

**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN**

**FACULTAD DE INGENIERÍA**

**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA**



Profesor Patrocinante:

**Dra. Pamela Guevara Alvez**

Informe de Memoria de Título  
para optar al título de:

**Ingeniero Civil Biomédico**

**Algoritmo de segmentación automática  
de las fibras cerebrales cortas de la  
región fronto-parietal y la ínsula**

Universidad de Concepción  
Facultad de Ingeniería  
Departamento de Ingeniería Eléctrica

Profesor Patrocinante:  
Dra. Pamela Guevara Alvez

# ALGORITMO DE SEGMENTACIÓN AUTOMÁTICA DE LAS FIBRAS CEREBRALES CORTAS DE LA REGIÓN FRONTO-PARIETAL Y LA ÍNSULA

Miguel Enrique Guevara Olivares

Informe de Memoria de Título  
para optar al Título de

Ingeniero Civil Biomédico

14 de enero de 2015

## Resumen

La clasificación de fibras de materia blanca cerebral es fundamental para entender como está conectado el cerebro. Este es uno de los órganos más complejos y, por lo tanto, más difícil de estudiar. En especial, el estudio de las fibras de asociación cortas es un área reciente dentro de la investigación de la conectividad cerebral, por lo que éstas han sido escasamente descritas.

Este trabajo busca desarrollar un algoritmo para estudiar la conectividad del cerebro entre distintos pares de regiones del hemisferio izquierdo del cerebro. Este tiene que ser capaz de segmentar de manera automática las fibras de asociación cortas del cerebro, a partir de datos de tractografía pre-clusterizados y utilizando parcelaciones de la superficie cortical.

De manera general el trabajo constó de procesamientos manuales y automáticos. Los manuales involucraron el análisis de los resultados generados automáticamente, buscando un refinamiento de estos. Un poco más específicamente, el trabajo incluyó primero la generación de un modelo de las fibras cortas de asociación. Para esto se utilizaron los datos de tractografía de 20 sujetos de una base de datos de imágenes de difusión de alta resolución angular. Estos datos fueron segmentados y clusterizados para la generación del modelo. Segundo, este modelo fue utilizado para generar un atlas y a partir de éste, segmentar de manera automática 20 nuevos sujetos de la base de datos. Además, se realizaron cálculos de estadísticas con respecto a la cantidad de sujetos en los cuales estaban presentes los fascículos de fibras, la cantidad de fibras promedio y el largo que éstas presentan, etc.

En el modelo se obtuvieron 45 fascículos de fibras. Y en base a la reproductibilidad (cantidad de sujetos en los cuales se encuentra presente un fascículo), la desviación estándar relativa de la cantidad de fibras y una inspección manual, se calificaron 15 de estos como los más estables. En cuanto a los resultados de la aplicación del atlas, se obtuvieron 28 fascículos para los cuales la reproductibilidad es de 20 y de estos, 14 corresponden a los que habían sido calificados como los más estables. Entre estos resultados destacaron las conexiones de la ínsula con circunvoluciones adyacentes, por ser poco descritas en la literatura. Estas demostraron tener una alta reproductibilidad de 19/20 y 20/20 junto con una baja desviación estándar relativa del número de fibras que las componen. También destacan, por ejemplo, las conexiones de la región superior frontal con el área de broca ya que estas si han sido descritas con mayor detalle en la literatura, y en el trabajo desarrollado se obtuvieron resultados con

reproductibilidad 20/20.

El trabajo realizado permite facilitar el estudio de conexiones específicas, lo que podría ayudar en el diagnóstico de patologías. La ventaja que tiene el desarrollo de un método de segmentación automático, es que puede ser aplicado fácilmente a nuevos sujetos.





*Si puedes soñarlo, puedes lograrlo.*

Walt Disney.

## Agradecimientos

Agradezco a cada uno de quienes me han apoyado en el camino a esta instancia:

A mis padres Víctor y Viviana, porque hace 23 años decidieron iniciar conmigo una familia y desde entonces nunca han dejado mi lado, y es a quienes debo el haber llegado hasta aquí.

A mis abuelos Guillermo, Tere y Willy por criar a las excelentes personas que tengo como padres y ayudarlos en mi crianza. En especial a Soni, por el apoyo y todas las sabias palabras que siempre ha sabido entregarme.

A mis hermanos Paulina y Esteban, por la compañía y todos los felices momentos de nuestra niñez.

A mis tíos, tías, primos y primas por estar presente con su apoyo incondicional.

A mi perro Samy, por alegrarme todas las tardes en que corrió a recibirme al llegar de la universidad, y enseñarme que los milagros existen.

A mis amigos Jaime, Wladimir, Jhordan, Diego, Edson, Alejandra, Javier, Ricardo, Valeria, Jorge y María José. A quienes he conocido durante las distintas etapas de mi formación y, que de una u otra forma, han aportado y sido parte de esta.

A mi profesora guía Pamela, por haberme ayudado no sólo en lo académico, sino también por sus consejos de amiga.

A Don Alejandro, por toda su ayuda.

To Melissa for helping me improve my english and being a good friend in the distance.

# Índice General

<b>Resumen</b>	<b>II</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>IV</b>
<b>Índice de Figuras</b>	<b>IX</b>
<b>Índice de Tablas</b>	<b>X</b>
<b>Nomenclatura</b>	<b>XI</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Introducción general . . . . .	1
1.2. Objetivos . . . . .	2
1.2.1. Objetivos generales . . . . .	2
1.2.2. Objetivos específicos . . . . .	2
1.3. Alcances y limitaciones . . . . .	3
1.4. Organización del informe . . . . .	3
<b>2. Marco teórico y estado del arte</b>	<b>5</b>
2.1. Anatomía . . . . .	5
2.1.1. Anatomía general del cerebro humano . . . . .	5
2.1.2. Tejido nervioso . . . . .	6
2.1.3. Organización de la materia gris y materia blanca . . . . .	7
2.2. Difusión, MRI y Tractografía . . . . .	9
2.2.1. Bases de la difusión . . . . .	9
2.2.2. Fundamentos de las imágenes de resonancia magnética . . . . .	9
2.2.3. Imágenes de resonancia magnética de difusión . . . . .	11
2.2.4. Modelos de difusión . . . . .	12
2.2.5. Tractografía . . . . .	13
2.3. Estado del arte del estudio de fibras de la SWM . . . . .	17
2.3.1. Métodos basados en ROI . . . . .	17
2.3.2. Métodos basados en ROIs y validación con disección post mortem . . . . .	19
2.3.3. Métodos utilizando clustering . . . . .	24
2.4. Aplicaciones de la dMRI y tractografía . . . . .	28

<b>3. Alcances del estudio y recursos utilizados</b>	<b>34</b>
3.1. Alcances . . . . .	34
3.2. Base de datos ARCHI . . . . .	34
3.3. Softwares . . . . .	36
3.3.1. BrainVISA/Connectomist y Anatomist . . . . .	36
3.3.2. FreeSurfer . . . . .	37
3.4. Fundamentos de los algoritmos de segmentación y clasificación . . . . .	40
<b>4. Obtención del modelo de fibras de SWM</b>	<b>44</b>
4.1. Parcelación de la corteza cerebral . . . . .	44
4.2. Segmentación de fibras de SWM a partir de ROIs . . . . .	47
4.3. Subdivisión de fibras segmentadas . . . . .	48
4.3.1. Clustering intra-sujeto . . . . .	49
4.3.2. Clustering inter-sujeto . . . . .	54
<b>5. Generación y aplicación del atlas</b>	<b>60</b>
5.1. Creación del atlas de fibras de asociación cortas . . . . .	60
5.2. Segmentación de fibras utilizando el atlas de fibras de asociación cortas . . . . .	63
<b>6. Discusión de resultados y conclusiones</b>	<b>69</b>
6.1. Discusión y conclusiones . . . . .	69
6.2. Trabajos futuros . . . . .	71
<b>A. Imágenes de fascículos resultantes de la segmentación automática utilizando el atlas</b>	<b>77</b>
<b>B. Publicaciones del autor derivadas de este trabajo</b>	<b>81</b>
B.1. Papers de conferencias . . . . .	81
B.1.1. Aceptados . . . . .	81
B.1.2. Enviados . . . . .	81



# Índice de Figuras

2.1. Regiones del cerebro en base a circunvoluciones y surcos . . . . .	6
2.2. Áreas motora y sensitiva del cerebro. . . . .	6
2.3. Diagrama de los principales fascículos de asociación del cerebro. . . . .	8
2.4. Proceso de selección de cortes en las MRI . . . . .	11
2.5. Modelo de la difusión cuando esta es isotrópica o anisotrópica, y representación mediante elipsoides 3D junto con las matrices de DTI. . . . .	12
2.6. Esquema de adquisiciones de dMRI para la obtención de datos HARDI . . . . .	14
2.7. Reconstrucción de la ODF para un vóxel desde la señal de difusión utilizando FRT . . . . .	14
2.8. Ejemplo de algoritmos de tractografía streamline determinística . . . . .	16
2.9. Esquemas y resultados de una tractografía determinística y probabilística a partir de DTI . . . . .	16
2.10. Parcelación de SWM en nueve grandes hojas. . . . .	18
2.11. Fibras de asociación cortas reconstruidas por método automático de plantilla con ROI. . . . .	19
2.12. Ejemplo de posicionamiento de ROIs esféricos usado para diseccionar tractos frontales. . . . .	20
2.13. ROI utilizadas en la segmentación de fibras en U que conectan las circunvoluciones PrC y PoC, y las fibras resultantes. . . . .	21
2.14. Fibras de asociación cortas que conectan distintas circunvoluciones de la región fronto-parietal . . . . .	22
2.15. Fibras de asociación cortas que conectan el SMA con otras zonas de la región fronto-parietal. . . . .	23
2.16. Parcelas de la circunvolución PrC y fibras de asociación cortas obtenidas de esta segmentación . . . . .	24
2.17. Fibras de asociación cortas fronto-insulares. . . . .	25
2.18. Atlas de fascículos de fibras de asociación cortas de la región fronto-parietal e insular . . . . .	26
2.19. Atlas de fascículos de fibras de asociación cortas . . . . .	27

2.20. Sub-conexiones del fascículo del cíngulo. . . . .	30
2.21. Regiones de interés usadas para la tractografía. . . . .	32
3.1. Estructura del archivo de fibras. . . . .	36
3.2. Esquema de la obtención de la base de datos . . . . .	37
3.3. Esquema procesamientos realizados por <i>FreeSurfer</i> . . . . .	39
3.4. Proceso de parcelación de la corteza cerebral en base a las circunvoluciones. . . . .	40
3.5. Circunvoluciones presentes en el atlas <i>Desikan-Killiany</i> . . . . .	40
3.6. Mallado de la corteza inflado mostrando los mapas de error promedio en la distancia. . . . .	41
3.7. Esquema de un dendograma obtenido de un clustering jerárquico. . . . .	42
3.8. Tipos de distancias utilizadas para clustering jerárquico. . . . .	43
4.1. Visualización de parcelación cerebral utilizando FreeView. . . . .	45
4.2. Formato del archivo de etiquetas del mallado de la corteza cerebral. . . . .	46
4.3. Mallados de las ROIs generados con BrainVISA . . . . .	46
4.4. Esquema segmentación a partir de índices de fibras. . . . .	48
4.5. Ejemplo de segmentación de centroides y fascículos de fibras para dos ROIs. . . . .	48
4.6. Diagrama de procesamientos realizados para la segmentación de SWM. . . . .	49
4.7. Diagrama de procesamientos realizados para la obtención de sub-fascículos. . . . .	50
4.8. Modelo de conexiones de fascículos de SWM obtenido uniendo ROIs. . . . .	51
4.9. Ejemplo de fascículos para un sujeto según el modelo de unión de ROIs. . . . .	52
4.10. Diagrama de procesamientos para la obtención de la correspondencia de sub-fascículos. . . . .	55
4.11. Ejemplo para un sujeto de salidas generadas. . . . .	56
4.12. Ejemplos de los sub-fascículos finales obtenidos en la generación del modelo. . . . .	59
5.1. Nombres asignados a cada sub-fascículo del modelo. . . . .	61
5.2. Ejemplo de obtención de centroides del modelo en un solo fascículo. . . . .	63
5.3. Centroides de cada fascículo del atlas de materia blanca superficial. . . . .	63
5.4. Resultados de la segmentación de fibras utilizando el atlas. . . . .	65
5.5. Fascículos calificados como los más estables resultantes de la segmentación. . . . .	67
5.6. Fascículos calificados como los más estables resultantes de la segmentación (continuación). . . . .	68

A.1. Fascículos resultantes de la segmentación. . . . .	77
A.2. Fascículos resultantes de la segmentación (continuación). . . . .	78
A.3. Fascículos resultantes de la segmentación (continuación). . . . .	79
A.4. Fascículos resultantes de la segmentación (continuación). . . . .	80



# Índice de Tablas

- 2.1. Abreviaciones para las grandes circunvoluciones de la corteza cerebral . . . . . 7
- 4.1. Número de clústers intra-sujeto para cada par de ROIs. . . . . 53
- 4.2. Sub-fascículos para cada conexión entre par de ROIs obtenidos para el modelo de SWM. 58
- 5.1. Fascículos de centroides que conforman el atlas de SWM de la región fronto-parietal e insular. . . . . 62
- 5.2. Resultados de la segmentación automática de fascículos utilizando el atlas. . . . . 66



## Nomenclatura

<b>WM</b>	Materia blanca, <i>White matter</i>
<b>SWM</b>	Materia blanca superficial, <i>Superficial white matter</i>
<b>DWM</b>	Materia blanca profunda, <i>Deep white matter</i>
<b>GM</b>	Materia gris, <i>Gray matter</i>
<b>MRI</b>	Imágenes de resonancia magnética, <i>Magnetic resonance imaging</i>
<b>dMRI</b>	Resonancia magnética de difusión, <i>Diffusion magnetic resonance imaging</i>
<b>DW</b>	Difusión ponderada, <i>Diffusion weighted</i>
<b>ROI</b>	Región de interés, <i>Region of interest</i>
<b>SMA</b>	Área motora suplementaria, <i>Supplementary motor area</i>
<b>DTI</b>	Imagen de tensor de difusión, <i>Diffusion tensor imaging</i>
<b>MD</b>	Difusividad media, <i>Mean diffusivity</i>
<b>FA</b>	Anisotropía fraccional, <i>Fractional anisotropy</i>
<b>ADC</b>	Coefficiente de difusión aparente, <i>Apparent diffusion coefficient</i>
<b>HARDI</b>	Imágenes de difusión de alta resolución angular, <i>High angular resolution diffusion imaging</i>
<b>QBI</b>	Imágenes por q-ball, <i>Q-ball imaging</i>
<b>PDF</b>	Función de densidad de probabilidad, <i>Probability density function</i>
<b>FRT</b>	Funk-Radon transform
<b>ODF</b>	Función de distribución de orientación, <i>Orientation distribution function</i>
<b>3D</b>	Tridimensional
<b>FM</b>	Cantidad promedio de fibras, <i>Fiber mean</i>
<b>RSD</b>	Desviación estandar relativa, <i>Relative standard deviation</i>
<b>SR</b>	Calificación de estabilidad, <i>Stability rate</i>

# Capítulo 1. Introducción

---

## 1.1. Introducción general

El cerebro es uno de los órganos más complejos del cuerpo humano y es probablemente del que menos información se tiene. El interés por éste se remonta a la antigüedad, aunque el conocimiento de la anatomía de este órgano es bastante reciente [1], sobre todo en lo que respecta a la estructura y conectividad de la materia blanca (WM). El conocimiento sobre la conectividad que existe entre las distintas áreas del cerebro permite un mejor entendimiento sobre las muchas patologías que afectan la función cerebral.

La resonancia magnética de difusión (dMRI) es una técnica de resonancia magnética (MRI) que permite caracterizar la orientación del proceso de difusión de las moléculas de agua. Utilizando la tractografía como técnica de reconstrucción de fibras cerebrales, es posible abordar el estudio de estas estructuras in vivo de manera no invasiva [2] [3].

Si bien ya existe cierto conocimiento sobre la conectividad del cerebro a través de la construcción de atlas, estos están lejos de estar completos. Se tiene un amplio conocimiento sobre las fibras de asociación y proyección largas, pero se sabe muy poco sobre las fibras de asociación de la materia blanca superficial (SWM) debido a su pequeño tamaño y una alta variabilidad inter-sujeto [4]. De los pocos estudios existentes sobre la materia, se sabe que existe una gran cantidad de estas fibras en la región fronto-parietal del cerebro, donde se han identificado especialmente fibras conectando las circunvoluciones precentral y postcentral [5] [6], las cuales son de esencial importancia debido a su rol en área motora y sensitiva. Así también se han estudiado conexiones de la parte posterior de la circunvolución superior frontal, donde el área motora suplementaria (SMA) está ubicada, con el área de broca, debido a su importancia en el habla [7].

La necesidad de un algoritmo capaz de segmentar de buena manera las fibras cortas de la región fronto-parietal es evidente. Este ayudaría a la mejor identificación de fibras, lo que permitiría estudiar la patogénesis de distintas enfermedades del sistema nervioso central.

En este trabajo primero se presentan a grandes rasgos las bases anatómicas. Luego las bases de la adquisición y procesamiento de datos a partir de dMRI junto con el uso de algoritmos de trac-

tografía que generan los datos a los cuales se aplicarán los algoritmos de segmentación desarrollados como parte de este trabajo. Además se describe el estado del arte del análisis de la SWM, en especial en las regiones fronto-parietal del cerebro. El estudio actual de SWM incluye además de la disección post-mortem, la utilización base de datos DTI y HARDI a las cuales se aplican técnicas de segmentación manual, semi-automática o automática. Finalmente se detalla el trabajo realizado para aplicar un algoritmo de segmentación de fibras de SWM. Incluye la creación de códigos en lenguaje Python para la manipulación de grandes set de datos, y el análisis manual de los resultados para la depuración de estos y la obtención del resultado final.

## **1.2. Objetivos**

### **1.2.1. Objetivos generales**

Crear un algoritmo de segmentación de las fibras de materia blanca superficial en base a parcelaciones de la superficie cortical, a partir de una base de datos HARDI de alta resolución [8]. Esto se realizará mediante procesos semi-automáticos que permitan la creación de un modelo de las conexiones de SWM en la región fronto-parietal y conexiones con la ínsula. Este modelo permitirá la segmentación automática de dichas fibras en otros sujetos de la base de datos. Esta segmentación facilitará el estudio de las fibras de asociación cortas en cuanto a su función y el estudio de la patogénesis asociada a ellas.

### **1.2.2. Objetivos específicos**

- Calcular las parcelaciones de la superficie cortical basadas en las grandes circunvoluciones y surcos de ésta, utilizando softwares disponibles
- Programar algoritmos de segmentación automática de fibras de SWM, utilizando las parcelaciones calculadas.
- Analizar visualmente los resultados obtenidos, verificando la coherencia de los resultados en la parte automática y para discriminar una presencia significativa de las conexiones dentro de la población de sujetos.
- Programar algoritmos de clasificación de las fibras para cada uno de los pares de regiones en estudio.

- Depurar los resultados obtenidos para la creación de un atlas de SWM para la región fronto-parietal.
- Segmentar automáticamente las fibras de SWM de otros sujetos a partir del atlas creado.

### 1.3. Alcances y limitaciones

El estudio se limitará a conexiones dentro de la región fronto-parietal y conexiones de ésta con la ínsula. Ya que es en esta área donde se han descrito conexiones más estables y numerosas [4]. Además, por razones de tiempo, el estudio considerará solamente el hemisferio izquierdo del cerebro, ya que estudios realizados para poblaciones diestras y zurdas indican que para ambos casos existe una mayor cantidad de fibras en éste [7] [6]. Para la obtención del modelo y creación del atlas se utilizarán 20 sujetos de la base de datos. Para la posterior segmentación automática utilizando el atlas se utilizarán otros 20 sujetos. Se utilizarán los softwares *BrainVISA/Connectomist*, *Anatomist* y *FreeSurfer*. Para procesar los datos los códigos serán programados en Python.

### 1.4. Organización del informe

El temario del presente informe se describe a continuación:

- El Capítulo 2 presenta los fundamentos teóricos necesarios para el estudio: los principios de la adquisición y generación de los datos que se procesarán, además del estado del arte del estudio de fibras de SWM, especialmente en las áreas de interés para este trabajo.
- El Capítulo 3 explica los alcances de este estudio y los recursos utilizados para ello, esto es: la descripción de los softwares utilizados, descripción de la estructura de los datos de tractografía utilizados, además de las bases de los algoritmos de segmentación y clasificación.
- En el Capítulo 4 se describe el procesamiento utilizado para la creación del modelo de fibras de SWM, esto es: los métodos de segmentación a partir de regiones de interés (ROI) y la clasificación de fibras utilizando algoritmos de clustering. Estos procesamientos fueron realizados en lenguaje Python.
- En el Capítulo 5 se exponen los procesamientos y resultados de la creación y aplicación del atlas de fibras de SWM, para la segmentación de fascículos dentro de la región fronto-parietal e insular, en otro grupo de sujetos.



- El Capítulo 6 presenta la discusión y conclusiones que se obtienen a partir del trabajo realizado, y los posibles trabajos futuros.



## Capítulo 2. Marco teórico y estado del arte

---

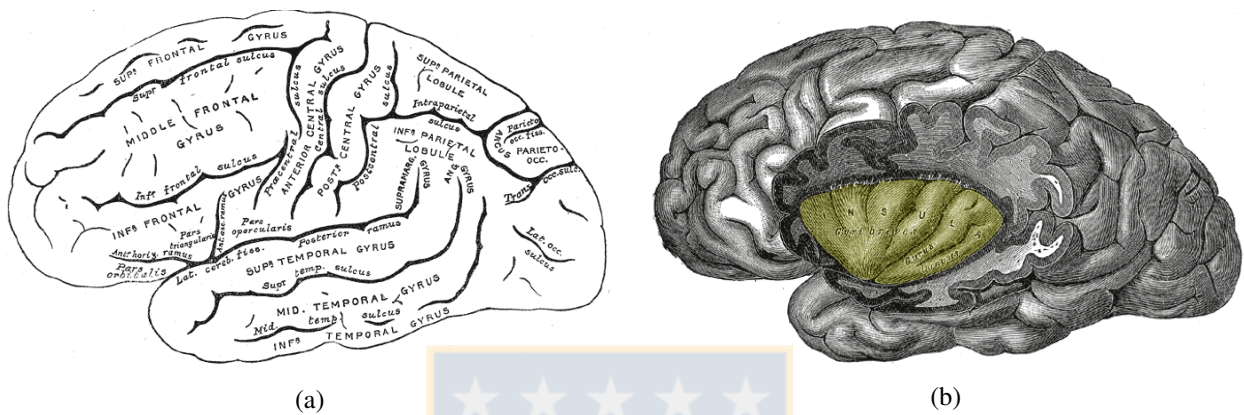
En este capítulo se exponen los temas que son la base para el trabajo desarrollado. El enfoque va desde las generalidades de la anatomía, pasando por lo que son a grandes rasgos las técnicas de obtención de fibras a partir de dMRI y algoritmos de tractografía. Finalmente se presentan los estudios publicados hasta el momento con respecto a la segmentación y clasificación de fibras cerebrales; especialmente las fibras de asociación cortas de la región fronto-parietal del cerebro, y la ínsula.

### 2.1. Anatomía

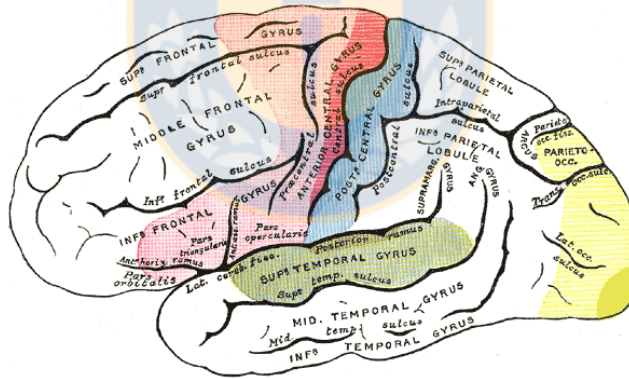
#### 2.1.1. Anatomía general del cerebro humano

El cerebro humano es uno de los órganos más importantes y complejos del cuerpo humano. A grandes rasgos, está compuesto de diferentes elementos como la sangre, líquido cefalorraquídeo, materia gris (GM) y materia blanca (WM). La materia gris corresponde a los cuerpos neuronales y las glías, en cambio la materia blanca contiene principalmente axones mielinizados que son los encargados de conectar las distintas áreas del cerebro. El estudio de la anatomía del cerebro se ha llevado a cabo por siglos, por lo que se sabe mucho de ésta. De manera general se tiene que el cerebro puede ser dividido en tres partes principales: el *telencéfalo*, compuesto de dos hemisferios; el *diencefalo*, compuesto por un grupo de estructuras ubicadas en lo profundo del cerebro; y el *tronco encefálico*, compuesto de la *médula oblongada*, la *protuberancia* y el *mesencéfalo* [9]. Cómo ya se mencionó anteriormente el telencéfalo puede ser dividido en dos hemisferios (izquierdo y derecho), los que a su vez se dividen en 6 lóbulos: frontal, parietal, occipital, temporal, la ínsula y el lóbulo límbico [10]. Sin embargo, también se puede diferenciar su organización basándose en los grandes surcos y circunvoluciones de la corteza. En base a éstas se han desarrollado algoritmos de parcelación cortical que ayudan a identificar de forma automática estas áreas, a partir de imágenes anatómicas de MRI (T1) [11]. Son de especial relevancia para el trabajo desarrollado la región fronto-parietal y la ínsula. La región fronto-parietal está compuesta de 3 circunvoluciones horizontales: superior, media e inferior, esta última subdividida en *pars opercularis*, *pars triangularis* y *pars orbitalis*. Junto a las ya mencionadas se encuentran 2 circunvoluciones ligeramente oblicuas: precentral y postcentral [1](Fig. 2.1a). Por otro lado, la ínsula está ubicada profundamente en la superficie lateral del cerebro y está rodeada

de un surco circular profundo que la separa de los lóbulos frontal, parietal y temporal [10] (Fig. 2.1b), por lo que el estudio de sus conexiones es escaso. La Tabla 2.1 muestra las abreviaciones utilizadas para identificar cada una de estas circunvoluciones y algunas subdivisiones de las mismas. El estudio de las regiones mencionadas anteriormente es sumamente importante ya que es aquí donde se encuentran el área motora y sensitiva (Fig.2.2), por lo que el análisis de las conexiones subyacentes es primordial.



**Fig. 2.1: Regiones anatómicas del cerebro identificadas utilizando las grandes circunvoluciones.** (a) Superficie lateral del hemisferio izquierdo del cerebro; (b) Vista de la ínsula del hemisferio izquierdo. (Imágenes adaptadas de <http://www.bartleby.com/107/189.html>).



**Fig. 2.2: Localización de áreas motora y sensitiva en la superficie lateral del hemisferio izquierdo del cerebro.** En rojo el área motora y el área de sensaciones generales en azul. (Imagen adaptada de <http://www.bartleby.com/107/189.html>).

### 2.1.2. Tejido nervioso

Como se mencionaba al comienzo, la GM está compuesta de principalmente dos tipos de células: las neuronas y las glías. Las células gliales son las encargadas de dar soporte y protección a las neuronas. En el sistema nervioso central encontramos tres tipos de glías, los astrocitos, microglías y los oligodendrocitos. Estos últimos forman la vaina de mielina que rodea a los axones [9], haciendo más eficiente la transmisión del impulso nervioso.

**Tabla 2.1: Abreviaciones asociadas a cada circunvolución de la corteza cerebral.**

Región (Circunvolución)	Abreviación
Frontal superior	SF
Frontal medio	MF
Frontal medio caudal	CMF
Frontal medio rostral	RMF
Frontal inferior	IF
Pars orbitalis	Or
Pars triangularis	Tr
Pars opercularis	Op
Precentral	PrC
Postcentral	PoC
Supramarginal	SM
Parietal Superior	SP
Occipital medio	MO
Temporal superior	ST
Temporal medio	MT
Temporal inferior	IT
Insular	Ins
Angular	An
Cúneo	Cu
Precúneo	PrCu
Cingulado	Ci
Paracentral	PaC
Fusiforme	Fu
Lingual	Li

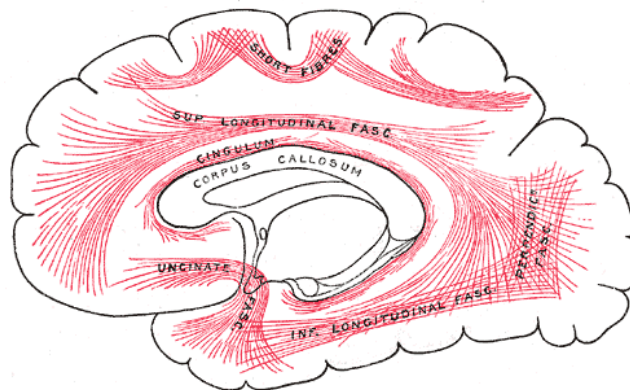
Las neuronas son el elemento fundamental del sistema nervioso central. Estas pueden recibir y enviar señales a sus vecinas en forma de pulsos eléctricos, transportando información de una región a otra. La composición de una neurona puede ser dividida en tres: el cuerpo o *soma*, las *dendritas* y el *axón*. El soma contiene el núcleo de la célula, las dendritas son procesos cortos como ramas de un árbol (varias por neurona) y reciben e integran información entrante, en cambio el axón (generalmente uno por neurona) se extiende por distancias considerables y distribuyen las señales a otras células (neuronas, células musculares, secretoras, etc.) [9].

### 2.1.3. Organización de la materia gris y materia blanca

Como se mencionó anteriormente, el cerebro está compuesto de GM y WM. La primera se compone de neuronas no mielinizadas y su color marrón grisáceo está dado por los cuerpos neuronales

y los capilares sanguíneos. Esta se encuentra principalmente en la superficie de los hemisferios, a la que se denomina corteza cerebral.

La WM está compuesta de axones mielinizados que conectan áreas de GM entre ellas. Esta se encuentra en el interior de los hemisferios y consiste en fibras nerviosas de diferente tamaño que pueden estar agrupadas en fascículos, también llamados *fascículos de fibras* [9]. En base a los tipos de conexiones que éstas realizan se identifican como: fibras de proyección, que conectan los hemisferios con partes inferiores del cerebro; fibras comisurales, que unen los dos hemisferios; y fibras de asociación, que conectan estructuras dentro de un mismo hemisferio (Fig. 2.3). Estas últimas se dividen en dos: fibras de asociación cortas (también llamadas fibras en U) que conectan circunvoluciones adyacentes, y fibras de asociación largas, que conectan regiones distantes de la corteza [10]. Las fibras de asociación cortas se encuentran inmediatamente bajo la sustancia gris de la corteza en cada hemisferio, como se ve en la Fig. 2.3. En cambio las fibras de asociación largas se encuentran más profundamente e incluyen fascículos que ya han sido ampliamente estudiados e identificados, entre los que se encuentran: fascículo uncinado, cíngulo, fascículo longitudinal superior, fascículo longitudinal inferior, fascículo occipitofrontal y el fórnix. A diferencia de estas últimas fibras de asociación, las fibras en U han sido poco estudiadas, por lo que son el foco de investigación de este trabajo. Además se sabe que solo un 2 % del total de fibras cortico-corticales corresponde a fibras de largo alcance dentro de un hemisferio, y cerca de la misma cantidad corresponde a aquellas que comunican ambos hemisferios en el *corpus calloso*. Por esto, las fibras en U abarcan un gran número de conexiones cerebrales, de las que hasta el momento se sabe muy poco.



**Fig. 2.3: Diagrama de los principales fascículos de asociación del cerebro.** Se encuentran fibras de asociación largas y fibras de asociación cortas. (Imagen de <http://www.bartleby.com/107/189.html>).

## 2.2. Difusión, MRI y Tractografía

### 2.2.1. Bases de la difusión

Al igual que todos los fluidos, las moléculas de agua presentan una agitación térmica constante conocida como *movimiento Browniano*. Este fenómeno se produce por choques térmicos entre moléculas, resultando en la modificación de sus trayectorias, pareciendo un “recorrido aleatorio”. A una escala macroscópica este movimiento molecular da paso a un fenómeno de difusión que facilita, por ejemplo, el transporte de metabolitos en las células. En un medio isotrópico (difusión en todas las direcciones de igual manera) cada molécula realiza su recorrido aleatorio, traducándose en una trayectoria aleatoria en un espacio tridimensional. Pero estructuras como las membranas celulares o macromoléculas que están presentes en los tejidos, dificultan las vías de las moléculas sometidas a sus recorridos aleatorios [9].

En las imágenes de resonancia magnética de difusión no se mide directamente el coeficiente de difusión ( $D$ ), sino que el desplazamiento medio de las moléculas de agua dentro de cada elemento tridimensional (vóxel). El *propagador de difusión*  $P(r|r_0, \tau)$  ofrece un marco descriptivo capaz de caracterizar el fenómeno de difusión. Este entrega la probabilidad de un spin de viajar de una posición  $r_0$  a  $r$  en el tiempo de difusión  $\tau$ . En las imágenes la señal se detecta a partir de un gran número de moléculas presentes en cada vóxel [9].

### 2.2.2. Fundamentos de las imágenes de resonancia magnética

Las imágenes de resonancia magnética convencionales reflejan las propiedades del agua midiendo señales de los núcleos de hidrógeno, o protones. Estos poseen un momento magnético, llamado *spin*. Los spins se alinean y presentan un movimiento de precesión cuando se aplica un campo magnético estático externo. La ecuación fundamental en resonancia magnética es la descrita en el teorema de Larmor (ecuación 2.1), la cual señala que la frecuencia precesional de los spins en un campo magnético es directamente proporcional a la fuerza de este campo  $B$ .

$$\omega = \gamma B \quad (2.1)$$

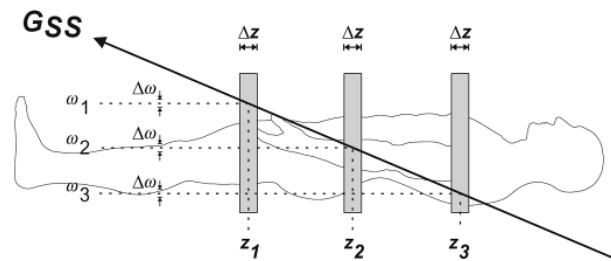
Donde  $\omega$  es la frecuencia precesional, y  $\gamma$  es la razón giromagnética (una constante específica al núcleo en estudio). En el caso de las imágenes de resonancia se utilizan las moléculas de agua, es decir, el núcleo de hidrógeno, que tiene el valor de razón giromagnética de aproximadamente 42,58 MHz/Tesla [9].

Este fenómeno es el que usan los resonadores magnéticos, los cuales generan un fuerte campo magnético estático, llamado  $B_0$ . Este se aplica para producir la alineación del spin de los protones, con una magnetización resultante en la dirección del campo. Los resonadores aplican un segundo campo magnético de corta duración, y que oscila a frecuencias de radio, llamado *pulso de rf*. Cuando este pulso de rf se aplica a la frecuencia de Larmor de los spins, se rota la magnetización neta fuera de su orientación de equilibrio, a lo largo del eje longitudinal, paralelo a  $B_0$ , para crear una componente en el plano transversal, llamada *magnetización transversa*. En ausencia de esta energía de rf aplicada externamente, la magnetización transversa decae exponencialmente a cero, en un tiempo constante  $T_2$ . La excitación de los spins producida por el pulso de rf hace que estos estén en fase, esto es, en una rotación coherente (precesión de Larmor). Luego de la aplicación del pulso de rf, la componente de la magnetización neta a lo largo de  $B_0$  (*magnetización longitudinal*) decrementa exponencialmente con un tiempo constante  $T_1$ .  $T_1$  y  $T_2$  determinan el diferente tipo de imágenes que se obtienen y dependen de las diferencias en las propiedades físicas de los diferentes tejidos. Por ejemplo  $T_1$  genera las típicas imágenes anatómicas [9].

El campo magnético generado por la precesión de los spins induce una corriente en la antena receptora, que es la señal utilizada para generar las imágenes. Esta señal se ve reflejada en el brillo de los vóxeles, el cual depende de la coherencia de la fase de los spins (para  $T_2$ ) [9].

Existe también un tercer set de campos magnéticos, llamado *gradientes*. La adición de estos gradientes en los ejes X, Y y Z al campo estático  $B_0$ , hace al campo magnético variable de manera lineal sobre un volumen de interés. Este gradiente impone una frecuencia de precesión dependiente de la posición, siendo esto la base de la codificación espacial para generar las imágenes. Al aplicar un gradiente simultáneamente con el pulso de rf se permite la selección de un corte, debido a que una frecuencia dada corresponde a un plano perpendicular a la dirección del gradiente (un corte) (Fig. 2.4). La señal medida en la antena, producto de la aplicación sucesiva de estos campos magnéticos se puede expresar como la Transformada de Fourier de la magnetización transversal. Finalmente la

imagen es reconstruida a partir de estos datos, recibidos por la antena, los que se encuentran en un espacio, llamado *espacio k*, utilizando la Transformada de Fourier Inversa [9].



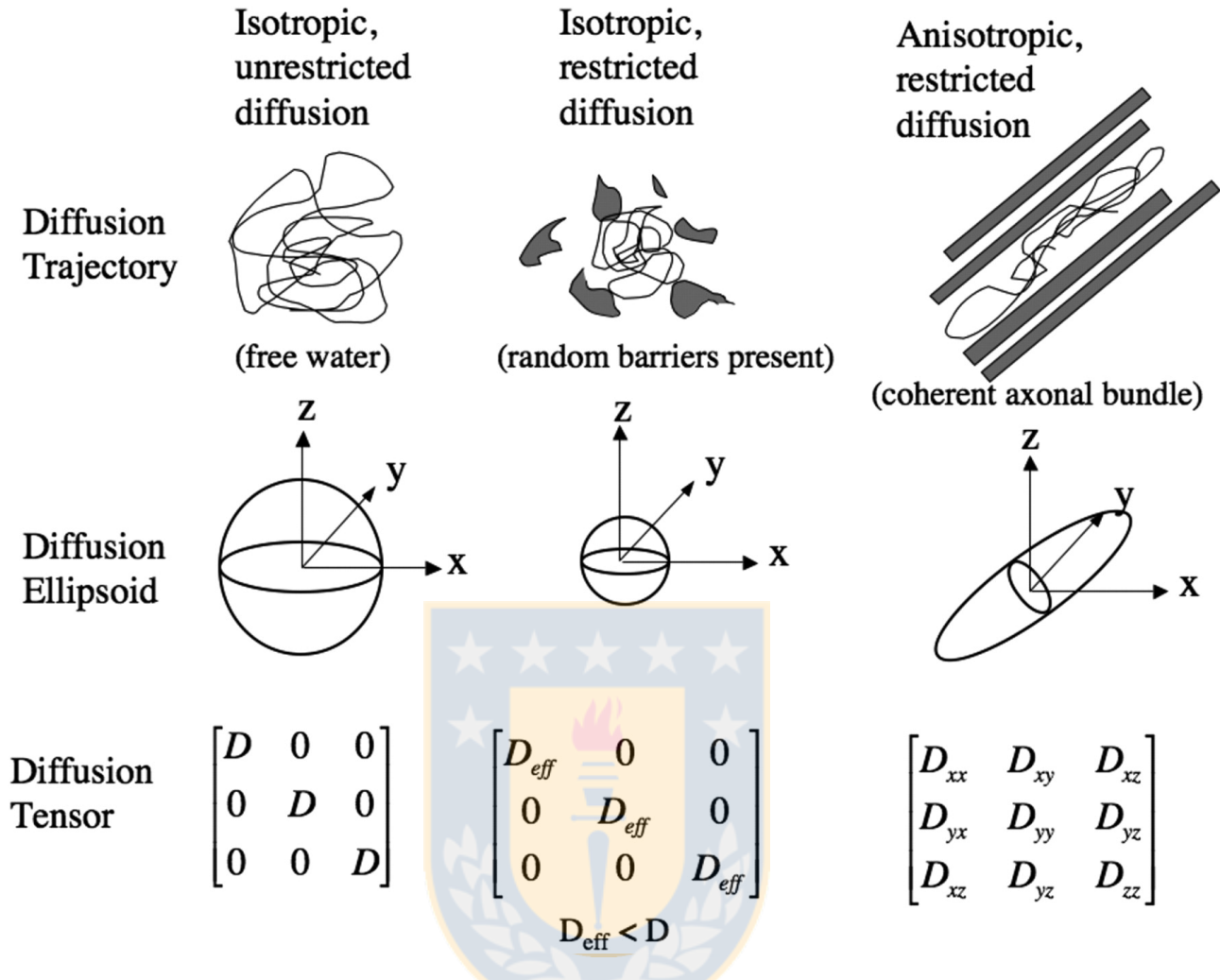
**Fig. 2.4: Proceso de selección de cortes en las MRI.**

En presencia de un gradiente ( $G_{(ss)}$ ) el campo magnético total y su frecuencia de resonancia resultante dependen de su posición. Así cada posición tiene una frecuencia de resonancia única. Por ejemplo, el tejido ubicado en la posición  $z_1$  absorberá la energía de radio-frecuencia con una frecuencia  $\omega_1$ . (Imagen adaptada de [12])

### 2.2.3. Imágenes de resonancia magnética de difusión

Las imágenes de difusión (dMRI) utilizan el movimiento de las moléculas de agua, pues son sensibles a los movimientos de éstas, con respecto a la dirección del gradiente de difusión. Esto se realiza mediante la adición de un *gradiente de codificación de difusión*. Si los spins permanecen estacionarios durante la precesión, la acumulación de fase neta debida a las inhomogeneidades del campo magnético será constante, y no dependiente de sus posiciones en el gradiente. Pero como las moléculas de agua presentan una trayectoria aleatoria permanente, los spins experimentan cambios en la fuerza del campo magnético [9]. Los átomos se marcan con una radio-frecuencia, pero si estos difunden, cuando tengan que entregar esta energía estarán en otra zona produciéndose un cambio en la fase, lo que lleva a una señal disminuida que representa la difusión en el sentido del gradiente. Así en la GM, la señal disminuye en todas la direcciones de los gradientes, ya que la difusión es isotrópica (igual en todas las direcciones) [13], pues en los somas (cuerpo) de la neurona no existen grandes barreras que limiten el movimiento de las moléculas. En cambio, para la WM, el área restringida por las membranas en el axón es mucho más acotada, dificultando el movimiento en todas las direcciones y favoreciendo el movimiento a lo largo del axón [9]. Esto genera una difusión fuertemente anisotrópica, especialmente en la orientación de las fibras de WM (axones) (Fig. 2.5).





**Fig. 2.5: Modelo de la difusión cuando esta es isotrópica o anisotrópica, y representación mediante elipsoides 3D junto con las matrices de DTI.**

El modelo de difusión presenta un esquema de la orientación que tiene la difusión de moléculas de agua dadas distintas restricciones del medio. En el soma de la neurona se encuentran barreras en variadas ubicaciones, sin embargo la difusión sigue siendo isotrópica. En cambio en los fascículos de fibras las moléculas de agua tienen una difusión orientada a lo largo de estas. La matriz del tensor de difusión caracteriza los desplazamientos del agua en 3D, donde los elementos de la diagonal corresponden a la difusividad en los 3 ejes ortogonales, mientras que los elementos fuera de la diagonal corresponden a la correlación entre los desplazamientos a lo largo de esos ejes ortogonales. Esto es lo que se representa en 3D a través de elipsoides [14]. (Imagen adaptada de [15])

#### 2.2.4. Modelos de difusión

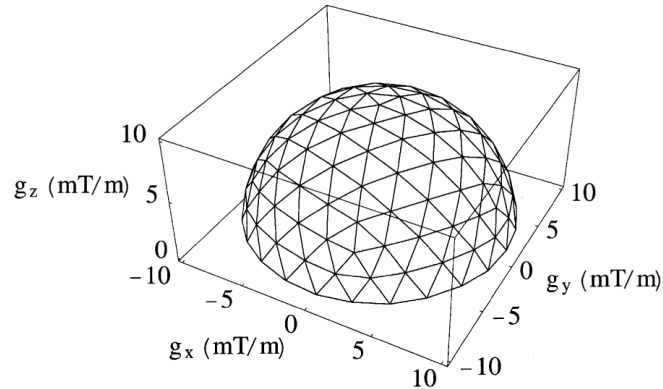
Con la información direccional que proporciona la dMRI, con adquisiciones en al menos 6 direcciones, se pueden aplicar distintos modelos de difusión local. El más simple y frecuente en clínica es el tensor de difusión (DTI, un modelo matricial [16]), el cual genera un modelo 3D que puede ser representado por un elipsoide [14] (Fig. 2.5). Con el modelo DTI se construyen mapas de difusividad media (MD) y anisotropía fraccional (FA), usados en general para estudiar diferencias estadísticas

entre sujetos sanos y enfermos. La MD entrega una medida de la difusividad promedio, esta medida es relativamente uniforme a lo largo de la GM y WM, y es usada principalmente para detectar anomalías en la difusión, como lesiones isquémicas agudas. En el caso de la FA, mide la fracción del tensor que puede ser asignado a difusión anisotrópica (rango de 0 a 1, con 0 representando la difusión isotrópica) y es utilizada para estudiar la integridad de los tejidos y para realizar máscaras de la WM [9]. El modelo del tensor es incapaz de resolver múltiples orientaciones de fibras dentro de un vóxel individual [17], debido a que posee solo un máximo orientacional, por lo que no puede identificar cruces de fibras, flexiones o torsiones de estas dentro de un vóxel [18].

Para poder resolver este problema se utilizan otros modelos, basados en un muestreo esférico de la difusión, que se conoce como *High Angular Resolution Diffusion Imaging* (HARDI). Estos datos presentan adquisiciones de imágenes de difusión aplicadas a lo largo de muchas direcciones, distribuidas casi isotrópicamente en la superficie de una esfera, utilizando un valor de ponderación en difusión ( $b$ ) fijo [17] (Fig. 2.6). Uno de los modelos de difusión local más utilizado para este tipo de datos es el modelo *q-ball* (QBI), donde la función de difusión puede ser descrita de forma general por una función de densidad de probabilidad (PDF). Esta describe la probabilidad que un spin se desplace desde una posición  $x_0$  a una posición  $x$  en un tiempo dado. La estructura orientacional de la función de difusión puede ser descrita a través de una función de distribución de orientación de la difusión (dODF), como una proyección radial de ésta. La reconstrucción utilizando QBI está basada en la *Spherical Radon Transform* también conocida como *Funk-Radon Transform* (FRT), la cual, dado un vector de dirección unitario, se define como la suma sobre el ecuador correspondiente (esto es el set de puntos perpendiculares al vector de dirección). La FRT de la señal de difusión da una buena aproximación a la ODF. Esta relación conlleva a que la suma de la señal de difusión sobre un ecuador da aproximadamente la probabilidad de difusión en la dirección normal al plano del ecuador. Por lo tanto para estimar la probabilidad de difusión que existe en una determinada dirección todo lo que se necesita es sumar la señal de difusión a lo largo del ecuador alrededor de esa dirección [19] (Fig. 2.7).

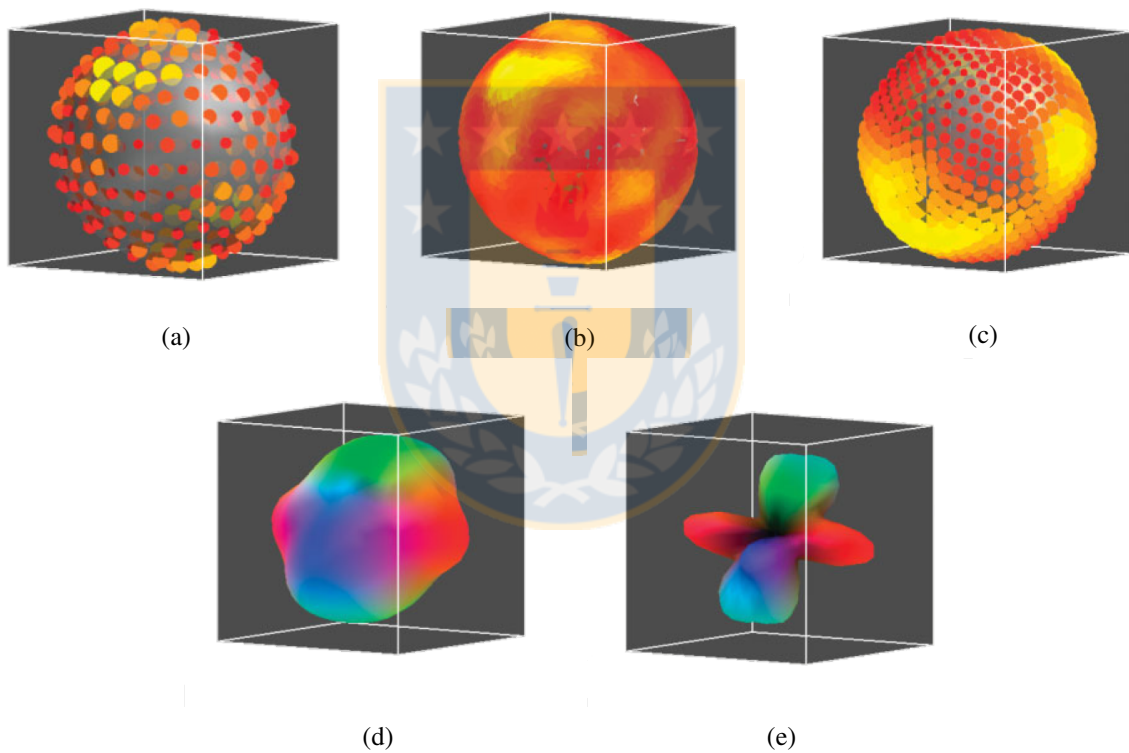
### 2.2.5. Tractografía

La tractografía es la reconstrucción de las trayectorias de las fibras de WM, basada en el modelo de difusión local (DTI, q-ball, etc). La tractografía es la única técnica que permite el estudio de los fascículos de WM de todo el cerebro de manera no invasiva e *in vivo*. La tractografía tiene grandes



**Fig. 2.6: Esquema de las adquisiciones de dMRI para la obtención de datos HARDI.**

Dirección de los gradientes para una adquisición de datos HARDI, donde las direcciones se obtienen de 126 vértices de un hemisferio icosaedrico [17].



**Fig. 2.7: Reconstrucción de la ODF para un solo vóxel desde la señal de difusión utilizando FRT.**

(a) Muestreo de la señal de difusión a partir de un icosaedro (252 direcciones). La intensidad de la señal está indicada por el tamaño y los colores (blanco<amarillo<rojo) de los puntos sobre la esfera. (b) Re-mallado de la señal difusión en un set de ecuadores alrededor de los vértices de un dodecaedro. (c) cálculo de la dODF utilizando FRT. (d) Codificación en colores del renderizado de un gráfico polar de la ODF. (e) ODF normalizada con respecto al mínimo y al máximo [19].

limitaciones relacionadas con la naturaleza indirecta y baja resolución de los datos de difusión. Esto resulta en una cantidad significativa de falsos positivos y falsos negativos, debido a la incapacidad de determinar la configuración subyacente de la fibra dentro del vóxel de manera precisa. Además es imposible diferenciar entre vías aferentes y eferentes [9]. Sin embargo, la naturaleza no invasiva

de esta técnica y su capacidad de analizar el cerebro completo, permite contribuir ampliamente al conocimiento de la conectividad del cerebro humano.

La tractografía de tipo *streamline* conecta los vóxeles vecinos propagando los extremos de las fibras a partir de un vóxel semilla. Existen dos grandes tipos de algoritmos de tractografía *streamline*: determinístico y probabilístico.

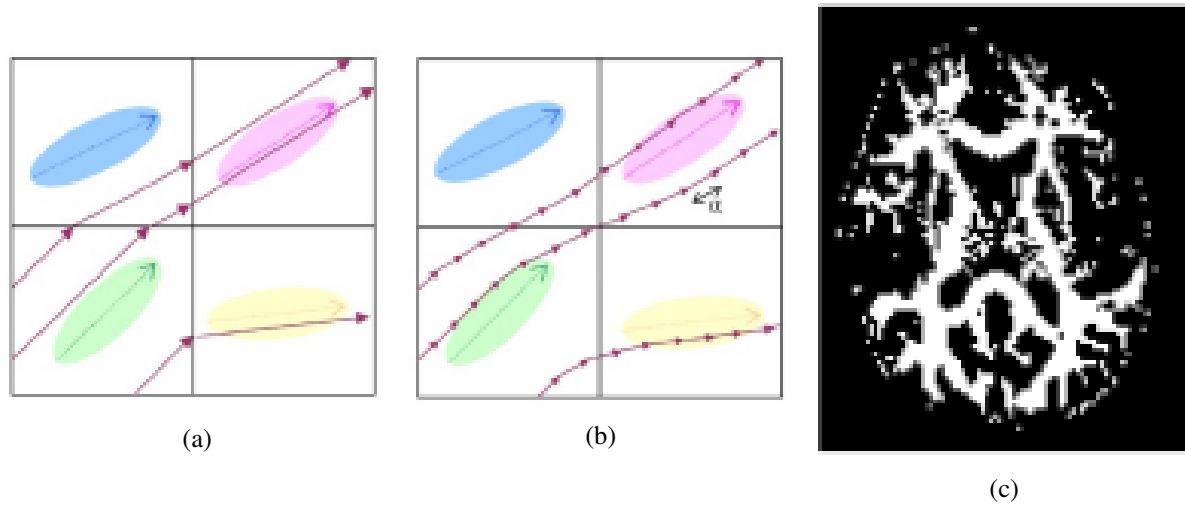
### ***Algoritmos streamline determinísticos***

Los algoritmos determinísticos siguen la dirección más probable dada por el modelo de difusión local. En un principio estos algoritmos aplicados a DTI usaban como orientación local de la fibra el vector principal, sin una interpolación (Fig. 2.8a). Nuevos enfoques requieren de una interpolación en el campo de difusión local en cada punto de la trayectoria a partir de los valores calculados, lo que lleva a disminuir los errores de propagación y ser más robustos al ruido (Fig. 2.8b). Para determinar cuando detener el cálculo se utilizan criterios de detención. Un criterio utiliza una *máscara de propagación* de materia blanca, en que si un punto sale de la máscara entonces el seguimiento es detenido para la línea correspondiente. Esta máscara de materia blanca es generalmente una *máscara de FA umbralizada*, con valores entre 0,1-0,2. Esto significa que el seguimiento se detiene si la anisotropía es demasiado baja (asumiendo que cuando la FA es demasiado pequeña, existe una alta incertidumbre respecto a la dirección de difusión principal) (2.8c). Otro criterio es el umbral de *curvatura máxima*, que apunta a evitar los cambios bruscos en la dirección, asumiendo que las fibras de WM reales no presentan altas curvaturas. Por lo tanto, si el ángulo entre la trayectoria incidente y el campo del vector local es mayor a un umbral (  $30^{\circ}$ - $45^{\circ}$ ), se detiene el seguimiento [9].

Estos algoritmos son muy sensibles al ruido y presentan limitaciones cuando existen varias fibras dentro de un solo vóxel. La tractografía *streamline* probabilística hace frente a este problema utilizando más información acerca de la distribución de probabilidad de la orientación de la fibra.

### ***Algoritmos streamline probabilísticos***

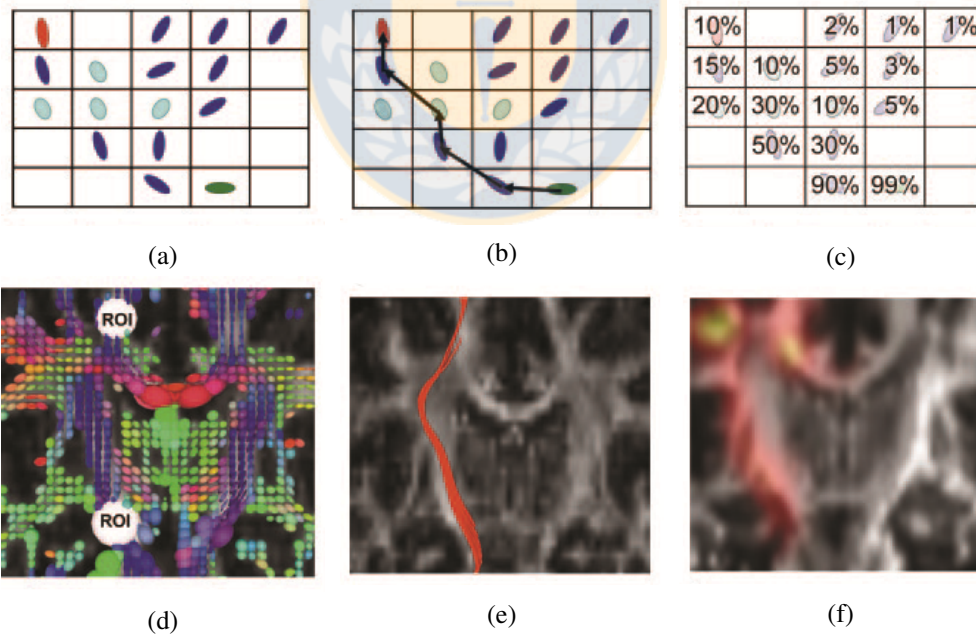
Los algoritmos probabilísticos generan para cada vóxel un set de datos de fibras que representa la probabilidad de las diferentes conexiones que existen desde cada vóxel a los restantes [9] [13]. Estos algoritmos utilizan la función de distribución de orientación (dODF) y cadenas de Markov para generar las líneas.



**Fig. 2.8: Ejemplo de algoritmos de tractografía streamline determinística.**

(a) Fibras reconstruidas donde las trayectorias siguen el vector de cada vóxel. (b) Trayectorias calculadas utilizando una interpolación entre los puntos. (c) Máscara de propagación utilizada como criterio de detención, corresponde a una máscara de FA con umbral 0,1. (Imágenes adaptadas de [9])

El resultado que se obtiene para ambos tipos de algoritmos son curvas que representan una estimación de la trayectoria de los fascículos de WM [3] (Fig. 2.9 ).



**Fig. 2.9: Esquemas y resultados de una tractografía determinística y probabilística a partir de tensores de difusión.**

(a) Representación de tensores con dos regiones de interés (ROIs) (rojo y verde). (b) En la tractografía determinística se propaga el fascículo de fibras en la dirección del vector principal. (c) En la tractografía probabilística se genera un mapa de probabilidad de la trayectoria de difusión entre ROIs, este muestra la probabilidad de que una partícula que difunde entre ambos ROIs atravesase por cada vóxel. (d) Mapa de elipsoides de difusión. (e) Tractografía determinística del tracto cortico-espinal. (f) Tractografía probabilística del tracto cortico-espinal [13]

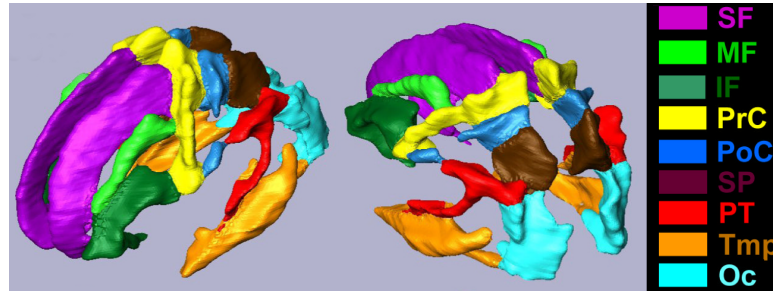
La incidencia que tienen las distintas técnicas es que generan distintos resultados en cuanto al número de fibras obtenidas y la presencia de falsos positivos. Esto, junto con el hecho de que el grado de anisotropía puede no estar directamente relacionado con un componente estructural del o los axones, afecta en su reproductibilidad [20]. Esto se traduce en que al momento de segmentar las fibras, puede estar o no estar representada la existencia de alguna de éstas en el set de datos.

## 2.3. Estado del arte del estudio de fibras de la SWM

Existen varios estudios en que la segmentación de fibras de todo el cerebro permiten generar un atlas de éstas. Son muchos los métodos que existen para lograr este objetivo. Lamentablemente la mayoría de los trabajos poco abarcan sobre las fibras de asociación cortas. No obstante, existen algunos que aunque no ofrecen mucho detalle, reconocen la existencia y la importancia de su estudio [2]. Existen dos principales estrategias para la extracción de fascículos de fibras, uno basado en regiones de interés (ROI) y otro basado en clustering. [3].

### 2.3.1. Métodos basados en ROI

Utilizando ROIs en [20] se propone un método de segmentación donde el posicionamiento 3D de éstas es automático, deformando de manera no lineal la plantilla de ROIs a los datos del sujeto. Las ROIs de esta plantilla fueron seleccionadas en base al conocimiento anatómico, predefinidas por un experto. Esto genera buenos resultados en la segmentación de la materia blanca profunda (DWM), ya que la trayectoria y ubicación de estos tractos es conocida. Sin embargo, ese no es el caso para los fascículos de SWM puesto que no se sabe mucho sobre la ubicación y trayectorias de las fibras de asociación cortico-corticales, por lo que el posicionamiento de ROIs fue utilizado junto con el conocimiento anatómico y en parte empírico. Para la obtención de los datos de tractografía se utiliza el atlas descrito en [21]. Este contiene información del cerebro de un solo sujeto que fue segmentado en 56 estructuras de DWM y 52 estructuras de SWM, y las estructuras corticales asociadas (además de otras 22 estructuras de materia gris profunda, mesencéfalo y tronco encefálico). En este atlas la parcelación de SWM [22], se creó a partir de un mapa de probabilidades con los datos de 81 sujetos. En cada hemisferio se tienen 9 grandes estructuras, llamadas *hojas* (Fig. 2.10), las que fueron subparceladas en 23 regiones basadas en la relación con 24 áreas de la corteza cerebral. Cabe destacar que de la creación de este atlas se identificaron 4 tractos de SWM: SF-IF, MF-PrC, PrC-PoC y SF-SM.

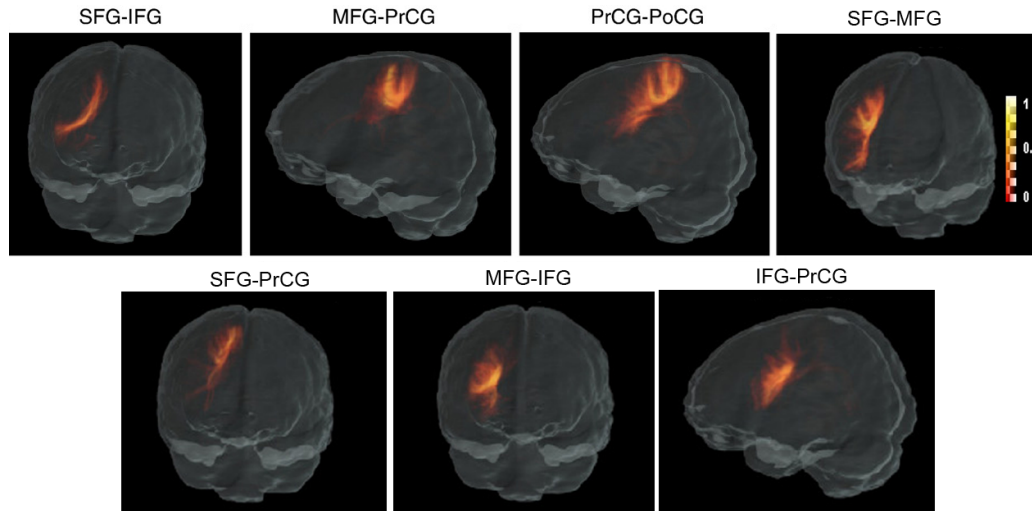


**Fig. 2.10: Parcelación de SWM en nueve grandes hojas.**

Parcelación de SWM según [22] con una probabilidad de materia blanca de 0.6. Las *hojas* corresponden a : frontal superior (SF, morado); frontal media (MF, verde claro); frontal inferior (IF, verde oscuro); precentral (PrC, amarillo); postcentral (PoC, azul); parietal superior (SP, marrón); parieto-temporal (PT, rojo); temporal (Tmp, ocre); y occipital (OC, celeste). (Imagen adaptada de [22])

El utilizar un atlas basado en un solo sujeto puede ser considerado tanto una ventaja como una desventaja. Esto porque si bien contiene información nítidamente detallada de la materia blanca superficial (algo que no se obtiene a partir de un mapa probabilístico debido a la alta variabilidad de estas estructuras), existe la desventaja de que contiene estructuras anatómicas que existen solo en la arbitrariedad del sujeto seleccionado [21].

A partir de este atlas se segmentaron las fibras para una base de datos DTI de 20 sujetos [20]. De todos los tractos de fibras reconstruidos se identificó que los más difíciles de reconstruir utilizando las ROIs corresponden a las fibras cortico-corticales, ya que la delineación de estas regiones y parcelaciones corticales requieren de mucho tiempo. De estas, 29 corresponden a fibras de asociación cortas con reproductibilidad 20/20. De esos 29, siete tipos de fibras en U conectan pares de circunvoluciones que son de especial interés para nuestro trabajo, y tres de estos presentan reproductibilidad 20/20: SF-IF, MF-PrC y PrC-PoC (Fig. 2.11 ), también descritos en [22]. Aunque varios tractos de fibras fueron encontrados en todos los sujetos, estos muestran trayectorias altamente variables entre ellos. Estos resultados se compararon con segmentaciones manuales y se comprobó que este enfoque utilizando una plantilla con ROIs permite extender la capacidad de reconstrucción de este tipo de fibras, que de manera manual es dificultosa. Si bien este trabajo señala la existencia de estas vías de conexión, no se entrega información detallada respecto a las características que presentan, esto debido a la gran variabilidad que presentan y que se atribuye a su compleja configuración axonal y a la limitación que existe al hacer coincidir la anatomía de la corteza entre los sujetos [20].



**Fig. 2.11: Fibras de asociación cortas reconstruidas por el método automático de plantilla con ROI.**

Mapas probabilísticos de las siete fibras que corresponden a la región fronto-parietal (de las 29 encontradas en [20]), donde las tres primeras de la fila superior fueron encontradas en todos los sujetos estudiados. Estas siete fibras conectan los pares corticales indicados en cada figura, donde sus nombres están abreviados según la tabla 2.1. (Imagen adaptada de [20]).

### 2.3.2. Métodos basados en ROIs y validación con disección post mortem

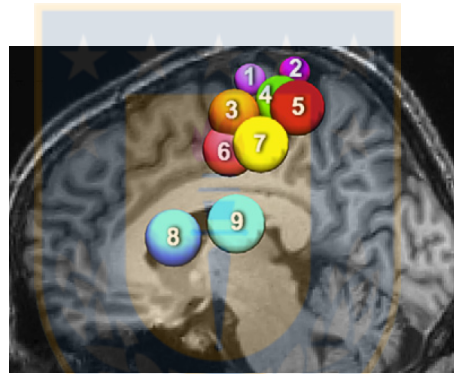
Existen otros estudios que buscan obtener un mapeo de la arquitectura de las fibras cortas combinando segmentaciones utilizando ROIs y disecciones *post mortem* extrayendo la corteza y exponiendo las fibras en U subyacentes, de tal manera de validar los hallazgos de la tractografía. Estos estudios entregan vital conocimiento para nuestro trabajo, pues han abarcado de especial forma las fibras de asociación cortas caracterizándolas de mejor manera. En [5], Catani menciona este doble enfoque donde utilizan ROIs para diseccionar virtualmente las fibras que conectan regiones fronto-parietales entre sí, y las que conectan dichas regiones con la ínsula. Para este trabajo se utilizaron datos HARDI y datos de tractografía de todo el cerebro. Estas disecciones virtuales se llevaron a cabo mediante dos ROIs (esferas) para aislar tractos individuales. Estas fueron realizadas en sentido posterior a anterior para cada surco y circunvolución frontal (por ejemplo surco central, surco precentral, etc) (Fig. 2.12). Esto se aplicó para ambos hemisferios del cerebro para así obtener un índice de lateralización en cuanto al volumen de los tractos de la región fronto-parietal y conexiones pre-motoras.

También Vergani en [7] utiliza una base de datos HARDI de 10 sujetos para investigar sólo las conexiones que existen entre el área motora suplementaria (SMA) y otras áreas, entre ellas la circunvolución IF y PrC. Para esto se utilizaron regiones corticales y subcorticales predefinidas en el



espacio del *Montreal Neurological Institute* (MNI), las cuales fueron llevadas al espacio del sujeto utilizando transformaciones no lineales. También se utilizaron otras regiones derivadas de la información estructural de cada sujeto utilizando *FreeSurfer*. Este método también se aplicó a ambos hemisferios cerebrales y se utilizó el volumen para estimar el índice de lateralización.

De manera similar a los estudios anteriores, en [6], Magro utilizó 6 ROIs que dividen a las circunvoluciones PrC y PoC (Fig. 2.13a) tomando en cuenta la anatomía individual de cada sujeto. Esto para realizar un estudio bilateral de las conexiones que existen en ambas circunvoluciones. Las regiones fueron definidas en primera instancia mediante una delineación manual 2D de un experto, los cuales luego son automáticamente ampliados a tres dimensiones. A partir de estas ROIs se realizó la tractografía para reconstruir las fibras. En este trabajo se utilizaron 20 sujetos de una base de datos DTI.



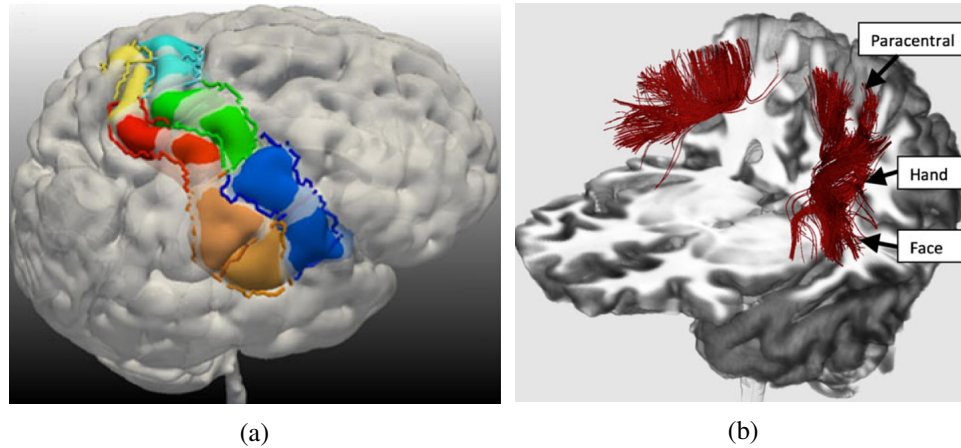
**Fig. 2.12: Ejemplo de posicionamiento de ROIs esféricos usado para disecar tractos frontales.**

.Regiones de interés para fibras en U de la región paracentral (1 y 2), región de la mano superior (3 y 4), media (3 y 7) e inferior (5 y 6), y la cara/boca (8 y 9) (Imagen adaptada de [5]).

Estos estudios generan una base para nuestro trabajo, pues se describen distintos métodos en que se aplican las ROIs para la segmentación de fibras de asociación cortas de la región fronto-parietal e insular, a partir de distintos tipos de base de datos. Si bien algunos de ellos solo mencionan la existencia de las conexiones de dichas áreas, otros abarcan de mejor manera la caracterización de estas. Esta caracterización se describe con mejor detalle a continuación.

### ***Caracterización de las fibras de asociación cortas de la región fronto-parietal***

Entre las conexiones de las áreas seleccionadas a través de ROIs que fueron mencionadas anteriormente, encontramos aquellas que corresponden a la región del pie, mano, rostro, boca y lengua del homúnculo motor y sensitivo [5] [6] (Fig. 2.13b y Fig. 2.14). En especial, en [5] se estudió en



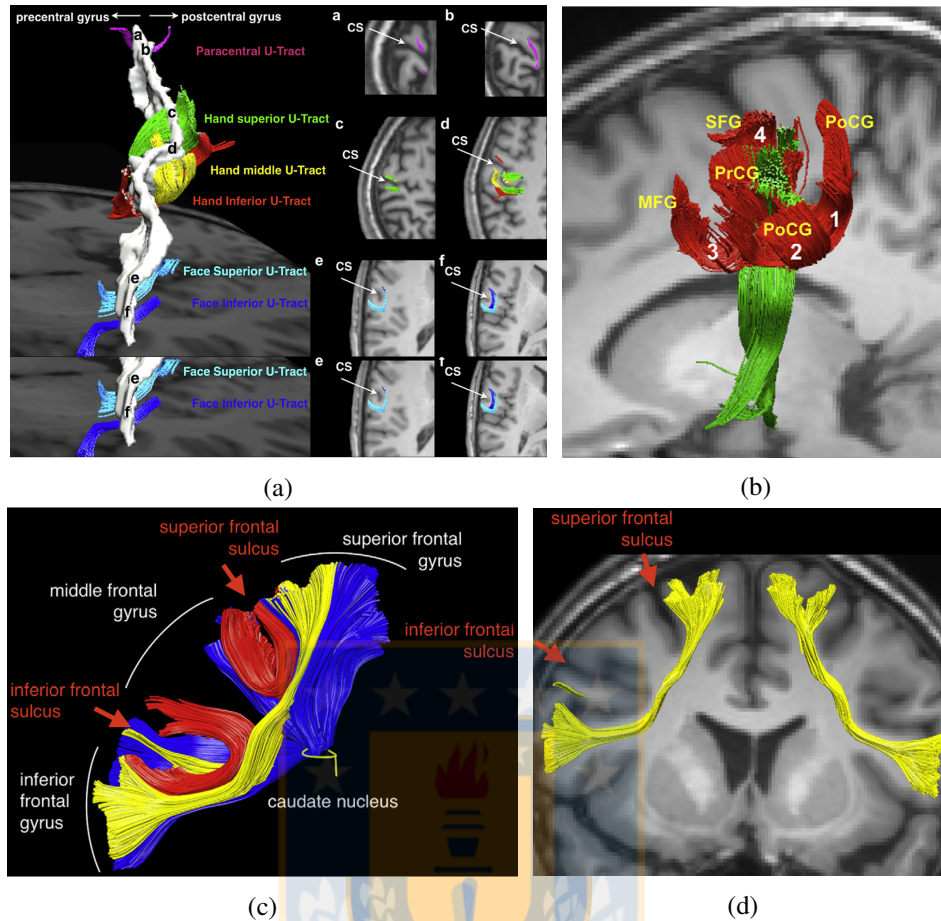
**Fig. 2.13: ROI utilizadas en la segmentación de fibras en U que conectan las circunvoluciones PrC y PoC, y las fibras resultantes.**

(a) Parcelaciones en 3D utilizadas como ROIs para obtener 3 partes iguales de la circunvolución precentral y postcentral.

(b) Combinación de los resultados obtenidos de la segmentación utilizando cada ROI mostrados en (a). Refleja las conexiones que existen entre estas dos circunvoluciones adyacentes (precentral y postcentral) en las regiones paracentral, de la mano y el rostro. (Imágenes adaptadas de [6]).

conjunto la conectividad total de la región de la mano. En base a esto se reveló que un grupo de 4 tractos de fibras en U conectan esta región a la corteza sensitiva postcentral y la corteza pre-motora de la circunvolución frontal superior y media (Fig. 2.14b), cuyos nombres fueron asignados en base a la anatomía utilizando las divisiones de la superficie frontal que conectan.

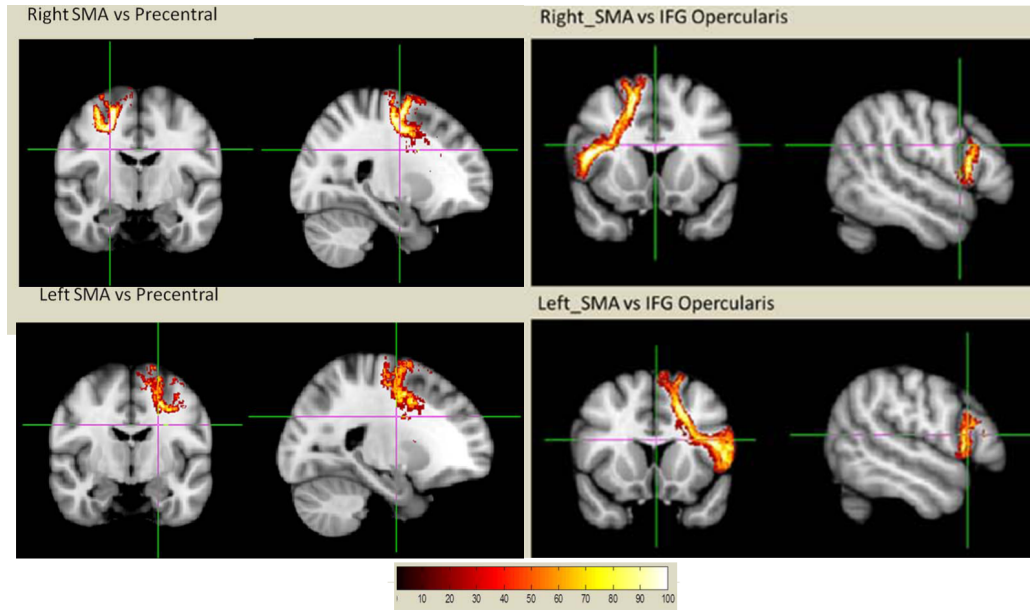
Se cree que las conexiones desde la región precentral (ubicadas en los profundo del surco precentral) tienen un rol en el aprendizaje motor facilitando la potenciación a largo plazo de las motoneuronas del área motora primaria al conectar esta con el SMA. También se especula que las conexiones desde la circunvolución SF (donde se ubica la SMA) son parte de la red del “alcanzar”, y las conexiones desde la circunvolución MF pertenecen al circuito del “agarrar”, pues es probable que estas transporten información visual necesaria para coordinar movimientos finos de los dedos [6]. Se cree que las conexiones con la SMA están involucradas en la iniciación y coordinación de movimientos para acciones complejas del ojo, cabeza y miembros superiores e inferiores. Es más, incluso una subdivisión del SMA en pre-SMA y SMA propiamente tal demuestra que la primera está relacionada con un control motor mayor, involucrándose con el control motor cognitivo y la toma de decisiones, y la última más relacionada con la iniciación y ejecución de movimientos voluntarios. Se piensa que la comunicación normal del SMA con el área pre-motora a través de estas fibras en U puede estar dañada en pacientes con mano anárquica donde la mano produce movimientos indeseados, o en el síndrome del SMA [5] [7].



**Fig. 2.14: Fibras de asociación cortas que conectan distintas circunvoluciones de la región fronto-parietal.** (a) Fibras en U que conectan el circunvolución pre y post central, mostrando las conexiones que existen en las regiones precentral, de la mano y el rostro. (b) reconstrucción de las fibras en U de la región motora de la mano en el hemisferio izquierdo. (c) Conexiones de la región pre-motora del lóbulo frontal. (d) Tracto frontal oblicuo que conecta la SMA con el pars opercularis. (Imágenes adaptadas de [5]).

El análisis de los hemisferios por separado, demuestra que existe una lateralización hacia la izquierda en cuanto a las fibras de la región de la mano, lo que se podría correlacionar con la lateralidad y destreza de la mano [5] [6]. Además en la región posterior de la circunvolución SF e IF se identificó una conexión directa por fibras que forman el *tracto frontal oblicuo* [5] [7] (Fig. 2.14d y Fig. 2.15). Con este tracto se muestra una conexión de la SMA con el pars opercularis de la circunvolución frontal inferior (corteza pre-motora) correspondiente al área de Broca en el lado dominante, por lo que se relaciona con su rol en la vocalización y/o detención del habla. Se ha reportado que daños a este tracto producen una disminución de la fluidez del habla [7].

En [6] también se realizó un estudio estadístico donde de los 20 sujetos, 10 eran diestros y 10 zurdos, lo que permitió analizar de mejor manera la distribución de estas fibras de acuerdo a la

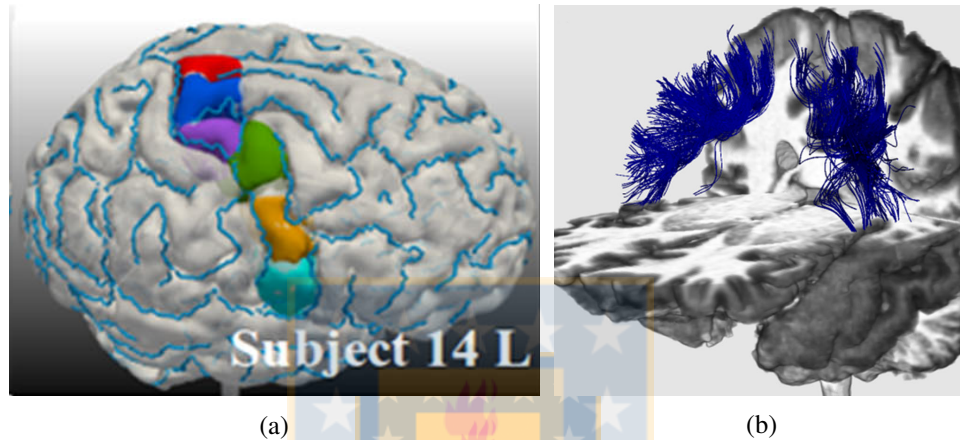


**Fig. 2.15: Fibras de asociación cortas que conectan el SMA con otras zonas la región fronto-parietal.** En la izquierda, una demostración de las conexiones del SMA con la circunvolución precentral en los hemisferios derecho e izquierdo. En la derecha, una demostración del *tracto frontal oblicuo* que conecta la SMA con la circunvolución frontal inferior (pars opercularis), para los hemisferios derecho e izquierdo. (Imagen adaptada de [7])

lateralidad del sujeto. Al comparar el número de tractos en el hemisferio derecho versus el izquierdo de cada sujeto se observa que existe una asimetría significativa (hacia el lado izquierdo) en las conexiones fronto-parietales para toda la población (diestra y zurda). Un resultado similar se señala para solo la población zurda, en contraste con la inexistencia de diferencias significativas para la población solamente diestra. Sin embargo no existe asimetría entre los sujetos diestros y zurdos, es decir, contrario a lo que se piensa que los diestros tienen fibras más numerosas en el hemisferio izquierdo que el derecho e inversamente para los zurdos; no existe una diferencia significativa entre estos dos. Esto puede deberse a que actividades como el lenguaje se lateralizan con una alta frecuencia en el hemisferio izquierdo para población zurda (78%) [6]. Resultados similares se encontraron en [7] donde el tracto lateral oblicuo mostró una lateralización izquierda estadísticamente significativa.

Los descubrimientos de las conexiones entre circunvoluciones adyacentes han incentivado a que incluso se estudien las fibras en U dentro de la misma corteza motora primaria, que conectan zonas de una misma circunvolución en vez de conectarla con otras. En [23], Magro utilizó 20 sujetos (10 diestros y 10 zurdos) y usó 6 ROIs en los que fue parcelada la circunvolución PrC (Fig. 2.16). Se encontró que no existe una asimetría significativa de las fibras cortas ubicadas en esta área, ya que se encontraron en ambos hemisferios de cada sujeto. La presencia de estas fibras intra-precentrales fue

también validada utilizando la disección de un cerebro post mortem. Como estas fibras se encuentran conectando diferentes regiones de la corteza motora primaria, se cree que también tendrían que ver con la coordinación motora de movimientos que involucren, por ejemplo, la cara y la mano. Además se cree que estas fibras podrían ser parte del avance de la *crisis o marcha jacksoniana* (crisis convulsiva motora), ya que utilizando dMRI se han observado anomalías en la anisotropía de la WM durante crisis epilépticas.



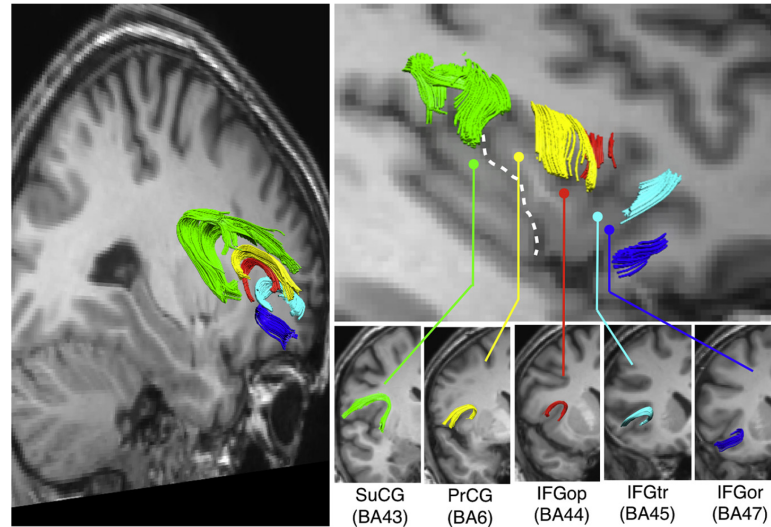
**Fig. 2.16: Parcelas de la circunvolución precentral y fibras en U obtenidas de esta segmentación para un sujeto.**  
**(a)** Parcelaciones 3D de la circunvolución precentral izquierda, las cuales se utilizaron como ROI para segmentar las fibras en U que conectan distintas áreas dentro de la misma circunvolución. **(b)** Fibras de materia blanca presentes dentro de la circunvolución precentral para los hemisferios derecho e izquierdo. (Imagen adaptada de [23]).

A diferencia de las conexiones en las regiones mencionadas anteriormente, las conexiones de la ínsula han sido aún menos estudiadas. Si bien su descripción es escasa, en [5] se mencionan vagamente la existencia de fibras que conectan la región fronto-parietal con la ínsula. Estas están organizadas alrededor del surco peri-insular y muestran una concavidad hacia la ínsula, conectándola con partes de las circunvoluciones IF y PrC (Fig. 2.17).

### 2.3.3. Métodos utilizando clustering

Como se mencionaba al comienzo de esta sección, la otra estrategia para la segmentación de fibras corresponde a la obtención de clústers. A partir de estos se generan bases de datos mucho más grandes, lo que dificulta el análisis de las fibras resultantes. Sin embargo se han propuesto métodos que permiten la segmentación de fibras incluso para la SWM.

En [24] se propone un método de segmentación utilizando un atlas multi-sujeto, a diferencia de uno de los casos mencionados anteriormente donde el atlas fue construido en base a un sujeto. El

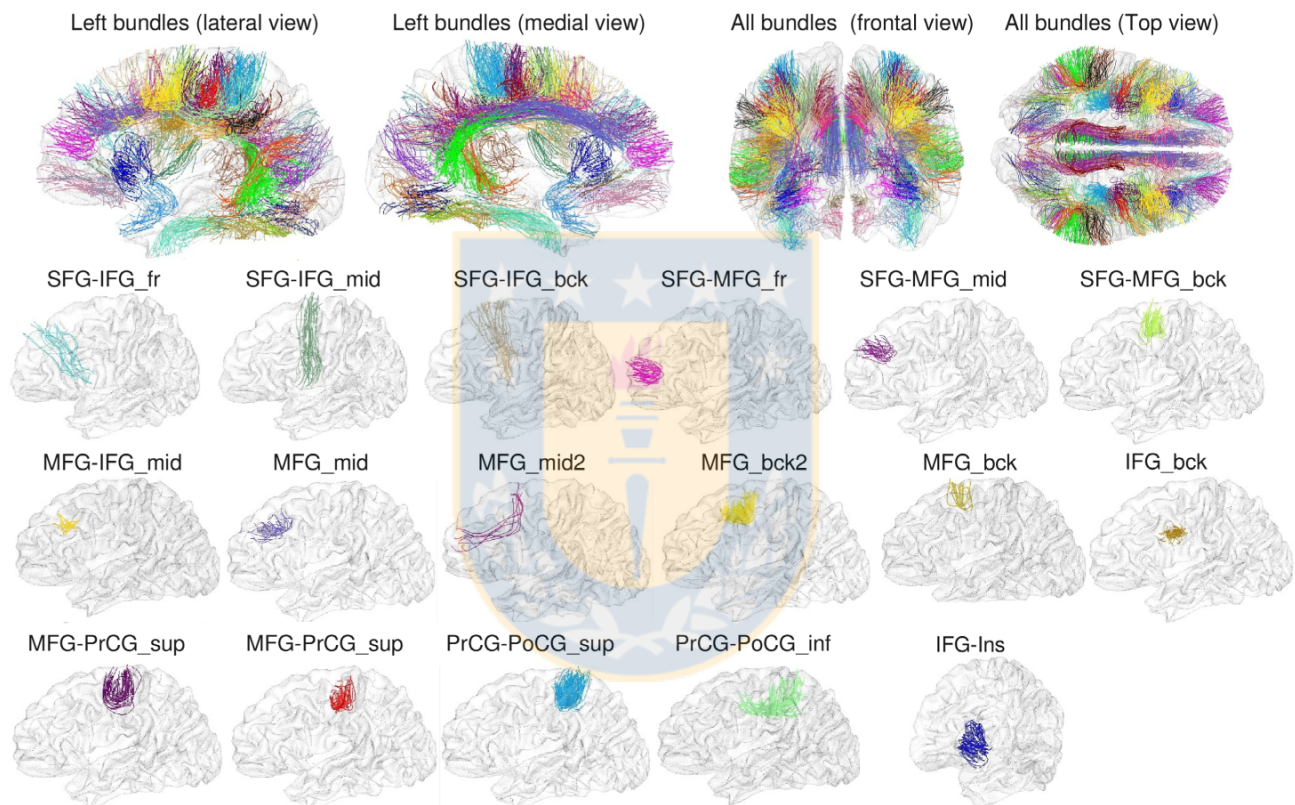


**Fig. 2.17: Fibras de asociación cortas fronto-insulares.**

Estas fibras en U conectan varias regiones de la región frontal con la corteza insular. La línea blanca punteada indica una subdivisión de la ínsula por el *surco central de la ínsula*, en anterior y posterior. Todas las conexiones son con la ínsula anterior, a excepción de la conexión con la circunvolución subcentral (SuCG) que se proyecta hacia la ínsula posterior [5].

atlas utilizado en esta segmentación fue generado a partir de 12 sujetos utilizando un clustering inter-sujeto. El procesamiento empleado para su creación involucra también un primer clustering jerárquico intra-sujeto, con lo que se reduce el set de fibras desde millones hasta unas miles, las que representan la estructura completa del set. Así se obtienen fascículos de fibras finas y regulares compuestos por estructuras con similar tamaño y forma, los que son representados por una sola fibra, llamada *centroide*. Esto facilita la aplicación de procesamientos posteriores que serían imposibles de llevar a cabo para todo el set de datos. Luego se aplicó un clustering inter-sujeto para buscar los fascículos correspondientes entre la población de sujetos. Para esto se utilizaron los centroides transformados al espacio Talairach. Estos se agrupan en base a la distancia entre pares, generando así un modelo con fibras genéricas, con formas y ubicaciones similares. Estos clústers inter-sujeto se etiquetaron manualmente por un experto, utilizando una parcelación en base a las circunvoluciones mencionadas anteriormente en la sección 2.1.1. Se obtuvo así un atlas que contiene 94 fascículos de fibras de asociación cortas (47 en cada hemisferio), de las cuales 34 son de especial interés para este trabajo pues conectan la región fronto-parietal del cerebro en ambos hemisferios. En el atlas cada fascículo es representado por un set completo de centroides que pertenecen a clústers intra-sujeto subyacentes. El atlas fue aplicado a una nueva base de datos de 10 sujetos, donde se calculó la distancia de cada centroide del nuevo sujeto y todos los centroides del atlas, tomando en cuenta la posición y forma de las fibras. Así cada centroide fue individualmente etiquetado por el fascículo más cercano presente en el atlas. Se encontraron 21

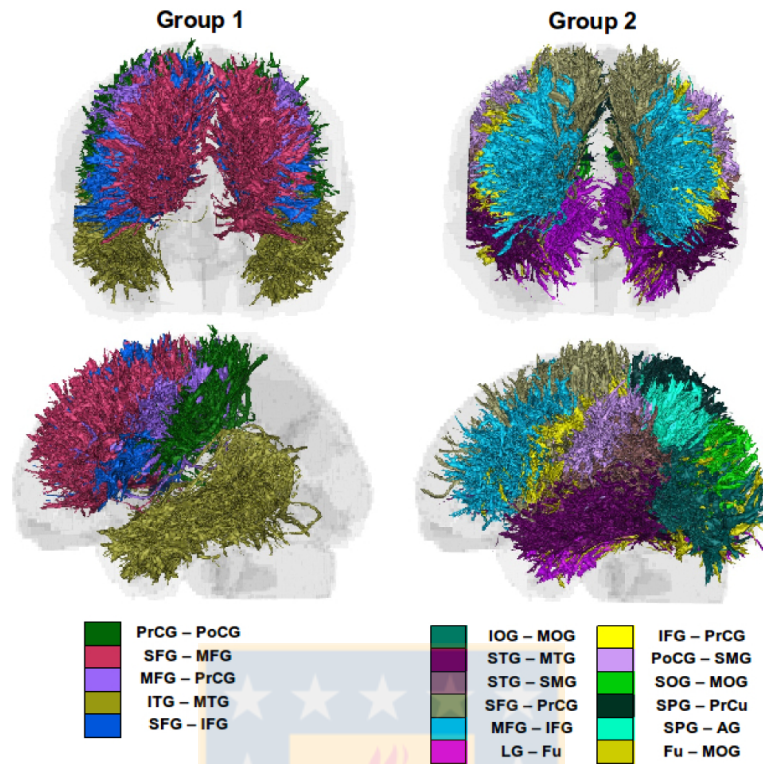
fascículos presentes en todos los sujetos, 12 fascículos en nueve sujetos y 14 fascículos en cinco a ocho sujetos [3] [24]. En la Fig. 2.18 se ilustra el atlas de 47 fascículos de SWM creado en [24] y los 17 fascículos de la región fronto-parietal en un hemisferio. La ventaja que tiene este método es que a diferencia del enfoque a través de ROIs, en este último se excluyen algunos tractos que se ajustan a la forma del fascículo pero que se encuentran en la periferia de éste, por lo que no se intersectan con una ROI. Además el hecho de que la segmentación sea en base a la forma y posición de las fibras, puede llevar a fascículos más limpios.



**Fig. 2.18: Atlas de fascículos de fibras de asociación cortas de la región fronto-parietal e insular.**

La primera fila representa todos los fascículos presentes en el atlas. Además cada uno de los fascículos que corresponden a la región fronto-parietal se muestra por separado en las filas siguientes. Las abreviaciones utilizadas corresponden a las de la tabla 2.1 y en algunos casos se agregó una especificación espacial: fr (frontal), mid (medio), bck (trasero), sup (superior) e inf (inferior). (Imagen adaptada de [24]).

Finalmente, un enfoque que combina el uso de clústers junto con la utilización de ROIs ayuda a obtener una mejor segmentación de las fibras, ya que restringe el área donde se realiza el clúster. Esta es la metodología que se sigue en [4], utilizando en primera instancia un clúster intra-sujeto como filtro que elimina las fibras atípicas (con baja densidad y no empaquetadas dentro de un fascículo) del set de datos, lo que contribuye a disminuir el número de fibras y la variabilidad de estas. Utilizando una base de datos HARDI de 30 sujetos, se empleó un atlas con 130 WM y GM ROIs [22] (descrito



**Fig. 2.19: Atlas de fascículos de fibras de asociación cortas.**

Grupos de fibras con menor variabilidad que corresponden especialmente a la región fronto-parietal del cerebro. En la primera fila una vista coronal y en la segunda una vista sagital, ambas para fascículos en el hemisferio izquierdo. Las abreviaciones utilizadas corresponden a las de la tabla 2.1 y señalan los pares de circunvoluciones conectadas por estos fascículos. También aparecen representadas otras fibras fuera de la región fronto-parietal uniendo distintas circunvoluciones. IOG, circunvolución occipital inferior, SOG, circunvolución occipital superior. (Imagen adaptada de [4]).

anteriormente). Siguiendo el método de posicionamiento automático mencionado previamente [20], se obtuvieron 40 fibras de asociación cortas en función de la unión que éstas generan entre dos regiones corticales. Para estudiar la variabilidad entre sujetos que existe para las fibras segmentadas se generaron mallados 3D de los fascículos en un espacio común (Fig. 2.19). Este fue compuesto a partir de máscaras binarias de imágenes de la probabilidad que exista cada fascículo, compuestas a su vez de máscaras binarizadas de los fascículos para cada sujeto, alineadas en un espacio común (MNI). Los fascículos resultantes fueron divididos en cuatro grupos, dependiendo de su reproductibilidad entre los sujetos, y de la variabilidad que presentan. De las fibras que poseen menor variabilidad y que están presentes en todos los sujetos (grupo 1), la mayoría corresponden a conexiones de la región fronto-parietal, que justamente son las de interés para nuestro trabajo. Estas presentan en general una variabilidad similar para ambos hemisferios. Entre estos resultados se encuentran también algunos de los mencionados en [20].



Estos resultados generan una gran base para el trabajo desarrollado, puesto que se sabe que las fibras de asociación cortas de la región fronto-parietal e insular presentan una alta reproductibilidad y baja variabilidad. Esto ofrece la posibilidad de su estudio de forma más detallada, buscando además otras técnicas que permitan obtener mejores resultados en cuanto a su segmentación y clasificación.

## 2.4. Aplicaciones de la dMRI y tractografía

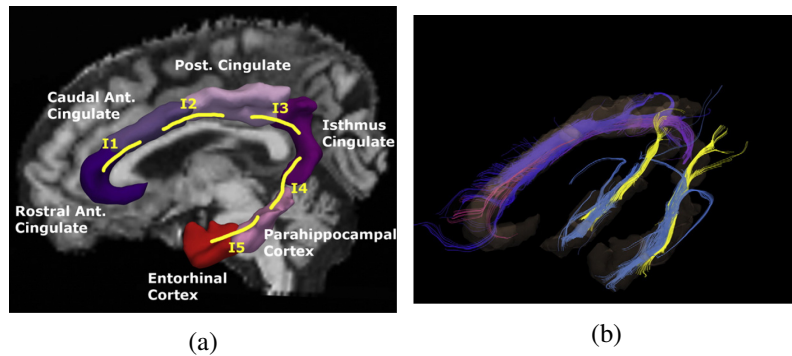
Existen estudios que relacionan la información que se obtiene de las adquisiciones de dMRI, mediante el modelo de difusión local, a ciertas patologías del sistema nervioso. Esto se realiza principalmente mediante el cálculo de índices, como por ejemplo, la anisotropía fraccional (FA) que se usa generalmente para evaluar la integridad y coherencia de la materia blanca [27][28], o la difusividad media (MD), ambos mencionados anteriormente. Si bien las fibras de asociación cortas se están recién comenzando a estudiar, existe un gran número de estudios con respecto a los fascículos de fibras cerebrales más conocidos. Estos demuestran el beneficio que los algoritmos de segmentación ofrecen al momento de realizar este tipo de estudios.

Por ejemplo, un estudio de la implicancia que tienen los fascículos uncinado y del cíngulo en la depresión grave, realizado en [27], propone que para esta patología existen anomalías en la materia blanca de las fibras de asociación correspondientes a los fascículos mencionados. El fascículo uncinado corresponde a un fascículo de asociación ventral que conecta el lóbulo temporal anterior, incluida la amígdala y el hipocampo, con la corteza orbitofrontal medial y lateral. En cambio el fascículo del cíngulo corresponde un fascículo de asociación medial que se encuentra dentro del cíngulo, hacia el cuerpo caloso. Ambos fascículos se consideran parte del sistema límbico, y se piensa que están relacionados con el procesamiento de las emociones, atención y la memoria [27][29]. Para este estudio [27] se utilizaron 21 sujetos con la patología y 21 sujetos sanos para control, todos diestros. Para realizar el análisis se utilizaron medidas cuantitativas específicas para cada fascículo, basadas en datos de tensor de difusión (DTI), para examinar las propiedades tanto de difusividad como geométricas. Para la obtención de cada fascículo, se delinearon ROIs para extraer los fascículos. La segmentación permite, a diferencia de los enfoques que utilizan análisis de DTI basados en vóxeles, evitar errores debido a un mal registro entre imágenes y una mala resolución espacial. Las técnicas que utilizan tractografía permiten hacer los cálculos para fascículos de interés específicos. Adicionalmente a los ya mencionados FA y MD, se agregaron otros parámetros que miden las propiedades de difusividad

de los fascículos, estas son: la difusividad axial (grado de difusión del agua a lo largo de la dirección paralela a los fascículos de fibras) y la difusividad radial (difusión del agua perpendicular a la pared axonal). Entonces, integrando los datos de tractografía, se calculan las medidas de difusividad, utilizando los vóxeles por el que atraviesan las fibras. Para cada de los fascículos, se calculan los valores y se ponderan por el número de fibras que lo atraviesan. Todos estos valores son luego promediados para obtener un solo número por cada fascículo. En cambio para las mediciones geométricas se calcula el número y volumen de fibras, las cuales fueron normalizadas por el volumen intracerebral total. Se realizó un análisis estadístico de los resultados obtenidos, donde se encontró que existían diferencias significativas entre la población que presenta la patología y el control. Específicamente se encontró que existe una reducción de la FA para el fascículo uncinado derecho en los sujetos que presentan la patología, comparados con aquellos que no. Así también, dentro de este fascículo, la difusividad radial se encontró significativamente aumentada para la población deprimida. Por otro lado, la MD y las mediciones geométricas no mostraron cambios significativos en ninguno de los cuatro fascículos. Es así que utilizando índices como los mencionados, este trabajo señala que el fascículo uncinado derecho presenta daños significativos en su integridad para sujetos con depresión grave.

Un estudio similar es el que se realizó en [29], en el que se relacionan anomalías en el fascículo del cíngulo con la esquizofrenia. Los subcomponentes de materia gris de la corteza límbica están estructuralmente conectados el uno al otro por el fascículo del cíngulo de manera no homogénea, es decir, por un número de sub-fascículos que lo conforman y que conectan estructuras adyacentes del sistema límbico. Se utilizan los datos de tractografía para subdividirlo en 5 sub-fascículos e investigar la integridad estructural de cada uno de estos por separado. Se utilizaron 24 pacientes diagnosticados con esquizofrenia crónica, y 26 sujetos sanos de control, ambos grupos diestros. Se utilizó el software FreeSurfer para parcelar la imagen T1 de los sujetos en 34 regiones neocorticales, y utilizando 6 ROIs se identificaron 5 sub-regiones del fascículo del cíngulo (I1 a I5) a partir de un set de tractografía de todo el cerebro a basado en DTI (Fig. 2.20). De la misma manera que el estudio mencionado anteriormente [27], se calculó la FA para cada una de estos sub-fascículos. Se encontró que los pacientes con esquizofrenia presentan una reducción de FA en todo el fascículo del cíngulo, con respecto a la población de control. Sin embargo, los sujetos que presentan la patología presentan para I1 e I4 una FA significativamente menor que para el grupo de control, lo que indica que cada una de las cinco sub-conexiones difieren en cuanto a su FA media. Además se observó que I1 estaba significativamente

correlacionada de manera negativa con alucinaciones según la escala de un test aplicado a los sujetos. Por otro lado I2 no presenta diferencias entre ambos grupos. De esta manera, este trabajo contribuye a la creciente evidencia de que no todas las sub-regiones del fascículo del cíngulo se ven afectadas de la misma manera por este desorden.



**Fig. 2.20: Sub-conexiones del fascículo del cíngulo.**

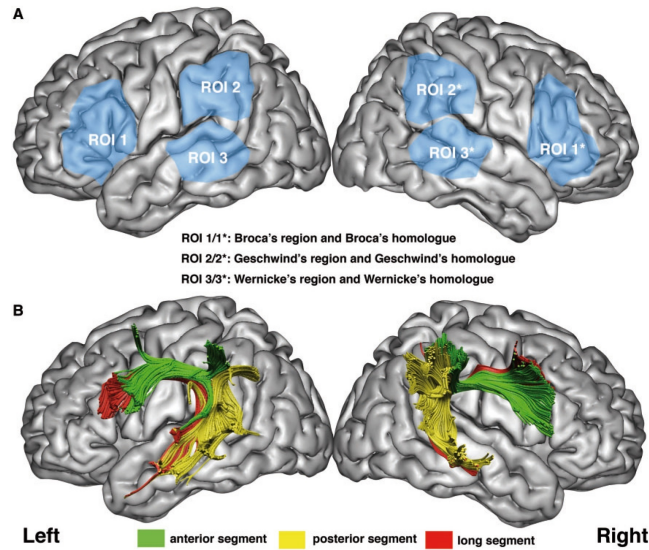
(a) ROIs modificadas a partir de las entregadas por FreeSurfer. (b) Reconstrucción de fibras 3D. I1 en rosado claro, I2 en azul, I3 en morado claro, I4 en azul e I5 en celeste. (Imagen adaptada de [29]).

Los índices obtenidos a partir del DTI también pueden ser utilizados como herramienta en el diagnóstico de patologías. Esto es lo que se realizó en [30], donde utilizando la FA y el coeficiente de difusión aparente (ADC), se propone una herramienta para ayudar al diagnóstico de Alzheimer y el desorden de depresión de edad avanzada. La motivación de este estudio es que en etapas tempranas del Alzheimer, éste se puede presentar como un estado depresivo, lo que dificulta su correcto diagnóstico, o incluso algunas veces estas dos patologías pueden presentarse de manera conjunta, y cada una requiere tratamientos distintos. Para esto, en el estudio se utilizaron 13 sujetos con Alzheimer, 19 con depresión y 22 sujetos saludables como control. Utilizando datos de tractografía a partir de DTI y el cálculo de los índices mencionados, se obtuvo que la representación de la radiación talámica anterior tendía a ser pobre en pacientes con Alzheimer, a diferencia de sujetos sanos o con depresión. Además, los valores de FA en el fascículo superior longitudinal izquierdo y el fórnix resultaron ser significativamente distintos en sujetos con Alzheimer, con respecto a los otros dos grupos. Así también, los valores de ADC resultaron distintos para la radiación talámica anterior bilateral, el fascículo longitudinal superior e inferior izquierdo, el fascículo fronto-occipital inferior, y el fórnix. Así estos índices, junto con la evaluación visual de los fascículos de tractografía pueden llegar a ser una herramienta de diagnóstico auxiliar muy útil.

Otro ejemplo de aplicación es el descrito en [31], donde se proponen predictores anatómicos

de recuperación de afasia utilizando datos de tractografía. El estudio se basó en el fascículo arqueado, una vía del lenguaje compuesta de tres segmentos que conectan las regiones de Wernicke a la de Broca (segmento largo), Wernicke a la de Geschwind (segmento posterior), y de Broca a la de Geschwind (segmento anterior). Se busca entender como la lateralización de éste impacta en la severidad de los síntomas y su recuperación. Para esto se utilizaron 16 pacientes diestros, con presencia de afasia y cuyo infarto correspondiese al primero en la arteria cerebral media izquierda, además de ser hablante nativo de inglés. Se utilizaron datos de tractografía a partir de DTI, los cuales se segmentaron a partir de tres regiones de interés para ambos hemisferios (Fig. 2.21). A partir los fascículos segmentados se calculó el volumen como el número de vóxeles intersectados por las líneas de cada segmento, que luego fue normalizado por el volumen del hemisferio. Utilizando un análisis jerárquico regresivo que incluía además del volumen de cada uno de los tres fascículos segmentados, otros factores como la edad, el sexo y el tamaño de la lesión, se obtiene qué factores generan una mejor predicción. Si se comparan los valores de predicción sin agregar el volumen, se tiene que al incluirlo luego, para el hemisferio izquierdo, este valor se incrementa solamente en un 12 %. Sin embargo, al realizar este mismo proceso para el hemisferio derecho, se tiene que el modelo se incrementó en un 57 %, lo cual representa un aumento estadísticamente significativo en el valor de predicción. Por lo que en base a los resultados, se obtiene que el volumen del segmento largo del fascículo arqueado del hemisferio derecho (contralateral a la lesión) es un factor de predicción importante para la recuperación del lenguaje luego de un infarto cerebral. Esto ofrece la posibilidad tanto a médicos como pacientes de poder confiar en predictores válidos de recuperación, lo que es una ventaja en el manejo clínico de los daños relacionados a un infarto cerebral.

Por otro lado, si bien el modelo más simple y común en clínica es el DTI, también existen estudios que utilizan modelos de difusión más complejos. Por ejemplo, en [28] se utilizan set de datos de tractografía calculados utilizando q-ball, para estudiar fascículos de materia blanca profunda en el desorden bipolar I. Se utilizaron 118 sujetos con la patología y 86 sujetos sanos de control. Se realizaron comparaciones tanto entre ambos grupos, como dentro del grupo de sujetos enfermos al comparar entre aquellos con historial de eventos psicóticos, y aquellos que no. En este caso se utiliza otro índice que corresponde a la FA generalizada, donde al igual que la FA, una disminución de este valor indica una pérdida en la integridad o pérdida de la coherencia de la WM. Los datos de tractografía fueron segmentados utilizando una segmentación automática que usa un clustering basado en la distancia



**Fig. 2.21: Regiones de interés usadas para la tractografía.**

(a) Regiones de interés para ambos hemisferios del cerebro, cada una de ellas corresponde a una de las regiones de la red del lenguaje. (b) Visualización de los tres segmentos obtenidos a partir de las ROIs en (a), para cada hemisferio del cerebro [31].

entre pares de fibras. De esto se obtuvo un set de datos con 22 fascículos de WM profunda, y por cada uno de ellos se calculó la FA generalizada media. Se compararon los valores de FA generalizada entre el grupo de sujetos sanos y los enfermos, y si se identificaba una diferencia significativa entre estos, se comparaba ese mismo fascículo pero entre pacientes con y sin historial. De todo este proceso se tiene como resultado que la FA generalizada se encuentra significativamente disminuida en sujetos con el trastorno bipolar a lo largo del segmento anterior del fascículo arqueado izquierdo, el cuerpo y el *splenium* del cuerpo calloso, y las fibras largas del cíngulo izquierdo. Y, de la comparación entre sujetos con y sin historial, de los 4 fascículos para los cuales se realizó esta comparación, aquellos con un historial presentaron un valor significativamente menor de FA generalizada para el cuerpo del cuerpo calloso.

La tractografía, no sólo puede ser usada para el estudio o diagnóstico de enfermedades, sino que también ha servido de apoyo a la neurocirugía en cuanto a navegación para la resección de tumores. Por ejemplo, en [32] se investiga la utilidad que presenta la integración de la tractografía en la navegación guiada para la utilización de técnicas de catéter *fence-post*, en conjunto a potenciales motores evocados. Esto tiene el objetivo de conservar la función motora post-operatoria, luego de una operación de glioblastomas cercanos al tracto piramidal. Se utilizaron datos de tractografía basados en DTI, los cuales fueron integrados al sistema de navegación. Esto permitió el posicionamiento de los

catéteres evitando las vías motoras, y permitiendo así una resección más fácil del tumor, incluso para pacientes cuyo tracto piramidal se encontraba desviado por el tumor debido a un edema. Esta técnica se utilizó en 45 de 49 pacientes, de los cuales solo uno mostró un empeoramiento de la función motora, luego de un mes de la cirugía.

A diferencia de los casos anteriores, las fibras de asociación cortas no están aún bien definidas, por lo que su aplicación clínica todavía no se implementa. Es por esto que es necesario el avance en cuanto a la segmentación e identificación de este tipo de fibras, ya que de la misma manera que se utilizan índices como la FA o MD para fibras largas, u otros índices geométricos, se podrían utilizar para las fibras cortas, logrando mayor especificidad en los análisis.



## Capítulo 3. Alcances del estudio y recursos utilizados

---

En esta sección se detallan los alcances que contempla este trabajo para la creación de un atlas de SWM. Además se mencionan la adquisición y estructura de los datos, y herramientas utilizadas para su análisis. También se incluyen las bases de los algoritmos de segmentación y clasificación de fibras.

### 3.1. Alcances

Como ya se mencionó en secciones anteriores, este trabajo está acotado a la segmentación de fibras de SWM específicamente en la región fronto-parietal e insular del cerebro. Esta área es la que presenta una mayor cantidad de fibras junto a una menor variabilidad inter-sujeto. Además allí se encuentran importantes zonas funcionales del cerebro (motora y sensitiva).

La segmentación se realizará a partir de una base de datos HARDI de alta calidad [8]. Esta base de datos cuenta con sets de tractografías de 79 sujetos, de los cuales se utilizaron 20 para la construcción del modelo. Su descripción más detallada se menciona luego en la sección 3.2

El análisis y procesamiento de los datos se realizó utilizando el lenguaje de programación Python por medio del intérprete interactivo *IPython*. Además se utilizaron tres softwares, dos de los cuales están ligados entre sí. Estos se mencionan a continuación y se describen con mayor detalle en la sección 3.3.

- BrainVISA y Anatomist<sup>1</sup>.
- FreeSurfer<sup>2</sup>.

### 3.2. Base de datos ARCHI

Los datos fueron adquiridos en un sistema de MRI Tim Trio 3T con una antena de 12 canales (Siemens, Erlangen). El protocolo de MRI incluyó la adquisición de set de datos de imágenes T1

---

<sup>1</sup><http://brainvisa.info/>

<sup>2</sup><http://freesurfer.net/>

usando una secuencia MPRAGE (160 cortes; TH=1.10mm; TE/TR=2,98/2300ms; TI=900ms; ángulo de desviación FA=9; matriz=256x240; RBW=240Hz/pixel), un mapa de campo B0, y un set de datos HARDI SS-EPI *single-shell* a lo largo de 60 direcciones de difusión (DW) optimizadas,  $b=1500\text{s/mm}^2$ , (70 cortes; TH=1,7mm, TE/TR=93/14ms: FA=90; matriz=128x128; RBW=1502 Hz/pixel; *echospa-cing* ES=0,75ms; factor Fourier parcial PF=6/8; GRAPPA=2; tiempo total de escaneo=16min and 46s). La base de datos además cuenta con las matrices de transformación para convertir los datos entre los espacios T1, T2 (espacio de DW) y Talairach. También se pueden encontrar los mallados de cada hemisferio cerebral.

Los datos de difusión obtenidos, mencionados en 3.1, fueron procesados utilizando el software *BrainVISA/Connectomist-2.0* [33] (ver también sección 3.3.1). Estos fueron corregidos preliminarmente de toda clase de artefactos (*corriente de Foucault*, efectos de susceptibilidad, puntos de datos erróneos, ruido), y los cortes atípicos (*outliers*) también fueron removidos. Un modelo *Q-ball* analítico [34] fue calculado para obtener los campos de ODF en cada vóxel. Luego, a partir de estos cálculos, se realizó una tractografía determinística de tipo *streamline* [35] en el espacio nativo de difusión (DW), es decir, en el espacio de cada sujeto. Para esto se utilizó una máscara cerebral de propagación, calculada a partir de [36], con un avance de 0,2mm y un ángulo de curvatura máximo de 30°. La máscara fue utilizada para la inicialización (una semilla por vóxel a una resolución de T1) y para definir el espacio de seguimiento de las fibras (Fig. 3.2).

Del procesamiento descrito anteriormente se tienen set de datos de tractografía que contienen en promedio un millón de fibras por sujeto, las cuales presentan tamaños entre 20 y 300mm. A estos se les aplicó un clustering intra-sujeto [37], para remover fibras atípicas (*outliers*) y reducir las dimensiones de los datos. Como resultado se tienen set de datos con un promedio de 5.300 clústers de fibras similares, las cuales forman fascículos compactos, y cada uno de estos con una etiqueta que lo identifica (Fig. 3.1). En esta etiqueta se encuentra el nombre del sujeto, el hemisferio al que corresponde y el rango que tiene la longitud de las fibras que agrupa. Como resultado de este clustering también se tienen en la base de datos centroides que representan cada uno de los clústers, por lo que están etiquetados con el nombre del clúster correspondiente. Todas las fibras de la base de datos se encuentran en el espacio T2 (espacio de difusión) del sujeto. En cambio los centroides también se encuentran en el espacio Talairach, transformados mediante una normalización afín (Fig. 3.2).



La base de datos cuenta con 79 sujetos, los cuales están identificados correlativamente por números desde el 001 al 079.

```

attributes = {
  'binary' : 1,
  'bundles' :
  [ '001_left_l80to95_19_4_20', 0,
    '001_left_l130to150_16_4_11', 1,
    '001_left_l20to35_68_4_10', 2,
    '001_left_l35to50_217_3_7', 3,
    '001_left_l35to50_55_8_11', 4,
    '001_left_l50to65_51_4_16', 5,
    '001_left_l50to65_42_32_33', 6,
    '001_left_l65to80_86_7_23', 7,
    '001_left_l65to80_105_1_3', 8,
    '001_left_l65to80_4_5_21', 9,
    :
    '001_left_l50to65_31_21_44', 2048,
    '001_left_l65to80_53_2_36', 2049,
    '001_left_l20to35_73_255_256', 2050,
    '001_left_l20to35_89_2_7', 2051,
    '001_left_l35to50_171_2_9', 2052,
    '001_left_l65to80_26_9_30', 2053,
    '001_left_l35to50_90_2_24', 2054,
    '001_left_l20to35_15_255_256', 2055 ],
  'byte_order' : 'DCBA',
  'curves_count' : 2056,
  'data_file_name' : '*.bundlesdata',
  'format' : 'bundles_1.0',
  'space_dimension' : 3
}

```

```

attributes = {
  'binary' : 1,
  'bundles' : [ '001_left_l20to35_88_1_7', 0,
    '001_left_l20to35_54_255_257', 21,
    '001_left_l20to35_221_255_257', 77,
    '001_left_l20to35_26_7_12', 143,
    '001_left_l20to35_86_2_9', 182,
    '001_left_l35to50_51_3_9', 366,
    '001_left_l35to50_110_8_15', 394,
    '001_left_l20to35_172_4_8', 441,
    '001_left_l35to50_68_4_10', 466,
    '001_left_l35to50_93_2_10', 509,
    :
    '001_left_l20to35_50_5_7', 221636,
    '001_left_l20to35_73_255_256', 221692,
    '001_left_l65to80_21_255_256', 221728,
    '001_left_l80to95_41_255_256', 221774,
    '001_left_l150to175_20_255_258', 221784,
    '001_left_l80to95_59_255_257', 221796,
    '001_left_l35to50_160_255_256_2', 221823,
    '001_left_l20to35_11_255_256', 221846 ],
  'byte_order' : 'DCBA',
  'curves_count' : 221898,
  'data_file_name' : '*.bundlesdata',
  'format' : 'bundles_1.0',
  'space_dimension' : 3
}

```

**Fig. 3.1: Estructura del archivo de fibras.**

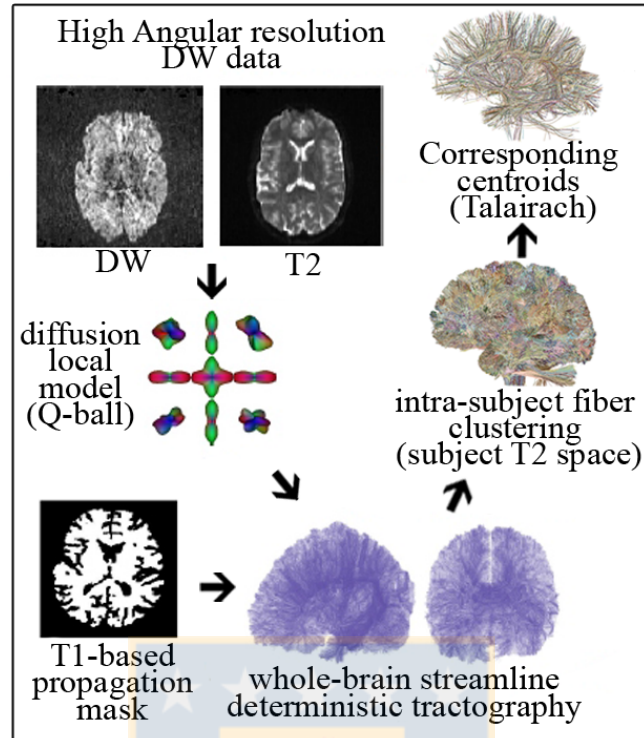
(a) Corresponde al archivo con todas los centroides; (b) Archivo de los fascículos, que contiene todas las fibras. Estos se pueden diferenciar por el número de fibras (*curves count*), en recuadro verde. Ambos archivos contienen las mismas etiquetas de fibras. Cada centroide tiene un fascículo correspondiente, aunque no necesariamente en la misma posición dentro del archivo.

### 3.3. Softwares

#### 3.3.1. BrainVISA/Connectomist y Anatomist

*BrainVISA* es un software que permite el procesamiento de imágenes. En este se pueden encontrar variados set de herramientas (*toolbox*) para la segmentación y procesamiento de imágenes de MRI T1 que permiten por ejemplo la clasificación de la GM y WM o la generación de mallados de la superficie cortical de cada hemisferio cerebral. Otro toolbox que posee este software es *Connectomist* [33], este tiene funciones en C++ y una interfaz en Python-QT que permiten la manipulación de los archivos de fibras.

Por otro lado, *Anatomist* es un software en relación con los mencionados anteriormente, pero que posee otro tipo de funcionalidades. Este software permite la visualización de los datos, ya sean



**Fig. 3.2:** Esquema de la obtención de la base de datos

Diagrama que muestra como a partir de las imágenes de dMRI se obtienen los datos de tractografía, los que se procesan para generar los datos con los que se desarrolla el estudio.

imágenes de MRI, mallados o fibras. Además ofrece opciones de visualización, por ejemplo modificar el tipo de renderizado, de color, de texturas, etc. La ventaja de *Anatomist* es que puede ser pilotado mediante códigos en Python. Esto permite dar cierto grado de automatización a la visualización de los resultados obtenidos del procesamiento de las fibras.

### 3.3.2. FreeSurfer

*FreeSurfer* es un set de herramientas para el análisis de neuroimágenes, el cual está documentado y disponible online para ser descargado gratuitamente<sup>3</sup>. Este software provee de algoritmos para cuantificar las propiedades funcionales, conexionales y estructurales del cerebro humano. Estas herramientas incluyen: segmentación volumétrica de la mayor parte de las estructuras cerebrales visibles macroscópicamente, segmentación de subcampos hipocampales, alineamiento inter-sujeto basado en patrones de pliegues corticales, segmentación de fascículos de WM usando dMRI, estimación de límites arquitectónicos, mapeo del espesor de la materia gris cortical, construcción de modelos de la superficie de la corteza del cerebro humano, y parcelación en base a patrones de los pliegues de

<sup>3</sup>(<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)

ésta [25]. Estas dos últimas herramientas son de utilidad para el trabajo a realizado, especialmente la parcelación cortical.

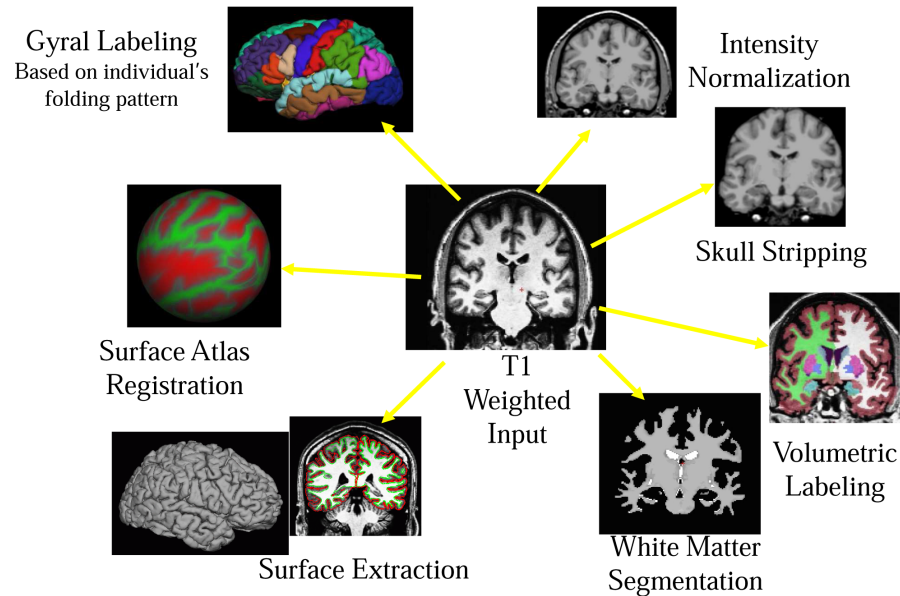
### ***Parcelación de la superficie cortical.***

La parcelación de las grandes circunvoluciones de la corteza cerebral se basa en la identificación de áreas anatómicas del cerebro utilizando los patrones de los pliegues que existen en éste. Los mallados que representan la superficie cortical se enfocan en la reconstrucción de la superficie pial (capa de la corteza cerebral que está en íntimo contacto con la piamadre) [25].

El procesamiento que realiza el software (Fig. 3.3), se describe a continuación. A partir de una MRI T1 (imagen que contiene información anatómica) *FreeSurfer* realiza una normalización de los valores para corregir las fluctuaciones en intensidad que podrían hacer la segmentación (basada en las intensidades) más dificultosa. Luego, se ejecuta la remoción del cráneo y de estructuras que no corresponden al telencéfalo (por ejemplo el cerebelo). Posteriormente se etiqueta el volumen que corresponde al cerebro, identificando estructuras subcorticales como núcleos grises, WM, etc. Luego de esto se segmenta la WM separándola de todo lo demás. Después de esto se extrae la superficie que corresponde a las estructuras segmentadas, obteniendo así un modelo de las superficies. Estas son un mallado compuesto de triángulos que representa, por ejemplo, la corteza pial o la superficie que abarca la WM. Para la identificación de cada una de las circunvoluciones se utiliza un modelo esférico de la superficie creada anteriormente (ver Fig. 3.4). De esta manera se exponen tanto las circunvoluciones y surcos en su totalidad y se disminuye la distorsión métrica. Basándose en los patrones que existen en los pliegues de la corteza, los mallados se alinean con un atlas mapeando cada una de las áreas de la superficie cortical (derivadas de una identificación manual de ROI) a las áreas de interés anatómico en el sujeto [11].

Cabe destacar que el software posee herramientas que permiten corregir los resultados erróneos que se puedan generar durante el proceso automático de reconstrucción, por ejemplo, que no se haya eliminado completamente el cráneo o que existan errores la segmentación entre GW y WM. Estos, luego de ser corregidos, son utilizados para recalcular los resultados de los procesamientos posteriores (por ejemplo realizar una nueva parcelación en base a los datos corregidos).

Existen dos atlas de parcelaciones incorporados en *FreeSurfer*. El primero corresponde al atlas

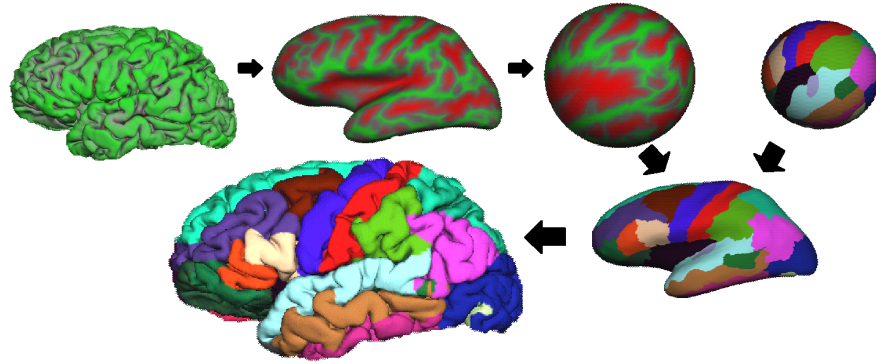


**Fig. 3.3: Esquema de los procesamientos realizados por *FreeSurfer*.**

A partir de una imagen T1 *FreeSurfer* inicia con una normalización y, siguiendo los pasos en sentido horario, finaliza con la obtención de un etiquetado en base a las circunvoluciones.

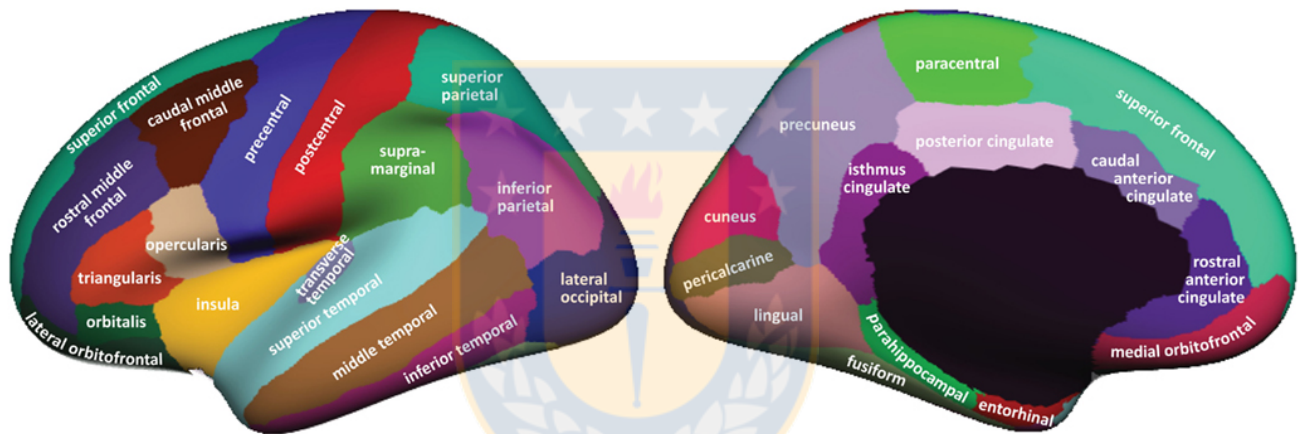
*Desikan-Killiany*, el cual cuenta con 34 regiones basadas principalmente en las grandes circunvoluciones del cerebro (Fig. 3.5). En este atlas cada región definida por una circunvolución incluye tanto la corteza visible (circunvolución propiamente tal) como la corteza correspondiente a los surcos adyacentes a ésta [11]. El segundo atlas es el *Destrieux*, donde las circunvoluciones y los surcos adyacentes son etiquetados de forma separada. El resultado que produce la aplicación del atlas *Desikan-Killiany* para la parcelación cortical de un sujeto genera una parcelación como la que se muestra en la Fig. 3.4, donde para cada vértice del mallado de la corteza pial existe una etiqueta que lo identifica [11].

En [11] los autores compararon los resultados obtenidos y evaluaron la consistencia anatómica de las regiones entre sujetos al aplicar el atlas. Para esto superpusieron todas las regiones del mallado de la superficie inflado y determinaron los errores de desfase que existen entre regiones individuales, cuando se aplican dos sistemas de etiquetación (manual versus automático). Se utilizaron mapas de distancia promedio entre los límites de cada región, lo que permite visualizar las áreas límites de desfase y el grado de éste. El resultado obtenido se puede apreciar en la Fig. 3.6, donde el desfase sólo ocurre en los límites de las regiones y los errores corresponden a menos de 1mm. Además, al comparar los resultados obtenidos entre sujetos, se tiene que el error es incluso menor. En base a esto se puede decir que *FreeSurfer* proporciona una buena herramienta para la identificación precisa de



**Fig. 3.4: Proceso de parcelación de la corteza cerebral en base a las circunvoluciones.**

A partir de la superficie pial del cerebro se obtiene el modelo inflado de este y se buscan patrones de las circunvoluciones (verde) y surcos (rojo). Luego en base a un atlas se mapean las etiquetas al cerebro del sujeto. (Imágenes adaptadas de <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).



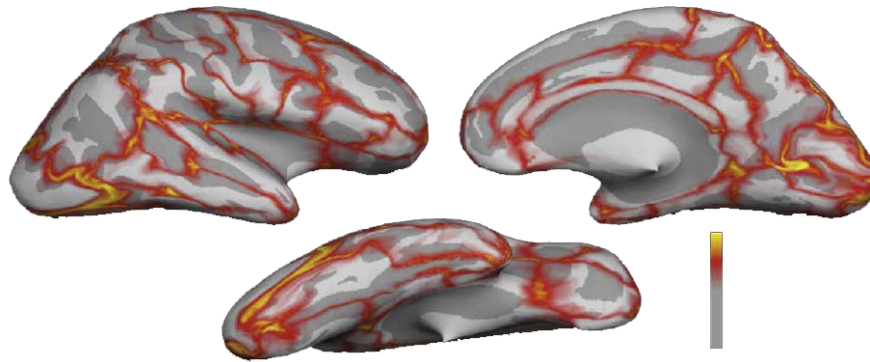
**Fig. 3.5: Circunvoluciones presentes en el atlas *Desikan-Killiany*.**

Se muestra el modelo inflado de la superficie cerebral con los nombres que se dan a cada circunvolución identificada en el atlas de Desikan-Killiany. (Imagen adaptada de [26]).

las circunvoluciones que son de interés para nuestro trabajo y utilizarlas como ROIs produciendo una segmentación más exacta de las fibras de la región fronto-parietal e insular, pues es probable que no se pueda realizar una localización más precisa de los límites que la realizada por este software.

### 3.4. Fundamentos de los algoritmos de segmentación y clasificación

Los algoritmos de segmentación que se implementaron en este trabajo utilizan ROIs. La representación de las fibras en un espacio 3D está dada por una serie de coordenadas. Del mismo modo cada vóxel en una imagen (de ROIs) tiene asociadas también coordenadas según su posición espacial. Para segmentar las fibras utilizando estas ROIs, ambas tienen que estar en el mismo espacio, entonces cada ROI es un nodo de la conectividad generada por las fibras segmentadas. Por lo tanto, la extracción de



**Fig. 3.6: Mallado de la corteza inflado mostrando los mapas de error promedio en la distancia.**

Los mapas de error promedio de distancia entre la identificación manual y automática de regiones de interés para 40 sujetos, la cual ocurre principalmente solo en los bordes. La superposición gris oscuro representa los surcos corticales, mientras que las superposiciones gris claro representan las circunvoluciones corticales. La escala de color representa un máximo valor de desfase entre los dos set de imágenes como sigue: 0 mm (gris), 0.5 mm (rojo), 1 mm (amarillo). (Imagen adaptada de [11]).

fibras a partir de ROIs está basada en la intersección de las fibras con las ROIs. De esta forma se aíslan del resto de los datos los fascículos de fibras que conectan un par de ROIs, y se excluyen del estudio las que no lo hacen [38].

En cuanto a los algoritmos de clasificación de las fibras segmentadas se utilizan técnicas de agrupamiento o *clustering*. Los métodos de clustering se pueden clasificar en dos grandes grupos: jerárquicos y particionales. En este trabajo se utiliza el método de clustering jerárquico.

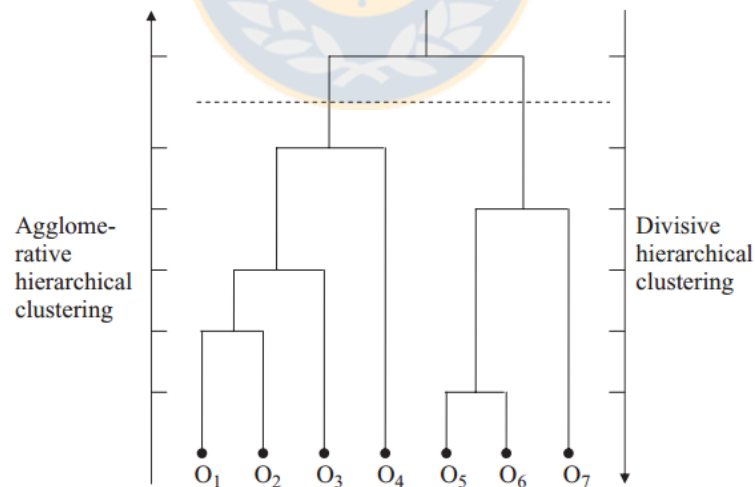
Los métodos de clustering jerárquico generan los clústers por medio de particiones recursivas, ya sea de manera “de arriba hacia abajo” o “de abajo hacia arriba” (Fig. 3.7). Para el segundo caso el clustering jerárquico es aglomerativo, donde inicialmente cada elemento representa un clúster. El par de clústers más similares son fusionados sucesivamente hasta que se obtiene la estructura de clústers final. El otro caso es clustering jerárquico divisivo, en el cual inicialmente todos los elementos pertenecen a un clúster, el que luego se divide en sub-clústers y así sucesivamente hasta que se obtiene la estructura final [39]. Ambos métodos organizan los datos en una estructura llamada *matriz de proximidad* o *de distancias* [40].

El resultado que se obtiene de los métodos de clustering jerárquico es un dendograma, que representa la agrupación de los elementos anidados y los niveles de similitud en los cuales la agrupación cambia. El nodo raíz del dendograma contiene a todos los elementos del set de datos, y cada

hoja corresponde a un elemento en particular. El resultado final del clustering de elementos se obtiene cortando el dendograma en el nivel de similitud deseado, proceso llamado *partición* (Fig.3.7).

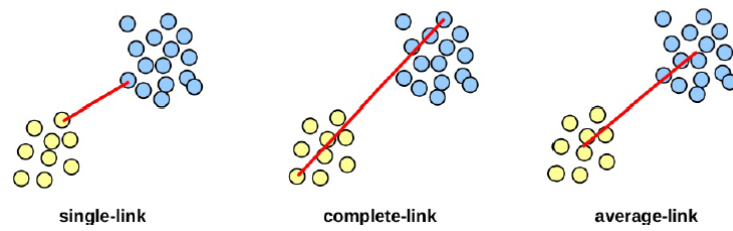
La unión o división de clústers se realiza de acuerdo a una medida de similitud (Fig. 3.8). Entre estas podemos encontrar [39]:

- Enlace simple (*single-link*): Mide la proximidad entre dos clústers como la mínima distancia entre cualquier elemento de un clúster con cualquier elemento del otro clúster. Es decir, se basa en la similitud de sus elementos más cercanos.
- Enlace completo (*complete-link*): Mide la proximidad entre dos clústers como la máxima distancia entre cualquier elemento de un clúster y cualquier elemento del otro clúster. Es decir, se basa en la similitud de sus elementos más distantes.
- Enlace promedio (*average-link*): Mide la proximidad entre dos clústers como la distancia promedio entre cualquier elemento de un clúster y cualquier elemento del otro clúster. Es decir, se basa en la media de las distancias entre los elementos de ambos clústers.



**Fig. 3.7: Esquema de un dendograma obtenido de un clustering jerárquico.**

Ejemplo de un dendograma para un clustering jerárquico. La dirección del clustering para el método aglomerativo es el opuesto al método divisivo. Si se corta el dendograma en el nivel indicado por la línea punteada se obtienen dos clústers [40].



**Fig. 3.8: Tipos de distancias utilizadas para clustering jerárquico.**Esquema de tres tipos de distancias calculadas entre dos clústers: enlace simple, enlace completo y enlace promedio. Imagen obtenida de [9]





## Capítulo 4. Obtención del modelo de fibras de SWM

---

En este capítulo se describe todo el proceso propuesto para la obtención del modelo de fibras de asociación cortas de SWM. Incluye los pasos de obtención de las parcelaciones de corteza cerebral, la segmentación de fibras a partir de estas parcelaciones, la clasificación de estas mediante clústers y el proceso de filtrado manual.

### 4.1. Parcelación de la corteza cerebral

El cálculo de las parcelaciones de la corteza cerebral se realizó para cada sujeto utilizando el software *FreeSurfer*, procesando para cada sujeto una imagen MRI T1. El primer paso para poder utilizar *FreeSurfer* es establecer el ambiente, es decir, señalar a *FreeSurfer* la ubicación de las librerías, directorios y todos los archivos que serán usados. Estos comandos vienen por defecto en un archivo al momento de instalar el software, donde lo único que se modifico es el directorio donde se encuentran los sujetos (SUBJECTS\_DIR).

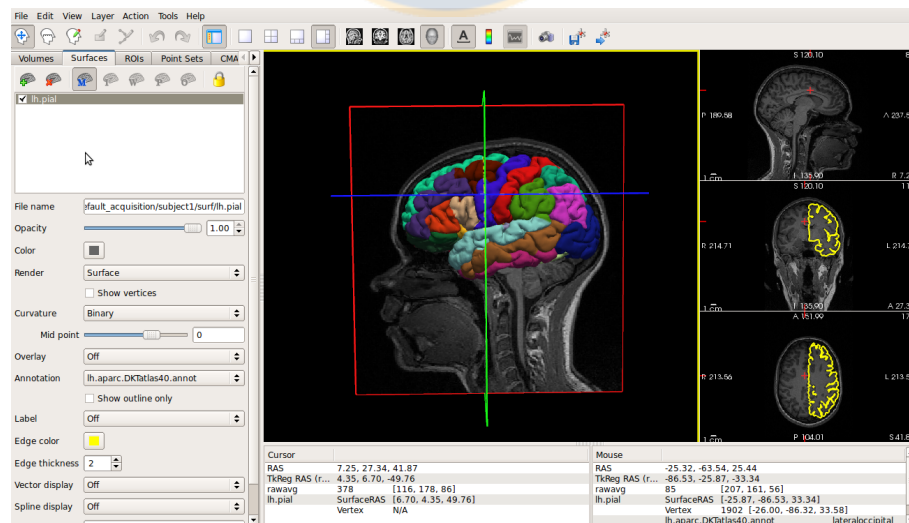
Como es la primera vez que se procesa la imagen de cada sujeto se necesitan todos los pasos previos a la parcelación de la corteza propiamente tal, ya que se busca obtener ésta a partir de una imagen T1 sin procesar. Se realizó la reconstrucción cerebral (que incluye todos los procesamientos para obtener la parcelación) de forma automática, el que incluye: la conversión del formato de la imagen (de .nii a .mgz) para ser compatible con *FreeSurfer*, corrección de movimiento, normalización de intensidad no-uniforme, cálculo de transformación a espacio Talairach, remoción del cráneo y cuello, registro volumétrico de estructuras subcorticales, segmentación de la materia blanca, obtención de mallados y suavizados, inflaciones, representación, mapeo y registro esféricos; mapeo de la curvatura al sujeto, parcelación cortical (etiquetado según atlas *Desikan-Killiany* y *Destrieux*), estadísticas, entre otros. No fue necesario realizar correcciones a los datos resultantes, ya que utilizando el módulo de visualización que el mismo software incluye (*FreeView*) se observó que para todos los sujetos la superficie cortical reconstruida y la etiquetación según el atlas *Desikan-Killiany* eran suficientemente buenas (Fig. 4.1). Nótese que los resultados de todos estos procesos se obtienen por separado para cada hemisferio del cerebro.

Todos los procesos mencionados para la obtención de las parcelaciones (descritos también

en la sección 3.3.2) toman en total un promedio 5 horas por sujeto. Es por esto que fue necesario implementar un *script* que de manera iterativa determina los nombres de los sujetos que tienen en la base de datos ARCHI (sección 3.2), y toma la imagen MRI T1 correspondiente para procesar. De esta manera se obtuvo para cada uno de los 20 sujetos una carpeta que contiene datos procesados. Es importante destacar que si bien durante el proceso los datos son transformados al espacio Talairach para la aplicación de los atlas, el resultado final es transformado de vuelta al espacio nativo del sujeto (T1).

De los resultados de la reconstrucción cerebral interesan los archivos de anotaciones (.annot) para el hemisferio izquierdo. Estos corresponden a las etiquetas asignadas a cada región de la corteza cerebral, es decir, la identificación de cada circunvolución. Para la parcelación de la corteza según el atlas de *Desikan-Killiany* se tiene en total 34 etiquetas contenidas en el archivo de anotaciones (lh.aparc.DKTatlas40.annot). Un archivo de anotaciones corresponde a un conjunto de etiquetas (.label) (Fig. 4.2), que está compuesto (para cada etiqueta) de: un comentario, el número total de vértices del mallado contenidos en la región y, cada vértice (identificado con un número) seguido de sus coordenadas correspondientes.

Para utilizar las parcelaciones obtenidas como ROI fue necesario convertir los archivos de anotaciones en imágenes (un volumen como la MRI T1). Si bien los resultados del procesamiento con *FreeSurfer* quedan en el espacio del sujeto, fue igualmente necesario crear una matriz de registro entre



**Fig. 4.1: Visualización de parcelación cerebral utilizando FreeView.**

Ventana de visualización de *FreeView* donde se aprecia en una vista sagital el mallado generado para el hemisferio izquierdo con la etiquetación según el atlas *Desikan-Killiany*.

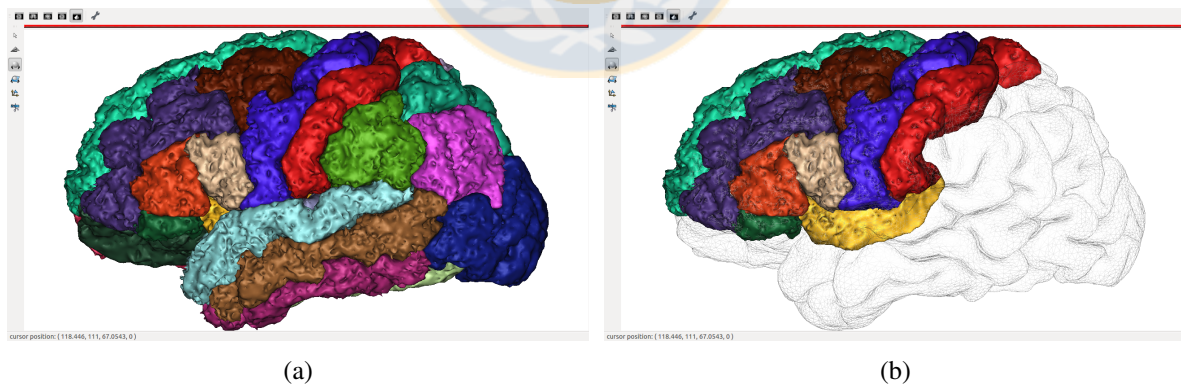
```
#label , from subject fsaverage
4
88 -42.261 -81.724 -13.242 0.000000
445 -28.781 -85.827 -16.289 0.000000
446 -39.862 -74.518 -14.432 0.000000
616 -42.856 -74.239 -5.499 0.000000
```

**Fig. 4.2: Formato del archivo de etiquetas del mallado de la corteza cerebral.**

Ejemplo de un archivo de etiquetas (.label). En verde un comentario que indica de donde viene el archivo, en rojo el número de puntos (vértices) que componen la región y, en negro cada vértice con sus coordenadas correspondientes.

la imagen original (T1) y la imagen procesada. Esto se debe a que para convertir las anotaciones a volumen se necesita de una plantilla sobre la cual proyectar los índices de las etiquetas, utilizándose la imagen MRI T1. El resultado que se obtuvo es un volumen donde cada vóxel para el que no se encontró una etiqueta tiene valor 0 y, en el caso contrario el número de la etiqueta. La imagen resultante está en formato *.nii.gz* compatible con *Anatomist*, lo que permite su utilización como ROI en la segmentación de fibras. En adelante se llamará a esta imagen, *imagen de ROIs*.

A partir de la imagen de ROIs, para una mejor visualización 3D de las regiones comprendidas por cada parcela, se generó un mallado para cada una. Esto se realizó utilizando herramientas de *BrainVISA*. De esta forma se generaron estructuras 3D (.gii), las que se pueden apreciar desplegadas utilizando *Anatomist* en la Fig. 4.3.



**Fig. 4.3: Mallados de las ROIs generados con BrainVISA.**

(a) Mallados para todas las ROI obtenidas de la parcelación cortical con *FreeSurfer*; (b) Mallados de ROIs que corresponden a la región fronto-parietal y la ínsula, además se agregó el mallado cortical de T1 presente en la base de datos ARCHI. Ambos se desplegaron utilizando *Anatomist*.

## 4.2. Segmentación de fibras de SWM a partir de ROIs

Para el proceso de segmentación se utilizaron los centroides de los clústers de fibras de la base de datos (sección 3.2). Estos se filtraron por tamaño, de tal manera de seleccionar solo los que corresponden a fibras de asociación cortas, esto utilizando la información contenida en la etiqueta de cada uno. Se utilizó un rango de longitud entre 20mm y 95mm. También se probó aumentar el rango superior, pero no se obtuvieron cambios significativos en los resultados. Como resultado de este proceso de selección se obtuvieron alrededor de 1.800 centroides que corresponden a aproximadamente 190.000 fibras de asociación cortas. A los centroides filtrados se les aplicó un sobre-muestreo para así asegurar que al menos uno de tres puntos al comienzo y al final del centroide se intersecte con cada una de las ROIs. Para esto se realizó una interpolación lineal entre los puntos. Luego, se tomaron los centroides sobre-muestreados y se le aplicó una transformación para llevarlos al espacio T1 nativo de cada sujeto, ya que allí es donde se encuentran las ROIs obtenidas de la parcelación cortical con *FreeSurfer* (Fig. 4.6).

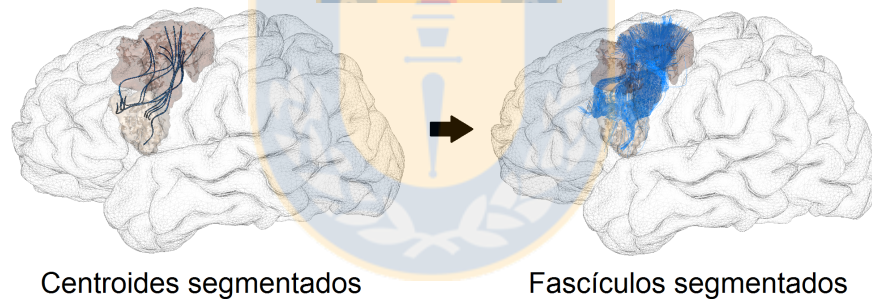
A partir de los centroides pre-procesados y la imagen de ROIs (sección 4.1), se identificaron los centroides que conectan dos ROIs diferentes de todo el cerebro. Para cada par de ROIs se obtuvo un archivo (.txt) que contiene el índice de cada centroide (número del centroide dentro de todo el set de datos). A partir de estos índices se obtuvieron las etiquetas correspondientes y se generaron archivos de fibras para los centroides. Como los fascículos tienen las mismas etiquetas que los centroides, se utilizaron estas para generar también un archivo con los fascículos correspondientes, extrayendo la información desde el set de datos completo (Fig. 4.4).

Aunque se obtuvieron segmentaciones para todo el cerebro, se consideraron sólo 36 fascículos, que son los que corresponden a conexiones entre pares de ROIs de la región fronto-parietal y la ínsula. En una primera instancia se desplegaron las conexiones para cada par de ROIs utilizando *Anatomist*, y analizaron visualmente para todos los sujetos. De esta forma se descartaron del estudio aquellas conexiones entre pares de ROIs que no existían en una cantidad significativa de sujetos (no eran representativas) o simplemente no existían. En consecuencia se mantuvieron 23 conexiones entre pares de ROIs, el principal criterio utilizado fue que éstas estuvieran presentes en al menos la mitad de los sujetos y que su forma fuera relativamente regular. Estas son: CMF-Op, CMF-Tr, CMF-PoC, CMF-PrC, CMF-RMF, CMF-SF, Op-Tr, Op-PrC, Op-SF, Op-Ins, Or-Tr, Or-RMF, Or-SF, Or-Ins, Tr-RMF,



**Fig. 4.4: Esquema segmentación a partir de índices de fibras.**

Esquema que explica la segmentación de fibras. Se utiliza el índice dentro del archivo que entrega el programa para obtener la etiqueta y a partir de ésta crear un nuevo archivo de centroides, con sólo aquellos que conectan dos ROIs en específico.



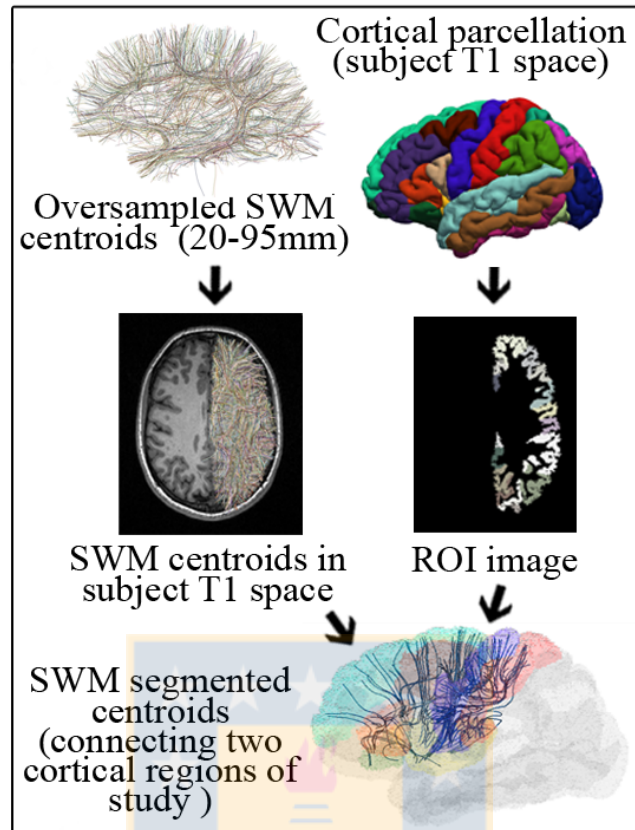
**Fig. 4.5: Ejemplo de segmentación de centroides y fascículos de fibras para dos ROIs.**

Se muestran los centroides segmentados para un par de ROIs. A partir de las etiquetas de los centroides se obtienen también los fascículos de fibras correspondientes.

Tr-SF, Tr-Ins, PoC-PrC, PoC-Ins, PrC-RMF, PrC-SF, PrC-Ins y RMF-SF.

### 4.3. Subdivisión de fibras segmentadas

Al analizar los fascículos de fibras obtenidos, se observa que muchas veces debido a que las ROIs son muy extensas, se tienen fascículos de fibras muy grandes y complejos. Las conexiones entre ellas son muy distintas en cuanto a tamaño, forma y posición dentro de ambas ROIs. Se plantea entonces que un gran fascículo está compuesto de sub-fascículos de menor tamaño, los cuales tienen diferentes formas y reproductibilidad entre los sujetos. Entonces se buscó agrupar las fibras de un



**Fig. 4.6: Diagrama de procesamientos realizados para la segmentación de SWM.**  
Esquema que explica la extracción de fibras de SWM utilizando centroides y ROIs.

fascículo en nuevos sub-fascículos, según la similitud que tengan entre ellas.

#### 4.3.1. Clustering intra-sujeto

Para realizar una mejor descripción de las conexiones de SWM en la región fronto-parietal e insular, se subdividieron los fascículos en sub-fascículos. Para esto se aplicó un clustering jerárquico aglomerativo intra-sujeto a los centroides segmentados en la sección 4.2.

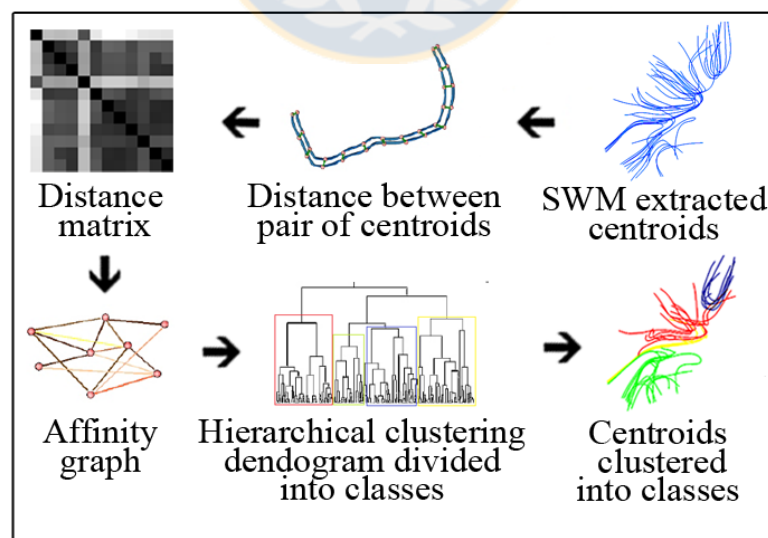
Como se mencionó en la sección 3.4, el clustering está basado en la distancia entre fibras. Esta distancia se calculó como el máximo de las distancias Euclidianas entre los puntos correspondientes de dos fibras (Fig. 4.7), como se muestra en la ecuación 4.1. Allí  $a_i$  y  $b_i$  son las posiciones de los puntos correspondientes de las fibras A y B, y  $N_p$  es el número total de puntos. Debido a que la dirección de las fibras es arbitraria en su almacenamiento de memoria, es decir, no se sabe si las fibras van de un punto  $x$  a uno  $y$  o viceversa; la fórmula calcula la distancia en ambas direcciones y luego selecciona la menor.

$$d_{me} = \min(\max\|a_i - b_i\|, \max\|a_i - b_{N_p-i}\|) \quad (4.1)$$

Los resultados del cálculo de distancia entre todas los centroides se utilizaron para crear una matriz de distancias y a partir de esta matriz se calculó un grafo de afinidad. La afinidad fue calculada como se muestra en la ecuación 4.2. Donde  $d_{ij}$  es la distancia entre los elementos  $i$  y  $j$ , y  $\sigma^2$  define la escala de similitud. Se utilizó  $\sigma=60\text{mm}$ , la que define una alta distancia entre fibras. El cálculo de la afinidad se realizó solo para las fibras que tienen una distancia menor a  $d_{max}=30\text{mm}$ , así no se incluyeron en el grafo de afinidad las fibras con una distancia mayor a ésta, descartándose ya que la afinidad se asume cero. Esta umbralización permite la reducción del tamaño del set de datos y hace posible realizar el proceso de clustering más rápido.

$$a_{ij} = e^{-d_{ij}^2/\sigma^2} \quad (4.2)$$

Se utilizó el grafo de afinidad calculado para realizar el clustering jerárquico empleando el criterio de single-link (descrito en la sección 3.4). Este algoritmo se implementó utilizando *NiPy*<sup>1</sup>. De esta forma se agrupan los centroides en las diferentes clases deseadas.



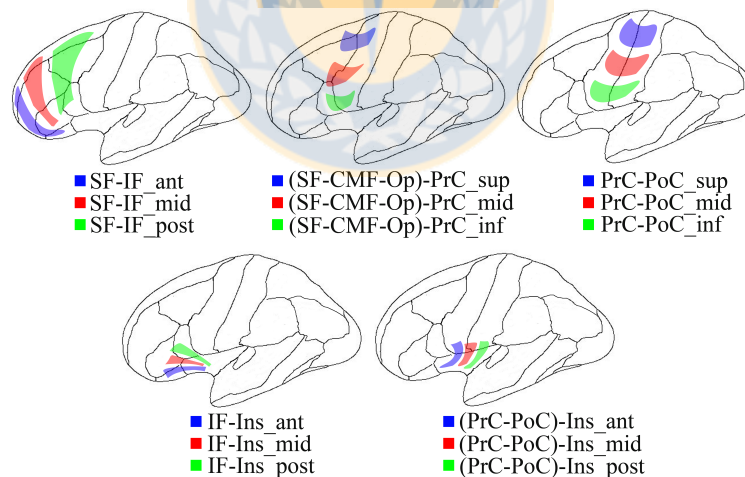
**Fig. 4.7: Diagrama de procesamientos realizados para la obtención de sub-fascículos.**

Esquema que explica la subdivisión de fascículos de fibras de SWM utilizando un clustering jerárquico intra-sujeto.

<sup>1</sup><http://nipy.org/>

### **Enfoque agrupando conexiones entre ROIs cercanas**

En primera instancia se pensó realizar la subdivisión agrupando algunas ROIs cercanas entre sí, y ver la conectividad que existía con otras ROI. Se unieron las regiones Op, Tr y Or que forman parte de la circunvolución IF, y se estudió su conectividad con las regiones SF e Ins. También se unieron las regiones SF, CMF y Op y se estudió la conectividad con la región PrC. Además se estudió la conectividad de Ins con la región que resulta de la unión de las circunvoluciones PrC y PoC. Finalmente también se incluyeron las conexiones entre las circunvoluciones PrC y PoC. Se definió que para cada fascículo que conecta dos regiones o unión de ellas se tendrán 3 sub-fascículos, pues se pensó que un número mayor generaría resultados menos reproducibles entre los sujetos. Por lo tanto, en cada caso se cortó el dendograma en el nivel que lo divide en 3 clústers. De esta manera para cada clúster se obtiene una lista de las etiquetas que identifican a cada centroide contenido en él. Con estas etiquetas se creó un archivo de jerarquía (.hie) propio de *Anatomist*, que asigna un color distinto a cada grupo de fibras, facilitando el despliegue y posterior análisis. El modelo resultante de aplicar el clustering intra-sujeto utilizando este enfoque es el que se muestra en la Fig. 4.8. Además se muestra un ejemplo de los fascículos de fibras obtenidos de esta segmentación y subdivisión para un sujeto (Fig. 4.9).

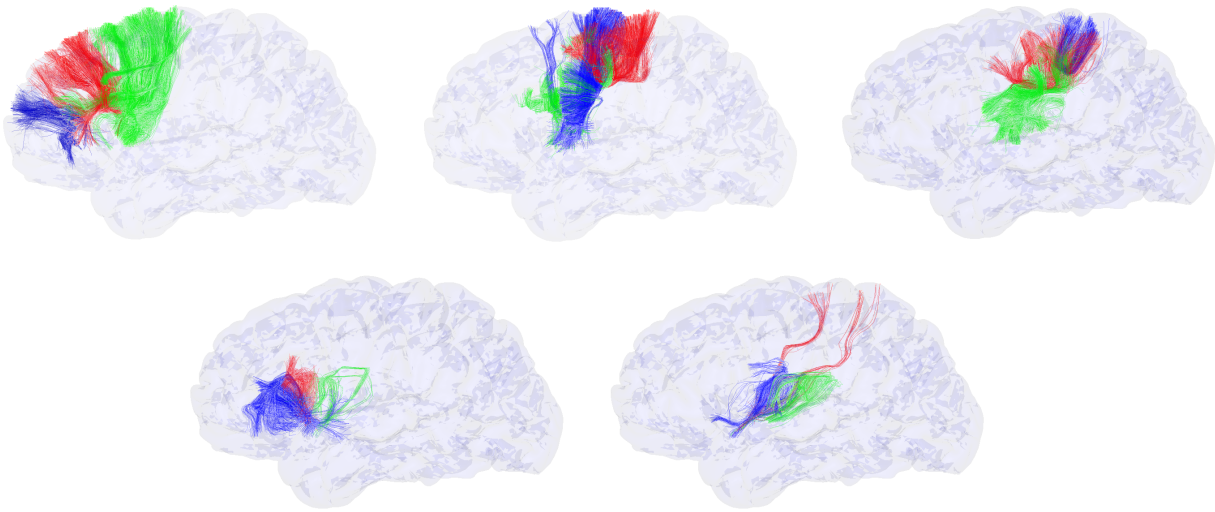


**Fig. 4.8: Modelo de conexiones de fascículos de SWM obtenido uniendo ROIs.**

Modelo de tres sub-fascículos para las conexiones de los 5 pares de ROIs obtenidos uniendo ROIs individuales. Se nombró cada uno de estos tomando las ROIs que conecta y su posición, ya sea horizontal (anterior, medio y posterior) o vertical (superior, medio, inferior).

Del análisis de los resultados obtenidos con este primer enfoque se pudo apreciar que la clasificación de los fascículos segmentados no es tan buena, ya que por ejemplo para la conexión entre (PrC-PoC)-Ins se tienen fibras que probablemente corresponden a errores de tractografía y que de-





**Fig. 4.9: Ejemplo de fascículos para un sujeto según el modelo de unión de ROIs.**

Ejemplo de fascículo de fibras segmentadas y subdivididas según el modelo que une ROIs (Fig. 4.8).

berían ser eliminados. Además al utilizar grandes ROIs se obtienen fascículos con una gran cantidad de fibras por lo que existe un mayor nivel de complejidad (formas, tamaños y posiciones). Se concluye que sería mejor utilizar cada ROI por separado y analizar su conectividad con otras. Además, el orden de cada clúster no necesariamente es el mismo para todos los sujetos, por ejemplo para un sujeto se tiene que el clúster 0 corresponde al sub-fascículo superior y para otro corresponde al sub-fascículo inferior. Esto dificulta el análisis de reproductibilidad de los sub-fascículos entre todos los sujetos.

### ***Enfoque utilizando cada conexión por separado***

En base a lo anterior se decidió utilizar un segundo enfoque. Para este se utilizó por separado cada conexión para todos los pares de ROIs a analizar a partir de los resultados de la segmentación. Para cada uno de estos pares se eligió un número preliminar de sub-fascículos. Esta elección se basó en la inspección visual de los fascículos segmentados para todos los sujetos. Utilizando *Anatomist* se desplegó al mismo tiempo para cada sujeto una ventana con los fascículos que corresponden a cada par de ROIs. Entonces, dependiendo de la complejidad de los fascículos de todos los sujetos, se eligió el número de clústers para subdividirlos, de tal manera que fuera lo suficientemente grande para dividir el fascículo en todos los sub-fascículos presentes (incluyendo *outliers*), pero evitando una sobre-segmentación.

Utilizando el número de sub-fascículos elegido se realizó nuevamente un clustering intra-sujeto, con los mismos parámetros utilizados para el primer enfoque ( $\sigma=60\text{mm}$  y  $d_{max}=30\text{mm}$ ). La diferencia con el caso anterior es que ahora se cortó el dendograma en el nivel que lo divide en el número de clases particular para cada par de ROIs. Utilizando las etiquetas de cada centroide, se generó un archivo de jerarquía (.hie), asignando a cada grupo de centroides un color que permite diferenciarlos entre sí al momento de visualizarlos. Una vez aplicado el clustering se analizaron los resultados para verificar si el número de clases escogido era capaz de separar los sub-fascículos existentes; en base a esto se modificaron algunos de los números escogidos en una primera instancia. El número de clústers final para cada par de ROIs se muestra en la tabla 4.1.

**Tabla 4.1: Número de clústers intra-sujeto para cada par de ROIs.**

Par de ROIs	Número de clústers
CMF-Op	5
CMF-Tr	2
CMF-PoC	4
CMF-PrC	3
CMF-RMF	4
CMF-SF	7
Op-Tr	2
Op-PrC	3
Op-SF	4
Op-Ins	2
Or-Tr	2
Or-RMF	2
Or-SF	4
Or-Ins	2
Tr-RMF	7
Tr-SF	5
Tr-Ins	2
PoC-PrC	4
PoC-Ins	2
PrC-RMF	6
PrC-SF	4
PrC-Ins	3
RMF-SF	7

### 4.3.2. Clustering inter-sujeto

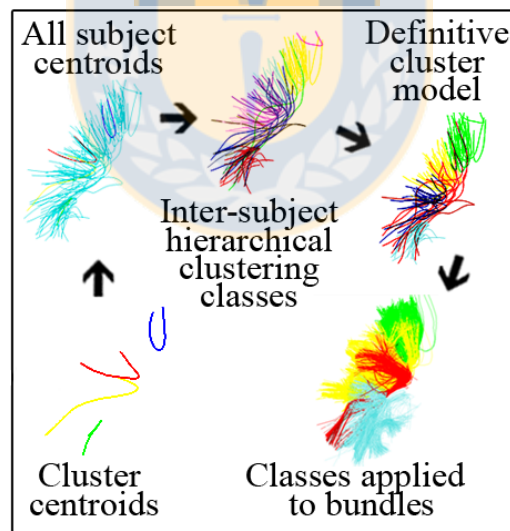
Una vez que se escogió el número definitivo de clústers para cada par de ROIs, se realizó un clustering jerárquico inter-sujeto. Este tiene el objetivo de obtener una correspondencia entre los sub-fascículos de los 20 sujetos utilizados para el estudio y así realizar un análisis de reproductibilidad (Fig. 4.7), permitiendo además descartar los outliers. Para realizar el clustering inter-sujeto se utilizaron los centroides en el espacio Talairach (espacio común para todos los sujetos). Para cada fascículo, a partir de los archivos de jerarquía, se utilizaron las etiquetas de los centroides segmentados en el espacio T1 nativo de cada sujeto, y se extrajeron del set de datos de centroides en Talairach (descrito en la sección 3.2) los correspondientes.

De los centroides obtenidos con el clustering intra-sujeto se calculó un *centroide medio*, el cual representa cada clúster de centroides obtenido en la subdivisión de fascículos. Como cada *centroide medio* de cada sujeto corresponde a un dato por separado, se juntaron en un nuevo set de datos que contiene todos los centroides de todos los sujetos, para poder realizar el clustering entre ellos. Para este clustering inter-sujeto se utilizaron los mismos parámetros que para el clustering intra-sujeto, es decir,  $\sigma=60\text{mm}$  y  $d_{max}=30\text{mm}$ . A diferencia del clustering intra-sujeto, esta vez no se utilizó un número preliminar de clúster a obtener. El criterio que se utilizó para cortar el dendograma y obtener los clústers finales, es la distancia máxima entre todas las fibras de un clúster,  $dCl_{max}=30\text{mm}$ . Utilizando este criterio se obtuvo una subdivisión de los *centroides medios* en un número variable de clústers, incluso algunos que sólo constan de un *centroide medio*. Esto se realizó para cada par de ROIs y se generó para cada uno un nuevo archivo de jerarquía.

Utilizando *Anatomist* se desplegaron los resultados para todos los sujetos y se analizó visualmente los clústers obtenidos del clustering inter-sujeto. En base a esto se realizó una fusión manual de clústers que se consideraron sobre-segmentados, o que en realidad formaban parte de un fascículo más grande o más variable. Es decir, se eligió en base a la observación que clústers unir, tomando el número de cada clúster. Para esto se utilizó el archivo de jerarquía que se generó en el clustering inter-sujeto, donde se extrajeron las etiquetas de centroides que corresponden a los clústers a fusionar y se asignaron a un nuevo grupo. El número final de grupos depende de cuantos clústers se decidió fusionar, y estos se guardaron en un nuevo archivo de jerarquía. Además se realizó un proceso de filtrado para descartar los clústers con una baja reproductibilidad y alta complejidad, o que probablemente co-

respondían a artefactos. Para esto simplemente no se incluyeron los clústers descartados en ninguno de los grupos resultantes de la fusión. Con esto se solucionó en parte el hecho de que en el primer enfoque existían fascículos que no correspondían realmente a fibras. De esta manera se obtuvo el set final de sub-fascículos para los *centroides medios*. Todo este procesamiento se realizó a los centroides en el espacio Talairach. Es importante destacar que el proceso de inspección visual se realizó más de una vez, dependiendo de los resultados que se obtuvieron en cada caso, refinando lo máximo posible el número final de clústers y las fibras contenidas en cada uno de ellos.

Finalmente se generaron los set de datos de fibras para cada sujeto en su espacio nativo (T1), que contienen a todos los fascículos segmentados, subdivididos, filtrados y clasificados. Esto se realizó para cada par de ROIs tomando el archivo de jerarquía generado luego de la fusión y filtrado. Del mismo modo que para casos anteriores, se tomaron las etiquetas de centroides que tiene cada clúster y se extrajeron los datos del archivo con el set de datos de todos los fascículos en el espacio T1 nativo del sujeto. Entonces para cada sujeto se obtuvieron archivos con el nombre del clúster (sub-fascículo), y cada uno contiene las etiquetas de las fibras contenidos en él.

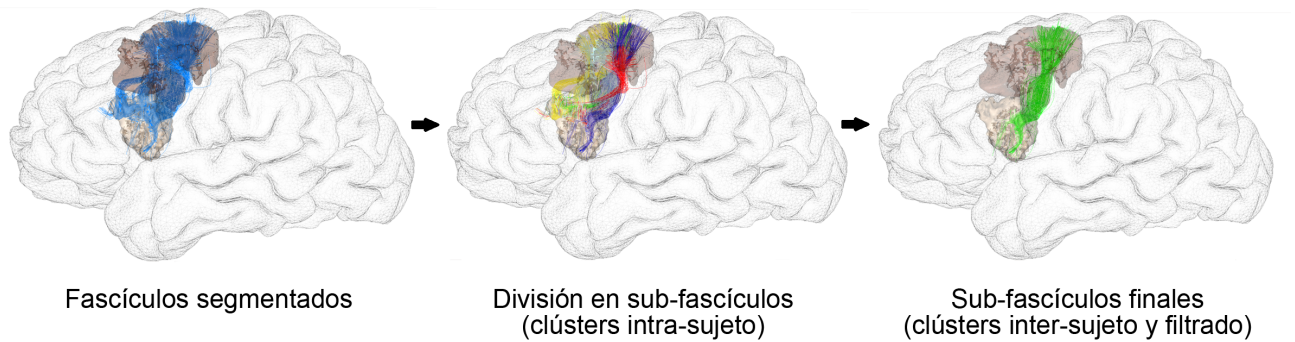


**Fig. 4.10: Diagrama de procesamientos para la obtención de la correspondencia de sub-fascículos.**

A partir de todos los centroides medios que representan cada sub-fascículo de un par de ROIs, se realiza un clustering jerárquico intra-sujeto a partir del cual se obtiene el set final de sub-fascículos.

Un ejemplo de los resultados más importantes que se obtuvieron durante el proceso de generación del modelo se muestra en la Fig. 4.11. En este caso para un sujeto se tiene en primera instancia todos los fascículos que conectan un par de ROIs. Luego a partir de este y utilizando un clustering intra-sujeto se sub-divide en sub-fascículos. Estos sub-fascículos son utilizados junto a los del resto de

los sujetos para realizar el clustering inter-sujeto. Del resultado de este último clustering y el filtrado posterior, se eliminan los sub-fascículos poco reproducibles o se fusionan aquellos sobre-divididos. En el caso del ejemplo se fusionan algunos para formar uno solo.



**Fig. 4.11: Ejemplo para un sujeto de salidas generadas.**

Ejemplo de las salidas obtenidas en la segmentación, clustering intra-sujeto, y finalmente el clustering inter-sujeto junto al filtrado de fibras poco reproducibles o erróneas.

Como resultado del clustering intra-sujeto se obtuvieron 45 sub-fascículos en total, los cuales se exponen en la tabla 4.2, junto a la cantidad de sujetos en la que se encuentran presentes (N). Estos sub-fascículos son los que finalmente componen el modelo propuesto de fibras de asociación cortas de SWM en la región fronto-parietal e insular del cerebro. Ejemplos de estas conexiones para un sujeto, se muestran en la Fig. 4.12 para cada par de ROIs, además de todos los sub-fascículos juntos. Del análisis de los resultados se observó que 8 sub-fascículos se encontraron en todos los sujetos, y 39 se encontraron en al menos la mitad de ellos.

Para cada uno de ellos se calcularon estadísticas que incluyen: la cantidad promedio de fibras (FM), como un índice del tamaño promedio que tiene cada sub-fascículo; y la desviación estándar relativa (RSD), como un índice de variabilidad del sub-fascículo, teniendo valores bajos para una baja variabilidad. Además se realizó una calificación de la estabilidad (SR) de estos sub-fascículos mediante su inspección y análisis visual. Esta calificación tomó en cuenta su reproducibilidad y regularidad de la forma entre los sujetos. De esta manera se calificó como SR=I a los sub-fascículos más estables, presentes en más de 10 sujetos, y con una forma y posición similar entre los sujetos. La calificación SR=III fue asignada a los sub-fascículos menos estables o presentes en menos de 10 sujetos. Finalmente SR=II fue utilizada para calificar el resto de los sub-fascículos, los cuales estaban presentes en más de 10 sujetos, pero con formas más variables que el grupo calificado como I.

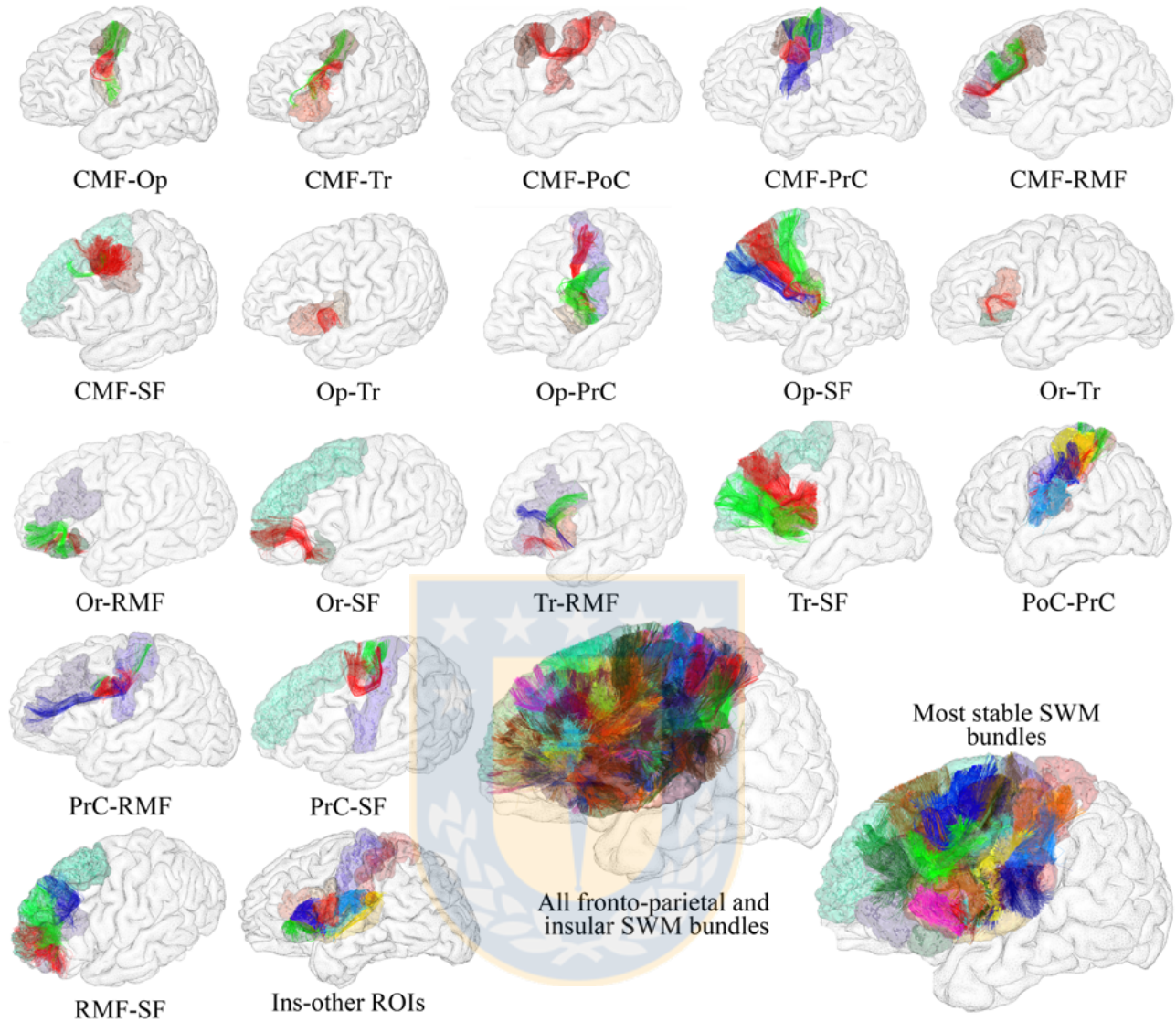
De los resultados del cálculo estadístico y la calificación manual de los sub-fascículos, se consideró aquellos con RSD menor a 0,7 y una calificación SR=I como los más estables entre los sujetos. Estos corresponden a 15 sub-fascículos destacados en rojo en la tabla 4.2. Estos resultaron estar presentes en al menos 14 sujetos, y 6 de ellos se encontraron en todos los sujetos. De entre los sub-fascículos más estables se puede destacar la presencia de conexiones entre las circunvoluciones SF y Op (donde se ubica el área de Broca), un fascículo de fibras llamado *tracto frontal oblicuo* (*frontal aslant tract*, FAT), que ha sido ya descrito con anterioridad en [5] y [7] donde se enfatiza la relación del SMA y la función del lenguaje. También se encontró una alta estabilidad en 3 de los 5 sub-fascículos que unen las circunvoluciones PoC y PrC, lo que no se esperaba debido al gran tamaño de estas zonas. Otras conexiones que también llaman la atención son las de la ínsula, ya que han sido poco descritas. Se desprende del procesamiento realizado que existe una conexión estable por cada región a la que se conecta lo cual también se describe en [5], y de éstas, 3 resultaron ser de las más estables.



**Tabla 4.2: Sub-fascículos para cada conexión entre par de ROIs obtenidos para el modelo de SWM.**

Par de ROIs	N <sub>s</sub>	FM	RSD	SR	Par de ROIs	N <sub>s</sub>	FM	RSD	SR
CMF-Op	11	752	1,0	II	Or-Ins	16	274	0,9	I
	17	781	0,7	I		Tr-RMF	12	181	0,6
CMF-Tr	6	286	0,6	III	5		242	0,5	III
	5	409	1,0	III	12		346	1,6	III
CMF-PoC	17	491	0,9	I	Tr-SF	20	1242	1,0	II
CMF-PrC	17	1101	0,6	I		16	956	0,9	I
	18	1402	0,4	I	Tr-Ins	20	462	0,6	I
	7	411	0,6	III		10	241	0,6	III
CMF-RMF	10	796	0,9	II	PoC-PrC	18	705	0,9	I
	20	1216	0,7	I		14	1259	0,7	I
CMF-SF	20	1113	0,7	I		18	2303	0,5	I
	10	170	0,6	II		19	940	0,7	I
Op-Tr	19	376	0,5	I	PoC-Ins	15	160	0,9	I
Op-PrC	13	322	0,8	II	PrC-RMF	15	453	0,7	II
	20	1038	0,5	I		9	300	1,1	III
Op-SF	20	1788	0,7	I	6	337	0,8	III	
	16	1051	0,9	I	PrC-SF	14	777	0,8	I
	16	612	0,9	I		10	279	0,9	II
Op-Ins	15	254	0,5	I	PrC-Ins	16	229	0,6	I
Or-Tr	14	270	0,8	I	RMF-SF	19	1592	0,8	I
Or-RMF	12	163	0,9	II		20	1645	0,5	I
	13	214	0,8	II		20	1305	0,9	I
Or-SF	10	404	1,2	III					

Tabla con todas las conexiones entre par de ROIs significativamente reproducibles. Para cada una de estas se muestra la subdivisión de fascículos y la reproductibilidad (número de sujetos, N<sub>s</sub>) que presentan. Además se incluye el número promedio de fibras que los componen para así tener una idea de su tamaño. Como un índice de variabilidad se calculó la desviación estándar relativa (RSD). Adicionalmente se calificó manualmente, por medio de una inspección visual, la estabilidad en cuanto a la forma y posición que estos sub-fascículos presentan entre los sujetos (SR). Se calificó con SR=I a los sub-fascículos más estables, presentes en más de 10 sujetos, y con una forma y posición similar entre los sujetos. La calificación SR=III fue asignada a los sub-fascículos menos estables o presentes en menos de 10 sujetos. Finalmente SR=II fue utilizada para calificar el resto de los sub-fascículos, los cuales estaban presentes en más de 10 sujetos, pero con formas más variables que el grupo calificado como I. Finalmente, utilizando la RSD y la calificación manual SR, se consideró como los más estables a aquellos sub-fascículos que presentaran una RSD menor o igual a 0,7 y SR=I, los cuales se muestran destacados en rojo.



**Fig. 4.12: Ejemplos de los sub-fascículos finales obtenidos en la generación del modelo.**

Ejemplos del resultado obtenido de la segmentación y clasificación, para un sujeto por cada par de ROIs. Los colores se asignaron dependiendo de la posición en la tabla 4.2, en orden: rojo, verde, azul, amarillo y celeste. Además se muestra una imagen con todos los sub-fascículos obtenidos, y otra con los más estables.



## Capítulo 5. Generación y aplicación del atlas

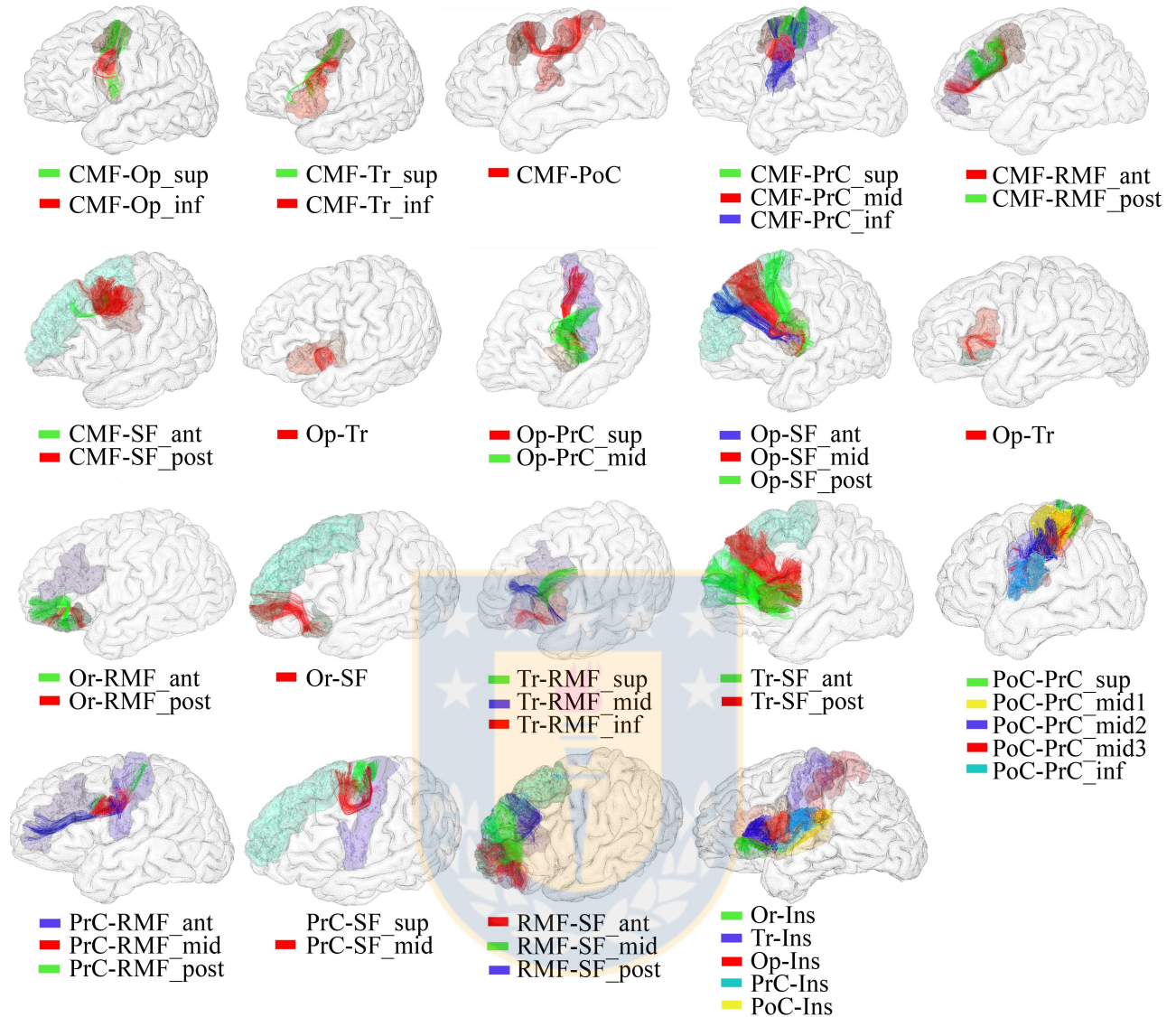
---

En este capítulo se presentan los procedimientos necesarios para la creación de un atlas de SWM de la región fronto-parietal e insular, a partir de los sub-fascículos obtenidos en el capítulo 4. También se presenta la aplicación de este atlas para la segmentación automática de fibras usando datos de otros sujetos de la base de datos.

### 5.1. Creación del atlas de fibras de asociación cortas

Para la creación del atlas se necesita tener los centroides de cada sub-fascículo de la tabla 4.2, en archivos separados de esta manera cada uno es independiente del resto, lo que permite la segmentación de solo los aquellos que se desee. Para esto se utilizó el archivo de jerarquía para cada conexión entre par de ROIs, generado en la sección 4.3.2. Este archivo contiene la subdivisión de cada fascículo, por lo que cada centroide identificado con su etiqueta se encuentra agrupado en algún clúster, dependiendo de a qué sub-fascículo corresponde. A cada sub-fascículo identificado se le dio un nombre propio, añadiendo a las abreviaciones de las ROIs que conecta un sufijo, dependiendo de su posición (Fig. 5.1). Así para aquellos sub-fascículos que se posicionan de manera vertical con respecto a las regiones, se asignaron de izquierda a derecha los sufijos: *ant*, *mid* y *post*; para señalar si se trata de un sub-fascículo en posición anterior, media o posterior. De manera similar, para los sub-fascículos que se ubican de manera horizontal con respecto a ellas, se les asignaron de arriba hacia abajo los sufijos: *sup*, *mid* e *inf*; para señalar si se trata de un sub-fascículo superior, medio o inferior. Si para un par de ROIs solo existe un fascículo, se identificó simplemente con las abreviaciones de ambas ROIs. Entonces, se obtuvieron 45 archivos de fibras, uno para cada sub-fascículo, los cuales contienen las etiquetas de todos los centroides que los componen.

Posteriormente se inspeccionó visualmente cada sub-fascículo, esto porque dentro de ellos existen centroides con formas demasiado irregulares por lo que es muy probable que sean artefactos. Por lo tanto, para limpiar cada sub-fascículo de estos artefactos, se identificaron las etiquetas de estos centroides y así poder eliminarlos. De esta manera se crearon a partir de los archivos de fibras sólo aquellas etiquetas que no correspondieran a las que se consideraron artefactos. Se obtuvieron así nuevos archivos de fibras “limpios”, los cuales solo contienen las etiquetas de los centroides regulares



**Fig. 5.1: Nombres asignados a cada sub-fascículo del modelo.**

Muestra cada sub-fascículo presente en el modelo, con sus respectivos nombres. Estos fueron asignados utilizando las abreviaciones de las ROIs que conectan y un sufijo dependiendo de su posición.

(considerados como centroides verdaderos). A partir de estos datos depurados, se calcularon datos de interés como lo son: el número de centroides contenidos en cada sub-fascículo, el cual da una idea del tamaño del mismo; el tamaño promedio que presentan dichos centroides; y también el número de sujetos en el cual se encuentra cada sub-fascículo, en caso de que el proceso de depuración haya modificado este dato con respecto a lo calculado en la sección 4.3.2.

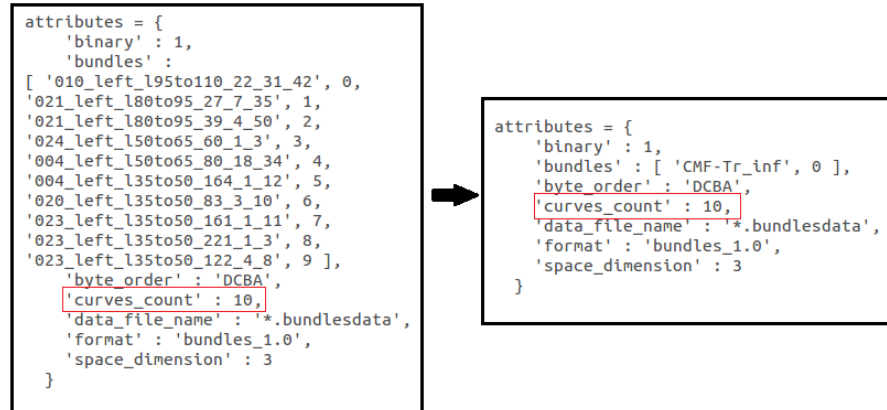
Finalmente, a partir de los archivos de fibras resultantes del filtrado de artefactos, para cada sub-fascículo se generó un nuevo archivo en el que los centroides ya no se encuentran de forma individual

**Tabla 5.1: Fascículos de centroides que conforman el atlas de SWM de la región fronto-parietal e insular.**

Fascículo	$N_s$	$N_c$	L (mm)	Fascículos	$N_s$	$N_c$	L (mm)
CMF-Op_sup	17	69	79,3	Tr-RMF_sup	4	8	47,6
CMF-Op_inf	11	57	57,1	Tr-RMF_mid	11	29	56,9
CMF-Tr_sup	4	11	91,8	Tr-RMF_inf	11	20	36,4
CMF-Tr_inf	6	10	62,9	Tr-SF_ant	16	120	68,9
CMF-PoC	17	51	89,2	Tr-SF_post	20	162	78,3
CMF-PrC_sup	18	176	62,9	PoC-PrC_sup	18	112	48,9
CMF-PrC_mid	17	129	55,6	PoC-PrC_mid1	18	285	60,6
CMF-PrC_inf	7	22	81,7	PoC-PrC_mid2	14	141	60,8
CMF-RMF_ant	9	61	84,6	PoC-PrC_mid3	10	32	87,8
CMF-RMF_post	20	173	54,9	PoC-PrC_inf	19	187	45,6
CMF-SF_ant	10	24	66,5	PrC-RMF_ant	6	16	106,3
CMF-SF_post	20	180	51,5	PrC-RMF_mid	15	44	75,2
Op-Tr	19	67	44,2	PrC-RMF_post	9	26	93,2
Op-PrC_sup	13	33	96,1	PrC-SF_sup	10	23	44,8
Op-PrC_mid	20	152	58,5	PrC-SF_mid	13	75	56,4
Op-SF_ant	16	72	80,7	RMF-SF_ant	18	227	53
Op-SF_mid	20	154	83,2	RMF-SF_mid	20	287	61,9
Op-SF_post	15	92	88,7	RMF-SF_post	20	187	58,7
Or-Tr	13	37	47	Or-Ins	16	42	56,4
Or-RMF_ant	13	29	43,4	Tr-Ins	20	82	63,2
Or-RMF_post	11	16	51	Op-Ins	15	44	61,6
Or-SF	10	24	66,1	PrC-Ins	16	50	66
				PoC-Ins	15	39	61,7

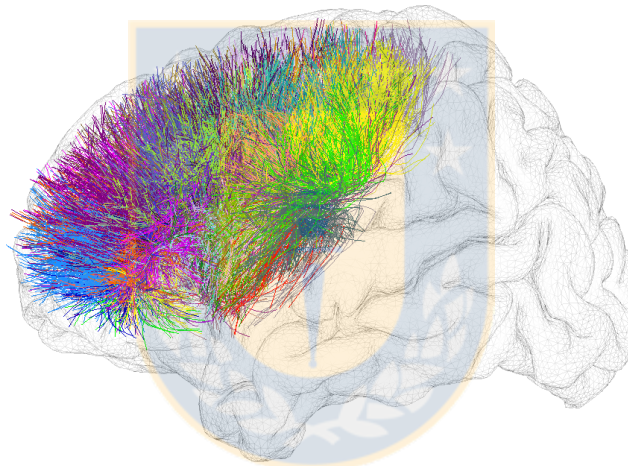
Fascículos que conforman el atlas de fibras de asociación cortas, de la región fronto-parietal e ínsula. Estos fueron generados a partir de los sub-fascículos del modelo obtenido en la sección 4.3.2 y cuyos nombres fueron asignados según su posición espacial (Fig. 5.1). Se encuentran destacados en azul aquellos fascículos que en la Tabla 4.2 se habían calificado como los más estables. Se agrega nuevamente el número de sujetos ( $N_s$ ) ya que este pudo variar luego de la eliminación de centroides considerados artefactos. También se incluye el número de centroides ( $N_c$ ) el cual está relacionado con la estabilidad que el fascículo presenta, y obviamente con el número de sujetos en el cual se encuentra presente. Además se incluye el tamaño promedio de cada fascículo (L).

dentro de éste. Es decir, este archivo no contiene cada una de las etiquetas de los centroides, ya que todos estos pasan a formar parte de un solo elemento (fascículo), que recibe el nombre del fascículo (según la Tabla. 5.1) al que corresponden (Fig. 5.2). Esta etiqueta es la que identifica a cada fascículo con un color dentro de una jerarquía, y es el que será utilizado para nombrar a los fascículos resultantes de la segmentación de nuevos sujetos utilizando el atlas. Así todas las fibras que corresponden a un fascículo se identifican con un mismo nombre para cualquier sujeto, y por lo tanto con el mismo color. Los fascículos resultantes que conforman el atlas se pueden observar en la Fig. 5.3.



**Fig. 5.2: Ejemplo de obtención de centroides del modelo en un solo fascículo.**

A partir del archivo que contiene cada centroide de manera individual, identificado por su etiqueta, se genera un nuevo archivo que agrupa todos los centroides y los identifica con el nombre del fascículo. Ambos archivos contienen el mismo número de centroides, y se muestra en el recuadro rojo.



**Fig. 5.3: Centroides de cada fascículo del atlas de materia blanca superficial.**

Se muestran todos los fascículos que componen el atlas de materia blanca superficial, identificados con un color distinto. Notar que el mallado de la corteza se despliega sólo para facilitar la ubicación espacial, ya que este corresponde a un sujeto en particular, en cambio el atlas está formado por fibras de todos los sujetos en el espacio Talairach

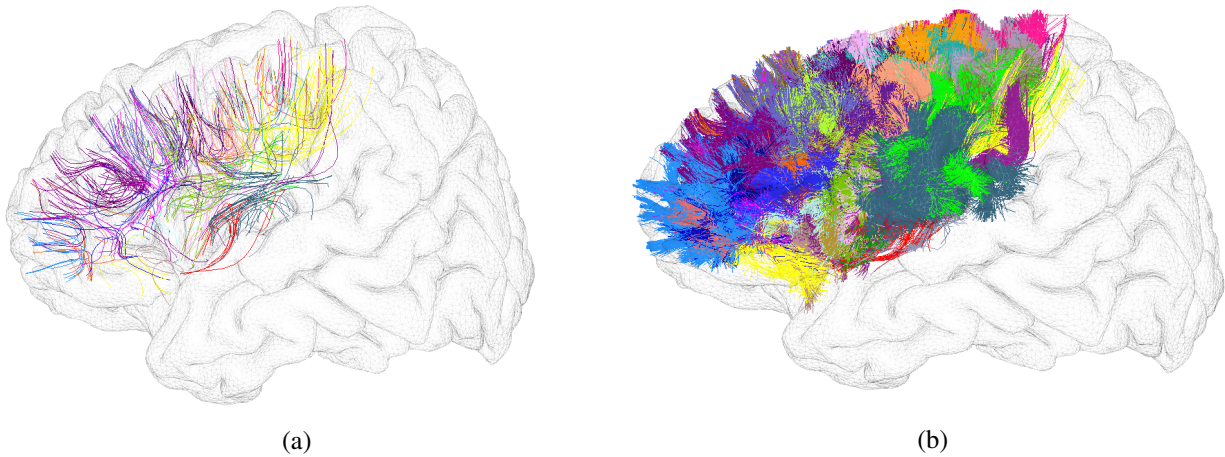
## 5.2. Segmentación de fibras utilizando el atlas de fibras de asociación cortas

Se utilizó el atlas creado en la sección 5.1 para segmentar automáticamente las fibras de 20 nuevos sujetos de la base de datos, utilizando una función implementada en C [3]. Esta función recibe como argumento el set de datos que se quiere segmentar en el espacio Talairach, el fascículo del atlas cuyas fibras se quieren segmentar, y el umbral de distancia para segmentar o no una fibra, la segmentación se aplicó sobre otros 20 sujetos de la misma base de datos HARDI. Es importante destacar que

en este caso se utilizó el set de datos del sujeto con los centroides (que ya se encuentran en el espacio Talairach), pues estos representan la totalidad de las fibras reconstruidas y de esta manera se trabaja con menos datos, facilitando el cálculo. Además, para realizar el cálculo de manera más rápida, el algoritmo calcula la distancia entre una fibra y otra utilizando solo 21 puntos. Es por esto que es necesario sub-muestrear las fibras tanto del set de datos del sujeto como las de atlas, usando la cantidad de puntos mencionada. Luego, para cada fibra del fascículo del atlas (centroides con los que fue creado), calcula la distancia Euclidiana entre fibras, para todas las fibras del set de datos del sujeto con respecto a todas las fibras del atlas. Si esta distancia es menor al umbral definido, entonces se guarda el índice de esta fibra. El umbral utilizado para todos los fascículos del atlas fue de 10mm; este es lo bastante pequeño para no tener gran cantidad de errores, y a la vez tampoco es demasiado excluyente. También se probó con distancias menores, pero los resultados no tuvieron cambios significativos en cuanto a la cantidad de fibras segmentadas. Cuando todas las distancias han sido calculadas y se tienen todos los índices de las fibras identificadas como parte de cada fascículo a segmentar, se genera un archivo de texto con los índices.

A partir del archivo de texto con los índices de las fibras que corresponden a cada fascículo, se pueden extraer del set de datos original (antes del sub-muestreo) las fibras correspondientes a ellos. Como el set de datos de entrada fue el de los centroides, se utilizó cada índice para obtener las etiquetas que los identifican. De esta manera se extrajo del set de datos de todas las fibras, previamente transformado al espacio T1 del sujeto, cada fascículo de fibras asociado a la misma etiqueta del centroide correspondiente. El archivo resultante para cada fascículo contiene todas las fibras asociadas a los centroides segmentados, pero sin las etiquetas de cada uno, sino que identificadas sólo con el nombre del fascículo, según el atlas (Fig. 5.4). Una vez aplicada la segmentación de todos los fascículos que componen el atlas, y para los 20 sujetos, se calcularon datos estadísticos (Tabla. 5.2). El número de sujetos ( $N_s$ ) indica la reproductibilidad del fascículo. Se obtuvo que 28 de los 45 fascículos se encuentran presentes en los 20 sujetos. De estos 28 fascículos, 14 corresponden a los calificados como los más estables (en azul en la Tabla. 5.1). En general, para la mayoría de los fascículos el número de sujetos aumentó considerablemente con respecto al atlas, a excepción de dos de las conexiones entre las circunvoluciones PrC-RMF (anterior y posterior).

También se calculó el número promedio de centroides por fascículo ( $N_c$ ), que es una medida del promedio de cada fascículo segmentado. Además se agrega la desviación estándar relativa (RSD)



**Fig. 5.4: Resultados de la segmentación de fibras utilizando el atlas.**

**(a)** Centroides segmentados en el espacio Talairach; **(b)** Fascículos de fibras segmentados en el espacio T1 del sujeto, los cuales se obtuvieron en base a los centroides en (a) utilizando las etiquetas que los identifican.

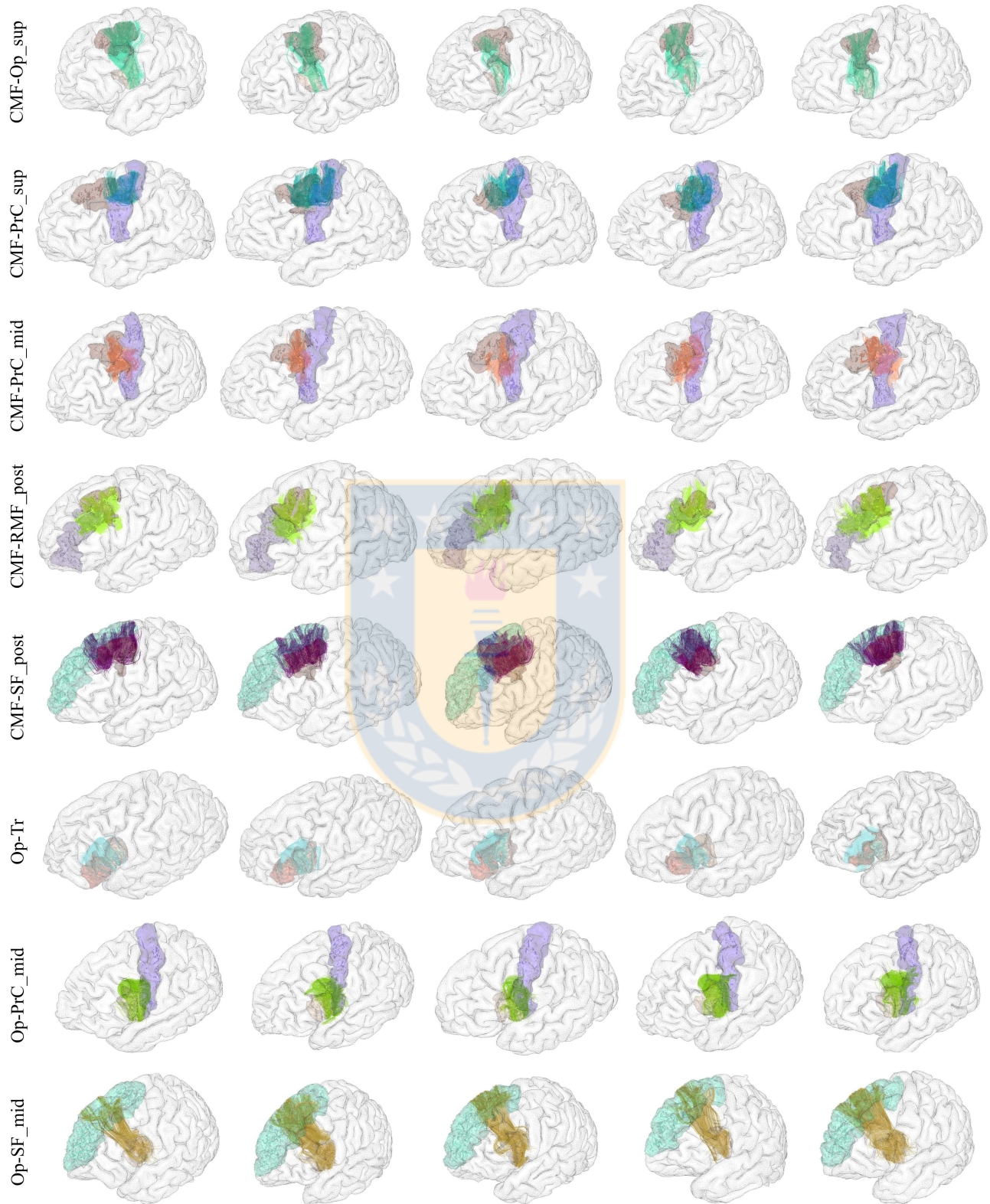
con respecto a la cantidad de centroides. Con estas dos mediciones se puede obtener de mejor manera información acerca de la variabilidad de cada fascículo. De los fascículos que habían sido calificados como los más estables durante la creación del atlas, para la mayoría se obtuvieron valores de RSD inferiores a 0,3, lo que ratifica la alta estabilidad de estos fascículos.

De los fascículos resultantes, se presentan en las Fig. 5.5 y Fig. 5.6 aquellos que fueron calificados como los más estables del modelo y que se encuentran en azul en la Tabla 5.1. Se muestra para cada uno de estos el resultado para 5 de los 20 sujetos analizados. Se puede apreciar a simple vista que estos fascículos presentan tamaños, forma y posiciones similares entre los sujetos. El resto de los fascículos se despliegan también para 5 sujetos en el Apéndice A.

**Tabla 5.2: Resultados de la segmentación automática de fascículos utilizando el atlas.**

Fascículo	$N_s$	$N_c$	RSD	Fascículos	$N_s$	$N_c$	RSD
CMF-Op_sup	20	7,6	0,6	Tr-RMF_sup	20	4,3	0,6
CMF-Op_inf	20	10,6	0,4	Tr-RMF_mid	20	8,2	0,4
CMF-Tr_sup	8	1,4	0,4	Tr-RMF_inf	19	4,8	0,5
CMF-Tr_inf	18	3,1	0,4	Tr-SF_ant	20	15	0,5
CMF-PoC	19	5,6	0,6	Tr-SF_post	20	19,4	0,4
CMF-PrC_sup	20	24	0,3	PoC-PrC_sup	20	17	0,3
CMF-PrC_mid	20	19,7	0,3	PoC-PrC_mid1	20	34,2	0,2
CMF-PrC_inf	17	2,9	0,6	PoC-PrC_mid2	20	25	0,2
CMF-RMF_ant	15	4,6	0,7	PoC-PrC_mid3	18	3,1	0,6
CMF-RMF_post	20	26,2	0,2	PoC-PrC_inf	20	27	0,3
CMF-SF_ant	17	3,7	0,6	PrC-RMF_ant	6	1,2	0,3
CMF-SF_post	20	27,2	0,2	PrC-RMF_mid	18	8,5	0,4
Op-Tr	20	10,9	0,3	PrC-RMF_post	9	1	0
Op-PrC_sup	15	1,9	0,7	PrC-SF_sup	18	4,8	0,4
Op-PrC_mid	20	20,4	0,3	PrC-SF_mid	20	11,4	0,3
Op-SF_ant	20	9,3	0,5	RMF-SF_ant	20	25,8	0,4
Op-SF_mid	20	19,2	0,5	RMF-SF_mid	20	32,7	0,3
Op-SF_post	20	13,6	0,5	RMF-SF_post	20	29,4	0,4
Or-Tr	20	6,3	0,3	Or-Ins	20	5,7	0,4
Or-RMF_ant	18	4,6	0,5	Tr-Ins	20	8	0,3
Or-RMF_post	16	3,3	0,7	Op-Ins	20	4,8	0,3
Or-SF	18	6	0,5	PrC-Ins	19	5,2	0,3
				PoC-Ins	20	5,6	0,4

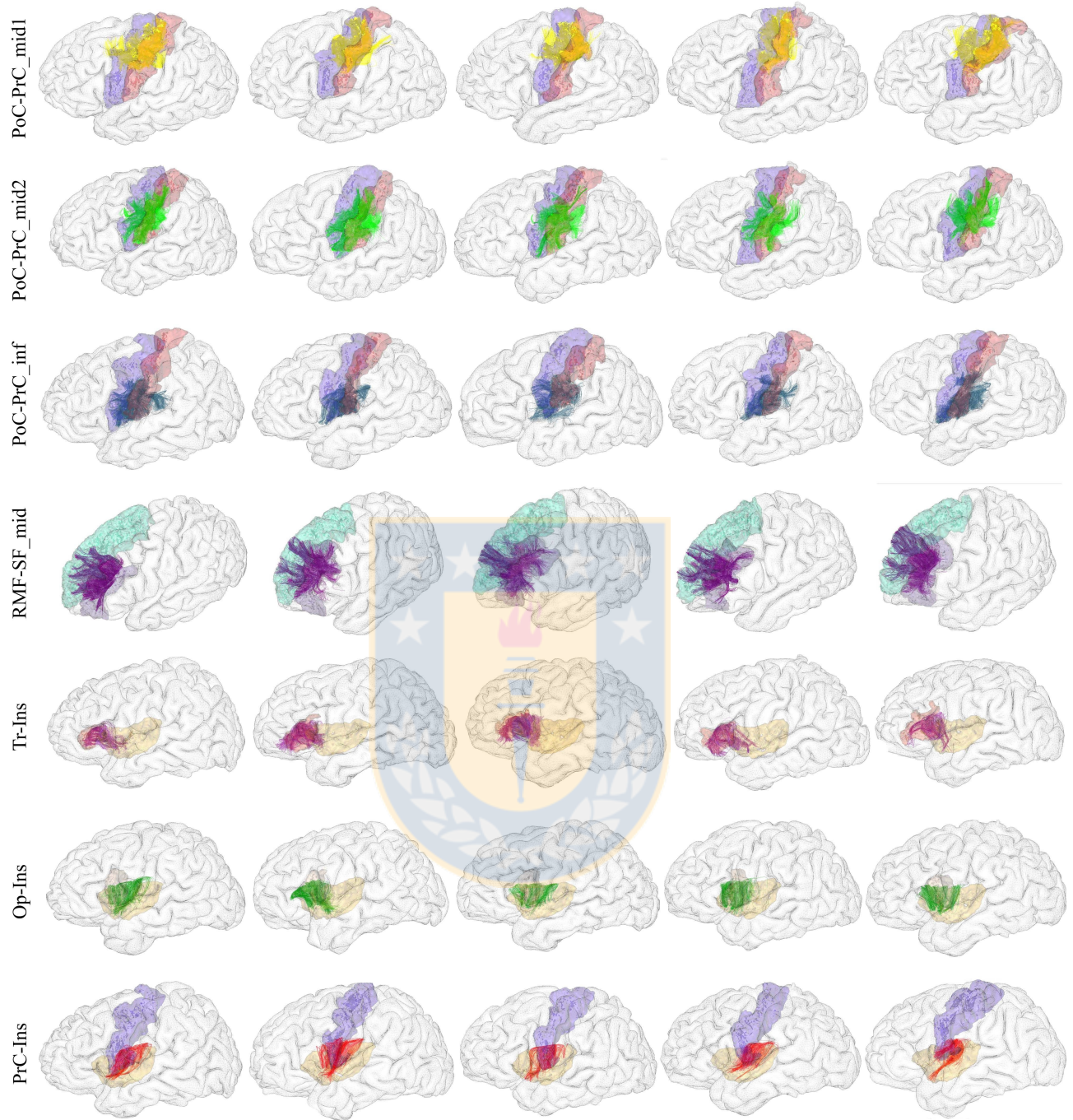
Resultados de la segmentación de fibras de asociación corta para la región fronto-parietal e insular, utilizando el atlas creado en la sección 5.1. Se incluye el número de sujetos en el cual se encuentran presentes ( $N_s$ ), existiendo una gran cantidad de fascículos que se encuentran presentes en los 20 sujetos estudiados. También se calculó el número de centroides ( $N_c$ ) y la desviación estándar relativa (RSD) como medida del tamaño y variabilidad que presentan estos. La mayoría presentan una RSD baja, especialmente los fascículos que habían sido calificados como los más estables en la creación del atlas.



**Fig. 5.5: Fascículos calificados como los más estables resultantes de la segmentación.**

Resultado de la aplicación del atlas para segmentar los fascículos más estables según la calificación dada al crear el modelo del atlas (en azul en la Tabla 5.1). Para cada uno de estos se exponen los resultados para 5 de los 20 sujetos utilizados para la segmentación. (Las ROIs se muestran para facilitar la visualización).





**Fig. 5.6:** Fascículos calificados como los más estables resultantes de la segmentación (continuación).

## Capítulo 6. Discusión de resultados y conclusiones

---

En este capítulo se presentan las discusiones y conclusiones respecto al trabajo realizado, esto tomando en cuenta todo el proceso necesario para llegar a la elaboración de un atlas y los resultados que se obtienen de la aplicación de este. Además se presentan algunos de los posibles trabajos futuros a los que se puede expandir lo ya realizado.

### 6.1. Discusión y conclusiones

El estudio de las conexiones de la materia blanca es importante pues permite comprender de mejor manera como estas están asociadas a distintas deficiencias o patologías. En especial, las fibras de asociación de la materia blanca superficial son interesantes de analizar debido a su escaso estudio. Para ello es necesaria la implementación de nuevos enfoques de estudio.

Los métodos manuales aunque entregan resultados precisos, demandan una gran cantidad de tiempo y son demasiado dependientes del operador. Si bien existen métodos totalmente automáticos para la segmentación de fibras, es claro para un primer estudio, la necesidad de incorporar un cierto grado de componente manual y encontrar un punto medio entre ambos enfoques. Esto se requiere al menos en los procesos de creación de un atlas el cual permita segmentar a otros sujetos de manera automática. Esto fue lo que se implementó en la primera parte del trabajo, utilizando ROIs delimitados por las grandes circunvoluciones que permitieron acotar el estudio a ciertas áreas de especial interés, aunque este tipo de segmentación se basa en la anatomía del cerebro y no necesariamente en su funcionalidad.

La aplicación de clustering facilita la clasificación de las fibras segmentadas, ya que permite agrupar aquellas con forma y posición similares. Fue en este paso en que estuvo presente una gran parte del componente manual incluido en el trabajo, especialmente al momento de establecer el número de sub-fascículos en los cuales dividir un fascículo dado, en base a la forma de las fibras que lo conforman. El análisis visual de los resultados permitió depurar los datos eliminando clústers poco reproducibles o uniendo aquellos que presentaban características similares, y así obtener un mejor modelo y atlas. Sin embargo, es evidente que los conocimientos anatómicos del autor son limitados y que un mejor resultado se obtendría con la ayuda de un experto. De esta manera se tendría una mayor

certeza al discriminar entre artefactos o fibras reales.

En la literatura se ha demostrado que la utilización de un atlas en la segmentación automática de fibras ha dado buenos resultados y se tiene la ventaja de poder segmentar algún fascículo en particular. En nuestro caso al aplicar todos los fascículos del atlas creado para la segmentación de 20 nuevos sujetos se obtuvo alta reproductibilidad en los resultados de la mayoría de los fascículos, ya que sólo 3 de los 45 fueron encontrados en menos de la mitad de la población de sujetos. También la mayoría de los resultados presentó una baja variabilidad en cuando a la cantidad de centroides, por lo que el utilizar un atlas puede significar la obtención de resultados más homogéneos entre sujetos. Esto puede ser útil al segmentar sujetos para un estudio patológico, y de existir uno que se aleje demasiado de la media, se puede atribuir a alguna deficiencia. Cabe destacar que para regiones que se encuentran demasiado juntas existe una mayor probabilidad de segmentar fibras que en realidad la unen con la región adyacente de la que se está evaluando. Una ventaja de los resultados es que para la mayoría de las conexiones se obtiene un número mucho mayor de fibras que las obtenidas utilizando las ROIs, esto porque no existe la restricción espacial que conlleva la utilización de ellos, por lo tanto se incluyen muchas más fibras que se encuentran en la periferia del fascículo y que se ajustan a su forma.

Si comparamos con trabajos previos expuestos en la literatura, aquellos desarrollados para segmentar de manera automática abarcan vagamente lo que respecta a las fibras de asociación cortas. En el caso de este trabajo, aunque para un solo hemisferio, se ha puesto especial énfasis en este tipo de fibras de la región fronto-parietal e insular. Y de los fascículos resultantes de la segmentación automática existe una cantidad considerable que ha sido mencionada en trabajos previos. Por ejemplo, las conexiones entre la parte posterior de la circunvolución SF con Op (conexión entre el área motora suplementaria y el área de Broca) resultó estar presente en todos los sujetos segmentados y con una baja variabilidad en cuanto al número de centroides. Por otro lado las conexiones con la ínsula han sido aún menos descritas previamente. En este trabajo, las conexiones de ésta con las circunvoluciones adyacentes se obtuvieron también con una alta reproductibilidad (de 19 y 20 del total de los sujetos)

También es posible destacar las conexiones entre las circunvoluciones PrC y PoC, ya que se tratarían de conexiones entre el área motora y sensitiva. La mayoría de estas conexiones se encontraron en todos los sujetos y presentan una baja variabilidad en cuanto al número de fibras, sobre todo aquellas que conectan horizontalmente ambas circunvoluciones, uniendo regiones con posiciones similares

dentro de estas.

## 6.2. Trabajos futuros

El principal trabajo futuro es completar el análisis de las conexiones de fibras de asociación corta utilizando las parcelaciones cerebrales ya calculadas. Es decir, se pretende expandir el análisis al resto de las ROIs del hemisferio. Además, se propone incluir en el estudio el hemisferio derecho, lo que permitiría también realizar estudios de variabilidad entre ambos hemisferios.

Por otro lado, como se mencionó anteriormente, la conectividad fue analizada en base a la anatomía del cerebro, por lo que sería interesante aplicar un enfoque similar pero utilizando ROIs definidas por las áreas funcionales del cerebro, y analizar las diferencias entre estos dos enfoques.



## Bibliografía

---

- [1] G. Carvalhal Ribas. The cerebral sulci and gyri. *Neurosurgical focus*, 28(2):E2, 2010.
- [2] S. Wakana, H. Jiang, L. M. Nagae-Poetscher, P. CM Van Zijl, y S. Mori. Fiber tract–based atlas of human white matter anatomy 1. *Radiology*, 230(1):77–87, 2004.
- [3] P. Guevara, D. Duclap, C. Poupon, L. Marrakchi-Kacem, P. Fillard, D. Le Bihan, M. Leboyer, J. Houenou, y J-F. Mangin. Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas. *Neuroimage*, 61(4):1083–1099, 2012.
- [4] E. Pardo, P. Guevara, D. Duclap, J. Houenou, A. Lebois, B. Schmitt, D. Le Bihan, J-F. Mangin, y C. Poupon. Study of the variability of short association bundles on a HARDI database. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE*, pages 77–80. IEEE, 2013.
- [5] M. Catani, F. Dell’Acqua, F. Vergani, F. Malik, H. Hodge, P. Roy, R. Valabregue, y M. Thiebaut de Schotten. Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, 48(2):273–291, 2012.
- [6] E. Magro, T. Moreau, R. Seizeur, B. Gibaud, y X. Morandi. Characterization of short white matter fiber bundles in the central area from diffusion tensor MRI. *Neuroradiology*, 54(11):1275–1285, 2012.
- [7] F. Vergani, L. Lacerda, J. Martino, J. Attems, C. Morris, P. Mitchell, M. Thiebaut de Schotten, y F. Dell’Acqua. White matter connections of the supplementary motor area in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, pages jnnp–2013–307492, April 2014.
- [8] B. Schmitt, A. Lebois, D. Duclap, P. Guevara, F. Poupon ,D. Riviere, Y. Cointepas, D. LeBihan, J-F. Mangin, and C. Poupon. CONNECT/ARCHI: an open database to infer atlases of the human brain connectivity. *ESMRMB conference*, 2012,
- [9] P. Guevara. *Inference of a human brain fiber bundle atlas from high angular resolution diffusion imaging*. PhD thesis, University of Paris-Sud 11, France, 2011.

- [10] H. Gray. *Anatomy of the Human Body*. Lea & Febiger, Philadelphia 1918, Bartleby.com, 2000. [www.bartleby.com/107/](http://www.bartleby.com/107/) [14 de enero de 2015],
- [11] R. S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, y others. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3):968–980, 2006.
- [12] M. Brown y R. Semelka. MRI basic principles and applications. *Wiley & Blackwell*, 2010, pp. 30.
- [13] P. G. P. Nucifora, R. Verma, S-K. Lee, y E. R. Melhem. Diffusion-tensor MR imaging and tractography: Exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology*, 245(2):367–384, November 2007.
- [14] H. Johansen-Berg y T. E. J. Behrens. *Diffusion MRI: From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. Academic Press, April 2009.
- [15] P. Mukherjee, J. I. Berman, S. W. Chung, C. P. Hess, and R. G. Henry. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(4):632–641, April 2008.
- [16] P. J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*, 103(3):247–254, March 1994.
- [17] E. Özarslan y T. H. Mareci. Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging. *Magn. Reson. Med*, pages 955–965, 2003.
- [18] D. S. Tuch, T. G. Reese, M. R. Wiegell, N. Makris, J. W. Belliveau, y V. J. Wedeen. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn. Reson. Med.*, 48(4):577–582, October 2002.
- [19] D. S. Tuch. Q-ball imaging. *Magn. Reson. Med.*, 52(6):1358–1372, December 2004.

- [20] Y. Zhang, J. Zhang, K. Oishi, A. V. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, P. Rosa-Neto, G. B. Pike, A. Evans, y others. Atlas-guided tract reconstruction for automated and comprehensive examination of the white matter anatomy. *Neuroimage*, 52(4):1289–1301, 2010.
- [21] K. Oishi, A. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, J. Zhang, J. T. Hsu, M. I. Miller, P. van Zijl, M. Albert, y others. Atlas-based whole brain white matter analysis using large deformation diffeomorphic metric mapping: application to normal elderly and alzheimer’s disease participants. *Neuroimage*, 46(2):486–499, 2009.
- [22] K. Oishi, K. Zilles, K. Amunts, A. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, K. Hua, R. Woods, A. W. Toga, y others. Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage*, 43(3):447–457, 2008.
- [23] E. Magro, T. Moreau, R. Seizeur, I. Zemmoura, B. Gibaud, y X. Morandi. Connectivity within the primary motor cortex: a DTI tractography study. *Surg Radiol Anat*, 36(2):125–135, March 2014.
- [24] P. Guevara, D. Duclap, C. Poupon, L. Marrakchi-Kacem, J. Houenou, M. Leboyer, y J-F. Mangin. Segmentation of short association bundles in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas. In César San Martín and Sang-Woon Kim, editors, *Progress in Pattern Recognition, Image Analysis, Computer Vision, and Applications*, number 7042 in Lecture Notes in Computer Science, pages 701–708. Springer Berlin Heidelberg, January 2011.
- [25] B. Fischl. FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2):774–781, 2012.
- [26] A. Klein y J. Tourville. 101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol. *Front. Neurosci.*, 6:171, 2012.
- [27] A. Zhang, A. Leow, O. Ajilore, M. Lamar, S. Yang, J. Joseph, J. Medina, L. Zhan y A. Kumar. Quantitative Tract-Specific Measures of Uncinate and Cingulum in Major Depression Using Diffusion Tensor Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 37: 959–967, 2012
- [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 y J. Houenou. A Multicenter Tractography Study of Deep White Matter

- Tracts in Bipolar I Disorder. Psychotic Features and Interhemispheric Disconnectivity. *JAMA Psychiatry*, 2014.
- [29] T.J. Whitford, S.W. Lee, J.S Oh, R. de Luis-García, P. Savadjiev, J.L. Alvarado, C.-F. Westin, M. Niznikiewicz, P.G. Nestor, R.W. McCarley, M. Kubicki y M.E. Shenton. Localized abnormalities in the cingulum bundle in patients with schizophrenia: A Diffusion Tensor tractography study. *Neuroimage: Clinical*, 5: 93–99, 2014
- [30] A. Niida, R. Niida, K. Kuniyoshi, M. Motomura y 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. *International Journal of General Medicine*, 6: 189–200, 2013.
- [31] S. Forkel, M. Thiebaut de Schotten, F. Dell’Acqua, L. Karla, D.G.M. Murphy, S.C.R. Williams y M. Catani. Anatomical predictors of aphasia recovery: a tractography study of bilateral perisylvian language networks. *BRAIN*, 137: 2027–2039, 2014.
- [32] S. Ohue, S. Kohno, A. Inoue, D. Yamashita, S. Matsumoto, S. Suehiro, Y. Kumon, K. Kikuchi y T. Ohnishi. Surgical results of tumor resection using tractography-integrated navigation-guided fence-post catheter techniques and motor-evoked potentials for preservation of motor function in patients with glioblastomas near the pyramidal tracts. *Neurosurgical Review*, 2014.
- [33] D. Duclap, A. Lebois, B. Schmitt, O. Riff, P. Guevara, L. Marrakchi-Kacem, V. Brion, F. Poupon, J.-F. Mangin y C. Poupon. Connectomist-2.0: a novel diffusion analysis toolbox for ”BrainVISA”. *ESMRMB conference*, 2012.
- [34] M. Descoteaux, E. Angelino, S. Fitzgibbons y R. Deriche. Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58(3):497–510, 2007
- [35] M. Perrin, C. Poupon, Y. Cointepas, B. Rieul, N. Golestani, C. Pallier, D. Rivière, A. Constantinesco, D. Le Bihan, y J-F. Mangin. Fiber tracking in q-ball fields using regularized particle trajectories. *IPMI*, 52–63, 2005.
- [36] P. Guevara, D. Duclap, L. Marrakchi-Kacem, D. Riviere, Y. Cointepas, C. Poupon, y J-F. Mangin. Accurate tractography propagation mask using T1-weighted data rather than FA. *ISMRM conference*, 2018, 2011



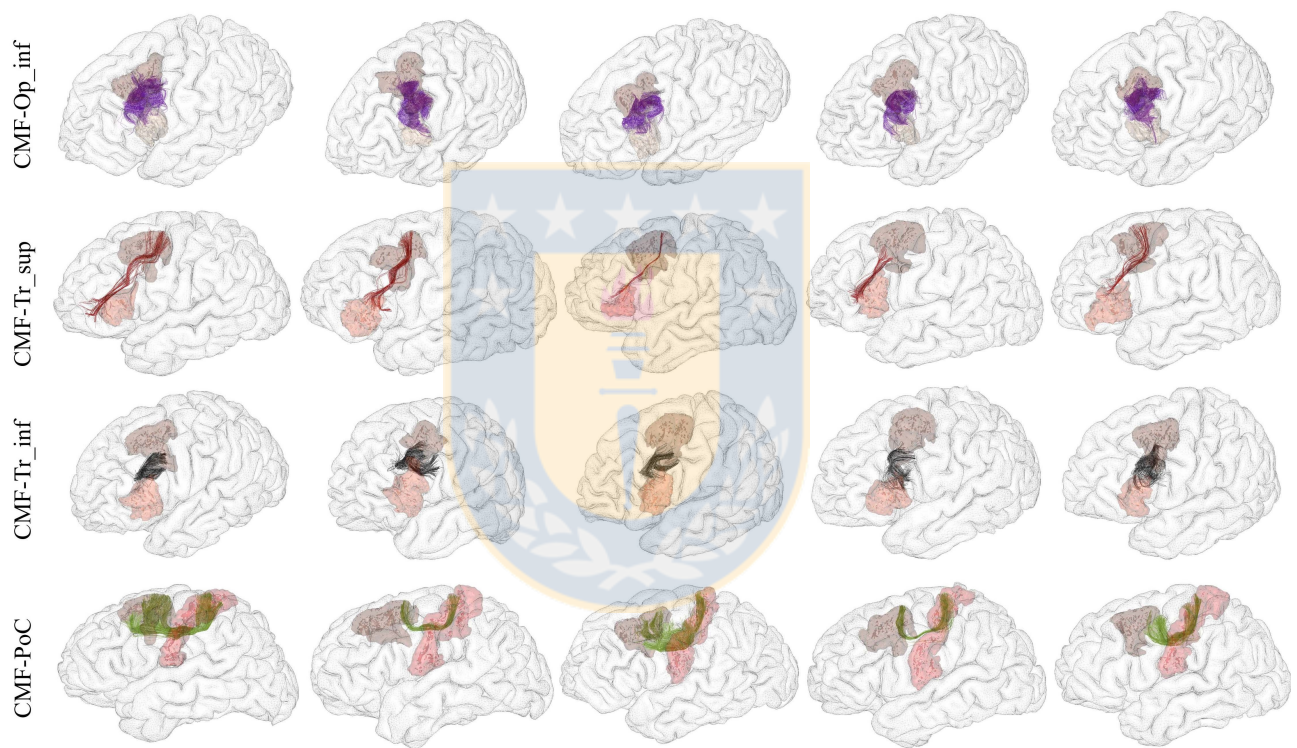
- [37] P. Guevara, C. Poupon, D. Rivière, Y. Cointepas, M. Descoteaux, B. Thirion, y J-F. Mangin. Robust clustering of massive tractography datasets. *Neuroimage*, 54(3):1975–1993, 2011
- [38] L. J. O'Donnell, A. J. Golby y C-F. Westin. Fiber clustering versus the parcellation-based connectome. *Neuroimage*, 80:283—289, 2013
- [39] O. Maimon y L. Rokach. Data Mining and Knowledge Discovery Handbook. *Springer Science & Business Media*, 2006, pp. 278–279
- [40] R. Xu y D. Wunsch. Clustering. *John Wiley & Sons*, 2008, pp. 32



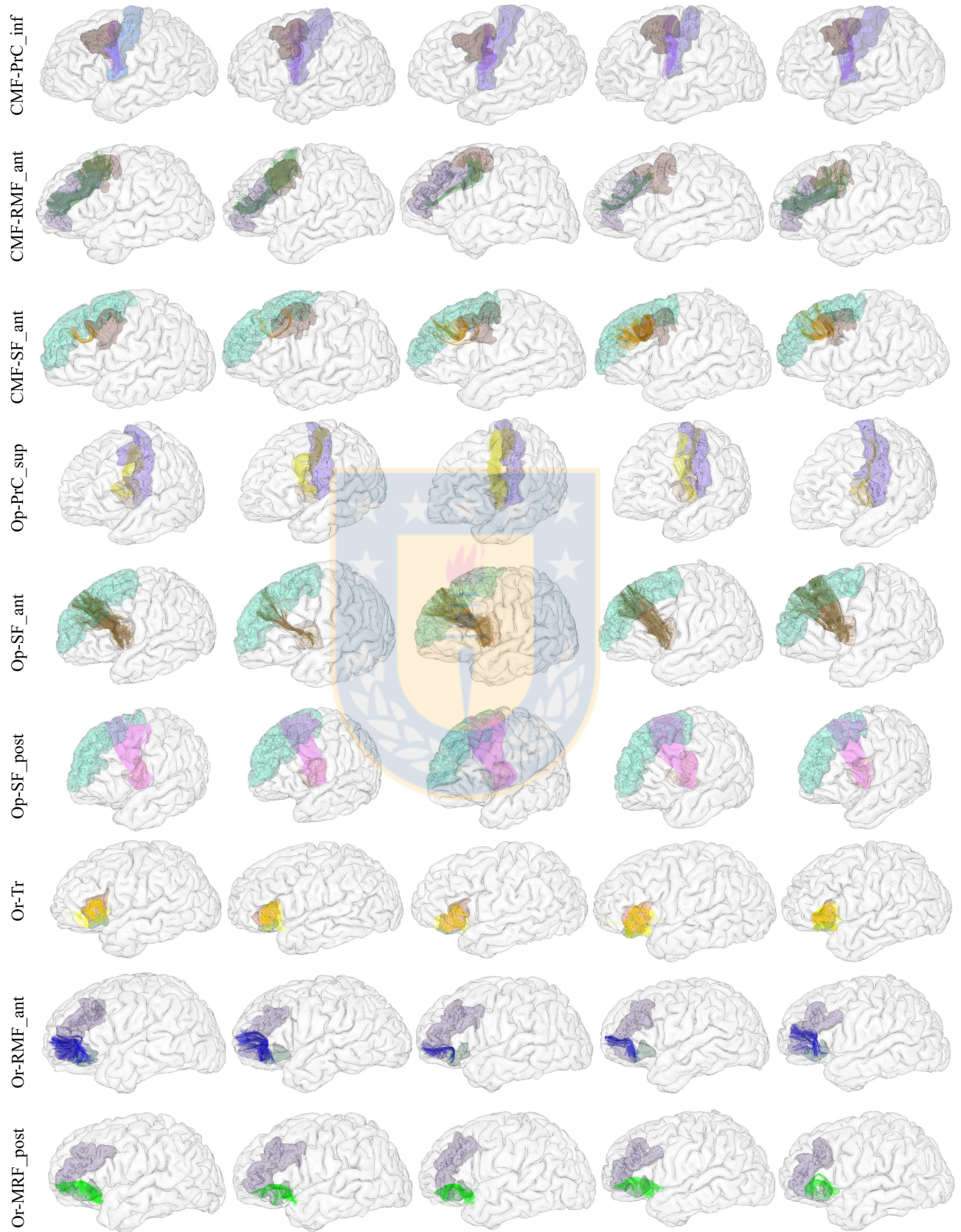
## Apéndice A. Imágenes de fascículos resultantes de la segmentación automática utilizando el atlas

---

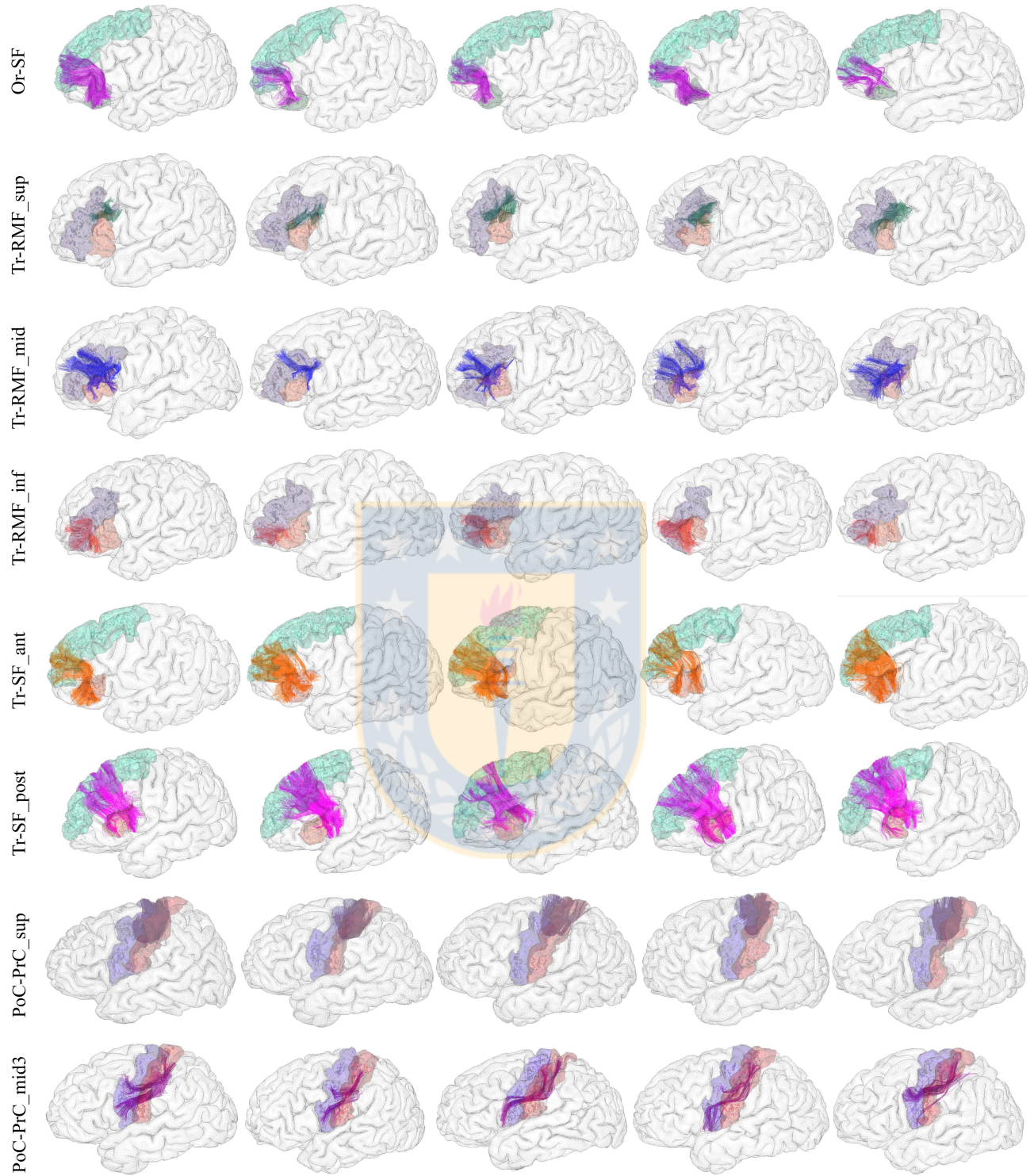
En las siguientes imágenes se presentan los fascículos de fibras que se obtienen de la aplicación del atlas, y que no fueron expuestos en la sección 5.2, estos corresponden a los que no fueron calificados como los más estables. Para cada fascículo se muestran los resultados de 5 del total de 20 sujetos utilizados en la segmentación.



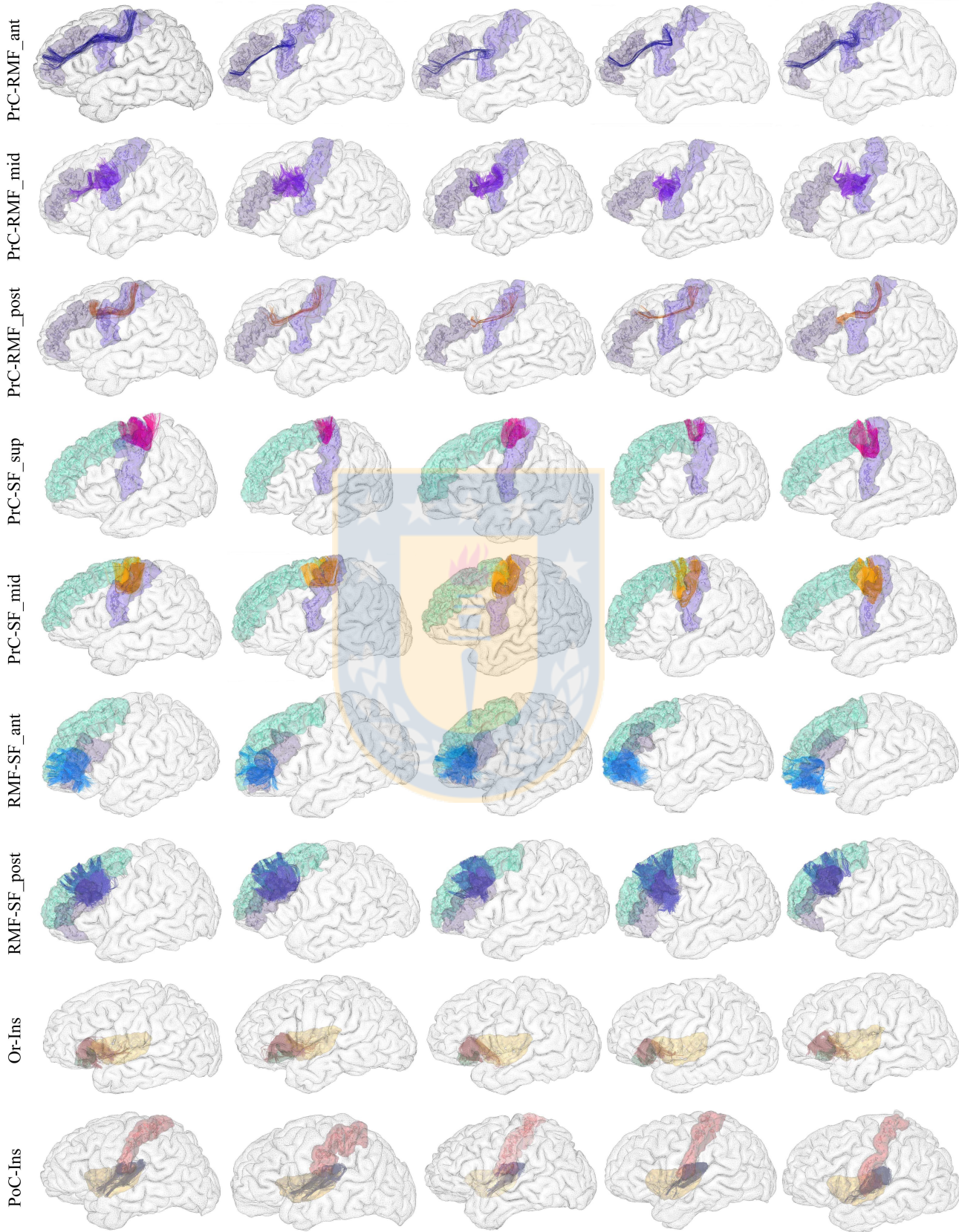
**Fig. A.1:** Fascículos resultantes de la segmentación.



**Fig. A.2:** Fascículos resultantes de la segmentación (continuación).



**Fig. A.3: Fascículos resultantes de la segmentación (continuación).**



**Fig. A.4:** Fascículos resultantes de la segmentación (continuación).

## Apéndice B. Publicaciones del autor derivadas de este trabajo

---

### B.1. Papers de conferencias

#### B.1.1. Aceptados

Daniel Seguel, Pamela Guevara, Miguel Guevara, Delphine Duclap, Alice Lebois, Denis Le Bihan, Jean-François Mangin, y Cyril Poupon. *Automatic segmentation of the short association bundles of the fronto-parietal brain region*. En International Students Conference (ISCC) 2014, Concepción, Chile, Noviembre 2014.

Daniel Seguel, Pamela Guevara, Miguel Guevara, Delphine Duclap, Alice Lebois, Denis Le Bihan, Jean-François Mangin, y Cyril Poupon. *Automatic segmentation of the short association fibers of the fronto-parietal and insula brain regions*. En Jornadas Chilenas de la computación (JCC) 2014 workshop en Chilean Conference on Pattern Recognition (CCPR). Talca, Chile, Noviembre 2014.

#### B.1.2. Enviados

Miguel Guevara, Pamela Guevara, Daniel Seguel, Claudio Román, Delphine Duclap, Alice Lebois, Denis Le Bihan, Jean-François Mangin, y Cyril Poupon. *Semi-automatic segmentation of the short association fibers of the fronto-parietal and insula brain regions*. En International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) 2015. A realizarse en Brooklyn, Estados Unidos, en abril de 2015.

Claudio Román, Pamela Guevara, Miguel Guevara, Delphine Duclap, Alice Lebois, Cyril Poupon, Jean-François Mangin. *Automatic clustering of short association white matter fibers from HARDI tractography datasets*. En International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) 2015. A realizarse en Brooklyn, Estados Unidos, en abril de 2015.