

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



Profesor Patrocinante:

**Dr. Pamela B. Guevara A.**

Tesis para optar al grado de  
**Magister en Ciencias de la  
Ingeniería con Mención en  
Ingeniería Eléctrica**

Identificación de fibras cerebrales cortas basada en  
Clustering jerárquico a partir de base de datos  
**HARDI**

UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN  
Facultad de Ingeniería  
Departamento de Ingeniería Eléctrica

Profesor Patrocinante:  
Dra. Pamela B. Guevara A.

Identificación de fibras cerebrales cortas basada en  
Clustering jerárquico a partir de base de datos  
HARDI



Claudio Esteban Román Godoy

Tesis para optar al grado de  
Magister en Ciencias de la Ingeniería con mención en Ingeniería Eléctrica

Enero 2017

## Resumen

---

El estudio del conectoma humano busca entender la conectividad y funcionamiento de las estructuras que componen la materia blanca, lo cual traerá en el futuro un gran impacto para la neurociencia y el campo clínico. La resonancia magnética de difusión, ha logrado explorar la estructura de la materia blanca cerebral, permitiendo conocer mejor la estructura y organización de las fibras que la componen. En particular el estudio de la materia blanca superficial es una tarea aún no terminada. Esta estructura está formada por fascículos de fibras cortas de asociación. Su estudio es esencial para entender la funcionalidad del cerebro humano y el estudio de patologías producidas por una conectividad anormal de estas fibras.

Se presenta un algoritmo de identificación de fascículos cortos de la materia blanca superficial del cerebro basado en clustering jerárquico inter-sujeto. Debido a la variabilidad y gran cantidad de datos de entrada, es necesario adaptar los distintos criterios a considerar al momento de identificar las fibras cortas cerebrales. Este método permite agrupar fibras similares en forma y posición, de acuerdo a una medida de similitud entre fibras. El objetivo es obtener clústeres que representen fascículos de fibras estables, los cuales sean representativos de la población de sujetos estudiados. Una dificultad es la gran cantidad de sujetos utilizados, que hace más compleja la búsqueda de fascículos similares entre los sujetos. Con el algoritmo de identificación de fascículos cortos propuesto se busca obtener fascículos representativos mediante un método completo, que abarca tanto la obtención de clústeres presentes en los diferentes sujetos, y una posterior etiquetación basada en la anatomía de las conexiones más estables.

El análisis se aplica a dos grupos independientes de la base de datos y los fascículos obtenidos son luego analizados para generar un atlas de los fascículos estables. El método es aplicado utilizando dos tipos de registro lineal y no-lineal. Los resultados son comparados y validados usando los atlas obtenidos para la segmentación de nuevos sujetos.

Finalmente se obtuvo un atlas con 48 fascículos en el hemisferio izquierdo y 43 en el derecho, de los cuales 30 fascículos fueron encontrados en ambos hemisferios. Con el atlas obtenido se segmentaron 78 nuevos sujetos donde se realizó un análisis de la estabilidad y lateralización.



*“That’s what I do:  
I drink and I know things”.*

# Agradecimientos

Por acompañarme, ayudarme y por haber sido parte de esta gran aventura.

...una aventura que continúa.

A mi familia, mis padres Arturo y Miriam, mis hermanos Arturo y Katerine con los que siempre puedo contar.

A Camila por su amor y siempre estar a mi lado.

A Mis amigos y compañeros por hacer más divertidos esos días.

A mis tíos, primo y otros familiares que me han acompañado.

A Pamela, mis profesores y otras personas de la Universidad por su apoyo, compañía y enseñanzas.

A la Bijú, Bugui y tantos animales que son o han sido parte de la familia.

Y en especial a mi abuelo Galvarino Godoy Quijada, una tremenda persona llena de amor, que me acompañó toda una vida y que también es y será siempre una inspiración para seguir creciendo y disfrutando de la vida.

A todos ellos.

Gracias totales.



# Tabla de Contenidos

<b>RESUMEN.....</b>	<b>III</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>V</b>
<b>LISTA DE TABLAS.....</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>IX</b>
<b>ABREVIACIONES.....</b>	<b>XI</b>
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL.....	1
1.2. HIPÓTESIS.....	2
1.3. OBJETIVOS.....	3
1.3.1 <i>Objetivo General</i> .....	3
1.3.2 <i>Objetivos Específicos</i> .....	3
1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES.....	3
1.5. TEMARIO.....	4
<b>CAPÍTULO 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>5</b>
2.1. INTRODUCCIÓN.....	5
2.2. BASES BIOLÓGICAS.....	5
2.2.1 <i>Anatomía del Cerebro</i> .....	5
2.2.2 <i>Tejido Nervioso</i> .....	6
2.2.3 <i>Estructura de la materia blanca</i> .....	7
2.3. ESTADO DEL ARTE DE LA MATERIA BLANCA SUPERFICIAL.....	8
2.3.1 <i>Estudio de la materia blanca mediante dMRI</i> .....	8
2.3.2 <i>Aplicaciones Clínicas</i> .....	16
2.4. MÉTODOS DE REGISTRO.....	19
2.4.1 <i>Normalización lineal</i> .....	20
2.4.2 <i>Normalización no-lineal</i> .....	21
2.5. MÉTODOS DE CLUSTERING PARA SEGMENTACIÓN DE LAS FIBRAS DE LA MATERIA BLANCA.....	22
2.5.1 <i>Tipos de Clustering</i> .....	22
2.5.2 <i>Clustering aplicado a la SWM</i> .....	26
2.6. MÉTODOS PARA COMPARAR FASCÍCULOS DE FIBRAS.....	29
2.7. DISCUSIÓN.....	29
<b>CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
3.1. INTRODUCCIÓN.....	31
3.2. BASES DE DATOS.....	31
3.2.1 <i>Set de datos de difusión y tractografía</i> .....	31
3.2.2 <i>Datos de validación</i> .....	32
3.3. PREPROCESAMIENTO.....	32
3.4. METODOLOGÍA GENERAL.....	33
3.5. NORMALIZACIÓN LINEAL Y SELECCIÓN DE FIBRAS CORTAS.....	35
3.5.1 <i>Normalización afín a espacio Talairach</i> .....	36
3.5.2 <i>Eliminación de fibras conocidas de la DWM</i> .....	36
3.6. CLUSTERING INTER-SUJETO.....	39
3.6.1 <i>Criterio de agrupación y cálculo de distancia entre todos los centroides</i> .....	40
3.6.2 <i>Cálculo de grafo de afinidad</i> .....	41
3.6.3 <i>Clustering jerárquico</i> .....	42
3.6.4 <i>Partición del dendograma</i> .....	42
3.6.5 <i>Extracción de fascículos representativos</i> .....	43
3.7. ETIQUETACIÓN AUTOMÁTICA USANDO INFORMACIÓN ANATÓMICA.....	43
3.7.1 <i>Segmentación de la corteza cerebral</i> .....	43
3.7.2 <i>Segmentación y etiquetación automática de fibras de acuerdo a la conectividad</i> .....	45
3.8. NORMALIZACIÓN NO LINEAL.....	46
3.9. EVALUACIÓN DE RESULTADOS.....	47

3.9.1	<i>Evaluación de fascículos entre dos grupos de sujetos.....</i>	47
3.9.2	<i>Evaluación de fascículos entre registros lineal y no lineal.....</i>	48
3.9.3	<i>Creación de atlas de fascículos de la materia blanca superficial.....</i>	49
3.9.4	<i>Correspondencia inter-hemisferio.....</i>	49
3.10.	SEGMENTACIÓN AUTOMÁTICA.....	50
<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS.....</b>		<b>51</b>
4.1.	INTRODUCCIÓN.....	51
4.2.	EXTRACCIÓN DE FIBRAS CORTAS DE LA MATERIA BLANCA SUPERFICIAL.....	51
4.2.1	<i>Selección de centroides cortos.....</i>	51
4.2.2	<i>Eliminación de fibras conocidas de la DWM.....</i>	51
4.3.	CLUSTERING INTER-SUJETO.....	53
4.4.	ETIQUETACIÓN AUTOMÁTICA.....	54
4.5.	NORMALIZACIÓN NO LINEAL.....	60
4.5.1	<i>Clustering Inter-Sujeto.....</i>	61
4.5.2	<i>Etiquetación automática.....</i>	62
4.6.	EVALUACIÓN DE RESULTADOS.....	67
4.6.1	<i>Comparación entre dos grupos de sujetos.....</i>	67
4.6.2	<i>Comparación entre registros.....</i>	71
4.6.3	<i>Creación de atlas de fascículos de la materia blanca superficial.....</i>	72
4.6.4	<i>Correspondencia inter-hemisferio.....</i>	73
4.7.	SEGMENTACIÓN AUTOMÁTICA.....	76
4.8.	COMPARACIÓN CON ATLAS LNAO-SWM79.....	80
<b>CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES.....</b>		<b>82</b>
5.1.	SUMARIO.....	82
5.2.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	82
5.3.	TRABAJO FUTURO.....	85
5.4.	PRESENTACIÓN DEL TRABAJO.....	86
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>		<b>91</b>

## Lista de Tablas

TABLA 2.1 Resumen de los estudios asociados a la SWM.....	19
TABLA 4.1 Cantidad de centroides encontrados similares a las fibras de la DWM.....	52
TABLA 4.2 Cantidad de fascículos etiquetados resultantes en cada grupo. ....	56
TABLA 4.3 Tiempos de ejecución del clustering inter-sujeto, dividido en 4 etapas .....	61
TABLA 4.4 Cantidad de fascículos etiquetados resultantes en cada grupo, usando DTI-TK .....	62
TABLA 4.5 Número de fascículos similares entre grupos de 37 sujetos .....	67
TABLA 4.6a Fascículos del atlas creado usando registro no-lineal, detectados también utilizando registro lineal.....	71
TABLA 4.6b Fascículos del atlas creado usando registro no-lineal, no detectados utilizando registro lineal .....	72
TABLA 4.7a Etiquetas de los fascículos comunes inter-hemisferio junto al número de sujetos donde el fascículo fue correctamente segmentado en cada hemisferio y el índice de lateralidad del volumen .....	79
TABLA 4.7b Etiquetas de los fascículos no comunes inter-hemisferio junto al número de sujetos donde el fascículo fue correctamente segmentado.....	80
TABLA 4.8 Fascículos similares entre atlas obtenido y atlas LNAO-SWM79 .....	81



## Lista de Figuras

Fig. 2.1 Principales células que componen el tejido neural .....	6
Fig. 2.2 Ilustración que muestra los tipos de fibras presentes en la materia blanca.....	8
Fig. 2.3 Difusión representada por un elipsoide.....	9
Fig. 2.4 Configuración del elipsoide formado por los vectores propios .....	10
Fig. 2.5 Vóxel que contiene dos grupos de fibras con distintas direcciones, vóxel con el elipsoide generado por el DTI y vóxel que muestra las direcciones principales obtenidas por una fODF .....	11
Fig. 2.6 Esquema de reconstrucción mediante método q-ball.....	11
Fig. 2.7 Tracto cortico-espinal y el cuerpo calloso. dODFs para q-ball calculado numéricamente y de forma analítica.....	12
Fig. 2.8 Dirección más probable calculada a partir del vector propio del elipsoide de difusión en un corte axial, a partir de DTI .....	12
Fig. 2.9 Reconstrucción del fascículo arqueado utilizando dos regiones de interés. Área de Broca y área de Wernicke .....	13
Fig. 2.10 Estudio del tracto temporo-parieto-occipital. Representación del tracto a partir de DTI, tracto diseccionado in situ y tracto removido del cerebro por disección .....	14
Fig. 2.11 Fascículos cortos encontrados alrededor del surco central, entre la circunvolución precentral y postcentral .....	15
Fig. 2.12 Disección de la corteza del hemisferio izquierdo y tractografía que muestran la conexión entre el área motora suplementaria y los núcleos caudados .....	16
Fig. 2.13 Atlas de Talairach y espacio normalizado .....	20
Fig. 2.14 Reorientación de DTI en método DTI TK.....	21
Fig. 2.15 Formación de la plantilla de un surco para método DISCO .....	22
Fig. 2.16 Dendograma formado a partir de la agrupación jerárquica del set de datos de B y su respectiva partición.....	24
Fig. 2.17 Formas de medir la distancia entre pares de clústeres .....	24
Fig. 2.18 Formas de realizar una partición de un dendograma .....	25
Fig. 2.19 Ejemplo de clustering espectral utilizado para segmentación de la WM .....	26
Fig. 3.1 Clúster de fibras similares y el centroide calculado a partir de las fibras del clúster. ....	32
Fig. 3.2 Base de datos ARCHI; imágenes del cerebro de un sujeto.....	33
Fig. 3.3 Diagrama general del proceso de segmentación .....	34
Fig. 3.4 Evaluación de fascículos resultantes de la segmentación .....	35
Fig. 3.5 Fascículos de fibras de atlas multi-sujeto utilizados para descartar fibras conocidas .....	37
Fig. 3.6 Separación de la parte izquierda y derecha del cuerpo calloso.....	38
Fig. 3.7 Esquemmatización del método utilizado para realizar el clustering jerárquico inter-sujeto ...	39
Fig. 3.8 Ilustración de la forma en la que se mide la distancia entre pares de fibras .....	41
Fig. 3.9 Parcelación cortical en la que se señalan las 34 ROIs del atlas Desikan-Killiany.....	44
Fig. 3.10 Selección de etiqueta para fascículos superficiales.....	46
Fig. 3.11 Transformación utilizando DTI-TK.....	47
Fig. 3.12 Comparación entre dos fascículos pertenecientes a distintos grupos de sujetos.....	48
Fig. 4.1 Conjunto de datos de fibras para un sujeto .....	51
Fig. 4.2 Resultado de la comparación entre las fibras del cuerpo calloso y los centroides cortos .....	52
Fig. 4.3 Resultado de la comparación entre fascículos de la DWM y los centroides cortos.....	52
Fig. 4.4 Clústeres representativos obtenidos del clustering inter-sujeto .....	53
Fig. 4.5 Fascículos representativos compuestos por centroides de 37 sujetos del grupo 1 en Talairach y la extracción de los mismos fascículos con las fibras propias de 4 sujetos en T2. ....	54

Fig. 4.6 Fascículo que se conecta con 4 ROIs IP, SM, SP y PoC .....	55
Fig. 4.7 Fascículos irregulares con fibras muy rectas y fibras que se dirigen a la DWM .....	56
Fig. 4.8 Fascículos con las conexiones más estables en el LH del grupo 1, con más del 70% de las fibras en la conexión principal .....	57
Fig. 4.9 Fascículos con las conexiones más estables en el RH del grupo 1, con más del 70% de las fibras en la conexión principal .....	58
Fig. 4.10 Fascículos con las conexiones más estables en el LH del grupo 2, con más del 70% de las fibras en la conexión principal .....	59
Fig. 4.11 Fascículos con las conexiones más estables en el RH del grupo 2, con más del 70% de las fibras en la conexión principal .....	60
Fig. 4.12 Centroides de dos cerebros en el espacio T2 y los centroides en un mismo espacio, luego de la deformación utilizando DTI-TK .....	60
Fig. 4.13 Clústeres representativos obtenidos del clustering inter-sujeto obtenidos de los centroides normalizados con DTI-TK .....	62
Fig. 4.14 Fascículos con las conexiones más estables en el LH del grupo 1, con más del 70% de las fibras en la conexión principal usando DTI-TK .....	63
Fig. 4.15 Fascículos con las conexiones más estables en el RH del grupo 1, con más del 70% de las fibras en la conexión principal usando DTI-TK .....	64
Fig. 4.16 Fascículos con las conexiones más estables en el LH del grupo 2, con más del 70% de las fibras en la conexión principal usando DTI-TK .....	65
Fig. 4.17 Fascículos con las conexiones más estables en el RH del grupo 2, con más del 70% de las fibras en la conexión principal usando DTI-TK .....	66
Fig. 4.18 Fascículos comunes entre dos grupos de 37 sujetos encontrados en el hemisferio izquierdo, utilizando dos umbrales, $d_{\text{Threshold}}=7$ mm y $d_{\text{Threshold}}=10$ mm .....	68
Fig. 4.19 Fascículos comunes entre dos grupos de 37 sujetos encontrados en el hemisferio derecho, utilizando dos umbrales, $d_{\text{Threshold}}=7$ mm y $d_{\text{Threshold}}=10$ mm .....	68
Fig. 4.20 Fascículos comunes entre dos grupos de 37 sujetos encontrados en el hemisferio izquierdo, utilizando dos umbrales, $d_{\text{Threshold}}=7$ mm y $d_{\text{Threshold}}=10$ mm para el caso de la segmentación utilizando DTI-TK .....	69
Fig. 4.21 Fascículos comunes entre dos grupos de 37 sujetos encontrados en el hemisferio derecho, utilizando dos umbrales, $d_{\text{Threshold}}=7$ mm y $d_{\text{Threshold}}=10$ mm para el caso de la segmentación utilizando DTI-TK .....	69
Fig. 4.22 Fascículos comunes entre los dos grupos de 37 sujetos encontrados en el LH y RH obtenidos mediante cálculo de intersección .....	70
Fig. 4.23 Atlas de la materia blanca superficial creado a partir de clustering jerárquico aplicado a dos grupos de 37 sujetos .....	73
Fig. 4.24 Fascículos homólogos, simétricos inter-hemisferio y sus etiquetas .....	74
Fig. 4.25 Fascículos homólogos inter-hemisferio y sus etiquetas, vistos por separado .....	75
Fig. 4.26 Fascículos del atlas encontrados sólo en uno de los hemisferios .....	76
Fig. 4.27 Tres sujetos segmentados usando el atlas de la SWM creado .....	77
Fig. 4.28 Fascículos que conectan las regiones precentral y postcentral, segmentados para ambos hemisferios en un sujeto .....	78

# Abreviaciones

## Mayúsculas

GM	: Materia Gris, <i>Grey Matter</i> .
WM	: Materia Blanca, <i>White Matter</i> .
SWM	: Materia Blanca Superficial, <i>Superficial White Matter</i> .
DWM	: Materia Blanca Profunda, <i>Deep White Matter</i> .
MRI	: Imágenes de Resonancia Magnética, <i>Magnetic Resonance Imaging</i> .
DTI	: Imágenes de Tensor de Difusión, <i>Diffusion Tensor Imaging</i> .
D	: Coeficiente de Difusión.
ADC	: Coeficiente de Difusión Aparente, <i>Apparent diffusion coefficient</i> .
FA	: Anisotropía Fraccional, <i>Fractional Anisotropy</i> .
HARDI	: Imágenes de Difusión de Alta Resolución Angular, <i>High Angular Resolution Diffusion Imaging</i> .
PDF	: Función de Distribución de Probabilidades, <i>Probability Density Function</i> .
QBI	: Imágenes q-ball, <i>q-ball Imaging</i> .
ROI	: Región de Interés, <i>Region of Interest</i> .
DSI	: Imágenes de Espectro de Difusión, <i>Diffusion Spectrum Imaging</i> .
MTI	: Imagen de Transferencia de Magnetización, <i>Magnetization Transfer Imaging</i> .
MTR	: Relación de Transferencia de Magnetización, <i>Magnetization Transfer Ratio</i> .
SWI	: Imágenes ponderadas por susceptibilidad, <i>Susceptibility-Weighted Imaging</i> .
FRT	: Transformada de Funk-Random, <i>Funk-Radon Transform</i> .
EEG	: Electroencefalograma.
QB	: QuickBundles.
AC	: Comisura Anterior, <i>Anterior Commissure</i> .
PC	: Comisura Posterior, <i>Posterior Commissure</i> .
LI	: Índice de lateralidad, <i>Lateralization index</i> .

## Minúsculas

dMRI	: Imágenes de Resonancia Magnética de Difusión, <i>Diffusion Magnetic Resonance Imaging</i> .
fODF	: Función de Distribución de Orientación de las Fibras, <i>Fiber Orientation Distribution Function</i> .
dODF	: Función de Distribución de Orientación de Difusión, <i>Diffusion Orientation Distribution Function</i> .
fMRI	: Imágenes de Resonancia Magnética Funcional, <i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i> .

# Capítulo 1. Introducción

---

## 1.1. Introducción General

El cerebro es el órgano más importante y complejo del sistema nervioso, ejecutando casi la totalidad de las funciones corporales. Por su complejidad aún existen muchas características que se desconocen de este órgano, como una descripción detallada de su microestructura, conexiones y funciones. A raíz de esto surge la necesidad del estudio de sus conexiones donde se busca crear un conectoma o modelo de la conectividad cerebral [1],[2],[3],[4]. El objetivo es determinar la estructura de la materia blanca del cerebro (WM) la cual se agrupa en fascículos de fibras (axones neuronales), los que conectan distintas zonas de la materia gris (GM). Estas conexiones pueden ser asociadas a funciones específicas, de ahí el interés en su descripción y estudio.

Existen diversas formas de estudiar la estructura de la WM. Hay métodos manuales que usan directamente los tejidos postmortem de la WM, extrayendo mediante disecciones fascículos largos y compactos. Algunas tecnologías, como la microscopía electrónica permiten detectar y visualizar células y componentes celulares como neuronas y axones, es decir, permiten estudiar regiones pequeñas de tejido cerebral [5].

Los fascículos de fibras se pueden clasificar en fascículos de asociación, comisurales y de proyección. Los métodos manuales como disecciones sólo sirven para la extracción de fascículos altamente compactos y de tamaño considerable como las fibras de la materia blanca profunda (DWM) o fibras de asociación largas. Las fibras cortas de asociación o fibras de la materia blanca superficial (SWM) son fibras igualmente importantes, pero de menor tamaño y mayor variabilidad entre sujetos, por lo que se hace casi imposible su estudio con métodos manuales. Este estudio se centra en este tipo de fibras con el fin de lograr una mejor descripción de las conexiones más estables.

A mediados de 1980 surgió una modalidad de Imágenes de Resonancia Magnética (MRI) denominada Resonancia Magnética de Difusión (dMRI), la que permite obtener imágenes de la estructura del tejido cerebral y su conectividad [6] en base a la difusión de las moléculas de agua en el tejido. Esta permite hacer reconstrucciones de fibras por medio de la tractografía. Los avances en dMRI han propiciado el desarrollo de nuevos modelos de difusión de alta calidad, lo que entrega resultados más robustos.

Al estimar y reconstruir la trayectoria de las fibras por medio de la tractografía es posible utilizar sobre éstas métodos de segmentación para determinar cómo se agrupan las fibras en

fascículos y determinar la conectividad cerebral. Estos métodos de segmentación a partir de dMRI han demostrado que es posible la obtención de fascículos, realizando reconstrucciones de buena calidad de la forma y trayectoria de éstos [7].

Existen diferentes estrategias para segmentar las fibras cerebrales. Dentro de las principales se encuentran la segmentación por posicionamiento de regiones de interés (ROIs) y la segmentación a partir de clustering de fibras. Los estudios de la conectividad, complementados con otras técnicas como disecciones, han permitido describir principalmente la DWM. Queda entonces por estudiar en más detalle la estructura de las fibras cortas de asociación. Estas son de gran importancia ya que participan en la conexión de regiones cercanas del cerebro y en todas las funciones cerebrales, formando pequeñas redes locales. Estas fibras, presentes en la parte más superficial de la WM, están también fuertemente relacionadas a enfermedades como la esquizofrenia [8].

La segmentación a partir de posicionamiento de ROIs depende plenamente de la calidad de la información anatómica de la corteza cerebral. Por otra parte, los métodos de clustering pueden agrupar fibras similares centrándose en su forma, tamaño y trayectoria sin depender directamente de información anatómica de la corteza.

Este trabajo se centra en aplicar un método de segmentación adaptado a las fibras cortas de la SWM, basado en clustering jerárquico, para así detectar fascículos estables, a partir de una segmentación basada en la forma de las fibras. Además se aplica posteriormente una etiquetación automática, para nombrar los fascículos obtenidos de acuerdo a su conectividad, utilizando información anatómica. El objetivo es obtener resultados robustos, correspondientes a fascículos de fibras cortas estables en cuanto a forma y conectividad, a través de los sujetos. Esto permite describir los principales fascículos de la SWM a lo largo de los dos hemisferios cerebrales, contribuyendo con el gran desafío de describir el conectoma humano.

## **1.2. Hipótesis**

Mediante el uso de un método automático basado en clustering inter-sujeto y posterior etiquetación es posible detectar fascículos de fibras de asociación cortas estables y representativos de una población de sujetos sanos.

## 1.3. Objetivos

### 1.3.1 Objetivo General

- Diseñar y aplicar un algoritmo automático de identificación de fibras de asociación cortas de la materia blanca para detectar los fascículos estables presentes en el cerebro de la mayoría de la población.

### 1.3.2 Objetivos Específicos

- Diseñar un algoritmo de identificación de los fascículos basado en clustering jerárquico inter-sujeto.
- Diseñar un método de etiquetación automático para nombrar cada fascículo detectado de acuerdo a las zonas de la materia gris que conecta.
- Aplicar el método a distintos grupos de sujetos de una base de datos de alta resolución angular HARDI y comparar los resultados para encontrar fascículos comunes.
- Aplicar el procedimiento usando un registro no-lineal y comparar resultados.

## 1.4. Alcances y Limitaciones

Se utilizarán datos existentes de una base de datos HARDI denominada ARCHI [9]. Se dispone de BrainVisa/Connectomist-2.0 [10], software que otorga un conjunto de herramientas dedicadas a las imágenes de MR, permitiendo corregir artefactos, aplicar modelos de dMRI y calcular tractografía. Dispone también de herramientas de visualización y una biblioteca para procesamiento de fibras. La implementación será realizada en Python.

Se aplicará el método propuesto a 2 grupos de 37 sujetos para una mayor representatividad.

## 1.5. Temario

- El capítulo 1 introduce el trabajo de forma general, describiendo la hipótesis, los objetivos generales y específicos junto con los alcances del trabajo.
- El capítulo 2 entrega los fundamentos teóricos de la investigación. Se presentan bases biológicas centrándose en el cerebro y en las bases resonancia magnética de difusión para comprender cómo funcionan las imágenes utilizadas, además del estado del arte en el contexto del estudio de la conectividad cerebral y en particular de las fibras de asociación cortas.
- El capítulo 3 describe los materiales y métodos utilizados en cada etapa del trabajo realizado.
- El capítulo 4 muestra los resultados obtenidos en cada etapa del trabajo.
- El capítulo 5 contiene las principales conclusiones y discusiones del trabajo realizado, junto con posibles trabajos futuros.



## Capítulo 2. Revisión Bibliográfica

---

### 2.1. Introducción

El estudio del cerebro es de gran interés en el campo de la neurología y la neurociencia. Se sabe muy poco de su funcionamiento, pero existe mayor información en cuanto a su anatomía.

Con el transcurso del tiempo, se han generado avances en la tecnología que son de gran utilidad para el estudio del cerebro. Los equipos y algoritmos de dMRI están en continuo desarrollo y han permitido la realización de diversos estudios en el contexto de la conectividad cerebral. Aún así, existe un desconocimiento de la mayoría de los fascículos cortos que componen la materia blanca del cerebro. La dMRI nos entrega la información necesaria para realizar estudios de las fibras cerebrales, lo que en conjunto con métodos de análisis y segmentación nos permiten conocer la estructura de su conectividad. En este capítulo se presentan las bases para comprender la biología general del cerebro, junto con las bases de la resonancia magnética de difusión. También se presenta el estado actual del estudio de la SWM y métodos de registro utilizados en datos de dMRI.

### 2.2. Bases Biológicas

#### 2.2.1 Anatomía del Cerebro

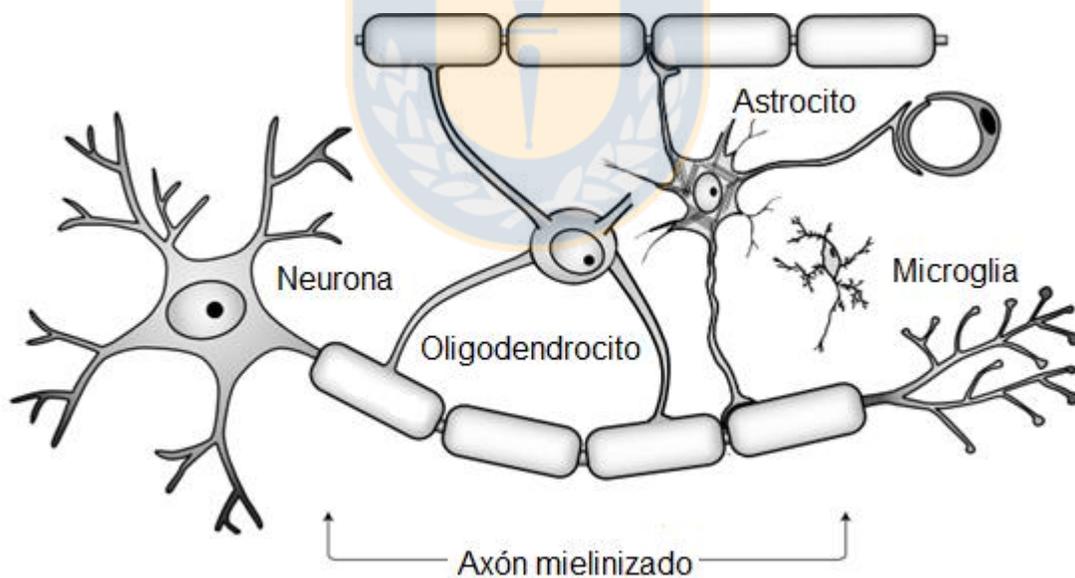
El cerebro es el órgano principal del sistema nervioso. Controla el sistema nervioso central y periférico, encargándose de casi la totalidad de las funciones corporales [11]. Este órgano se compone de elementos fundamentales como sangre, líquido cefalorraquídeo, materia gris (GM) y materia blanca (WM). La materia gris se compone de áreas ricas en cuerpos neuronales, dendritas, rodeada de células gliales y es altamente irrigada, mientras que la materia blanca se compone de áreas que contienen axones mielinizados o amielínicos y células gliales como oligodendrocitos. Los axones mielinizados de la WM corresponden a las fibras cerebrales. Estas se encargan de conectar las diversas áreas de la GM del cerebro entre sí, transmitiendo impulsos nerviosos entre neuronas.

Estas dos sustancias (GM y WM) forman los hemisferios cerebrales, la GM se encuentra mayoritariamente en la parte más superficial de la corteza y la WM en la parte más profunda. Los hemisferios se componen de cinco lóbulos: lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo temporal, lóbulo occipital y lóbulo insular. Cada lóbulo posee en su superficie surcos, los cuales son hendiduras que delimitan las diversas circunvoluciones.

## 2.2.2 Tejido Nervioso

El SN está compuesto por dos tipos principales de células: las neuronas, responsables de la transmisión y procesamiento de la información, y las células gliales o neuroglías que apoyan y sostienen a las neuronas [12] (véase Fig. 2.1). Existen tres tipos de neuroglías: astrocitos, los cuales se encargan de la mantención de la homeostasis, oligodendrocitos, los que se dedican a la formación de la mielina y microglías, con una función defensiva.

La neurona corresponde a la unidad funcional y estructural del SN, y permite transportar a lo largo del organismo la información en forma de impulsos eléctricos. Morfológicamente las neuronas están constituidas por un soma (cuerpo celular), dendritas y un axón. El soma contiene el núcleo celular y sintetiza moléculas necesarias para la vida de la neurona como enzimas. Las dendritas son las prolongaciones cortas de la neurona las cuales reciben los impulsos eléctricos. Una neurona puede poseer varias dendritas. El axón es una prolongación larga, encargada de distribuir la información a otras células. A diferencia de las dendritas una neurona solo puede poseer un axón.

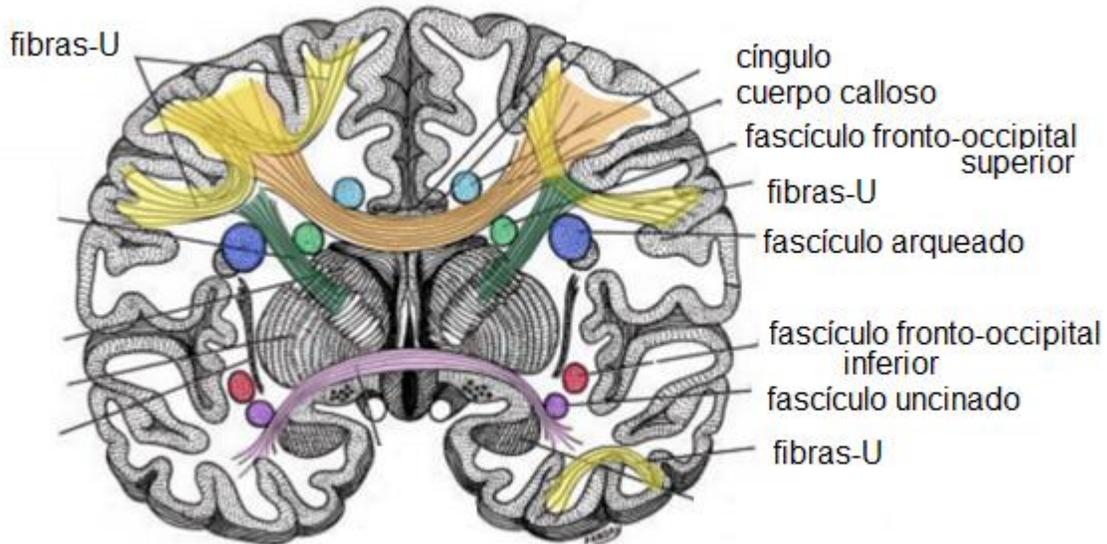


**Fig. 2.1 Principales células que componen el tejido neural. Neurona junto con tres células gliales (oligodendrocito, astrocito y microglía) [12].**

### 2.2.3 Estructura de la materia blanca

La WM se compone principalmente de axones o fibras cerebrales. Estos pueden ser de corta distancia (~35-80 mm), los cuales, en su mayoría conectan superficialmente la GM de la corteza, y en menor cantidad los axones de larga distancia (~80-150 mm) presentes en la profundidad de la WM. Estos axones se pueden agrupar en tractos o fascículos de fibras, compuestos de fibras que conectan dos zonas cerebrales.

Los tractos de fibras pueden dividirse en tres tipos de acuerdo a su conectividad. En primer lugar se encuentran los fascículos comisurales, conectando áreas de la GM entre ambos hemisferios cerebrales. Dentro de estos está el cuerpo caloso en la parte central del cerebro y las comisuras. Por otra parte se encuentran los fascículos de proyección, los cuales unen la corteza cerebral con centros subcorticales como ganglios basales, el tálamo y la médula espinal. Dentro de las fibras de proyección se encuentran el tracto corticoespinal y las proyecciones talámicas. Finalmente están los fascículos de asociación, conectando áreas de la GM cortical de un mismo hemisferio. Estos se dividen en fibras de asociación largas y cortas. Las fibras largas presentes en la parte más superficial de la WM conectan zonas de la corteza de diferentes regiones y lóbulos. Entre estas se encuentra el fascículo arqueado, fascículo longitudinal inferior, fascículo fronto-occipital, fascículo uncinado y cíngulo. Por otra parte las fibras de asociación cortas están vinculadas a circunvoluciones, conectando superficialmente la GM. Estas fibras son conocidas como fibras en U por la forma de su trayectoria (Fig. 2.2). Estas fibras no están bien descritas en la literatura, donde solo algunos tractos han sido identificados, por lo que la ubicación, trayectoria y funciones de la mayoría de estas son desconocidas.



**Fig. 2.2 Ilustración que muestra los tipos de fibras presentes en la materia blanca, señalándose en amarillo las fibras en U [13].**

## 2.3. Estado del Arte de la Materia Blanca Superficial

### 2.3.1 Estudio de la materia blanca mediante dMRI

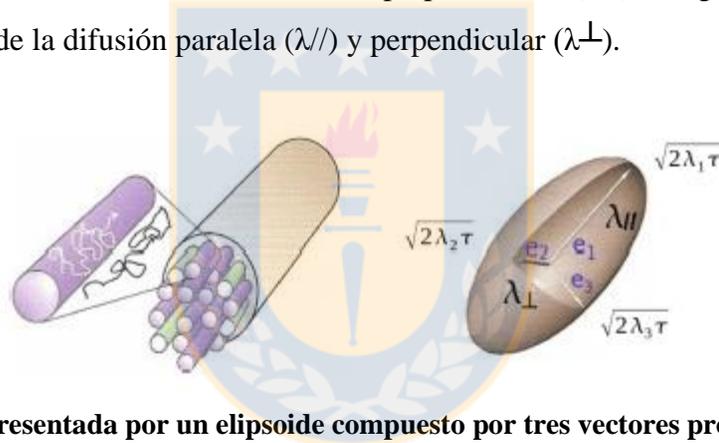
Los principales y más importantes estudios que describen la estructura de la materia blanca, están basados en la dMRI, método para obtener imágenes del cerebro de manera *in vivo* y no invasivo. Los principios básicos de esta técnica están relacionados con el fenómeno de difusión molecular, más específicamente con el movimiento aleatorio de las moléculas de agua o movimiento Browniano [14]. Al encontrarse las moléculas de agua en un medio restringido o anisotrópico, estas toman una trayectoria que depende de la forma de los cuerpos que la restringen. En el caso de la WM la difusión del agua es restringida por los axones mielinizados, lo que permite estimar la trayectoria de las fibras por medio de la difusión.

#### ***Modelos Locales de Difusión Basados en dMRI***

Los modelos locales de difusión permiten representar la difusión en cada vóxel, en función de las imágenes de dMRI. Existen diferentes modelos de difusión, diferenciándose en la cantidad y calidad de datos de entrada requeridos y en la calidad de la estimación de la dirección de las fibras. El modelo más simple y utilizado es el tensor de difusión (DTI) el cual para cada vóxel detecta una única dirección principal que puede ser representada por un elipsoide [12]. Para poder describir las características de difusión en un tejido, se utiliza el coeficiente de difusión ( $D$ ). En un medio

isotrópico,  $D$  se puede representar por un escalar calculado a partir de un solo valor llamado coeficiente de difusión aparente (ADC).

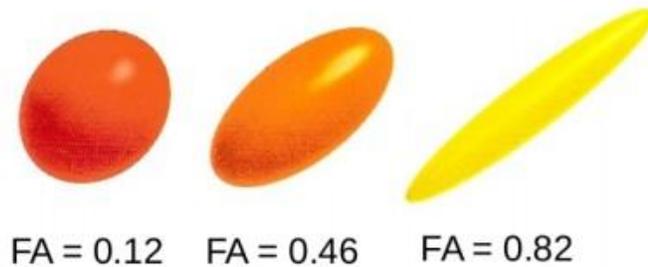
Para representar la difusión en tres dimensiones, el DTI calcula el desplazamiento mediante una matriz simétrica 3x3, la que representa las orientaciones respecto a los ejes principales (X, Y y Z). Se utiliza la medición de al menos seis diferentes direcciones de difusión, más la imagen no ponderada en difusión. La difusión se representa entonces por un elipsoide formado a partir de tres vectores, asociados a tres valores propios ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$ ) como muestra la Fig. 2.3, los que corresponden a las difusividades a lo largo de los ejes principales. En un medio anisotrópico como la WM, la difusión tomará principalmente la dirección del axón, resaltando una dirección principal, asociada al valor propio  $\lambda_1$  que tendrá un valor más alto respecto a  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$ . En un medio isotrópico la difusión será desordenada, por lo que no predomina una dirección en especial. Los valores de  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$  se utilizan para calcular difusividad radial o perpendicular ( $\lambda_{\perp}$ ). El grado de anisotropía es calculado por medio de la difusión paralela ( $\lambda_{//}$ ) y perpendicular ( $\lambda_{\perp}$ ).



**Fig. 2.3** Difusión representada por un elipsoide compuesto por tres vectores propios ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$ ) [12].

El grado de anisotropía en un tejido como la WM se puede cuantificar por medio de la Anisotropía Fraccional (FA), calculada a partir de los valores propios  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$ , como se muestra en la ecuación (2.1) [15]. La FA alcanzará valores cercanos a cero en caso de difusión isotrópica y valores cercanos a uno frente a difusión anisotrópica (Fig. 2.4). La WM posee un medio altamente anisotrópico debido a la presencia de axones, sin embargo, la difusión no es homogénea en toda la WM, ya que ésta se ve afectada por la presencia o no de la vaina de mielina, espesor de la vaina de mielina, diámetro axonal, espacios entre axones y variabilidad entre distintas microestructuras. Todos estos factores influyen en la difusión permitiéndonos determinar el nivel de integridad de la WM por medio del cálculo de la FA [16]. Las microestructuras que influyen en la difusión están presentes en un mismo vóxel por lo que la difusión representa una medida ponderada en cada vóxel.

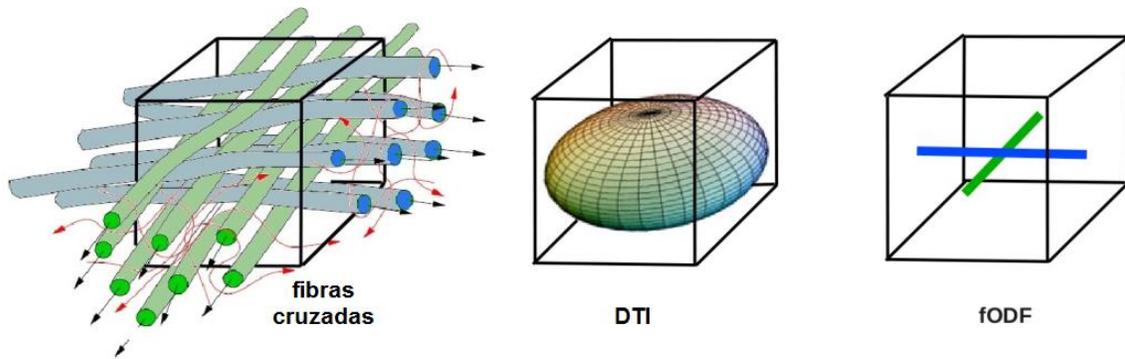
$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.1)$$



**Fig. 2.4 Configuración del elipsoide formado por los vectores propios, donde se aprecia la forma de la difusión molecular según la variación de la FA [12].**

Más recientemente han surgido modelos locales de difusión de mayor calidad, usando imágenes de alta resolución angular (HARDI). Estos permiten una estimación más real de la trayectoria de las fibras, pudiendo representar para un vóxel más de una dirección, lo que permite una mejor reconstrucción en zonas de cruces de fibras, superando las limitaciones del DTI.

Cada vóxel posee un tamaño de  $\sim 1-3 \text{ mm}^3$  y el radio aproximado de un axón es de entre  $0.1$  a  $10 \mu\text{m}$ . Por esta razón, cada vóxel puede contener en su interior cientos de miles de fibras, las cuales pueden estar distribuidas de diversas formas y con más de una dirección principal. En la Fig. 2.5 se muestra un vóxel con dos grupos de fibras que se cruzan. Se muestra que la reconstrucción a partir de DTI no es óptima, ya que al haber dos direcciones principales, la reconstrucción realizada de la ponderación de las direcciones resulta en un esferoide oblatado achatado en sus polos, no identificando las direcciones principales. En el caso de las imágenes HARDI el espacio-Q es muestreado a lo largo de una gran cantidad de direcciones para una mejor reconstrucción. Se calcula la función de distribución de orientación de la fibra (fODF), con lo que se logra identificar una o más direcciones principales dentro del vóxel, dependiendo del modelo utilizado y la cantidad de direcciones presentes.

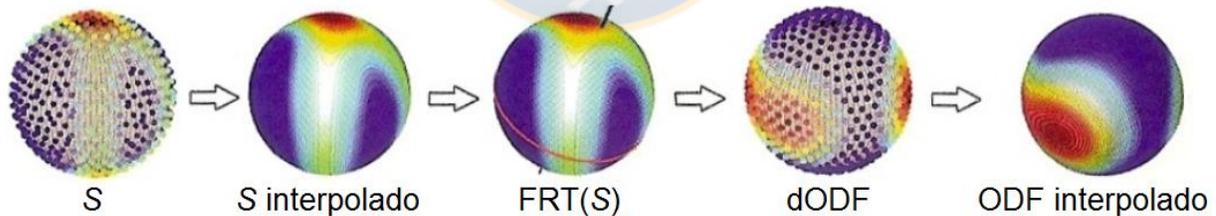


**Fig. 2.5** A la izquierda un vóxel que contiene dos grupos de fibras con distintas direcciones, al centro un vóxel con el elipsoide generado por DTI, a la derecha un vóxel que muestra las direcciones principales obtenidas por una Función de Distribución de Orientación de la fibra (fODF) [17].

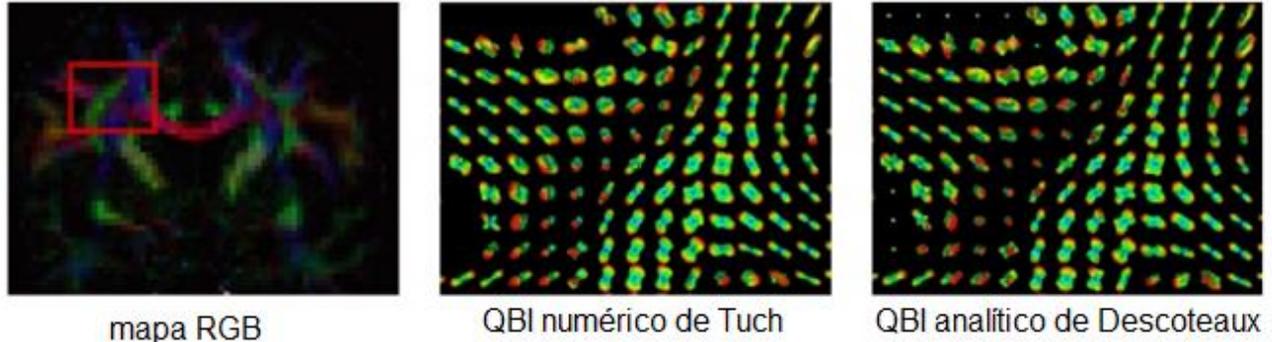
### **Imagen q-ball (QBI)**

A partir de las imágenes HARDI, se puede calcular el modelo q-ball (QBI). Las imágenes q-ball aproximan el valor de la función de distribución de orientación de la difusión (dODF) mediante una adquisición mono-casco [18], [19]. Para estas imágenes se puede estimar el cálculo de la dODF a partir de la transformada de Funk-Random (FRT) (Fig. 2.6). Esta relación establece que la dODF para una dirección de difusión particular, es equivalente a la integral circular sobre el ecuador perpendicular a la dirección.

En la Fig. 2.7 se muestra cómo a través de la técnica de QBI se representa la dirección estimada de las fibras en cada vóxel, pudiendo representar más de una dirección.



**Fig. 2.6** Esquema de reconstrucción mediante método q-ball [12].

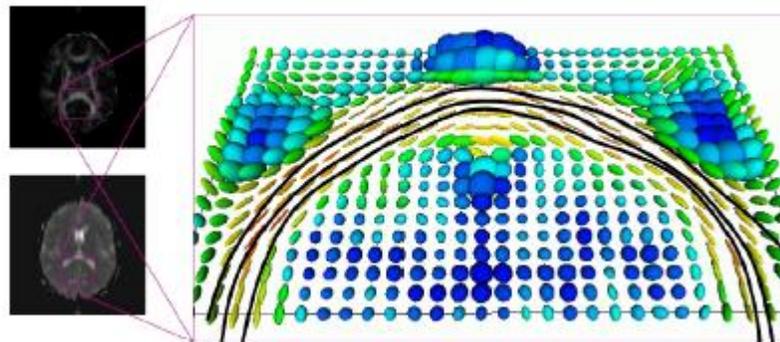


**Fig. 2.7** Tracto cortico-espinal y el cuerpo calloso. Se muestran las dODFs para q-ball calculado numéricamente y de forma analítica [20].

### ***Tractografía de la materia blanca***

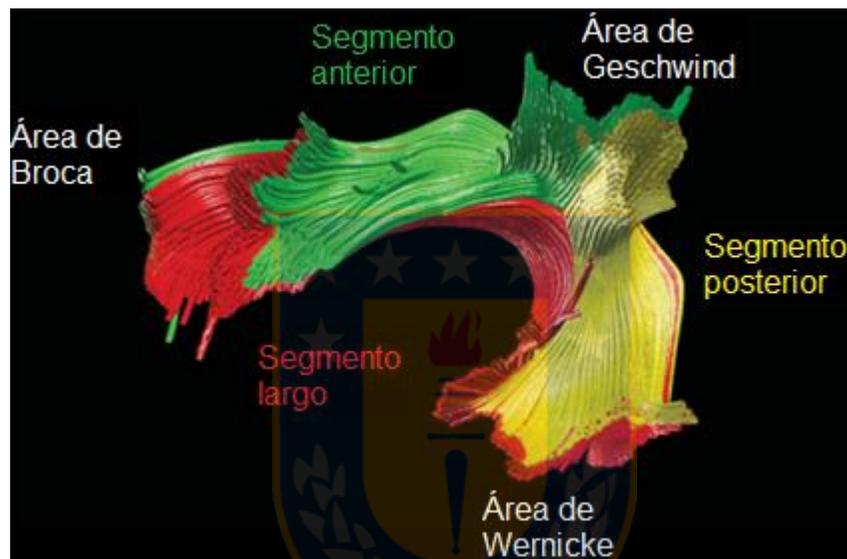
La tractografía de la materia blanca es un procedimiento que utiliza un conjunto de algoritmos con el objetivo de estimar la trayectoria de las fibras neuronales de la WM. Utiliza la información direccional obtenida del modelo local de difusión en cada vóxel.

Para representar la estimación de la trayectoria de las fibras, se calculan líneas de flujo o streamlines a partir de un modelo de difusión (DTI, q-ball, etc). Como ejemplo para DTI, los elipsoides que representan la difusión en cada vóxel permiten calcular la dirección más probable de las vías a las que representa (ver Fig. 2.8). Las líneas de flujo se calculan a partir de una semilla o vóxel inicial, siguiendo la dirección principal a través de los vóxeles formando una trayectoria tridimensional. Estas trayectorias, al ser calculadas para todo el cerebro usando todos los vóxeles de WM como semilla, representarán las vías neuronales más importantes.



**Fig. 2.8** Dirección más probable calculada a partir del vector propio del elipsoide de difusión en un corte axial, a partir de DTI. Se muestra un tracto de fibras, el que representa la trayectoria de las fibras del esplenio presentes en el cuerpo calloso [17].

Los distintos métodos dedicados al estudio de la WM han permitido conocer y describir los principales tractos, más específicamente, los fascículos de asociación largos o fascículos de la DWM. En el año 2005 Catani publicó una descripción detallada del fascículo arqueado [21] (Fig. 2.9), presente en la DWM. El fascículo arqueado conecta las áreas de Broca y de Wernicke, zonas que se ocupan de la formulación del habla y decodificación auditiva respectivamente, por lo que una lesión en el fascículo puede producir afasia. En ese trabajo se describió este fascículo junto con las distintas vías que lo componen y las regiones que conectan. Para ese estudio se utilizaron imágenes obtenidas mediante DTI.



**Fig. 2.9** Reconstrucción del fascículo arqueado utilizando dos regiones de interés. Área de Broca y área de Wernicke [21].

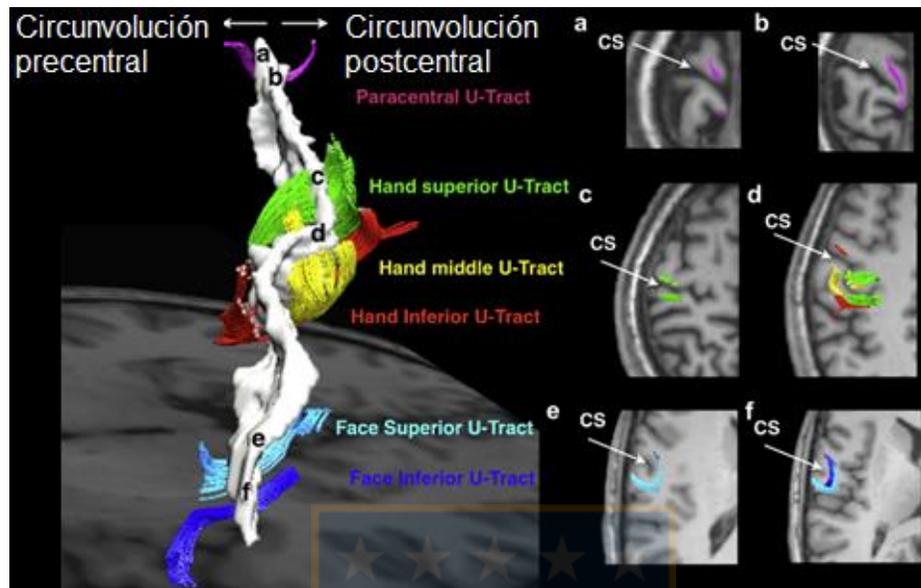
En [7] se presentó un método orientado a la construcción de un atlas de los fascículos de fibras, extrayéndolos a partir de DTI. En este trabajo se realizó una segmentación a partir de una etiquetación de la corteza cerebral para extraer fascículos de acuerdo a la dirección y terminaciones de las fibras que los componen. Estos resultados fueron comparados con disecciones postmortem y se demostró que varios fascículos de asociación obtenidos de la segmentación correspondieron a fascículos obtenidos también de las disecciones (Fig. 2.10). También se demostró que es posible a partir de DTI la extracción de tractos en cerebros individuales a pesar de la variabilidad interindividual. Esto demuestra que los métodos de dMRI son aptos para detectar fascículos de fibras anatómicos y también que es posible realizar análisis entre sujetos. Sin embargo este estudio está dedicado a fibras largas compactas, más fáciles de extraer.



**Fig. 2.10** Estudio del tracto temporo-parieto-occipital. (i) Representación del tracto a partir de DTI. (ii) Tracto diseccionado in situ. (iii) Tracto removido del cerebro por disección [7].

Los estudios de la estructura de la WM se basan principalmente en dos métodos, el primero y más utilizado es la extracción de fascículos por posicionamiento de regiones de interés (ROI). Estos métodos se basan en la utilización de la anatomía de la corteza cerebral, con el fin de guiar la segmentación de acuerdo a las zonas de la GM conectadas por fibras. En [22], Zhang realizó una segmentación de fibras guiada por un atlas de ROI delineado manualmente, pero aplicado mediante un registro automático no-lineal de 20 sujetos sanos utilizando DTI. Los resultados dieron un atlas de 29 fascículos de fibras cortas. A pesar de que este trabajo fue el primero en su tipo, los resultados no se analizaron mayormente y no se entregó información detallada de la forma de estas fibras. En otro trabajo, se utilizó el mismo método, pero aplicado a una base de datos HARDI [8] de 30 sujetos [23], donde se aplicó un pre-procesamiento para eliminar posibles outliers. Se estudió la variabilidad de los fascículos obtenidos, correspondientes a 40 fascículos de fibras cortas en cada hemisferio cerebral. En otro trabajo Catani utilizó posicionamiento manual de ROIs, realizando un análisis minucioso y más detallado de las fibras cortas de la región fronto-parietal [24]. Se compararon disecciones virtuales en conjunto con disecciones postmortem, relacionándose los tractos de fibras cortas con el aprendizaje motor, fluencia cerebral, comportamiento futuro, entre otros. En este trabajo se encontraron diversos fascículos cortos conectando las regiones precentral-postcentral (Fig. 2.11), otros fascículos descritos conectan las regiones precentral con la parte superior y media del lóbulo frontal, y otros conectan las diferentes zonas del lóbulo frontal (superior-inferior, superior-media, media-inferior). Otros fascículos encontrados conectan las regiones fronto-orbitopolar y fronto-marginal. Se describen también conexiones entre la ínsula y las regiones inferior frontal y precentral, y por último el sistema frontal longitudinal conectando por un lado la región precentral con las circunvoluciones superior y media frontal. Además se describen conexiones entre la región

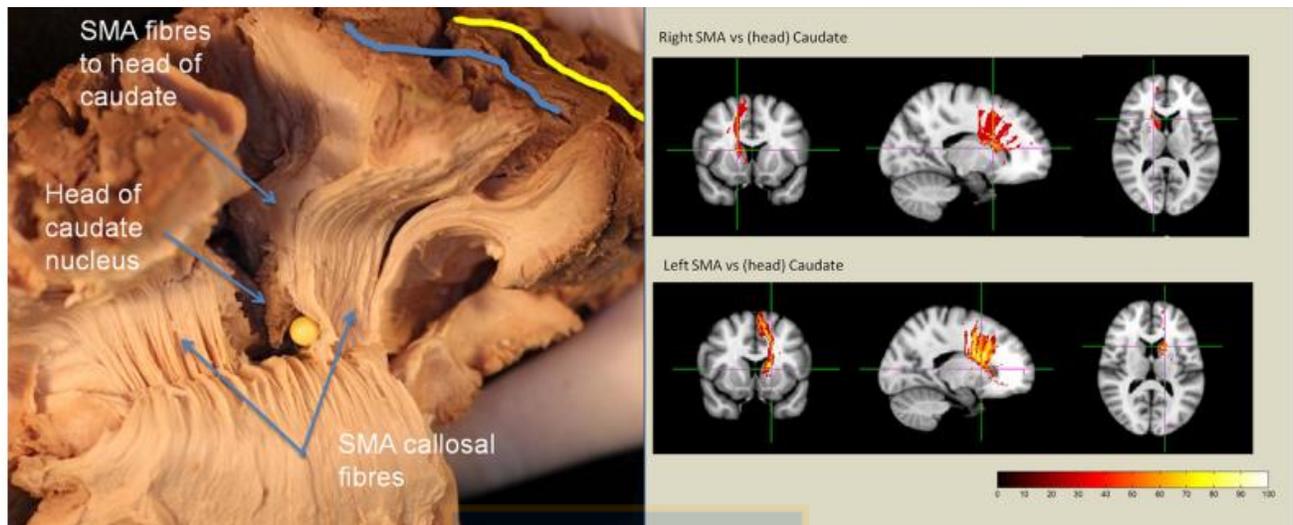
precentral con la media e inferior frontal.



**Fig. 2.11 Fascículos cortos encontrados alrededor del surco central, entre la circunvolución precentral y postcentral donde se distinguen 6 diferentes tractos [24].**

Otro trabajo aplicó dMRI, utilizando tractografía sobre el modelo de difusión de deconvolución esférica con una posterior segmentación semiautomática de tractos de acuerdo a regiones corticales y subcorticales predefinidas, en conjunto con disecciones post mortem [25]. En este trabajo desarrollado por Vergani, se estudiaron las conexiones de la WM en el área motora suplementaria, área relacionada con tumores cerebrales y el síndrome del área motora suplementaria. Se encontraron 5 conexiones principales que conectan la WM con áreas motoras, de lenguaje y sistema límbico (Fig. 2.12). Otro estudio orientado a los haces de fibras cortas es el de Magro, donde se caracterizaron los haces de fibras en la zona central del cerebro utilizando pares de ROIs, extraídas a través de una subdivisión de las circunvoluciones pre y postcentral [26]. Se realizó un análisis de la simetría de las fibras entre sujetos, a partir de 20 personas sanas (10 diestros y 10 zurdos). Se obtuvo una mayor presencia de fibras en común entre sujetos en el hemisferio izquierdo, siendo los resultados más estables en los sujetos zurdos. Por otra parte en [27] a partir de dMRI (Imágenes de Espectro de Difusión (DSI), HARDI y DTI) y una tractografía determinística para reconstrucción de fibras, se realizó un análisis de las fibras cortas extrayendo los vóxeles alrededor de surcos, tales como surco superior temporal, surco intra-parietal, surco central, entre otros. Posteriormente se aplicó un clustering para agrupar las fibras con forma en U de acuerdo a su forma, entre distintas especies (humanos, macacos y chimpancés) y distintas base de datos. Con este

método se encontraron fibras en U en común entre las especies mencionadas, demostrando una conservación de estas estructuras en la evolución.



**Fig. 2.12** Disección de la corteza del hemisferio izquierdo y tractografía que muestran la conexión entre el área motora suplementaria y los núcleos caudados [25].

### 2.3.2 Aplicaciones Clínicas

Las funciones de los fascículos que componen la WM son muy variadas y dependen del tipo de fascículo y de las zonas de la GM que conectan. En el caso de las fibras de asociación, estas conectan distintas zonas de la GM de un mismo hemisferio cerebral. Mediante métodos como MRI funcional (fMRI) o electroencefalografía (EEG) se puede, usando estímulos externos, relacionar zonas de la corteza con funciones específicas, permitiéndonos conocer el contexto de las funciones cerebrales. Existen patologías y desórdenes psiquiátricos que afectan la integridad de la WM, generando la necesidad de conocer los fascículos involucrados, para así detectar y estudiar patologías. La dMRI nos entrega índices, como la Anisotropía Fraccional (FA) la cual es un indicador de la integridad de la materia blanca [16]. Conociendo los fascículos cerebrales es posible calcular la FA promedio de conexiones específicas de interés, lo que hace de gran importancia el conocimiento de la estructura de la WM.

Existen estudios que utilizan los índices de difusión, como la FA, para diferenciar sujetos sanos y sujetos que padecen patologías. Un ejemplo es en el trabajo de Sarrazin donde se estudiaron pacientes con trastorno bipolar y sanos a partir del modelo QBI, calculando la FA generalizada [28]. Se detectó reducciones significativas de la FA media en tractos como el cuerpo y el esplenio del

cuerpo calloso, el cíngulo y la parte anterior del fascículo arqueado (fibras largas conocidas). Otros trabajos detectaron diferencias de FA en el cíngulo en pacientes con esquizofrenia con respecto a controles [29], [30]. En el trabajo de Whitford se detectaron niveles subnormales de FA en dos sub-conexiones del cíngulo [29]. Otro estudio se enfoca en diferenciar la enfermedad de Alzheimer y trastorno depresivo en pacientes de edad avanzada [31], mediante una evaluación visual y medidas de FA en el segmento anterior de las radiaciones talámicas. Se encontró que la representación de las radiaciones talámicas eran más pobres en pacientes con Alzheimer en relación a sujetos sanos y con trastorno depresivo, también se encontraron diferencias en las mediciones de FA en el fascículo longitudinal superior y el fórnix. Otro trastorno asociado esta vez a fibras comisurales y de asociación, es el trastorno de procesamiento sensorial. En el trabajo de P. Owen [32] a partir de DTI se utilizaron índices de FA, difusividad media y radial para analizar la WM en esta patología, encontrando una disminución significativa en la FA y un aumento en la difusividad media y radial en zonas como la parte posterior del cuerpo calloso, corona radiata posterior y radiaciones talámicas posteriores en pacientes con trastorno de procesamiento sensorial.

Además de parámetros de difusión como la FA o coeficiente de difusión aparente (ADC), también se pueden medir otros parámetros geométricos como el volumen, número de fibras, forma o curvatura de los fascículos. En el trabajo de Kubicki se midieron parámetros como el área de los fascículos segmentados, encontrando áreas más reducidas en el cíngulo en pacientes con esquizofrenia [30]. Otro trabajo utiliza variables como longitud media y volumen de las fibras para estudiar la WM, encontrando regiones como el cíngulo, lóbulo temporal, lóbulo frontal, parahipocampo, hipocampo, lóbulo olfativo y lóbulo occipital, con reducción significativa en el volumen de las fibras en casos de pacientes con enfermedad de Parkinson [33].

A diferencia de métodos que analizan todos los vóxeles de la WM [34], la extracción de fascículos hace posible que la medición de índices como la FA sea más precisa y tenga una mayor potencia estadística, lo que permite medir los parámetros en un fascículo de interés. Al comparar la FA entre vóxeles en una zona de la WM sin utilizar una segmentación de fascículos, la medición no será tan precisa ya que los límites de los fascículos no estarán delimitados. Ya se ha demostrado que las patologías que afectan a la WM pueden vincularse a fascículos específicos. Estos análisis, ahora estudiados a nivel de investigación, pueden en el futuro aplicarse clínicamente. Además existen otras posibilidades de aplicación, como la planificación preoperatoria, donde la segmentación de tractos importantes de fibras puede permitir delimitar de forma más segura las zonas de intervención. Un ejemplo es el trabajo de Sunaert donde se realiza una planificación preoperatoria

utilizando fMRI en conjunto con DTI [35]. Otros casos utilizan técnicas como EEG para planificación de cirugías, con lo cual es posible delinear una zona epileptógena de la corteza [36].

En este capítulo se mostró la importancia de la segmentación de la WM y los beneficios que otorga para la investigación y estudios clínicos. Por esto es importante poder conocer más fascículos de asociación como los que se estudian en este trabajo. Existen en la literatura algunos estudios orientados a las fibras de la SWM. Un ejemplo es el trabajo de Shukla donde se estudian anomalías de los tractos cortos de fibras en la WM en trastorno del espectro autista [37]. Este trabajo habla de lo limitada que es la información acerca de las fibras de corta distancia y que estas fibras en U son un componente importante de las redes neuronales con un papel crucial en la función cognitiva. En este trabajo se aplicaron máscaras para medir la FA y la difusividad media en los lóbulos frontal, parietal y temporal, en zonas de fibras de corta distancia. Se encontró una reducción de la FA en los tractos cortos del lóbulo frontal y un incremento en la difusividad media y radial. Además en los tractos de los lóbulos temporal y parietal también se encontró un incremento de la difusividad media y radial. En otro trabajo, Fornari estudia la desmielinización de la materia blanca superficial a causa de la enfermedad de Alzheimer temprana, donde se menciona lo vulnerable que son las fibras en U [38]. A través de la relación de transferencia de magnetización (MTR), se detecta desmielinización en áreas del lóbulo temporal en el hemisferio izquierdo y en áreas cinguladas, lo que provoca un impacto en la cognición. En el trabajo de Miyagawa a partir de MRI, utilizando imágenes ponderadas por susceptibilidad, se encuentra una baja intensidad en las fibras en U, identificado en casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva [39]. En el trabajo de Nazeri estudia las alteraciones de la materia blanca superficial en pacientes con esquizofrenia, usando DTI. En este trabajo se encontró una reducción en la FA de la SWM en los pacientes enfermos en comparación a sujetos sanos [8]. En otro trabajo del mismo autor se habla del estudio del deterioro cognitivo relacionado al envejecimiento a través de DTI [40]. Estos estudios se han centrado principalmente en la DWM, pero el papel de la SWM en el envejecimiento es menos claro.

En la TABLA 2.1 se muestra un cuadro resumen, con estudios realizados en la SWM, indicando las técnicas utilizadas, la patología asociada y las zonas de SWM involucradas.

**TABLA 2.1 Resumen de los estudios asociados a la SWM, indicando técnicas utilizadas, patologías, métodos utilizados, número de individuos utilizados y zonas de la SWM involucradas.**

Autor /año	Técnica utilizada	Patología	Métodos	Sujetos	Fascículos o regiones
Shukla 2011 [37]	DTI	Trastorno del espectro autista.	Máscaras para medir la FA y la difusividad media en fibras de corta distancia.	26 sujetos con la patología y 24 sujetos sanos.	Lóbulos frontal, parietal y temporal, en zonas de fibras de corta distancia.
Fornari 2012 [38]	Imagen de transferencia de magnetización (MTI).	Enfermedad de Alzheimer.	Detección de desmielinización a través de la relación de transferencia de magnetización (MTR).	15 enfermos y 15 sanos.	Lóbulo temporal en el LH y áreas cinguladas.
Nazeri 2013 [8]	DTI	Esquizofrenia	Máscara de la SWM para medir la FA	44 pacientes con esquizofrenia y 44 sujetos sanos	Zona posterior parieto-occipital y lobulo frontal
Miyagawa 2014 [39]	MRI e imágenes ponderadas por susceptibilidad (SWI).	Leucoencefalopatía.	Medición de la intensidad de la señal de SWI en fibras en U.	2 pacientes con leucoencefalopatía.	Fibras en U adyacentes a lesiones en la WM.
Nazeri 2015 [40]	DTI	Deterioro cognitivo relacionado con el envejecimiento.	Medición de la FA en vóxeles de la SWM.	141 sujetos entre 18 y 86 años.	Circunvolución precentral.

Fuente: Elaboración propia.

## 2.4. Métodos de Registro

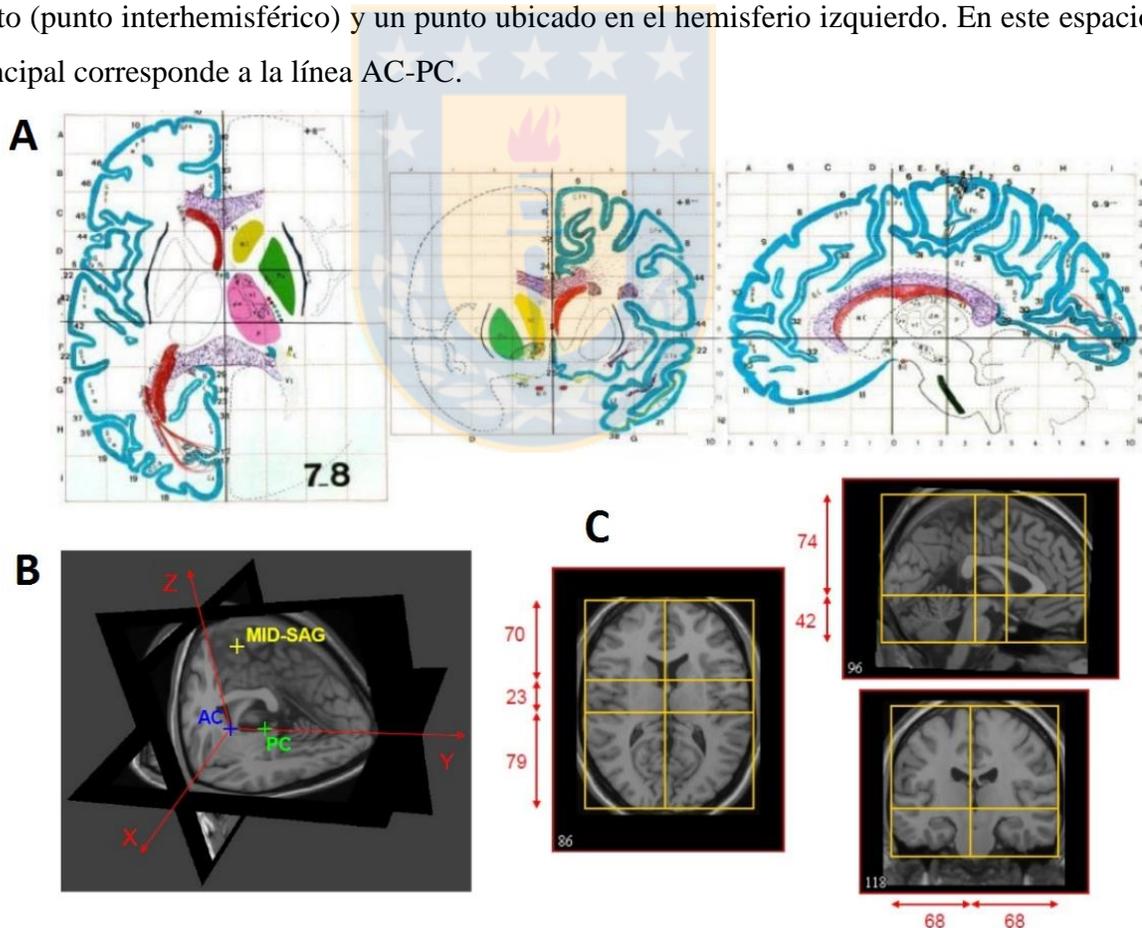
Al momento de adquirir datos de dMRI obtenidos a partir de diferentes sujetos, surge el problema del alineamiento espacial de las imágenes. Los cerebros al ser adquiridos en espacios distintos y de sujetos distintos quedan situados en un espacio de la imagen determinado, el cual es diferente en cada sujeto y cada tipo de imagen. Al realizar análisis entre sujetos, es necesario tener una referencia en común para estas imágenes, para así poder tratar los datos como si estuvieran en un espacio común o correctamente alineadas. Para esto existen los espacios normalizados, que corresponden a espacios de referencia tridimensionales basados en puntos de referencia anatómicos.

## 2.4.1 Normalización lineal

### *Normalización al espacio Talairach*

Esta normalización lineal se basa en un atlas de referencia (atlas Talairach) [41]. Este atlas de referencia se creó a partir de un sujeto femenino de 60 años de edad postmortem, en la cual una mitad del cerebro se seccionó con cortes sagitales y la otra mitad con cortes coronales. El espacio de Talairach se define como el espacio del cerebro con las mismas dimensiones que el publicado en 1988 en [41] (véase Fig. 2.13).

Para transformar de T1 a Talairach, la normalización realizada usando el software Brainvisa [42] utiliza un registro afín, donde se define la matriz de deformación de  $3 \times 3$  más un desplazamiento. Se utilizan dos puntos de referencia subcorticales relativamente invariantes, la comisura anterior (AC) el que tiene las coordenadas  $(0,0,0)$  y la comisura posterior (PC), además de un punto (punto interhemisférico) y un punto ubicado en el hemisferio izquierdo. En este espacio, el eje principal corresponde a la línea AC-PC.

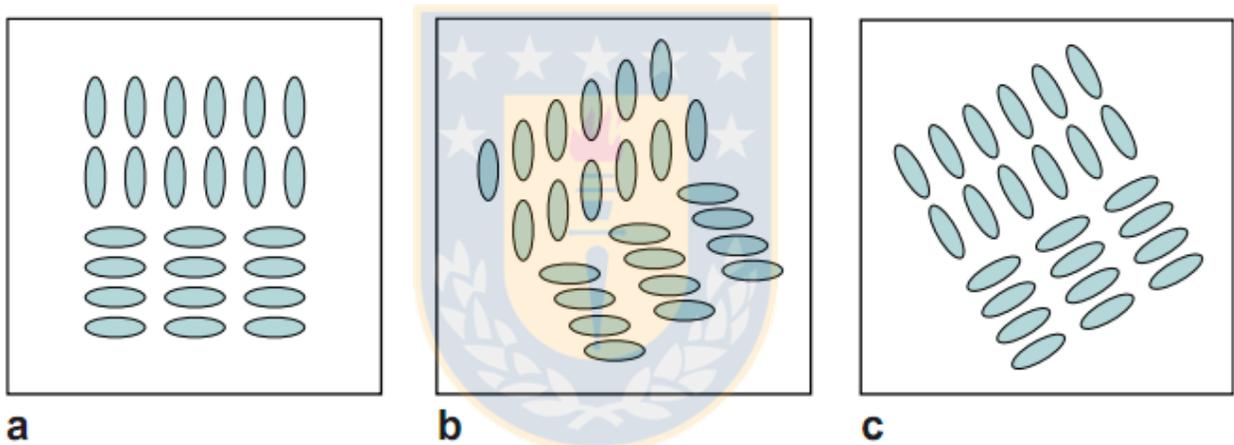


**Fig. 2.13** Atlas de Talairach y espacio normalizado. A: El atlas de Talairach está dividido en 12 lóbulos, 55 regiones, GM/WM y LCR y 71 áreas de Broadmann; B: Los tres puntos de referencia del atlas referencial: AC, PC y punto interhemisférico; C: 12 cajas rectangulares definidas por el espacio Talairach, cada caja debe ser estirada o encogida hasta quedar con las dimensiones del cerebro de referencia [41].

## 2.4.2 Normalización no-lineal

### *Normalización DTI TK*

Diffusion Tensor Imaging ToolKit (DTI-TK) [43] es una normalización espacial no-lineal y conjunto de herramientas que utiliza mediciones basadas en DTI. Este método utiliza la similitud entre imágenes y la suavidad de la transformación a través de los límites de la región. Realiza una reorientación del tensor utilizando el método del gradiente conjugado, deformando los datos del tensor con rotaciones (Fig. 2.14). El algoritmo mejora la alineación de las principales estructuras de la WM, como las radiaciones talámicas anteriores, fascículos fronto-occipital inferior, tractos corticoespinal, corticobulbares y el genu y esplenio del cuerpo calloso. La alineación de las estructuras mediante este método fue comprobada midiendo distancias entre haces de fibras correspondientes.

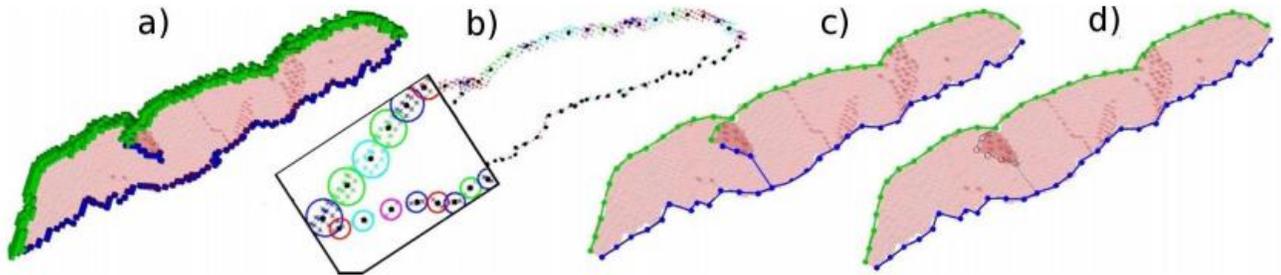


**Fig. 2.14** Reorientación de DTI en método DTI TK. (a) Muestra esquemáticamente un corte axial en una región anisotrópica de la imagen del tensor. (b) Muestra el mismo corte, después de una rotación de  $30^\circ$  alrededor del eje z, sin reorientación del tensor de difusión. (c) Muestra el corte después de la misma rotación, pero con cada tensor transformado con la misma rotación [41].

### *Normalización DISCO*

The Diffeomorphic Sulcal-based Cortical (DISCO) registration [44] es un método que propone una alineación de las superficies corticales mediante un registro difeomorfo (no-lineal) de los surcos cerebrales. El método extrae, identifica y simplifica los numerosos surcos en las imágenes de dMRI en T1 y luego realiza el registro difeomorfo de los puntos de referencia anatómicos cruciales. Con el registro se puede elaborar una plantilla de los surcos que optimiza la distribución de los límites de la corteza cerebral, como se muestra en la Fig. 2.15. El método fue evaluado en 20

cerebros donde se identificaron entre 88 y 98 surcos entre sujetos, de los cuales 71 fueron comunes en todos los sujetos y solo 8 fueron encontrados en menos de 14 sujetos.



**Fig. 2.15 Formación de la plantilla de un surco para método DISCO. (a) Cada surco es descompuesto en tres subsets de vóxeles: fondo (azul), borde exterior (verde) y otros (rojo) utilizando BrainVisa. (b) Los vóxeles son agrupados en clústeres (mostrados como círculos de colores) y cada clúster es reducido a un baricentro (punto negro). Finalmente los bordes del surco ilustrados en (c) son reducidos a líneas simples en (d) [44].**

## 2.5. Métodos de Clustering Para Segmentación de las Fibras de la Materia Blanca

El clustering es un algoritmo de agrupamiento en función de algún criterio de similitud. En este caso se busca agrupar fibras cerebrales en clústeres o fascículos de fibras que nos ayuden a representar la estructura de la conectividad cerebral [45]. Este agrupamiento se genera relacionando los elementos, utilizando un criterio o medida de similitud, donde para el caso de la agrupación en la WM, generalmente se utiliza una distancia entre fibras. Cada clúster obtenido representará un fascículo de fibras similares entre sí, diferenciándose de otros fascículos en cuanto a ubicación, forma y trayectoria. Al agrupar una gran cantidad de fibras individuales obtenidas por un algoritmo de tractografía y buscar aquellas presentes en la mayoría de los sujetos, se logra describir de una manera más comprensible la información sobre conectividad de la WM en el cerebro humano.

### 2.5.1 Tipos de Clustering

El clustering es un método de agrupación en el cual los elementos son organizados en grupos conformados por elementos similares en algún sentido. Es un método de aprendizaje no supervisado que se utiliza sobre una base de datos en bruto con elementos no etiquetados, ideal para grandes cantidades de datos que no pueden ser clasificados de forma manual o para explorar la información. Los grupos o clústeres generados deben ser compactos y separados con una buena diferenciación

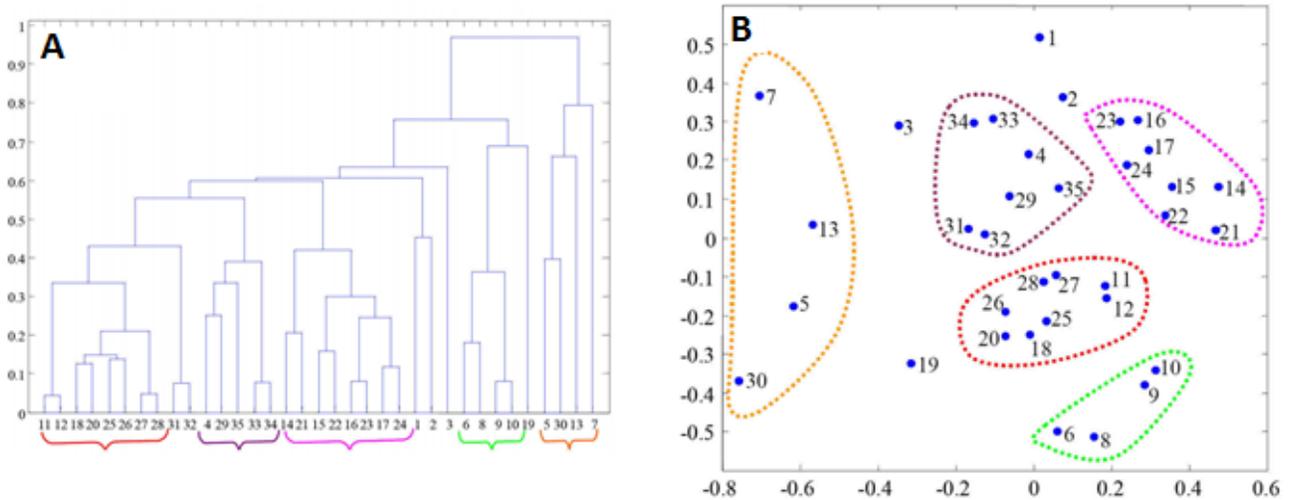
entre grupos, es decir elementos de un mismo grupo deben ser similares entre sí y a la vez estos deben ser diferentes a los elementos de otros grupos.

Los distintos métodos de clustering están dedicados a encontrar diferentes tipos de estructuras de clústeres [46]. Estos métodos se dividen principalmente en dos tipos: jerárquico y particional. Los algoritmos de clustering jerárquico generalmente son de aglomeración, donde en un inicio cada elemento se considera un clúster individual, y en cada etapa los dos grupos más similares se van uniendo, formando un árbol jerárquico (dendograma). En el clustering particional, un conjunto de datos se descompone directamente en un conjunto de grupos, bajo un cierto criterio de distancia.

Al realizar un clustering, los clústeres finales y el número de elementos en cada clúster depende del tipo de algoritmo de clustering utilizado, la medida de similitud utilizada, y los parametros seleccionados. Debido a la variabilidad de los datos de entrada, los clústeres pueden diferir en cuanto a forma, tamaño y densidad. Otro punto importante es definir el número correcto de clústeres a obtener. En general para los métodos de clustering particional clásicos, el número de clústeres final se requiere como parámetro, por lo que se debe estimar un número adecuado, previo a la utilización del algoritmo.

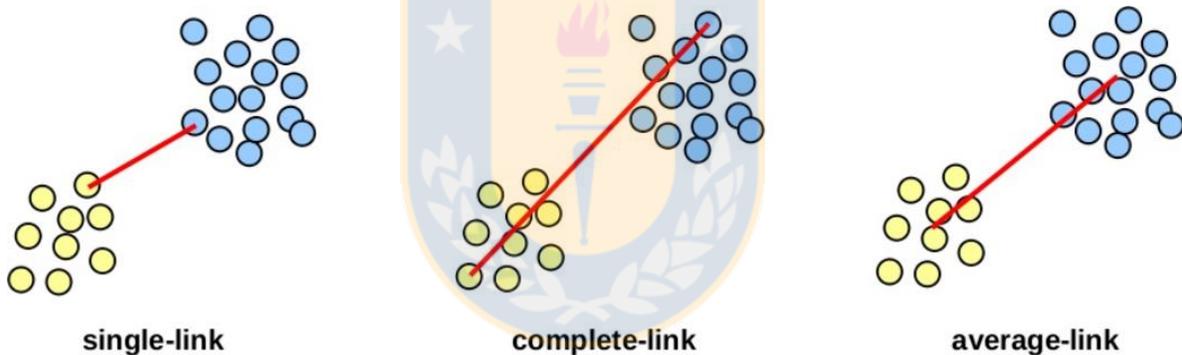
### ***Clustering jerárquico***

En un clustering jerárquico se utiliza principalmente el método de aglomeración, donde cada elemento comienza como un clúster individual. En cada etapa se va construyendo un árbol jerárquico, donde los dos grupos más cercanos se van uniendo en un mismo nodo hasta finalmente terminar en un nodo único superior. La agrupación jerárquica es representada por un esquema en dos dimensiones llamado dendograma o árbol jerárquico, el cual muestra las uniones entre grupos realizadas en cada etapa. Un dendograma tendrá  $2N-1$  nodos, donde  $N$  es el número de elementos a agrupar. La Fig. 2.16 muestra un dendograma y los datos a partir del cual se realizó.



**Fig. 2.16 A:** Se muestra un dendrograma formado a partir de la agrupación jerárquica del set de datos de B y su respectiva partición. Los elementos 31, 32, 1, 2, 3 y 19 son considerados artefactos por su disimilitud; **B:** Set de 35 datos repartidos en el espacio y el resultado de su agrupación [46].

Existen tres principales técnicas para definir el par de grupos más cercano en función a los elementos que componen cada grupo, estas son: single-link, complete-link, average-link (Fig. 2.17).



**Fig. 2.17** Formas de medir la distancia entre pares de clústeres: single-link, complete-link y average-link [17].

**Single-link:** en este caso, la distancia entre clústeres se define como la distancia entre el par de elementos más cercanos pertenecientes a los dos grupos.

$$D(P, Q) = \min d(p, q) \quad (2.2)$$

donde  $D$  es la distancia entre los grupos  $P$  y  $Q$ , y  $p$  y  $q$  son elementos pertenecientes a  $P$  y  $Q$  respectivamente. Esta técnica es sensible al ruido debido a la presencia de valores atípicos y produce clústeres alargados.

**Complete-link:** la distancia entre dos grupos es definida como la distancia entre los elementos más distantes pertenecientes a los dos grupos.

$$D(P, Q) = \max d(p, q) \quad (2.3)$$

Este método da como resultado clústeres más compactos y de similar diámetro.

**Average-link:** la distancia se define como el promedio de la distancia entre cada par de elementos pertenecientes a los dos grupos.

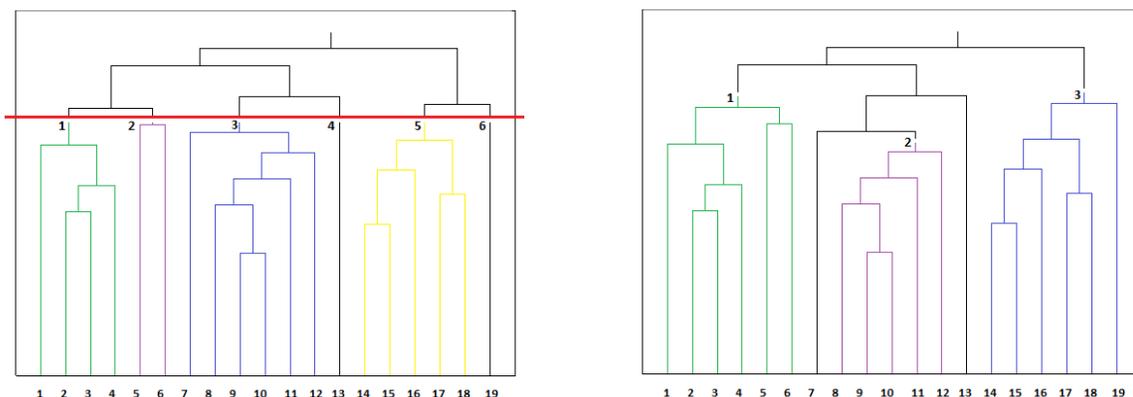
$$D(P, Q) = \frac{1}{|P||Q|} \sum_{p \in P} \sum_{q \in Q} d(p, q) \quad (2.4)$$

Es un método intermedio entre los anteriores, el cual presenta la sensibilidad a elementos atípicos del complete-link y la tendencia del single-link para formar clústeres alargados.

### *Partición del clustering jerárquico*

Al momento de generar el árbol jerárquico por medio de clustering jerárquico, es necesario definir un buen método para particionar este árbol. Una ventaja de este método es que no es necesario definir previamente el número de clústeres que se quiere obtener. Además se puede obtener más información del dendograma, diferenciándose así de otros métodos. El número final de clústeres puede depender de diversos criterios de partición.

El método más simple es cortar el dendograma en un nivel determinado, obteniendo un número de clústeres de acuerdo al nivel seleccionado. Cortar niveles más abajo significará obtener más clústeres y niveles más arriba menos clústeres. Otros criterios son el número de elementos por clúster o similitud entre grupos. Un método adecuado para la segmentación de fibras es utilizar una distancia máxima umbral, donde el árbol jerárquico es recorrido desde su nodo superior hasta encontrar los nodos que tengan distancias entre todos los elementos bajo estos, bajo el umbral, siendo considerados clústeres (Fig. 2.18). Esto ayuda a que se obtengan clústeres de fibras más homogéneos.

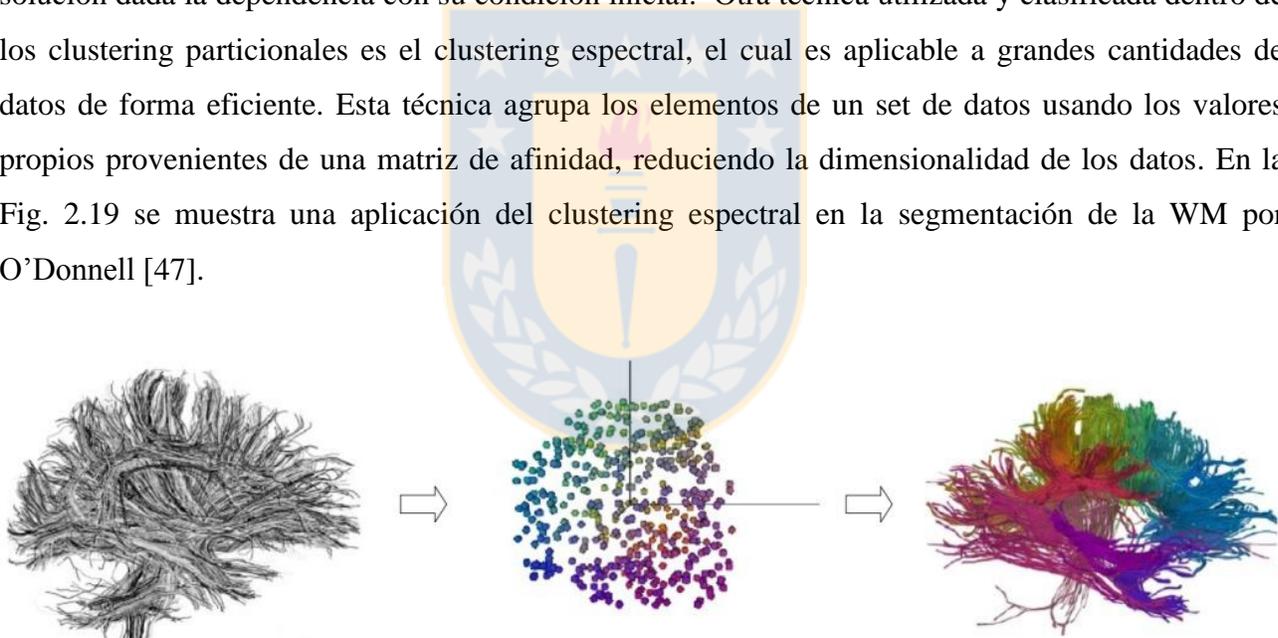


**Fig. 2.18** Formas de realizar una partición de un dendograma. A la izquierda se realizó un corte del dendograma en un nivel específico, separándose en seis ramas (clústeres). A la derecha se realizó una partición definiendo un umbral de distancia, obteniéndose una partición con tres clústeres compuestos por elementos con una distancia menor a la distancia definida. Los elementos 7 y 13 no fueron agrupados por no cumplir con el criterio, quedando aislados y son considerados artefactos.

Fuente: Elaboración propia.

### *Clustering particional*

En el clustering particional, el conjunto de datos se descompone directamente en una cantidad definida de clústeres. La mayoría de los algoritmos de clustering particional requiere saber previamente el número de clústeres a generar [46]. Este valor es difícil de inferir en el caso de los fascículos de fibras, ya que mientras algunos fascículos se sobresegmentan, otros quedan demasiado grandes. Uno de los clustering particionales más utilizado y más simple es el algoritmo K-means el cual consiste en iteraciones a partir de un conjunto inicial de K centroides ubicados generalmente al azar, cada elemento del set de datos es asociado al centroide más cercano formando k grupos y en cada iteración se irán actualizando los centroides de acuerdo a los grupos formados hasta alcanzar algún criterio de convergencia. Una ventaja de este tipo de algoritmo es su simplicidad, permitiendo trabajar con gran cantidad de datos, pero tiene desventajas como la de no generar siempre la misma solución dada la dependencia con su condición inicial. Otra técnica utilizada y clasificada dentro de los clustering particionales es el clustering espectral, el cual es aplicable a grandes cantidades de datos de forma eficiente. Esta técnica agrupa los elementos de un set de datos usando los valores propios provenientes de una matriz de afinidad, reduciendo la dimensionalidad de los datos. En la Fig. 2.19 se muestra una aplicación del clustering espectral en la segmentación de la WM por O'Donnell [47].



**Fig. 2.19 Ilustración de un ejemplo de clustering espectral utilizado para segmentación de la WM [47]. A la izquierda la entrada (tractografía de todo el cerebro), al centro los vectores en el espacio espectral y a la derecha los clústeres de fibras resultantes de la segmentación.**

### **2.5.2 Clustering aplicado a la SWM**

En la segmentación de la WM, los métodos basados en posicionamiento de ROIs se guían por la anatomía de la corteza cerebral, agrupando los fascículos que conectan 2 zonas específicas. En el caso de la segmentación basada en clustering, las fibras se agrupan de acuerdo a su forma, identificando fibras similares sin necesidad de usar ROIs.

Existen algunos trabajos recientes que utilizan clustering para segmentar la WM. Por ejemplo en el trabajo de Guevara se utilizó un método basado en dos niveles de clustering; un clustering intra-sujeto seguido de un clustering inter-sujeto [48]. Se aplicó el método a 12 sujetos de una base de datos HARDI con el objetivo de encontrar fascículos comunes entre sujetos. Los fascículos encontrados en al menos la mitad de la población de sujetos fueron seleccionados y etiquetados manualmente generando un atlas de fibras del cerebro, el cual contiene 36 fascículos de fibras de la DWM conocidas y 47 fascículos de la SWM. Este trabajo utilizó un registro afín.

En el trabajo de Garyfallidis se propone un método llamado QuickBundles (QB), el cual utiliza clustering inspirado en k-means para representar grupos de fibras similares mediante un centroide simple [49]. Este trabajo está orientado a reducir de forma rápida las grandes cantidades de datos entregados por dMRI e interpretar estos datos de una forma más rápida clínicamente. No está pensado para segmentar fascículos con sentido anatómico. Para realizar el clustering se utiliza una medida de distancia entre fibras correspondiente al promedio entre los puntos correspondientes de dos fibras. El trabajo muestra cómo con una reducción de datos realizada con clustering es posible encontrar similitudes entre sujetos.

En el trabajo de Olivetti se propone un método que utiliza clustering sobre un conjunto de fibras, con posteriores iteraciones de re-clustering y selección manual de fibras para representar estructuras anatómicas de interés [50]. En este trabajo se utiliza una mejora del algoritmo de clustering de tipo k-means llamado mini-batch k-means, el cual resultó ser significativamente más rápido. Este método fue probado sobre una base de datos de sujetos con esclerosis lateral amiotrófica y pacientes sanos, para un posterior estudio de las diferencias entre sus tractos corticoespinales.

En el trabajo de Chekir se propone un método híbrido de segmentación automática utilizando HARDI [51]. En primer lugar se genera un atlas de fascículos usando posicionamiento manual de ROIs a partir de la tractografía de un sujeto, este atlas de referencia contiene 13 de los principales fascículos largos conocidos, entre los cuales están los tractos corticoespinales, el cíngulo, fascículo longitudinal superior, fascículo uncinado más 11 segmentos del cuerpo caloso. Posteriormente, con el atlas creado, se realiza una segmentación de 2 nuevos sujetos. Se aplica el algoritmo de QB [49], para reducir la cantidad de datos. A partir de los clústeres obtenidos con QB se buscan los fascículos contenidos en el atlas usando la técnica de nearest neighborhood. En este trabajo se utiliza una transformación no-lineal para registrar los 3 sujetos.

En el trabajo de Jin se utiliza un posicionamiento manual de ROIs en un cerebro para seleccionar fascículos de fibras a partir de una plantilla estándar y crear un atlas. El atlas se usa para segmentar y etiquetar los fascículos en 5 nuevos sujetos utilizando un clustering multi-nivel de fibras [52]. Los distintos niveles de clustering están basados en: el largo de las fibras, conexión de las fibras con ROIs, y por último, distancia entre las fibras y el atlas. Finalmente los fascículos individuales obtenidos de los 5 sujetos fueron fusionados para formar un único atlas. En este trabajo se utiliza un registro no-lineal para alinear los cerebros.

En el trabajo de Boubchir se propone un clustering de fibras utilizando algoritmo k-menús [53]. Se utilizó una medida de similitud basada en una combinación de la distancia Chamfer (promedio de las distancias entre cada punto de las fibras) y medidas de la orientación local entre fibras. Esto fue probado en una base de datos sintética y una base de datos real de 7 sujetos, en donde se segmentaron de forma efectiva tractos del cuerpo calloso.

En el trabajo de Demir se utiliza un clustering jerárquico secuencial, el cual se aplica simultáneamente con la tractografía [54]. Se representan los clústeres con modelos paramétricos, realizando el clustering jerárquico en una baja cantidad de fibras, sólo cuando los datos son inicializados o actualizados. Posteriormente se van asignando etiquetas a las siguientes fibras de acuerdo a los clústeres actuales. Para validar el método se utilizaron fascículos conocidos como el cuerpo calloso y fórnix.

Otros trabajos como el de Yao utilizan clustering jerárquico de fibras para disminuir la cantidad de fibras falsas obtenidas de la tractografía [55], permitiendo tener una mejor visualización de fascículos. Para el clustering se utilizó una medida de distancia entre fibras en conjunto con información de la longitud de las fibras. En el trabajo del mismo autor se evalúan medidas de similitud entre fibras considerando factores de distancia y factores de longitud, donde se señala que considerar factores de longitud como medida de similitud conlleva a buenos resultados [56]. Se escogió el tracto corticoespinal para evaluar los resultados, mostrando una reducción en la cantidad de fibras mal reconstruidas al momento de realizar clustering jerárquico.

En el trabajo de Moberts se comparan diferentes formas de realizar clustering, comparando criterios como medidas de distancia [57]. Se señala entre los mejores resultados, el uso de clustering jerárquico utilizando single-link y ocupando como medida de similitud distancia promedio entre fibras. Este trabajo se orientó a segmentar grandes fascículos conocidos el cuerpo calloso y el cíngulo.

Al momento de realizar un clustering entre sujetos es importante el método de registro utilizado, ya que de esto depende la alineación de las fibras en un espacio común; sin esto se hace imposible el análisis inter-sujeto. En otro trabajo de Jin se muestra cómo un registro no-lineal puede mejorar el alineamiento de fibras y mejorar los resultados de un clustering inter-sujeto, aplicando un registro lineal seguido de una corrección de deformaciones [58].

## 2.6. Métodos Para Comparar Fascículos de Fibras

Al aplicar métodos de segmentación, tanto en diferentes sujetos como en diferentes grupos de sujetos, los resultados varían bastante debido a la gran variabilidad en los datos de entrada. Por esta razón es importante implementar métodos de comparación entre fascículos con el objetivo de analizar la similitud entre resultados y encontrar fascículos comunes, detectables con la aplicación de un método de segmentación a distintos grupos de sujetos o bases de datos.

En [49] se utiliza un método para comparar resultados obtenidos de clustering intra-sujeto aplicado a 10 sujetos. Para esta comparación se realiza una matriz de distancias entre fascículos donde se contabiliza el número de pares de fibras en intersección a partir de los resultados obtenidos de los clustering intra-sujeto. En este método se busca la similitud entre fibras de distintos clustering. Dos fibras son similares cuando la distancia entre ellas es menor a un umbral definido. Posteriormente se cuenta la cantidad de fibras similares dentro de la matriz. Al encontrar un gran número de fibras similares entre un par de clústeres provenientes de distintos sujetos, estos se consideran similares. Yan Jin utiliza un algoritmo de clustering basado en la geometría de las fibras, para comparar fascículos. Se aplica un clustering basado en la forma y localización de las fibras, entre fascículos de un atlas previamente construido por posicionamiento de ROIs y las fibras de un cerebro a segmentar. La medida de distancia usada corresponde a la simetría Hausdorff [52].

## 2.7. Discusión

En la revisión realizada se describe cómo la dMRI es capaz de entregar información con la cual es posible conocer la organización de las fibras que componen la WM. Estudios realizados han podido describir parte de la WM, más específicamente fascículos de la DWM, pero aún quedan muchas estructuras que no han sido bien definidas en la SWM.

En la literatura han propuesto distintos métodos para la segmentación de la WM, los que permiten que una cantidad inmensa de información obtenida de la dMRI se haga más simple y comprensible, al agrupar las fibras de la WM en fascículos de fibras similares. La mayoría de los

métodos propuestos consisten en posicionamiento de ROIs, donde luego se detectan los haces de fibras que conectan 2 zonas definidas. Esto hace depender la segmentación de fibras plenamente de la técnica usada para segmentar la anatomía del cerebro. Otros métodos proponen segmentación basada en clustering, lo que no depende de ROIs, sino que agrupa fibras similares, utilizando una medida de distancia entre fibras. Estos métodos tienen sus ventajas y desventajas. En [59] se comparan estos métodos llegando a la conclusión de que ambos métodos son útiles en distintos caminos del estudio de la WM, complementándose en gran medida.

Un aspecto importante en el estudio de la estructura de la WM es encontrar fascículos en común entre diferentes sujetos, para esto es necesario aplicar un buen método de registro el cual normalice los datos de distintos sujetos a un espacio común, haciendo posible un análisis inter-sujeto. Existen los registros lineales, los cuales escalan, trasladan y rotan las imágenes para llevarlas a un espacio común. Los registros no lineales, además de usar transformaciones lineales, usan otras características adicionales como información de la trayectoria de grandes fascículos. Con esto la alineación de las imágenes puede mejorar respecto a la aplicación de sólo un registro lineal. Para esto también es necesario usar métodos de comparación de fascículos y encontrar correspondencia entre resultados.

Como se mencionó las investigaciones realizadas en el marco de la segmentación de la WM, han descrito mayormente las fibras de la DWM. Esta información ha sido aplicada a casos clínicos en los cuales se estudian los fascículos específicos conocidos. Por ejemplo, se ha estudiado la integridad de las radiaciones talámicas con la enfermedad de Alzheimer a través de diferencias en FA, los cambios en las fibras del cuerpo caloso, el cíngulo y el fascículo arqueado en el trastorno bipolar, o en el cíngulo en pacientes esquizofrénicos. A diferencia del caso anterior, como las fibras de la SWM no han sido muy estudiadas, las investigaciones de patologías asociadas a cambios en la SWM ocupan métodos basados generalmente en máscaras que determinan las regiones donde se encuentra la SWM para medir la integridad u otras propiedades, no utilizando fascículos específicos. Esto hace que las mediciones sean menos específicas y significativas. Por esta razón es importante el estudio de las fibras de la SWM.

En el presente trabajo de tesis se busca aplicar un método de segmentación de fibras para encontrar fascículos de fibras cortas presentes en la SWM, detectando fascículos estables, comunes entre sujetos y las regiones que conectan, para así aportar en el estudio de la conectividad cerebral.

## Capítulo 3. Materiales y Método

---

### 3.1. Introducción

En este capítulo se dan a conocer los materiales, el preprocesamiento de la base de datos y la metodología general del proceso de segmentación basado en clustering de fibras de la WM. Se describe cada una de las etapas para llevar a cabo este proceso, desde la selección de fibras cortas superficiales, hasta la etiquetación de los fascículos representativos. Finalmente se presenta una evaluación de resultados, correspondiente a una comparación de los fascículos obtenidos tras la aplicación de la segmentación a distintos grupos de 37 sujetos.

### 3.2. Bases de Datos

#### 3.2.1 Set de datos de difusión y tractografía

Se dispone de datos de dMRI de 79 sujetos sanos, que corresponden a datos HARDI de la base de datos ARCHI [9]. La base de datos fue adquirida en un escáner de MRI Tim Trio 3T con una antena de cabeza de 12 canales (Siemens, Earlangen). El protocolo de adquisición incluye imágenes anatómicas T1 estándar usando una secuencia MPRAGE (160 cortes; tamaño de vóxel: 1mm x 1mm x 1mm; TI=900ms; RBW=240Hz/pixel), un mapa de campo B0 y una adquisición HARDI SS-EPI single-shell HARDI a lo largo de 60 direcciones de difusión,  $b=1500\text{s/mm}^2$ , (70 cortes; tamaño de vóxel: 1.7mm x 1.7mm x 1.7mm; Field of view 220mm, TE/TR=93/14 ms: FA=90°; matriz = 128x128; RBW = 1502 Hz/pixel; echo-spacing ES = 0.75ms; factor de Fourier parcial = 6/8; factor GRAPPA = 2).

Los datos fueron procesados con el software BrainVISA/Connectomist-2.0 [10]. Se corrigieron los principales artefactos como corrientes eddy, efectos de susceptibilidad, distorsiones geométricas y ruido, y se eliminaron los cortes defectuosos. Luego se calculó el modelo de difusión q-ball analítico [60]. Se calculó tractografía determinística de tipo streamline sobre una máscara de propagación del cerebro completo, basada en T1 [61], usando una semilla por vóxel (a resolución T1) y un paso de 0.1mm. Esto generó un conjunto de datos de tractografía con un promedio de un millón de fibras para cada sujeto.

Además de los datos de tractografía, se dispone de las transformaciones necesarias para la normalización T1-Talairach y T2-T1.

### 3.2.2 Datos de validación

Se dispone de otro conjunto de datos HARDI, 78 sujetos usados para una segmentación automática. Los datos fueron adquiridos en un escáner de MRI Tim Trio 3T con una antena de cabeza de 12 canales (Siemens, Earlangen). El protocolo de adquisición incluye imágenes anatómicas T1 estándar usando el mismo protocolo empleado en los datos principales, un mapa de campo B0 y una adquisición HARDI SS-EPI single-shell HARDI a lo largo de 60 direcciones de difusión,  $b=1400\text{s/mm}^2$ , (70 cortes; tamaño de vóxel:  $2.0\text{mm} \times 2.0\text{mm} \times 2.0\text{mm}$ ; matriz =  $128 \times 128$ ).

### 3.3. Preprocesamiento

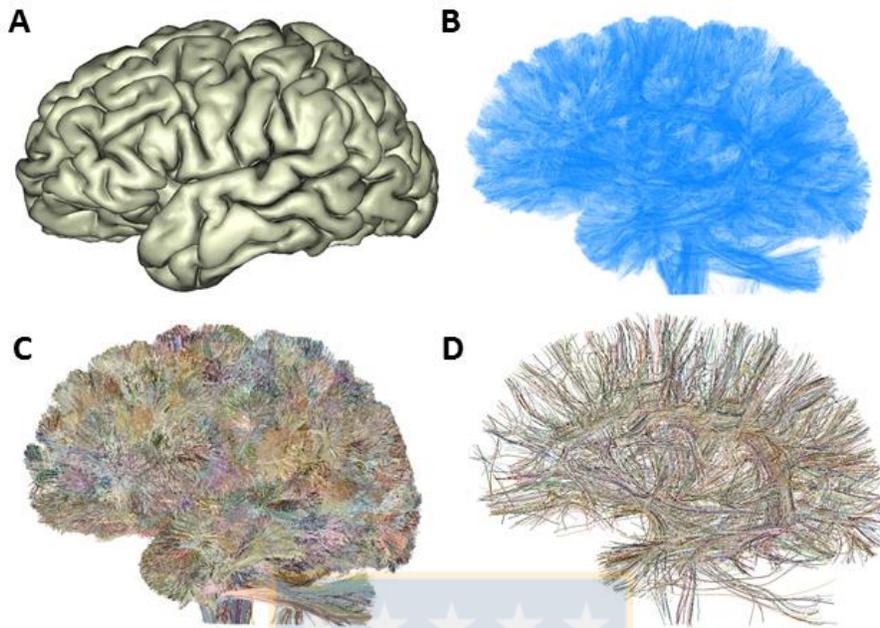
Los datos de fibras se encuentran preprocesados. A cada sujeto se le aplicó un clustering intra-sujeto, formando un promedio de 2330 clústeres compactos de fibras similares en cada sujeto [62]. Se tiene un conjunto de datos con todas las fibras pre-clusterizadas, es decir, sin outliers. Además se tiene un conjunto de fibras que contiene sólo los centroides de los clústeres (Fig. 3.1). Cada centroide está etiquetado de la misma forma que el clúster de fibras que representa. Las fibras están representadas por un arreglo de puntos en tres dimensiones, es decir, con coordenadas  $x$ ,  $y$ ,  $z$ . Este conjunto de datos está en un espacio T2, mientras que los centroides fueron también sometidos a una normalización afín al espacio Talairach.

La Fig. 3.2 muestra imágenes de un cerebro de la base de datos ARCHI y los datos preprocesados.



**Fig. 3.1** Clúster de fibras similares (plomo) y el centroide calculado a partir de las fibras del clúster (rojo).

Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 3.2 Base de datos ARCHI; imágenes del cerebro de un sujeto [9].**

(A) Imagen anatómica de un mallado de la superficie de la corteza cerebral en espacio T1; (B) Imagen de las fibras, obtenidas a partir de la tractografía en espacio T2; (C) Imagen de las fibras de (B) clusterizadas [62]; (D) Imagen de los centroides de los clústeres de (C) en espacio Talairach.

Fuente: Elaboración propia.

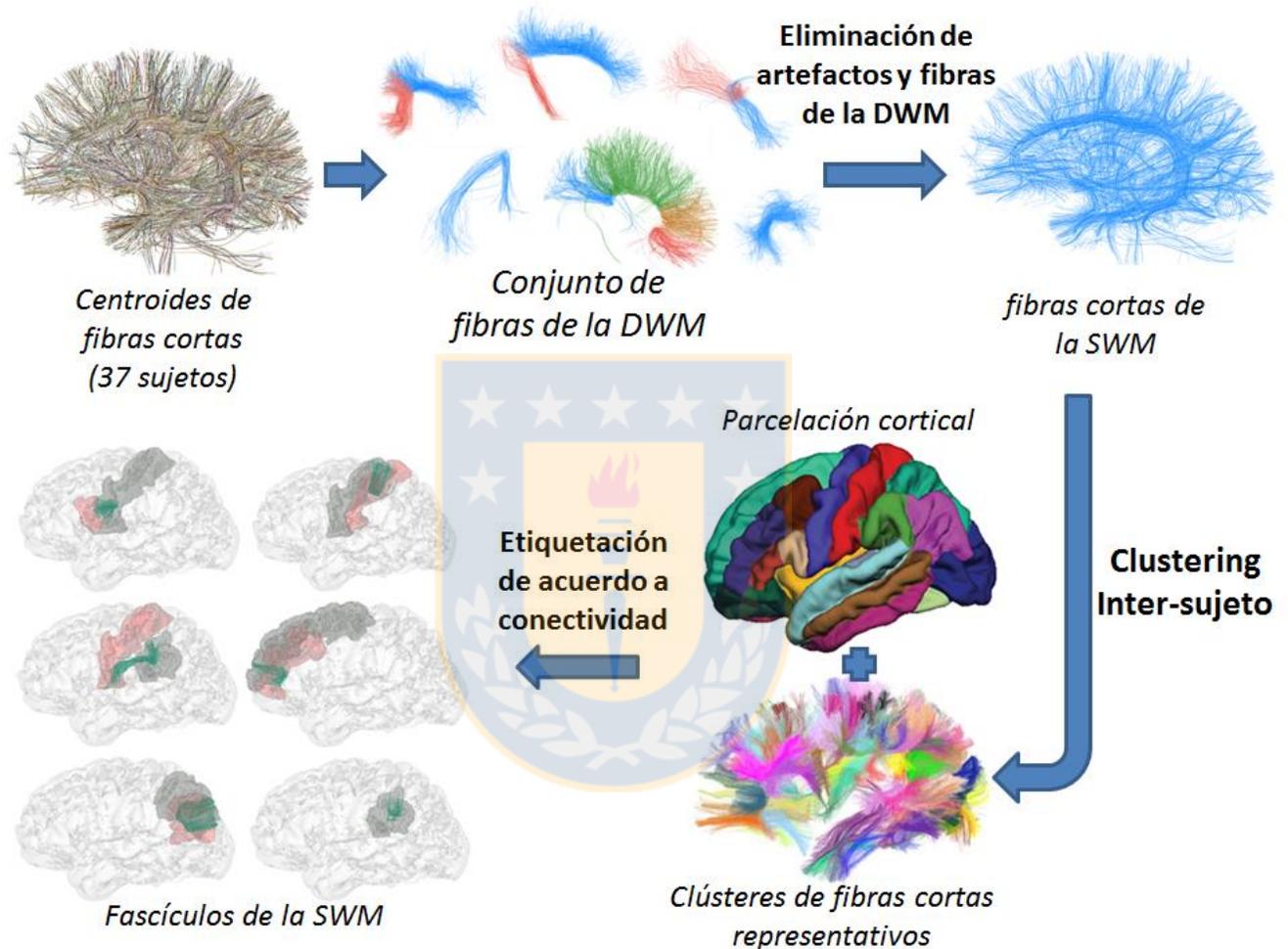
### 3.4. Metodología General

El proceso de segmentación de fibras de la materia blanca superficial basado en clustering [63] contiene varias etapas. Este comienza con la selección de fibras cortas, para lo cual es necesario realizar un filtrado que elimine las fibras de la DWM. Posteriormente, con las fibras cortas de la SWM y con la debida normalización de éstas se inicia el clustering jerárquico, seleccionando aquellos clústeres o fascículos más representativos. Estos son finalmente etiquetados de acuerdo a la conexión más probable. La Fig 3.3 indica las etapas de la segmentación mencionadas.

El proceso de segmentación es aplicado a dos grupos de 37 sujetos y para dos tipos de registros (lineal y no-lineal). Posteriormente se realiza una evaluación de los fascículos resultantes. Primero se realizó una comparación entre los resultados de la identificación de fascículos cortos aplicada a dos grupos de sujetos utilizando un mismo registro. Una vez detectados los fascículos comunes entre grupos de distintos sujetos, se creó un atlas de fascículos. Los fascículos de los distintos hemisferios del atlas fueron comparados para identificar aquellos fascículos homólogos, presentes en ambos hemisferios. Finalmente el atlas creado se utilizó para segmentar los sujetos de

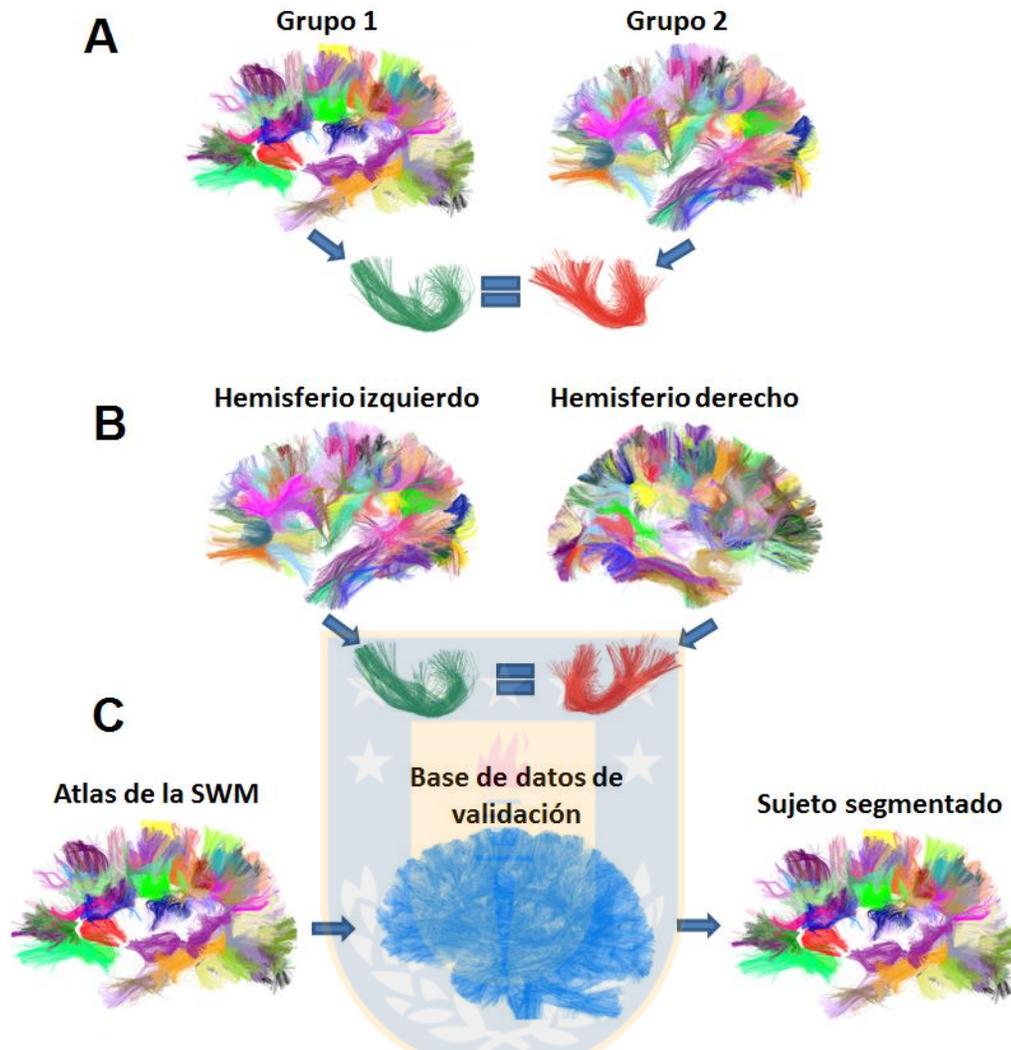
la base de datos de validación. La Fig. 3.4 muestra la etapa final que comprende la evaluación de los fascículos resultantes del atlas.

Para realizar el proceso de segmentación se utilizaron scripts escritos en Python y funciones escritas en C++ otorgadas por Brainvisa/Connectomist-2.0.



**Fig. 3.3 Diagrama general del proceso de segmentación, desde los datos de entrada del clustering (centroides de fibras cortas de 37 sujetos en espacio común), hasta la etiquetación de los fascículos cortos utilizando información anatómica.**

Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 3.4 Evaluación de fascículos resultantes de la segmentación.**

(A) Comparación entre los fascículos de diferentes grupos usando un mismo registro; (B) Comparación entre los fascículos de distintos hemisferios; (C) Segmentación de nuevos sujetos a partir del atlas de la SWM creado. Fuente: Elaboración propia.

### 3.5. Normalización Lineal y Selección de Fibras Cortas

Para un análisis inter-sujeto, en primer lugar es necesaria una normalización de las fibras de los distintos sujetos a un espacio común. Con los centroides normalizados, se realizó una selección de fibras cortas y finalmente se eliminaron los artefactos correspondientes a fibras de la DWM. La segmentación basada en clustering jerárquico es un proceso que involucra un importante gasto computacional debido a la gran cantidad de datos procesados. Debido a esto se realizó una comparación de las fibras cortas con fascículos de fibras largas conocidos, a partir de un atlas de la DWM. Se eliminan las fibras conocidas antes de la realización del clustering, desechando datos innecesarios. Con esto es posible conseguir los datos aptos para realizar un clustering inter-sujeto de

fibras cortas de la SWM.

### 3.5.1 Normalización afín a espacio Talairach

Para el caso de la base de datos ARCHI [9], la normalización que se busca es entre las imágenes de difusión y Talairach. En el software BrainVisa/Anatomist, se calcula una normalización entre las imágenes T1 y Talairach. Luego se realiza otro registro lineal entre las imágenes de difusión (espacio T2) y T1. Ambas transformaciones se combinan para obtener la transformación final de las coordenadas de las fibras de un sujeto, para llegar al espacio Talairach.

#### *Selección y Unión de Centroides Cortos*

La base de datos ya pre-clusterizada para reducir la cantidad de datos y eliminar los outliers [62], contiene pequeños clústeres compactos de fibras similares para cada sujeto, donde cada clúster y su respectivo centroide fue etiquetado con el rango de longitud de sus fibras. Estos centroides representan la totalidad de las fibras, usando una menor cantidad de datos, por lo que fueron utilizados para desarrollar el clustering inter-sujeto. Para poder realizar el análisis inter-sujeto, fue necesaria la normalización de los centroides al espacio común de Talairach.

Utilizando la etiqueta de cada centroide, se seleccionaron aquellos centroides con una longitud de entre 35 y 85 mm, los que se originan a partir de fibras cortas.

### 3.5.2 Eliminación de fibras conocidas de la DWM

Debido a posibles artefactos de tractografía, variabilidad entre sujetos o errores de agrupación, es posible que algunas de las fibras obtenidas no correspondan a fascículos de fibras cortas y sean artefactos o porciones de fascículos conocidos de la DWM. Algunos fascículos conocidos de la DWM se componen en parte, de fibras cortas. Debido a esto y a que los fascículos de la DWM puedan ser mal reconstruidos, obteniéndose solo parte de ellos y no en su totalidad, porciones de estos pueden confundirse con fascículos de fibras cortas. Por esta razón se creó un algoritmo para comparar y eliminar aquellas fibras que correspondan a porciones de fascículos conocidos y dejar solo las fibras cortas desconocidos de interés.

#### *Selección de fascículos de la DWM*

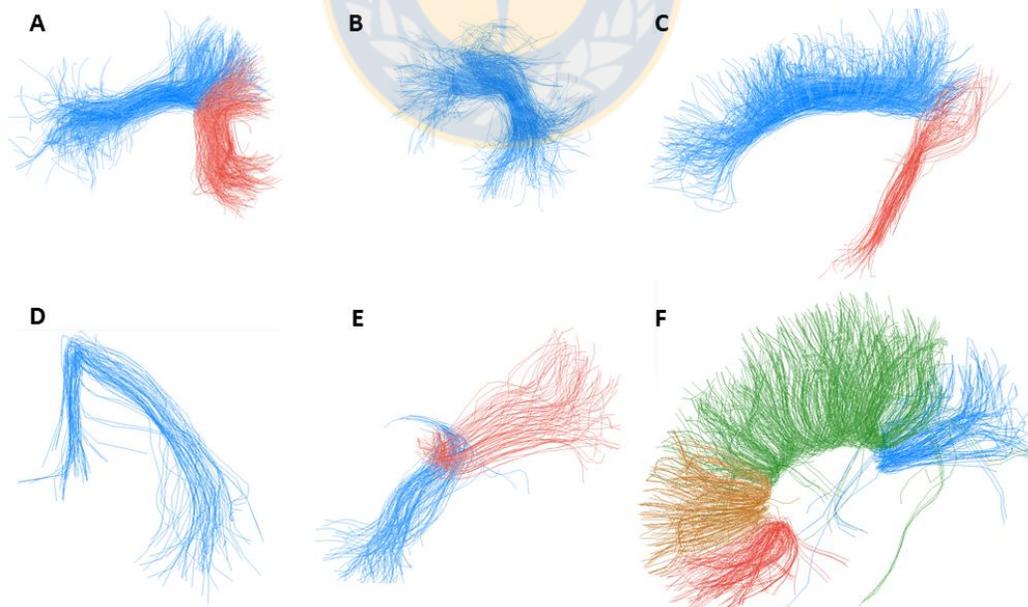
De un atlas de fibras de la DWM [48] se seleccionaron aquellos fascículos que puedan ser motivo de confusión para el algoritmo de clustering. Tanto el atlas utilizado como los centroides que se utilizarán en el clustering están normalizados al espacio de Talairach por lo que fue posible hacer

una comparación directa.

A continuación se indican los fascículos de la DWM seleccionados para la comparación, junto con sus segmentos:

- Fascículo arqueado
  - Segmento anterior
  - Segmento posterior
- Fascículo uncinado
- Cíngulo
  - Fibras cortas del cíngulo
  - Fibras temporales
- Fórnix
- Radiaciones talámicas
  - Segmento temporal
  - Segmento occipital
- Cuerpo caloso

La Fig. 3.5 muestra parte del atlas multi-sujeto, indicando los fascículos conocidos de la DWM utilizados para comparar y separar las fibras conocidas de las no conocidas.



**Fig. 3.5 Fascículos de fibras de atlas multi-sujeto utilizados para descartar fibras conocidas**

(A) Fascículo arqueado: Segmento anterior (azul), posterior (rojo); (B) Fascículo uncinado; (C) Cíngulo: Fibras cortas del cíngulo (azul), fibras temporales del cíngulo (rojo); (D) Fórnix; (E) Radiaciones talámicas: Segmento temporal (azul), segmento occipital (rojo); (F) Cuerpo caloso: Rostro (rojo), genu (cafe), cuerpo (verde), esplenio (azul) [48].

Fuente: Elaboración propia.

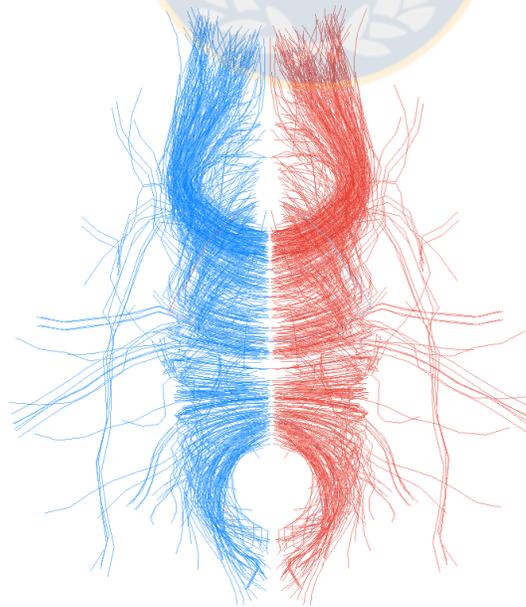
### ***Matriz de distancia entre dos archivos de fibras***

Se generó una matriz de distancia que contiene la distancia entre cada centroide de entre 35 y 85 mm y cada una de las fibras pertenecientes a los fascículos seleccionados del atlas de la DWM. El tipo de distancia utilizada corresponde al promedio entre los puntos más cercanos de dos fibras. Utilizando este tipo de distancia es posible identificar fibras similares a porciones de otras fibras, siendo una medida no tan restrictiva como lo es considerar la distancia máxima entre puntos correspondientes.

Para definir la similitud entre fibras se eligió un umbral de 10 mm, entonces los centroides con una cercanía inferior a este umbral fueron considerados como similares a las fibras del atlas.

En primer lugar se realizó la comparación con las fibras del cuerpo calloso. Las fibras utilizadas para el clustering están separadas por hemisferio por lo que se realizó un corte de las fibras del cuerpo calloso (el cual une ambos hemisferios) separando la parte derecha e izquierda (Fig. 3.6). Este corte tiene el objetivo de representar a las fibras del cuerpo calloso que hayan sido cortadas por la máscara de la WM y por ende no están bien reconstruidas.

Posteriormente para el caso de los demás fascículos seleccionados, se realizó un muestreo aleatorio del 20% de las fibras, conteniendo cada fascículo del atlas alrededor de 400 centroides, para así lograr un proceso de extracción más rápido. Luego se calculó la matriz de distancias y se verificaron las fibras cercanas a los fascículos del atlas.



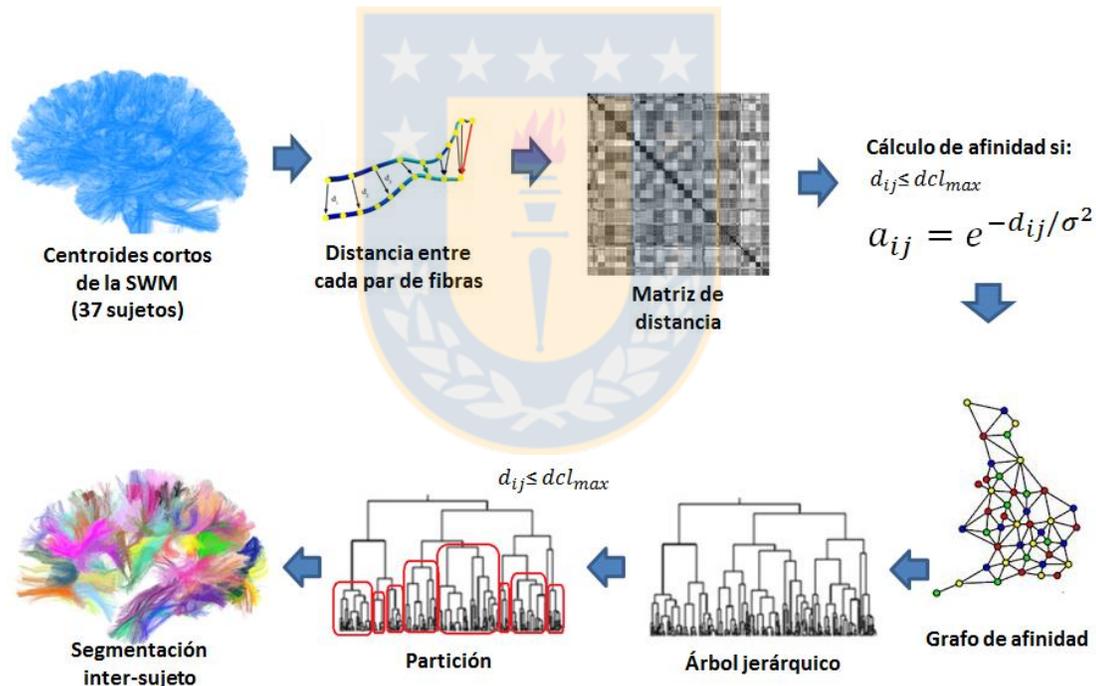
**Fig. 3.6 Separación de la parte izquierda y derecha del cuerpo calloso.**  
Fuente: Elaboración propia.

### 3.6. Clustering Inter-Sujeto

El clustering es un método para segmentación, basado en una medida de distancia entre fibras. El clustering jerárquico fue aplicado a grupos de 37 sujetos en ambos hemisferios cerebrales, con el objetivo de agrupar las fibras de asociación cortas en clústeres de acuerdo a su similitud en cuanto a forma y tamaño, a diferencia de otros enfoques que segmentan a partir de las regiones que conectan los fascículos (caso segmentación por posicionamiento de ROIs). Con esto es posible identificar aquellos fascículos (clústeres) comunes presentes en la mayoría de los sujetos.

La Fig. 3.7 muestra una esquematización del proceso realizado para la segmentación inter-sujeto de las fibras cortas de la SWM, con cada uno de sus pasos.

Se describirá cada uno de los pasos, desde el criterio de agrupación, hasta la partición final con los fascículos representativos de cada grupo.



**Fig. 3.7** Esquematización del método utilizado para realizar el clustering jerárquico inter-sujeto. El proceso comienza con el conjunto de datos que contiene los centroides cortos sin etiquetar.

Posteriormente se calcula la distancia entre cada par de fibras, seguido del cálculo de afinidad. A partir del grafo de afinidad se genera el árbol jerárquico mediante el clustering, el cual finalmente se particiona utilizando un umbral de distancia. Finalmente las fibras de cada clúster son etiquetadas, asignándoles un mapa de colores.

Fuente: Elaboración propia.

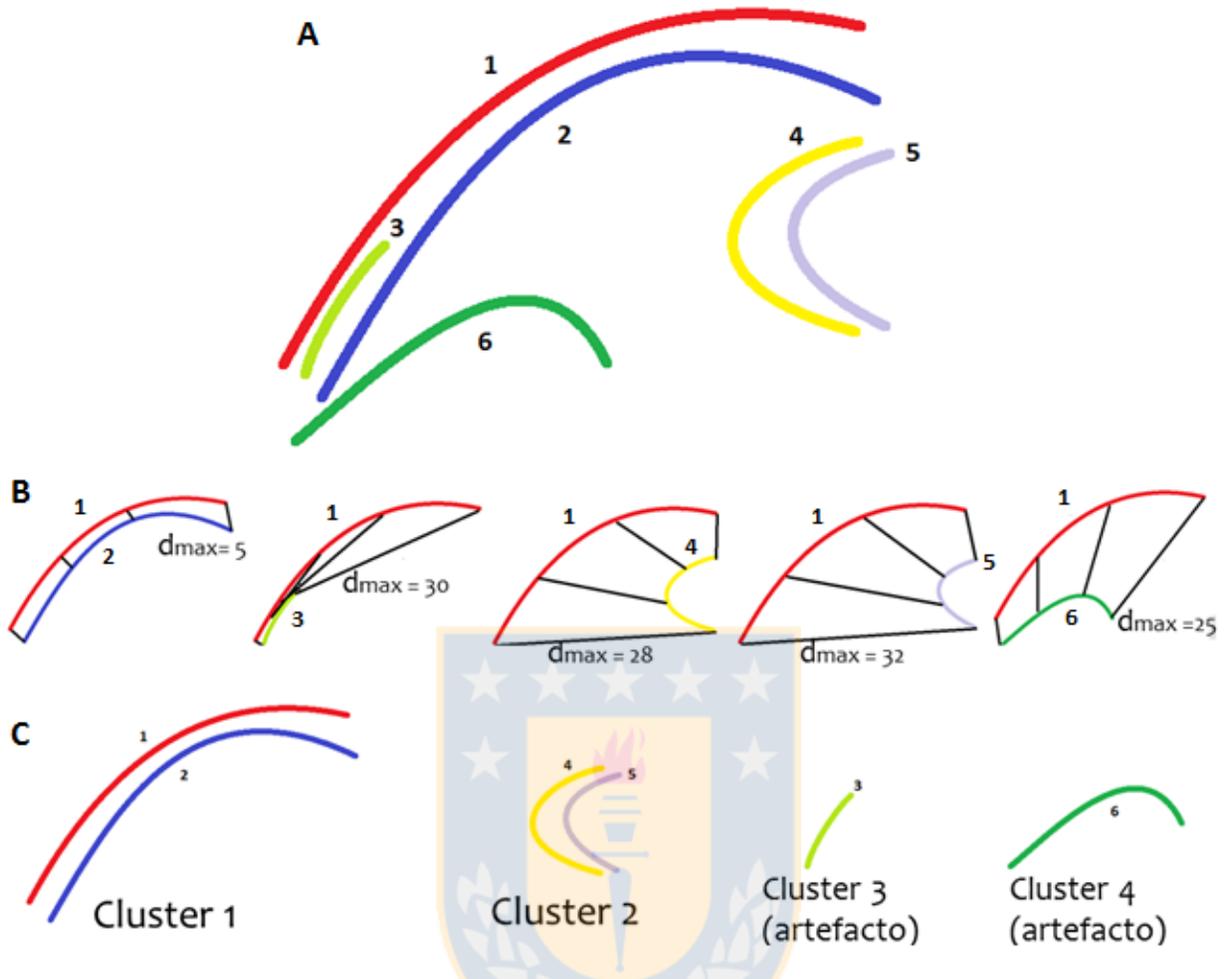
### 3.6.1 Criterio de agrupación y cálculo de distancia entre todos los centroides

Como criterio de agrupación para segmentar las fibras de acuerdo a su forma se utilizó una medida de distancia entre fibras. Este debe ser capaz de agrupar fibras formando clústeres o fascículos de fibras similares en cuanto a trayectoria y cercanía. Las fibras pertenecientes a un fascículo, comparten características similares entre sí, una de ellas son las zonas de la GM conectadas por estas. La distancia utilizada ( $d_{ME}$ ), corresponde al máximo entre las distancias Euclidianas de los puntos correspondientes de dos fibras, como se indica en la ecuación (3.1):

$$d_{ME}(A, B) = \min \left( \max_i \|a_i - b_i\|, \max_i \|a_i - b_{N_p-i}\| \right) \quad (3.1)$$

donde  $a_i$  y  $b_i$  son las posiciones de los puntos correspondientes entre un par de fibras A y B. Para una correcta medición de distancia, ésta es calculada en los dos posibles sentidos y se selecciona el valor mínimo. Ambas fibras deben estar muestreadas con la misma cantidad de puntos equidistantes. El considerar la distancia máxima entre puntos correspondientes, nos asegura una medida más restrictiva al momento de buscar similitud entre fibras, ya que si un par de fibras se encuentra a una distancia de 10 mm, significa que entre los puntos más distantes hay 10 mm y para los demás pares de puntos correspondientes la distancia será menor o igual y por lo tanto más similares. En el caso contrario si se elige la distancia mínima entre puntos correspondientes, o promedio de distancias entre puntos correspondientes, puede ocurrir que solo algunos puntos de las fibras sean similares pero otros puntos sean muy distantes y por lo tanto poco similares. Otra ventaja de ocupar esta medida de distancia (como se muestra en la Fig. 3.8) es que en el caso de existir fibras muy cercanas como el caso de la fibra 1 y 3 de la Fig. 3.8, pero poco similares en cuanto a longitud, estas no son agrupadas ya que aunque estén cerca, la distancia máxima entre puntos correspondientes será alta. El discriminar mediante la distancia máxima ayuda también a que las fibras agrupadas conecten las mismas zonas de la GM (caso que no se cumpliría en las fibras 1 y 3 de la Fig. 3.8 a pesar de su cercanía).

Otros trabajos, además de la medida de distancia, usan una normalización de la distancia por largo de la fibra [48]. Esta normalización no es necesaria en nuestro caso ya que se está trabajando con fibras cortas donde no existe una gran diferencia en el largo de las fibras.



**Fig. 3.8 Ilustración de la forma en la que se mide la distancia entre pares de fibras con un conjunto de datos de 6 fibras como ejemplo, muestreadas con 4 puntos equidistantes cada una.**

(A) Conjunto de datos de 6 fibras muestreadas por 4 puntos equidistantes cada una; (B) Medición de distancia entre la fibra 1 y cada una de las otras fibras; (C) Agrupación generada considerando una distancia máxima de 10 mm en la cual las fibras 3 y 6 son consideradas artefacto por poseer solo un elemento en el clúster.

Fuente: Elaboración propia.

Al calcular la distancia se genera una matriz de distancia, la cual contiene la distancia entre todos los pares de fibras presentes en el archivo de fibras utilizado.

### 3.6.2 Cálculo de grafo de afinidad

A partir de la matriz de distancia se calculó un grafo de afinidad como indica la ecuación (3.2):

$$a_{ij} = e^{-d_{ij}/\sigma^2} \quad (3.2)$$

donde  $d_{ij}$  es la distancia entre los elementos  $i$  y  $j$ , y  $\sigma^2$  corresponde a un parámetro que define la escala de similitud. La afinidad es un parámetro inverso a la distancia (entre 0 y 1) que nos define la

similitud entre fibras (valores más cercanos a 1 significan fibras más similares; valores cercanos a 0, indican fibras menos similares). Este cálculo de afinidad se realizó solo para pares de fibras con una distancia inferior a una distancia máxima ( $d_{clmax}$ ) definida en este caso en 30 mm. No se incluyen en el grafo las afinidades entre fibras que superen la  $d_{max}$  (estas son asumidas con valor cero). Este umbral permite la reducción del tamaño de los datos y reduce el tiempo de clustering, considerando sólo aquellos pares de fibras que tengan algún grado de similitud relativamente alto.

### 3.6.3 Clustering jerárquico

El clustering jerárquico average-link se aplica sobre los datos del grafo de afinidad formando el dendograma o árbol jerárquico, el cual se genera a partir de una serie de iteraciones. Se comienza con un clúster por cada elemento, en este caso cada centroide de las fibras pre-clusterizadas. Luego se van fusionando uno a uno los elementos o grupos más similares, formando nodos padres que conforman las ramas del dendograma, hasta converger en un único nodo superior. Para medir la afinidad entre dos grupos de fibras, se calcula la afinidad promedio entre los pares de fibras pertenecientes a ambos grupos (característica del clustering average-link).

### 3.6.4 Partición del dendograma

En un clustering jerárquico, la forma más común de generar una partición es seleccionando un número predefinido de N clústeres y posteriormente cortar el dendograma en un nivel, tal que quede dividido en N ramas. La mejor forma de realizar la partición depende los datos y en el caso de este método el problema es que al aplicarlo a los datos utilizados puede generar clústeres no homogéneos y de tamaños muy distintos. Por lo tanto, para tener clústeres más homogéneos, el dendograma se segmentó acorde a una distancia máxima ( $dcl_{max}$ ) entre pares de fibras dentro de los clústeres. El dendograma es recorrido desde el nodo superior a los nodos inferiores hasta encontrar que los descendientes bajo un nodo tengan una separación entre sí menor a la  $dcl_{max}$ . En este caso todas las fibras bajo este nodo se consideran un clúster. De esta forma la cantidad de clústeres dependerá de la distancia seleccionada. Valores utilizados para  $dcl_{max}$  varían entre 10 y 50 mm. En este caso se utilizó una distancia máxima de 30 mm considerando que se están utilizando los centroides de fibras de los 37 sujetos en un espacio común, asegurando así que los clústeres obtenidos posean una suficiente similitud entre sus fibras y de manera que sea posible encontrar fibras de varios sujetos en un mismo clúster.

Luego de realizar la partición del dendograma se obtuvo un gran número de clústeres. Para

un resultado más robusto y representativo, considerando que se espera encontrar clústeres representativos que contengan al menos un centroide de la mayoría de los 37 sujetos, se descartaron aquellos clústeres con un número de elementos inferior a 37.

### 3.6.5 Extracción de fascículos representativos

A partir de los clústeres obtenidos de la partición, se extrajeron sólo aquellos fascículos comunes o representativos presentes en la mayoría de los sujetos, con los cuales se pueda generar un modelo de las fibras de asociación cortas. Para esto se analizaron los clústeres verificando el número de sujetos involucrados en cada uno, extrayendo aquellos clústeres que presentaran fibras de al menos 28 de los 37 sujetos (~75% de los sujetos). No se utiliza el 100% debido a que por la variabilidad interindividual, posibles errores de normalización o artefactos de tractografía es posible que algún fascículo no sea detectado en algunos de los sujetos. Los centroides fueron previamente etiquetados indicando al sujeto al que pertenecen, pudiéndose así extraer los fascículos representativos.

Con los fascículos representativos seleccionados, se realizó la extracción de las fibras correspondientes a los centroides para cada sujeto. El clustering se realizó sobre los centroides normalizados al espacio Talairach. La extracción de los clústeres representativos en cada sujeto se realiza por separado, considerando todas las fibras representadas por los centroides. Se obtiene una segmentación con etiquetas comunes para los 37 sujetos, generando un archivo de fibras para cada sujeto en el espacio propio de cada sujeto (T2). Cada fascículo obtenido fue etiquetado con una etiqueta numérica única.

## 3.7. Etiquetación Automática Usando Información Anatómica

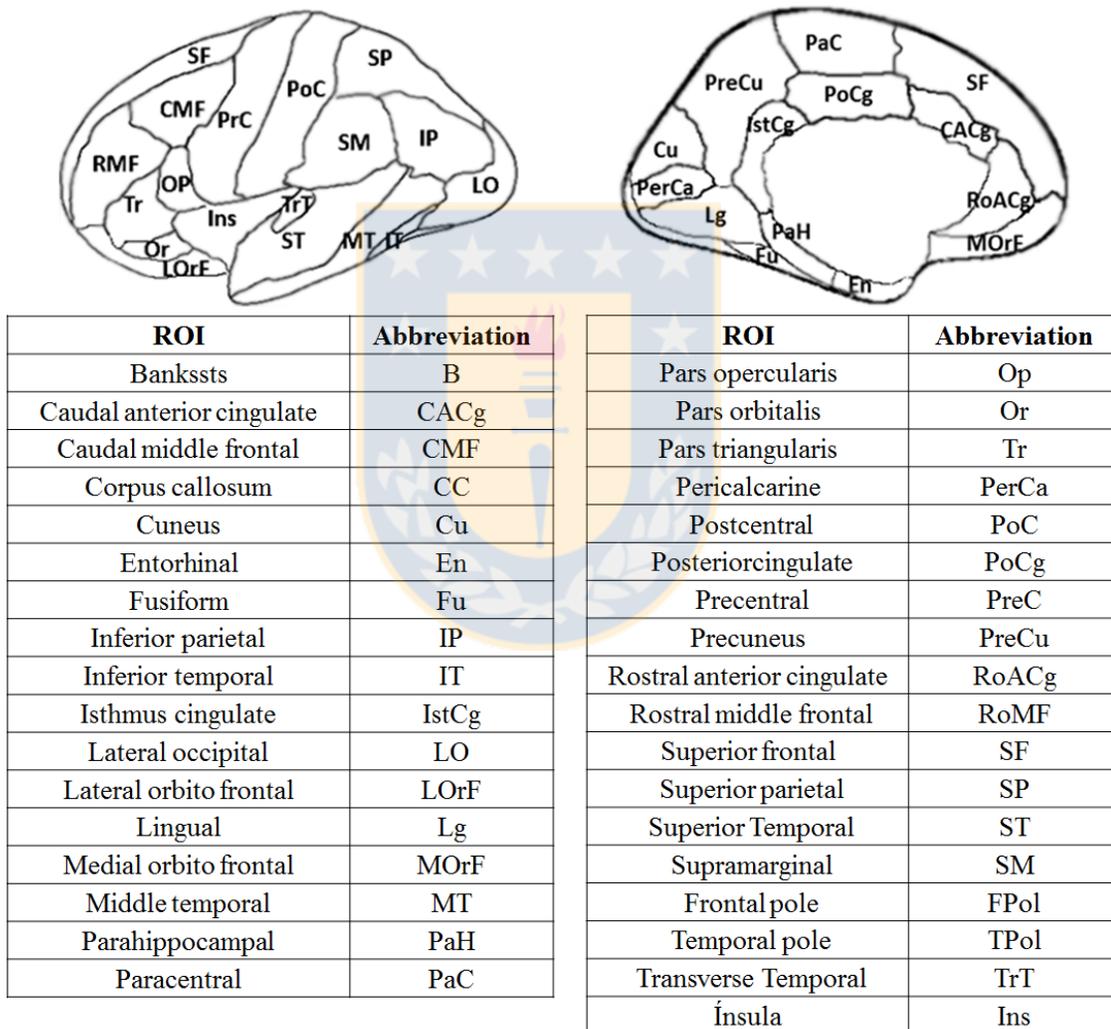
Una vez identificados aquellos fascículos no conocidos resultantes del clustering inter-sujeto es necesario etiquetarlos en función de la anatomía. Se creó un método de etiquetación automático basado en información anatómica de la corteza cerebral. Esto se realizó verificando qué zonas de la GM conecta cada fascículo. Para esto fue necesario disponer de una segmentación previa de la corteza cerebral.

### 3.7.1 Segmentación de la corteza cerebral

Para etiquetar los fascículos es necesario conocer la anatomía de la corteza cerebral e identificar las zonas que la componen con sus respectivos nombres. La información utilizada

corresponde a una parcelación cortical, obtenida mediante el software FreeSurfer [64] (conjunto de herramientas dedicadas a la neuroimagen). Usando imágenes de cada sujeto en el espacio T1, se obtuvo la parcelación cortical, basada en las principales circunvoluciones y surcos, de acuerdo con el atlas Desikan-Killiany [65]. Este atlas cuenta con 34 parcelas o ROIs para cada hemisferio (Fig. 3.9).

Con las etiquetas para cada una de las 34 áreas o ROI, a cargo de FreeSurfer, se generó una imagen de ROIs que se utilizará en la segmentación de las fibras de los hemisferios izquierdo y derecho de acuerdo a su conectividad.



**Fig. 3.9** Parcelación cortical en la que se señalan las 34 ROIs del atlas Desikan-Killiany [65], sus nombres y etiquetas.

Fuente: Elaboración propia.

### 3.7.2 Segmentación y etiquetación automática de fibras de acuerdo a la conectividad

En primer lugar el algoritmo sobremuestra las fibras con interpolación lineal, intercalando dos puntos entre cada par de puntos que componen cada fibra. Esto se realiza para asegurar que al menos uno de los 3 puntos de los extremos de una fibra estén contenidos dentro de una ROI.

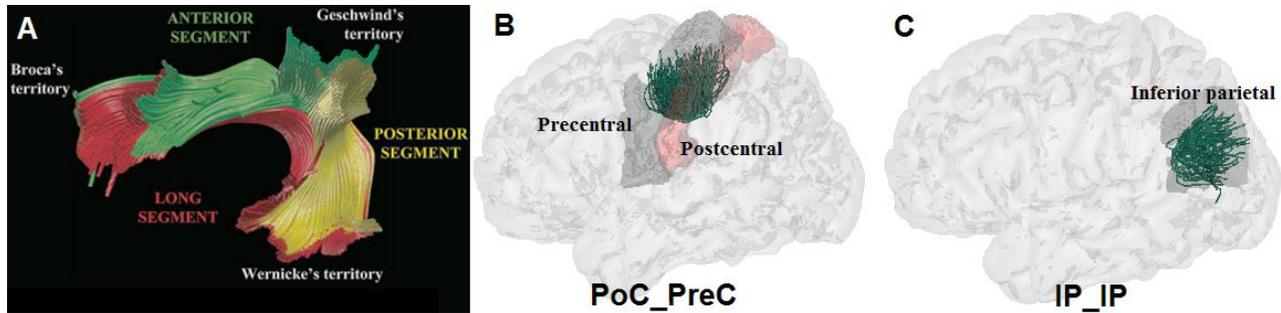
El algoritmo se aplica a cada fibra presente en cada fascículo y para cada sujeto por separado en el espacio T1. Por esta razón las fibras de los fascículos representativos de cada sujeto en T2 fueron transformadas al espacio T1. El algoritmo detecta para cada fibra el par de ROIs conectadas por ambos extremos de la fibra, por lo que es posible que en un fascículo, un subconjunto de fibras conecte un par de ROIs y otros subconjuntos conecten otros pares, o que se conecte una ROI con sí misma. El algoritmo etiqueta cada subconjunto de fibras del fascículo según cada conexión.

Teniendo la segmentación y las conexiones presentes en cada fascículo y en cada sujeto, es necesario un criterio para seleccionar la etiqueta más probable para cada fascículo.

#### *Criterio de etiquetación de fascículos*

Las fibras de asociación cortas tienen generalmente forma de “U” (U-fibers), por lo que lo normal es que conecten dos áreas de la GM a diferencia de grandes fascículos como el fascículo arqueado o radiaciones talámicas donde pueden estar conectadas más de dos regiones de la GM (Fig. 3.10). Por esta razón para cada fascículo corto obtenido se eligió como etiqueta el par de ROIs más conectadas por cada extremo del fascículo (“roi1\_roi2”). En caso de que el fascículo sea muy estrecho, este puede conectar dos zonas de una misma ROI, en este caso será etiquetado como “roi1\_roi1”.

En la sección de resultados se describe en detalle los análisis efectuados para seleccionar los criterios de etiquetación. Nótese que este procedimiento se aplica a dos grupos de 37 sujetos.



**Fig. 3.10 Selección de etiqueta para fascículos superficiales.**

(A) Fascículo arqueado y las regiones que conecta; (B) Fascículo de la SWM compuesto de fibras en “U” y su respectiva etiqueta de acuerdo al par de ROIs conectados; (C) Fascículo de la SWM con fibras en “U” que conectan una misma ROI.

Fuente: Elaboración propia.

### 3.8. Normalización No Lineal

Debido a la morfología de cada cerebro, un registro lineal o rígido puede no ser la mejor opción para la aplicación de un clustering de fibras inter-sujeto. Por esta razón es recomendable utilizar un registro no-lineal que mejore la alineación de la trayectoria de las fibras de forma no rígida, adaptando cada cerebro al espacio de referencia, con lo cual se espera obtener mejores resultados en el clustering. Con este motivo, en esta sección se aplica el método descrito en el punto 3.4, utilizando un registro no lineal. Este a su vez se aplicará a dos grupos de 37 sujetos.

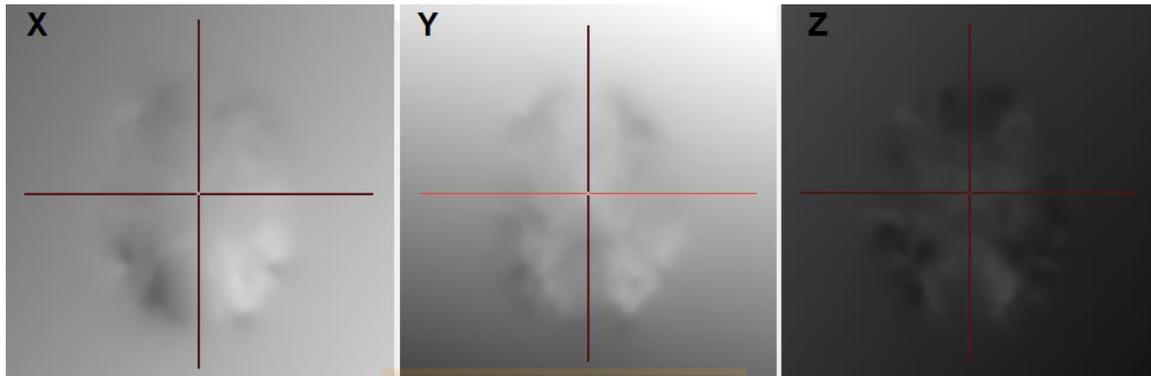
Se seleccionó una normalización espacial no-lineal de la WM que utiliza datos de DTI llamada **DTI-TK**. Esta normalización se encuentra disponible para descarga [66]. Este registro basado en el tensor de difusión aprovecha características discriminantes direccionales presentes en las imágenes de DTI e intenta alinear los tensores entre imágenes de distintos sujetos con un template.

A partir de una imagen de DTI utilizada como referencia, se realiza el registro de los distintos sujetos. En primer lugar se realiza un registro afín, llevando los datos de los distintos sujetos al espacio del cerebro de referencia, con lo que se obtiene una nueva imagen de tensor y su respectiva transformación. Posteriormente se realiza el registro difeomorfo, el cual reorienta los datos del tensor deformándolos, a partir de una imagen DTI de referencia y una máscara de la WM. Con esto se obtiene la imagen del tensor deformado y un archivo que contiene la deformación de cada píxel en coordenadas x, y, z.

Teniendo los archivos con las transformaciones y deformaciones obtenidas con DTI-TK (Fig. 3.11), es posible deformar las fibras obtenidas de la tractografía a partir de imágenes q-ball,

utilizadas en este trabajo, llevándolas al espacio del cerebro de referencia. La deformación de los píxeles de la imagen del tensor es aplicada a las coordenadas en tres dimensiones de las fibras.

Con las fibras normalizadas con DTI-TK se realizó nuevamente la segmentación basada en clústering en los dos grupos de 37 sujetos.



**Fig. 3.11 Transformación utilizando DTI-TK. La figura muestra un corte axial del cerebro con las traslaciones de los píxeles de la imagen del tensor en los planos x,y,z.**

Fuente: Elaboración propia.

### 3.9. Evaluación de Resultados

El método de segmentación comprende desde el clustering inter-sujeto hasta la etiquetación automática. Se aplicó el método de segmentación a dos grupos distintos de 37 sujetos cada uno, para luego comparar los resultados. La segmentación fue probada con los dos métodos de registro utilizados, lineal y no-lineal. A continuación se describe el método utilizado para la comparación entre los resultados de dos grupos distintos usando un mismo registro (punto 3.9.1) y el método utilizado para la comparación entre los dos diferentes registros aplicados a un mismo grupo de sujetos (punto 3.9.2).

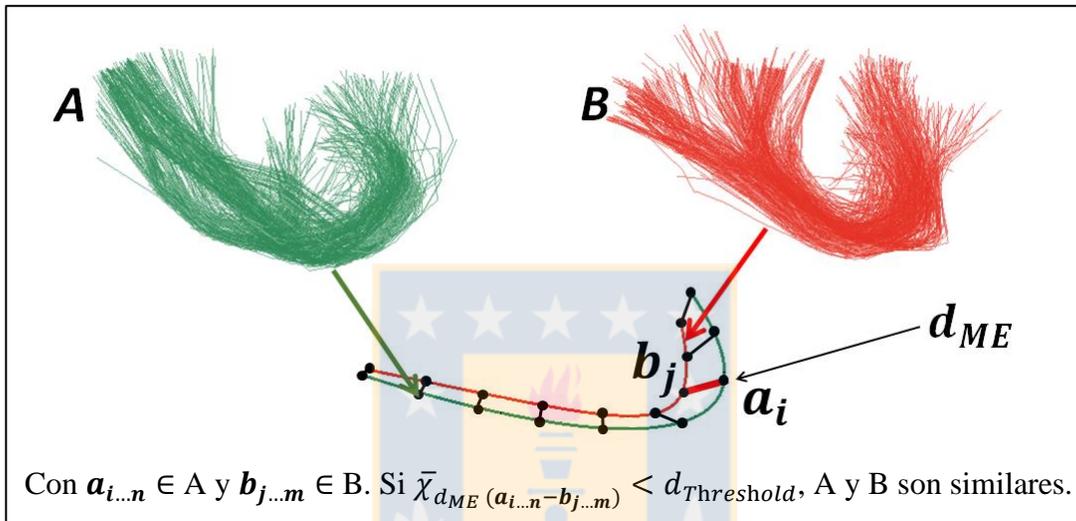
#### 3.9.1 Evaluación de fascículos entre dos grupos de sujetos

Para comparar los resultados se creó una matriz de distancia, la cual contiene la distancia entre cada fibra de cada fascículo del grupo 1 y cada fibra de cada fascículo del grupo 2. La distancia fue calculada como se muestra en la ecuación (3.1) de la sección 3.6.1.

La matriz creada fue analizada para evaluar la distancia o similitud entre cada par de fascículos de ambos grupos. El algoritmo calcula para cada par de fascículos (uno perteneciente al grupo 1 y el otro al grupo 2) una distancia promedio entre todos los pares de fibras pertenecientes a

ellos. Finalmente se definió un umbral que corresponde a una distancia máxima promedio entre fascículos ( $d_{Threshold}$ ). Los pares de fascículos bajo este umbral son considerados muy similares (Fig. 3.12).

En el capítulo 4 se muestran los resultados tras evaluar con dos umbrales:  $d_{Threshold} = 7$  y  $d_{Threshold} = 10$ . Se usaron estos dos umbrales con el objetivo de seleccionar la mejor opción para obtener fascículos similares en forma.



**Fig. 3.12 Comparación entre dos fascículos pertenecientes a distintos grupos de sujetos, mediante el cálculo de distancia promedio entre las fibras de ambos fascículos, utilizando un umbral de distancia ( $d_{Threshold}$ ).**

Fuente: Elaboración propia.

### ***Comparación entre fascículos midiendo intersección***

Evaluar similitud entre fascículos calculando el promedio de distancias entre las fibras de los dos fascículos puede ser muy restrictivo, pudiendo descartar algunos fascículos que son bastante parecidos. Por esta razón, como método complementario, se evaluó la similitud calculando la intersección entre dos fascículos.

Para los fascículos provenientes de ambos grupos de sujetos se calculó la cantidad de fibras adyacentes entre cada par de fascículos. Se consideró como adyacentes a aquellas fibras que tuvieran una separación menor a 5 mm. Aquellos pares que tuvieran en ambos fascículos una cantidad mayor o igual al 50% de las fibras adyacentes entre sí, fueron considerados similares.

### 3.9.2 Evaluación de fascículos entre registros lineal y no lineal

Para comparar los resultados obtenidos mediante el uso de diferentes registros (lineal y no-lineal), los centroides de los fascículos obtenidos usando el registro no-lineal fueron transformadas al espacio de Talairach. Esto se realizó reconstruyendo los fascículos con cada uno de los centroides correspondientes pero esta vez en Talairach. Para identificar estos centroides se usaron las etiquetas individuales de cada centroide obtenidas en el preprocesamiento.

Con los fascículos obtenidos con ambos registros en el espacio Talairach, se realizó la comparación usando el mismo método mencionado en el punto anterior. Se calculó un promedio de distancias entre cada par de fascículos y se consideraron como similares aquellos fascículos que presentaran una distancia promedio menor a un umbral restrictivo.

### 3.9.3 Creación de atlas de fascículos de la materia blanca superficial

Luego de la comparación entre los resultados de dos grupos de 37 sujetos, los pares de fascículos similares de los dos grupos fueron fusionados. Para ello, los grupos de fascículos muy cercanos se analizaron para verificar si estos correspondían al mismo fascículo, usando un umbral de distancia. En este caso los grupos de fascículos fueron unidos.

### 3.9.4 Correspondencia inter-hemisferio

Luego de tener los fascículos para el atlas de cada hemisferio, se realizó un análisis de correspondencia inter-hemisferio para encontrar aquellos fascículos homólogos presentes en ambos hemisferios y así poder asignarles una etiqueta común.

En primer lugar, para las fibras de los fascículos del hemisferio derecho se calculó el reflejo respecto al plano sagital, con el objetivo de llevarlo a la posición correspondiente en el hemisferio izquierdo. El algoritmo detecta aquellos fascículos provenientes de ambos hemisferios, que se intersectan con más del 50% de sus fibras. Para esto se calculó la distancia euclidiana máxima (ecuación 3.1) entre las fibras del hemisferio izquierdo y las fibras del hemisferio derecho reflejadas, generando una matriz de distancias. De esta manera, para cada fibra de un hemisferio, se buscó la fibra correspondiente del hemisferio contrario más cercana. Aquellas fibras que presentaron una distancia menor a un umbral de 5 mm fueron consideradas similares. Finalmente se consideraron como fascículos homólogos, aquellos que presentaron para ambos hemisferios más del 50% de sus fibras similares (distancia menor a 5mm). Las fibras de estos fascículos fueron fusionadas. Se calculó el reflejo de las fibras para obtener el fascículo fusionado en el hemisferio derecho y se les

asignó una etiqueta común.

### 3.10. Segmentación Automática

Para validar la reproductibilidad de los fascículos, se utilizó el atlas creado en una segmentación automática de 78 nuevos sujetos de un conjunto de datos de prueba. Los datos de entrada corresponden a la tractografía de cada sujeto transformado al espacio de Talairach. El algoritmo de segmentación calcula la distancia Euclidiana máxima (ecuación 3.1) entre cada centroide de cada fascículo del atlas y cada fibra de los sujetos del conjunto de datos de validación, normalizado por la diferencia entre el largo de las fibras del atlas y de los sujetos [67]:

$$d_{me_n} = \begin{cases} d_{me}(A, B) + dnf, & \text{si } dnf > 0 \\ d_{me}, & \text{de otra forma} \end{cases} \quad (3.3)$$

$$\text{Con } dnf = \left( \frac{\text{abs}(l_A - l_B)}{\max(l_A, l_B)} + 1 \right)^2 - 1$$

Donde  $dnf$  es un factor de normalización que penaliza la diferencia de longitud entre los centroides del atlas y las fibras de los sujetos a segmentar. Se utilizó un umbral restrictivo para la segmentación de cada fascículo, el que varía entre 6 y 8 mm, de acuerdo al largo promedio de cada fascículo del atlas.

Luego de la segmentación, para cada fascículo se calculó el número de sujetos en los cuales el fascículo fue correctamente segmentado, la variabilidad del número de fibras y el índice de lateralidad.

#### ***Índice de lateralidad***

Con el fin de evaluar la lateralidad de los fascículos de la materia blanca superficial, comunes entre hemisferio, se compararon los fascículos resultantes de los sujetos segmentados.

Se calculó un índice de lateralidad (LI) a partir de los volúmenes de los fascículos segmentados. Para cada fascículo se calculó una imagen en tres dimensiones del mismo tamaño que el fascículo segmentado, con un tamaño de vóxel de 2x2x2 mm, donde cada vóxel muestra un número entero que indica el número de fibras dentro de él. A partir de estas imágenes, el volumen de cada fascículo fue calculado en cada sujeto segmentado, usando el número de vóxeles con más de una fibra. Para calcular el LI se utilizó la siguiente fórmula: (Volumen derecho - Volumen izquierdo) / (Volumen derecho + Volumen izquierdo). El LI corresponde a un número entre 1 y -1, donde un valor negativo indica lateralización izquierda [23].

## Capítulo 4. Resultados

---

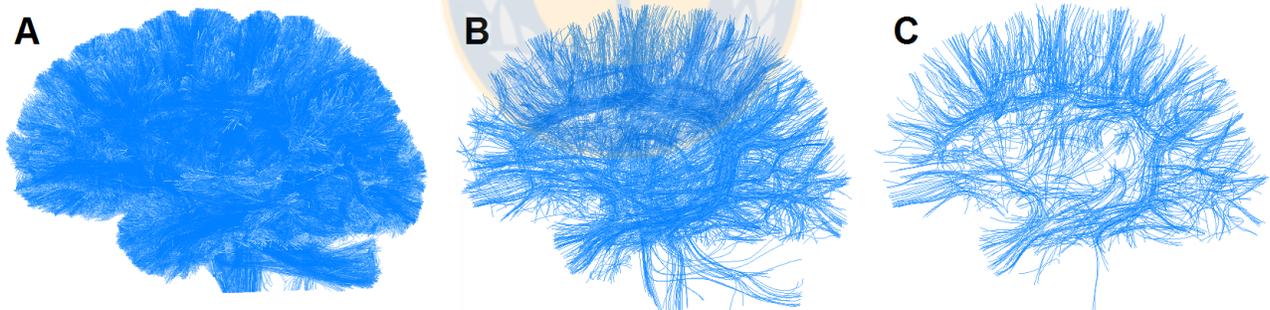
### 4.1. Introducción

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en cada una de las etapas de la segmentación, etiquetación y verificación de fascículos en cada hemisferio y cada grupo de sujetos, tanto para la segmentación usando registro lineal y usando registro no-lineal.

### 4.2. Extracción de fibras cortas de la materia blanca superficial

#### 4.2.1 Selección de centroides cortos

El promedio de centroides por sujeto en el hemisferio izquierdo es de 2358.67, de los cuales se extrajo un promedio de 1127.40 centroides cortos por sujeto, con entre 35 y 85 mm. En el hemisferio derecho se tiene un promedio de 2331.90 centroides y 1134.74 centroides cortos por sujeto. En la Fig. 4.1 se muestra un ejemplo de las fibras totales, sus centroides y los centroides cortos para un sujeto.



**Fig. 4.1** Conjunto de datos de fibras para un sujeto.

(A) Fibras totales, (B) Centroides que representan los clústeres de las fibras de (A), (C) Centroides cortos (entre 35 y 85 mm).

Fuente: Elaboración propia.

#### 4.2.2 Eliminación de fibras conocidas de la DWM

Se generó la matriz de distancia entre las fibras seleccionadas del atlas de la DWM y los centroides provenientes de los 37 sujetos que se utilizarán para el clustering inter-sujeto. Se descartaron aquellos centroides con una distancia menor a 15 mm con respecto a alguna de las fibras del atlas de la DWM.

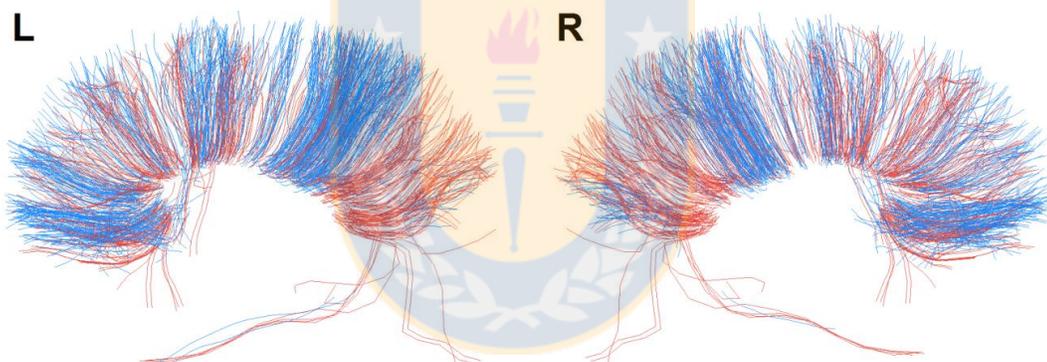
La comparación se realizó en el espacio de Talairach. Al identificar los centroides a descartar, los cuales estaban previamente etiquetados, estos fueron eliminados para ambas etapas de segmentación (utilizando el registro afín y el registro no-lineal).

Se aplicó el algoritmo a la unión de todos los centroides cortos de los 37 sujetos en Talairach. En primer lugar se realizó la comparación con las fibras del cuerpo calloso seccionado en la zona central (Fig. 4.2) y posteriormente con los demás fascículos seleccionados de la DWM (Fig. 4.3). La cantidad de centroides similares a las fibras de la DWM descartados se indican en la Tabla 4.1, estos corresponden a un 17.12% promedio del total de centroides cortos.

**TABLA 4.1 Cantidad de centroides encontrados similares a las fibras de la DWM.**

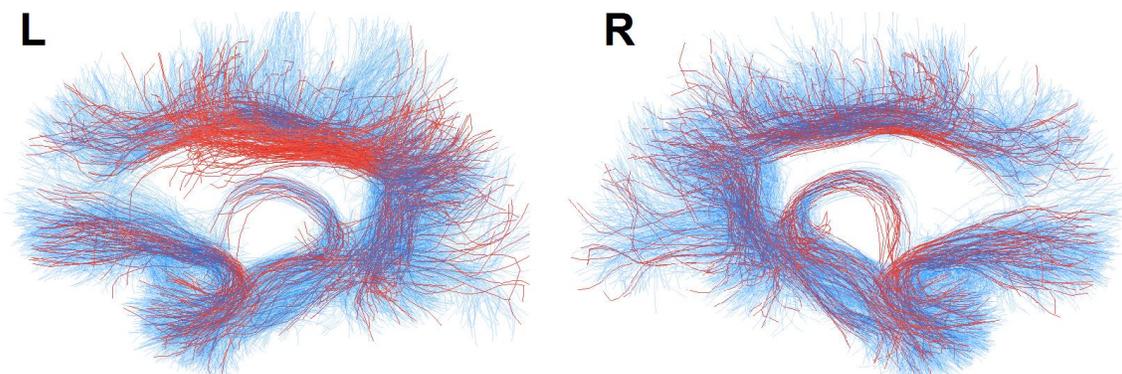
		Centroides cortos (35-85 mm.)	Centroides cercanos a fibras de la DWM	Centroides de la SWM
<b>Grupo 1</b>	<b>LH</b>	41675	7300	34375
	<b>RH</b>	41753	7179	34574
<b>Grupo 2</b>	<b>LH</b>	42396	7145	35251
	<b>RH</b>	41575	7036	34539

Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 4.2 Resultado de la comparación entre las fibras del cuerpo calloso y los centroides cortos. Fibras del cuerpo calloso sacadas del atlas de la DWM (rojo) y centroides encontrados similares (azul).**

Fuente: Elaboración propia.

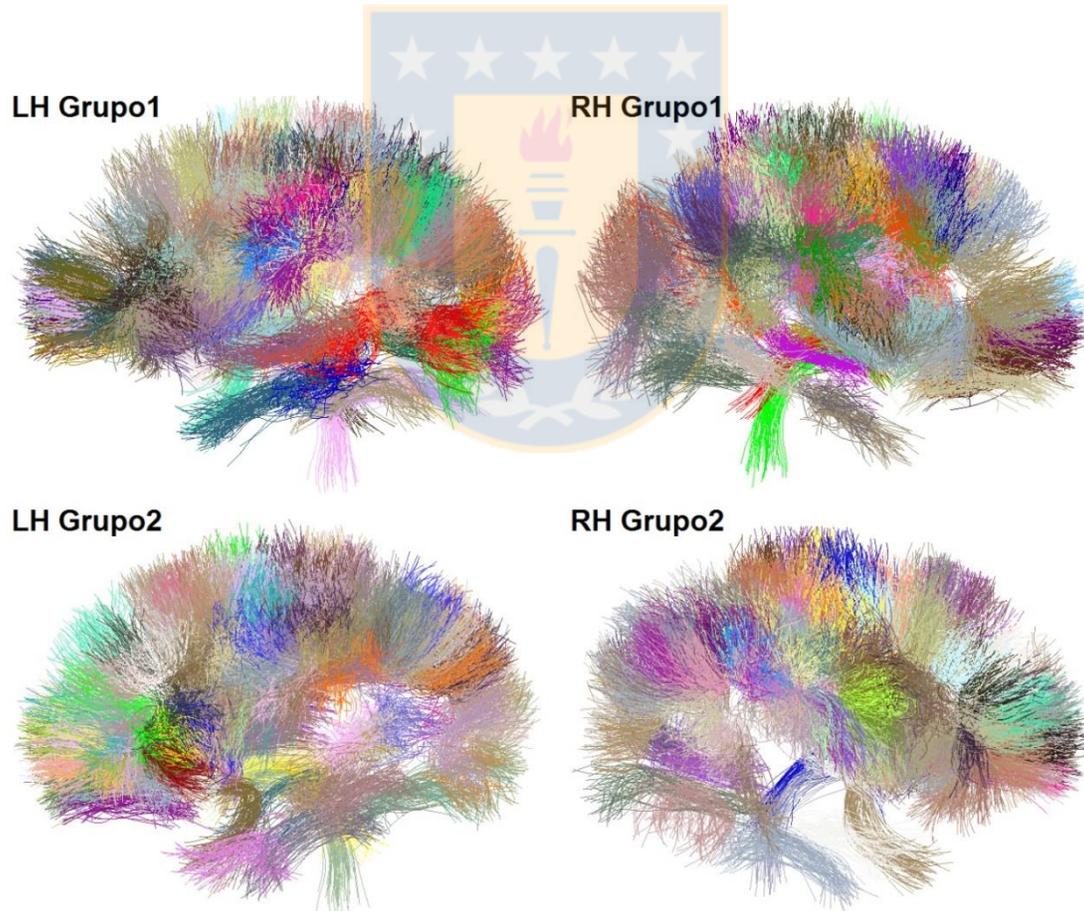


**Fig. 4.3 Resultado de la comparación entre fascículos de la DWM y los centroides cortos. Fascículos de fibras sacadas del atlas de la DWM (rojo) y centroides encontrados similares (azul).**

Fuente: Elaboración propia.

### 4.3. Clustering Inter-Sujeto

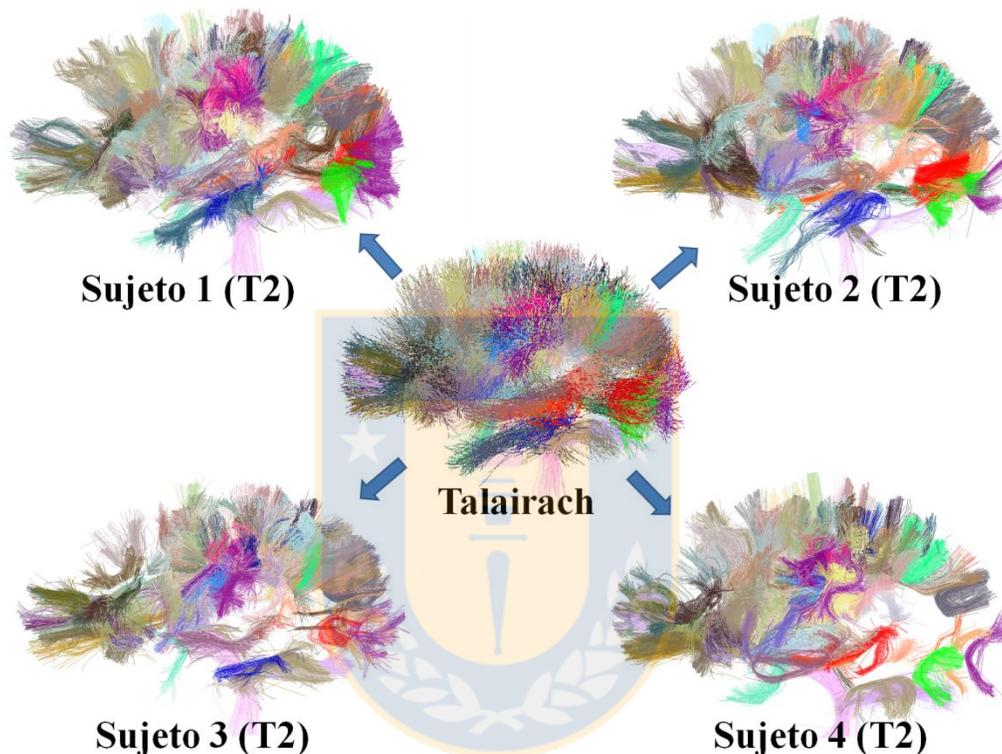
Al aplicar el clustering inter-sujeto en cada hemisferio y realizar la partición con una distancia entre clústeres de 30 mm se obtienen alrededor de 1500 clústeres. Para detectar los clústeres representativos de la población, en primer lugar se eliminaron aquellos fascículos con menos de 37 fibras, considerando que se busca encontrar fibras (centroides) de la mayoría de los sujetos, obteniéndose alrededor de 300 clústeres por hemisferio. Finalmente se seleccionaron aquellos fascículos que presentaran fibras de al menos 28 de los 37 sujetos (~75% de los sujetos). Estos fascículos serán considerados representativos y se muestran en la Fig. 4.4. En el LH se detectaron 98 clústeres representativos en el grupo 1 y 97 en el grupo 2, mientras que en el RH se detectaron 96 en el grupo 1 y 97 en el grupo 2. A cada fascículo representativo se le dio una etiqueta numérica única.



**Fig. 4.4 Clústeres representativos obtenidos del clustering inter-sujeto. Se asignaron colores aleatorios a cada clúster.**

Fuente: Elaboración propia.

Posteriormente, los fascículos de fibras representativas fueron extraídos a partir de sus centroides para cada sujeto, en su propio espacio (T2), esta vez con la totalidad de las fibras representadas por los centroides. Los fascículos con todas las fibras serán utilizados en el siguiente paso de etiquetación. La Fig. 4.5 muestra los fascículos conformados por los centroides de los 37 sujetos en Talairach, y los mismos fascículos extraídos con las fibras propias de cuatro de los sujetos en T2.



**Fig. 4.5** Fascículos representativos compuestos por los centroides de los 37 sujetos del grupo 1 en el espacio Talairach y la extracción de los mismos fascículos con las fibras propias de los sujetos 1, 2, 3 y 4 en T2.

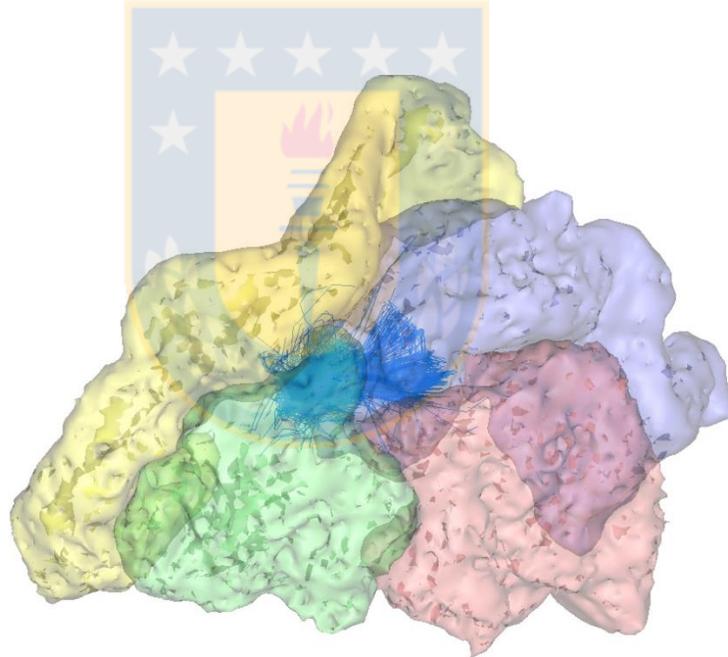
Fuente: Elaboración propia.

#### 4.4. Etiquetación Automática

Al segmentar y detectar las conexiones de cada fascículo, utilizando la parcelación cortical, se obtuvieron distintos niveles de estabilidad en cuanto a sus conexiones principales. Por esta razón se analizaron los fascículos para determinar cuáles presentan una conexión más estable. Para determinar los fascículos con las conexiones más estables luego de la etiquetación basada en la anatomía, se desecharon aquellos fascículos que no presentaron una conexión principal clara, por ejemplo casos donde el algoritmo no encontró los pares de ROI conectados por el fascículo, algunos de los cuales eran artefactos. Otros casos descartados fueron aquellos fascículos que presentaron

diversas ROIs conectadas por diferentes fibras, sin una conexión predominante o con una alta diferencia en las conexiones entre los distintos sujetos. Por esta razón los parámetros considerados fueron la cantidad de sujetos en los que está presente cada conexión, y el porcentaje de fibras del fascículo en cada conexión.

Para cada fascículo y en cada sujeto se calculó entonces el porcentaje de fibras del fascículo que conectan cada par de ROIs y el número de sujetos que contiene cada conexión. Se consideró como conexión principal a aquellas conexiones que estén presentes en la mayoría de los sujetos y que tengan el mayor porcentaje de fibras del fascículo. En primer lugar se desearon aquellos fascículos que presentaron una conexión principal presente en menos de 18 de los 37 sujetos. Como se muestra en Fig. 4.6 en cada fascículo se detectan generalmente más de un par de ROIs conectadas por las fibras del fascículo, dentro de los cuales hay en general una conexión predominante. Esto se debe a que hay fibras que tienen sus extremos cerca de los límites entre ROIs.



**Fig. 4.6 Fascículo que se conecta con 4 ROIs IP (rojo), SM (verde), SP (azul) y PoC (amarillo). Las conexiones detectadas corresponden a fibras que conectan los pares PoC\_SP, SM\_SP, SM\_IP, PoC\_IP, siendo la conexión principal la SP\_SM con el 54.58% de las fibras en dicha conexión.**

Fuente: Elaboración propia.

Posteriormente los resultados se clasificaron en tres grupos de acuerdo a su estabilidad, considerando el porcentaje de fibras presentes en la conexión principal. El grupo 1 corresponde a los fascículos con más del 70% de las fibras involucradas en la conexión principal, el grupo 2, con entre 50% y 70%, y finalmente el grupo 3, con los fascículos con menos del 50% de fibras en la conexión principal. Los grupos con menos del 50% de las fibras en la conexión principal, presentaron más

fascículos irregulares, por este motivo se realizó una revisión manual de cada fascículo, descartando aquellos que correspondieran a artefactos, o que fuesen demasiado irregulares. Casos como estos corresponden a fascículos con fibras muy rectas, o fascículos que presentaron fibras con una trayectoria hacia la DWM como se señala en la Fig. 4.7. Estas características pueden señalar que las fibras están mal reconstruidas, o son fibras cortadas pertenecientes a otros grandes fascículos. Además se diferencian de la forma en “U” que deberían tener las fibras de la SWM.



**Fig. 4.7 Fascículos irregulares con fibras muy rectas y fibras que se dirigen a la DWM. Estos fascículos fueron descartados debido a lo poco natural de su estructura, o por ser porciones cortadas de fibras más largas.**

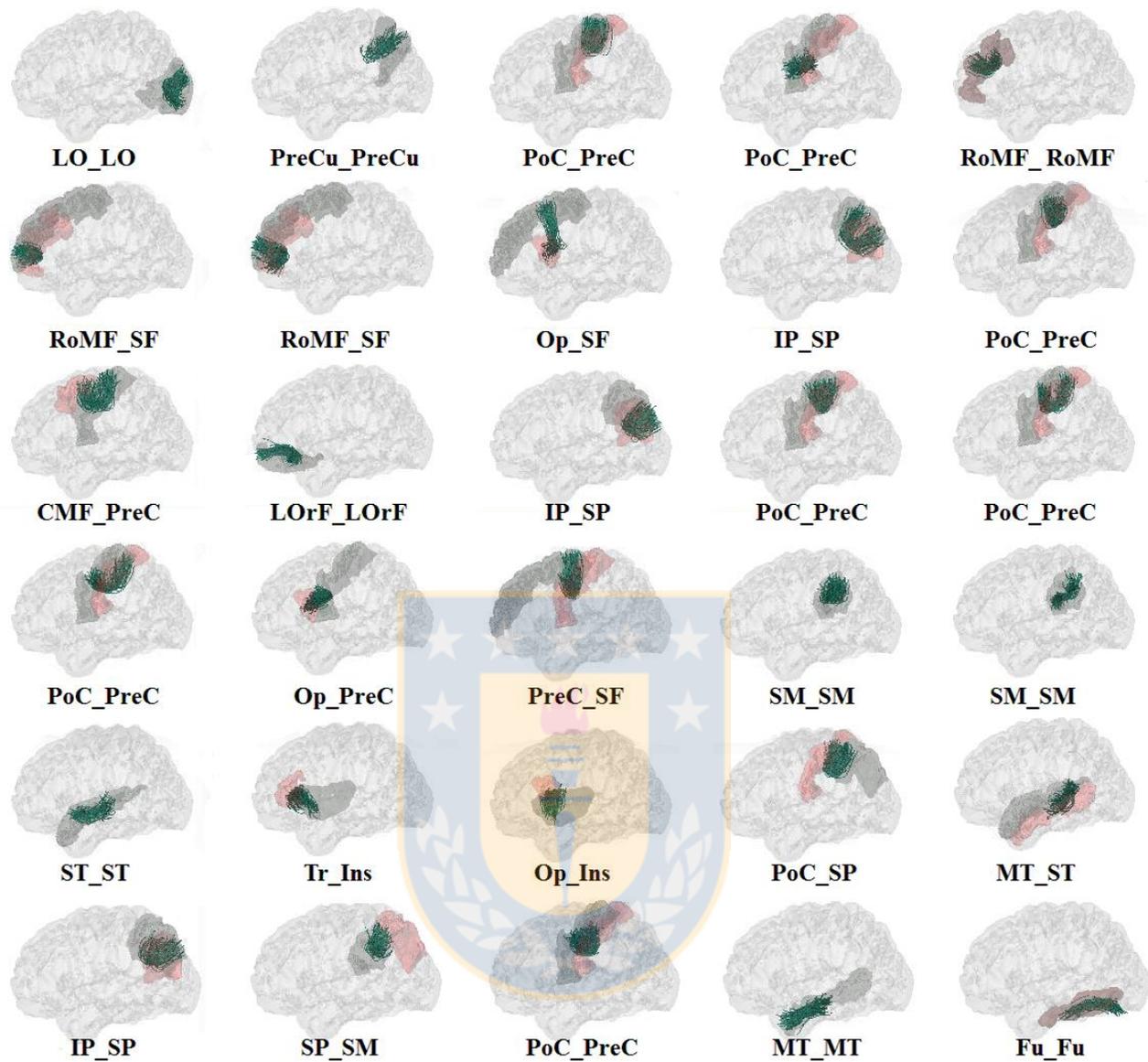
Fuente: Elaboración propia.

La Tabla 4.2 muestra la cantidad de fascículos resultantes en cada subgrupo según su estabilidad. Las figuras 4.8, 4.9, 4.10 y 4.11 muestran los fascículos más estables obtenidos para los dos grupos de 37 sujetos, en ambos hemisferios, con más del 70% de las fibras en la conexión principal.

**TABLA 4.2 Cantidad de fascículos etiquetados resultantes en cada grupo.**

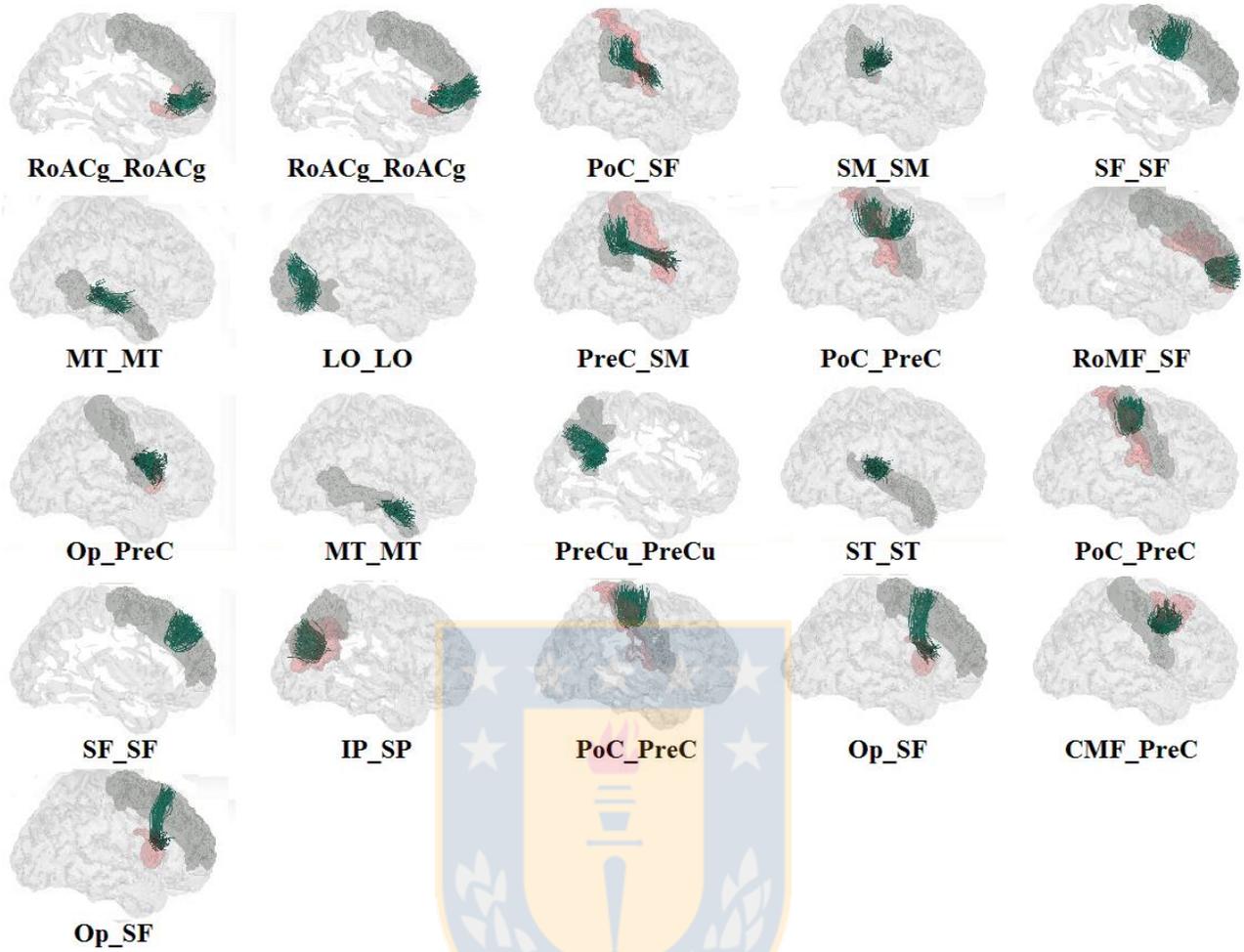
		>70%	70%>x>50%	<50%	Total
<b>Grupo 1</b>	<b>LH</b>	30	21	9	60
	<b>RH</b>	21	24	7	52
<b>Grupo 2</b>	<b>LH</b>	28	19	11	58
	<b>RH</b>	17	20	15	52

Fuente: Elaboración propia.



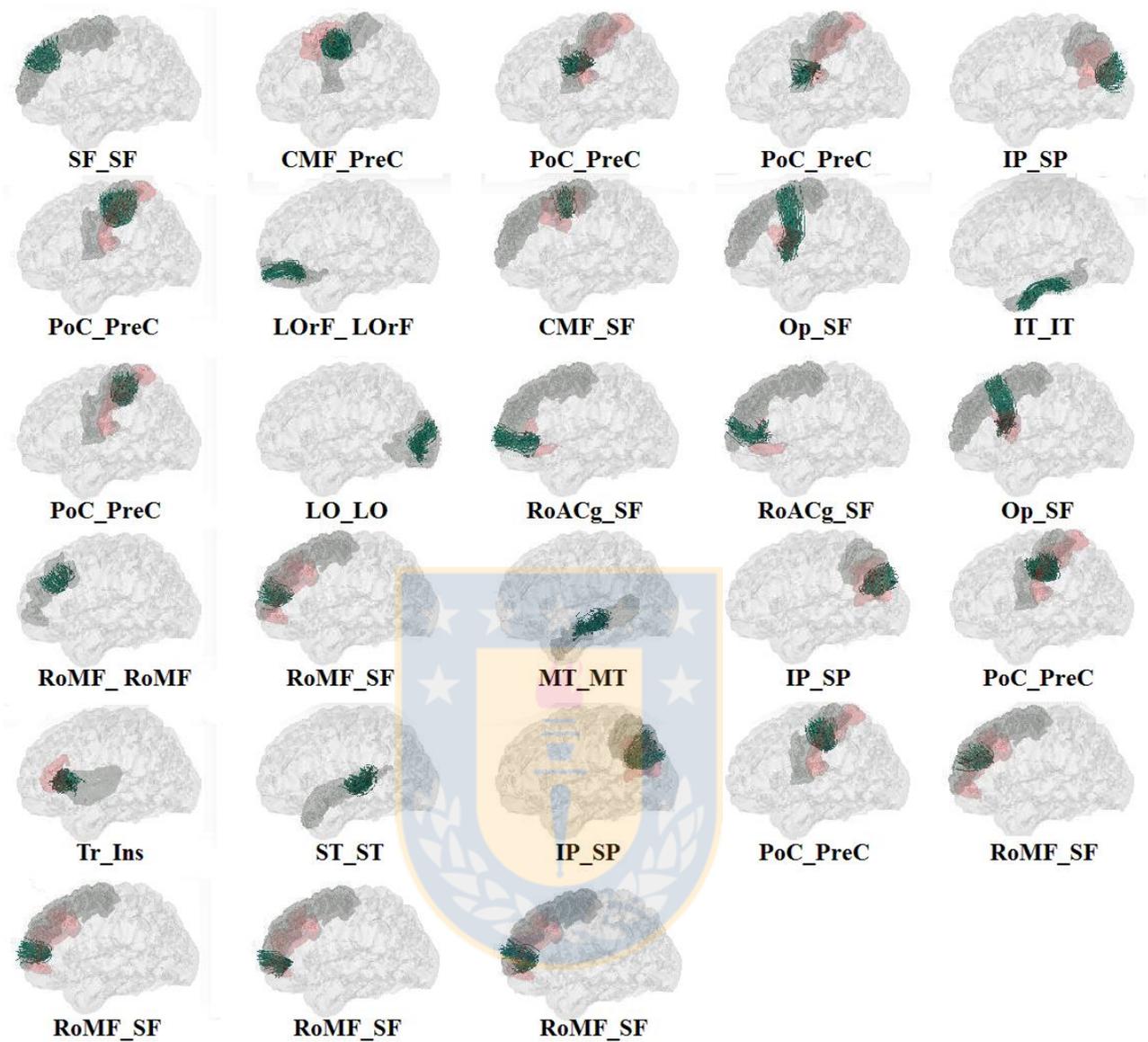
**Fig. 4.8 Fascículos con las conexiones más estables en el LH del grupo 1, con más del 70% de las fibras en la conexión principal (vista lateral).**

Fuente: Elaboración propia.



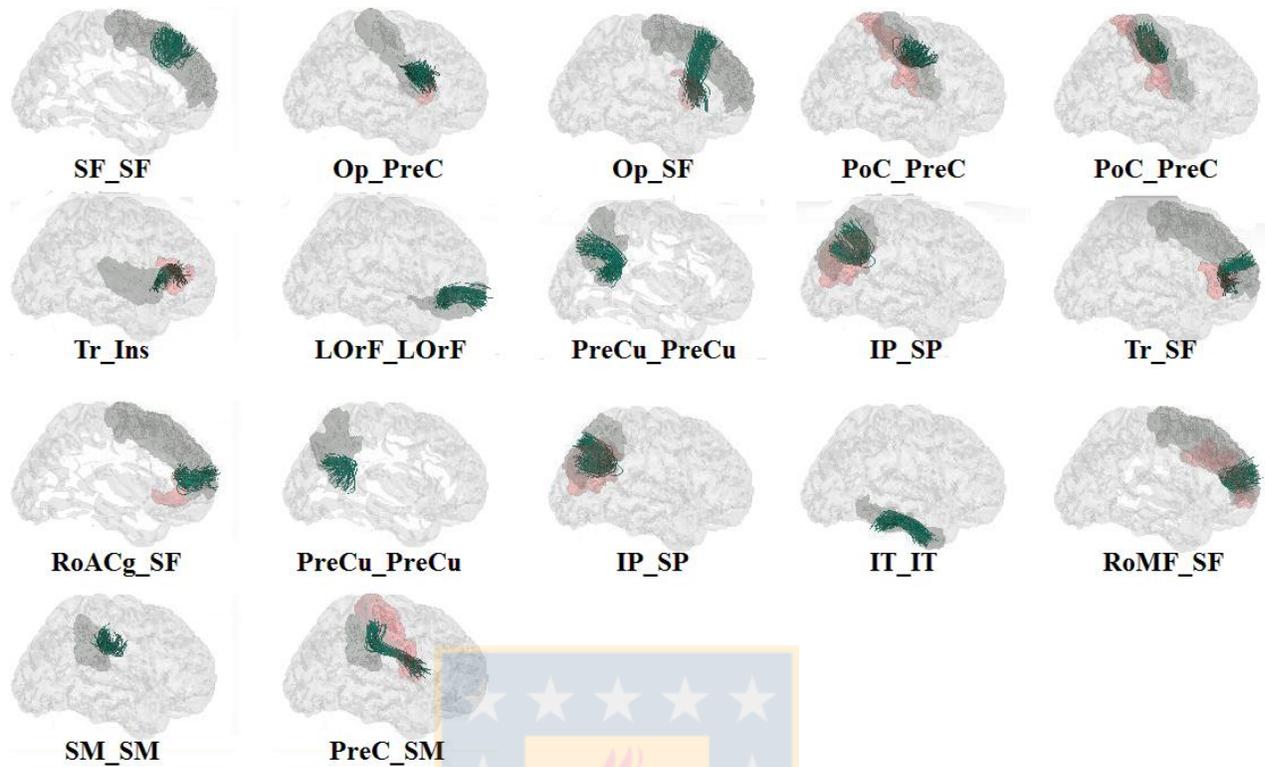
**Fig. 4.9** Fascículos con las conexiones más estables en el RH del grupo 1, con más del 70% de las fibras en la conexión principal (vista lateral).

Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 4.10** Fascículos con las conexiones más estables en el LH del grupo 2, con más del 70% de las fibras en la conexión principal (vista lateral).

Fuente: Elaboración propia.

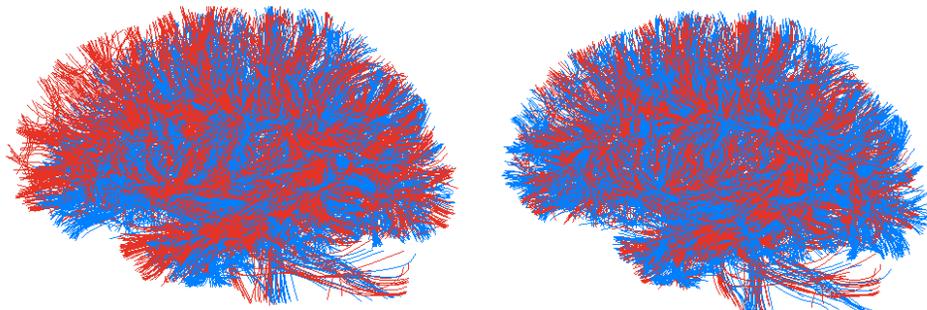


**Fig. 4.11** Fascículos con las conexiones más estables en el RH del grupo 2, con más del 70% de las fibras en la conexión principal (vista lateral).

Fuente: Elaboración propia.

## 4.5. Normalización No Lineal

Se utilizaron las transformaciones obtenidas con DTI-TK para deformar las fibras y llevarlas del espacio T2 al espacio del cerebro de referencia de DTI-TK. La Fig. 4.12 muestra un ejemplo con los centroides de dos cerebros en T2 y luego de la deformación. Posteriormente utilizando la etiqueta de cada centroide, se extrajeron aquellos centroides cortos y se descartaron los centroides similares a las fibras de la DWM identificados en el punto 4.2.2, para luego iniciar el proceso de clustering.



**Fig. 4.12** Centroides de dos cerebros en el espacio T2 (izquierda) y los centroides en un mismo espacio, luego de la deformación utilizando DTI-TK (derecha).

Fuente: Elaboración propia.

### 4.5.1 Clustering Inter-Sujeto

El clustering inter-sujeto fue aplicado esta vez a los centroides normalizados con DTI-TK, utilizando los mismos parámetros que para el registro afín, obteniéndose nuevos fascículos representativos. Estos resultados se muestran en la Fig. 4.13. Usando DTI-TK se encontró una mayor cantidad de clústeres que mediante el registro afín. En este caso en el LH se detectaron 157 clústeres representativos en el grupo 1 y 169 en el grupo 2, mientras que en el RH se detectaron 167 en el grupo 1 y 164 en el grupo 2.

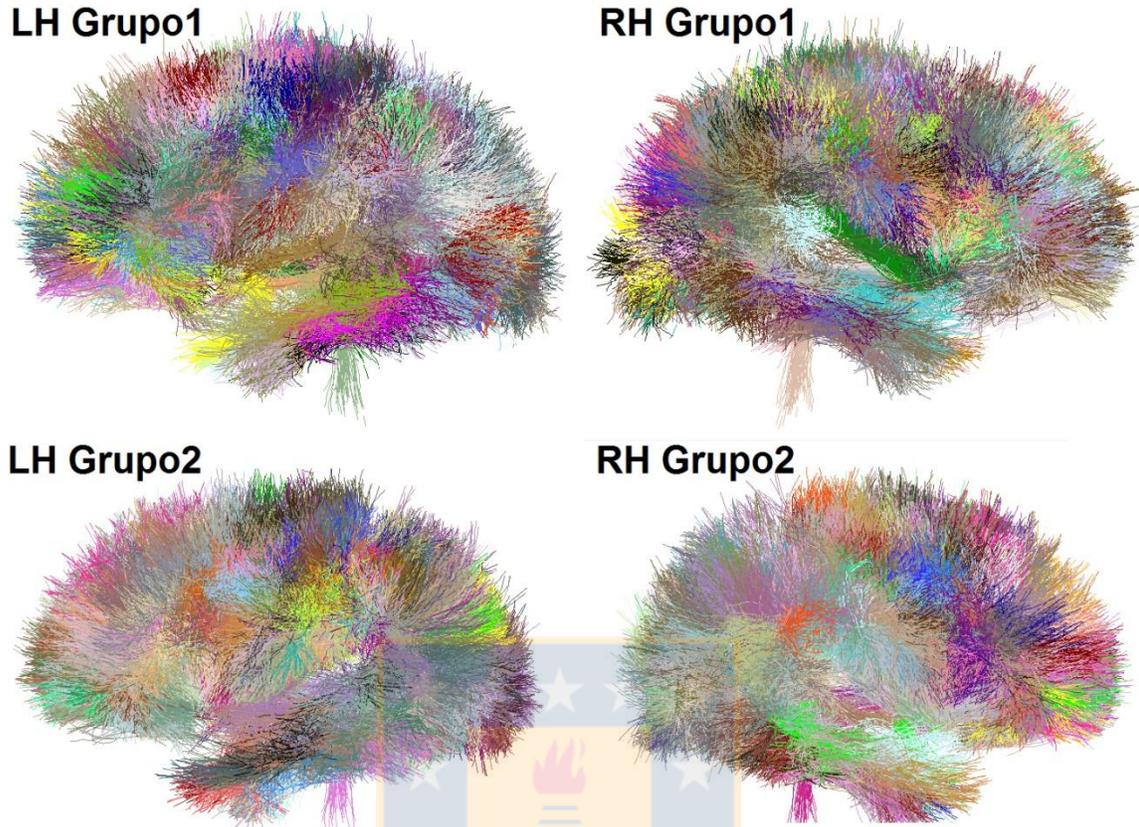
Se observa que los fascículos obtenidos con DTI-TK están compuestos por una mayor cantidad de fibras. Los fascículos representativos en el registro lineal tienen un promedio de 71.48 centroides por fascículo, mientras que con el registro no-lineal, los fascículos representativos presentaron un promedio de 93.79 centroides por fascículo para ambos grupos de sujetos.

La Tabla 4.3 indica los tiempos de ejecución para cada etapa del clustering inter-sujeto: cálculo de matriz de distancias, cálculo de grafo de afinidad, formación del dendograma y partición del dendograma.

**TABLA 4.3 Tiempos de ejecución del clustering inter-sujeto, dividido en 4 etapas: cálculo de matriz de distancias, cálculo de grafo de afinidad, formación del dendograma y partición del dendograma.**

		Número de centroides	Matriz de distancias (min)	Grafo de afinidad (min)	Dendograma (min)	Partición (min)	Total (min)
<b>Group 1</b>	LH	34375	22	3	108	71	204
	RH	35251	24	4	83	44	155
<b>Group 2</b>	LH	34571	23	2	110	46	181
	RH	34539	22	5	108	43	178

Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 4.13 Clústeres representativos obtenidos del clustering inter-sujeto obtenidos de los centroides normalizados con DTI-TK.**

Fuente: Elaboración propia.

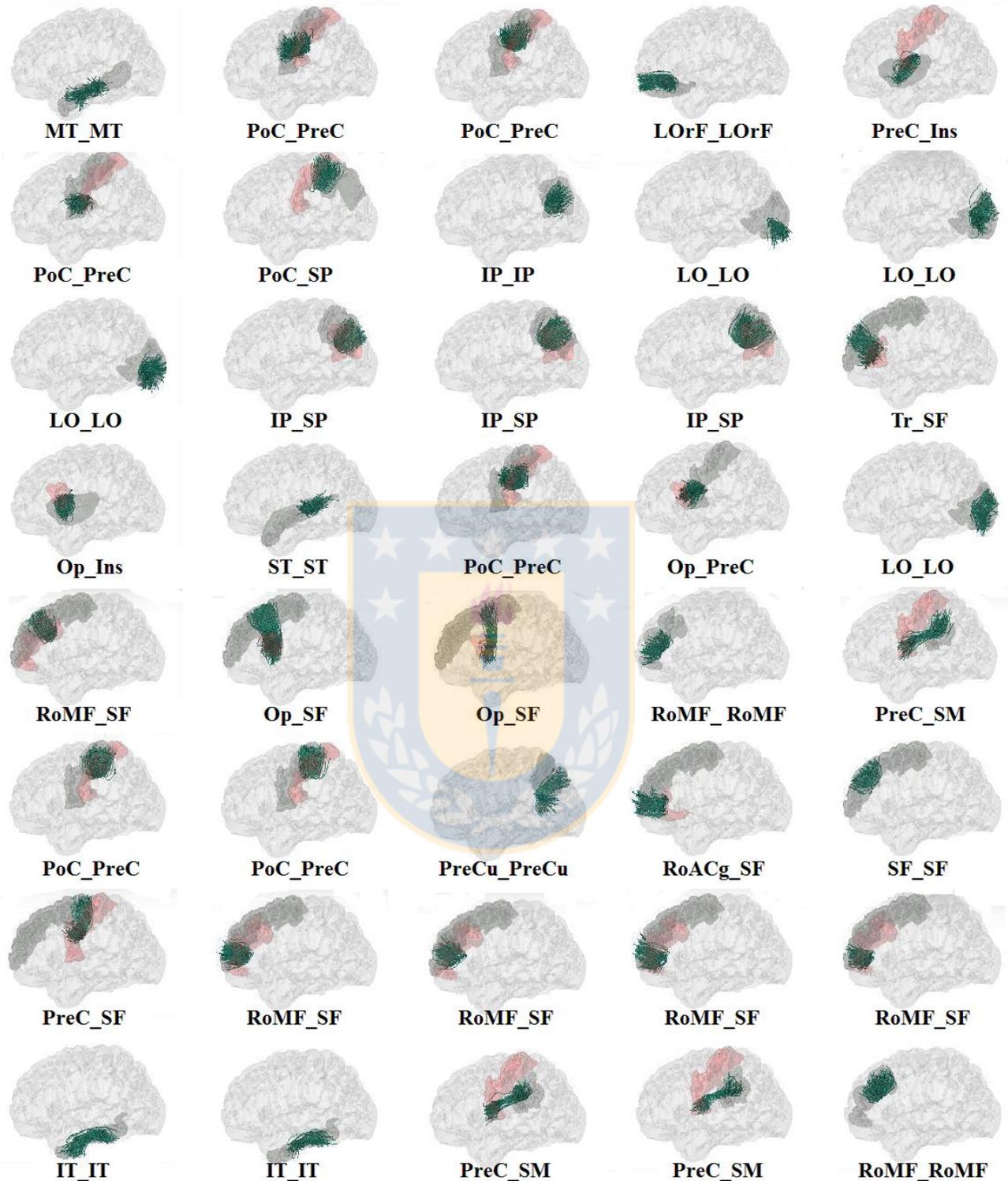
#### 4.5.2 Etiquetación automática

Al agrupar y etiquetar los fascículos representativos usando DTI-TK, se encontró una cantidad mayor de fascículos con conexiones estables en comparación a la segmentación anterior usando el registro lineal. La cantidad de fascículos según estabilidad se indican en la Tabla 4.4 y los fascículos más estables, con más del 70% de las fibras en la conexión principal se muestran en las figuras 4.14, 4.15, 4.16 y 4.17 para ambos grupos y ambos hemisferios cerebrales.

**TABLA 4.4 Cantidad de fascículos etiquetados resultantes en cada grupo, usando DTI-TK.**

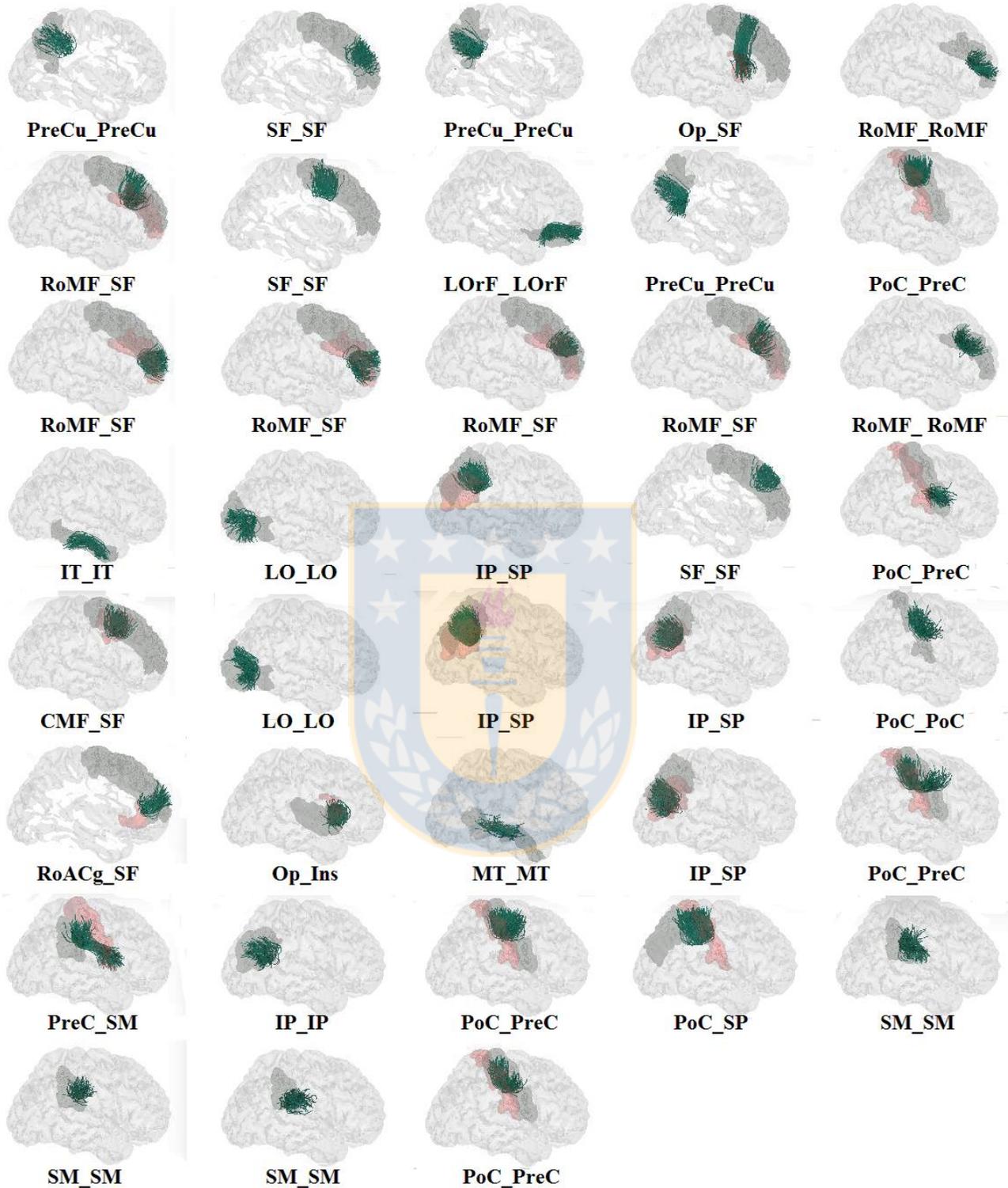
		>70%	70%>x>50%	<50%	Total
<b>Grupo 1</b>	<b>LH</b>	40	42	19	101
	<b>RH</b>	38	42	23	103
<b>Grupo 2</b>	<b>LH</b>	47	50	16	113
	<b>RH</b>	41	45	23	109

Fuente: Elaboración propia.



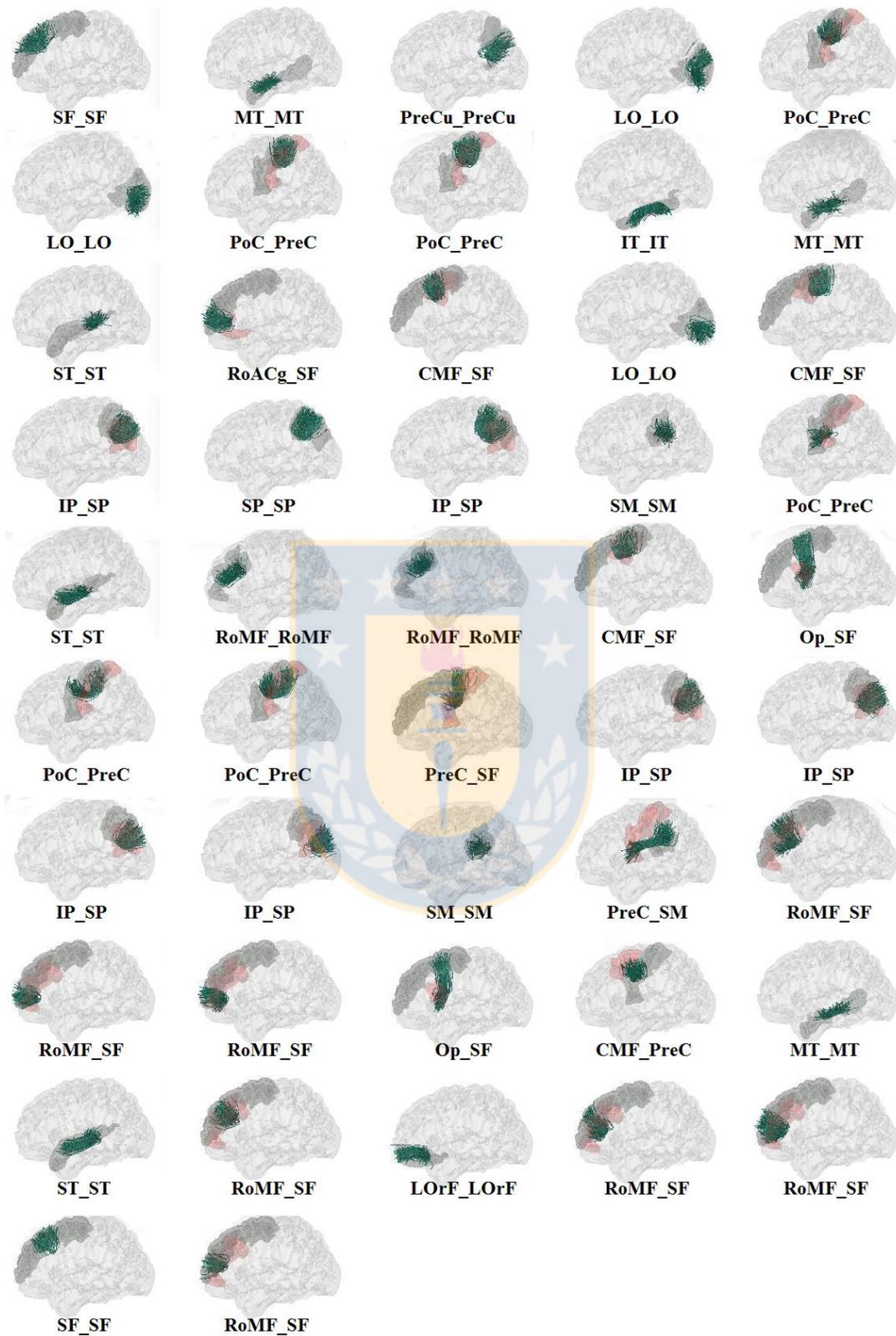
**Fig. 4.14** Fascículos con las conexiones más estables en el LH del grupo 1, con más del 70% de las fibras en la conexión principal usando DTI-TK (vista lateral).

Fuente: Elaboración propia.



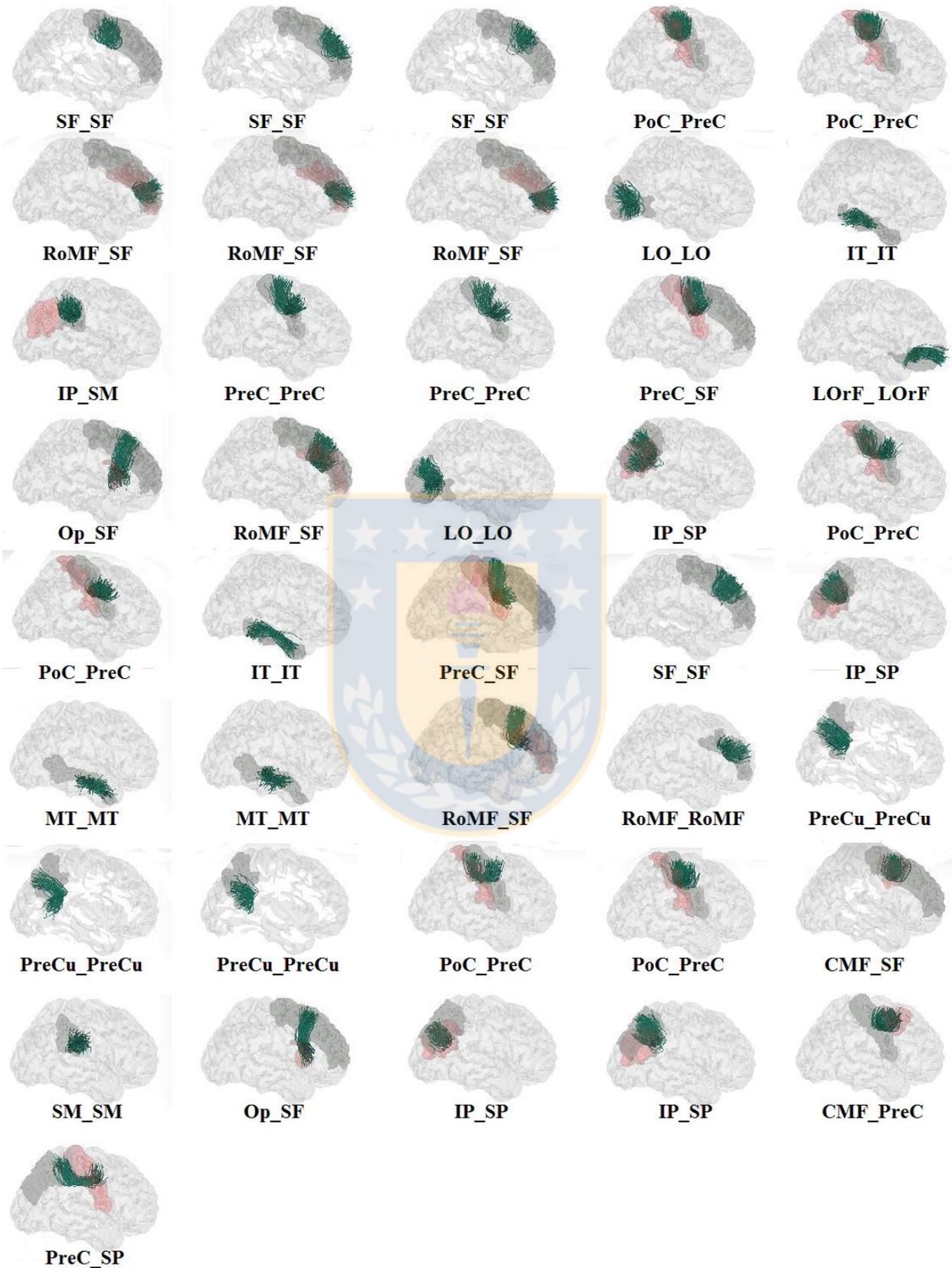
**Fig. 4.15** Fascículos con las conexiones más estables en el RH del grupo 1, con más del 70% de las fibras en la conexión principal usando DTI-TK (vista lateral).

Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 4.16** Fascículos con las conexiones más estables en el LH del grupo 2, con más del 70% de las fibras en la conexión principal usando DTI-TK (vista lateral).

Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 4.17** Fascículos con las conexiones más estables en el RH del grupo 2, con más del 70% de las fibras en la conexión principal usando DTI-TK (vista lateral).

Fuente: Elaboración propia.

## 4.6. Evaluación de Resultados

### 4.6.1 Comparación entre dos grupos de sujetos

Para calcular la similitud entre pares de fascículos provenientes de los 2 grupos de sujetos, se realizó la comparación usando una distancia máxima promedio entre las fibras de dos fascículos. Se usó dos umbrales debido a la diferencia en la cantidad de fascículos encontrados con los distintos métodos de registro y la cantidad de fibras en los fascículos. Los umbrales ( $d_{Threshold}$ ) utilizados corresponden a 7 y 10 mm para ambos casos de segmentación (usando registro lineal y no-lineal).

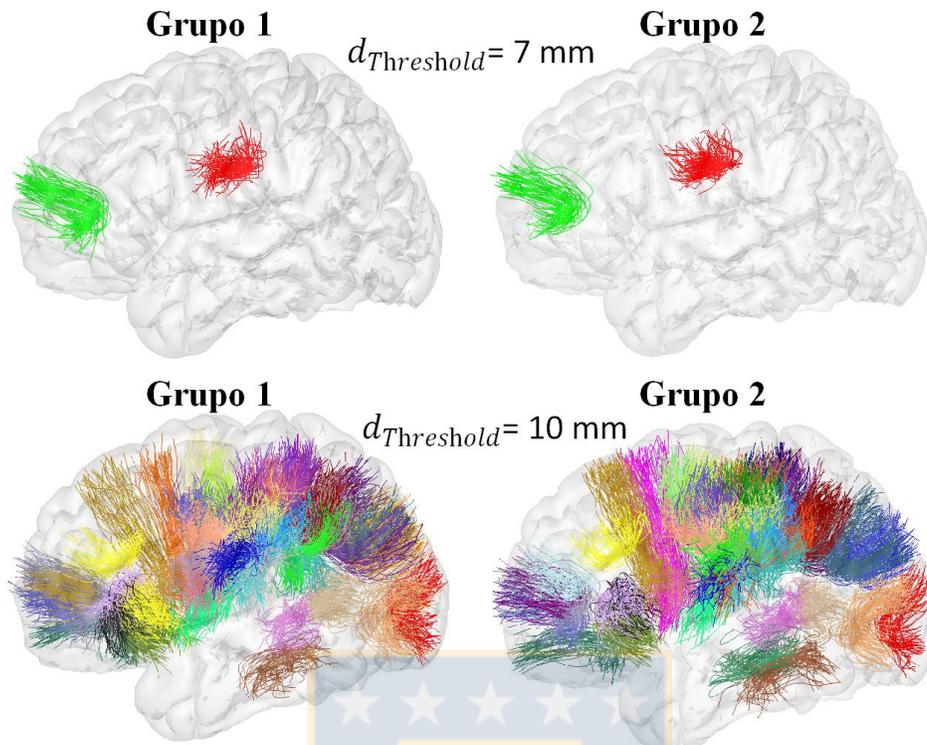
Los resultados de la comparación utilizando el registro lineal se muestran en la Fig. 4.18 para el hemisferio izquierdo y en la Fig. 19 para el derecho. Para el caso del registro no lineal, los resultados se muestran en la Fig. 20 para el hemisferio izquierdo y Fig. 21 para el derecho. El número de fascículos obtenidos en cada caso se aprecian en la Tabla 4.5.

Los fascículos comunes entre grupos utilizando un umbral de 7 mm y provenientes de la segmentación utilizando registro no-lineal fueron seleccionados para la creación de un atlas de la SWM. Estos fascículos serán considerados los más estables, debido al umbral más estrecho de 7 mm y a la mejor alineación proporcionada por el registro no-lineal. Esto permitió que el clustering tuviera mejores resultados, obteniendo una mayor cantidad de clústeres y con mayor cantidad de centroides dentro de cada clúster.

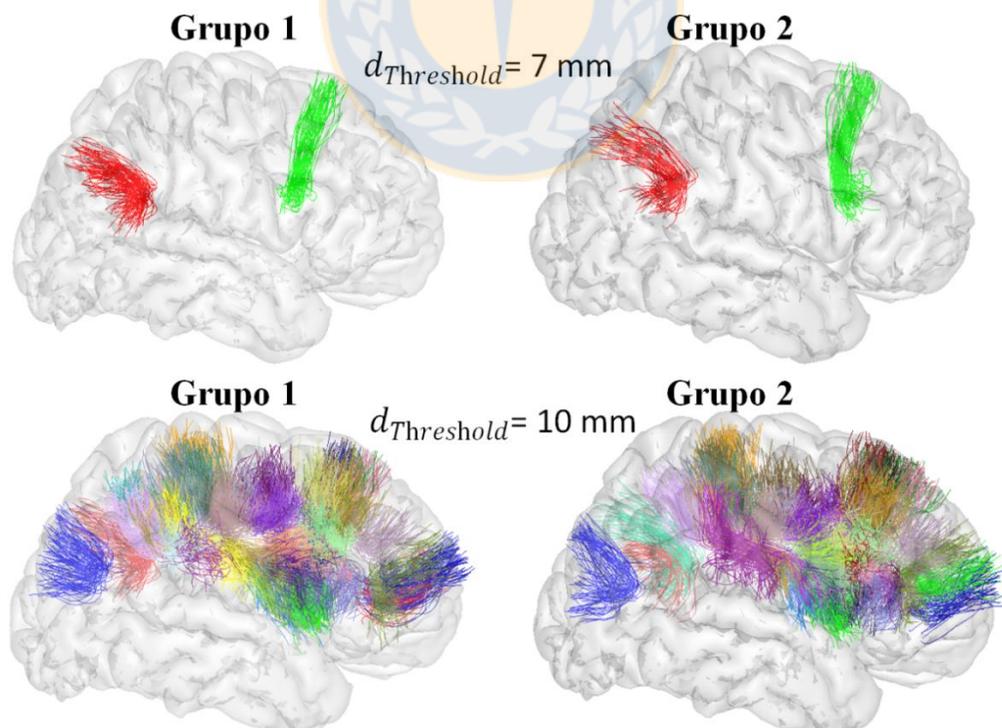
**TABLA 4.5 Número de fascículos similares entre grupos de 37 sujetos utilizando registro lineal y no lineal.**

	Lineal		No lineal	
	$d_{Threshold} = 10\text{ mm}$	$d_{Threshold} = 7\text{ mm}$	$d_{Threshold} = 10\text{ mm}$	$d_{Threshold} = 7\text{ mm}$
<b>LH</b>	40	2	91	55
<b>RH</b>	31	2	97	42

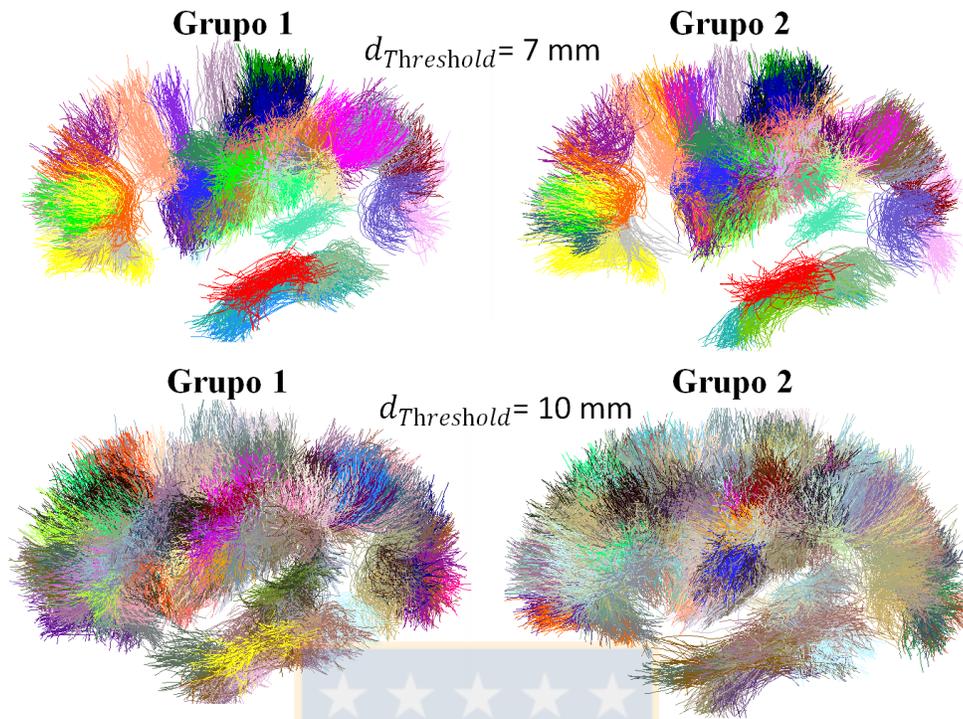
Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 4.18** Fascículos comunes entre dos grupos de 37 sujetos encontrados en el hemisferio izquierdo, utilizando dos umbrales,  $d_{Threshold} = 7 \text{ mm}$  y  $d_{Threshold} = 10 \text{ mm}$ .  
Fuente: Elaboración propia.

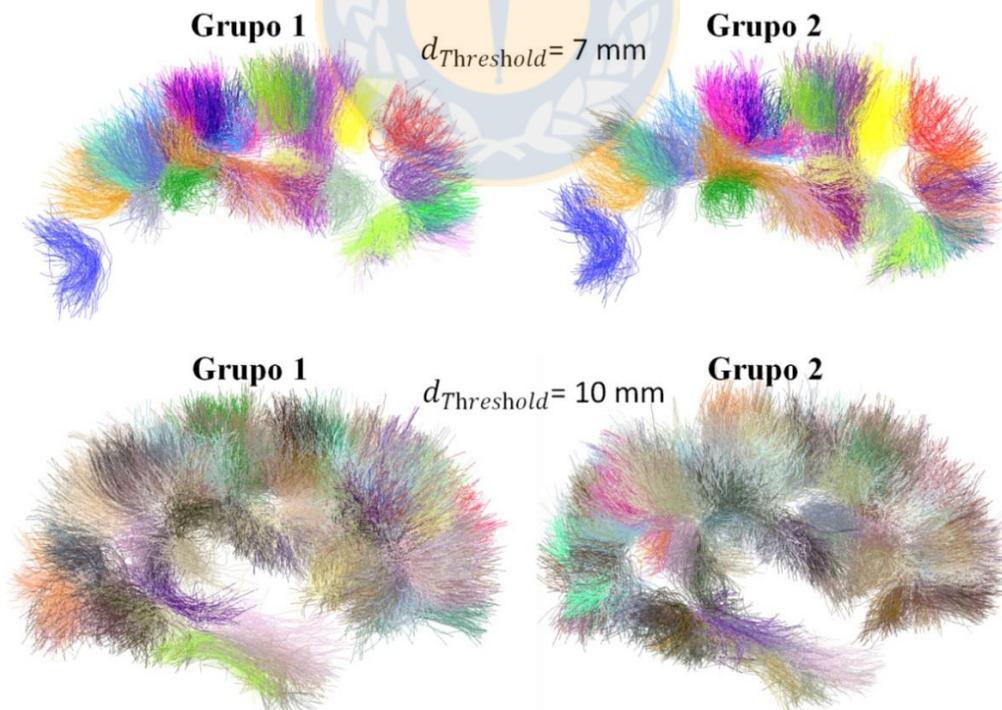


**Fig. 4.19** Fascículos comunes entre dos grupos de 37 sujetos encontrados en el hemisferio derecho, utilizando dos umbrales,  $d_{Threshold} = 7 \text{ mm}$  y  $d_{Threshold} = 10 \text{ mm}$ .  
Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 4.20** Fascículos comunes entre dos grupos de 37 sujetos encontrados en el hemisferio izquierdo, utilizando dos umbrales,  $d_{Threshold} = 7 \text{ mm}$  y  $d_{Threshold} = 10 \text{ mm}$  para el caso de la segmentación utilizando DTI-TK.

Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 4.21** Fascículos comunes entre dos grupos de 37 sujetos encontrados en el hemisferio derecho, utilizando dos umbrales,  $d_{Threshold} = 7 \text{ mm}$  y  $d_{Threshold} = 10 \text{ mm}$  para el caso de la segmentación utilizando DTI-TK.

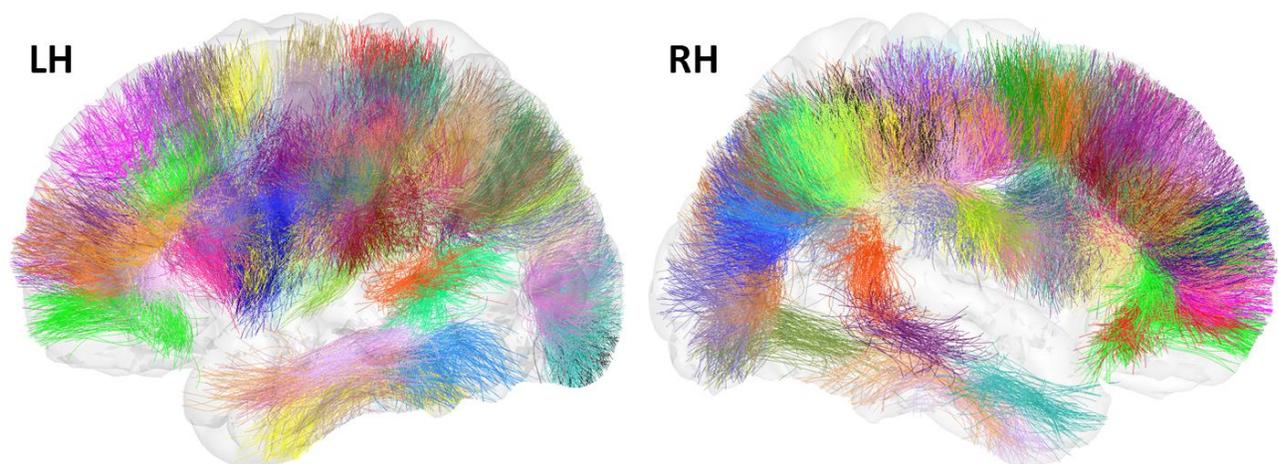
Fuente: Elaboración propia.

### ***Comparación entre fascículos midiendo intersección***

Evaluar similitud entre fascículos calculando el promedio de distancias entre las fibras de los dos fascículos puede ser muy restrictivo, pudiendo descartar algunos fascículos reproducibles. Por esta razón, como método complementario, se evaluó la similitud calculando la intersección entre dos fascículos.

Para los fascículos provenientes de los dos grupos de sujetos, se calculó la cantidad de fibras adyacentes entre cada par de fascículos. Se consideró como adyacentes aquellas fibras que tuvieran una distancia  $d_{ME}$  menor a 5 mm. Aquellos pares de fascículos con una cantidad mayor o igual al 50% de las fibras adyacentes entre sí, fueron considerados similares.

El cálculo se realizó sólo para los fascículos obtenidos usando registro no lineal ya que se obtuvo una cantidad mayor de fascículos estables. La Fig. 4.22 muestra los fascículos formados por la intersección de los fascículos similares entre los diferentes grupos (60 fascículos en el hemisferio izquierdo y 56 en el derecho). Se puede observar que aparecen fascículos que no se encuentran utilizando el método de comparación anterior, que mide la distancia promedio entre fascículos. Los nuevos fascículos no presentes en el atlas anterior, fueron añadidos al atlas. Esto se realizó mediante un cálculo de distancia, donde se verificó que los fascículos añadidos no estuvieran a una distancia promedio menor a 10 mm con cualquiera de los fascículos del actual atlas. De esta forma fueron añadidos 13 fascículos al hemisferio izquierdo y 16 al derecho.



**Fig. 4.22 Fascículos comunes entre los dos grupos de 37 sujetos encontrados en el LH y RH obtenidos mediante cálculo de intersección. Los fascículos mostrados corresponden a la intersección de los fascículos encontrados similares, es decir, fascículos formados con las fibras adyacentes entre los dos grupos.**

Fuente: Elaboración propia.

## 4.6.2 Comparación entre registros

Se analizaron los fascículos obtenidos de la aplicación del método de identificación de fascículos de la SWM en un mismo grupo de sujetos pero con distintos tipos de registros (lineal y no-lineal).

En el caso del registro no-lineal, los mejores resultados se dieron usando un umbral de  $d_{Threshold} = 7 \text{ mm}$  para la obtención de fascículos comunes entre grupos, en cambio, en el caso del registro lineal, los fascículos comunes entre grupos usando un umbral de  $d_{Threshold} = 7 \text{ mm}$  fueron solo 2 en cada hemisferio. Por esta razón, para la comparación se utilizaron los resultados obtenidos usando un umbral de 10 mm para el caso del registro lineal.

Al realizar un cálculo de distancia promedio entre pares de fascículos provenientes de los distintos registros, utilizando un umbral de 25 mm fue posible detectar alrededor del 57% de los fascículos encontrados usando el registro no lineal para el registro lineal. Las etiquetas de los fascículos del atlas usando registro no lineal, detectados y no detectados usando registro lineal se muestran en la Tabla 4.6a y 4.6b respectivamente. Se utilizó un umbral de 25 mm, ya que en el caso de los fascículos encontrados usando el registro lineal, estos fueron menos homogéneos, debido a que se utilizó un umbral menos restrictivo.

**TABLA 4.6a Fascículos del atlas creado usando registro no-lineal, detectados también utilizando registro lineal.**

Hemisferio izquierdo		Hemisferio derecho	
CMF_PreC_Oi	PoC_SM_Oi	CMF_PreC_Oi	RoMF_SF_Or
CMF_PreC_Ol	PreC_Ins_Ol	IP_SP_1i	SF_SF_2r
IP_LO_Ol	PreC_SM_Oi	Op_PreC_Oi	SM_SM_Oi
IP_SP_Oi	PreC_SM_Ol	Op_SF_Oi	SP_SM_IP_Oi
LO_LO_1i	PreCu_PreCu_Oi	Op_Tr_Oi	Tr_SF_Oi
LORF_LORF_Oi	PreCu_PreCu_1l	PoC_PreC_Oi	
MT_MT_Ol	RoMF_RoMF_Oi	PoC_PreC_1i	
MT_ST_Oi	RoMF_RoMF_Ol	PoC_PreC_2i	
Op_PreC_Oi	RoMF_SF_Oi	PoC_SM_Oi	
Op_SF_Oi	RoMF_SF_1i	PoC_SM_Or	
PoC_PoC_Oi	SM_SM_Oi	PreC_SM_Oi	
PoC_PoC_Ol	SP_SM_IP_Oi	PreC_SP_Or	
PoC_PreC_Oi	ST_ST_Ol	PreCu_PreCu_Oi	
PoC_PreC_Ol	Tr_Ins_Ol	RoACg_SF_Oi	
PoC_PreC_1i	Tr_SF_Oi	RoMF_RoMF_Oi	
PoC_PreC_2i		RoMF_RoMF_1r	

Fuente: Elaboración propia.

**TABLA 4.6b Fascículos del atlas creado usando registro no-lineal, no detectados utilizando registro lineal.**

Hemisferio izquierdo		Hemisferio derecho	
CMF_CMF_0l	PreC_SF_0l	Fu_LO_0r	MT_ST_0i
IP_SP_1i	RoACg_SF_0i	IP_SP_0i	MT_ST_1i
IP_SP_2i	RoMF_SF_2l	IP_SP_2i	PoC_PoC_0i
IT_IT_0i	SF_SF_0i	IT_IT_0i	PoC_PreC_3i
IT_IT_0l	SM_Ins_0l	LO_LO_0i	RoMF_SF_0i
LO_LO_0i	SP_SP_0i	LO_LO_1i	RoMF_SF_1i
LO_LO_1l		LO_SP_0r	SF_SF_0i
MT_ST_1i		LOrF_LOrF_0i	SF_SF_1r
Op_Ins_0l		LOrF_LOrF_1r	SF_SF_3r
Op_Tr_0i		LOrF_Or_0r	SP_SM_0r
PoC_PreC_3i		MT_MT_0r	SP_SP_0i

Fuente: Elaboración propia.

#### 4.6.3 Creación de atlas de fascículos de la materia blanca superficial

Usando el registro no lineal se logró encontrar un mayor número de fascículos representativos, abarcando más zonas de la corteza cerebral. Además los fascículos obtenidos con este registro contienen una mayor cantidad de fibras, con un promedio de 93.79 centroides por fascículo a diferencia del registro lineal con un promedio de 71.48 centroides por fascículo y una mayor representatividad.

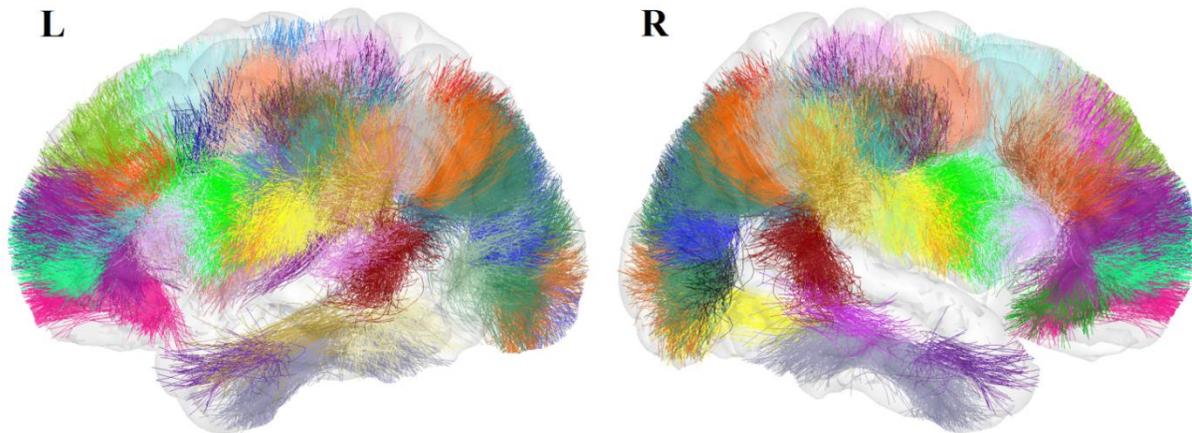
Por esta razón para la creación del atlas, se tomó como mejor opción los fascículos encontrados usando el registro no lineal. Se consideraron aquellos fascículos comunes entre distintos grupos de 37 sujetos, resultado de la comparación utilizando un umbral de distancia promedio entre grupos de  $d_{Threshold} = 7 \text{ mm}$ . Además de la complementación de fascículos obtenidos de la intersección entre ambos grupos.

Los pares de fascículos similares entre grupos fueron fusionados para la creación del atlas. Aquellos fascículos muy cercanos entre si también fueron fusionados. Existieron casos con un fascículo de un grupo similar a dos fascículos del otro grupo, en estos casos los tres fascículos fueron fusionados.

Finalmente se obtuvo un atlas con 48 fascículos para el hemisferio izquierdo y 43 fascículos para el hemisferio derecho (Fig. 4.23).

Cada centroide tiene una etiqueta propia obtenida en la etapa de preprocesamiento (ver punto

3.3). Usando estas etiquetas, se seleccionaron los centroides correspondientes en el espacio de Talairach para así tener el atlas en ese espacio y poder ser utilizado para segmentación automática de los fascículos en otros sujetos.



**Fig. 4.23 Atlas de la materia blanca superficial creado a partir de clustering jerárquico aplicado a dos grupos de 37 sujetos.**

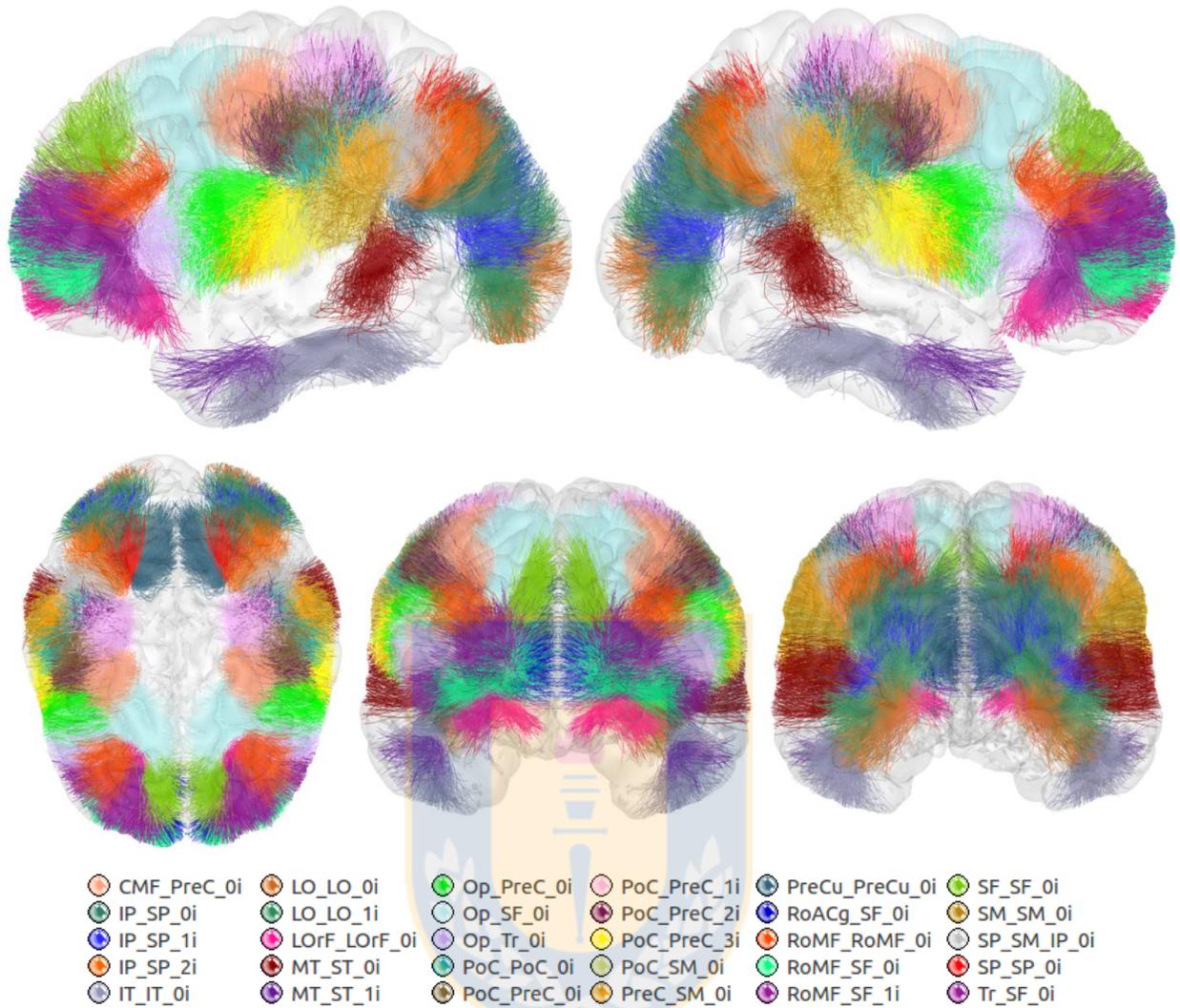
Fuente: Elaboración propia.

#### 4.6.4 Correspondencia inter-hemisferio

Para identificar los fascículos en común entre ambos hemisferios, se calculó la intersección entre los fascículos del atlas del hemisferio izquierdo y los fascículos del atlas del hemisferio derecho reflejados. Para esto se consideraron como similares aquellos fascículos que tuvieran más del 50% de las fibras de ambos fascículos similares entre sí. Se consideraron como fibras similares aquellas con una distancia menor a 5 mm.

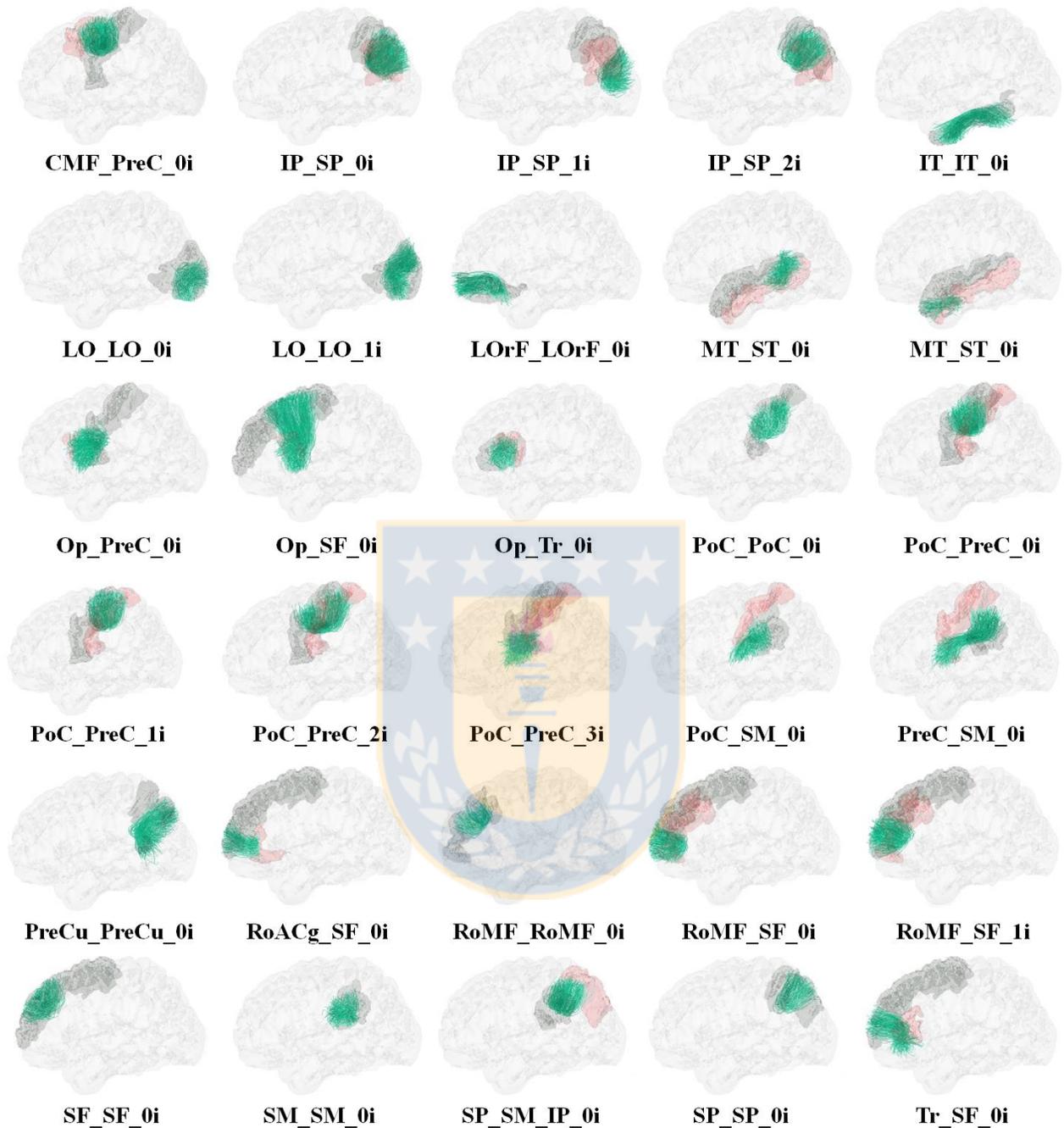
Los fascículos similares fueron fusionados y reflejados al hemisferio derecho obteniendo así fascículos iguales y simétricos para ambos hemisferios, asignándoles las mismas etiquetas. Estos fascículos permiten realizar estudios de lateralización.

Se encontraron 30 fascículos en común entre hemisferios, estos junto a sus etiquetas se muestran en la Fig. 4.24 y Fig. 4.25. Los fascículos encontrados sólo en uno de los hemisferios se pueden apreciar en la Fig. 4.26.

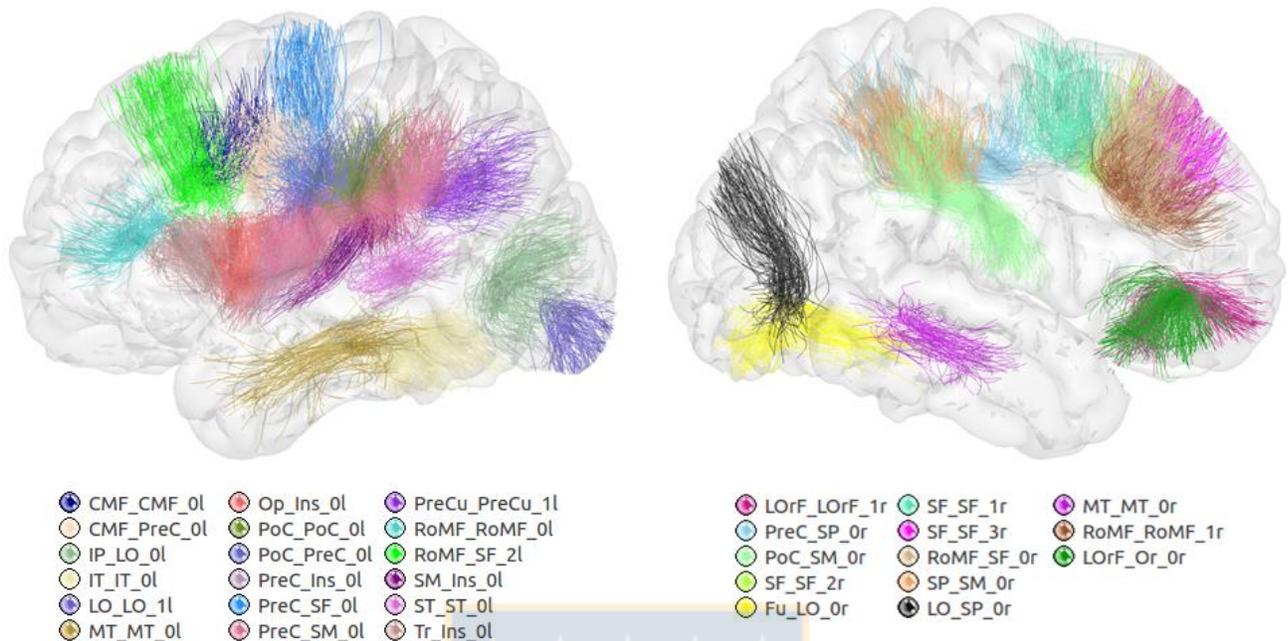


**Fig. 4.24 Fascículos homólogos, simétricos inter-hemisferio y sus etiquetas, en vista lateral, superior, frontal y posterior.**

Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 4.25 Fascículos homólogos inter-hemisferio y sus etiquetas, vistos por separado.**  
Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 4.26 Fascículos del atlas encontrados sólo en uno de los hemisferios.**

Fuente: Elaboración propia.

Luego de la correspondencia inter-hemisferio, se obtuvo un atlas simetrizado compuesto por 30 fascículos simétricos para cada hemisferio. Además se posee el atlas previo a la correspondencia inter-hemisferio el cual está compuesto por 48 fascículos para el hemisferio izquierdo y 43 fascículos para el hemisferio derecho. Este último atlas no está simetrizado.

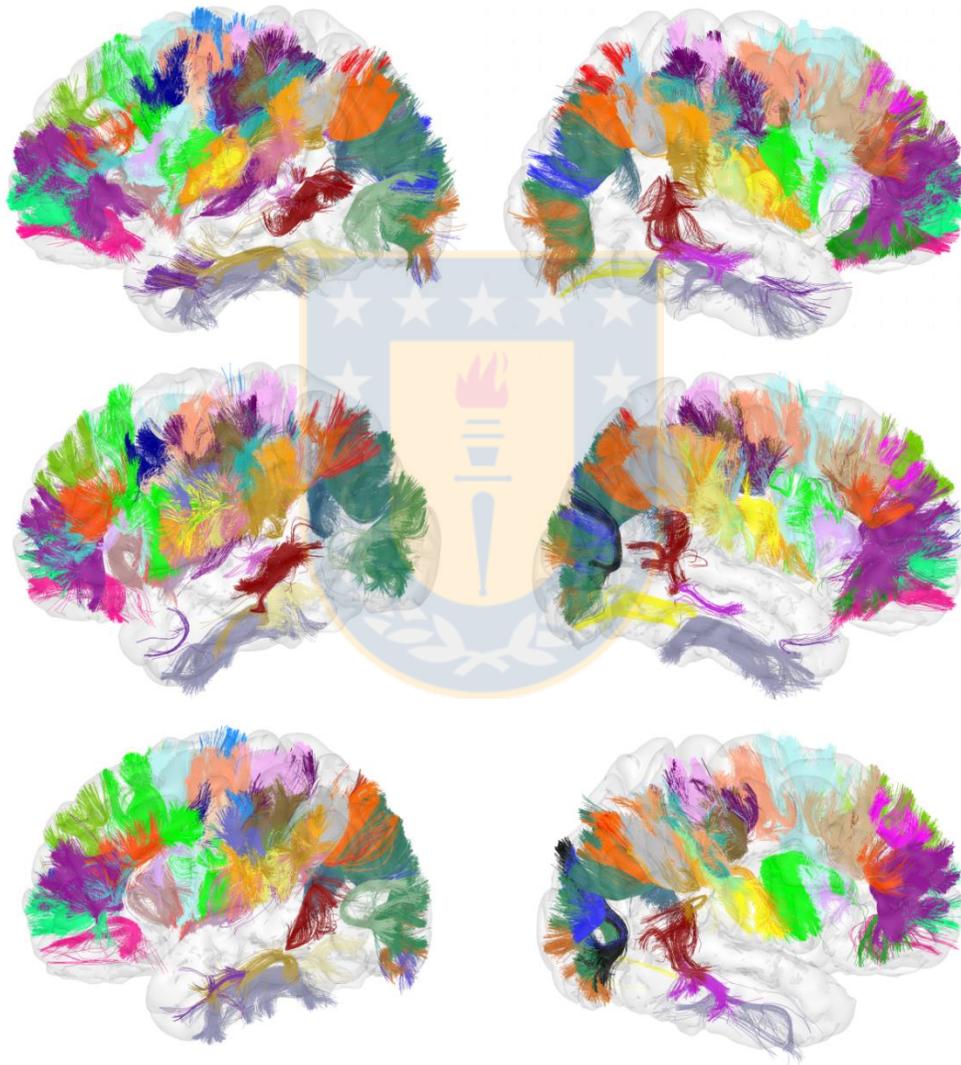
## 4.7. Segmentación Automática

Para evaluar la reproducibilidad de los fascículos del atlas se realizó una segmentación automática de 78 sujetos de otra base de datos, extrayendo para cada sujeto los fascículos de la SWM. Para la segmentación [67], se utilizó el atlas simetrizado más los fascículos del atlas no comunes entre hemisferios.

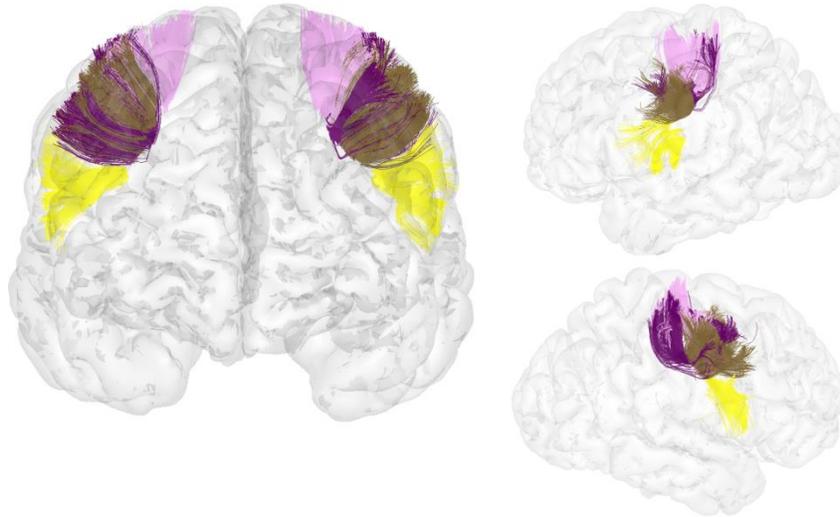
En una primera instancia se segmentó cada fascículo usando un umbral de 8 mm. Esta alternativa no fue la mejor para los fascículos más cortos, segmentándose fascículos muy irregulares. Por esta razón se optó por variar el umbral de segmentación entre 6 y 8 mm en función de la longitud promedio de cada fascículo del atlas. De esta forma, al ser más restrictiva la segmentación, los fascículos segmentados más cortos lograron tener una forma más regular. La Fig. 4.27 muestra los fascículos segmentados en 3 de los sujetos. En la Fig. 4.28 se puede apreciar los

fascículos que conectan las regiones precentral y postcentral, segmentados en ambos hemisferios de un sujeto.

Para analizar los resultados de segmentación se calculó para cada fascículo la cantidad de sujetos donde el fascículo fue correctamente segmentado. Los fascículos con menos de 10 fibras no fueron considerados. También se calculó la desviación estándar de la cantidad de fibras de cada fascículo en cada sujeto segmentado. El número de sujetos correctamente segmentados para cada fascículo se puede apreciar en la Tabla 4.7a y 4.7b.



**Fig. 4.27** Tres sujetos segmentados usando el atlas de la SWM creado.  
Fuente: Elaboración propia.



**Fig. 4.28 Fascículos que conectan las regiones precentral y postcentral, segmentados para ambos hemisferios en un sujeto.**

Fuente: Elaboración propia.

### *Índice de lateralidad*

Se calculó el índice de lateralidad de los 30 fascículos comunes entre hemisferios a partir del volumen de los fascículos segmentados [23]. En la Tabla 4.7a se muestran los índices de lateralidad promedio de cada fascículo calculados a partir de los índices de los fascículos en cada sujeto. Para evaluar si los fascículos poseían una diferencia significativa en cuanto a volumen, se utilizó la prueba t-student, para datos no pareados (o independientes), de dos colas y se consideró un nivel de significación de 0,05. Sólo 8 fascículos presentaron diferencias significativas, de los cuales 7 presentaron lateralidad derecha (IP\_SP\_1i, LO\_LO\_1i, Op\_Tr\_0i, PoC\_PoC\_0i, PoC\_PreC\_2i, PreC\_SM\_0i, y RoMF\_RoMF\_0i) y uno lateralidad izquierda (IP\_SP\_2i). En el resto de los fascículos no hay diferencias estadísticas en los volúmenes entre hemisferios.

**TABLA 4.7a Etiquetas de los fascículos comunes inter-hemisferio junto al número de sujetos donde el fascículo fue correctamente segmentado en cada hemisferio y el índice de lateralidad del volumen.**

Etiquetas	Num. sujetos L	Num. sujetos R	Índice de lateralidad	Diferencias significativas
CMF_PreC_0i	78	78	-0.018	
IP_SP_0i	78	78	-0.033	
IP_SP_1i	77	78	0.535	✓
IP_SP_2i	78	78	-0.155	✓
IT_IT_0i	78	77	0.047	
LO_LO_0i	77	78	0.371	
LO_LO_1i	77	78	0.371	✓
LORF_LORF_0i	78	76	-0.244	
MT_ST_0i	77	76	0.183	
MT_ST_1i	69	72	0.110	
Op_PreC_0i	78	78	0.050	
Op_SF_0i	78	78	0.096	
Op_Tr_0i	78	78	0.212	✓
PoC_PoC_0i	78	78	0.440	✓
PoC_PreC_0i	78	78	-0.059	
PoC_PreC_1i	78	78	0.080	
PoC_PreC_2i	78	78	0.297	✓
PoC_PreC_3i	78	76	0.075	
PoC_SM_0i	78	77	-0.052	
PreC_SM_0i	78	78	0.481	✓
PreCu_PreCu_0i	78	78	0.283	
RoACg_SF_0i	77	75	-0.097	
RoMF_RoMF_0i	78	77	0.294	✓
RoMF_SF_0i	78	78	-0.042	
RoMF_SF_1i	78	78	0.276	
SF_SF_0i	76	77	0.200	
SM_SM_0i	78	76	-0.001	
SP_SM_IP_0i	78	78	0.081	
SP_SP_0i	74	76	0.043	
Tr_SF_0i	78	77	-0.135	

Fuente: Elaboración propia.

**TABLA 4.7b Etiquetas de los fascículos no comunes inter-hemisferio junto al número de sujetos donde el fascículo fue correctamente segmentado.**

Etiquetas	Num. sujetos L	Num. sujetos R
CMF_CMF_0l	78	-
CMF_PreC_0l	78	-
IP_LO_0l	78	-
IT_IT_0l	73	-
LO_LO_1l	69	-
MT_MT_0l	75	-
Op_Ins_0l	77	-
PoC_PoC_0l	78	-
PoC_PreC_0l	78	-
PreC_Ins_0l	76	-
PreC_SF_0l	73	-
PreC_SM_0l	78	-
PreCu_PreCu_1l	78	-
RoMF_RoMF_0l	76	-
RoMF_SF_2l	70	-
SM_Ins_0l	74	-
ST_ST_0l	68	-
Tr_Ins_0l	78	-
Fu_LO_0r	-	77
LO_SP_0r	-	72
LORF_LORF_1r	-	74
LORF_Or_0r	-	77
MT_MT_0r	-	73
PoC_SM_0r	-	77
PreC_SP_0r	-	77
RoMF_RoMF_1r	-	76
RoMF_SF_0r	-	77
SF_SF_1r	-	74
SF_SF_2r	-	74
SF_SF_3r	-	76
SP_SM_0r	-	78

Fuente: Elaboración propia.

#### 4.8. Comparación con atlas LNAO-SWM79

Se realizó una comparación entre el atlas no simetrizado obtenido y el atlas LNAO-SWM79 [68], también compuesto por fibras de la materia blanca superficial. Este último está formado por 50 fascículos por hemisferio, con 35 fascículos en común entre hemisferios y fue construido usando información anatómica para la extracción de fibras y clustering de fibras.

Para comparar los fascículos de los distintos atlas, se calcularon aquellos fascículos con una distancia promedio menor a 15 mm, estos fascículos se muestran en la Tabla 4.8 (42 fascículos para el hemisferio izquierdo y 36 para el derecho). Luego, estos fueron clasificados según su porcentaje de intersección, donde se encontraron 23 fascículos con una intersección mayor al 50% en el

hemisferio izquierdo y 21 fascículos en el hemisferio derecho. Estos fascículos se consideraron como similares.

**TABLA 4.8 Fascículos similares entre atlas obtenido y atlas LNAO-SWM79, con una distancia promedio menor a 15 mm, junto con sus porcentajes de intersección.**

LH		RH	
Etiqueta	Intersección (%)	Etiqueta	Intersección (%)
CMF_CMF_0l	>50%	CMF_PreC_0i	>50%
CMF_PreC_0i	>50%	Fu_LO_0r	>50%
CMF_PreC_0l	>50%	IP_SP_0i	>50%
IP_LO_0l	>50%	IP_SP_1i	<20%
IP_SP_0i	>50%	IP_SP_2i	<20%
IP_SP_1i	<20%	LO_LO_1i	<20%
IP_SP_2i	>50%	LO_SP_0r	>50%
IT_IT_0l	<20%	LORF_LORF_0i	<20%
LO_LO_0i	<20%	LORF_LORF_1r	>50%
LO_LO_1i	<20%	LORF_Or_0r	<20%
LORF_LORF_0i	<20%	MT_MT_0r	<20%
MT_ST_0i	>50%	MT_ST_0i	>50%
MT_ST_1i	<20%	MT_ST_1i	<20%
Op_Ins_0l	>50%	Op_PreC_0i	>50%
Op_PreC_0i	>50%	Op_SF_0i	>50%
Op_SF_0i	>50%	Op_Tr_0i	>50%
Op_Tr_0i	<20%	PoC_PoC_0i	20% - 50%
PoC_PoC_0i	>50%	PoC_PreC_0i	<20%
PoC_PoC_0l	<20%	PoC_PreC_1i	>50%
PoC_PreC_0i	>50%	PoC_PreC_2i	>50%
PoC_PreC_0l	>50%	PoC_PreC_3i	>50%
PoC_PreC_1i	>50%	PoC_SM_0i	<20%
PoC_PreC_2i	20% - 50%	PoC_SM_0r	>50%
PoC_PreC_3i	<20%	PreC_SM_0i	>50%
PoC_SM_0i	>50%	PreC_SP_0r	>50%
PreC_Ins_0l	>50%	PreCu_PreCu_0i	<20%
PreC_SM_0i	>50%	RoACg_SF_0i	>50%
PreC_SM_0l	<20%	RoMF_SF_0i	>50%
PreCu_PreCu_0i	<20%	RoMF_SF_0r	>50%
PreCu_PreCu_1l	<20%	RoMF_SF_1i	<20%
RoACg_SF_0i	>50%	SF_SF_3r	20% - 50%
RoMF_RoMF_0l	<20%	SM_SM_0i	<20%
RoMF_SF_0i	>50%	SP_SM_0r	>50%
RoMF_SF_1i	<20%	SP_SM_IP_0i	>50%
RoMF_SF_2l	<20%	SP_SP_0i	20% - 50%
SM_Ins_0l	>50%	Tr_SF_0i	>50%
SM_SM_0i	<20%		
SP_SM_IP_0i	>50%		
SP_SP_0i	<20%		
ST_ST_0l	<20%		
Tr_Ins_0l	>50%		
Tr_SF_0i	>50%		

Fuente: Elaboración propia.

## Capítulo 5. Conclusiones

---

### 5.1. Sumario

En el presente trabajo se implementó un algoritmo de identificación de fibras de asociación cortas de la SWM basado en clustering jerárquico. La primera etapa corresponde a un clustering jerárquico inter-sujeto, aplicado a dos grupos de 37 sujetos. Los centroides de cada sujeto fueron filtrados para eliminar fibras de la materia blanca profunda, para así asegurar resultados correspondientes a la materia blanca superficial. Al realizar el clustering son seleccionados aquellos clústeres o fascículos de fibras representativos presentes en al menos el 75% de los sujetos. Posteriormente es realizada una etapa de etiquetación automática utilizando información anatómica de la corteza cerebral, con lo cual los fascículos son etiquetados de acuerdo a su conexión más probable. Este algoritmo fue aplicado a dos grupos de 37 sujetos en ambos hemisferios cerebrales. Fue probado sobre centroides alineados utilizando tanto un registro lineal como un registro no-lineal. Finalmente se realizó una evaluación en la que se compararon los resultados obtenidos entre distintos grupos, identificando los fascículos detectables entre distintos grupos de sujetos. Además se realizó una comparación entre fascículos de los distintos hemisferios. Con los fascículos más estables, se creó un atlas de la SWM el cual se utilizó para segmentar 78 nuevos sujetos de otra base de datos.

### 5.2. Discusión y Conclusiones

En el presente trabajo se presentó un algoritmo no supervisado para identificar las fibras de la SWM basado en clustering jerárquico inter-sujeto y una posterior etiquetación automática utilizando información anatómica. Este trabajo está orientado a obtener fascículos cortos con una alta reproducibilidad y detectables entre grupos de sujetos. Estos pueden representar así la conectividad de las fibras cortas de la SWM. El algoritmo no utiliza información anatómica en una primera etapa, usando todas las fibras cortas del cerebro completo para buscar los fascículos estables entre sujetos. Para identificar los fascículos reproducibles se aplicó el clustering a dos grupos de 37 sujetos para posteriormente verificar los fascículos presentes en ambos grupos. Uno de los objetivos de este trabajo es que el método sea totalmente automático, sin tener la necesidad de una etapa de etiquetación manual.

Durante el trabajo de tesis, se estudiaron diferentes métodos utilizados en trabajos anteriores, orientados a la segmentación de la WM, principalmente basados en clustering o posicionamiento de ROIs. Esto ha permitido describir parte de la WM, mayoritariamente, fibras de la DWM.

El estudio de las fibras cortas de la SWM es más complejo, debido a la falta de información en la literatura.

Existen patologías vinculadas a fascículos profundos descritos en la literatura. La segmentación de estos fascículos conocidos ha sido aplicada a casos clínicos, en los cuales se compara la integridad en los fascículos involucrados a través de índices derivados de las imágenes de dMRI. Al describir los fascículos cortos superficiales, se podrán aplicar procedimientos similares. Actualmente, al momento de medir integridad en la SWM, ésta se mide en regiones y no en fascículos específicos, lo que no permite realizar análisis localizados.

El presente trabajo está enfocado en la segmentación de la SWM. Una buena forma de dirigir los resultados hacia la SWM, fue la utilización de un atlas de la DWM con lo cual fue posible descartar de la base de datos un gran número de fibras correspondientes a fibras o porciones de fibras conocidas, además de un filtrado de fibras de acuerdo a su longitud. Esto permitió disminuir la cantidad de datos de entrada para el clustering, permitiendo su ejecución sobre una gran cantidad de sujetos y reduciendo el tiempo de ejecución.

Para encontrar fascículos con una alta estabilidad entre sujetos, al momento de realizar el clustering inter-sujeto se seleccionaron aquellos clústeres que presentaran centroides de al menos el 75% de los sujetos. Además la etapa de etiquetación permitió descartar otra cantidad de fascículos no reproducibles o con una conectividad poco clara.

Se probó la segmentación sobre centroides registrados con una normalización afín. Esta normalización alinea las imágenes T1 linealmente en el espacio de Talairach, y luego se aplica otra normalización lineal entre T2 y T1. Posteriormente se probó la segmentación en un registro no-lineal, donde las transformaciones fueron calculadas a partir de imágenes del tensor de difusión usando el software DTI-TK. Este registro, al estar basado en la dirección de la difusión de grandes tractos, como cuerpo calloso, y radiaciones talámicas, fue ideal para realizar el clústering de fibras, ya que esta vez la alineación se realizó a partir de T2 considerando características otorgadas por DTI. El algoritmo entregó mejores resultados para el caso del registro no lineal, obteniendo una mayor cantidad de fascículos representativos, y fascículos más compactos compuestos de una mayor cantidad de fibras.

Al momento de la comparación de fascículos entre distintos grupos se utilizaron dos umbrales, esto debido a la diferencia de resultados entre los dos registros utilizados. El utilizar un umbral de distancia promedio entre fascículos pequeño (7 mm), asegura la obtención de fascículos muy similares. Al utilizar un umbral mayor (10 mm) se obtiene una mayor cantidad de fascículos, pero puede haber confusiones debido a que no se obtienen pares resultantes con correspondencia “uno a uno”, el umbral pasa a ser muy amplio resultando casos de un fascículo de un grupo encontrado similar a dos fascículos de otro grupo, donde estos dos fascículos tienen una diferencia (por lo cual fueron agrupados de forma separada en el clustering), pero tienen cada uno una leve similitud con su par del otro grupo. En el caso del registro lineal al utilizar el umbral de 7 mm, una cantidad mínima de fascículos son identificados, mientras que usando un umbral de 10 mm son encontrados entre 30 y 40 fascículos. Para el caso del registro no-lineal, utilizando un umbral de 10 mm son identificados muchos fascículos, una cantidad superior a 90 fascículos (cercana a la cantidad total de fascículos representativos), pero dándose casos de pares con correspondencia “uno a dos”. Sin embargo, utilizando el umbral de 7 mm se obtienen buenos resultados, identificándose alrededor de 50 fascículos similares. Por esta razón se seleccionaron como los fascículos más estables, aquellos encontrados con el registro no-lineal y comparados entre grupos utilizando el umbral más restrictivo (7 mm).

Se realizó un análisis inter-hemisferio, usando un criterio de similitud entre fascículos del hemisferio izquierdo y derecho, encontrándose 30 fascículos en común.

Con fascículos más estables detectables entre grupos de sujetos, se creó un atlas de la materia blanca superficial. Con este atlas se aplicó una segmentación automática de 78 nuevos sujetos. Los sujetos fueron segmentados usando distancias entre 6 y 8 mm, lográndose buenos resultados. Al segmentar previamente, todos los fascículos con 8 mm, algunos fascículos segmentados resultaron poco regulares en forma, debido a que en los fascículos más cortos, pequeñas variaciones en la distancia pueden ser muy significativas. Debido a esto se optó por reducir el umbral de distancia de segmentación en los fascículos más cortos.

Los fascículos obtenidos muestran una alta reproducibilidad. Al momento de aplicar el clustering jerárquico, este no fue limitado por alguna región específica, se aplicó en el cerebro completo en ambos hemisferios, permitiendo la detección de clústeres a lo largo de estos. El registro no lineal ayudó también a una mejor alineación entre las fibras de los distintos sujetos, con lo cual al momento de realizar el clustering se detectó una mayor cantidad de clústeres representativos y con una mayor cantidad de fibras en comparación al clustering aplicado sobre un registro lineal. Además

para corroborar que el atlas esté formado por fascículos reproducibles, el método se aplicó a dos grupos de 37 sujetos, para luego considerar aquellos fascículos detectables en grupos de sujetos independientes. Considerar también que 37 sujetos es una cantidad no menor en cuanto a este tipo de estudios, además para los clústeres representativos se consideraron clústeres presentes en al menos el 75% de los sujetos. Finalmente al momento de segmentar otra base de datos se tiene que los fascículos del atlas fueron correctamente segmentados en todos o en la mayoría de los sujetos, corroborando la reproducibilidad de los fascículos del atlas.

Al momento de comparar el atlas de la materia blanca superficial formado a partir de clustering jerárquico en todo el cerebro, con otro atlas de la materia blanca superficial [68] obtenido por un método híbrido (combinando parcelación cortical y clustering para identificar fascículos), se obtuvo una buena cantidad de fascículos similares (~46% de los fascículos con más del 50% de intersección), y una cantidad importante de nuevas conexiones, conectando dos partes de una misma región.

Se realizó un análisis de lateralidad en los fascículos comunes inter-hemisferio. Para esto se calculó el volumen de cada fascículo y posteriormente se calculó para cada par de fascículos homólogos, un índice de lateralidad. Los índices de lateralización resultaron en general con valores muy cercanos al 0, en muy pocos casos hubo una diferencia significativa entre los fascículos de los distintos hemisferios. Una mejora en el algoritmo de segmentación automática podría ayudar a este cálculo, pudiendo ser adaptado especialmente para las fibras de asociación cortas.

### **5.3. Trabajo Futuro**

Como trabajo futuro se propone complementar el análisis con una inspección de las conexiones de los surcos de la corteza cerebral. Una opción es desarrollar una aplicación que sea capaz de identificar los fascículos encontrados en nuevas bases de datos, lo cual sería de utilidad para estudios clínicos.

También queda pendiente evaluar la segmentación de otros sujetos. El algoritmo de segmentación automática puede ser mejorado. Una mejora en el algoritmo de segmentación ayudara también a obtener mejores resultados al momento de evaluar la lateralidad de los fascículos.

En cuanto al análisis de lateralidad, es necesario evaluar los resultados considerando también otros criterios como cantidad de fibras entre fascículos, además de volumen.

## 5.4. Presentación del Trabajo

Este trabajo y parte de él ha sido presentado y enviado a algunas conferencias. Se envió un paper a la *International Student Conference Chile/ 7th Biomedical Engineering Conference Universidad de Concepción* en Concepción, Chile, realizada el 3 y 4 de noviembre del 2014. En este documento se muestra un método de clasificación basado en un clustering intra-sujeto seguido de un clustering inter-sujeto a partir de nuevos centroides formados del clustering intra-sujeto, utilizando 5 sujetos.

- Título: **Clustering de fibras cerebrales cortas calculadas a partir de Resonancia Magnética de Difusión.**
- Autores: Claudio Román, Pamela Guevara, Delphine Duclap, Alice Lebois, Denis Le Bihan, Jean-François Mangin, Cyril Poupon.
- Instituciones:
  - Universidad de Concepción, Concepción, Chile
  - Neurospin, CEA, Gif-Sur-Yvette, France

Este trabajo fue aceptado y presentado oralmente durante la conferencia.

El segundo trabajo fue un paper para *CCPR 2014, VI Chilean Conference on Pattern Recognition* en Talca, Chile, realizada del 8 al 14 de noviembre del 2014. En este documento se muestra el método de clustering jerárquico inter-sujeto propuesto y la partición resultante de este, sobre una base de datos de 20 sujetos.

- Título: **Clustering of short association white matter fibers calculated from diffusion MRI.**
- Autores: Claudio Román, Pamela Guevara, Delphine Duclap, Alice Lebois, Denis Le Bihan, Jean-François Mangin, Cyril Poupon.
- Instituciones:
  - Universidad de Concepción, Concepción, Chile
  - Neurospin, CEA, Gif-Sur-Yvette, France

Este trabajo fue aceptado y presentado oralmente durante la conferencia.

El tercer trabajo fue un paper enviado a la conferencia *2015 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging* en Brooklyn, NY USA realizada desde el 16 al 19 de abril. En este documento se muestra el método de agrupación propuesto realizado en el trabajo de memoria de título, considerando la etiquetación automática de los fascículos obtenidos, utilizando 20 sujetos [61].

- Título: **Automatic clustering of short association white matter fibers from HARDI tractography datasets.**
- Autores: Claudio Román, Pamela Guevara, Miguel Guevara, Delphine Duclap, Alice Lebois, Cyril Poupon, Jean-François Mangin.
- Instituciones:
  - Universidad de Concepción, Concepción, Chile
  - Neurospin, CEA, Gif-Sur-Yvette, France

Este trabajo fue aceptado y fue presentado en una sesión de pósters.

Se envió un paper de una página a la conferencia *37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, en Milán, Italia realizada desde el 25 al 29 de agosto del 2015. En este trabajo se muestra un método simple de evaluación de resultados obtenidos de clustering de fibras. Se evaluaron los resultados del método de clustering aplicado a dos grupos de 20 sujetos, encontrando los fascículos en común.

- Título: **A Simple Reproducibility Evaluation Method of Short Association White Matter Fiber Clustering Results for HARDI Data.**
- Autores: Claudio Román, Miguel Guevara, Delphine Duclap, Alice Lebois, Cyril Poupon, Jean-François Mangin, Pamela Guevara.
- Instituciones:
  - Universidad de Concepción, Concepción, Chile
  - Neurospin, CEA, Gif-Sur-Yvette, France

Este trabajo fue aceptado y presentado en una sesión de pósters.

Se envió un paper a la conferencia *38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, en Orlando, Florida USA realizada desde el 16 al 20 de agosto del 2016. En este trabajo se muestra un método de identificación de fascículos de fibras de asociación cortas basado en clustering, aplicado a dos grupos de 37 sujetos, donde se identificaron aquellos fascículos más estables entre grupos de sujetos, formando un atlas con el cual se segmentaron nuevos sujetos .

- Título: **Short association bundle atlas based on inter-subject clustering from HARDI data.**
- Autores: Claudio Román, Miguel Guevara, Delphine Duclap, Alice Lebois, Cyril Poupon, Jean-François Mangin, Pamela Guevara.
- Instituciones:
  - Universidad de Concepción, Concepción, Chile
  - Neurospin, CEA, Gif-Sur-Yvette, France

Este trabajo fue aceptado y presentado oralmente.

### ***Paper ISI***

Se enviará un paper a la revista *Frontiers in Neuroinformatics*. El contenido de este paper corresponde al realizado durante el presente trabajo de tesis.

- Título: **Clustering of whole brain white matter short association bundles using HARDI data.**
- Autores: Claudio Román, Miguel Guevara, Ronald Valenzuela, Miguel Figueroa, Josselin Houenou, Delphine Duclap, Cyril Poupon, Jean-François Mangin, Pamela Guevara.
- Instituciones:
  - Universidad de Concepción, Concepción, Chile
  - Neurospin, CEA, Gif-Sur-Yvette, France

Este trabajo está en proceso de revisión final para su pronto envío.

## **Colaboraciones**

Se envió un trabajo a la *1st Latin American Brain Mapping Network (LABMAN) Meeting*, en São Paulo, Brasil realizada el 13 y 14 de marzo del 2015. En este trabajo se presenta un método de segmentación automática, utilizando un atlas de las conexiones del hemisferio izquierdo en las regiones fronto-parietal y la insula, creado a partir de 20 sujetos. Aquí se utilizó un clustering intra-sujeto para dividir los tractos de fibras que conectan dos ROIs en subgrupos y un clustering inter-sujeto para encontrar correspondencia entre fascículos de diferentes sujetos.

- Título: **Automatic segmentation of short association fibers using an atlas of the fronto-parietal and insula brain connections.**
- Autores: Miguel Guevara, Pamela Guevara, Daniel Seguel, Claudio Román, Delphine Duclap, Alice Lebois, Jean-François Mangin, Cyril Poupon.
- Instituciones:
  - Universidad de Concepción, Concepción, Chile
  - Neurospin, CEA, Gif-Sur-Yvette, France

Este trabajo fue aceptado y fue presentado en una sesión de pósters.

Se envió un paper a *37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, en Milan, Italia a realizar desde el 25 al 29 de agosto del 2015. En este trabajo se presenta un método de segmentación automática, utilizando un atlas de las regiones fronto-parietal creado a partir de 40 cerebros. Con este atlas se segmentaron otros 39 cerebros. Se utilizó un clustering intra-sujeto, seguido de un clustering inter-sujeto para la formación del atlas.

- Título: **Automatic Segmentation of Short Association Bundles Using a New Multi-Subject Atlas of the Left Hemisphere Fronto-Parietal Brain Connections.**
- Autores: Miguel Guevara, Daniel Seguel, Claudio Román, Delphine Duclap, Alice Lebois, Denis Le Bihan, Jean-François Mangin, Cyril Poupon, Pamela Guevara.
- Instituciones:
  - Universidad de Concepción, Concepción, Chile
  - Neurospin, CEA, Gif-Sur-Yvette, France

Este trabajo fue aceptado y fue presentado oralmente.

Se envió un paper a la *38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, en Orlando, Florida USA realizada desde el 16 al 20 de agosto del 2016. En este trabajo se presenta la creación de un atlas de fascículos de asociación cortos usando un enfoque híbrido. Utilizando una parcelación cortical para extraer fibras, seguido por clustering intra e inter-sujeto.

- Título: **Creation of a whole brain short association bundle atlas using a hybrid approach.**
- Autores: Miguel Guevara, Claudio Román, J. Houenou, Delphine Duclap, Cyril Poupon, Jean-François Mangin, Pamela Guevara.
- Instituciones:
  - Universidad de Concepción, Concepción, Chile
  - Neurospin, CEA, Gif-Sur-Yvette, France

Este trabajo fue aceptado y presentado en una sesión de pósters.

### *Paper ISI*

Por último se enviará un paper a la revista *NeuroImage*. El contenido de este paper comprende un análisis de reproducibilidad de los fascículos de la materia blanca superficial. Estos fascículos fueron obtenidos mediante técnicas de parcelación y clustering de fibras.

- Título: **Reproducibility of superficial white matter tracts using diffusion-weighted imaging tractography.**
- Autores: Miguel Guevara, Claudio Román, Josselin Houenou, Delphine Duclap, Cyril Poupon, Jean-François Mangin, Pamela Guevara.
- Instituciones:
  - Universidad de Concepción, Concepción, Chile
  - Neurospin, CEA, Gif-Sur-Yvette, France

Este trabajo se encuentra aceptado.

## Bibliografía

---

- [1] The NIH Human Connectome Project, <http://www.humanconnectomeproject.org>
- [2] The European CONNECT Project, <http://www.brain-connect.eu>
- [3] O. Sporns, G. Tononi, R. Kötter, “The human connectome: A structural description of the human brain”, *PLoS Comput Biol*, vol. 1, no. 4, pp. e42, 2005.
- [4] O. Sporns, “The human connectome: Origins and challenges”, *NeuroImage*, vol. 80, no. 4, pp. 53-61, 2013.
- [5] Julia M. Edgard, Ian R. Griffiths, *White Matter Structure: A Microscopist’s View, Diffusion MRI*, Second Edition, From Quantitative Measurement to In vivo Neuroanatomy, pp. 127-153, 2014.
- [6] D. Le Bihan, “Diffusion MRI: what water tells us about the brain”, *EMBO Molecular Medicine*, vol. 6, no. 5, pp. 556-73, 2014.
- [7] I. Nigel C. Lawes, T. R. Barrick, V. Murugam, N. Spierings, D. R. Evans, M. Song, and C. A. Clark, “Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection”, *NeuroImage*, vol. 39, no. 1, pp. 62-79, 2008.
- [8] 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, pp. 1854-1962, 2013.
- [9] B. Schmitt, A. Lebois, D. Duclap, P. Guevara, F. Poupon, D. Rivière, Y. Cointepas, D. LeBihan, J.-F. Mangin, and C. Poupon, “Connect/archi: an open database to infer atlases of the human brain connectivity”, *ESMRMB*, 2012.
- [10] D. Duclap, A. Lebois, B. Schmitt, O. Riff, P. Guevara, L. Marrakchi-Kacem, V. Brion, F. Poupon, J.-F. Mangin, and C. Poupon, “Connectomist-2.0: a novel diffusion analysis toolbox for brainvisa”, *ESMRMB*, 2012.
- [11] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, 4th Edition, 2000.
- [12] H. Johansen-Berg y T. E. Behrens, “Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to in-vivo Neuroanatomy”, *Academic press*, 2009.
- [13] B. J. Jellison, A. S. Field, J. Medow, M. Lazar, M. S. Salamat, and A. L. Alexander, “Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns”, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 25, no. 3, pp. 356-369, 2004.
- [14] A. Fick, “On liquid diffusion”, *Philos. Mag. J. Sci.*, vol. 10, pp. 31-39, 1855.
- [15] P. J. Basser, C. Pierpaoli, “Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images”, *NMR Biomed*, vol. 8, no. (7-8), 333-344, 1995.

- [16] C. Beaulieu, “The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review”, *NMR Biomed*, vol. 15, pp. 435-455, 2002.
- [17] P. Guevara, “Inference of a human brain fiber bundle atlas from high angular resolution diffusion imaging”, PhD Thesis, University of Paris-Sud, Graduate School of Sciences and Information Technologies, Telecommunications and Systems, 2011.
- [18] D. S. Tuch, T. G. Reese, M. R. Wiegell, N. Makris y J. W. Belliveau, “High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity”, *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 48, n° 4, pp. 577-582, 2002.
- [19] D. S. Tuch, “Q-ball imaging”, *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 52, n° 6, pp. 1358- 1372, 2004.
- [20] M. Descoteaux, “High Angular Resolution Diffusion MRI: From Local Estimation to Segmentation and Tractography”. Ph.D. thesis, Universite de Nice - Sophia Antipoli, 2008.
- [21] M. Catani, D.K. Jones, D. H. ffytche, “Perisylvian language networks of the human brain”, *Ann Neurol*, vol. 57, no. 1, pp. 8-16, 2005.
- [22] Y. Zhang, J. Zhang, K. Oishi, A. V. Faria, H. Jiang, Xin Li, K. Akhter, P. Rosa-Neto, G. Bruce Pike, A. Evans, A.W. Toga, R. Woods, J. C. Mazziotta, M. I. Miller, P. C.M. van Zijl, S. Mori, “Atlas-guided tract reconstruction for automated and comprehensive examination of the white matter anatomy” *NeuroImage*, vol. 52, no. 4, pp. 1289–1301, 2010.
- [23] E. Pardo, P. Guevara, D. Duclap, J. Houenou, A. Lebois, B. Schmitt, D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon, “Study of the variability of short association bundles on a HARDI database,” *IEEE EMBS*, 2013.
- [24] M. Catani, F. Dellacqua, F. Vergani, F. Malik, H. Hodge, P. Roy, R. Valabregue, M. Thiebaut de Schotten, “Short frontal lobe connections of the human brain”. *Cortex*, vol. 48, no. 2, pp. 273–291, 2012.
- [25] F. Vergani, L. Lacerda, J. Martino, J. Attems, C. Morris, P. Mitchell, M. Thiebaut de Schotten, F. DellAcqua, “White matter connections of the supplementary motor area in humans”, *JNNP*, vol. 85, no. 12, pp. 1377-1385, 2014.
- [26] E. Magro, T. Moreau, R. Seizeur, B. Gibaud, X. Morandi, “Characterization of short white matter fiber bundles in the central area from diffusion tensor MRI”, *Neuroradiology*, vol. 54, no. 11, pp. 1275–1285, 2012.
- [27] T. Zhang, H. Chen, L. Guo, K. Li, L. Li, S. Zhang, D. Shen, X. Hu, T. Liu, “Characterization of U-shape streamline fibers: Methods and applications”. *Medical Image Analysis*, vol. 18, no. 5, pp. 795–807, 2014.
- [28] S. Sarrazin, C. Poupon, J. Linke, M. Wessa, M. Phillips, M. Delavest, A. Versace, J. Almeida, P. Guevara, D. Duclap, E. Duchesnay, J.-F. Mangin, K. Le Dudal, C. Daban, N. Hamdani, M.-A. D’Albis, M. Leboyer, J. Houenou, “A Multicenter Tractography Study of Deep White Matter Tracts in Bipolar I Disorder”. *JAMA Psychiatry*, vol. 71, no. 4, pp. 388-396, 2014.

- [29] T. J. Whitford, S. W. Lee, J. S. Oh, R. de Luis-Garcia, P. Savadjiev, J. L. Alvarado, C.-F. Westin, M. Niznikiewicz, P. G. Nestor, R. W. McCarley, M. Kubicki, M. E. Shenton, “Localized abnormalities in the cingulum bundle in patients with schizophrenia: A Diffusion Tensor tractography study”. *NeuroImage: Clinical*, vol. 5, pp. 93-99, 2014.
- [30] M. Kubicki, C.-F. Westin, P. G. Nestor, C. G. Wible, M. Frumin, S. E. Maier, R. Kikinis, F. A. Jolesz, R. W. McCarley, M. E. Shenton, “Cingulate Fasciculus Integrity Disruption in Schizophrenia: A Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging Study”. *Biol Psychiatry*, vol. 54, no. 11, pp. 1171-1180, 2003.
- [31] A. Niida, R. Niida, K. Kuniyoshi, M. Motomura, A. Uechi, “Usefulness of visual evaluation of the anterior thalamic radiation by diffusion tensor tractography for differentiating between Alzheimer’s disease and elderly major depressive disorder patients”. *Int J Gen Med*, vol. 6, pp. 189-200, 2013.
- [32] J. P. Owen, E. J. Marco, S. Desai, E. Fourie, J. Harris, S. S. Hill, A. B. Arnett, P. Mukherjee, “Abnormal white matter microstructure in children with sensory processing disorders”, *NeuroImage: Clinical*, vol. 2, pp. 844-853, 2013.
- [33] M. H. Aarabi, A. Kamalian, B. Mohajer, M. S. Shandiz, E. Eqlimi, A. Shojaei, H. Safabakhsh, “A statistical approach in human brain connectome of Parkinson Disease in elderly people using Network Based Statistics”, *IEEE EMBC*, 2015.
- [34] S. M. Smith, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. E. Nichols, C. E. Mackay, K. E. Watkins, O. Ciccarelli, M. Z. Cader, P. M. Matthews, T. E. Behrens, “Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data”, *NeuroImage*, vol. 31, no. 4, pp. 1487–1505, 2006.
- [35] S. Sunaert, “Presurgical planning for tumor resectioning”, *J Magn Reson Imaging*, vol. 23, no. 6, pp. 887-905, 2006.
- [36] M. Dümpelmann, D. Cosandier-Rimélé, G. Ramantani, A. Schulze-Bonhage, “A novel approach for multiscale source analysis and modeling of epileptic spikes”, *IEEE EMBC*, 2015.
- [37] D. K. Shukla, B. Keehna, D. M. Smylie, R.-A. Müller, “Microstructural abnormalities of short-distance white matter tracts in autism spectrum disorder”, *Neuropsychologia*, vol. 49, no. 5, pp. 1378-1382, 2011.
- [38] E. Fornari, P. Maeder, R. Meuli, J. Ghikac, M. G. Knyazeva, “Demyelination of superficial white matter in early Alzheimer’s disease: a magnetization transfer imaging study”, *Neurobiol Aging*, vol. 33, no. 2, pp. 428.e7–e19, 2012.
- [39] M. Miyagawa, M. Maeda, M. Umino, K. Kagawa, K. Nakamichi, H. Sakuma, H. Tomimoto, “Low signal intensity in U-fiber identified by susceptibility-weighted imaging in two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy”, *J Neurol Sci*, vol. 344, no. 1-2, pp. 198-202, 2014.

- [40] A. Nazeri, M. M. Chakravarty, T. K. Rajji, D. Felsky, D. J. Rotenberg, M. Mason, L. N. Xu, N. J. Lobaugh, B. H. Mulsant, A. N. Voineskos, “Superficial white matter as a novel substrate of age-related cognitive decline”, *Neurobiol Aging*, vol. 36, no. 6, pp. 2094-2106, 2015.
- [41] J. Talairach , P. Tournoux, *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme Medical Publishers, Inc., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1988.
- [42] BrainVISA Anatomist, <http://brainvisa.info/web/index.html>
- [43] H. Zhang, P. A. Yushkevich, D. C. Alexander, J. C. Gee, “Deformable registration of diffusion tensor MR images with explicit orientation optimization”, *Med Image Anal*, vol. 10, no. 5, pp. 764-785, 2006.
- [44] G. Auzias, J. Glaunès, O. Colliot, M. Perrot, J.-F. Mangin, A. Trouvè, S. Baillet, “DISCO: a Coherent Diffeomorphic Framework for Brain Registration Under Exhaustive Sulcal Constraints”, *MICCAI*, vol. 12, pp. 730-738, 2009.
- [45] Z. Ding, J. Gore, A. Anderson, “Classification and Quantification of Neuronal Fiber Pathways Using Diffusion Tensor MRI”. *Magn Reson Med*, vol. 49, no. 4, pp. 716-721, 2003.
- [46] A. K. Jain, *Data clustering: 50 years beyond K-means*. Pattern Recognition Letters, vol. 31, no. 8, pp. 651-666, 2010.
- [47] O'Donnell, L. J. and C.-F. Westin, “White Matter Tract Clustering and Correspondence in Populations”. *MICCAI 2005, LNCS*, pp.140-147, 2005.
- [48] P. Guevara, D. Duclap, C. Poupon, L.Marrakchi-Kacem, P. Fillard, D. Le Bihan, M. Leboyer, J. Houenou, and J.-F. Mangin, “Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas”, *NeuroImage*, vol. 61, no. 4, pp. 1083–1099, 2012.
- [49] E. Garyfallidis, M. Brett, M. Morgado Correia, G. B.Williams, I. Nimmo-Smith, “QuickBundles, a method for tractography simplification”, *Frontiers in Neuroscience*, vol. 6, no. 175, 2012.
- [50] E. Olivetti, T. Bao Nguyen, E. Garyfallidis, N. Agarwal, P. Avesani, “Fast Clustering for Interactive Tractography Segmentation”, *IEEE PRNI*, 2013.
- [51] A. Chekir, M. Descoteaux, E. Garyfallidis, M.-A. Cotè, F. Oulebsir Boumghar, “A Hybrid Approach for Optimal Automatic Segmentation of White Matter Tracts in HARDI”, *IEEE IECBES*, 2014.
- [52] Y. Jin, Y. Shi, L. Zhan, B. A. Gutman, G. I. de Zubicaray, K. L. Mahon, M. J. Wright, A. W.Toga, P. M. Thompson, “Automatic clustering of whitematter fibers in brain diffusion MRI with an application to genetics”, *NeuroImage*, vol. 100, pp. 75-90, 2014.
- [53] L. Boubchir, F. Rousseau, “Unsupervised white matter fiber tracts clustering methodology with application on brain MRI data”, *IEEE ICIP*, 2014.

- [54] A. Demir, H. E. Cetingul, “Sequential Hierarchical Agglomerative Clustering of White Matter Fiber Pathways”, *IEEE TBME*, 2015.
- [55] X. Yao, Y. Wang, S. Zhuang, “A robust fiber clustering method for tract refinement”, *Optik - International Journal for Light and Electron Optics*, vol. 126, no. 19, pp. 2070-2073, 2015.
- [56] X. Yao, T. Xia, Z. Li, X. Xu, P. He, S. Zhuang, “Analysis of fiber similarity metric for fiber tract clustering in white matter of human brain”, *IEEE ICSAI*, 2014.
- [57] B. Moberts, A. Vilanova,†J. J. van Wijk, “Evaluation of Fiber Clustering Methods for Diffusion Tensor Imaging”, *IEEE Visualization*, 2005.
- [58] Y. Jin, Y. Shi, N. Jahanshad, I. Aganj, G. Sapiro, A. W. Toga, P. M. Thompson, “3D Elastic registration improves HARDI-Derived fiber alignment and automated tract clustering”, *IEEE ISBI*, 2011.
- [59] L. J. O'Donnell, A. J. Golby, C. F. Westin, “Fiber clustering versus the parcellation-based connectome”, *NeuroImage*, vol. 80, pp. 283-289, 2013.
- [60] M. Descoteaux, E. Angelino, S. Fitzgibbons, R. Deriche, “Regularized, fast, and robust analytical q-ball imaging”, *Magn Reson Med*, vol. 58, no. 3, pp. 497–510, 2007.
- [61] P. Guevara, D. Duclap, L. Marrakchi-kacem, D. Rivière, Y. Cointepas, C. Poupon y J.-F. Mangin, “Accurate tractography propagation mask using T1-weighted data rather than FA”, *ISM RM*, 2011.
- [62] P. Guevara, C. Poupon, D. Rivière, Y. Cointepas, M. Descoteaux, B. Thirion, J.-F. Mangin, “Robust clustering of massive tractography datasets”, *NeuroImage*, vol. 54, no. 3, pp. 1975-1993, 2011.
- [63] C. Román, P. Guevara, M. Guevara, D. Duclap, A. Lebois, C. Poupon y J.-F. Mangin, “Automatic clustering of short association white matter fibers from HARDI tractography datasets”, *IEEE ISBI*, 2015.
- [64] FreeSurfer Software Suite, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
- [65] R. S. Desikan, F. Sgonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, and others, “An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest”, *NeuroImage*, vol. 31, no. 3, pp. 968–980, 2006.
- [66] DTI-TK Diffusion Tensor Imaging ToolKit, <http://dti-tk.sourceforge.net/>
- [67] N. Labra, M. Figueroa, P. Guevara, D. Duclap, J. Houenou, C. Poupon, J.-F. Mangin, “Interactive segmentation of white-matter fibers using a multi-subject atlas”, *IEEE EMBC*, 2014.

- [68] M. Guevara, C. Román, J. Houenou, D. Duclap, C. Poupon, J.-F. Mangin, P. Guevara, “Reproducibility of superficial white matter tracts using diffusion-weighted imaging tractography,” *NeuroImage*, 2016.

