibras se ha utilizado para eliminar fibras espurias de fascículos [31, 7, 17].

Por otro lado, pueden aplicarse secuencialmente dos o más técnicas de filtrado para obtener segmentaciones de alta calidad. En Wasserthal et al. (2018) [7] se utilizó el algoritmo de clustering *QuickBundles* [77] para eliminar clústeres conteniendo pocas fibras, seguido de un descarte de las fibras atravesando vóxeles con baja densidad fibras.

Recientemente, se han propuesto nuevos métodos de filtrado basados en diferentes conceptos. Aydogan et al. (2015) [26] utilizaron imágenes de densidad de fascículos para realizar un análisis topológico, lo que permitió eliminar fibras con giros anatómicamente improbables. Wang et al. (2018) [29] desarrollaron el primer modelo matemático de la regularidad topográfica del cerebro, es decir, las conexiones entre regiones cerebrales que preservan la relación espacial entre neuronas. El modelo se aplicó para filtrar fibras ruidosas de fascículos topográficamente regulares, como las fibras motoras callosas, el tracto corticoespinal y las fibras de radiación óptica en la vía visual. Xia et al. (2020) [30] utilizaron fascículos correspondientes en una población para identificar fibras ruidosas a nivel individual. Los autores introdujeron una medida de consistencia para detectar los puntos de las fibras no congruentes con la morfología del fascículo. Luego, se aplicó un algoritmo de *pruning* para eliminar los puntos ruidosos y obtener fascículos de mejor calidad. Además, el filtrado se aplicó con éxito al fórnix, locus coeruleus y tracto corticoespinal (ver Fig. 4.14).

Un elemento común a todos los métodos de filtrado de fascículos es su aplicación a los principales tractos de DWM, siendo su eficacia en la SWM desconocida. Más recientemente, Schilling et al. (2023) [17] estudió los cambios en la SWM según el envejecimiento cognitivo normal. Para eliminar las fibras ruidosas de los fascículos, se aplicó un algoritmo jerárquico de *QuickBundles* [86]. La tarea de filtrado se vuelve más compleja si se tiene



**Fig. 4.14:** Ejemplo del filtrado del fórnix utilizando el método de *pruning* descrito en Xia et al. (2020) [30]. A la izquierda se muestra el fascículo de entrada y hacia la derecha se ilustra el fascículo filtrado con distintos parámetros del método. Imagen de [30].

en cuenta que la tractografía probabilística es necesaria para una reconstrucción adecuada de los fascículos cortos, lo que también genera una alta proporción de fibras espurias [9].

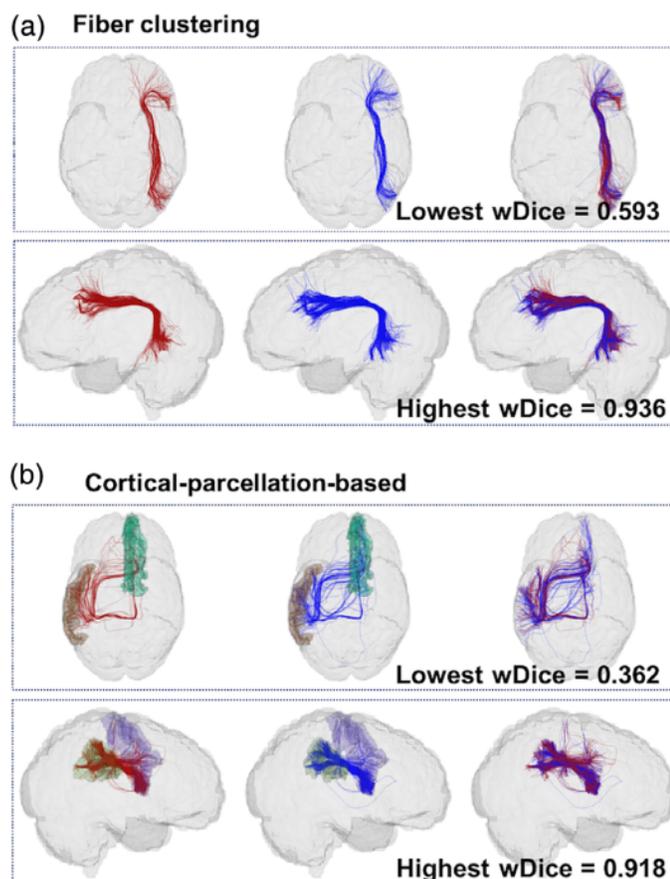
#### 4.5 Evaluación de la segmentación de fascículos

Debido a la falta de un *ground-truth*, la extracción manual de fascículos se considera el *gold-standard* para validar métodos de segmentación [2]. Sin embargo, la segmentación manual depende de la experticia del usuario, posee una baja reproducibilidad y alto costo temporal [9].

Otra opción, es estudiar la calidad de la segmentación en términos test-retest, es decir, evaluar si el fascículo puede ser reproducido en el mismo individuo utilizando una adquisición repetida [36, 37, 38]. Los autores en Zhang et al. (2019) [36] evaluaron la reproducibilidad test-retest de dos métodos de segmentación de la WM, estos son: clustering de fibras y parcelación cortical. Se reportaron índices de reproducibilidad geométricos y de difusión, e.g. Dice ponderado por el número de fibras (del inglés *weighted Dice score*, wDice) y diferencia relativa de anisotropía fraccional. Los resultados indicaron una mayor reproducibilidad del método de clústering (ver Fig. 4.15). Además, los autores mencionan que la reproducibilidad test-retest se considera un buen indicador de la fiabilidad de la

subdivisión de la WM, para posibles aplicaciones clínicas. Por ejemplo, neurocirugía y neurología [87].

Los índices de reproducibilidad test-retest pueden empeorar debido a fibras ruidosas [36, 68], por lo tanto, presentan una buena estrategia para evaluar la calidad de un método de segmentación automático.



**Fig. 4.15:** Fascículos test (rojo) y retest (azul) de un sujeto. **(A)** Fascículos de fibras test-retest correspondientes, con la menor y mayor puntuación de wDice para el método de clustering. **(B)** Fascículos con la menor y mayor puntuación de wDice para el método de parcelación cortical. Imagen de [36]

#### 4.5.1 Bases de datos test-retest

Existen múltiples bases de datos públicas con adquisiciones test-retest de dMRI. Por ejemplo, Intercambio de Imágenes de Trastorno del Espectro Autista II (del inglés *Autism Brain Imaging Data Exchange II*, ABIDE-II) [88], Iniciativa de Marcadores de Progresión del Parkinson (del inglés *Parkinson's Progression Markers Initiative*, PPMI) [89] y HCP [90]. Las bases de datos ABIDE-II y PPMI poseen sujetos sanos y patológicos, en cambio, la base de datos HCP solo posee sujetos sanos y es de mayor calidad.

La base de datos HCP [90], correspondiente a la publicación de 1200 sujetos sanos (1200 Subject data release<sup>1</sup>), contiene datos de Imágenes de Resonancia Magnética (del inglés *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) adquiridos en un escáner Siemens Skyra de 3T con protocolos personalizados. Se encuentran disponibles 44 sujetos con adquisiciones retest, es decir, los sujetos fueron escaneados una segunda vez con los mismos protocolos.

### 4.6 Índices de reproducibilidad test-retest entre fascículos

Para cuantificar la similitud entre dos fascículos correspondientes de adquisiciones test y retest, se pueden utilizar distintos índices, ampliamente utilizados en la literatura. Entre ellos se destacan: Similitud Volumétrica Dice, Distancia Mínima Media y Distancia Media. Los que se describen a continuación.

*Similitud Volumétrica Dice:* La Similitud Volumétrica Dice [8] cuantifica la similitud de volumen total de dos imágenes binarias de fascículos. El Coeficiente de Dice (del inglés *Dice Score Coefficient*, DSC) para dos máscaras de fascículos  $M_1$  y  $M_2$  se define en la Ec.

4.6.1:

$$DSC(M_1, M_2) = \frac{2 \times |v(M_1) \cap v(M_2)|}{|v(M_1)| + |v(M_2)|} \quad (4.6.1)$$

donde,  $|v(\cdot)|$  es el número de vóxeles en la máscara del fascículo. Un DSC de 1 indica un

<sup>1</sup><https://www.humanconnectome.org/study/hcp-young-adult/document/1200-subjects-data-release>

solapamiento perfecto, mientras que un DSC de 0 indica que las máscaras de fascículos no se solapan.

*Distancia Mínima Media:* La Distancia Mínima Media (del inglés *Average Minimum Distance*, AMD) cuantifica la distancia promedio de desacuerdo entre dos fascículos. En Schilling et al. (2021) [37] se calculó la AMD a nivel de vóxel, sin embargo, también es posible calcularla a nivel de streamline para considerar la geometría de las fibras. Dados dos fascículos  $B_1 = [f_1^1, \dots, f_{N_1}^1]$  con  $N_1$  fibras y  $B_2 = [f_1^2, \dots, f_{N_2}^2]$  con  $N_2$  fibras, el término  $D_1$  se refiere a calcular la distancia mínima  $D_{ME}$  de cada fibra en  $B_1$  a todas las fibras en  $B_2$  y calcular la media de estas distancias (Ec. 4.6.2):

$$D_1 = \frac{1}{N_1} \sum_{i=1}^{N_1} \min_j D_{ME}(f_i^1, f_j^2) \quad (4.6.2)$$

Asimismo, el término  $D_2$  se refiere a calcular la distancia  $D_{ME}$  mínima de cada fibra en  $B_2$  a todas las fibras en  $B_1$  y calcular la media de estas distancias (Ec. 4.6.3):

$$D_2 = \frac{1}{N_2} \sum_{j=1}^{N_2} \min_i D_{ME}(f_j^2, f_i^1) \quad (4.6.3)$$

Finalmente, la AMD se calcula en la Ec. 4.6.4:

$$AMD(B_1, B_2) = (D_1 + D_2)/2 \quad (4.6.4)$$

Este valor indica la distancia de disimilitud (en *mm*) cuando las fibras de dos fascículos tienen geometrías diferentes.

*Distancia Media:* La Distancia Media (del inglés *Average Distance*, AD) [4] cuantifica la proximidad espacial de dos fibras cualesquiera de dos fascículos (en *mm*), y se describe a continuación. Dados dos fascículos,  $B_1 = [f_1^1, \dots, f_{N_1}^1]$  con  $N_1$  fibras y  $B_2 = [f_1^2, \dots, f_{N_2}^2]$

con  $N_2$  fibras, la AD de  $B_1$  y  $B_2$  se define en la Ec. 4.6.5:

$$AD(B_1, B_2) = \frac{1}{N_1 \times N_2} \sum_{i=1}^{N_1} \sum_{j=1}^{N_2} D_{ME}(f_i^1, f_j^2) \quad (4.6.5)$$

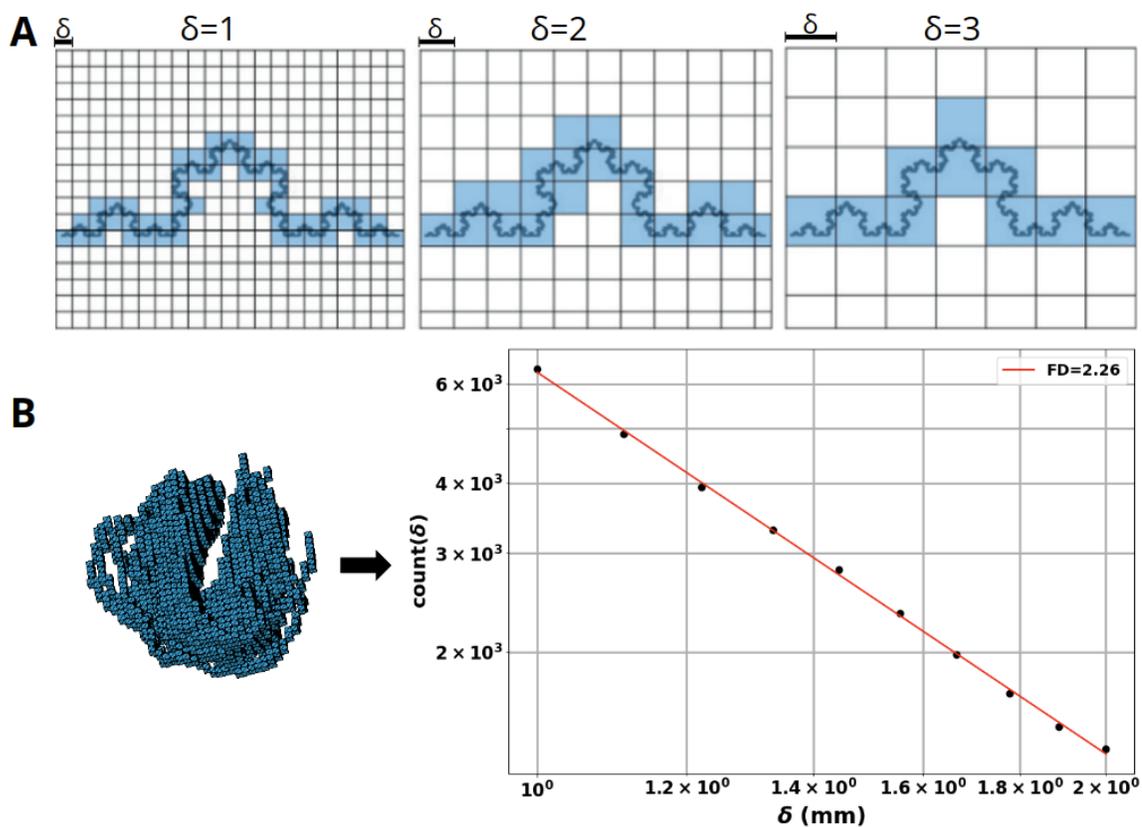
Un AD bajo indica que las fibras de  $B_1$  y  $B_2$  están próximas entre sí, mientras que un AD alto indica que las fibras podrían estar más dispersas en el espacio 3D.

#### 4.6.1 Dimensión Fractal

La Dimensión Fractal (del inglés *Fractal Dimensión*, FD) [8] indica el grado de irregularidad de una forma 2D o 3D y no posee unidad de medida. Se puede calcular la FD de la máscara binaria de un fascículo utilizando la *Dimensión de Recuento de Cajas* [8] (disponible en [https://github.com/FBK-NILab/fractal\\_dimension](https://github.com/FBK-NILab/fractal_dimension)). La Dimensión de Recuento de Cajas cubre una forma con cajas de tamaño  $\delta$  y cuantifica cómo el número de cajas varía a medida que  $\delta$  cambia, en escala logarítmica doble. Luego, dada la máscara binaria  $M$  de un fascículo, la FD se calcula en la Ec. 4.6.6:

$$FD_{box}(M) = - \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\log \text{count}(\delta)}{\log(\delta)} \quad (4.6.6)$$

donde  $\text{count}(\delta)$  es el número de cajas necesarias para cubrir la máscara. Un FD alto indica que los fascículos son lisos y redondeados, mientras que un FD bajo significa que los fascículos son arrugados e irregulares [8]. La FD se calcula sobre la máscara binaria de un fascículo individual, sin embargo, en esta tesis se propone cuantificar la FD promedio entre dos fascículos test-retest correspondientes para obtener un índice de regularidad promedio entre fascículos (descrito en la sección 7.6). En Bertò et al. (2021) [8] se calculó la FD de fascículos segmentados, obteniendo valores entre 1.7 y 2.5. Véase la Fig. 4.16 para una ilustración de la Dimensión del Recuento de Cajas en formas 2D y 3D.



**Fig. 4.16:** Ejemplo de la Dimensión de Recuento de Cajas para estimar la FD. (A) Ejemplo 2D, donde se cubre una forma con cajas de tamaño  $\delta$  y se cuenta el número de cajas requeridos para cubrir la forma. (B) Ejemplo utilizando la máscara binaria de un fascículo. Se muestra el gráfico de  $\text{count}(\delta)$  v/s  $\delta$ , en escala logarítmica. La FD corresponde a la pendiente de la recta. Figura (A) adaptada de [91]. Figura (B) elaboración propia.

## 4.7 **Discusión**

La técnica de dMRI y los algoritmos de tractografía han permitido la reconstrucción de los principales tractos de la WM. Además, los avances tecnológicos y metodológicos han impulsado el estudio de la SWM en los últimos años. Sin embargo, las herramientas desarrolladas para los fascículos de DWM se continúan aplicando en los fascículos cortos, por ejemplo, en la segmentación y filtrado de fascículos. Debido a la mayor complejidad de las fibras cortas, es necesario un estudio más detallado del impacto de dichos algoritmos en la identificación de la SWM.

## **5 Hipótesis, objetivos y limitaciones**

### **5.1 Hipótesis**

*Es posible mejorar la segmentación de los fascículos de fibras cortas de asociación segmentados basada en un atlas multi-sujeto, aplicando un post-procesamiento que filtre fibras atípicas y aquellas en regiones de baja densidad de conexión, evaluado sobre una base de datos test-retest.*

### **5.2 Objetivo General**

Mejorar la segmentación de fibras cortas de asociación basada en un atlas multi-sujeto, utilizando filtros que consideren la forma y geometría de las fibras para descartar fibras atípicas, logrando de esta forma un método más robusto al ruido, evaluado sobre una base de datos test-retest.

#### **5.2.1 Objetivos Específicos**

1. Diseñar e implementar algoritmos para filtrar fascículos de fibras cortas basados en distintas métricas, tales como la distancia entre fibras y la geometría del fascículo.
2. Generar una categorización de los fascículos de fibras cortas de un atlas multi-sujeto basado en características comunes, para evaluar el impacto de los distintos filtros.
3. Comparar los resultados obtenidos con la segmentación de fascículos original basada en atlas multi-sujeto y la segmentación post-procesada con los filtros propuestos utilizando una base de datos test-retest.
4. Proponer el mejor filtro y sus parámetros de configuración para las distintas categorías de fascículos, que obtengan la mejor segmentación.

### 5.3 Alcances y limitaciones

Se utilizó el atlas de SWM propuesto en Román et al. [22] (2022), compuesto por 525 fascículos cortos en todo el cerebro. Se utilizaron 44 sujetos sanos de la base de datos HCP [45] con adquisición test-retest para evaluar la calidad de los fascículos filtrados. Se utilizaron 44 sujetos de la base de datos ABIDE-II [88] (22 control, 22 Trastorno del Espectro Autista) para evaluar la detección de alteraciones en índices microestructurales basados en dMRI.

Se utilizó solo tractografías probabilísticas calculadas con el software MRtrix [57]. Se utilizó la última versión del algoritmo segmentación automática propuesto en Vázquez et al. (2019) [33].

### 5.4 Estructura de la tesis

1. Capítulo 1: Introducción. En esta sección se presenta una visión general de la tesis, del problema a abordar y de las soluciones propuestas.
2. Capítulo 2: Revisión bibliográfica. Se proporciona una revisión de los conceptos claves para la comprensión de la presente tesis, utilizando literatura académica y científica.
3. Capítulo 3: Se presenta la hipótesis, objetivos, limitaciones y estructura de la tesis.
4. Capítulo 4: Metodología general. Se resume la metodología empleada y se proporcionan esquemas ilustrativos que facilitan la lectura de la tesis.
5. Capítulo 5: Materiales y métodos. Se describen los materiales utilizados y cada etapa de la metodología.
6. Capítulo 6: Resultados. Se presentan los principales resultados de la tesis.
7. Capítulo 7: Discusiones y conclusiones. En este capítulo se discuten los resultados, se establecen las conclusiones y se sugieren posibles trabajos futuros.

## **6 Metodología general**

La metodología general utilizada en la presente tesis se resume en la Fig. 6.1 e incluye las siguientes etapas: (i) preprocesamiento de sujetos de la base de datos HCP, (ii) procesamiento del atlas de fibras cortas y (iii) segmentación mejorada de fascículos cortos en la base de datos HCP. Adicionalmente, se aplicó la segmentación mejorada de fascículos cortos en la base de datos clínica y de menor calidad ABIDE-II (ver Fig. 6.2).

### **6.1 Preprocesamiento de la base de datos HCP**

Se utilizaron 44 sujetos con dos adquisiciones dMRI de la base de datos de alta calidad HCP [92]. La primera adquisición se denomina test y la segunda retest. Se utilizó tractografía probabilística para calcular tractogramas de test y retest para cada sujeto. Posteriormente, cada tractograma se transformó al espacio MNI y se aplicó un método de segmentación automática basado en un atlas de SWM [33]. Para esto, se utilizó un nuevo atlas de fascículos cortos [22], el cual posee una amplia cobertura cortical (ver Fig. 6.1-A).

### **6.2 Procesamiento del atlas**

Esta etapa tiene como objetivo obtener las formas más representativas de los fascículos del atlas de SWM (ver Fig. 6.1-B). Primero, se presenta un método para el cálculo de un centroide adecuado para los fascículos del atlas, que considera la longitud, forma y posición de las fibras (descrito en la sección 7.3.3). Luego, se aplicó un clustering jerárquico sobre los centroides para agruparlos por forma. Posteriormente, se agruparon los fascículos del atlas transfiriendo la etiqueta de su centroide correspondiente. Finalmente, se seleccionaron fascículos con forma representativa para evaluar el rendimiento de los filtros de fascículos.

### 6.3 Segmentación mejorada de fascículos cortos en la base de datos HCP

Para mejorar la calidad de los fascículos segmentados, se diseñaron e implementaron cuatro filtros de fascículos para eliminar fibras ruidosas (descritos con más detalle en la sección 7.5). Primero, la base de datos HCP se dividió en dos grupos de sujetos elegidos al azar. El primer grupo, denominado *conjunto de entrenamiento*, consta de 28 sujetos. En este conjunto se realizó un ajuste de parámetros para cada filtro y cada forma representativa identificada. El segundo grupo, denominado *conjunto de validación*, consta de 16 sujetos. Este conjunto se utilizó para evaluar el mejor filtro de fascículo utilizando todos los fascículos del atlas (ver Figura 6.1-C).

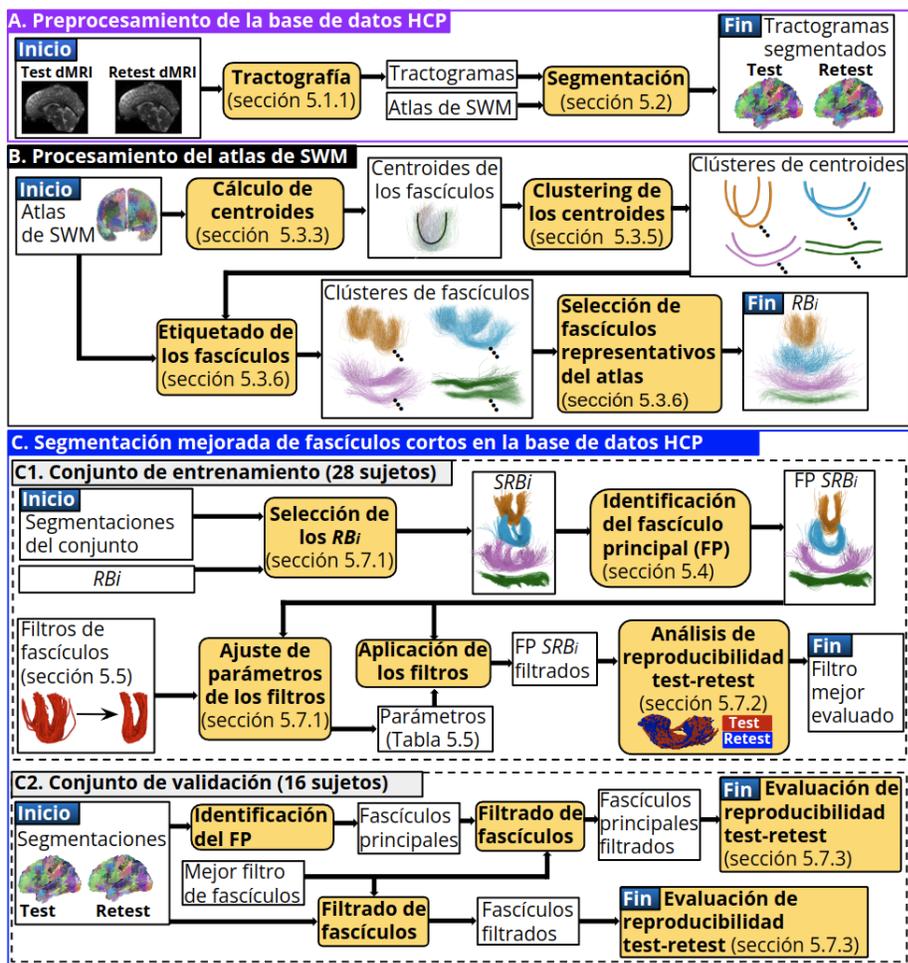
A continuación, describimos brevemente el procesamiento del conjunto de entrenamiento (ver Figura 6.1-C1). Se utilizó un subconjunto de cuatro fascículos segmentados, seleccionados según los fascículos del atlas con forma representativa. Luego, se aplicó la identificación del fascículo principal, lo que elimina las fibras segmentadas cuya forma difiere de la forma general del fascículo. Posteriormente, se realizó un ajuste de parámetros para cada filtro y cada forma de fascículo. Finalmente, se realizó un análisis de reproducibilidad test-retest, que implica el cálculo de índices que cuantifican la similitud entre los fascículos test-retest correspondientes (los índices se describen en la sección 7.6). El mejor filtro de fascículos se determinó como el que obtuvo la mejor mejora en los índices de reproducibilidad test-retest.

El conjunto de validación se utilizó para evaluar los índices de reproducibilidad test-retest utilizando todos los fascículos del atlas (ver Figura 6.1-C2). Las dos ideas fundamentales para procesar este grupo de sujetos son: los fascículos del atlas se agruparon por forma en la etapa de procesamiento del atlas y el ajuste de parámetros de los filtros permitió obtener parámetros adecuados según la forma del fascículo. Por lo tanto, los parámetros del mejor filtro se establecieron de acuerdo con la forma del fascículo. Luego, se realizó una evaluación de reproducibilidad test-retest en fascículos con y sin identificación

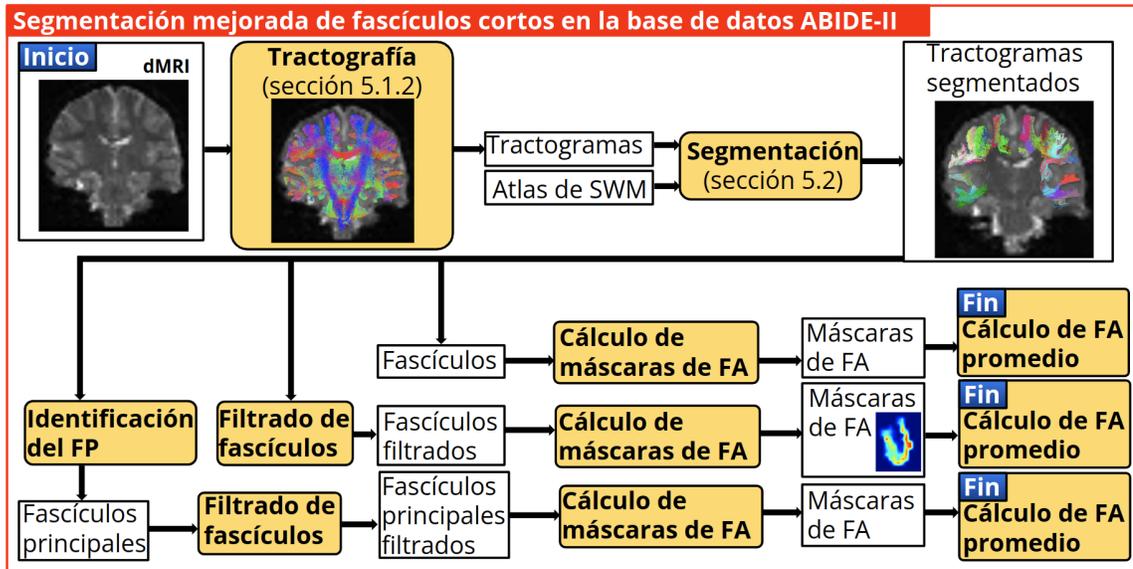
del fascículo principal, y procesados con el mejor filtro.

#### **6.4 Segmentación mejorada de fascículos cortos aplicada en ABIDE-II**

Se utilizaron 44 sujetos de la base de datos ABIDE-II [88] (22 control, 22 Trastorno del Espectro Autista (TEA)). Para cada sujeto, se calculó tractografía probabilística. Posteriormente, los tractogramas se transformaron al espacio MNI y se aplicó la segmentación mejorada de fascículos cortos. Finalmente, para cada fascículo, se calculó una máscara de FA y se obtuvo un valor promedio de FA. Luego, se utilizó una *prueba t independiente* para evaluar la diferencia estadística entre los valores de FA promedio de los sujetos control y los sujetos con TEA (ver Fig. 6.2). Se comparó el número de fascículos significativos encontrados con la segmentación sin filtrado y sin identificación del fascículo principal. También, se presentan los resultados para la MD y RD (ver sección A.1 para una definición de cada índice).



**Fig. 6.1:** Resumen de la metodología, que consta de tres etapas: (i) *Preprocesamiento de la base de datos HCP*, en la que se calculan tractografías probabilísticas test-retest y se aplica un método de segmentación basado en atlas para identificar fascículos cortos en los tractogramas. (ii) *Procesamiento del atlas de SWM*, en la que se calcula un centroide adecuado para cada fascículo del atlas y se identifican fascículos con forma representativa. (iii) *Segmentación mejorada de fascículos cortos en la base de datos HCP*. En el conjunto de entrenamiento realizamos un ajuste de parámetros para cada filtro de fascículos y para cada fascículo con forma representativa identificada. Determinamos el filtro mejor evaluado, basado en índices de reproducibilidad test-retest. El rendimiento del mejor filtro se evaluó en el conjunto de validación considerando todos los fascículos del atlas.



**Fig. 6.2:** Aplicación de la segmentación mejorada de fascículos cortos en la base de datos clínica y de menor calidad ABIDE-II. Se utilizó la identificación del fascículo principal y el mejor filtro de fascículos para remover fibras espurias. Luego, se calcularon máscaras de FA de fascículos para evaluar las diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos de control y los sujetos con TEA. Finalmente, se comparó el número de fascículos con diferencias significativas en la FA, encontrados mediante la segmentación mejorada y sin procesamiento.

## 7 Materiales y métodos

En este capítulo se describen las características de la base de datos y software para el desarrollo de esta tesis. Además, se detallan los filtros de fascículos y la estrategia para mejorar la segmentación automática basada en atlas multi-sujeto.

### 7.1 Datos dMRI y de tractografía

#### 7.1.1 Base de datos HCP

Se utilizaron 44 sujetos (13 hombres, 31 mujeres; de 22-35 años de edad) con adquisición retest de la base de datos HCP [45]. Los datos contienen dos secuencias de datos dMRI multi-shell para cada sujeto (intervalo test-retest:  $4.6 \pm 2$  meses). Los datos dMRI se recogieron con tres *b-values* (1000, 2000, 3000  $s/mm^2$  un total de 270 direcciones) y con un vóxel isotrópico de 1.25  $mm$ . Los datos fueron pre-procesados por el HCP [93], donde se aplicaron correcciones de distorsión de la imagen de difusión [94, 95].

Se calculó tractografía probabilística en todo el cerebro, basada en CSD [52] (ver sección 4.2.2) y reconstrucción iFOD2 (ver sección A.2) utilizando el software MRtrix (<https://www.mrtrix.org/>) [57]. Para cada sujeto, se calcularon tractografías para las dos adquisiciones test-retest con los siguientes parámetros: tamaño de paso = 0.625  $mm$ , umbral angular =  $90^\circ$ , longitud máxima = 250  $mm$ , longitud mínima = 30  $mm$  y umbral de amplitud de FOD = 0.06. Para cada adquisición, se utilizó la Tractografía con Restricciones Anatómicas (del inglés *Anatomically-Constrained Tractography*, ACT) [96] para calcular 30 millones de fibras. Luego, se aplicó el Filtrado de Tractogramas Basado en Deconvolución Esférica (del inglés *Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms*, SIFT) [97], conservando el 10% de las fibras. Los tractogramas finales poseen 3 millones de fibras, los que fueron transformados al espacio MNI utilizando la transformación no lineal proporcionada por el HCP. Además, cada fibra fue remuestreada con 21

puntos equidistantes para su posterior análisis [4].

### 7.1.2 Base de datos ABIDE-II

Se utilizaron 44 sujetos con adquisición T1 y dMRI de la base de datos ABIDE-II [88]. Los sujetos fueron seleccionados del Centro Médico Langone de la New York University y consta de 22 controles sanos (21 hombres, 1 mujer;  $9.8 \pm 3.6$  años) y 22 con TEA (21 hombres, 1 mujer;  $9.8 \pm 5.6$  años). Los datos de dMRI se adquirieron en un equipo SIEMENS MAGNETOM Allegra syngo MR 2004A ( $b\text{-value} = 1000 \text{ s/mm}^2$  y 64 direcciones) con un vóxel isotrópico de  $3 \text{ mm}$ . Además, se dispone de imágenes ponderadas en T1 con un tamaño de vóxel de  $1.3 \times 1.0 \times 1.3 \text{ mm}$ . Cada dMRI se preprocesó utilizando el software MRtrix [57], incluyendo la eliminación de ruido y corrección de movimiento y distorsión. Se calculó tractografía probabilística de todo el cerebro basada en CSD [52] (ver sección 4.2.2) y reconstrucción iFOD2 (ver sección A.2), utilizando MRtrix. Para cada sujeto, se calcularon tractografías con los siguientes parámetros: tamaño de paso =  $1.5 \text{ mm}$ , umbral angular =  $90^\circ$ , longitud máxima =  $250 \text{ mm}$ , longitud mínima =  $30 \text{ mm}$  y umbral de amplitud de FOD = 0.06. Se utilizó ACT [96] para calcular 30 millones de fibras. Luego, se aplicó el filtrado SIFT [97], conservando el 10 % de las fibras. Los tractogramas finales de 3 millones de fibras se transformaron al espacio MNI. Para esto, las imágenes T1 y dMRI se coregistraron utilizando el software FSL [98]. Luego, las imágenes T1 se normalizaron al espacio MNI. Finalmente, los tractogramas se transformaron al espacio MNI y se remuestrearon con 21 puntos equidistantes para su posterior análisis.

## 7.2 Método de segmentación automático y atlas de SWM usados

Se utilizó la última versión del algoritmo de segmentación basada en atlas multi-sujeto descrito en la sección 4.3.3.1. La versión de Vázquez et al. (2019) [33] se implementó para explotar el paralelismo a nivel de hebras en múltiples CPU y utilizar la memoria

local de cada procesador, proporcionando una segmentación rápida en conjuntos de datos de tractografía con millones de fibras.

Se utilizó un nuevo atlas multi-sujeto de SWM propuesto en Román et al. (2022) [22], construido a partir de 100 sujetos sanos de la base de datos HCP y tractografía probabilística. El atlas se creó utilizando un método automático basado en el clustering intra- e inter-sujeto, lo que permitió obtener 525 fascículos cortos y una gran cobertura cortical en todo el cerebro. Los umbrales de segmentación se calcularon teniendo en cuenta la longitud promedio de las fibras que componen el fascículo del atlas y un mapeo lineal (umbrales entre 6 y 8  $mm$ ).

### 7.3 Procesamiento del atlas

En esta sección se presenta la metodología implementada para obtener fascículos del atlas con forma representativa, incluyendo: alineación entre dos fibras, medida de distancia entre fibras  $D_{SHAPE}$ , cálculo de los centroides, clustering jerárquico sobre los centroides y selección fascículos con forma representativa.

#### 7.3.1 Alineación entre dos fibras

Para detectar de mejor manera las diferencias de forma entre dos fibras, se realizó una alineación basada en su punto central. Dadas dos fibras  $A$  y  $B$ , la alineación consta de dos pasos. En primer lugar, se centran ambas fibras utilizando su punto central. Esto se realiza por separado para cada fibra restando las coordenadas del punto central a las coordenadas de cada punto de la fibra. Así, las fibras centradas tienen un punto central con coordenadas  $(x,y,z)$  iguales a  $(0,0,0)$ . Después de centrar las fibras  $A$  y  $B$ , estas se denotan  $A_c$  y  $B_c$ , respectivamente (véase la Fig. 7.1-A).

En segundo lugar, se aplica una rotación óptima a la fibra  $B_c$  de modo que su geometría se superponga al máximo con la fibra  $A_c$  (véase la Fig. 7.1-B). Para calcular los valores

óptimos de rotación, se utilizó el registro entre fibras del método *Streamline-based Linear Registration* [99]. Este método de registro realiza una superposición entre un conjunto estático y móvil de fibras. Para ello, aplica una transformación lineal al conjunto móvil de fibras, de forma que una función de coste sea mínima por medio del optimizador L-BFGS-B [100]. Es posible aplicar un registro rígido o afín, sin embargo, en esta tesis sólo se calcularon los valores óptimos de rotación ya que las fibras están centradas por su punto central y no necesitan de una traslación. Después de aplicar la rotación óptima a la fibra  $B_c$ , esta se denota  $B_{cr}$  (centrada y rotada). Por último, se llama la aplicación de ambos pasos *alineación de la fibra B a la fibra A*, debido a que la rotación se aplica a la fibra  $B_c$ .

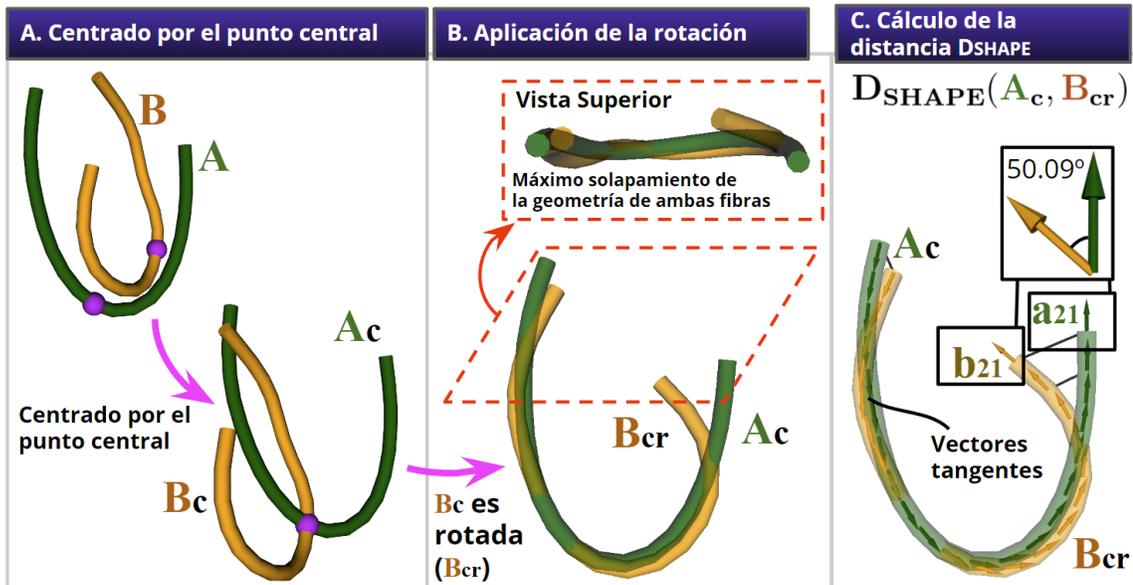
### 7.3.2 Medida de la distancia entre fibras $D_{SHAPE}$

Dadas dos fibras alineadas, es posible cuantificar la similitud entre sus formas mediante la distancia entre sus puntos. La distancia  $D_{ME}$  se ha utilizado con éxito para estudiar las fibras cortas [19, 22]. Sin embargo, esta métrica sólo proporciona una distancia máxima entre dos fibras, lo que dificulta la identificación de diferencias sutiles entre sus trayectorias.

Se propone una nueva medida de distancia entre fibras basada en la distancia  $D_{ME}$ , denominada  $D_{SHAPE}$ , y que penaliza la máxima apertura angular entre sus trayectorias (véase la Fig. 7.1-C). Dadas dos fibras alineadas  $A_c$  y  $B_{cr}$ , la distancia  $D_{SHAPE}$  se calcula de la siguiente manera. Primero, para cada fibra, se calcula un vector 3D tangente en cada punto de la fibra empleando diferencias finitas. Luego, se calcula el término  $f_{SHAPE}$  de la Ec. 7.3.1, que cuantifica la máxima apertura angular entre los vectores tangentes correspondientes de las dos fibras alineadas.

$$f_{SHAPE}(A_c, B_{cr}) = \max_i \left( \arccos \left( \frac{a_i \cdot b_i}{\|a_i\| \|b_i\|} \right) \right) \quad (7.3.1)$$

donde  $a_i$  y  $b_i$  son los vectores tangentes correspondientes de las fibras  $A_c$  y  $B_{cr}$ , respec-



**Fig. 7.1:** (A) Las fibras A (verde) y B (naranja) se alinean por su punto central (esferas moradas). Después del centrado, denotamos las fibras A y B como  $A_c$  y  $B_c$ , respectivamente. (B) Se aplica una rotación óptima a la fibra  $B_c$  para solapar al máximo su geometría con la de la fibra  $A_c$ . La fibra B centrada y rotada se denomina  $B_{cr}$ . Se muestra una vista superior para ilustrar mejor los resultados de la alineación. (C) Ilustración de la distancia  $D_{SHAPE}$ , que se calcula en un par de fibras alineadas. Se muestran los vectores tangentes coloreados con el mismo color de la fibra a la que pertenecen. También, se muestra la máxima apertura angular entre los vectores tangentes correspondientes de ambas fibras alineadas (vectores tangentes  $a_{21}$  y  $b_{21}$  con una apertura de  $50.09^\circ$ ).

tivamente. El término  $f_{SHAPE}$  toma valores entre 0 (todos los vectores son paralelos) y  $\pi$  radianes (al menos un par de vectores son antiparalelos). A continuación, el término de penalización  $L_{SHAPE}$  se calcula en la Ec. 7.3.2:

$$L_{SHAPE}(A_c, B_{cr}) = 1 + \frac{f_{SHAPE}(A_c, B_{cr})}{\pi} \quad (7.3.2)$$

Por último, la distancia  $D_{SHAPE}$  se define en la Ec. 7.3.3:

$$D_{SHAPE}(A_c, B_{cr}) = D_{ME}(A_c, B_{cr}) \times L_{SHAPE}(A_c, B_{cr}) \quad (7.3.3)$$

Obsérvese que la distancia  $D_{SHAPE}$  es la distancia  $D_{ME}$  cuando todos los vectores son paralelos ( $f_{SHAPE} = 0$ ;  $L_{SHAPE} = 1$ ) y el doble cuando las fibras tienen al menos un par de vectores con direcciones opuestas ( $f_{SHAPE} = \pi$ ;  $L_{SHAPE} = 2$ ). En esta tesis, la distancia  $D_{SHAPE}$  sólo se calcula en un par de fibras alineadas. Por último, cabe mencionar que la dirección de los vectores tangentes puede cambiar dependiendo de cómo se almacenen las fibras en la memoria. Por lo tanto, se utilizó la distancia Euclídea entre sus puntos extremos para garantizar que las fibras alineadas tengan vectores tangentes siguiendo la misma dirección de flujo. En las Figuras A.2 y A.3 del Anexo, se ilustran las ventajas de la alineación de fibras y la distancia  $D_{SHAPE}$ .

### 7.3.3 Cálculo de centroides de los fascículos del atlas

El objetivo de esta sección es el cálculo de un centroide adecuado para cada fascículo del atlas. Se propone un algoritmo iterativo que considera la longitud, forma y posición de las fibras. El algoritmo se compone de los siguientes pasos (ver Fig. 7.2): **Paso 1:** Remoción por longitud de las fibras. **Paso 2:** Remoción por forma de las fibras. **Paso 3:** Identificación de una fibra en el medio del fascículo (fibra  $f_M$ ). **Paso 4:** Alineación a la fibra  $f_M$  y cálculo del centroide. Si la longitud del centroide resultante es menor que la longitud promedio de las fibras del fascículo, entonces se recalcula cada paso utilizando un umbral más restrictivo para el paso 1. En caso contrario, el algoritmo termina. A continuación, se explica cada paso con más detalle.

*Paso 1: Remoción por longitud de las fibras.* Este paso ayuda a producir un centroide largo, con el propósito de cubrir el fascículo en toda su longitud. Para ello, se descartan las fibras con una longitud inferior al k-percentil. El algoritmo se inicia con un umbral de

longitud inicial igual al 0-percentil (no se descartan fibras). Si es necesario recalcular el centroide resultante, el umbral de longitud se incrementa en 10 percentiles. El fascículo resultante de este paso se denomina  $B_l$ .

*Paso 2: Remoción por forma de las fibras.* Este paso tiene como objetivo eliminar las fibras con forma ruidosa en el fascículo  $B_l$ , y que pueden alterar la forma final del centroide. Por ejemplo, fibras con un cambio anormal de curvatura a lo largo de su trayectoria. Primero, se calcula la distancia  $D_{SHAPE}$  promedio de cada fibra a todas las demás fibras del fascículo  $B_l$  (véase la Fig. 7.3-A). Luego, se descartan fibras con una distancia  $D_{SHAPE}$  promedio mayor al k-percentil.

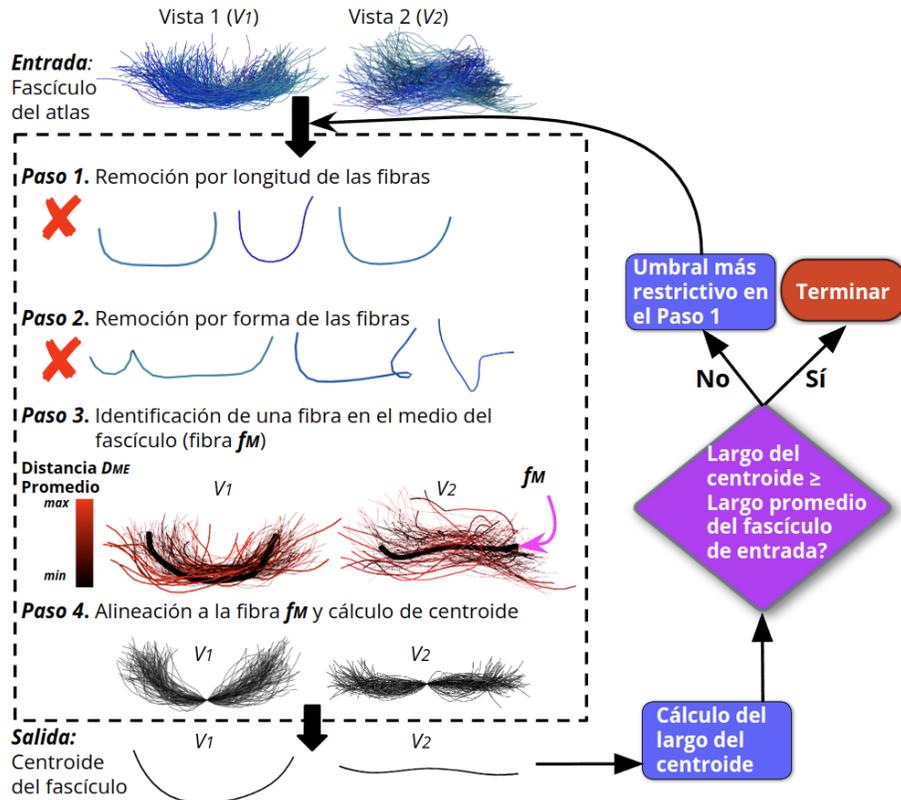
A continuación, se describe el procedimiento utilizado para determinar un umbral de k-percentil adecuado. Primero, se generan subconjuntos de fibras con una distancia  $D_{SHAPE}$  promedio inferior al k-percentil, donde k está en el rango entre 10 y 100 con un tamaño de paso de 10 percentiles (véase la Fig. 7.3-B1). Luego, las fibras de cada subconjunto se alinean a la fibra con la menor distancia  $D_{SHAPE}$  promedio, utilizando el método de alineación descrito en la sección 7.3.1 (ver Fig. 7.3-B2). Después, se calcula una fibra promedio para cada subconjunto de fibras alineadas como la media aritmética de los puntos correspondientes de las fibras. La fibra promedio describe la forma general del subconjunto y se denomina  $AF_k$  (véase la Fig. 7.3-B3). Por último, para cada subconjunto de fibras, se calcula la suma de las distancias  $D_{SHAPE}$  al cuadrado a la fibra promedio correspondiente. Se utilizó el método del codo para determinar un umbral de k-percentil apropiado, que es el punto en el que la suma de distancias  $D_{SHAPE}$  al cuadrado comienza a aumentar rápidamente debido a la inclusión de fibras con forma ruidosa.

La Fig. 7.3-C muestra la suma de distancias  $D_{SHAPE}$  al cuadrado para diferentes subconjuntos de fibras. En este ejemplo, el 70-percentil es utilizado como umbral, eliminando el 30 % de las fibras con la mayor distancia  $D_{SHAPE}$  promedio. El fascículo resultante de este paso se denomina  $B_{ls}$ .

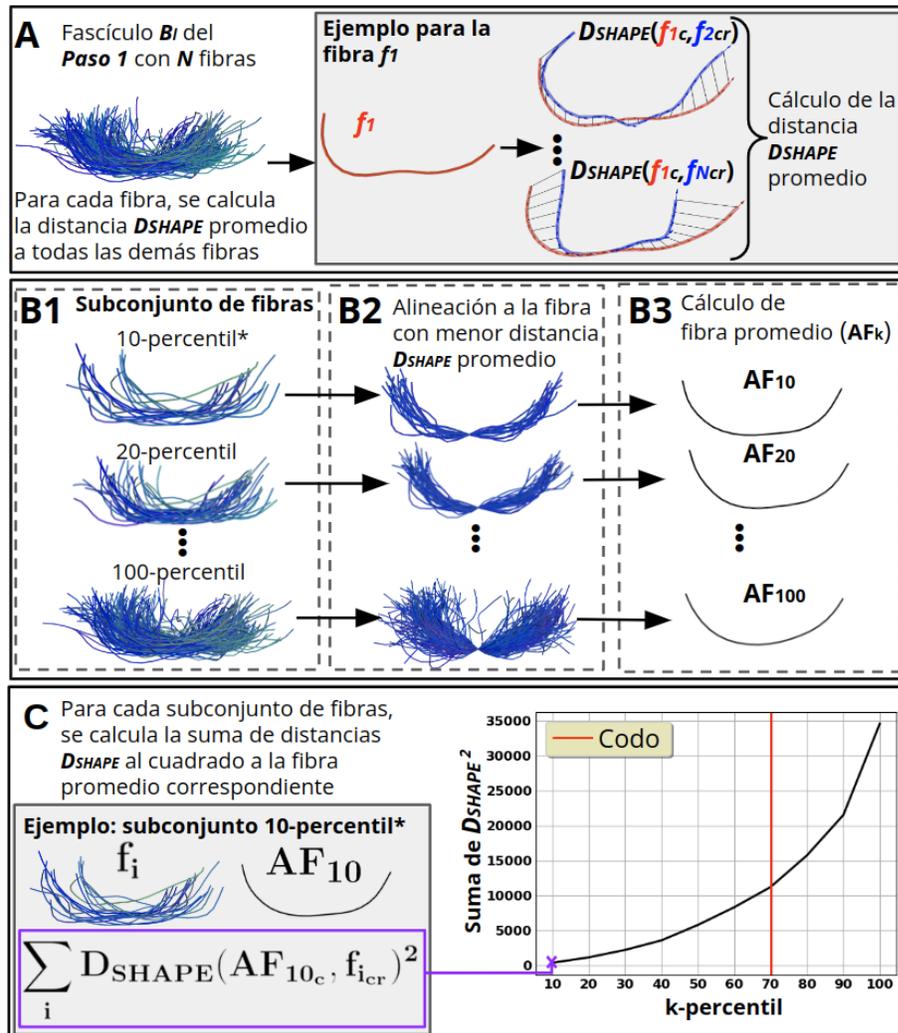
*Paso 3: Identificación de una fibra en el medio del fascículo (fibra  $f_M$ ).* Este paso se realiza para el cálculo de un centroide en una posición central del fascículo  $B_{ls}$ . Primero, se calcula la distancia  $D_{ME}$  promedio de cada fibra a todas las demás fibras del fascículo  $B_{ls}$ . La fibra situada en el medio del fascículo  $B_{ls}$  se identifica como aquella con la menor distancia  $D_{ME}$  promedio y se denomina fibra  $f_M$ . En la Fig. 7.2-*Paso 3*, se muestran las fibras codificadas por colores según su distancia  $D_{ME}$  promedio, desde una distancia baja (negro) a una distancia alta (rojo). Se puede observar que la mayoría de las fibras con una distancia alta se encuentran en la parte exterior del fascículo, mientras que las fibras con una distancia baja se encuentran hacia el centro del fascículo.

*Paso 4: Alineación a la fibra  $f_M$  y cálculo del centroide.* Se realiza una alineación de cada fibra del fascículo  $B_{ls}$  a la fibra  $f_M$ , lo que ayuda a evitar errores debidos a las diferentes posiciones y orientaciones de las fibras (ver Fig. 7.2-*Paso 4*). Por último, el centroide del fascículo del atlas se calcula a partir del conjunto alineado de fibras como la media aritmética de los puntos correspondientes de las fibras.

Se utilizó un criterio de longitud para terminar el algoritmo. Si el largo del centroide es inferior al largo promedio de las fibras del fascículo de entrada, el centroide se vuelve a calcular con un umbral más restrictivo para el paso 1 del algoritmo. En caso contrario, el algoritmo termina.



**Fig. 7.2:** Método para el cálculo de un centroide en cada fascículo del atlas. Se muestran dos vistas de un fascículo (V1 y V2). **Paso 1:** Se remueven las fibras demasiado cortas para describir la forma general del fascículo. **Paso 2:** Se eliminan las fibras de forma ruidosa. **Paso 3:** Para cada fibra, se calcula su distancia  $D_{ME}$  promedio a todas las demás fibras. Las fibras con una distancia  $D_{ME}$  promedio baja se colorean de negro y se sitúan hacia el centro del fascículo. Por el contrario, las fibras con una distancia  $D_{ME}$  promedio alta (coloreadas en rojo) están situadas más externamente. La fibra situada en el medio del fascículo se denomina fibra  $f_M$  y se identifica como la fibra con la distancia  $D_{ME}$  promedio más baja. La fibra  $f_M$  se muestra con una anchura mayor para fines ilustrativos y se indica con una flecha rosa. **Paso 4:** Las fibras se alinean a la fibra  $f_M$ . A continuación, se calcula el centroide como la media aritmética de los puntos correspondientes de las fibras alineadas.



**Fig. 7.3:** Remoción por forma de las fibras. **(A)** Se calcula la distancia  $D_{SHAPE}$  promedio de cada fibra a todas las otras fibras del fascículo  $B_i$ . La distancia  $D_{SHAPE}$  se calcula sobre un par de fibras alineadas. **(B1)** Se generan subconjuntos de fibras con una distancia  $D_{SHAPE}$  promedio inferior al k-percentil. **(B2)** Las fibras de cada subconjunto se alinean con la fibra con la menor distancia  $D_{SHAPE}$  promedio. **(B3)** Se calcula una fibra promedio para cada subconjunto de fibras alineadas como la media aritmética de los puntos correspondientes de las fibras. **(C)** Se determina un umbral de k-percentil apropiado, que genera un subconjunto de fibras con forma similar.

#### 7.3.4 Alineación con escalado y medida de distancia $D_C$

En esta sección, se propone una medida de distancia específica para los centroides de los fascículos del atlas, denominada  $D_C$ . La distancia  $D_C$  se basa en la alineación entre centroides y distancia  $D_{SHAPE}$  (véase las secciones 7.3.1 y 7.3.2). Primero, dados dos centroides A y B, se realiza una alineación basada en el punto central para detectar de mejor manera las diferencias en forma y omitir sus posiciones. También, se eliminan las diferencias por longitud, lo que se consigue mediante el siguiente procedimiento. En primer lugar, ambos centroides se alinean por su punto central, dando lugar a los centroides  $A_c$  y  $B_c$ . A continuación, el *Paso-2* de la alineación se modifica ligeramente para aplicar una rotación y un factor de escalado isotrópico para producir el centroide  $B_{crs}$  (centrado, rotado y escalado). Para evitar confusiones, esta alineación modificada se denominará *alineación con escalado del centroide B al centroide A*.

Del mismo modo que la rotación, el factor de escalado isotrópico se calcula a partir del método *Streamline-Based Registration* [99], con el que se alarga o acorta el centroide  $B_c$  para solapar al máximo su geometría con  $A_c$ . Por lo tanto, para tener en cuenta la longitud de ambos centroides, se deben considerar dos escenarios de alineación con escalado: (i) se generan los centroides  $A_c$  y  $B_{crs}$  (véase la Fig. 7.4-B1) y (ii) se generan los centroides  $A_{crs}$  y  $B_c$  (véase la Fig. 7.4-B2). Basándonos en lo anterior, definimos la distancia  $D_C$  entre dos centroides A y B en la Ec. 7.3.4:

$$D_C(A, B) = (D_{SHAPE}(A_c, B_{crs}) + D_{SHAPE}(B_c, A_{crs})) / 2 \quad (7.3.4)$$

La distancia  $D_C$  es simétrica y se ilustra en la Fig. 7.4-C.

### 7.3.5 Clustering jerárquico sobre los centroides de los fascículos del atlas

Primero, se calculó la distancia  $D_C$  entre cada par de centroides de los fascículos del atlas, lo que da como resultado una matriz de distancia  $D_C$ . A partir de la matriz de distancia se calculó un grafo de afinidad de centroides. La afinidad se calcula como  $a_{ij} = e^{-D_C(i,j)^2/\sigma^2}$ , donde  $D_C(i, j)$  es la distancia  $D_C$  entre los centroides  $i$  y  $j$ . El parámetro  $\sigma$  determina la escala de similitud y se utilizó el valor  $\sigma = 60mm$ , el que ha sido utilizado con éxito para agrupar fibras cortas [19, 22]. A continuación, el grafo de afinidad se utilizó para realizar un clustering jerárquico de enlace promedio. El clustering produce un árbol jerárquico (dendrograma) con hojas que representan los centroides de los fascículos del atlas y nodos que representan los clústeres. Se utilizó una partición adaptativa del árbol jerárquico para calcular los clústeres, utilizando una distancia máxima  $D_{Clmax}$  entre centroides como criterio para cortar el dendrograma. El proceso de partición comienza en el nodo superior y desciende hasta las hojas, calculando una distancia máxima entre pares de centroides descendientes para cada nodo. Se genera un clúster final de centroides cuando esta distancia es inferior a  $D_{Clmax}$ . Se utilizaron distintos valores para  $D_{Clmax}$ , los que generan distintos números de clústeres ( $N_c$ ) (véase la Tab. 7.1).

**Tabla 7.1:** Valores de  $D_{Clmax}$  que generan distintos números de clústeres.

$D_{Clmax}(mm)$	40	44	45	46	47	51	52	54
$N_c$	21	17	15	11	10	5	4	3

Para encontrar el número óptimo de clústeres se calculó la variación intra-clúster o Suma de Cuadrados Dentro del Clúster (del inglés *Within-Cluster Sum of Squares*, WCSS). A continuación, se describe el cálculo del WCSS a partir de los datos presentados en la Tab. 7.1. Utilizamos la notación  $Cl_{i,N_c}$  para referirnos a un clúster  $i$  de centroides, perteneciente a la partición de  $N_c$  clústeres (ver Tab. 7.1). Además, la notación  $C_j$  se refiere

al centroide del fascículo del atlas  $j$ . Para cada  $Cl_{i,N_c}$ , se identificó el  $C_j \in Cl_{i,N_c}$  con la menor distancia  $D_C$  promedio a todos los otros centroides del clúster, el que se denota  $\hat{C}_{i,N_c}$ . Luego, se realizó una alineación con escalado de cada  $C_j$  a su correspondiente  $\hat{C}_{i,N_c}$ , para generar un clúster de centroides alineados. El clúster de centroides alineados  $i$  de la partición de  $N_c$  clústeres se denota como  $CCl_{i,N_c}$ . Posteriormente, se calculó un centroide promedio a partir del  $CCl_{i,N_c}$  como la media aritmética de los puntos correspondientes de los centroides (denominado  $\bar{C}_{i,N_c}$ ). Cada notación se ilustra en la Fig. 7.5-A. Por último, el WCSS para diferentes  $N_c$  se calcula en la Ec. 7.3.5:

$$WCSS(N_c) = \sum_{i=1}^{N_c} \sum_{C_j \in CCl_{i,N_c}} D_C(C_j, \bar{C}_{i,N_c})^2 \quad (7.3.5)$$

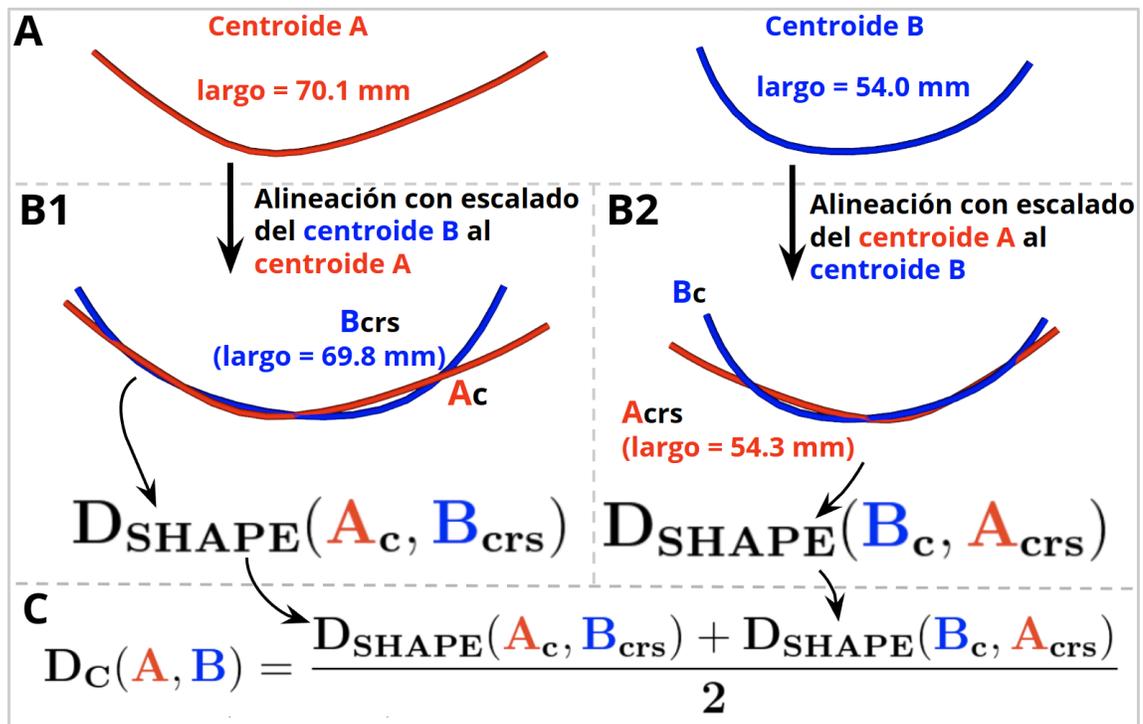
La idea es utilizar un número de clústeres en el que estén representadas las diferentes formas de los centroides. Así, en el punto del codo, el WCSS empieza a disminuir lentamente debido a que se generan clústeres pequeños con poca representatividad. El método del codo muestra que cinco clústeres son óptimos (véase la Fig. 7.5-B). Sin embargo, descartamos un clúster de tamaño uno, ya que es una muestra poco representativa. Por lo tanto, utilizamos los cuatro clústeres restantes para seleccionar fascículos del atlas con forma representativa. En la Fig. 7.5-B se muestra la partición del dendrograma para  $N_c = 5$ .

### 7.3.6 Selección de fascículos con forma representativa

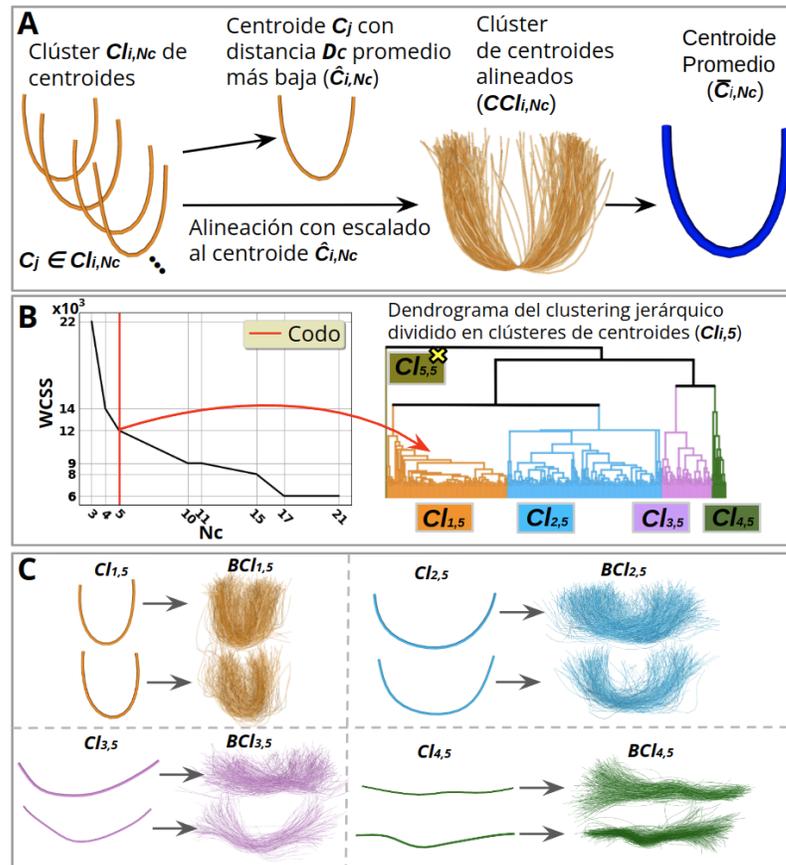
En la etapa final del procesamiento del atlas, se utilizaron los cuatro clústeres  $Cl_{i,5}$   $i \in [1, \dots, 4]$  para seleccionar fascículos con las formas más representativas en el atlas de SWM. A partir de los centroides del clúster  $Cl_{i,5}$  se identifican los fascículos del atlas correspondientes (véase Fig. 7.5-C). Los clústeres de fascículos se denominan  $BCL_i$ , donde  $i$  es un número correlativo que coincide con el número  $i$  del clúster  $Cl_{i,5}$ . Para cada  $BCL_i$ , se uti-

lizaron dos características de los fascículos para generar gráficos 2D: el número de fibras y la longitud promedio de las fibras.

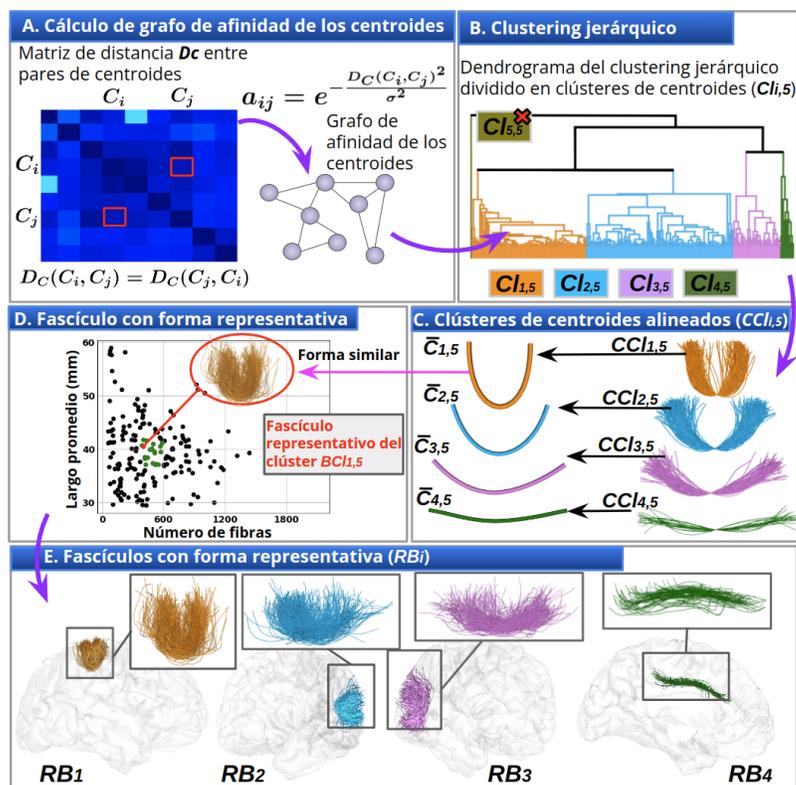
Luego, se examinó alrededor de los valores promedio de cada eje para seleccionar un fascículo con una forma similar al centroide promedio  $\bar{C}_{i,5}$ . Además, cada fascículo seleccionado se denomina con el formato "*Fascículo Representativo i*" y se abrevia  $RB_i$ . Finalmente, se describe la ubicación de cada  $RB_i$  dentro del cerebro.  $RB_1$ : fascículo del atlas que conecta las circunvoluciones Precentral y Postcentral del hemisferio derecho.  $RB_2$ : fascículo del atlas que conecta las circunvoluciones Parietal Inferior y Temporal Media del hemisferio izquierdo.  $RB_3$ : fascículo del atlas que conecta las circunvoluciones Parietal Inferior y Temporal Inferior del hemisferio derecho.  $RB_4$ : fascículo del atlas que conecta las circunvoluciones Caudal-Anterior-Cingulada y Posterior-Cingulada del hemisferio izquierdo. Estos cuatro fascículos se utilizan para describir las formas más representativas en el atlas de SWM. En la Fig. 7.6 se resume la identificación de los fascículos representativos.



**Fig. 7.4:** (A) Dos centroides A y B y su largo respectivo. (B1) El centroide B está centrado, rotado y escalado. El escalado isotrópico modifica la longitud del centroide B para que sea aproximadamente la longitud del centroide A (69.8 mm y 70.1 mm, respectivamente). (B2) El escalado isotrópico modifica la longitud del centroide A para que sea aproximadamente la longitud del centroide B (54.3 mm y 54.0 mm, respectivamente). (C) La distancia  $D_C$  corresponde a la distancia  $D_{SHAPE}$  promedio considerando ambos escenarios (B1) y (B2) de alineación entre los centroides A y B.



**Fig. 7.5:** (A) Para cada clúster de centroides  $Cl_{i,N_c}$ , se identificó el centroide con la menor distancia  $D_C$  promedio a todos los centroides del clúster (denominado  $\hat{C}_{i,N_c}$ ). Luego, cada centroide  $C_j \in Cl_{i,N_c}$  se alineó con escalado al centroide  $\hat{C}_{i,N_c}$  para obtener un clúster de centroides alineados ( $CCL_{i,N_c}$ ). Por último, la media aritmética de los puntos correspondientes de los centroides se calculó a partir del  $CCL_{i,N_c}$  y se denomina  $\bar{C}_{i,N_c}$ . (B) Se muestra el WCSS para diferentes  $N_c$ . Se utilizó el método del codo para encontrar el óptimo  $N_c = 5$ . (C) A partir de los centroides del clúster  $Cl_{i,5}$  se identifican los fascículos del atlas correspondientes.



**Fig. 7.6:** (A) Se calcula la distancia  $D_C$  entre cada par de centroides para generar una matriz de distancia  $D_C$ . Luego, se calcula un grafo de afinidad de centroides a partir de la matriz de distancia. (B) Se realiza un clustering jerárquico de enlace promedio sobre el grafo de afinidad para agrupar los centroides de los fascículos en clústeres. Se muestra el dendrograma y la partición de  $N_c = 5$  clústeres, coloreados con diferentes colores. (C) Se ilustran los clústeres de centroides alineados ( $CCL_{i,5}$ ) y su respectivo  $\bar{C}_{i,5}$ . (D) Se muestra el gráfico 2-D del clúster de fascículos  $BCL_{1,5}$ . El eje horizontal corresponde al número de fibras del fascículo, mientras que el eje vertical corresponde al largo promedio del fascículo. Se examinó alrededor de los valores promedio de cada eje (puntos verdes), para seleccionar un fascículo del atlas con una forma similar al  $\bar{C}_{i,5}$  correspondiente. El fascículo con forma representativa del clúster  $BCL_{1,5}$  se resalta en un círculo rojo, y se denomina  $RB_1$ . (E) Se muestran los  $RB_i$  sobre un mallado para ilustrar su posición dentro del cerebro.

## 7.4 Identificación del fascículo principal

La identificación del fascículo principal tiene por objetivo eliminar las fibras segmentadas que no siguen una trayectoria similar a la forma general del fascículo del atlas. Primero, se calculó un umbral de distancia de los centroides ( $TH_i$ ) para cada fascículo del atlas. El umbral  $TH_i$  es la distancia  $D_{NE}$  promedio de las fibras del fascículo al centroide del atlas correspondiente (véase la Fig. 7.7-A). Luego, dado un fascículo segmentado  $S$  utilizando el fascículo del atlas  $i$ , la identificación del fascículo principal consiste en calcular la distancia  $D_{NE}$  entre cada fibra segmentada  $s_j \in S$  y el centroide del fascículo del atlas  $i$ . Las fibras segmentadas con una distancia  $D_{NE}$  superior a  $TH_i$  se descartan (véase la Fig. 7.7-B). Además, se utilizó la distancia  $D_{NE}$  para aprovechar la longitud de los centroides calculados en la sección 7.3.3. En la práctica, el valor promedio de los umbrales  $TH_i$  considerando todos los fascículos del atlas fue de  $15 \pm 2mm$ .

## 7.5 Filtros de fascículos implementados

En esta sección se presentan cuatro filtros de fascículos basados en distintos enfoques para eliminar las fibras aisladas o ruidosas de los fascículos segmentados. En la Fig. 7.8, se muestra un esquema de cada filtro y cómo su aplicación permite obtener un fascículo mejor definido.

### 7.5.1 Filtro de fascículos basado en Patrones de Conectividad

El filtro de fascículos basado en Patrones de Conectividad (del inglés *Connectivity Patterns*, CP) utiliza la distancia Euclídea entre los puntos extremos de dos fibras como criterio para eliminar las fibras atípicas. La idea es que las fibras con puntos finales cercanos tienen un patrón de conectividad anatómica similar. Se utilizó la distancia  $D_{END}$  [8] para cuantificar la similitud entre los puntos finales de dos fibras con  $N$  puntos, la que se

define en la Ec. 7.5.1:

$$D_{END}(A, B) = \frac{1}{2}(\min(\|a_1 - b_1\|, \|a_1 - b_N\|) + \min(\|a_N - b_1\|, \|a_N - b_N\|)) \quad (7.5.1)$$

donde  $\{a_1, a_N\}$  y  $\{b_1, b_N\}$  son los puntos extremos de las fibras  $A$  y  $B$ , respectivamente. A continuación, se describe cómo funciona el filtro de fascículos. En primer lugar, se calcula la distancia  $D_{END}$  de cada fibra a todas las otras fibras del fascículo. Luego, para cada fibra, se cuenta su número de fibras similares como aquellas con una distancia  $D_{END}$  inferior a un umbral de distancia denominado  $\theta_{END}$ . Por último, se descarta un porcentaje de las fibras con el menor número de fibras similares (véase la Fig. 7.8-A). Este filtro de fascículos tiene dos parámetros: Porcentaje de Fibras Descartadas (PFD) y el umbral de distancia  $\theta_{END}$ .

### 7.5.2 Filtro de fascículos basado en la Distancia Simétrica De Segmentos

Este filtro de fascículos compara las trayectorias de las fibras utilizando la distancia Distancia Simétrica de Segmentos (del inglés *Symmetrized Segment-Path distance*, SSPD) [34]. La distancia SSPD se propuso para resolver las limitaciones de distancias bien conocidas, por ejemplo, la distancia de Hausdorff o la de Fréchet, que sólo proporcionan una distancia máxima entre trayectorias, fallando a la hora de compararlas en su totalidad. La SSPD tiene en cuenta las diferencias de longitud entre trayectorias y la posibilidad de que estén espacialmente próximas pero tengan una forma diferente. A continuación se describe el cálculo de la distancia SSPD entre dos fibras  $A$  y  $B$ . En primer lugar, la distancia punto a segmento ( $D_{ps}$ ) se define en la Ec. 7.5.2:

$$D_{ps}(a_i, s_j^B) = \begin{cases} \|a_i - a_i^{proj}\| & \text{si } a_i^{proj} \in s_j^B \\ \min(\|a_i - b_j\|, \|a_i - b_{j+1}\|) & \text{de otra manera} \end{cases} \quad (7.5.2)$$

donde,  $a_i$  es un punto 3D de la fibra A y  $a_i^{proj}$  es la proyección ortogonal de  $a_i$  sobre el segmento  $s_j^B$  de la fibra B. Los dos puntos 3D  $b_j$  y  $b_{j+1}$  componen el segmento de línea  $s_j^B$  de la fibra B. Luego, la distancia punto a trayectoria  $D_{pt}$  se calcula en la Ec. 7.5.3:

$$D_{pt}(a_i, B) = \min_{j \in [1, \dots, N-1]} D_{ps}(a_i, s_j^B) \quad (7.5.3)$$

donde  $N$  es el número de puntos de las fibras. Posteriormente, la distancia trayectoria a segmento  $SPD$  de la fibra A a la fibra B se calcula en la Ec. 7.5.4:

$$D_{SPD}(A, B) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N D_{pt}(a_i, B) \quad (7.5.4)$$

Por último, la distancia  $D_{SSPD}$  se calcula en la Ec. 7.5.5:

$$D_{SSPD}(A, B) = \frac{D_{SPD}(A, B) + D_{SPD}(B, A)}{2} \quad (7.5.5)$$

El filtro funciona del mismo modo que el filtro de fascículos basado en Patrones de Conectividad. Primero, se calcula la distancia  $D_{SSPD}$  de cada fibra a todas las demás fibras del fascículo. Luego, para cada fibra, se cuenta su número de fibras similares como aquellas con una distancia  $D_{SSPD}$  inferior a un umbral de distancia denominado  $\theta_{SSPD}$ . Por último, se descarta un porcentaje de las fibras con el menor número de fibras similares (véase la Fig. 7.8-B). Este filtro de fascículos tiene dos parámetros: el PFD y el umbral de distancia  $\theta_{SSPD}$ .

### 7.5.3 Filtro de fascículos basado en la Consistencia de las Fibras

El filtro de fascículos basado en la Consistencia de las Fibras (del inglés *Fiber Consistency*, FC) utiliza el concepto de *Consistencia* [30], i.e. la regularidad geométrica que existe entre fibras espacialmente cercanas. Para cuantificar la proximidad espacial entre

dos fibras se utilizó la distancia MDF [77]. La distancia MDF entre las fibras A y B con  $N$  puntos se calcula tomando el promedio de la distancia Euclidea entre puntos correspondientes. Como no se conoce la orientación de las fibras, se calcula el mínimo entre las distancia  $D_{directa}$  y  $D_{inversa}$ , que se definen en las Ec. 7.5.6 y Ec. 7.5.7, respectivamente.

$$D_{directa}(A, B) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \|a_i - b_i\| \quad (7.5.6)$$

donde  $a_i$  y  $b_i$  son puntos correspondientes de las fibras A y B, respectivamente. La distancia  $D_{inversa}$  se calcula en la Ec. 7.5.7:

$$D_{inversa}(A, B) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \|a_i - b_{N-i+1}\| \quad (7.5.7)$$

Por último, la distancia MDF se define en la Ec. 7.5.8:

$$D_{MDF}(A, B) = \min(D_{directa}(A, B), D_{inversa}(A, B)) \quad (7.5.8)$$

Para cada fibra  $f_i$  en el fascículo, se denota el conjunto de  $K$  fibras más cercanas a  $f_i$  como  $\mathcal{F}_i = \{f_j \mid j = 1, \dots, K\}$ . Estas son las fibras espacialmente más cercanas a  $f_i$ , calculadas utilizando la distancia MDF. Luego, dado cualquier punto de fibra  $p \in f_i$ , se define su conjunto de puntos vecinos como  $\mathcal{P} = \{n_j \mid j = 1, \dots, K\}$ , donde  $n_j$  es el punto más cercano a  $p$  en la fibra  $f_j \in \mathcal{F}_i$ . Finalmente, la consistencia del punto  $p$  se calcula en la Ec. 7.5.9 [30]:

$$C(p) = \sum_{j=1}^K e^{-\frac{\|p-n_j\|^2}{\sigma_c^2}}, \quad n_j \in \mathcal{P} \quad (7.5.9)$$

El parámetro  $\sigma_c$  controla la conversión entre distancia y afinidad. Los autores en [30] encontraron que un  $\sigma_c = 6 \sim 8mm$  es un valor apropiado; por lo tanto, se utilizó un  $\sigma_c = 8mm$ . A continuación, se calcula la consistencia de la fibra como el valor promedio

de las consistencias de cada punto. Las fibras aisladas tienden a tener una consistencia promedio baja porque el factor  $e^{-\frac{\|p-n_j\|^2}{\sigma_c^2}}$  decae exponencialmente a medida que aumenta la distancia  $\|p-n_j\|$ . Por último, se descarta un porcentaje de las fibras con los valores de consistencia promedio más bajos (véase la Fig. 7.8-C). Este filtro de fascículos tiene dos parámetros: el PFD y el número de  $K$  fibras cercanas ( $K_f$ ).

#### 7.5.4 Filtro de fascículos basado en la Envolvente Convexa

Este filtro de fascículos utiliza la Envolvente Convexa (del inglés *Convex Hull*, CH) [101, 102], la cual genera el cascarón convexo más pequeño que contiene al fascículo. Primero, se representa un fascículo como una Nube de Puntos (del inglés *Point Cloud*, PC). Luego, se calcula la Envolvente Convexa de la PC utilizando el algoritmo Qhull de la biblioteca *scipy* [103]. El CH es el conjunto convexo más pequeño que encierra a todos los puntos.

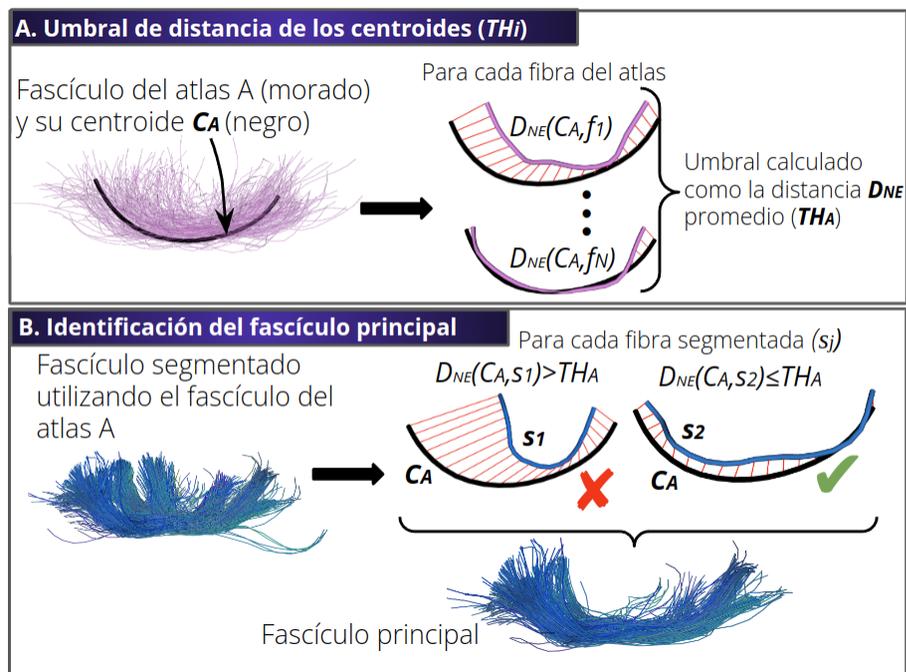
Se definió un Grado de Anormalidad (del inglés *Degree of Abnormality*, DA) de la fibra, calculado para las fibras  $f_i$  con al menos un vértice perteneciente al CH. Para el cálculo del DA, primero se calcula la distancia Euclídea media de cada punto en  $f_i$  a sus  $K$  puntos más cercanos en la PC y se calcula el valor promedio para todos los puntos de la fibra. Luego, se eliminan las fibras con una DA superior a una desviación estándar de la DA promedio. El algoritmo se repite iterativamente hasta que se descarta un porcentaje definido de fibras. Este filtro de fascículos tiene dos parámetros: el PFD y el número de  $K$  puntos más cercanos en la PC ( $K_p$ ). Véase la Fig. 7.8-D, para una ilustración del filtro.

#### 7.5.5 Parámetros de cada filtro de fascículos

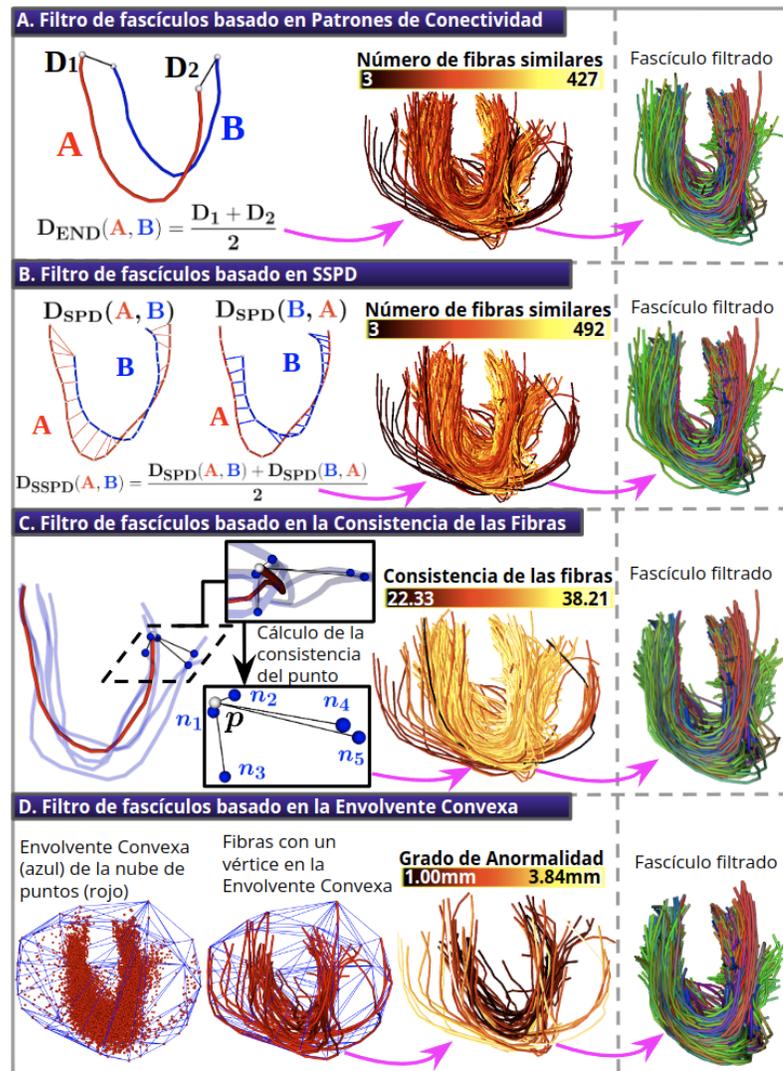
En la Tab. 7.2, se resumen los parámetros de cada filtro de fascículos. El primer parámetro es el mismo para los cuatro filtros (PFD). El segundo parámetro es específico de cada filtro y se describe con más detalle en la sección del filtro correspondiente.

**Tabla 7.2:** Parámetros de cada filtro de fascículos. El parámetro 1 es el mismo para todos los filtros y corresponde al Porcentaje de Fibras Descartadas (PFD). El parámetro 2 es específico del filtro.

Filtro de fascículos basado en	Parámetro 1	Parámetro 2
Patrones de Conectividad SSPD	PFD (%)	$\theta_{END}$ : umbral de distancia $D_{END}$
Consistencia de las Fibras	PFD (%)	$K_f$ : $K$ -fibras más cercanas
Envolvente Convexa	PFD (%)	$K_p$ : $K$ -puntos más cercanos en la PC



**Fig. 7.7:** (A) Se muestra un fascículo del atlas  $A$  con  $N$  fibras y su centroide correspondiente  $C_A$  (calculado en la sección 7.3.3). Se calcula la distancia  $D_{NE}$  entre cada fibra  $f_i$  del fascículo del atlas  $A$  y el  $C_A$ . Luego, se calcula la distancia  $D_{NE}$  promedio para definir un umbral de distancia  $TH_A$ . (B) Se muestra un fascículo segmentado utilizando el fascículo del atlas  $A$ . Se eliminan las fibras segmentadas  $s_j$  con una  $D_{NE}(C_A, s_j) > TH_A$ . En este ejemplo, la fibra  $s_1$  se elimina porque su forma difiere de la forma del centroide  $C_A$ . Mientras que las fibras con una forma similar, como  $s_2$ , se conservan.



**Fig. 7.8:** Se muestra una ilustración de cada filtro. (A) La distancia  $D_{END}$  se utiliza para eliminar fibras con puntos extremos ruidosos. (B) La distancia  $D_{SSPD}$  se utiliza para remover fibras con trayectoria ruidosa. (C) Un esquema del cálculo de la consistencia del punto  $p$  de la fibra roja (esfera blanca) utilizando  $K_f = 5$  (fibras azules). (D) Ilustración del filtro basado en la Envolverte Convexa. Parámetros utilizados para colorear cada fibra: (A)  $\theta_{END} = 8mm$ , (B)  $\theta_{SSPD} = 5mm$ , (C)  $K_f = 40$  y (D)  $K_p = 80$ .

## 7.6 Índices de reproducibilidad test-retest utilizados

Se utilizaron índices de reproducibilidad test-retest para evaluar la similitud entre dos fascículos. Se emplearon los índices descritos en la sección 4.6: Similitud Volumétrica Dice, Distancia Media y Distancia Mínima Media.

Para calcular la Similitud Volumétrica Dice, los fascículos se convirtieron en máscaras binarias compuestas por vóxeles de  $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ . Para asignar los puntos de las fibras a vóxeles, las fibras se sobremuestrearon con una distancia máxima entre puntos de  $1\text{ mm}$  para considerar la mayoría de los vóxeles que contienen una fibra.

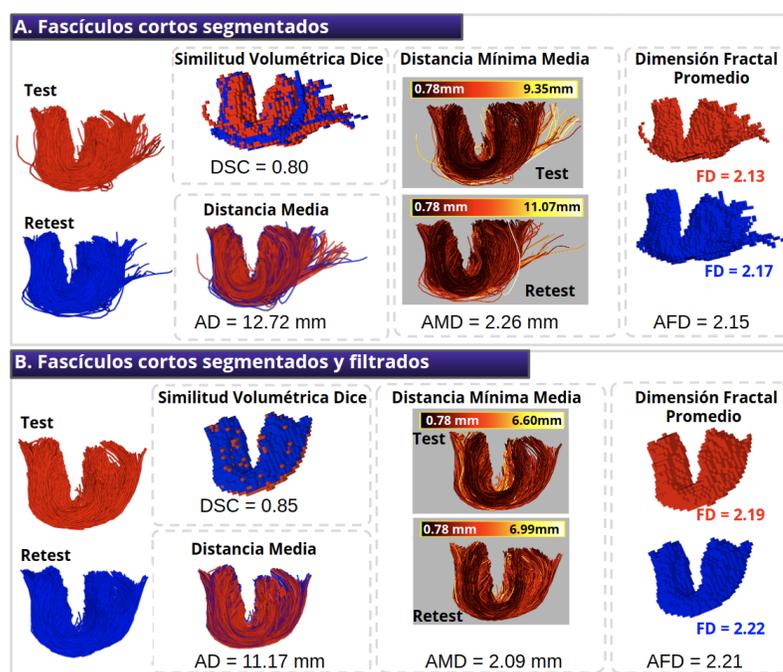
Además, se propone utilizar la Dimensión Fractal Promedio (del inglés *Average Fractal Dimensión*, AFD). Dado que la FD se calcula sobre una máscara binaria de un fascículo individual (ver sección 4.6), se calculó la FD promedio de las máscaras de fascículos test y retest. En términos más generales, dadas dos máscaras de fascículos  $M_1$  y  $M_2$ , la dimensión fractal promedio AFD se calcula en la Ec. 7.6.1:

$$AFD(M_1, M_2) = (FD_{box}(M_1) + FD_{box}(M_2))/2 \quad (7.6.1)$$

donde  $FD_{box}(M_1)$  y  $FD_{box}(M_2)$  corresponde a la FD de las máscaras  $M_1$  y  $M_2$ , respectivamente (el cálculo de la FD se describe en la sección 4.6.1). Dependiendo de cómo se distribuyan las fibras ruidosas en los fascículos test y retest, la AFD de sus máscaras binarias podría ser menor que la AFD de los fascículos test-retest filtrados. En la Fig. 7.9 se muestra una ilustración de cada índice de reproducibilidad y su valor en fascículos con fibras atípicas. También, se muestran los índices en fascículos test-retest filtrados y bien definidos. Una mejora en los índices de reproducibilidad test-retest consiste en obtener valores más altos para la Similitud Volumétrica Dice y la AFD, y valores más bajos para la Distancia Media y la Distancia Mínima Media. En la Tab. 7.3 se resumen los cuatro índices de reproducibilidad test-retest utilizados.

**Tabla 7.3:** Descripción de cada índice de reproducibilidad test-retest utilizado.

Índice de reproducibilidad test-retest	Descripción
Similitud Volumétrica Dice	Medida de superposición de volumen entre dos fascículos.
Distancia Mínima Media	Distancia promedio de desacuerdo entre dos fascículos.
Distancia Media	Proximidad espacial entre dos fascículos
Dimensión Fractal Promedio	Grado de regularidad o suavidad promedio entre dos fascículos



**Fig. 7.9:** Ilustración de los índices de reproducibilidad test-retest utilizadas. Se muestran dos fascículos correspondientes, de las adquisiciones test (rojo) y retest (azul). **(A)** Se puede observar que los fascículos test-retest segmentados presentan peores valores de los índices de reproducibilidad que los fascículos segmentados y filtrados. Esto se debe principalmente a las fibras ruidosas y aisladas, que podrían ser diferentes en cada adquisición. La aplicación de un filtro de fascículos ayuda a eliminar estas fibras ruidosas para mejorar la similitud entre los fascículos test-retest, como se muestra en **(B)**. En la AMD, las fibras del fascículo test están coloreadas según su distancia  $D_{ME}$  mínima a las fibras del fascículo retest, y viceversa.

## 7.7 Segmentación mejorada de fascículos cortos en la base de datos HCP

Esta sección presenta la metodología implementada para mejorar la segmentación de fascículos cortos, basada en la identificación del fascículo principal y los filtros de fascículos. La base de datos se dividió en el conjunto de entrenamiento con 28 sujetos y el conjunto de validación con 16 sujetos.

### 7.7.1 Ajuste de parámetros de los filtros de fascículos en el conjunto de entrenamiento

Utilizamos los cuatro fascículos representativos del atlas  $RB_i$  (descritos en la sección 7.3.6) para seleccionar fascículos representativos segmentados ( $SRB_i$ ). Además, los  $SRB_i$  procesados con la identificación del fascículo principal (ver sección 7.4) se denominan FP  $SRB_i$ . A continuación, describimos los principales conceptos utilizados para formular una función de costo, que se utiliza para calcular parámetros apropiados para cada filtro de fascículos.

Se consideraron dos observaciones de los fascículos test-retest segmentados. Primero, las fibras ruidosas de los fascículos retest suelen estar espacialmente distantes de fibras en el medio del fascículo test. Por lo tanto, estas fibras alejadas tienen una distancia  $D_{ME}$  elevada. Además, estas fibras poseen una diferencia en el número de fibras vecinas que rodean su trayectoria. Para estimar el número de fibras vecinas, se calculó una imagen de densidad del fascículo y se promedió el valor de la imagen a lo largo de la trayectoria de la fibra. El procedimiento para el cálculo de la imagen de densidad se detalla en la sección A.5 del Anexo.

Luego, introducimos un nuevo término denominado  $DT$ , diseñado para cuantificar la diferencia en el número de fibras vecinas. El término  $DT$  se define en la ecuación 7.7.1.

$$DT(f_i, f_j) = \left( \frac{\text{abs}(NS_i - NS_j)}{\max(NS_i, NS_j)} + 1 \right)^2 \quad (7.7.1)$$

donde  $NS_i$  y  $NS_j$  son el número de fibras vecinas de las fibras  $f_i$  y  $f_j$ , respectivamente. El término  $DT$  es igual a 1.0 cuando  $NS_i$  y  $NS_j$  son iguales, y aumenta a medida que la diferencia se vuelve mayor. Además, la formulación del término  $DT$  está inspirada en el término de penalización por longitud  $NT$  de la distancia  $D_{NE}$  (ver sección 4.3.3.1).

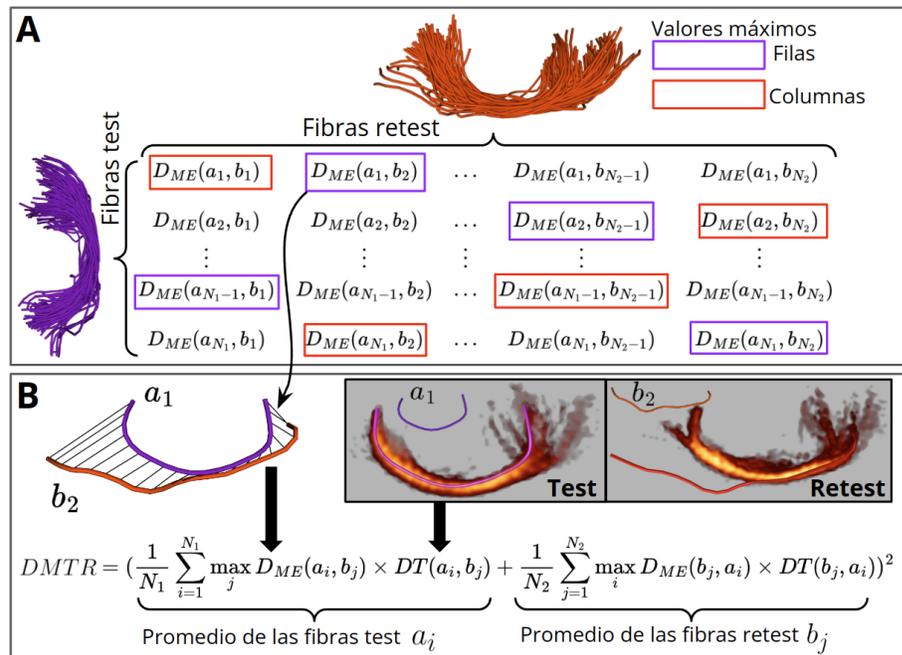
A continuación, formulamos una función de costo para estimar el ajuste entre los fascículos principales test-retest, basado en las observaciones descritas y el término  $DT$ . Nuestro enfoque está inspirado en la función de costo BMD (del inglés *Bundle-based Minimum Distance*, BMD) introducida en [99] para registrar dos fascículos de fibras. La BMD consiste en calcular una matriz rectangular de distancias MDF entre pares de fibras. Al promediar las distancias mínimas de las filas y columnas, la BMD proporciona un valor que indica el grado de solapamiento entre dos fascículos.

De manera similar, calculamos una matriz rectangular de distancias  $D_{ME}$  entre pares de fibras de los fascículos FP  $SRB_i$  test-retest. A diferencia del método BMD, optamos por promediar las distancias máximas  $D_{ME}$  de las filas y columnas para hacer que nuestra función de costo sea sensible a la presencia de fibras ruidosas. La idea principal es que la distancia máxima  $D_{ME}$  de las fibras en el medio del fascículo de test corresponderá a fibras ruidosas del fascículo retest. De igual manera, la distancia máxima  $D_{ME}$  de las fibras en el medio del fascículo de retest corresponderá a fibras ruidosas del fascículo test. Además, las distancias  $D_{ME}$  máximas son penalizadas por el término  $DT$ .

Nuestra función de costo se denomina Distancia Máxima Test-Retest (DMTR) y se define a continuación. Dado un fascículo test FP  $SRB_i$  con fibras  $B_1 = [f_1^1, \dots, f_{N_1}^1]$  y su correspondiente fascículo retest FP  $SRB_i$  con fibras  $B_2 = [f_1^2, \dots, f_{N_2}^2]$ , la DMTR se calcula según la ecuación 7.7.2:

$$DMTR(B_1, B_2) = \left( \frac{1}{N_1} \sum_{i=1}^{N_1} \max_j D_{ME}(f_i^1, f_j^2) \times DT(f_i^1, f_j^2) + \frac{1}{N_2} \sum_{j=1}^{N_2} \max_i D_{ME}(f_j^2, f_i^1) \times DT(f_j^2, f_i^1) \right)^2 \quad (7.7.2)$$

Nuestra intuición es que el DMTR será alto debido a la presencia de fibras ruidosas ubicadas lejos del centro de los fascículos y con un bajo número de fibras vecinas. A medida que se remueven las fibras ruidosas mediante un filtro de fascículos, la DMTR disminuirá bruscamente y se estabilizará. En la Fig. 7.10 se ilustra la DMTR.



**Fig. 7.10:** (A) Ilustración de la  $DMTR$  entre dos fascículos test y retest. (B) Una fibra espuria (e.g.  $b_2$ ) tendrá una distancia  $D_{ME}$  alta a una fibra en el centro del fascículo (e.g.  $a_1$ ). Además, su diferencia de densidad se penaliza con el término  $DT$ .

A continuación, se describe la metodología utilizada para calcular parámetros apropia-

dos para cada filtro de fascículos, basado en la DMTR. Primero, se calcularon curvas de DMTR para cada filtro de fascículos utilizando diferentes valores de los parámetros (ver Tab. 7.4) y a nivel individual (ver Fig. 7.11-A). Para cada curva de DMTR, se utilizó el codo como mejor punto de equilibrio entre la reducción de la DMTR y el aumento del PFD. Luego, se seleccionó la curva que proporcionó el valor más bajo de la DMTR en el punto del codo.

Para estimar los parámetros adecuados de cada filtro de fascículos y FP  $SRB_i$ , se promediaron las curvas seleccionadas correspondientes a los 28 sujetos (ver Fig. 7.11-B). Luego, se identificó el punto de codo en las curvas promediadas para determinar el PFD. En cuanto al segundo parámetro de cada filtro de fascículo, este se estableció como la moda estadística de las curvas seleccionadas. En la Tab. 7.5 se muestran los parámetros calculados a partir de los 28 sujetos y para cada filtro de fascículos. En la Fig. A.4 del Anexo se muestran todas las curvas de DMTR para un solo sujeto. En la Fig. A.5 se muestran las curvas de DMTR promediadas para los 28 sujetos y para cada filtro de fascículos.

**Tabla 7.4:** Valores utilizados para cada parámetro de los filtros de fascículos, a nivel individual.

Filtro de fascículos basado en	Parámetro 1 (PFD %)	Parámetro 2
Patrones de Conectividad	0 % a 60 % paso de 5 %	$\theta_{END}$ (mm) = 5, 8, 10, 12, 15
SSPD	0 % a 60 % paso de 5 %	$\theta_{SSPD}$ (mm) = 5, 8, 10, 12, 15
Consistencia de las Fibras	0 % a 60 % paso de 5 %	$K_f$ = 10, 20, 40, 80, 120
Envolvente Convexa	0 % a 60 % paso de 5 %	$K_p$ = 10, 20, 40, 80

### 7.7.2 Análisis de reproducibilidad test-retest en el conjunto de entrenamiento

En esta sección, se describe el procedimiento para seleccionar el mejor filtro de fascículos. Sobre los fascículos principales se aplicó cada filtro de fascículos con los parámetros de la Tab. 7.5. El mejor filtro se determinó como aquel que proporcionó los mejores resultados para los índices de reproducibilidad test-retest. Además, se presentan los resultados de reproducibilidad test-retest para todas las combinaciones posibles entre filtros.

**Tabla 7.5:** Parámetros seleccionados para cada filtro de fascículos y FP  $SRB_i$ , calculados a partir de los 28 sujetos del conjunto de entrenamiento.

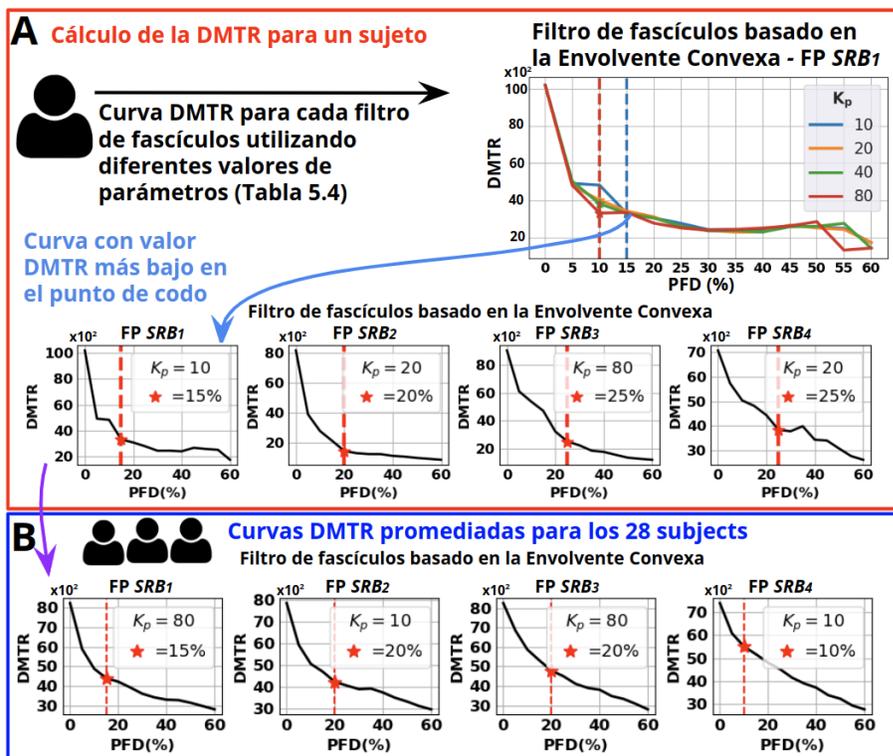
Filtro de fascículos basado en	FP $SRB_1$	FP $SRB_2$	FP $SRB_3$	FP $SRB_4$
Patrones de Conectividad	$PFD=15\%$	$PFD=10\%$	$PFD=15\%$	$PFD=20\%$
	$\theta_{END} = 8mm$	$\theta_{END} = 8mm$	$\theta_{END} = 12mm$	$\theta_{END} = 10mm$
SSPD	$PFD=10\%$	$PFD=15\%$	$PFD=15\%$	$PFD=10\%$
	$\theta_{SSPD} = 5mm$	$\theta_{SSPD} = 5mm$	$\theta_{SSPD} = 5mm$	$\theta_{SSPD} = 5mm$
Consistencia de las Fibras	$PFD=20\%$	$PFD=15\%$	$PFD=20\%$	$PFD=15\%$
	$K_f = 80$	$K_f = 120$	$K_f = 20$	$K_f = 120$
Envolvente Convexa	$PFD=15\%$	$PFD=20\%$	$PFD=20\%$	$PFD=10\%$
	$K_p = 80$	$K_p = 10$	$K_p = 80$	$K_p = 10$

Combinar dos o más filtros significa que cada filtro de fascículo se aplicó independientemente a un fascículo principal. Luego, se aplicó una intersección de fibras comunes entre cada fascículo principal filtrado para producir un fascículo final. Por último, se aplicó el mejor filtro de fascículos a los  $SRB_i$  (sin identificación del fascículo principal) y también se calcularon los índices de reproducibilidad test-retest. Para evaluar las mejoras estadísticamente significativas de los índices de reproducibilidad test-retest después del filtrado, se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon [104], corregido para múltiples comparaciones utilizando Tasa de Descubrimiento Falso (del inglés *False Discovery Rate*, FDR) [105].

### 7.7.3 Procesamiento del conjunto de validación

En esta sección se describe la metodología empleada para evaluar el mejor filtro de fascículos considerando todos los fascículos del atlas. Los fascículos del atlas se agruparon por forma en el procesamiento del atlas y los parámetros de los filtros se ajustaron según la forma del fascículo. Por lo tanto, los parámetros del mejor filtro se ajustaron según la forma del fascículo (ver Tab. 7.5).

Se utilizaron los sujetos del conjunto de validación y los fascículos segmentados en los 16 sujetos con un mínimo de 10 fibras. Primero, se aplicó el mejor filtro sobre fascículos con y sin identificación del fascículo principal. Luego, se evaluó la mejora en los índices



**Fig. 7.11:** (A) Cálculo de curvas DMTR del filtro basado en la Envolvente Convexa a nivel individual. Se generó una curva DMTR para cada valor de  $K_p$  y con distintos valores de PFD. Luego, se seleccionó la curva con el valor de DMTR más bajo en el punto de codo. Además, se muestra la curva seleccionada para los cuatro FP SRB<sub>i</sub>. (B) Se promediaron las curvas seleccionadas de los 28 sujetos para obtener parámetros apropiados para cada filtro de fascículos. Cada curva DMTR promediada muestra el valor seleccionado de PFD (punto de codo destacado con una estrella roja) y el valor seleccionado de  $K_p$ . Los pasos descritos en (A) y (B) se realizaron para cada filtro de fascículos.

de reproducibilidad test-retest de los fascículos filtrados. Además, para mostrar que los resultados de reproducibilidad test-retest de los fascículos filtrados son mejores debido al descarte de fibras ruidosas y no debido al número de fibras del fascículo, se eliminaron fibras aleatorias. Para esto, se utilizó el mismo PFD del mejor filtro. Finalmente, para

evaluar las mejoras estadísticamente significativas de los índices de reproducibilidad test-retest después del filtrado, se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon [104], corregido para múltiples comparaciones utilizando FDR [105].

## **7.8 Segmentación mejorada de fascículos cortos en la base de datos ABIDE-II**

En esta sección se describe la aplicación de la segmentación mejorada de fascículos cortos en una base de datos clínica y de menor calidad. En este caso, la segmentación mejorada se aplicó con el objetivo de detectar alteraciones en los índices microestructurales basados en dMRI (ver Fig. 6.2).

Se utilizaron fascículos segmentados en todos los sujetos con un mínimo de 10 fibras. Luego, se aplicó el mejor filtro de fascículos (utilizando los parámetros de la Tab. 7.5), con y sin identificación del fascículo principal. Se calculó una máscara de FA para cada fascículo y se calculó el valor promedio de FA. Posteriormente, se utilizó una prueba *t* independiente de dos colas para evaluar la diferencia estadística entre los valores de FA de los sujetos control y TEA. También, se presentan los resultados para los índices MD y RD (véase la sección A.1 para una definición de cada índice). Finalmente, se comparó el número de fascículos significativos encontrados con la segmentación sin filtrado y sin identificación del fascículo principal.

La distribución normal de los valores promedio de FA, MD y RD se verificó con una prueba Shapiro-Wilk [106]. En casos donde los datos no mostraron distribución normal, se utilizó la prueba de Mann-Whitney [107]. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un umbral de significancia de  $p\text{-value} < 0.05$ .

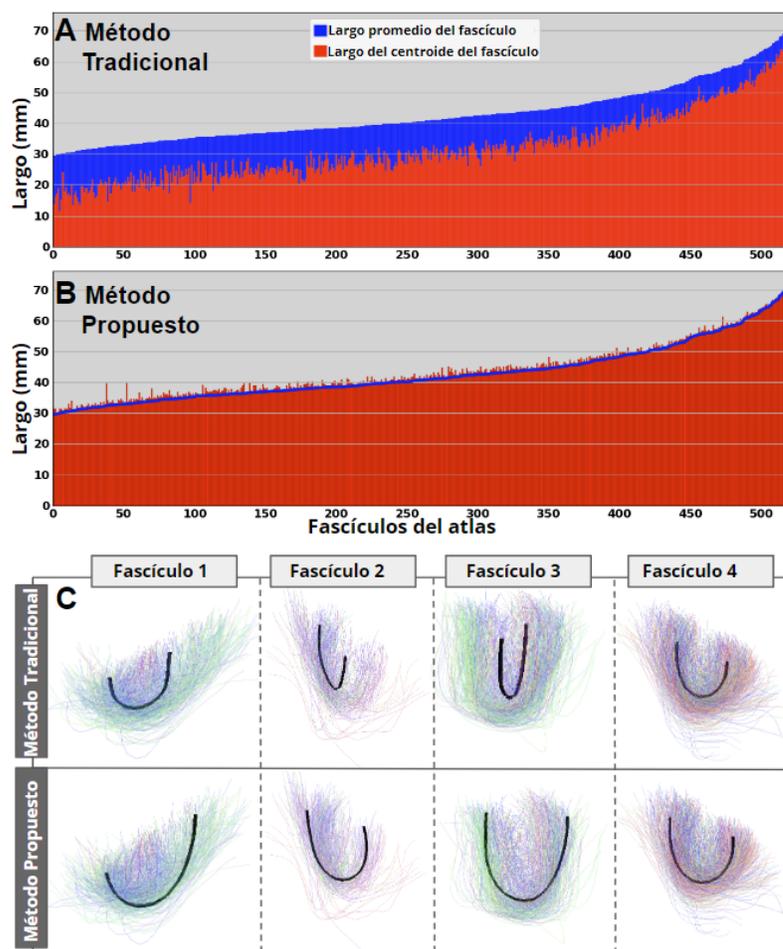
## 8 Resultados

### 8.1 Resultados del cálculo de los centroides de los fascículos del atlas

En la Fig. 8.1 se ilustran dos gráficos de barras que muestran la longitud promedio de los 525 fascículos del atlas (barras azules), ordenados de menor a mayor. Además, la longitud del centroide de cada fascículo se superpone con una barra roja. En la Fig. 8.1-A, los centroides de los fascículos del atlas se calcularon utilizando la media aritmética de los puntos correspondientes de las fibras, sin ningún procesamiento adicional. Este es un método tradicional en el área para el cálculo de centroides [24, 108]. En la Fig. 8.1-B, se puede observar que los centroides calculados con el método propuesto son más largos y alcanzan una longitud aproximadamente igual al largo promedio del fascículo del atlas (una línea azul indica la parte superior de las barras azules).

En la Fig. 8.1-C, se muestra una comparación cualitativa para ambos métodos de cálculo de centroides. Se puede observar que el método propuesto generó centroides con una mejor cobertura del fascículo del atlas, describiendo adecuadamente su forma general. Mientras que el método tradicional generó centroides más cortos y con una geometría más irregular. Además, en la sección A.7 del Anexo se presentan resultados adicionales, en los que se demuestra cuantitativamente que el centroide propuesto se ajusta de mejor manera a la morfología del fascículo.

La diferencia promedio entre la longitud del centroide y la longitud promedio del fascículo del atlas fue de  $1.01 \pm 0.83 \text{ mm}$  y  $10 \pm 2.8 \text{ mm}$  para el método propuesto y el tradicional, respectivamente. Finalmente, el porcentaje promedio de fibras eliminadas con la remoción por longitud y forma de las fibras (véase la sección 7.3.3, *Paso 1* y *Paso 2*) fue del  $45 \% \pm 15 \%$  y  $30 \% \pm 6 \%$ , respectivamente.



**Fig. 8.1:** (A) Gráfico de barras que muestra el largo promedio de las fibras de los fascículos del atlas (azul) y la longitud de sus centroides correspondientes (rojo). En este caso, los centroides se calcularon como la media aritmética de los puntos correspondientes. (B) Una línea azul indica el borde superior de las barras azules y la longitud de sus centroides correspondientes (rojo). En este caso, los centroides se calcularon utilizando el método propuesto en la sección 7.3.3. (C) Fascículos del atlas y sus centroides (negro) calculados con el método tradicional y propuesto.

## 8.2 Análisis de reproducibilidad test-retest en el conjunto de entrenamiento

En esta sección se presentan los resultados de los índices de reproducibilidad test-retest (ver sección 7.6) para los  $SRB_i$  del conjunto de entrenamiento, procesados con la identificación del fascículo principal y cada filtro de fascículo.

Para facilitar la lectura de las próximas secciones, se utiliza la siguiente notación para describir el procesamiento de un fascículo. La notación FP+Filtro<sub>*j*</sub> se refiere al fascículo procesado con la identificación del fascículo principal y posteriormente procesado con el filtro de fascículos *j*. Por ejemplo, FP+CH significa que los fascículos segmentados fueron procesados primero con la identificación del fascículo principal, luego se aplicó el filtro basado en la Envoltente Convexa. Se proporciona un resumen de todas las notaciones en la Tab. 8.1.

**Tabla 8.1:** Abreviaturas utilizadas para describir fascículos segmentados y con distintos procesamientos.

FP	FP+CP	FP+SSPD	FP+FC	FP+CH
Fascículo procesado con la identificación del fascículo principal	FP y filtrado utilizando el filtro basado en Patrones de Conectividad	FP y filtrado utilizando el filtro basado en SSPD	FP y filtrado utilizando el filtro basado en la Consistencia de las Fibras	FP y filtrado utilizando el filtro basado en la Envoltente Convexa

A continuación, se presenta la puntuación promedio para cada índice de reproducibilidad test-retest (ver Tab. 8.2). La puntuación promedio de la Similitud Volumétrica Dice para los fascículos principales muestra un acuerdo moderado a relativamente bueno en el volumen ocupado. El procesamiento FP+CH mostró la mayor mejora comparado con las puntuaciones de FP. Además, se encontró una mejora significativa entre las puntuaciones FP y FP+CH para los fascículos  $SRB_1$ ,  $SRB_2$  y  $SRB_4$  ( $p$ -value  $< 0.05$  para cada comparación), lo que demuestra que el filtrado mejoró el acuerdo en el volumen ocupado entre los fascículos test y retest.

Los fascículos principales filtrados obtuvieron una forma más suave y redondeada, como se demuestra por los valores más altos de la AFD. Acá también el procesamiento FP+CH obtuvo la mayor mejora comparado con las puntuaciones de FP. Además, se encontró una mejora significativa entre las puntuaciones FP y FP+CH en los cuatro fascículos  $SRB_i$  ( $p$ -value  $< 0.05$  para cada comparación), lo que demuestra la capacidad de eliminar las fibras con trayectoria atípica, ya que son una de las principales fuentes de irregularidad en la forma del fascículo.

La puntuación promedio para la AMD mejoró al aplicar los filtros de fascículos. El procesamiento FP+FC obtuvo la mayor mejora en los fascículos  $SRB_1$ ,  $SRB_3$  y  $SRB_4$ , comparado con las puntuaciones de FP. Se encontró una mejora significativa entre las puntuaciones FP y FP+FC en los fascículos  $SRB_1$  y  $SRB_4$  ( $p$ -value  $< 0.05$  para cada comparación). El procesamiento FP+CH obtuvo la mayor mejora en el fascículo  $SRB_2$ , en comparación con la puntuación FP ( $p$ -value  $< 0.05$ ). Los resultados de la AMD indican que la aplicación de los filtros permitió obtener fascículos test-retest geoméricamente similares y compactos.

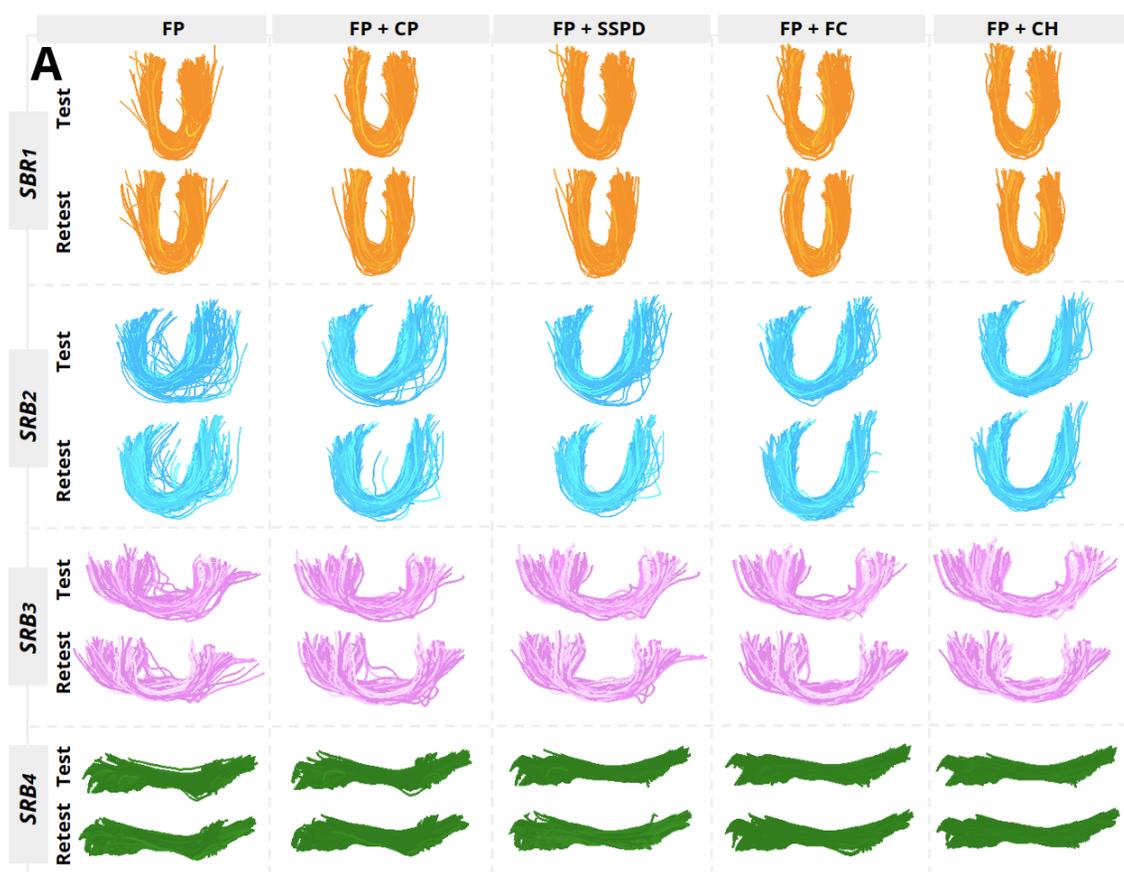
La puntuación promedio para la AD muestra que las fibras de los fascículos test-retest filtrados están espacialmente más cercanas. El procesamiento FP+FC obtuvo la mayor mejora en el fascículo  $SRB_1$ , comparado con la puntuación de FP ( $p$ -value  $< 0.05$ ). El procesamiento FP+CH obtuvo la mayor mejora en los fascículos  $SRB_2$  y  $SRB_3$ , comparado con las puntuaciones de FP ( $p$ -value  $< 0.05$  para cada comparación). El procesamiento FP+CP obtuvo la mayor mejora en el fascículo  $SRB_4$ , comparado con la puntuación FP ( $p$ -value  $< 0.05$ ). Los resultados para la Distancia Media demuestran la capacidad de los filtros para eliminar fibras alejadas del fascículo.

El filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa se determinó como el mejor filtro, ya que presentó la mayor mejora en la mayoría de los índices de reproducibilidad test-retest. En la Fig. 8.2-A, se muestra cada  $SRB_i$  del sujeto 143325. Se puede observar

**Tabla 8.2:** Puntuación promedio para cada índice de reproducibilidad test-retest y  $SRB_i$  (promedio  $\pm$  desviación estándar), utilizando distintos procesamientos. Los valores en negrita corresponden a la mejor puntuación.

		FP	FP+CP	FP+SSPD	FP+FC	FP+CH
DSC	$SRB_1$	0.707 $\pm$ 0.087	0.713 $\pm$ 0.094	0.711 $\pm$ 0.100	0.716 $\pm$ 0.108	<b>0.729<math>\pm</math>0.107</b>
	$SRB_2$	0.734 $\pm$ 0.058	0.746 $\pm$ 0.057	0.750 $\pm$ 0.055	0.763 $\pm$ 0.057	<b>0.765<math>\pm</math>0.059</b>
	$SRB_3$	0.562 $\pm$ 0.168	0.559 $\pm$ 0.171	0.561 $\pm$ 0.176	0.561 $\pm$ 0.178	<b>0.567<math>\pm</math>0.182</b>
	$SRB_4$	0.764 $\pm$ 0.051	0.758 $\pm$ 0.059	0.775 $\pm$ 0.052	0.774 $\pm$ 0.066	<b>0.781<math>\pm</math>0.062</b>
AFD	$SRB_1$	2.110 $\pm$ 0.133	2.133 $\pm$ 0.148	2.128 $\pm$ 0.144	2.151 $\pm$ 0.151	<b>2.165<math>\pm</math>0.145</b>
	$SRB_2$	2.034 $\pm$ 0.116	2.053 $\pm$ 0.120	2.061 $\pm$ 0.108	2.089 $\pm$ 0.118	<b>2.094<math>\pm</math>0.109</b>
	$SRB_3$	1.729 $\pm$ 0.298	1.729 $\pm$ 0.310	1.744 $\pm$ 0.307	1.751 $\pm$ 0.326	<b>1.756<math>\pm</math>0.329</b>
	$SRB_4$	2.132 $\pm$ 0.082	2.126 $\pm$ 0.093	2.147 $\pm$ 0.083	2.172 $\pm$ 0.083	<b>2.184<math>\pm</math>0.086</b>
AMD (mm)	$SRB_1$	3.628 $\pm$ 0.655	3.557 $\pm$ 0.674	3.576 $\pm$ 0.685	<b>3.503<math>\pm</math>0.706</b>	3.518 $\pm$ 0.675
	$SRB_2$	2.960 $\pm$ 0.479	2.855 $\pm$ 0.515	2.855 $\pm$ 0.520	2.797 $\pm$ 0.521	<b>2.790<math>\pm</math>0.532</b>
	$SRB_3$	4.669 $\pm$ 1.154	4.615 $\pm$ 1.206	4.637 $\pm$ 1.227	<b>4.580<math>\pm</math>1.302</b>	4.618 $\pm$ 1.356
	$SRB_4$	2.510 $\pm$ 0.321	2.427 $\pm$ 0.360	2.442 $\pm$ 0.327	<b>2.368<math>\pm</math>0.339</b>	2.387 $\pm$ 0.333
AD (mm)	$SRB_1$	11.225 $\pm$ 1.107	10.529 $\pm$ 1.242	10.759 $\pm$ 1.199	<b>10.443<math>\pm</math>1.273</b>	10.604 $\pm$ 1.225
	$SRB_2$	11.167 $\pm$ 1.434	10.392 $\pm$ 1.624	10.205 $\pm$ 1.644	10.167 $\pm$ 1.662	<b>10.021<math>\pm</math>1.732</b>
	$SRB_3$	12.995 $\pm$ 0.951	11.984 $\pm$ 1.106	12.118 $\pm$ 1.126	11.843 $\pm$ 1.190	<b>11.561<math>\pm</math>1.164</b>
	$SRB_4$	10.732 $\pm$ 0.778	<b>9.323<math>\pm</math>0.869</b>	10.290 $\pm$ 0.859	9.863 $\pm$ 0.977	10.204 $\pm$ 0.925

que el filtro basado en la Envolvente Convexa eliminó la mayoría de las fibras aisladas, proporcionando fascículos bien definidos y mejorando su similitud test-retest. Finalmente, la identificación del fascículo principal eliminó un porcentaje promedio de 51.6 %  $\pm$  17.16 % de las fibras de todos los  $SRB_i$ .



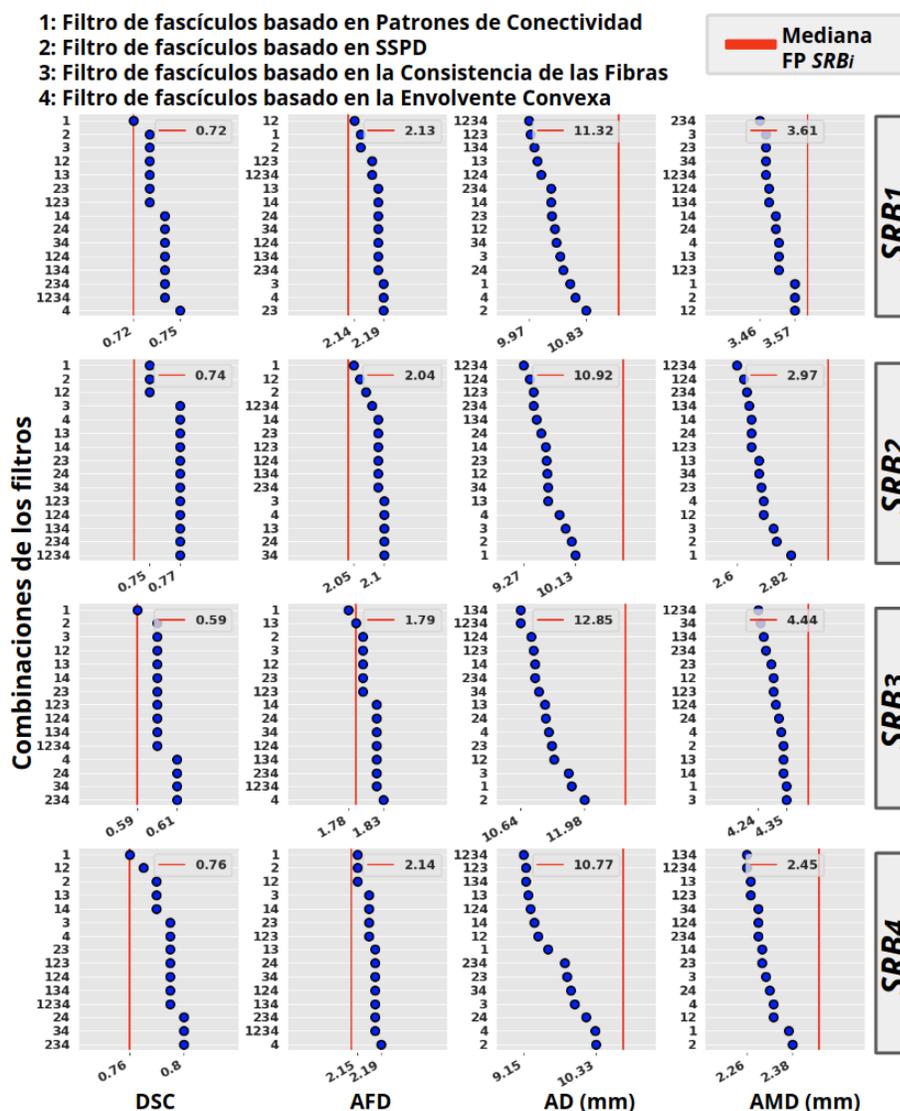
**Fig. 8.2:** (A) Fascículos test-retest resultantes para el sujeto 143325 del conjunto de entrenamiento. Se muestra cada fascículo principal procesado con cada uno de los filtros de fascículos. El filtro basado en la Envoltura Convexa (quinta columna) obtuvo los mejores resultados en la mayoría de los índices de reproducibilidad test-retest, generando fascículo suaves y con la mayoría de las fibras aisladas eliminadas.

### 8.2.1 Combinación de los filtros de fascículos

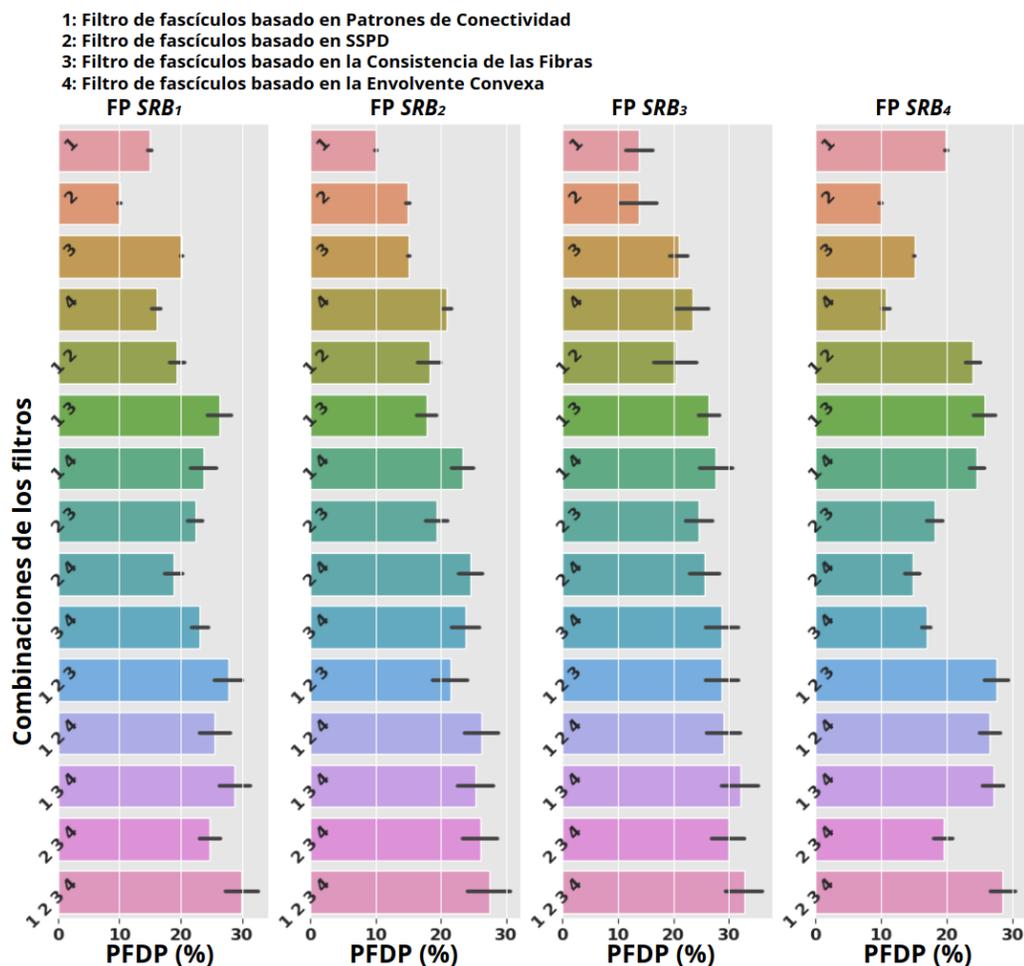
Se cuantificó la mejora de los índices de reproducibilidad test-retest para cada combinación posible entre filtros de fascículos. En la Fig. 8.3, se muestra la mediana de los índices para los fascículos principales filtrados con las distintas combinaciones de los filtros. Cada filtro se representa con un número del 1 al 4. Por lo tanto, el eje vertical indica si se aplicó un filtro o una combinación de ellos. En el caso de los índices de reproducibilidad basadas en máscaras binarias, como la Similitud Volumétrica Dice y la AFD, la combinación de filtros mostró una mejora mínima en los valores de la mediana. Notablemente, sólo utilizando el filtro de fascículos basado en la Envolvente Convexa se consiguió una puntuación alta, a la par con varias combinaciones diferentes de filtros.

Los resultados para la AD muestran que las fibras de los fascículos test-retest se acercan espacialmente a medida que aumenta el número de filtros combinados. Esta tendencia se ilustra en la tercera columna de la Fig. 8.3, donde la combinación de tres o cuatro filtros obtuvo las distancias más bajas. No obstante, comparado con solo aplicar el filtro basado en la Envolvente Convexa, esta reducción fue pequeña ( $0.5\text{mm} \sim 1\text{mm}$  en los cuatro FP  $SRB_i$ ). Se obtuvieron valores más bajos de AMD al aplicar únicamente el filtro basado en la Envolvente Convexa, y sólo se observó una mejora marginal cuando se combinaron múltiples filtros (reducción menor a  $0.1\text{ mm}$ ). Estos hallazgos sugieren que el filtro basado en la Envolvente Convexa eliminó las fibras ruidosas sin reducir en exceso el diámetro de los fascículos.

Además, para cada combinación posible entre filtros, se calculó el porcentaje de fibras descartadas. Estos valores fueron promediados para fascículos test-retest correspondientes y se denomina Porcentaje de Fibras Descartadas Promedio (PFDP). En la Fig. 8.4 se muestran gráficos de barras con la mediana de la PFDP. Se puede observar que la combinación de cuatro filtros da como resultado una mediana de  $\approx 30\%$ , lo que demuestra un acuerdo adecuado entre filtros sobre cuáles fibras debían descartarse.



**Fig. 8.3:** Mediana de los índices de reproducibilidad test-retest para el FP  $SRB_i$  (línea roja), filtrado con todas las combinaciones posibles entre filtros de fascículos (puntos azules). Cada columna corresponde a un índice de reproducibilidad test-retest. Las filas indican los  $SRB_i$  procesados. La aplicación de los filtros de fascículos combinados mejoró la mediana de los índices de reproducibilidad test-retest. Se obtuvieron valores más altos para la Similitud Volumétrica Dice y AFD, se obtuvieron valores más bajos para el AD y el AMD.



**Fig. 8.4:** Porcentaje de Fibras Descartadas Promedio (PFDP) para cada posible combinación de filtro de fascículos aplicada al FP  $SRB_i$ . Cada filtro de fascículos se codifica con un número del 1 al 4. Por lo tanto, el eje vertical indica la combinación de ellos. Se muestra la mediana de la PFDP para los 28 sujetos, con barras de desviación estándar. A medida que aumenta el número de filtros combinados, también aumenta la PFDP. Sin embargo, se muestra una buena concordancia entre las fibras que se eliminaron. Cuando se combinan cuatro filtros de fascículos, la mediana de la PFDP es  $\approx 30\%$ .

### 8.2.2 Desempeño del mejor filtro de fascículos sin y con identificación del fascículo principal

En esta sección se presentan los índices de reproducibilidad test-retest para los  $SRB_i$ , con y sin identificación del fascículo principal, y posteriormente filtrados. Utilizamos la etiqueta “No Procesado”(NP) para referirnos a los fascículos segmentados a los que no se aplicó ni la identificación del fascículo principal ni el filtro basado en la Envolverte Convexa. La etiqueta CH se refiere a los fascículos segmentados a los que sólo se aplicó el filtro basado en la Envolverte Convexa. Adicionalmente, se evalúa si sólo aplicando la identificación del fascículo principal se pueden mejorar los índices de reproducibilidad test-retest.

En la Tab. 8.3 se muestra la puntuación promedio para cada índice de reproducibilidad test-retest. A continuación, se describen los resultados de aplicar el filtro basado en la Envolverte Convexa sobre fascículos sin procesamiento. La puntuación promedio de la Similitud Volumétrica de Dice para los fascículos NP muestra un acuerdo relativamente bueno en el volumen ocupado. Los fascículos CH obtuvieron puntuaciones DSC significativamente más altas que los fascículos NP en los cuatro  $SRB_i$  ( $p$ -value  $< 0.05$  para cada comparación). Además, los fascículos CH obtuvieron puntuaciones de AFD significativamente más altas que los fascículos NP en los cuatro  $SRB_i$  ( $p$ -value  $< 0.05$  para cada comparación), lo que resultó en fascículos con una forma más suave y regular.

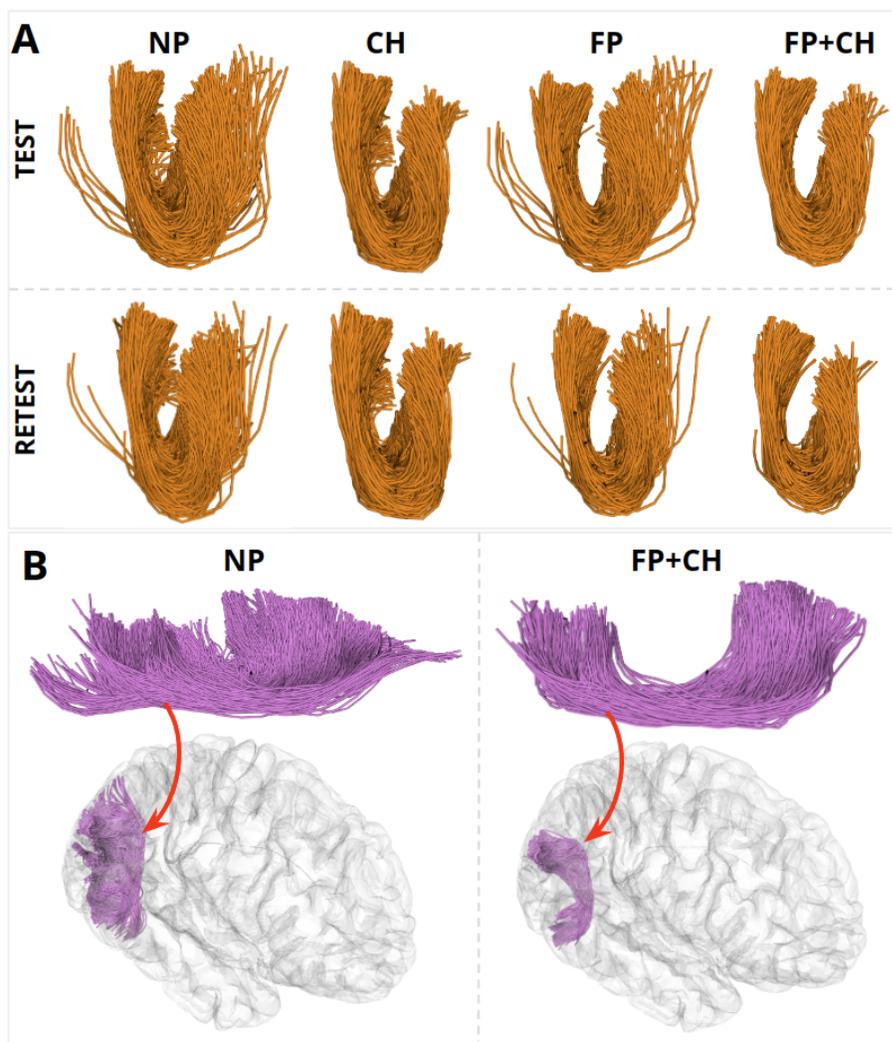
La fascículos CH obtuvieron una AMD significativamente menor en los cuatro  $SRB_i$ , comparado con las puntuaciones NP ( $p$ -value  $< 0.05$  para cada comparación). Esto se traduce en fascículos filtrados más compactos y con menos fibras aisladas. Los fascículos CH obtuvieron puntuaciones de AD significativamente más bajas que los conjuntos NP en los cuatro  $SRB_i$  ( $p$ -value  $< 0.05$  para cada comparación), lo que se traduce en fascículos test-retest con fibras espacialmente cercanas entre sí.

En general, solo aplicar la identificación del fascículo principal no mejoró los índices

**Tabla 8.3:** Puntuaciones promedio para cada índice de reproducibilidad test-retest y  $SRB_i$  (promedio  $\pm$  desviación estándar), utilizando diferentes procesamientos. Los valores en negrita indican una mejora en la puntuación después de aplicar el filtro basado en la Envolverte Convexa sobre los fascículos NP y FP.

		NP	CH	FP	FP+CH
DSC	$SR_1$	0.758 $\pm$ 0.056	<b>0.777<math>\pm</math>0.073</b>	0.707 $\pm$ 0.087	<b>0.729<math>\pm</math>0.107</b>
	$SR_2$	0.751 $\pm$ 0.043	<b>0.800<math>\pm</math>0.046</b>	0.734 $\pm$ 0.058	<b>0.765<math>\pm</math>0.059</b>
	$SR_3$	0.646 $\pm$ 0.105	<b>0.667<math>\pm</math>0.111</b>	0.562 $\pm$ 0.168	<b>0.567<math>\pm</math>0.182</b>
	$SR_4$	0.764 $\pm$ 0.048	<b>0.787<math>\pm</math>0.055</b>	0.764 $\pm$ 0.051	<b>0.781<math>\pm</math>0.062</b>
AFD	$SR_1$	2.217 $\pm$ 0.060	<b>2.270<math>\pm</math>0.071</b>	2.110 $\pm$ 0.133	<b>2.165<math>\pm</math>0.145</b>
	$SR_2$	2.068 $\pm$ 0.070	<b>2.166<math>\pm</math>0.067</b>	2.034 $\pm$ 0.116	<b>2.094<math>\pm</math>0.109</b>
	$SR_3$	1.897 $\pm$ 0.188	<b>1.979<math>\pm</math>0.195</b>	1.729 $\pm$ 0.298	<b>1.756<math>\pm</math>0.329</b>
	$SR_4$	2.145 $\pm$ 0.069	<b>2.222<math>\pm</math>0.074</b>	2.132 $\pm$ 0.082	<b>2.184<math>\pm</math>0.086</b>
AMD (mm)	$SR_1$	3.607 $\pm$ 0.480	<b>3.519<math>\pm</math>0.536</b>	3.628 $\pm$ 0.655	<b>3.518<math>\pm</math>0.675</b>
	$SR_2$	3.061 $\pm$ 0.440	<b>2.895<math>\pm</math>0.474</b>	2.960 $\pm$ 0.479	<b>2.790<math>\pm</math>0.532</b>
	$SR_3$	4.264 $\pm$ 0.848	<b>4.107<math>\pm</math>0.905</b>	4.669 $\pm$ 1.154	<b>4.618<math>\pm</math>1.356</b>
	$SR_4$	2.531 $\pm$ 0.344	<b>2.441<math>\pm</math>0.373</b>	2.510 $\pm$ 0.321	<b>2.387<math>\pm</math>0.333</b>
AD (mm)	$SR_1$	14.325 $\pm$ 1.654	<b>13.336<math>\pm</math>1.861</b>	11.225 $\pm$ 1.107	<b>10.604<math>\pm</math>1.225</b>
	$SR_2$	13.369 $\pm$ 1.334	<b>11.908<math>\pm</math>1.651</b>	11.167 $\pm$ 1.434	<b>10.021<math>\pm</math>1.732</b>
	$SR_3$	16.261 $\pm$ 0.982	<b>14.466<math>\pm</math>1.252</b>	12.995 $\pm$ 0.951	<b>11.561<math>\pm</math>1.164</b>
	$SR_4$	14.694 $\pm$ 1.452	<b>13.785<math>\pm</math>1.543</b>	10.732 $\pm$ 0.778	<b>10.204<math>\pm</math>0.925</b>

de reproducibilidad test-retest. No obstante, la aplicación del filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa mejoró los resultados en ambos casos (sin o con identificación del fascículo principal). En la Fig. 8.5, se muestran fascículo sin y con procesamiento. Se puede apreciar que los fascículos filtrados poseen menos fibras espurias y una estructura mejor definida.



**Fig. 8.5:** (A) Fascículo  $SRB_1$  del sujeto 115320. Se puede observar que la aplicación del filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa elimina la mayoría de las fibras ruidosas, generando un fascículo redondo y suave. Además, el filtrado aumentó la similitud test-retest. (B) Fascículo  $SRB_3$  del sujeto 192439. Se puede observar que la aplicación de la identificación del fascículo principal y del filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa eliminó la mayoría de las fibras espurias y generó una estructura mejor definida del fascículo.

### 8.3 Evaluación de reproducibilidad test-retest en el conjunto de validación

En esta sección se presentan los resultados de los índices de reproducibilidad test-retest utilizando todos los fascículos del atlas. Se utilizaron fascículos segmentados en los 16 sujetos del conjunto de validación (y en ambas adquisiciones test-retest) con un mínimo de 10 fibras. Este criterio resultó en 462 fascículos por sujeto y un conjunto total de 7392 ( $16 \times 462$ ) fascículos. Se aplicó la identificación del fascículo principal y filtro de fascículos basado en la Envolvente Convexa. Para los fascículos resultantes de cada procesamiento se calcularon los índices de reproducibilidad test-retest. En la Tab. 8.4, se muestran las puntuaciones promedio de los 7392 fascículos, lo que proporciona una visión general del rendimiento del filtro de fascículos basado en la Envolvente Convexa.

Primero, se presentan los resultados de los fascículos CH en comparación con los fascículos NP. Se obtuvo una puntuación más alta de la Similitud Volumétrica Dice en los fascículos filtrados. Por lo tanto, los fascículos test-retest coincidieron de mejor manera en el volumen abarcado. Además, los fascículos CH obtuvieron una forma más suave y regular que los fascículos NP, como se demuestra con la puntuación más alta de la AFD. En cuanto a la posición espacial de las fibras, los resultados de la AMD muestran que los fascículos filtrados poseen menos fibras aisladas. Además, los fascículos CH obtuvieron una puntuación AD menor que los fascículos NP, lo que se traduce en fascículos test-retest con fibras espacialmente cercanas entre sí.

A continuación, se describen los resultados de los fascículos FP en comparación con los fascículos FP+CH. Los fascículos FP+CH obtuvieron mejores puntuaciones que los FP en todos los índices de reproducibilidad test-retest. Se obtuvo una puntuación más alta para la Similitud Volumétrica Dice y AFD después de aplicar el filtrado. Por lo tanto, los fascículos principales filtrados obtuvieron un mayor acuerdo en el volumen abarcado y una forma más suave. También, se encontraron puntuaciones más bajas para la AD y la AMD en los fascículos FP+CH. Esto se traduce en que los fascículos principales filtrados son

más compactos y poseen menos fibras aisladas. Finalmente, la identificación del fascículo principal eliminó un porcentaje promedio de fibras del  $53.1\% \pm 19.5\%$  de los fascículos.

**Tabla 8.4:** Puntuaciones promedio de todos los fascículos segmentados en el conjunto de validación, con y sin procesamiento. La Similitud Volumétrica Dice muestra el coeficiente DSC promedio. La AD y AMD están en *mm*. Los valores en negrita indican una mejora de los índices al aplicar el filtro basado en la Envoltente Convexa sobre fascículos NP y fascículos principales.

Índice de reproducibilidad test-retest	NP	CH	FP	FP+CH
Similitud Volumétrica Dice	0.70±0.11	<b>0.74±0.12</b>	0.66±0.15	<b>0.68±0.16</b>
Dimensión Fractal Promedio (AFD)	2.01±0.21	<b>2.11±0.21</b>	1.92±0.29	<b>1.99±0.29</b>
Distancia Mínima Media (AMD)	3.68±0.91	<b>3.57±1.01</b>	3.88±1.24	<b>3.77±1.41</b>
Distancia Media (AD)	15.70±2.91	<b>14.05±3.02</b>	12.53±2.12	<b>11.35±2.28</b>

La Tab. 8.5 muestra el número de fascículos con una mejora significativa en los índices de reproducibilidad al aplicar el filtro basado en la Envoltente Convexa. Al aplicar únicamente el filtrado, se mejoraron los índices de reproducibilidad test-retest en más de 300 fascículos cortos. De igual manera, en el caso de aplicar el filtro a los fascículos principales, se obtuvieron mejores índices de reproducibilidad test-retest en más de 300 fascículos cortos.

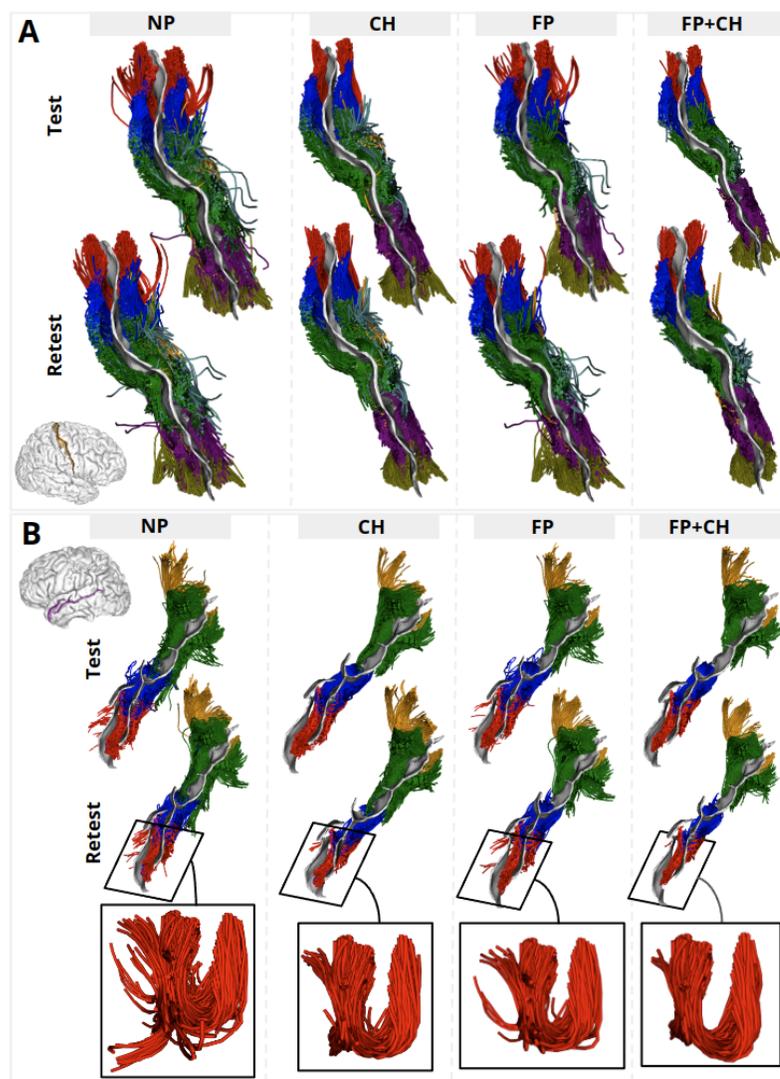
**Tabla 8.5:** Número de fascículos con una mejora significativa en los índices de reproducibilidad test-retest al aplicar el filtro de fascículos basado en la Envoltente Convexa ( $p$ -value < 0.05).

Índice de reproducibilidad test-retest	Número de fascículos (entre NP y CH)	Número de fascículos (entre FP y FP+CH)
Similitud Volumétrica Dice	378/462	308/462
Dimensión Fractal Promedio (AFD)	459/462	430/462
Distancia Mínima Media (AMD)	342/462	347/462
Distancia Media (AD)	462/462	460/462

Por último, para demostrar que los índices de reproducibilidad test-retest son mejores debido al descarte de fibras ruidosas y no al número de fibras del fascículo, se aplicó un filtro aleatorio. Se utilizó un porcentaje de fibras descartadas igual al PFD del filtro basado en la Envolverte Convexa. Luego, se descartaron fibras aleatoriamente hasta alcanzar el porcentaje de descarte. En la Tab. 8.6, se muestra la puntuación promedio para el conjunto total de 7392 fascículos. Se puede observar que los índices no obtuvieron mejora e incluso empeoraron en la mayoría de los casos. Por último, en la Fig. 8.6 se muestran los fascículos que rodean el Surco Central y el Surco Temporal Superior.

**Tabla 8.6:** Puntuaciones promedio de los índices reproducibilidad test-retest al realizar un filtrado aleatorio. La Similitud Volumétrica Dice muestra el coeficiente DSC promedio. La AD y AMD están en *mm*.

Índice de reproducibilidad test-retest	NP	Filtro aleatorio	FP	FP+Filtro aleatorio
Similitud Volumétrica Dice	0.70±0.11	0.69±0.12	0.66±0.15	0.64±0.16
Dimensión Fractal Promedio (AFD)	2.01±0.21	1.98±0.23	1.92±0.29	1.88±0.30
Distancia Mínima Media (AMD)	3.68±0.91	3.79±0.96	3.88±1.24	4.01±1.28
Distancia Media (AD)	15.70±2.91	15.69±2.91	12.53±2.12	12.54±2.12



**Fig. 8.6:** (A) Siete fascículos test-retest que rodean el Surco Central del hemisferio derecho del sujeto 783462. La aplicación del filtro de fascículos basado en la Envoltura Convexa permitió obtener fascículos redondeados y bien definidos, con una mejor delineación de su forma y siguiendo adecuadamente la morfología del surco. (B) Cuatro fascículos que rodean el Surco Temporal Superior del hemisferio izquierdo (sujeto 194140). La aplicación del filtro de fascículos basado en la Envoltura Convexa permitió mejorar la calidad de los fascículos segmentados.

#### 8.4 Resultados en la base de datos ABIDE-II

Se utilizaron fascículos segmentados en todos los sujetos con un mínimo de 10 fibras, resultando en 422 fascículos por sujeto. En la Tab. 8.7, se muestra el número de fascículos con diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -value no corregido  $< 0.05$ ) en el valor promedio de FA, MD y RD entre los sujetos de control y los sujetos con TEA. Se encontró un mayor número de fascículos significativos utilizando el filtro basado en la Envoltente Convexa, con y sin identificación del fascículo principal.

En la Fig. 8.7-A se muestran los ocho fascículos con diferencias significativas en el valor promedio de FA entre los sujetos de control y TEA. Estos fascículos fueron procesados con la identificación del fascículo principal y el filtro basado en la Envoltente Convexa (FP+CH). De igual manera, en la Fig. 8.7-B se muestran los veinte fascículos con diferencias significativas en el valor de MD y en la Fig. 8.7-C, los diecisiete fascículos con diferencias significativa en la RD. Además, en la Fig. 8.7-D se muestra un fascículo segmentado de un sujeto de control. Se puede observar que la identificación del fascículo principal y el filtro basado en la Envoltente Convexa permitieron obtener fascículos bien definidos y con menos fibras espurias.

En las Tablas A.2-A.10 del Anexo se proporcionan los valores de FA, MD y RD de los fascículos, promediados en todos los sujetos. Además, se muestra el  $p$ -value no corregido y la  $d$  de Cohen. Se encontró una disminución de la FA, un aumento de la MD y un aumento de la RD en los sujetos con TEA. Por último, en las Figuras A.12-A.14 se muestran fascículos segmentados y filtrados de los sujetos control. Después de aplicar FDR para comparaciones múltiples, no se encontró diferencia significativa en ninguno de los resultados de segmentación, ya sea con o sin filtrado de fascículos. Esto se debe a la gran cantidad de de comparaciones realizadas, lo que aumenta la probabilidad de omitir descubrimientos genuinamente significativos. Además, los fascículos que se encontraron significativos sin FDR mostraron un tamaño del efecto mediano a grande ( $d$  de Cohen).

#### 8.4.1 Comparación de los resultados obtenidos con respecto a la literatura

Existen pocos estudios que investiguen la conectividad estructural de las fibras cortas en sujetos con TEA. A continuación, describimos los hallazgos más importantes de dichos estudios y se comparan con nuestros resultados. Sundaram et al. (2008) [63] reportaron una disminución de la FA en las fibras de corto alcance del lóbulo frontal, en sujetos con TEA de  $4.8 \pm 2.4$  años de edad. Shukla et al. (2011) [62] reportaron una disminución de la FA y aumento de la MD y RD en las fibras cortas de asociación del lóbulo frontal, en sujetos con TEA de entre 9 y 18 años de edad. Además, aumento de la MD y RD en las fibras cortas de los lóbulos parietal y temporal. Por otro lado, d'Albis et al. (2018) [12] utilizaron sujetos adultos con TEA y de  $28 \pm 9.4$  años de edad, reportando una disminución de su conectividad estructural en 13 fascículos cortos de los lóbulos temporal-parietal-frontal.

Hong et al. (2018) [13] utilizaron la superficie de la corteza e índices microestructurales para cuantificar alteraciones de la SWM en 53 sujetos con TEA, provenientes de distintos centros de la base de datos ABIDE-II [88]. Se reportó una disminución de la FA y aumento de la MD y RD en las regiones parietal media y lateral temporo-parietal en los sujetos con TEA. Además, atipicidades en las regiones precúneo y posterior cingulada en los sujetos con TEA. Por último, Bletsch et al. (2020) [109] utilizaron 92 sujetos adultos con TEA y de 18-52 años de edad. Los sujetos TEA presentaron una reducción de la FA en la SWM del lóbulo temporal derecho y región orbitofrontal lateral izquierda. Además, incremento de la MD en la SWM de las regiones orbitofrontal, pars triangularis, fusiforme izquierdo y giro temporal inferior.

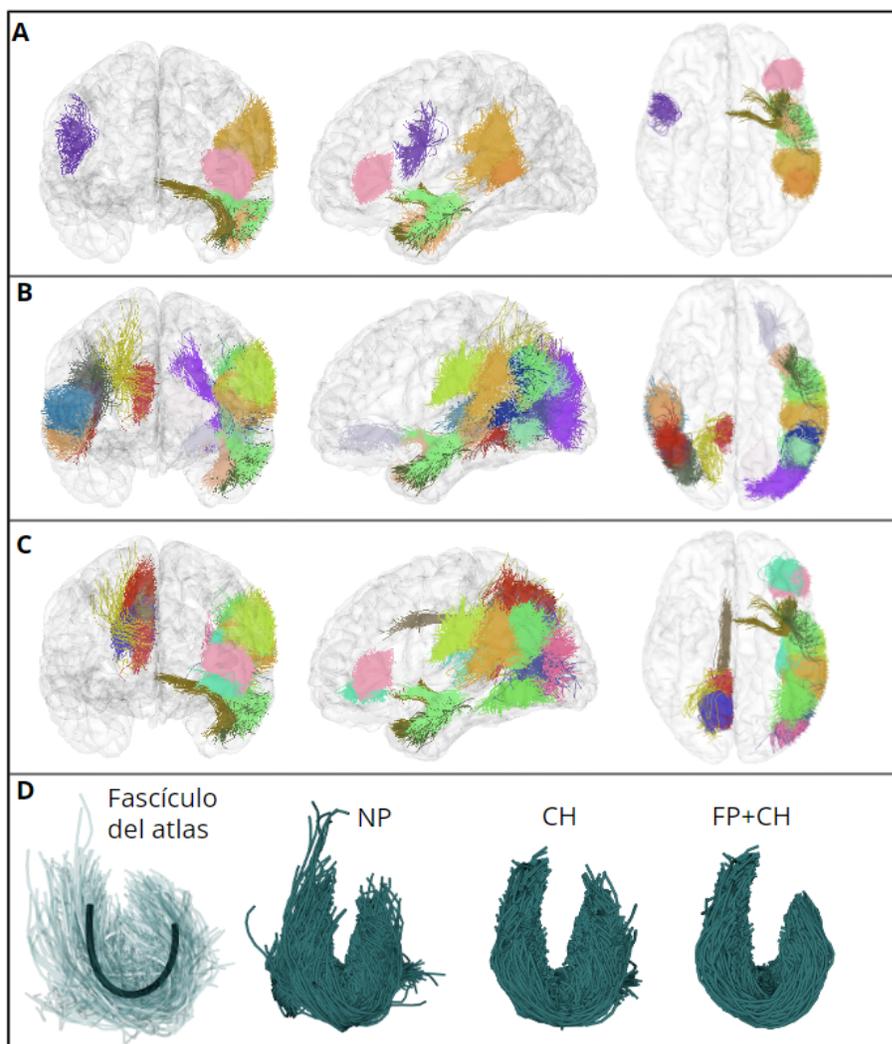
Se dificulta una comparación entre estudios debido a las distintas metodologías utilizadas, edades de los sujetos y criterios empleados para definir la SWM. Sin embargo, puede apreciarse una tendencia de reducción de la FA y aumento de la MD y RD en la SWM de los sujetos con TEA. Nuestros resultados siguen la misma tendencia de alteraciones

microestructurales (ver Tablas A.2-A.10). En general, las regiones más afectadas en los sujetos con TEA y reportadas en la literatura corresponden a los lóbulos frontal, parietal y temporal. En nuestro caso, utilizando la segmentación mejorada, identificamos fascículos con una disminución de la FA en las regiones temporal superior, temporal media y supra-marginal (ver Tab. A.4). Por otro lado, la segmentación sin procesamiento solo identificó dos fascículos con diferencias significativas en la FA (ver Tab. A.2).

Tanto la segmentación sin procesamiento como la segmentación mejorada permitieron identificar fascículos con diferencias significativas en la MD. No obstante, la segmentación mejorada permitió obtener un mayor número de fascículos significativos ubicados en las regiones parietal inferior y temporal media (Tablas A.6 y A.7). Finalmente, la segmentación mejorada permitió identificar un mayor número de fascículos con diferencia significativa en la RD, ubicados en las regiones precúneo del lóbulo parietal, temporal superior, parietal inferior y supramarginal (Tablas A.9 y A.10). En general, las zonas más afectadas en nuestro estudio corresponden a los lóbulos parietal y temporal, lo que concuerda con los reportes de la literatura.

**Tabla 8.7:** Número de fascículos con diferencia significativa en índices microestructurales basados en difusión ( $p$ -value no corregido  $< 0.05$ ). Se encontró un número mayor de fascículos procesados con la identificación del fascículo principal y filtro basado en la Envolverte Convexa.

	NP	CH	FP+CH
FA	2	4	8
MD	15	13	20
RD	7	13	17



**Fig. 8.7:** (A), (B) y (C) muestran fascículos con diferencias significativas entre los sujetos de control y TEA. Los fascículos fueron procesados con la identificación del fascículo principal y el filtro basado en la Envolverte Convexa. (A) Ocho fascículos con diferencias significativas en el valor promedio de FA. (B) Veinte fascículos con diferencias significativas en el valor promedio de MD. (C) Diecisiete fascículos con diferencias significativas en el valor promedio de RD. (D) Fascículo del atlas que conecta los giros Temporal Superior y Supramarginal (se muestra el centroide en negro) y el fascículo segmentado en un sujeto de control. El filtro basado en la Envolverte Convexa permitió obtener fascículos bien definidos en una base de datos clínica.

## 9 Discusiones y conclusiones

Esta tesis propone varias herramientas para estudiar de mejor manera los fascículos de fibras cortas. Nuestro trabajo se dividió en dos etapas principales: el procesamiento del atlas de SWM y la segmentación mejorada de fascículos cortos.

Respecto al procesamiento del atlas, se propuso una metodología para calcular centroides adecuados de los fascículos, teniendo en cuenta la longitud, forma y posición de las fibras. Para considerar la longitud de las fibras, se eliminaron aquellas que eran demasiado cortas para describir adecuadamente la forma general del fascículo. En cuanto al aspecto de la forma de las fibras, se eliminaron aquellas con cambios anormales a lo largo de su trayectoria, basado en la alineación entre las fibras y la medida de distancia  $D_{SHAPE}$ . La alineación nos permitió centrarnos únicamente en las diferencias de forma, ya que se eliminó el factor de la posición. Además, la distancia  $D_{SHAPE}$  permitió detectar diferencias sutiles entre trayectorias. Es importante mencionar que las fibras ruidosas en el atlas podrían ser artefactos debido a la naturaleza estocástica de la tractografía probabilística. Por lo tanto, las herramientas propuestas podrían integrarse en futuros trabajos de clustering para obtener conjuntos de fibras mejor definidas y mejorar la creación de atlas de SWM.

Los centroides propuestos lograron una cobertura adecuada de los fascículos del atlas a lo largo de toda su longitud, describiendo adecuadamente su forma. Dado que nuestro objetivo era describir la forma general del fascículo, un centroide proporcionó una representación lo suficientemente buena. Sin embargo, se podría ampliar el método para calcular múltiples centroides, lo que permitiría una mejor caracterización de las formas de los fascículos.

Con el objetivo de agrupar los centroides de los fascículos del atlas, se calculó una matriz de distancia  $D_C$  y se aplicó un clustering jerárquico de enlace promedio. Luego, se obtuvieron cuatro fascículos representativos, con formas que variaron desde una geometría

recta hasta una geometría más curvada. Nuestros resultados son similares a los de Zhang et al. (2014) [35], donde se utilizó un algoritmo de clustering para caracterizar las formas de las fibras en U. Los autores obtuvieron cuatro clústeres de fibras con formas distintivas: U cerrada, U abierta, línea curva y línea recta. Estas formas también se encontraron en macacos y chimpancés, aunque con una proporción más alta de fibras rectas que en cerebros humanos. Por lo tanto, las herramientas desarrolladas en este trabajo para estudiar la forma de las fibras cortas podrían proporcionar nuevas perspectivas sobre cómo la estructura de la SWM se relaciona con los patrones de plegado cortical. Además, un mapeo detallado de las diferentes formas de los fascículos del atlas podría mejorar nuestra comprensión de la SWM y ser útil en diferentes líneas de investigación, como el estudio de la organización regional de las fibras cortas [110, 111], la parcelación cortical [112, 113] o la creación de atlas de fibras [21, 22].

Continuando con la segunda etapa principal de este trabajo, se mejoró la segmentación de los fascículos cortos de dos maneras. Primero, se utilizaron los centroides de los fascículos del atlas para identificar el fascículo principal. Segundo, se diseñaron e implementaron cuatro filtros de fascículos para eliminar las fibras espurias. La identificación del fascículo principal permitió obtener una estructura mejor definida de los fascículos segmentados. Sin embargo, esta identificación puede depender del objetivo de investigación. Si el estudio se centra en realizar un mapeo detallado de las fibras en U, entonces podría ser beneficioso utilizar los fascículos principales. Por otro lado, si se necesita una amplia cobertura cortical, sugerimos simplemente omitir este paso. Además, en trabajos futuros se podría mejorar este proceso de identificación empleando varios centroides de los fascículos del atlas, lo que permitiría describir otras formas que podrían existir dentro de los fascículos.

Los filtros de fascículos se aplicaron para eliminar fibras ruidosas y atípicas. Primero, la base de datos del HCP se dividió en dos grupos de sujetos: el conjunto de entrenamiento

y el conjunto de validación. A continuación, se describen los principales resultados del conjunto de entrenamiento. En la Tab. 7.5, se presentan los valores recomendados para los parámetros de los filtros, en función de la forma del fascículo. Estos parámetros se utilizaron para filtrar fascículos con forma representativa segmentados. El filtro basado en la Envolverte Convexa fue el mejor evaluado, proporcionando la mayor mejora en la mayoría de los índices de reproducibilidad test-retest.

Los fascículos test-retest filtrados con la Envolverte Convexa obtuvieron una mejor concordancia en el volumen abarcado, obtuvieron una forma más suavizada y menos fibras aisladas. Los índices de reproducibilidad test-retest mostraron una mejora mínima al combinar dos o más filtros de fascículo. Además, se demostró que el filtro basado en la Envolverte Convexa mejora la reproducibilidad test-retest con y sin la identificación del fascículo principal.

En el conjunto de validación, se utilizaron 462 fascículos por sujeto. El filtro basado en la Envolverte Convexa mejoró significativamente los índices de reproducibilidad test-retest en una gran cantidad de fascículos cortos. Los fascículos test-retest filtrados obtuvieron una mayor concordancia en el volumen abarcado, una forma más regular y menos fibras aisladas. Además, la mejora de los índices de reproducibilidad se obtuvo sin y con identificación del fascículo principal.

En conclusión, el filtro basado en la Envolverte Convexa mejoró significativamente los índices de reproducibilidad test-retest en los fascículos cortos. Estas mejoras representan un paso relevante para que el método de segmentación automático basado en atlas (Vázquez et al. (2019) [33]) u otros algoritmos de segmentación, sean más sensibles a alteraciones de los índices microestructurales basados en difusión. Los resultados derivados de la base de datos ABIDE-II proporcionan un sólido respaldo a esta afirmación. Se demostró que el filtrado basado en la Envolverte Convexa aumentó el número de fascículos con diferencias significativas en la FA, MD y RD entre los sujetos control y TEA. Los

fascículos identificados con diferencias significativas a través del método de segmentación mejorada concuerdan con investigaciones previas en el campo. Por ejemplo, se han reportado alteraciones de los índices microestructurales en las regiones parietal y temporal [62, 12, 13]. En nuestro caso, se encontraron fascículos ubicados en dichas regiones con una disminución de la FA en los sujetos TEA (ver Tab. A.4), después de procesarlos con la identificación del fascículo principal y el filtro basado en la Envolverte Convexa. Mientras que la segmentación sin procesamiento solo identificó dos fascículos con diferencia significativa en la FA. Además, se encontró una disminución en FA, un aumento en MD y un aumento en RD en los sujetos con TEA. Estos hallazgos son coherentes con la literatura, donde se ha reportado la misma tendencia de alteraciones en los índices microestructurales basados en la difusión [114, 13].

### 9.1 Limitaciones y trabajo futuro

Las limitaciones y trabajos futuros se resumen a continuación. Nuestro estudio utilizó una muestra limitada de 44 sujetos de la base de datos HCP [93] y 44 sujetos de la base de datos ABIDE-II [88]. Una validación adicional de las herramientas desarrolladas podría realizarse utilizando más sujetos y bases de datos. Por ejemplo, podría utilizarse la base de datos PPMI [89].

Debido a la alta variabilidad inter-sujeto de los fascículos cortos, podrían emplearse otras estrategias de ajuste de parámetros para el filtro basado en la Envolverte Convexa. Por ejemplo, se podría utilizar análisis estadístico o inteligencia artificial para ajustar automáticamente los parámetros del filtro en función de las características únicas del fascículo del sujeto. Además, la alineación entre las fibras y la distancia  $D_{SHAPE}$  podrían integrarse en el filtro para mejorar aún más los resultados.

Otra limitación de la presente tesis es la utilización de umbrales fijos de segmentación. Modificar estos umbrales podría potencialmente mejorar la identificación de los fascículos

cortos, pero a expensas de segmentar una mayor proporción de fibras ruidosas. En trabajos futuros se podría incluir un análisis del rendimiento del filtro basado en la Envoltente Convexa al aumentar los umbrales de segmentación. Además, podrían emplearse nuevos algoritmos de tractografía dedicados a la reconstrucción de las conexiones cortas [115].

Finalmente, este trabajo se limitó a cuatro índices de reproducibilidad de test-retest. Tres de ellos han sido utilizados previamente para cuantificar la similitud entre fascículos: Similitud Volumétrica Dice [8, 37], Distancia Media [4] y Distancia Mínima Media [37]. Además, se propuso la Dimensión Fractal Promedio [8] como medida de suavidad promedio entre los fascículos de test y retest. Se utilizaron índices que se alineaban con nuestros objetivos de investigación. Sin embargo, en la literatura se han propuesto varios otros índices que podrían utilizarse en trabajos futuros, como la diferencia relativa de la FA promedio [36], el coeficiente de correlación intraclase [116] o el exceso de volumen [117].

## 10 Bibliografía

- [1] P. J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, and A. Aldroubi, “In vivo fiber tractography using DT-MRI data,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 44, no. 4, pp. 625–632, oct 2000.
- [2] F. Zhang, A. Daducci, Y. He, S. Schiavi, C. Seguin, R. E. Smith, C.-H. Yeh, T. Zhao, and L. J. O’Donnell, “Quantitative mapping of the brain’s structural connectivity using diffusion MRI tractography: A review,” *NeuroImage*, vol. 249, p. 118870, apr 2022.
- [3] L. J. O’Donnell and C.-F. Westin, “Automatic tractography segmentation using a high-dimensional white matter atlas,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 26, no. 11, pp. 1562–1575, nov 2007.
- [4] P. Guevara, D. Duclap, C. Poupon, L. Marrakchi-Kacem, P. Fillard, D. L. 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, jul 2012.
- [5] D. Wassermann, N. Makris, Y. Rathi, M. Shenton, R. Kikinis, M. Kubicki, and C.-F. Westin, “The white matter query language: a novel approach for describing human white matter anatomy,” *Brain Structure and Function*, vol. 221, no. 9, pp. 4705–4721, jan 2016.
- [6] E. Garyfallidis, M.-A. Côté, F. Rheault, J. Sidhu, J. Hau, L. Petit, D. Fortin, S. Cunnane, and M. Descoteaux, “Recognition of white matter bundles using local and global streamline-based registration and clustering,” *NeuroImage*, vol. 170, pp. 283–295, apr 2018.
- [7] J. Wasserthal, P. Neher, and K. H. Maier-Hein, “TractSeg - fast and accurate white matter tract segmentation,” *NeuroImage*, vol. 183, pp. 239–253, dec 2018.
- [8] G. Bertò, D. Bullock, P. Astolfi, S. Hayashi, L. Zigiotta, L. Annicchiarico, F. Corsini, A. D. Benedictis, S. Sarubbo, F. Pestilli, P. Avesani, and E. Olivetti, “Classifyber, a robust streamline-based linear classifier for white matter bundle segmentation,” *NeuroImage*, vol. 224, p. 117402, jan 2021.
- [9] M. Guevara, P. Guevara, C. Román, and J.-F. Mangin, “Superficial white matter: A review on the dMRI analysis methods and applications,” *NeuroImage*, vol. 212, p. 116673, may 2020.
- [10] A. Nazeri, M. M. Chakravarty, D. Felsky, N. J. Lobaugh, T. K. Rajji, B. H. Mulsant, and A. N. Voineskos, “Alterations of superficial white matter in schizophrenia and

relationship to cognitive performance,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 38, no. 10, pp. 1954–1962, apr 2013.

- [11] J. Kai, M. Mackinley, A. R. Khan, and L. Palaniyappan, “Aberrant frontal lobe “U”-shaped association fibers in first-episode schizophrenia: A 7-tesla diffusion imaging study,” *NeuroImage: Clinical*, vol. 38, p. 103367, 2023.
- [12] M.-A. d’Albis, P. Guevara, M. Guevara, C. Laidi, J. Boisgontier, S. Sarrazin, D. Duclap, R. Delorme, F. Bolognani, C. Czech, C. Bouquet, M. L.-L. Moal, S. Holiga, A. Amestoy, I. Scheid, A. Gaman, M. Leboyer, C. Poupon, J.-F. Mangin, and J. Houenou, “Local structural connectivity is associated with social cognition in autism spectrum disorder,” *Brain*, vol. 141, no. 12, pp. 3472–3481, nov 2018.
- [13] S.-J. Hong, B. Hyung, C. Paquola, and B. C. Bernhardt, “The superficial white matter in autism and its role in connectivity anomalies and symptom severity,” *Cerebral Cortex*, vol. 29, no. 10, pp. 4415–4425, dec 2018.
- [14] K. Buyukturkoglu, C. Vergara, V. Fuentealba, C. Tozlu, J. B. Dahan, B. E. Carroll, A. Kuceyeski, C. S. Riley, J. F. Sumowski, C. G. Oliva, R. Sitaram, P. Guevara, and V. M. Leavitt, “Machine learning to investigate superficial white matter integrity in early multiple sclerosis,” *Journal of Neuroimaging*, vol. 32, no. 1, pp. 36–47, jan 2021.
- [15] W. Reginold, A. C. Luedke, J. Itorralba, J. Fernandez-Ruiz, O. Islam, and A. Garcia, “Altered superficial white matter on tractography MRI in alzheimer's disease,” *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, vol. 6, no. 2, pp. 233–241, jun 2016.
- [16] Y. Zhang, B. Huang, Q. Chen, L. Wang, L. Zhang, K. Nie, Q. Huang, and R. Huang, “Altered microstructural properties of superficial white matter in patients with Parkinson’s disease.” *Brain Imaging and Behavior*, vol. 16, pp. 476–491, Feb 2022.
- [17] K. G. Schilling, D. Archer, F.-C. Yeh, F. Rheault, L. Y. Cai, A. Shafer, S. M. Resnick, T. Hohman, A. Jefferson, A. W. Anderson, H. Kang, and B. A. Landman, “Short superficial white matter and aging: A longitudinal multi-site study of 1293 subjects and 2711 sessions,” *Aging Brain*, vol. 3, p. 100067, jan 2023.
- [18] T. Xue, F. Zhang, C. Zhang, Y. Chen, Y. Song, A. J. Golby, N. Makris, Y. Rathi, W. Cai, and L. J. O’Donnell, “Superficial white matter analysis: An efficient point-cloud-based deep learning framework with supervised contrastive learning for consistent tractography parcellation across populations and dMRI acquisitions,” *Medical Image Analysis*, vol. 85, p. 102759, apr 2023.
- [19] M. Guevara, C. Román, J. Houenou, D. Duclap, C. Poupon, J. F. Mangin, and P. Guevara, “Reproducibility of superficial white matter tracts using diffusion-weighted imaging tractography,” *NeuroImage*, vol. 147, pp. 703–725, feb 2017.

- [20] C. Román, M. Guevara, R. Valenzuela, M. Figueroa, J. Houenou, D. Duclap, C. Poupon, J.-F. Mangin, and P. Guevara, “Clustering of whole-brain white matter short association bundles using HARDI data,” *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 11, dec 2017.
- [21] F. Zhang, Y. Wu, I. Norton, L. Rigolo, Y. Rathi, N. Makris, and L. J. O'Donnell, “An anatomically curated fiber clustering white matter atlas for consistent white matter tract parcellation across the lifespan,” *NeuroImage*, vol. 179, pp. 429–447, oct 2018.
- [22] C. Román, C. Hernández, M. Figueroa, J. Houenou, C. Poupon, J.-F. Mangin, and P. Guevara, “Superficial white matter bundle atlas based on hierarchical fiber clustering over probabilistic tractography data,” *NeuroImage*, vol. 262, p. 119550, nov 2022.
- [23] J.-F. Mangin, P. Fillard, Y. Cointepas, D. L. Bihan, V. Frouin, and C. Poupon, “Toward global tractography,” *NeuroImage*, vol. 80, pp. 290–296, oct 2013.
- [24] J. D. Yeatman, R. F. Dougherty, N. J. Myall, B. A. Wandell, and H. M. Feldman, “Tract profiles of white matter properties: Automating fiber-tract quantification,” *PLoS ONE*, vol. 7, no. 11, p. e49790, nov 2012.
- [25] S. Sommer, S. Kozerke, E. Seifritz, and P. Staempfli, “Fiber up-sampling and quality assessment of tractograms - towards quantitative brain connectivity,” *Brain and Behavior*, vol. 7, no. 1, p. e00588, oct 2016.
- [26] D. B. Aydogan and Y. Shi, “Track filtering via iterative correction of TDI topology,” in *Lecture Notes in Computer Science*. Springer International Publishing, 2015, pp. 20–27.
- [27] F.-C. Yeh, S. Panesar, J. Barrios, D. Fernandes, K. Abhinav, A. Meola, and J. C. Fernandez-Miranda, “Automatic removal of false connections in diffusion MRI tractography using topology-informed pruning (TIP),” *Neurotherapeutics*, vol. 16, no. 1, pp. 52–58, sep 2018.
- [28] K. M. Jordan, B. Amirbekian, A. Keshavan, and R. G. Henry, “Cluster confidence index: A streamline-wise pathway reproducibility metric for diffusion-weighted MRI tractography,” *Journal of Neuroimaging*, vol. 28, no. 1, pp. 64–69, sep 2017.
- [29] J. Wang, D. B. Aydogan, R. Varma, A. W. Toga, and Y. Shi, “Modeling topographic regularity in structural brain connectivity with application to tractogram filtering,” *NeuroImage*, vol. 183, pp. 87–98, dec 2018.
- [30] Y. Xia and Y. Shi, “Groupwise track filtering via iterative message passing and pruning,” *NeuroImage*, vol. 221, p. 117147, nov 2020.

- [31] M. Cousineau, P.-M. Jodoin, E. Garyfallidis, M.-A. Côté, F. C. Morency, V. Rozanski, M. Grand'Maison, B. J. Bedell, and M. Descoteaux, "A test-retest study on parkinson's PPMI dataset yields statistically significant white matter fascicles," *NeuroImage: Clinical*, vol. 16, pp. 222–233, 2017.
- [32] 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, oct 2016.
- [33] A. Vázquez, N. López-López, N. Labra, M. Figueroa, C. Poupon, J.-F. Mangin, C. Hernández, and P. Guevara, "Parallel optimization of fiber bundle segmentation for massive tractography datasets," in *2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019)*. IEEE, apr 2019.
- [34] P. C. Besse, B. Guillouet, J.-M. Loubes, and F. Royer, "Review and perspective for distance-based clustering of vehicle trajectories," *IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems*, vol. 17, no. 11, pp. 3306–3317, nov 2016.
- [35] T. Zhang, H. Chen, L. Guo, K. Li, L. Li, S. Zhang, D. Shen, X. Hu, and T. Liu, "Characterization of u-shape streamline fibers: Methods and applications," *Medical Image Analysis*, vol. 18, no. 5, pp. 795–807, jul 2014.
- [36] F. Zhang, Y. Wu, I. Norton, Y. Rathi, A. J. Golby, and L. J. O'Donnell, "Test–retest reproducibility of white matter parcellation using diffusion MRI tractography fiber clustering," *Human Brain Mapping*, vol. 40, pp. 3041–3057, mar 2019.
- [37] K. G. S. et al., "Tractography dissection variability: What happens when 42 groups dissect 14 white matter bundles on the same dataset?" *NeuroImage*, vol. 243, p. 118502, nov 2021.
- [38] K. G. Schilling, C. M. Tax, F. Rheault, C. Hansen, Q. Yang, F.-C. Yeh, L. Cai, A. W. Anderson, and B. A. Landman, "Fiber tractography bundle segmentation depends on scanner effects, vendor effects, acquisition resolution, diffusion sampling scheme, diffusion sensitization, and bundle segmentation workflow," *NeuroImage*, vol. 242, p. 118451, nov 2021.
- [39] S. Waxman, *Neuroanatomia clinica*, 26th ed. México: McGraw-Hill, 2011, ch. 10.
- [40] D. Gould, *BRS neuroanatomy*, 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020, ch. 1.
- [41] R. Snell, *Neuroanatomía clínica*, 8th ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2003.
- [42] W. G. Webb, "Organization of the nervous system I," in *Neurology for the Speech-Language Pathologist*. Elsevier, 2017, pp. 13–43.

- [43] Johansen-Berg, Heidi, B. Timothy, and E. J., *Diffusion MRI: from Quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*, 1st ed. Academic press, 2009, ch. 2.
- [44] M. Jenkinson and M. Chappell, *Introduction to Neuroimaging Analysis*, 1st ed. Oxford University Press, 2018, ch. 2.
- [45] “HCP young adult, 1200 subjects data release.” [Online]. Available: <https://www.humanconnectome.org/study/hcp-young-adult/document/1200-subjects-data-release>
- [46] P. J. Basser and C. Pierpaoli, “Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI,” *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, vol. 111, no. 3, pp. 209–219, jun 1996.
- [47] G. A. Vorona and J. I. Berman, “Review of diffusion tensor imaging and its application in children,” *Pediatric Radiology*, vol. 45, no. S3, pp. 375–381, sep 2015.
- [48] H. Johansen-Berg and M. F. Rushworth, “Using diffusion imaging to study human connectonal anatomy,” *Annual Review of Neuroscience*, vol. 32, no. 1, pp. 75–94, jun 2009.
- [49] A. Varentsova, S. Zhang, and K. Arfanakis, “Development of a high angular resolution diffusion imaging human brain template,” *NeuroImage*, vol. 91, pp. 177–186, may 2014.
- [50] L. M. Moura, R. Luccas, J. P. Q. de Paiva, E. Amaro, A. Leemans, C. da C. Leite, M. C. G. Otaduy, and A. B. Conforto, “Diffusion tensor imaging biomarkers to predict motor outcomes in stroke: A narrative review,” *Frontiers in Neurology*, vol. 10, may 2019.
- [51] S. Sedlar, T. Papadopoulo, R. Deriche, and S. Deslauriers-Gauthier, “Diffusion MRI fiber orientation distribution function estimation using voxel-wise spherical U-net,” in *International MICCAI Workshop 2020 - Computational Diffusion MRI*, Lima, Peru, Oct. 2020.
- [52] J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution,” *NeuroImage*, vol. 35, no. 4, pp. 1459–1472, may 2007.
- [53] M. Descoteaux, “High angular resolution diffusion imaging (HARDI),” *Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering*, pp. 1–25, jun 2015.
- [54] 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, nov 2007.

- [55] N. Rodrigues, K. Mithani, Y. Meng, N. Lipsman, and C. Hamani, “The emerging role of tractography in deep brain stimulation: Basic principles and current applications,” *Brain Sciences*, vol. 8, no. 2, p. 23, jan 2018.
- [56] F.-C. Yeh, V. J. Wedeen, and W.-Y. I. Tseng, “Generalized Q-sampling imaging,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 29, no. 9, pp. 1626–1635, sep 2010.
- [57] J.-D. Tournier, R. Smith, D. Raffelt, R. Tabbara, T. Dhollander, M. Pietsch, D. Christiaens, B. Jeurissen, C.-H. Yeh, and A. Connelly, “MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation,” *NeuroImage*, vol. 202, p. 116137, nov 2019.
- [58] W. I. Essayed, F. Zhang, P. Unadkat, G. R. Cosgrove, A. J. Golby, and L. J. O’Donnell, “White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art,” *NeuroImage: Clinical*, vol. 15, pp. 659–672, 2017.
- [59] J. D. Costabile, E. Alaswad, S. D’Souza, J. A. Thompson, and D. R. Ormond, “Current applications of diffusion tensor imaging and tractography in intracranial tumor resection,” *Frontiers in Oncology*, vol. 9, may 2019.
- [60] D. C. Vanderweyen, G. Theaud, J. Sidhu, F. Rheault, S. Sarubbo, M. Descoteaux, and D. Fortin, “The role of diffusion tractography in refining glial tumor resection,” *Brain Structure and Function*, vol. 225, no. 4, pp. 1413–1436, mar 2020.
- [61] Y. Zhang, B. Huang, Q. Chen, L. Wang, L. Zhang, K. Nie, Q. Huang, and R. Huang, “Altered microstructural properties of superficial white matter in patients with parkinson’s disease,” *Brain Imaging and Behavior*, vol. 16, no. 1, pp. 476–491, aug 2021.
- [62] D. K. Shukla, B. Keehn, D. M. Smylie, and R.-A. Müller, “Microstructural abnormalities of short-distance white matter tracts in autism spectrum disorder,” *Neuropsychologia*, vol. 49, no. 5, pp. 1378–1382, apr 2011.
- [63] S. K. Sundaram, A. Kumar, M. I. Makki, M. E. Behen, H. T. Chugani, and D. C. Chugani, “Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder,” *Cerebral Cortex*, vol. 18, no. 11, pp. 2659–2665, mar 2008.
- [64] 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, sep 2002.
- [65] M. T. de Schotten, D. H. ffytche, A. Bizzi, F. Dell’Acqua, M. Allin, M. Walshe, R. Murray, S. C. Williams, D. G. Murphy, and M. Catani, “Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography,” *NeuroImage*, vol. 54, no. 1, pp. 49–59, jan 2011.

- [66] M. Catani, F. Dell'Acqua, F. Vergani, F. Malik, H. Hodge, P. Roy, R. Valabregue, and M. T. de Schotten, "Short frontal lobe connections of the human brain," *Cortex*, vol. 48, no. 2, pp. 273–291, feb 2012.
- [67] S. Wakana, A. Caprihan, M. M. Panzenboeck, J. H. Fallon, M. Perry, R. L. Gollub, K. Hua, J. Zhang, H. Jiang, P. Dubey, A. Blitz, P. van Zijl, and S. Mori, "Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter," *NeuroImage*, vol. 36, no. 3, pp. 630–644, jul 2007.
- [68] F. Rheault, A. D. 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, jan 2020.
- [69] J.-D. Tournier, F. Calamante, D. G. Gadian, and A. Connelly, "Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution," *NeuroImage*, vol. 23, no. 3, pp. 1176–1185, nov 2004.
- [70] K. Oishi, K. Zilles, K. Amunts, A. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, K. Hua, R. Woods, A. W. Toga, G. B. Pike, P. Rosa-Neto, A. Evans, J. Zhang, H. Huang, M. I. Miller, P. C. van Zijl, J. Mazziotta, and S. Mori, "Human brain white matter atlas: Identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter," *NeuroImage*, vol. 43, no. 3, pp. 447–457, nov 2008.
- [71] K. Oishi, A. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, J. Zhang, J. T. Hsu, M. I. Miller, P. C. van Zijl, M. Albert, C. G. Lyketsos, R. Woods, A. W. Toga, G. B. Pike, P. Rosa-Neto, A. Evans, J. Mazziotta, and S. Mori, "Atlas-based whole brain white matter analysis using large deformation diffeomorphic metric mapping: Application to normal elderly and alzheimer's disease participants," *NeuroImage*, vol. 46, no. 2, pp. 486–499, jun 2009.
- [72] Y. Zhang, J. Zhang, K. Oishi, A. V. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, P. Rosa-Neto, G. B. Pike, A. Evans, A. W. Toga, R. Woods, J. C. Mazziotta, M. I. Miller, P. C. van Zijl, and S. Mori, "Atlas-guided tract reconstruction for automated and comprehensive examination of the white matter anatomy," *NeuroImage*, vol. 52, no. 4, pp. 1289–1301, oct 2010.
- [73] M. Ouyang, T. Jeon, V. Mishra, H. Du, Y. Wang, Y. Peng, and H. Huang, "Global and regional cortical connectivity maturation index (CCMI) of developmental human brain with quantification of short-range association tracts," in *Medical Imaging 2016: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging*, B. Gimi and A. Krol, Eds. SPIE, mar 2016.

- [74] J.-F. Mangin, J. Lebenberg, S. Lefranc, N. Labra, G. Auzias, M. Labit, M. Guevara, H. Mohlberg, P. Roca, P. Guevara, J. Dubois, F. Leroy, G. Dehaene-Lambertz, A. Cachia, T. Dickscheid, O. Coulon, C. Poupon, D. Rivière, K. Amunts, and Z. Sun, “Spatial normalization of brain images and beyond,” *Medical Image Analysis*, vol. 33, pp. 127–133, oct 2016.
- [75] L. J. O’Donnell, M. Kubicki, M. E. Shenton, M. H. Dreusicke, W. E. L. Grimson, and C. F. Westin, “A method for clustering white matter fiber tracts,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 27, no. 5, pp. 1032–1036, May 2006.
- [76] P. Guevara, C. Poupon, D. Rivière, Y. Cointepas, M. Descoteaux, B. Thirion, and J.-F. Mangin, “Robust clustering of massive tractography datasets,” *NeuroImage*, vol. 54, no. 3, pp. 1975–1993, feb 2011.
- [77] E. Garyfallidis, M.-A. Côté, F. Rheault, , and M. Descoteaux, “QuickBundles, a method for tractography simplification,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 6, 2012.
- [78] D. Wassermann, L. Bloy, E. Kanterakis, R. Verma, and R. Deriche, “Unsupervised white matter fiber clustering and tract probability map generation: Applications of a gaussian process framework for white matter fibers,” *NeuroImage*, vol. 51, no. 1, pp. 228–241, may 2010.
- [79] X. Wang, W. E. L. Grimson, and C.-F. Westin, “Tractography segmentation using a hierarchical dirichlet processes mixture model,” *NeuroImage*, vol. 54, no. 1, pp. 290–302, jan 2011.
- [80] J. Kai and A. R. Khan, “Assessing white matter pathway reproducibility from human whole-brain tractography clustering,” *bioRxiv*, p. 833095, nov 2019.
- [81] A. M. Radwan, S. Sunaert, K. Schilling, M. Descoteaux, B. A. Landman, M. Vandenbulcke, T. Theys, P. Dupont, and L. Emsell, “An atlas of white matter anatomy, its variability, and reproducibility based on constrained spherical deconvolution of diffusion MRI,” *NeuroImage*, vol. 254, p. 119029, jul 2022.
- [82] G. Yang, Q. Ye, and J. Xia, “Unbox the black-box for the medical explainable AI via multi-modal and multi-centre data fusion: A mini-review, two showcases and beyond,” *Information Fusion*, vol. 77, pp. 29–52, jan 2022.
- [83] M. Maddah, A. U. J. Mewes, S. Haker, W. E. L. Grimson, and S. K. Warfield, “Automated atlas-based clustering of white matter fiber tracts from DTMRI,” in *Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin Heidelberg, 2005, pp. 188–195.
- [84] Y. Deng, K. S. Hung, S. S. Lui, W. W. Chui, J. C. Lee, Y. Wang, Z. Li, H. K. Mak, P. C. Sham, R. C. Chan, and E. F. Cheung, “Tractography-based classification in

- distinguishing patients with first-episode schizophrenia from healthy individuals,” *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 88, pp. 66–73, jan 2019.
- [85] J. Du, X. Zhou, Y. Liang, L. Zhao, C. Dai, Y. Zhong, H. Liu, G. Liu, L. Mo, C. Tan, X. Liu, and L. Chen, “Levodopa responsiveness and white matter alterations in Parkinson's disease: A DTI-based study and brain network analysis: A cross-sectional study,” *Brain and Behavior*, vol. 12, no. 12, nov 2022.
- [86] M.-A. Côté, E. Garyfallidis, H. Larochelle, and M. Descoteaux, “Cleaning up the mess: tractography outlier removal using hierarchical QuickBundles clustering,” *Proceedings of the ISMRM*, vol. 23, no. 2844, 2015.
- [87] G. Kristo, A. Leemans, B. de Gelder, M. Raemaekers, G.-J. Rutten, and N. Ramsey, “Reliability of the corticospinal tract and arcuate fasciculus reconstructed with DTI-based tractography: implications for clinical practice,” *European Radiology*, vol. 23, no. 1, pp. 28–36, aug 2012.
- [88] A. D. Martino, D. O’Connor, B. Chen, K. Alaerts, J. S. Anderson, and M. A. et al., “Enhancing studies of the connectome in autism using the autism brain imaging data exchange II,” *Scientific Data*, vol. 4, no. 1, mar 2017.
- [89] K. Marek, D. Jennings, S. Lasch, A. Siderowf, C. Tanner, and T. S. et al., “The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI),” *Progress in Neurobiology*, vol. 95, no. 4, pp. 629–635, dec 2011.
- [90] D. C. V. Essen, S. M. Smith, D. M. Barch, T. E. Behrens, E. Yacoub, and K. Ugurbil, “The WU-minn human connectome project: An overview,” *NeuroImage*, vol. 80, pp. 62–79, oct 2013.
- [91] G.-B. So, H.-R. So, and G.-G. Jin, “Enhancement of the box-counting algorithm for fractal dimension estimation,” *Pattern Recognition Letters*, vol. 98, pp. 53–58, oct 2017.
- [92] Human Connectome Project, “HCP young adult, 1200 subjects data release,” 2017. [Online]. Available: <https://www.humanconnectome.org/study/hcp-young-adult/document/1200-subjects-data-release/>
- [93] M. F. Glasser, S. N. Sotiropoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson, J. Xu, S. Jbabdi, M. Webster, J. R. Polimeni, D. C. V. Essen, and M. Jenkinson, “The minimal preprocessing pipelines for the human connectome project,” *NeuroImage*, vol. 80, pp. 105–124, oct 2013.
- [94] J. L. Andersson, S. Skare, and J. Ashburner, “How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging,” *NeuroImage*, vol. 20, no. 2, pp. 870–888, oct 2003.

- [95] J. L. Andersson and S. N. Sotiropoulos, “Non-parametric representation and prediction of single- and multi-shell diffusion-weighted MRI data using gaussian processes,” *NeuroImage*, vol. 122, pp. 166–176, nov 2015.
- [96] R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “Anatomically-constrained tractography: Improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 3, pp. 1924–1938, sep 2012.
- [97] R. E. S. et al., “SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms,” *NeuroImage*, vol. 67, pp. 298–312, feb 2013.
- [98] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith, “FSL,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 782–790, aug 2012.
- [99] E. Garyfallidis, O. Ocegueda, D. Wassermann, and M. Descoteaux, “Robust and efficient linear registration of white-matter fascicles in the space of streamlines,” *NeuroImage*, vol. 117, pp. 124–140, aug 2015.
- [100] J. L. Morales and J. Nocedal, “Remark on “algorithm 778: L-BFGS-b: Fortran subroutines for large-scale bound constrained optimization”,” *ACM Transactions on Mathematical Software*, vol. 38, no. 1, pp. 1–4, nov 2011.
- [101] J. Kai, A. R. Khan, R. A. Haast, and J. C. Lau, “Mapping the subcortical connectome using in vivo diffusion MRI: Feasibility and reliability,” *NeuroImage*, vol. 262, p. 119553, nov 2022.
- [102] M. Chamberland, S. St-Jean, C. M. W. Tax, and D. K. Jones, “Obtaining representative core streamlines for white matter tractometry of the human brain,” in *Computational Diffusion MRI*. Springer International Publishing, 2019, pp. 359–366.
- [103] P. Virtanen *et al.*, “SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python,” *Nature Methods*, vol. 17, pp. 261–272, 2020.
- [104] F. Wilcoxon, “Individual comparisons by ranking methods,” *Biometrics Bulletin*, vol. 1, no. 6, p. 80, dec 1945.
- [105] Y. Benjamini and Y. Hochberg, “Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing,” *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, vol. 57, no. 1, pp. 289–300, jan 1995.
- [106] S. S. Shapiro and M. B. Wilk, “An analysis of variance test for normality (complete samples),” *Biometrika*, vol. 52, no. 3/4, p. 591, Dec. 1965.
- [107] H. B. Mann and D. R. Whitney, “On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other,” *The Annals of Mathematical Statistics*, vol. 18, no. 1, pp. 50–60, Mar. 1947.

- [108] J. B. Colby, L. Soderberg, C. Lebel, I. D. Dinov, P. M. Thompson, and E. R. Sowell, “Along-tract statistics allow for enhanced tractography analysis,” *NeuroImage*, vol. 59, no. 4, pp. 3227–3242, feb 2012.
- [109] A. Bletsch, T. Schäfer, C. Mann, D. S. Andrews, E. Daly, M. Gudbrandsen, A. N. V. Ruigrok, R. Dallyn, R. Romero-Garcia, M.-C. Lai, M. V. Lombardo, M. C. Craig, J. Suckling, E. T. Bullmore, S. Baron-Cohen, D. G. M. Murphy, F. Dell’Acqua, and C. E. and, “Atypical measures of diffusion at the gray-white matter boundary in autism spectrum disorder in adulthood,” *Human Brain Mapping*, vol. 42, no. 2, pp. 467–484, oct 2020.
- [110] A. Pron, C. Deruelle, and O. Coulon, “U-shape short-range extrinsic connectivity organisation around the human central sulcus,” *Brain Structure and Function*, vol. 226, no. 1, pp. 179–193, nov 2020.
- [111] M. Guevara, Z.-Y. Sun, P. Guevara, D. Rivière, A. Grigis, C. Poupon, and J.-F. Mangin, “Disentangling the variability of the superficial white matter organization using regional-tractogram-based population stratification,” *NeuroImage*, vol. 255, p. 119197, jul 2022.
- [112] M. Han, G. Yang, H. Li, S. Zhou, B. Xu, J. Jiang, W. Men, J. Ge, G. Gong, H. Liu, and J.-H. Gao, “Individualized cortical parcellation based on diffusion MRI tractography,” *Cerebral Cortex*, vol. 30, no. 5, pp. 3198–3208, dec 2019.
- [113] 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, sep 2020.
- [114] B. G. Travers, N. Adluru, C. Ennis, D. P. M. Tromp, D. Destiche, S. Doran, E. D. Bigler, N. Lange, J. E. Lainhart, and A. L. Alexander, “Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorder: A review,” *Autism Research*, vol. 5, no. 5, pp. 289–313, jul 2012.
- [115] D. Shastin, S. Genc, G. D. Parker, K. Koller, C. M. Tax, J. Evans, K. Hamandi, W. P. Gray, D. K. Jones, and M. Chamberland, “Surface-based tracking for short association fibre tractography,” *NeuroImage*, vol. 260, p. 119423, oct 2022.
- [116] M. Boukadi, K. Marcotte, C. Bedetti, J.-C. Houde, A. Desautels, S. Deslauriers-Gauthier, M. Chapleau, A. Boré, M. Descoteaux, and S. M. Brambati, “Test-retest reliability of diffusion measures extracted along white matter language fiber bundles using HARDI-based tractography,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, jan 2019.
- [117] K. H. Maier-Hein *et al.*, “The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography,” *Nature Communications*, vol. 8, no. 1, nov 2017.

- [118] J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions,” in *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2010.
- [119] V. Satopaa, J. Albrecht, D. Irwin, and B. Raghavan, “Finding a "kneedle in a haystack: Detecting knee points in system behavior,” in *2011 31st International Conference on Distributed Computing Systems Workshops*. IEEE, jun 2011.
- [120] M. Horbruegger, K. Loewe, J. Kaufmann, M. Wagner, S. Schippling, M. Pawlitzki, and M. Schoenfeld, “Anatomically constrained tractography facilitates biologically plausible fiber reconstruction of the optic radiation in multiple sclerosis,” *NeuroImage: Clinical*, vol. 22, p. 101740, 2019.
- [121] 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, jul 2006.

## A Anexo. Material Suplementario

### A.1 Índices microestructurales basados en dMRI

Utilizando los valores propios  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$  del modelo DTI, se definen índices microestructurales basados en la difusión de las moléculas de agua. Estos índices se denominan MD, FA y RD [48]. La MD indica la difusividad promedio de los tres ejes principales y se calcula en la Ec. A.1.1.

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (\text{A.1.1})$$

La FA indica el grado de anisotropía del tensor y se calcula en la Ec. A.1.2.

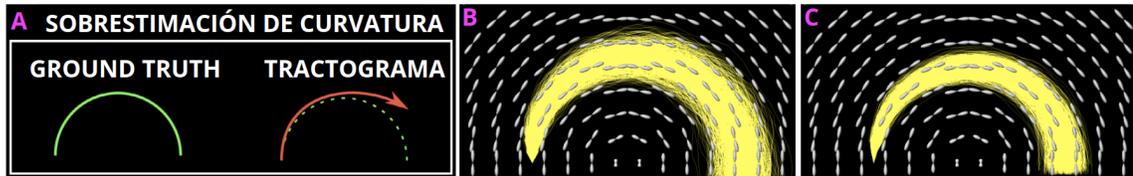
$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \times \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (\text{A.1.2})$$

donde  $\langle \lambda \rangle = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$ . La FA adopta valores en el rango de 0 (difusión isotrópica) a 1 (difusión anisotrópica). La RD indica la difusividad perpendicular a la fibra y se calcula en la Ec. A.1.3.

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (\text{A.1.3})$$

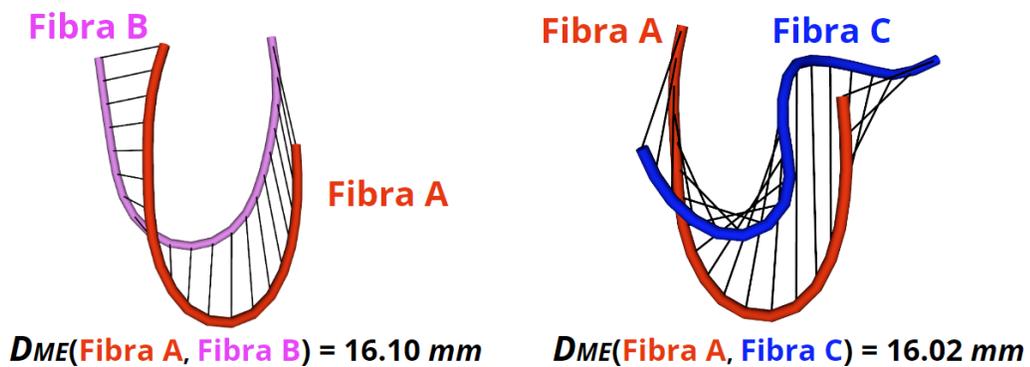
### A.2 Reconstrucción iFOD2 del algoritmo de tractografía

Si el algoritmo de tractografía solo considera un paso de tamaño finito en la dirección de la orientación de fibra local, entonces streamlines en fascículos curvos tienden a sobrestimar la curvatura [2]. El método de integración de segundo orden iFOD2 [118], avanza a lo largo de una trayectoria definida por un arco de un círculo de longitud fija, tangente a la dirección de seguimiento en el punto actual. Esto permite una reconstrucción de mayor calidad y menos fibras anatómicamente improbables.

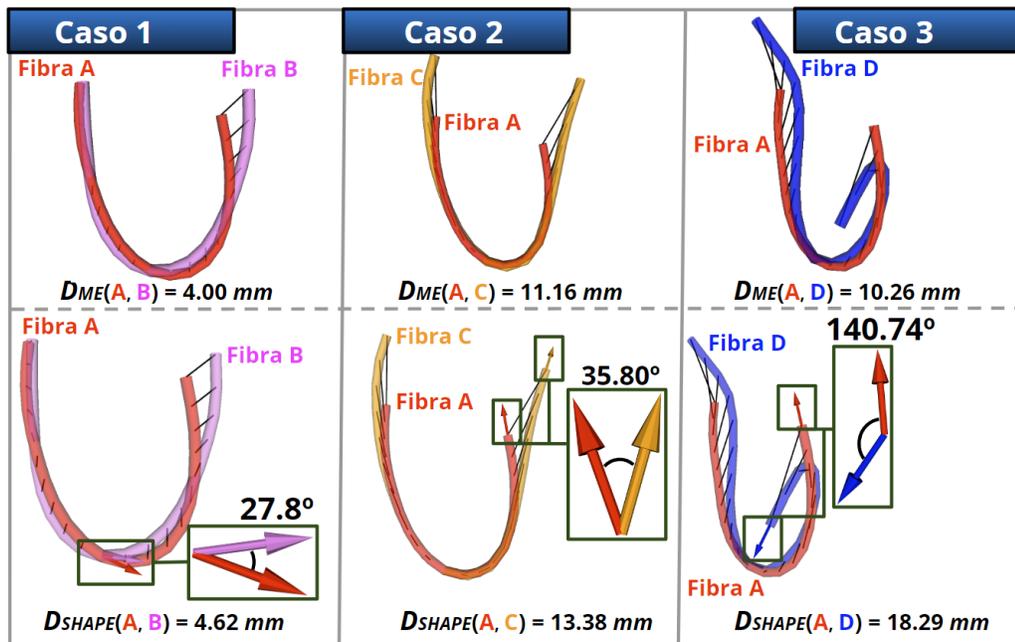


**Fig. A.1:** (A) y (B) muestran la sobrestimación de la curvatura de un fascículo. (C) Método iFOD2 el cual permite una reconstrucción de mayor calidad. Figura (A) adaptada de [2], figuras (B) y (C) de [118].

### A.3 Ejemplo de la distancia $D_{SHAPE}$ en fibras alineadas



**Fig. A.2:** Efecto de la posición espacial de las fibras de un fascículo del atlas. La forma de las fibras A y B es más similar que la forma de las fibras A y C. Sin embargo, la distancia  $D_{ME}$  indica una mayor similitud entre las fibras A y C debido a que la fibra C está espacialmente más cerca a la fibra A. Realizando una alineación entre fibras, podemos eliminar este efecto (véase la Fig. A.3).



**Fig. A.3:** Ejemplo de la distancia  $D_{SHAPE}$  aplicada en tres casos diferentes de fibras alineadas. Caso 1: dos fibras con forma muy similar, las distancias  $D_{ME}$  y  $D_{SHAPE}$  son bajas. Caso 2: dos fibras con forma similar en general, la distancia  $D_{SHAPE}$  es ligeramente superior a la distancia  $D_{ME}$  debido al término de penalización  $L_{SHAPE}$ . Caso 3: dos fibras con forma diferente, la distancia  $D_{SHAPE}$  es mucho mayor debido a la gran diferencia angular entre sus trayectorias. La distancia  $D_{SHAPE}$  permite diferenciar mejor los casos 2 y 3.

#### **A.4 Detección automática de punto de codo**

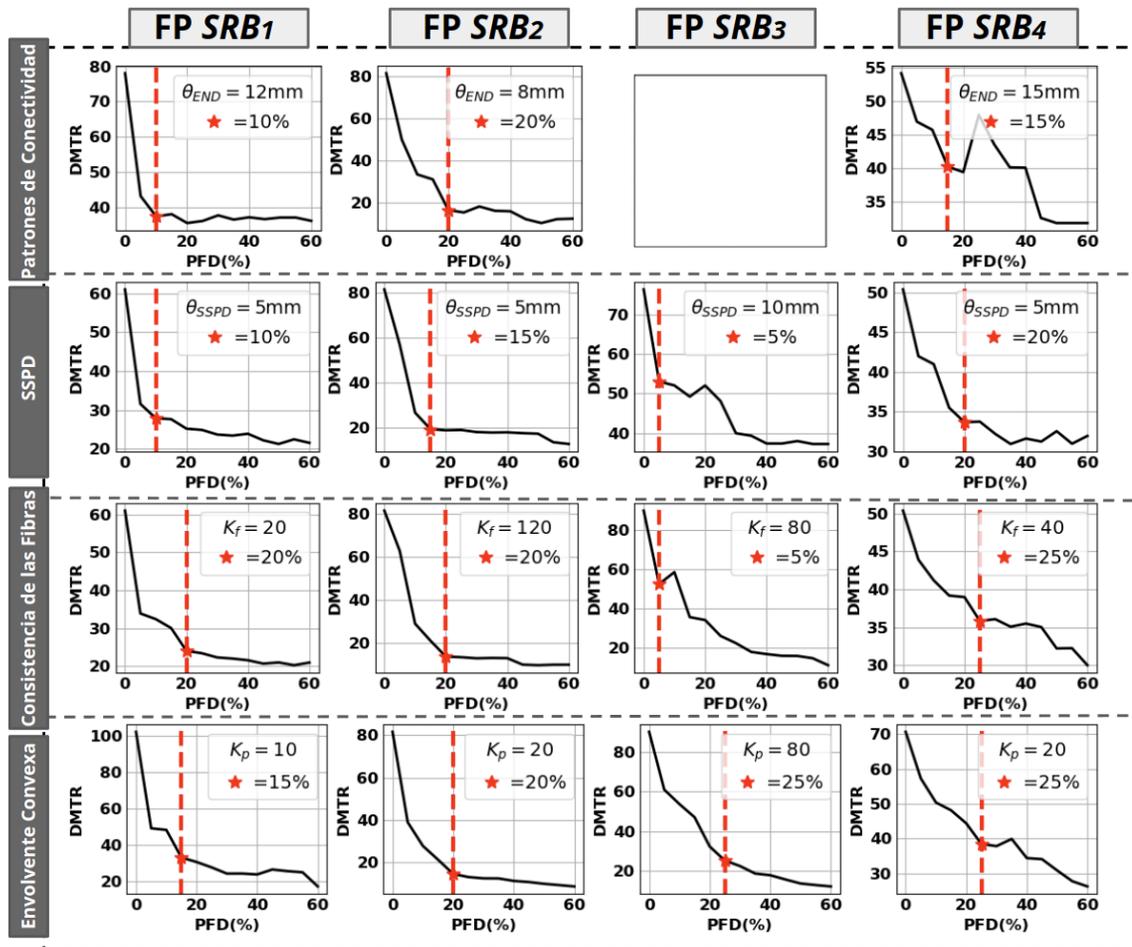
Para detectar automáticamente los puntos de codo, se utilizó el algoritmo *Kneedle* [119] con parámetros por defecto. El algoritmo está disponible en <https://github.com/arvkevi/kneed>. El algoritmo Kneedle determina el punto de codo como el punto de máxima curvatura, donde la curvatura es una medida matemática de cuánto difiere una función de una línea recta.

#### **A.5 Cálculo de imágenes de densidad**

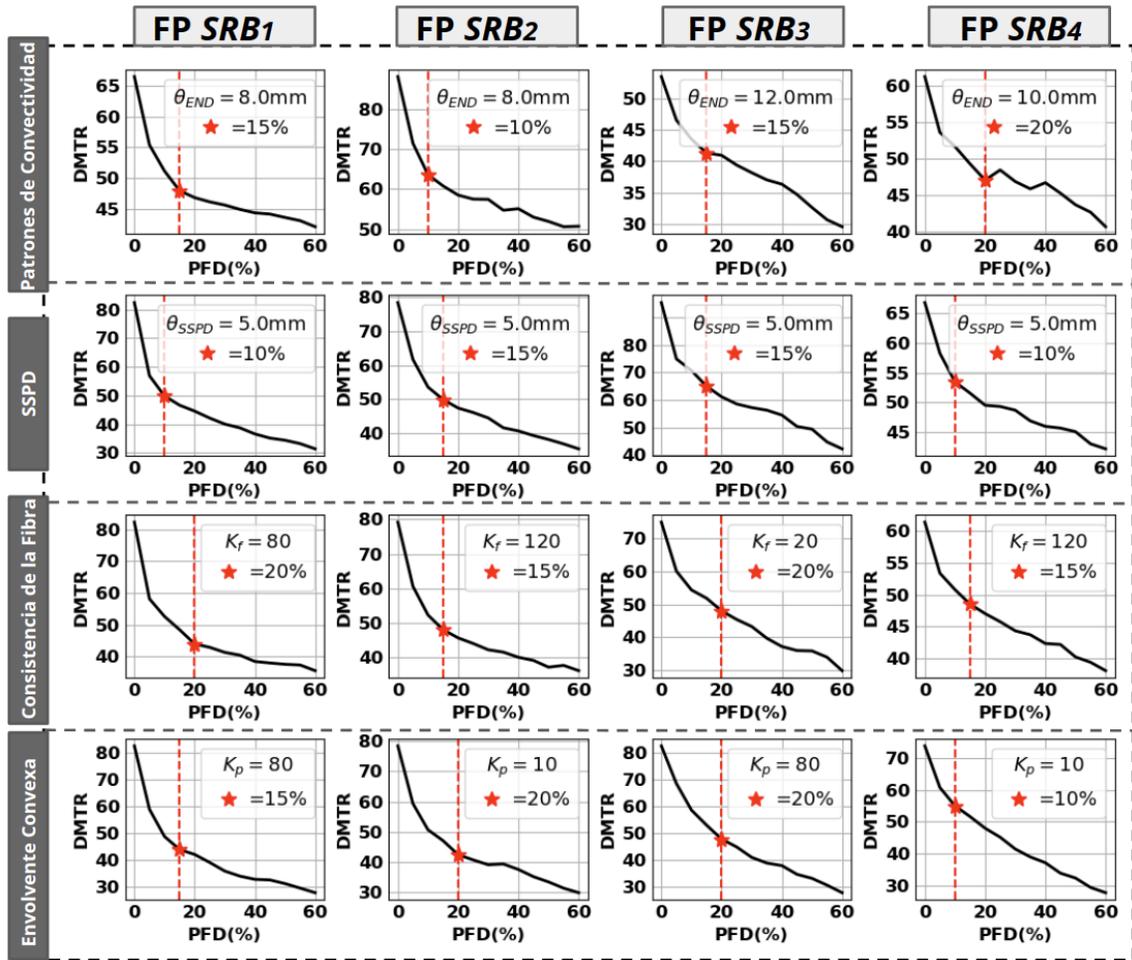
Se calcularon imágenes de densidad de fascículos compuestas por vóxeles de  $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ . Para mapear los puntos de las fibras a los vóxeles, las fibras se sobremuestran con una distancia máxima entre puntos de  $1\text{ mm}$  para considerar la mayoría de los vóxeles que contienen la trayectoria de la fibra. Además, se consideró un máximo de un punto por fibra en cada vóxel para el cálculo de la imagen de densidad.

#### **A.6 Curvas DMTR del conjunto de entrenamiento**

En las Figuras A.4 y A.5 se muestran las curvas DMTR para un sujeto y promediadas en los 28 sujetos, respectivamente.



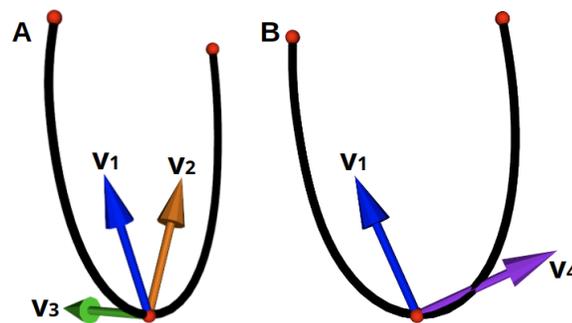
**Fig. A.4:** Curvas DMTR del sujeto 861456 del conjunto de entrenamiento. Obsérvese que las curvas DMTR a nivel individual podrían ser más inestables si el filtro de fascículos no remueve adecuadamente las fibras ruidosas. Por ejemplo, véase el filtro de fascículos basado en Patrones de Conectividad aplicado en el FP  $SRB_4$ , donde la DMTR aumenta en la mitad de la curva. Esto se debe a que el filtro sólo tiene en cuenta la información de los puntos extremos de las fibras. Por lo tanto, tras el filtrado, el fascículo podría seguir teniendo fibras ruidosas y aisladas. Además, para evitar seleccionar una curva DMTR sin una forma convexa en general, sólo se consideraron curvas DMTR con un punto de codo entre valores de PFD en el rango de 0-30 %. Los valores de la DMTR están en  $\times 10^2$ .



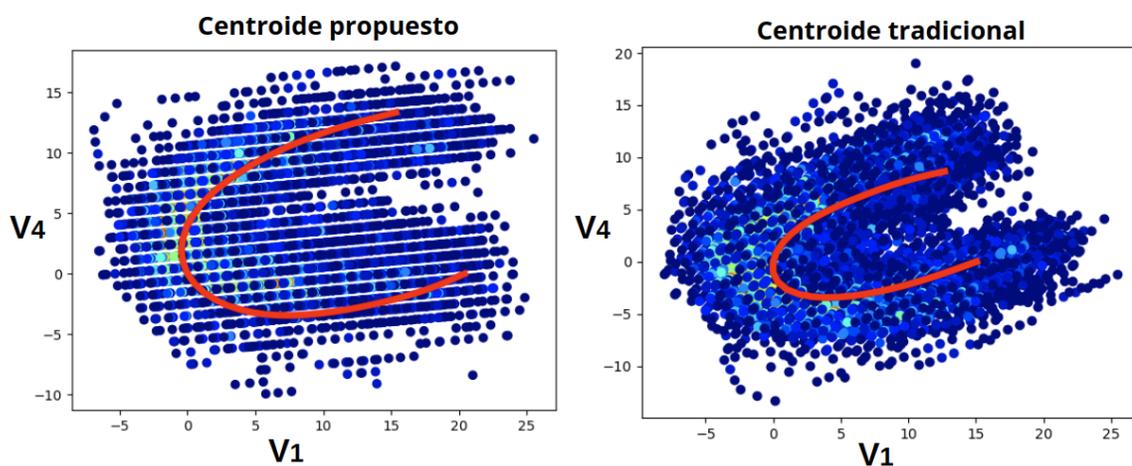
**Fig. A.5:** Curvas DMTR promediadas para los 28 sujetos del conjunto de entrenamiento. El valor de PFD(%) se determina a partir del eje horizontal del punto del codo (estrella roja). El segundo parámetro de los filtros ( $\theta_{END}$ ,  $\theta_{SSPD}$ ,  $K_f$ ,  $K_p$ ) corresponde a la moda de las curvas seleccionadas. El número promedio de curvas DMTR consideradas para cada filtro de fascículos y FP SRB<sub>*i*</sub> fue de  $26 \pm 2$  curvas. Estos parámetros se resumen en la Tab. 7.5 del informe principal. Los valores de la DMTR están en  $\times 10^2$ .

### A.7 Proyección de los centroides y de las imágenes de densidad de los fascículos del atlas

Para cada centroide, se generó un plano 2D a partir de los puntos extremos y el punto central. Primero, se calcularon los vectores  $v_1$  y  $v_2$ , con dirección desde el punto central a los puntos extremos. Luego, utilizando  $v_1$  y  $v_2$ , se calculó el vector perpendicular  $v_3$ . Finalmente, el producto cruz entre  $v_1$  y  $v_3$  generó el vector perpendicular  $v_4$  (ver Fig. A.6). Se calcularon imágenes de densidad de cada fascículo del atlas y se removieron los vóxeles con un valor de densidad menor al 10 % del valor máximo de densidad [120]. De esta manera se obtuvo el *core* del fascículo. Después, se proyectó la imagen de densidad y el centroide del fascículo en el plano  $v_1$ - $v_4$ . Se calculó la distancia de cada vóxel proyectado al punto más cercano del centroide proyectado y se promediaron las distancias. De esta manera se cuantificó el ajuste entre el centroide y la morfología general del fascículo del atlas. Como era de esperar, se obtuvo una distancia promedio menor para los centroides propuestos, ya que se ubican en las zonas de mayor densidad. En cambio, el centroide tradicional obtuvo distancias mayores debido a no abarcar el fascículo apropiadamente (ver Fig. A.7). La media de las distancias promedio para los centroides propuestos y tradicionales fue de  $3.86 \pm 0.92 \text{ mm}$  y  $4.02 \pm 0.94 \text{ mm}$ , respectivamente.

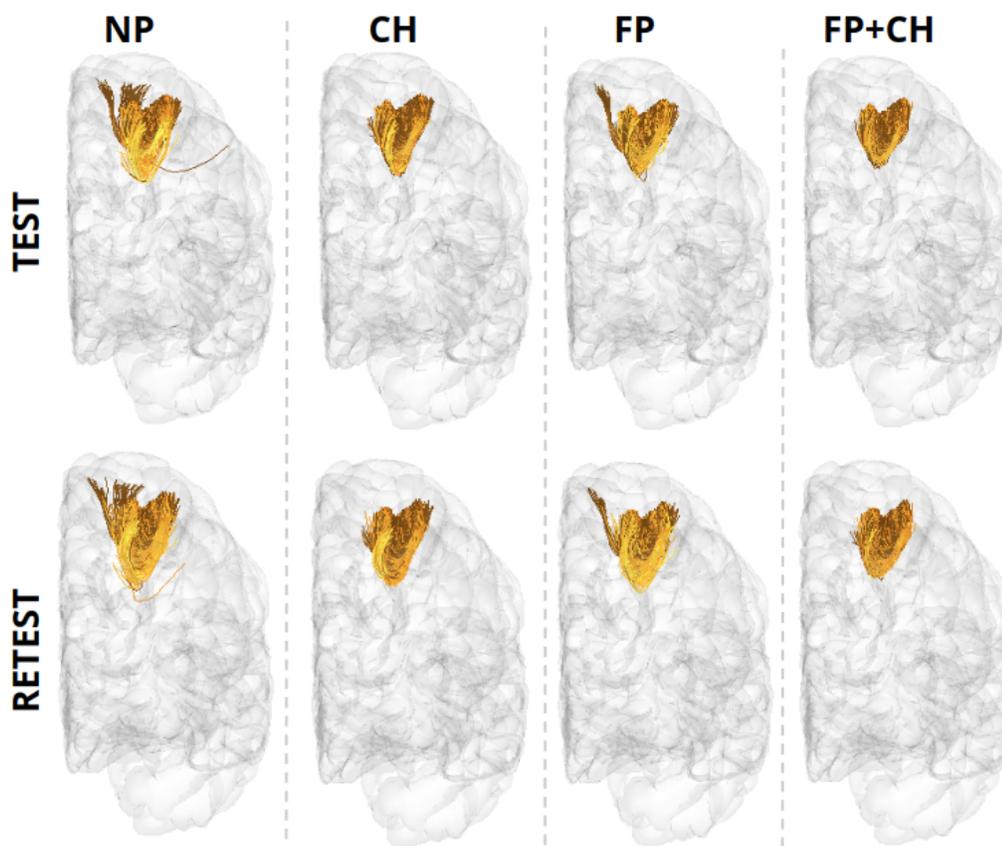


**Fig. A.6:** Centroide de un fascículo. (A) Vectores  $v_1$ ,  $v_2$  y  $v_3$ . (B) Vectores  $v_1$  y  $v_4$  definiendo un plano 2D.

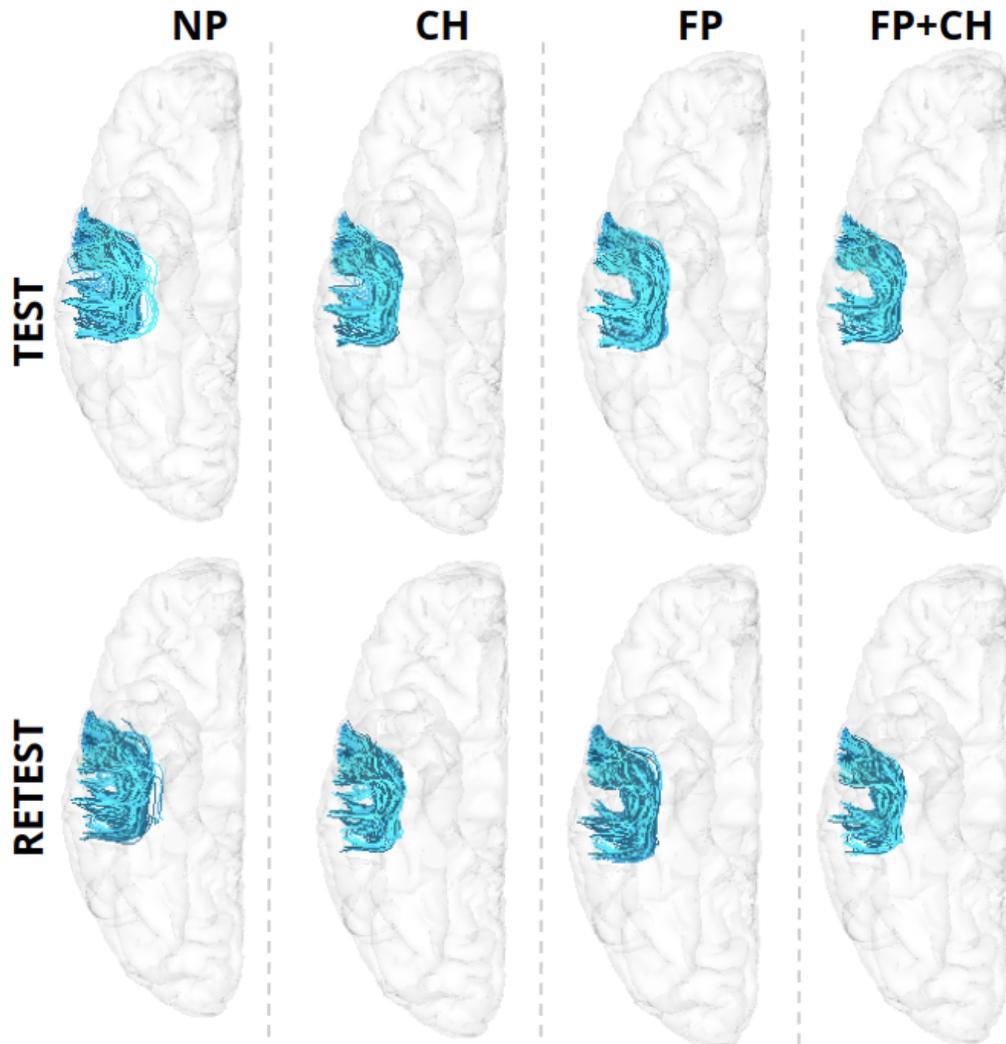


**Fig. A.7:** Proyección sobre el plano  $v_1$ - $v_4$  de la imagen de densidad (azul) y centroide (rojo). La distancia promedio de los vóxeles proyectados al punto más cercano del centroide propuesto proyectado fue de  $2.49mm$ . En cambio, la distancia promedio fue de  $2.69mm$  para el centroide tradicional. Se puede observar que el centroide propuesto se ajusta de mejor manera a la morfología del fascículo, ubicándose en la zona de mayor densidad.

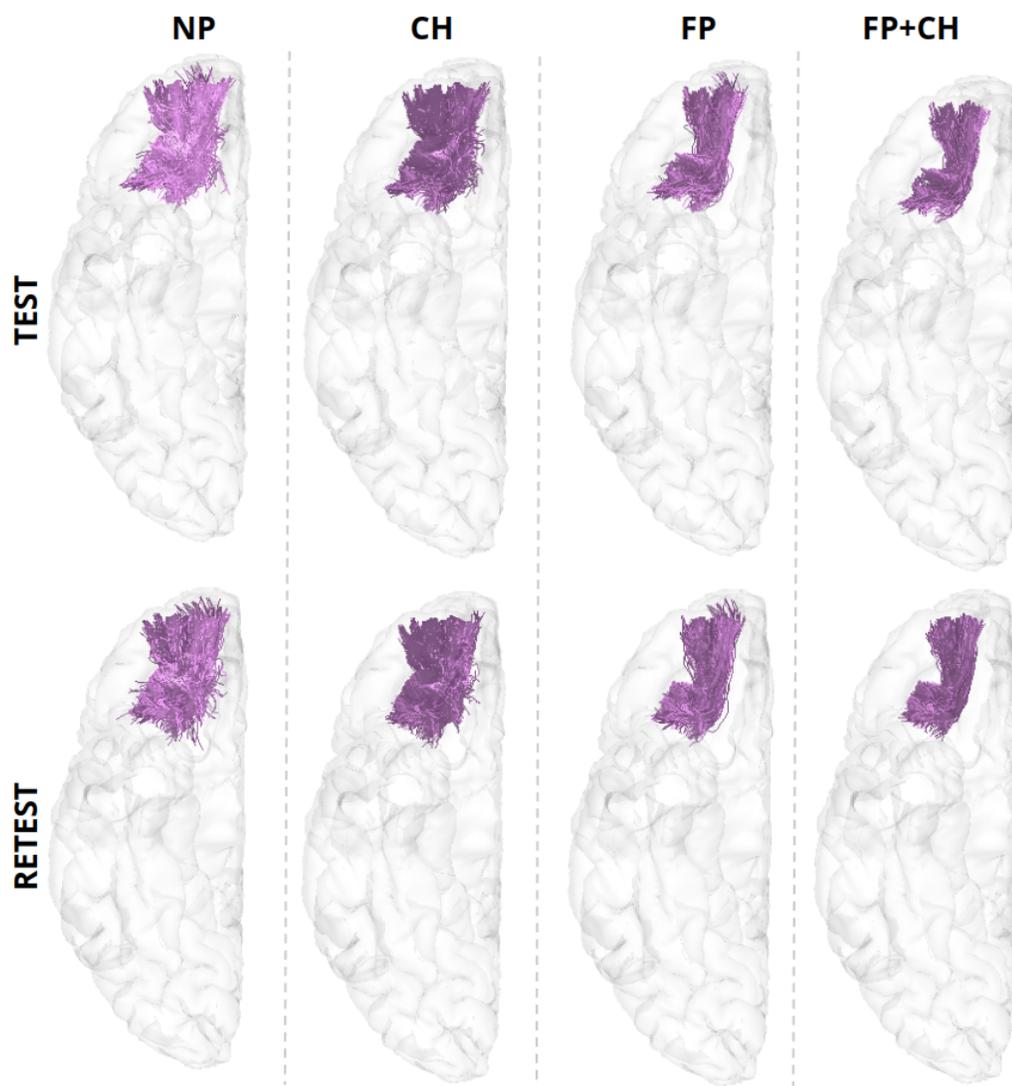
### A.8 Fascículos segmentados de la base de datos HCP



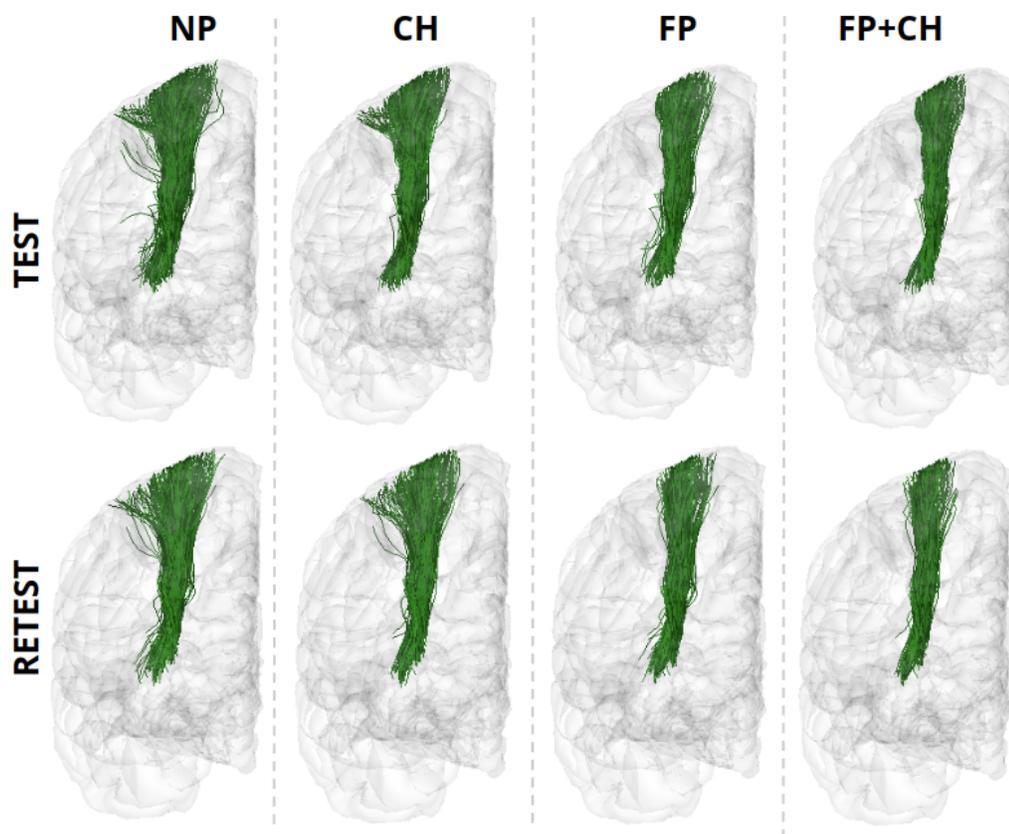
**Fig. A.8:** Sujeto 122317 del conjunto de validación. Se muestra un fascículo segmentado que conecta los giros Frontal Medio Caudal y Frontal Superior del hemisferio izquierdo del cerebro. NP: sin procesamiento, CH: se aplicó el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa. FP: se aplicó la identificación del fascículo principal. FP+CH: Primero se aplicó la identificación del fascículo principal y después el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa. Vista coronal.



**Fig. A.9:** Sujeto 122317 del conjunto de validación. Se muestra un fascículo segmentado que conecta los giros Precentral y Supra Marginal del hemisferio derecho del cerebro. NP: sin procesamiento, CH: se aplicó el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa. FP: se aplicó la identificación del fascículo principal. FP+CH: Primero se aplicó la identificación del fascículo principal y después el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa. Vista axial.



**Fig. A.10:** Sujeto 149337 del conjunto de validación. Se muestra un fascículo segmentado que conecta los giros Frontal Medio Rostral y Orbito-frontal Lateral del hemisferio derecho del cerebro. NP: sin procesamiento, CH: se aplicó el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa. FP: se aplicó la identificación del fascículo principal. FP+CH: Primero se aplicó la identificación del fascículo principal y después el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa. Vista axial.



**Fig. A.11:** Sujeto 204521 del conjunto de validación. Se muestra un fascículo segmentado que conecta los giros Postcentral e Insula del hemisferio derecho del cerebro. NP: sin procesamiento, CH: se aplicó el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa. FP: se aplicó la identificación del fascículo principal. FP+CH: Primero se aplicó la identificación del fascículo principal y después el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa. Vista coronal.

## A.9 Tablas de FA, MD y RD de la base de datos ABIDE-II

Los fascículos de las Tablas A.2-A.10 conectan dos regiones corticales según el atlas Desikan-Killiany [121] (Tab. A.1). Además, las etiquetas *lh* y *rh* indican que el fascículo pertenece al hemisferio cerebral izquierdo o derecho, respectivamente.

**Tabla A.1:** Abreviaturas de cada región conectada por un fascículo corto.

Region (gyrus)	Abb.	Region (gyrus)	Abb.
Bankssts	B	Pars triangularis	Tr
Caudal anterior cingulate	CAC	Pericalcarine	PeCa
Caudal middle frontal	CMF	Postcentral	PoC
Cuneus	Cu	Posterior cingulate	PoCi
Entorhinal	En	Precentral	PrC
Fusiform	Fu	Precuneus	PrCu
Inferior parietal	IP	Rostral anterior cingulate	RAC
Inferior temporal	IT	Rostral middle frontal	RMF
Isthmus cingulate	IC	Superior frontal	SF
Lateral occipital	LO	Superior parietal	SP
Lateral orbitofrontal	LOF	Superior temporal	ST
Lingual	Li	Supramarginal	SM
Medial orbitofrontal	MOF	Transverse temporal	TT
Middle temporal	MT	Insula	In
Parahippocampal	PH	Frontalpole	FPol
Paracentral	PC	Temporalpole	TPol
Pars opercularis	Op		
Pars orbitalis	Or		

**Tabla A.2:** Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value no corregido  $<0.05$ ) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de FA. Se muestra el valor de FA de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). No se aplicaron procesamientos (fascículos NP).

Fascículo	FA Control	FA TEA	p-value no corregido	d de Cohen
lh_MT-TPol_0	0.32 $\pm$ 0.02	0.31 $\pm$ 0.02	0.024	0.71
rh_RMF-SF_1	0.29 $\pm$ 0.02	0.28 $\pm$ 0.02	0.042	0.44

**Tabla A.3:** Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value no corregido  $<0.05$ ) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de FA. Se muestra el valor de FA de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). Se aplicó el filtro de fascículos basado en la Envoltente Convexa (fascículos CH).

Fascículo	FA Control	FA TEA	p-value no corregido	d de cohen
lh_MT-TPol_0	0.31 $\pm$ 0.02	0.30 $\pm$ 0.02	0.015	0.81
lh_IT-In_-1	0.38 $\pm$ 0.02	0.36 $\pm$ 0.02	0.030	0.68
lh_ST-SM_0	0.28 $\pm$ 0.02	0.27 $\pm$ 0.02	0.005	0.90
lh_PoC-PrC_4	0.26 $\pm$ 0.02	0.25 $\pm$ 0.02	0.047	0.62

**Tabla A.4:** Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value  $<0.05$  no corregido) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de FA. Se muestra el valor de FA de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). Se aplicó la identificación del fascículo principal y el filtro de fascículos basado en la Envoltente Convexa (fascículos FP+CH).

Fascículo	FA Control	FA TEA	p-value no corregido	d de Cohen
lh_MOF-ST_0	0.35 $\pm$ 0.02	0.34 $\pm$ 0.02	0.039	0.65
lh_MT-TPol_0	0.34 $\pm$ 0.02	0.32 $\pm$ 0.02	0.042	0.63
lh_Tr-Tr_0	0.27 $\pm$ 0.02	0.26 $\pm$ 0.02	0.007	0.61
rh_Op-PrC_2	0.33 $\pm$ 0.02	0.31 $\pm$ 0.02	0.049	0.61
lh_ST-SM_0	0.29 $\pm$ 0.02	0.28 $\pm$ 0.02	0.006	0.87
lh_MT-In_1	0.36 $\pm$ 0.02	0.34 $\pm$ 0.02	0.023	0.71
lh_IT-ST_0	0.33 $\pm$ 0.02	0.31 $\pm$ 0.02	0.049	0.61
lh_B-B_0	0.31 $\pm$ 0.02	0.33 $\pm$ 0.02	0.016	-0.76

**Tabla A.5:** Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value no corregido  $<0.05$ ) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de MD. Se muestra el valor de MD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). No se aplicaron procesamientos (fascículos NP). Los valores están en  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Bundle	MD Control	MD TEA	p-value no corregido	d de Cohen
lh_MOF-ST_0	0.89 $\pm$ 0.02	0.91 $\pm$ 0.03	0.018	-0.75
rh_IP-MT_1	0.80 $\pm$ 0.03	0.82 $\pm$ 0.03	0.038	-0.71
rh_ST-In_0	0.86 $\pm$ 0.02	0.88 $\pm$ 0.02	0.021	-0.72
lh_LOF-In_2	0.83 $\pm$ 0.01	0.85 $\pm$ 0.02	0.020	-0.73
lh_IP-MT_1	0.81 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.03	0.049	-0.61
lh_IP-IP_1	0.82 $\pm$ 0.02	0.83 $\pm$ 0.03	0.044	-0.63
lh_B-IP_0	0.81 $\pm$ 0.02	0.83 $\pm$ 0.03	0.042	-0.63
lh_MT-In_1	0.86 $\pm$ 0.02	0.88 $\pm$ 0.02	0.049	-0.61
lh_ST-In_0	0.87 $\pm$ 0.02	0.88 $\pm$ 0.02	0.043	-0.63
lh_LOF-LOF_0	0.84 $\pm$ 0.02	0.86 $\pm$ 0.03	0.038	-0.65
lh_Or-In_0	0.83 $\pm$ 0.02	0.84 $\pm$ 0.02	0.040	-0.64
lh_LO-MT_0	0.80 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.03	0.031	-0.67
lh_MT-SM_1	0.81 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.02	0.048	-0.61
rh_PeCa-SP_0	0.84 $\pm$ 0.03	0.86 $\pm$ 0.03	0.027	-0.48
lh_IP-SM_1	0.81 $\pm$ 0.03	0.83 $\pm$ 0.03	0.042	-0.63

**Tabla A.6:** Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value no corregido  $<0.05$ ) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de MD. Se muestra el valor de MD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). Se aplicó el filtro de fascículos basados en la Envolvente Convexa (fascículos CH). Los valores están en  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Fascículo	MD Control	MD TEA	p-value no corregido	d de Cohen
rh_Fu-IT_0	0.81 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.03	0.047	-0.44
rh_IP-MT_1	0.80 $\pm$ 0.03	0.82 $\pm$ 0.03	0.032	-0.68
rh_IP-IP_2	0.81 $\pm$ 0.03	0.82 $\pm$ 0.03	0.046	-0.62
rh_ST-In_0	0.87 $\pm$ 0.02	0.88 $\pm$ 0.03	0.018	-0.74
lh_LOF-In_2	0.83 $\pm$ 0.01	0.85 $\pm$ 0.03	0.048	-0.61
lh_IP-MT_1	0.81 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.03	0.039	-0.64
lh_IP-LO_0	0.81 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.03	0.048	-0.61
lh_IP-IP_1	0.82 $\pm$ 0.02	0.84 $\pm$ 0.03	0.029	-0.68
lh_IP-ST_0	0.82 $\pm$ 0.03	0.83 $\pm$ 0.03	0.038	-0.65
lh_ST-SM_0	0.82 $\pm$ 0.02	0.84 $\pm$ 0.03	0.029	-0.68
rh_IC-SP_0	0.84 $\pm$ 0.03	0.86 $\pm$ 0.04	0.039	-0.64
lh_IP-SM_1	0.81 $\pm$ 0.02	0.83 $\pm$ 0.03	0.032	-0.67
rh_IC-IC_0	0.86 $\pm$ 0.03	0.88 $\pm$ 0.04	0.040	-0.63

**Tabla A.7:** Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value no corregido  $<0.05$ ) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de MD. Se muestra el valor de MD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). Se aplicó la identificación del fascículo principal y el filtro de fascículos basado en la Envolvente Convexa (fascículos FP+CH). Los valores están en  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Fascículo	MD Control	MD TEA	p-value (no corregido)	d de Cohen
lh_MT-TPol_0	0.85 $\pm$ 0.02	0.87 $\pm$ 0.03	0.030	-0.68
rh_IP-MT_1	0.80 $\pm$ 0.03	0.82 $\pm$ 0.03	0.032	-0.69
rh_B-MT_0	0.82 $\pm$ 0.02	0.83 $\pm$ 0.03	0.044	-0.62
rh_IP-IP_2	0.80 $\pm$ 0.03	0.82 $\pm$ 0.03	0.047	-0.62
lh_LOF-In_2	0.82 $\pm$ 0.02	0.84 $\pm$ 0.03	0.042	-0.66
lh_TPol-In_0	0.88 $\pm$ 0.02	0.90 $\pm$ 0.02	0.021	-0.78
lh_IP-IP_1	0.81 $\pm$ 0.02	0.83 $\pm$ 0.03	0.021	-0.72
lh_B-IP_0	0.81 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.03	0.047	-0.62
lh_IP-ST_0	0.81 $\pm$ 0.03	0.84 $\pm$ 0.03	0.017	-0.76
lh_ST-SM_0	0.82 $\pm$ 0.02	0.84 $\pm$ 0.03	0.023	-0.71
lh_MT-In_1	0.85 $\pm$ 0.02	0.86 $\pm$ 0.02	0.020	-0.73
lh_IP-IT_1	0.80 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.03	0.049	-0.61
rh_IT-MT_3	0.80 $\pm$ 0.03	0.82 $\pm$ 0.03	0.049	-0.50
lh_LO-MT_0	0.80 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.03	0.024	-0.70
lh_Cu-Li_0	0.85 $\pm$ 0.04	0.89 $\pm$ 0.06	0.032	-0.73
rh_IC-SP_0	0.84 $\pm$ 0.03	0.86 $\pm$ 0.04	0.034	-0.66
lh_LO-SP_1	0.79 $\pm$ 0.02	0.81 $\pm$ 0.03	0.040	-0.65
rh_B-ST_0	0.80 $\pm$ 0.03	0.82 $\pm$ 0.03	0.034	-0.66
rh_IC-IC_0	0.85 $\pm$ 0.03	0.87 $\pm$ 0.04	0.045	-0.60
lh_PoC-SM_0	0.83 $\pm$ 0.02	0.85 $\pm$ 0.03	0.033	-0.66

**Tabla A.8:** Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value  $<0.05$  no corregido) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de RD. Se muestra el valor de RD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). No se aplicaron procesamientos (fascículos NP). Los valores están en  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Fascículo	RD Control	RD TEA	p-value no corregido	d de Cohen
lh_MOF-ST_0	0.73 $\pm$ 0.03	0.75 $\pm$ 0.03	0.023	-0.71
lh_MT-TPol_0	0.71 $\pm$ 0.02	0.72 $\pm$ 0.03	0.041	-0.64
rh_ST-In_0	0.72 $\pm$ 0.02	0.74 $\pm$ 0.03	0.042	-0.63
lh_MT-In_1	0.70 $\pm$ 0.02	0.71 $\pm$ 0.02	0.048	-0.62
rh_CAC-PrCu_0	0.67 $\pm$ 0.03	0.69 $\pm$ 0.04	0.038	-0.57
lh_LO-MT_0	0.67 $\pm$ 0.02	0.69 $\pm$ 0.03	0.036	-0.65
rh_IC-PrCu_1	0.69 $\pm$ 0.03	0.71 $\pm$ 0.03	0.045	-0.62

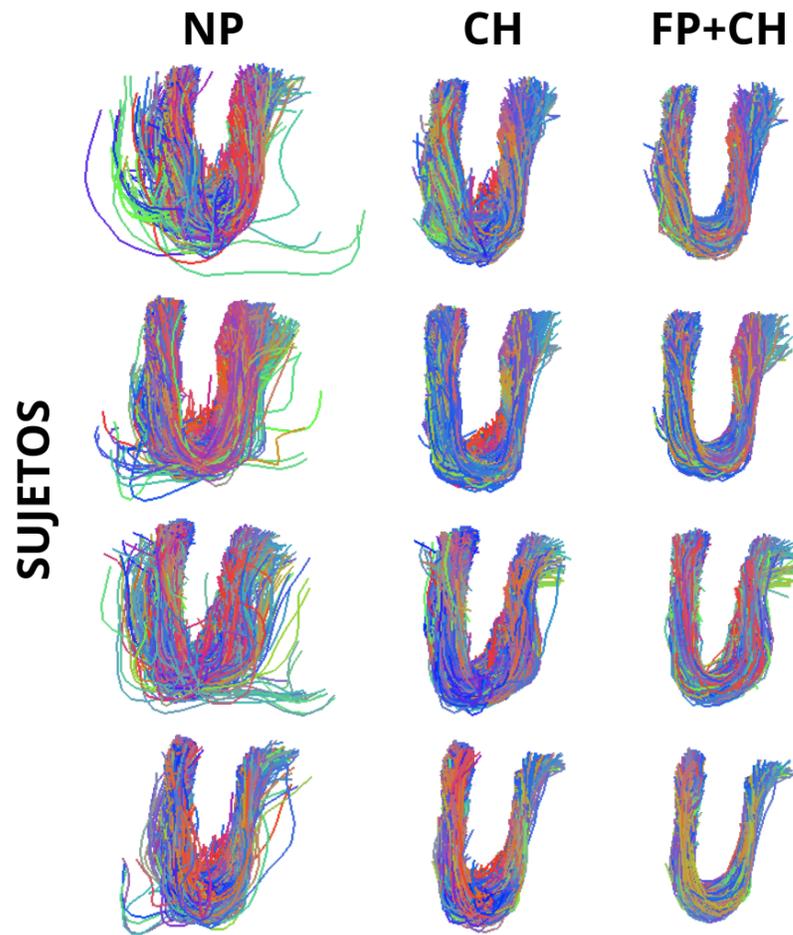
**Tabla A.9:** Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value  $<0.05$  no corregido) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de RD. Se muestra el valor de RD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos (promedio  $\pm$  desviación estándar). Se aplicó el filtro de fascículos basado en la Envolvente Convexa (fascículos CH). Los valores están en  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Fascículo	RD Control	RD TEA	p-value no corregido	d de Cohen
lh_MOF-ST_0	0.73 $\pm$ 0.03	0.75 $\pm$ 0.03	0.046	-0.62
lh_MT-TPol_0	0.71 $\pm$ 0.03	0.73 $\pm$ 0.02	0.015	-0.76
lh_Tr-Tr_0	0.70 $\pm$ 0.02	0.72 $\pm$ 0.03	0.049	-0.61
rh_ST-In_0	0.72 $\pm$ 0.02	0.74 $\pm$ 0.03	0.049	-0.61
rh_PrCu-PrCu_1	0.70 $\pm$ 0.03	0.72 $\pm$ 0.04	0.042	-0.58
rh_PrCu-PrCu_0	0.72 $\pm$ 0.02	0.74 $\pm$ 0.04	0.043	-0.63
lh_IT-In_-1	0.68 $\pm$ 0.03	0.70 $\pm$ 0.03	0.042	-0.63
lh_ST-SM_0	0.70 $\pm$ 0.02	0.72 $\pm$ 0.03	0.011	-0.80
rh_CAC-PrCu_0	0.66 $\pm$ 0.03	0.68 $\pm$ 0.04	0.040	-0.61
lh_IP-LO_1	0.68 $\pm$ 0.03	0.70 $\pm$ 0.03	0.030	-0.68
rh_IC-SP_0	0.64 $\pm$ 0.03	0.67 $\pm$ 0.04	0.017	-0.75
rh_IC-PrCu_1	0.69 $\pm$ 0.03	0.71 $\pm$ 0.04	0.028	-0.63
rh_IC-IC_0	0.69 $\pm$ 0.04	0.71 $\pm$ 0.05	0.035	-0.66

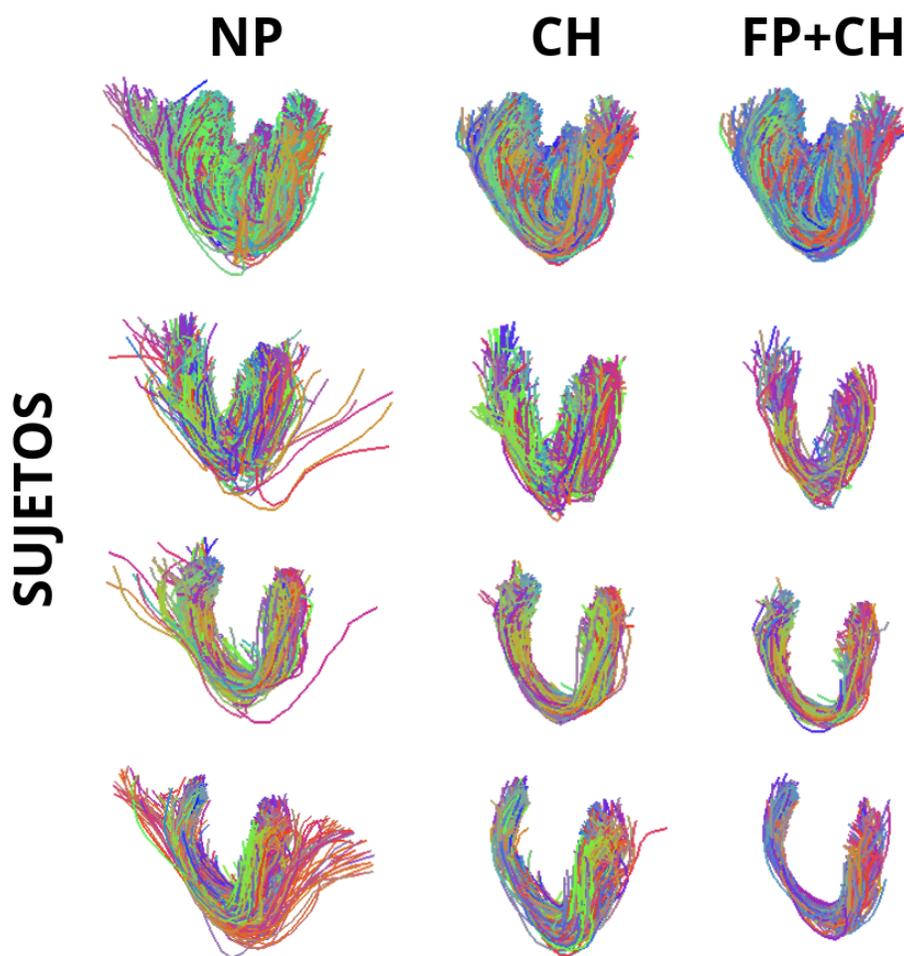
**Tabla A.10:** Fascículos con diferencia estadística ( $p$ -value  $< 0.05$  no corregido) entre los sujetos de control y TEA en el valor promedio de RD. Se muestra el valor de RD de cada fascículo, promediado en todos los sujetos. Se aplicó la identificación del fascículo principal y el filtro de fascículos basados en la Envolvente Convexa (fascículos FP+CH). Los valores están en  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Fascículo	RD Control	RD TEA	p-value no corregido	d de Cohen
lh_MOF-ST_0	0.72±0.03	0.74±0.04	0.029	-0.69
lh_MT-TPol_0	0.69±0.03	0.72±0.03	0.021	-0.72
lh_Tr-Tr_0	0.71±0.02	0.73±0.03	0.040	-0.64
rh_PrCu-PrCu_1	0.70±0.02	0.72±0.04	0.049	-0.61
rh_PrCu-PrCu_0	0.71±0.03	0.73±0.03	0.048	-0.61
lh_IP-IP_1	0.68±0.03	0.70±0.03	0.042	-0.63
lh_ST-SM_0	0.69±0.02	0.72±0.03	0.007	-0.85
lh_MT-In_1	0.68±0.02	0.70±0.02	0.005	-0.89
rh_CAC-PrCu_0	0.65±0.03	0.67±0.04	0.030	-0.54
lh_IP-LO_1	0.68±0.03	0.70±0.03	0.037	-0.65
lh_LO-MT_0	0.67±0.03	0.69±0.04	0.047	-0.62
rh_IC-SP_0	0.63±0.03	0.66±0.04	0.033	-0.66
lh_ST-In_2	0.65±0.03	0.67±0.03	0.046	-0.62
lh_Or-Or_0	0.69±0.03	0.70±0.03	0.046	-0.62
lh_Fu-IT_0	0.67±0.03	0.69±0.03	0.046	-0.62
rh_IC-IC_0	0.68±0.04	0.70±0.05	0.036	-0.57
lh_PoC-SM_0	0.72±0.02	0.73±0.04	0.039	-0.64

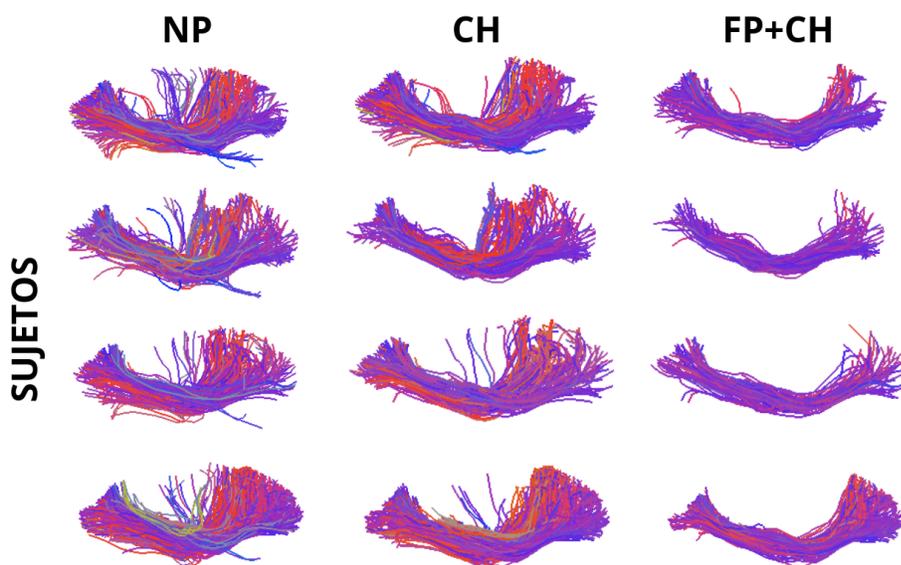
**A.10 Fascículos segmentados de la base de datos ABIDE-II**



**Fig. A.12:** Se muestra un fascículo segmentado que conecta los giros Precentral y Postcentral del hemisferio derecho del cerebro. NP: sin procesamiento, CH: se aplicó el filtro de fascículos basado en la Envoltura Convexa. FP+CH: Primero se aplicó la identificación del fascículo principal y después el filtro de fascículos basado en la Envoltura Convexa. Cada fila corresponde a los fascículos de un sujeto distinto.



**Fig. A.13:** Se muestra un fascículo segmentado que conecta los giros Frontal Medio y Superior Frontal del hemisferio izquierdo del cerebro. NP: sin procesamiento, CH: se aplicó el filtro de fascículos basado en la Envoltente Convexa. FP+CH: Primero se aplicó la identificación del fascículo principal y después el filtro de fascículos basado en la Envoltente Convexa. Cada fila corresponde a los fascículos de un sujeto distinto.



**Fig. A.14:** Se muestra un fascículo segmentado que conecta los giros Precentral y Superior Frontal del hemisferio izquierdo del cerebro. NP: sin procesamiento, CH: se aplicó el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa. FP+CH: Primero se aplicó la identificación del fascículo principal y después el filtro de fascículos basado en la Envolverte Convexa. Cada fila corresponde a los fascículos de un sujeto distinto. Negative pixels