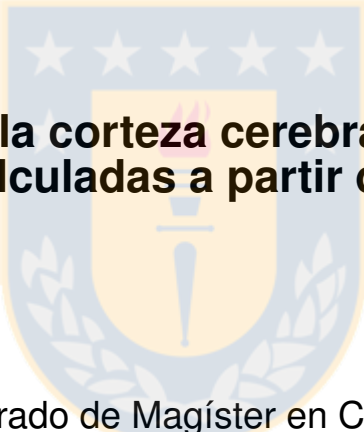




Universidad de Concepción
Dirección de Postgrado
Facultad de Ingeniería - Programa de Magíster en Ciencias de la Ingeniería con
mención en Ingeniería Eléctrica



Parcelación de la corteza cerebral basada en atlas de fibras calculadas a partir de tractografía

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

MIGUEL ENRIQUE GUEVARA OLIVARES
CONCEPCIÓN-CHILE
2017

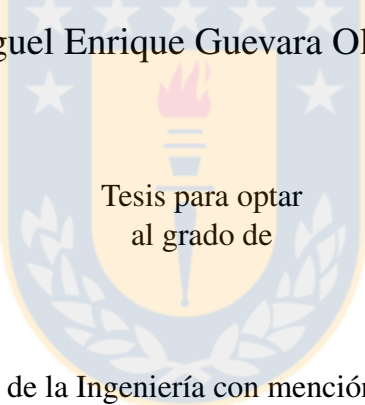
Profesor Guía: Pamela Guevara Alvez
Dpto. de Ingeniería Eléctrica, Facultad de Ingeniería
Universidad de Concepción

Universidad de Concepción
Facultad de Ingeniería
Departamento de Ingeniería Eléctrica

Profesor Guía:
Dra. Pamela Guevara Alvez

PARCELACIÓN DE LA CORTEZA CEREBRAL BASADA EN ATLAS DE FIBRAS CALCULADAS A PARTIR DE TRACTOGRAFÍA

Miguel Enrique Guevara Olivares

The logo of the University of Concepción is a shield-shaped emblem. It features a central torch with a flame, flanked by two stars. The shield is surrounded by a laurel wreath. The text "Tesis para optar al grado de" is overlaid on the lower part of the shield.

Tesis para optar
al grado de

Magíster en Ciencias de la Ingeniería con mención en Ingeniería Eléctrica

Enero 2017

Resumen

La clasificación de fibras de materia blanca cerebral es fundamental para entender cómo 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. Su descripción es esencial para la comprensión del funcionamiento del cerebro y la patogénesis provocada por la conectividad anormal. Además, su estudio es necesario para una completa identificación de regiones corticales y entender cómo se relacionan en base a su conectividad.

En este trabajo se desarrolló un método para identificar distintas regiones de la corteza cerebral, dadas por los fascículos de materia blanca. Con este fin, primero se creó automáticamente un atlas multi-sujeto de fascículos de materia blanca superficial de todo el cerebro. Este considera, para cada sujeto, la extracción de substractogramas con fibras conectando pares de regiones, a partir del conjunto de datos completo. Estas regiones están basadas en las grandes circunvoluciones del cerebro. Posteriormente, con el fin de identificar grupos de fibras con posición y forma similares (fascículos), se aplicó un clustering intra-sujeto. Luego, para mantener sólo aquellos fascículos reproducibles entre la población, se aplicó un clustering inter-sujeto para establecer una correspondencia.

Para aumentar la robustez del método se aplicó el procesamiento a dos grupos independientes, y se mantuvo sólo aquellos fascículos coincidentes entre ambos grupos. Finalmente, los fascículos resultantes se segmentaron automáticamente en un nuevo grupo de sujetos, y se mantuvieron aquellos fascículos altamente reproducibles. El atlas final está compuesto de 100 fascículos en total, 50 por hemisferio, de los cuales 35 son comunes a ambos.

Con el atlas creado se segmentaron los fascículos en nuevos sujetos, los cuales fueron utilizados para identificar regiones corticales conectadas por ellos en el hemisferio izquierdo. Esto mediante el cálculo de la intersección de cada extremo del fascículo con un mallado de la corteza. A estas parcelas se aplicaron técnicas de procesamiento de imágenes para obtener regiones más homogéneas. Finalmente, se seleccionaron aquellas parcelas más estables entre sujetos y se unieron en una parcelación única de todo el cerebro, con 41 regiones.

Agradecimientos

Agradezco a todos los que me han apoyado y ayudado a cumplir este desafío. A mis padres Víctor y Viviana, y mis hermanos Paulina y Esteban por su apoyo incondicional y estar siempre a mi lado. A mis abuelos y tíos, por estar siempre preocupados de mi bienestar. A mi perro Samy, por la compañía y la alegría entregada. A mis amigos Alejandra, Javier, Ricardo, Jorge, Britam, Enrique, Jhordan, Diego y Edson, quienes me han apoyado y, de una u otra manera, ayudado durante esta etapa. A mi profesora guía Pamela, por haberme guiado en este camino, y ayudado no sólo en lo académico, sino también por sus consejos de amiga. A los miembros de la comisión Dres. Einersen y Pinto y profesor Pino, por su evaluación y los buenos comentarios.

Agradezco también a CONICYT por el financiamiento de mis estudios de postgrado, mediante la beca CONICYT-PCHA/MagísterNacional/2015-22151639

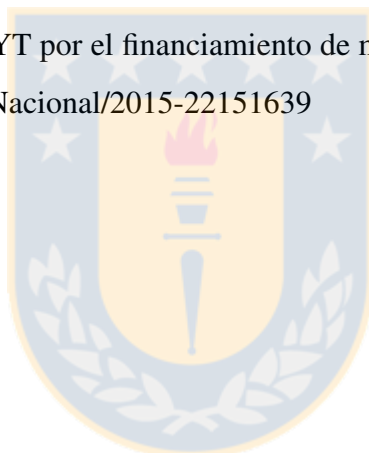


Tabla de contenido

Índice de Ilustraciones	VII
Índice de Tablas	XI
Nomenclatura	XII
1. Introducción	1
1.1. Introducción general	1
1.2. Hipótesis	2
1.3. Objetivos	2
1.3.1. Objetivo general	2
1.3.2. Objetivos específicos	2
1.4. Alcances y limitaciones	3
1.5. Organización del informe	3
2. Marco teórico y estado del arte	4
2.1. Anatomía	4
2.1.1. Anatomía general del cerebro humano	4
2.1.2. Tejido nervioso	5
2.1.3. Organización de la materia gris y materia blanca	6
2.2. Difusión, MRI y Tractografía	7
2.2.1. Fundamentos de las imágenes de resonancia magnética	7
2.2.2. Imágenes de resonancia magnética de difusión	8
2.2.3. Modelos de difusión	9
2.2.4. Tractografía	11
2.3. Estado del arte del estudio de fibras cerebrales	12
2.3.1. Segmentación de fibras basada en ROI	13
2.3.2. Clustering de la materia blanca	17
2.3.3. Métodos híbridos	19

2.3.4. Caracterización de las fibras de asociación cortas	19
2.3.5. Aplicaciones de la dMRI y tractografía	23
2.3.6. Métodos de parcelación cortical	25
3. Obtención de atlas de fibras de asociación cortas	30
3.1. Bases de datos	30
3.2. Softwares	32
3.2.1. BrainVISA/Connectomist y Anatomist	32
3.2.2. FreeSurfer	33
3.3. Creación del atlas de fibras de asociación cortas	34
3.3.1. Obtención de Regiones de Interés	35
3.3.2. Extracción de subtractogramas	36
3.3.3. Subdivisión de subtractogramas	38
3.3.4. Correspondencia de fascículos entre sujetos	41
3.3.5. Correspondencia entre hemisferios	44
3.4. Evaluación de reproducibilidad del atlas	45
3.4.1. Intersección entre grupos	45
3.4.2. Segmentación automática	47
3.5. Resultados de la creación del atlas	48
3.5.1. Evaluación de sensibilidad a los parámetros	53
4. Parcelación cortical basada en fascículos de asociación cortos	56
4.1. Método de obtención de una parcelación de la corteza cerebral	56
4.2. Resultados de parcelación cortical	60
5. Discusión y Conclusión	62
5.1. Discusión	62
5.2. Conclusión	64
5.3. Trabajo futuro	65
Bibliografía	66
A. Imágenes de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79	69
B. Imágenes de los fascículos de SWM segmentados automáticamente para un sujeto utilizando el atlas	74
C. Publicaciones del autor derivadas de este trabajo	79

Índice de Ilustraciones

2.1. Regiones anatómicas del cerebro en base a las grandes circunvoluciones.	5
2.2. Áreas motora y sensitiva del cerebro.	5
2.3. Diagrama de los principales fascículos de asociación del cerebro.	7
2.4. Proceso de selección de cortes en las imágenes por MRI	8
2.5. Modelo de la difusión cuando esta es isotrópica o anisotrópica, y representación mediante elipsoides 3D junto con las matrices de DTI.	10
2.6. Reconstrucción de la ODF para un sólo vóxel desde la señal de difusión utilizando FRT	11
2.7. Ejemplo de algoritmos de tractografía streamline determinística	12
2.8. Ejemplo de posicionamiento de ROIs esféricos usado para extraer tractos frontales. .	14
2.9. ROIs utilizadas en la segmentación de fibras en U que conectan las circunvoluciones precentral y postcentral, y las fibras resultantes.	15
2.10. Parcelación de SWM en nueve grandes hojas.	15
2.11. Fibras de asociación cortas reconstruidas por método automático de plantilla con ROIs.	16
2.12. Atlas de fascículos de fibras de asociación cortas	18
2.13. Fibras de asociación cortas que conectan distintas circunvoluciones de la región fronto-parietal	20
2.14. Fibras de asociación cortas que conectan el SMA con otras zonas de la región fronto-parietal.	21
2.15. Parcelas de la circunvolución precentral y fibras de asociación cortas obtenidas de esta segmentación, para un sujeto.	22

2.16. Fibras de asociación cortas fronto-insulares.	23
2.17. Ejemplo de 160 parcelas para tres sujetos, utilizando super-vértices.	27
2.18. Parcelaciones de la corteza sin y con información anatómica a priori.	28
2.19. Parcelaciones de la corteza de todo el cerebro para dos grupos.	29
3.1. Esquema de la obtención de la base de datos	32
3.2. Proceso de parcelación de la corteza cerebral en base a las circunvoluciones.	34
3.3. Circunvoluciones presentes en el atlas <i>Desikan-Killiany</i>	34
3.4. Diagrama de procesamientos realizados para la extracción de subtractogramas.	37
3.5. Ejemplo de segmentación de centroides y fascículos de fibras para dos ROIs.	37
3.6. Ejemplos de complejidad de fibras en subtractogramas.	38
3.7. Diagrama de procesamientos realizados para la obtención de fascículos.	40
3.8. Ejemplos del calculo de N_{cl} obtenidos para los distintos pasos del procesamiento.	41
3.9. Diagrama de procesamientos realizados para la correspondencia de fascículos entre sujetos.	42
3.10. Diagrama de obtención de cada fascículo luego del clustering inter-sujeto.	43
3.11. Procesamiento para obtener correspondencia de fascículos entre hemisferios.	45
3.12. Procesamiento para obtener la intersección entre fascículos de los atlas preliminares.	46
3.13. Esquema segmentación automática de fibras a partir de un modelo.	48
3.14. Fascículos del atlas de SWM multi-sujeto (LNAO-SWM79).	49
3.15. Ejemplos de conexiones estables destacadas en el atlas LNAO-SWM79.	54
4.1. Esquema de los procesamientos del método de parcelación cortical.	57
4.2. Esquema de división del espacio del mallado en cubos.	58
4.3. Esquema de la intersección rayo-triángulo.	58
4.4. Fascículos utilizados para el cálculo de una parcelación cortical y las parcelas obtenidas.	61

A.1. Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79 (1). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)	69
A.2. Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79 (2). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)	70
A.3. Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79 (3). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)	71
A.4. Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79 (4). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)	72
A.5. Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79. Se muestran los fascículos presentes sólo en el hemisferio izquierdo (L). (Fuente: Elaboración propia)	72
A.6. Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79 (1). Se muestran los fascículos presentes sólo en el hemisferio derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)	73
B.1. Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79 (1). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)	74
B.2. Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79 (2). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)	75
B.3. Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79 (3). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)	76

B.4. Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79 (4). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia) 77

B.5. Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79. Se muestran los fascículos conectando dos regiones presentes sólo en el hemisferio izquierdo (L). (Fuente: Elaboración propia) 77

B.6. Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79. Se muestran los fascículos conectando dos regiones presentes sólo en el hemisferio derecho (R). (Fuente: Elaboración propia) 78



Índice de Tablas

- 2.1. Ejemplos de aplicaciones de dMRI y tractografía 24
- 3.1. Abreviaciones de las etiquetas del atlas Desikan-Killiany 36
- 3.2. Número de fascículos obtenidos para la construcción del de SWM. 50
- 3.3. Fascículos finales que constituyen el atlas de fascículos de SWM. 53



Nomenclatura

WM	Materia blanca, <i>White Matter</i>
SWM	Materia blanca superficial, <i>Superficial Mhite Matter</i>
DWM	Materia blanca profunda, <i>Deep White Matter</i>
GM	Materia gris, <i>Gray Matter</i>
MRI	Imágenes de resonancia magnética, <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
dMRI	Resonancia magnética de difusión, <i>Diffusion Magnetic Resonance Imaging</i>
fMRI	Resonancia magnética funcional, <i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>
DW	Difusión ponderada, <i>Diffusion Weighted</i>
ROI	Región de interés, <i>Region Of Interest</i>
SMA	Área motora suplementaria, <i>Supplementary Motor Area</i>
DTI	Imagen de tensor de difusión, <i>Diffusion Tensor Imaging</i>
MD	Difusividad media, <i>Mean Diffusivity</i>
FA	Anisotropía fraccional, <i>Fractional Anisotropy</i>
ADC	Coefficiente de difusión aparente, <i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
HARDI	Imágenes de difusión de alta resolución angular, <i>High Angular Resolution Diffusion Imaging</i>
QBI	Imágenes por q-ball, <i>Q-Ball Imaging</i>
PDF	Función de densidad de probabilidad, <i>Probability Density Function</i>
FRT	Funk-Radon Transform
ODF	Función de distribución de orientación, <i>Orientation Distribution Function</i>
3D	Tridimensional
CBP	Parcelación basada en la conectividad, <i>Connectivity-Based Parcellation</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, sobre todo en lo que respecta a la estructura y conectividad de la materia blanca (WM) [1]. El conocimiento sobre la conectividad entre las distintas áreas del cerebro permite un mejor entendimiento de su funcionalidad, y sobre las múltiples patologías asociadas.

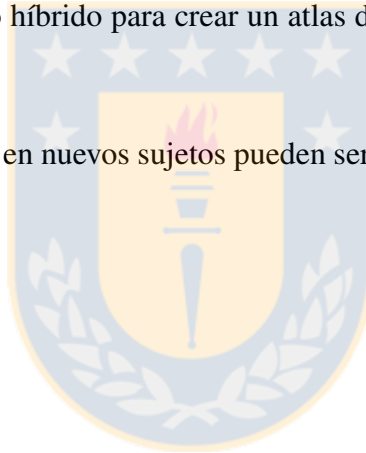
La resonancia magnética de difusión (dMRI) es una técnica de resonancia magnética (MRI) que permite caracterizar la orientación del proceso de difusión de las moléculas de agua [2] [3]. De estas mediciones se puede obtener la orientación local de las fibras, reconstruidas en 3D utilizando algoritmos de tractografía [4]. Esto hace posible el abordar el estudio de estas estructuras *in vivo* y de manera no invasiva [5] [6].

Si bien ya existe cierto conocimiento sobre algunas regiones funcionales del cerebro y como estas se conectan a través de la construcción de distintos atlas, estos están lejos de estar completos. Se tiene un amplio conocimiento sobre las fibras de asociación y proyección largas, las que se han utilizado para identificar regiones funcionales dada su conectividad. Sin embargo, 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 [7], lo que limita la identificación de áreas funcionales cercanas. De los pocos estudios existentes respecto a la SWM, se sabe que existe una gran cantidad de fibras en la región fronto-parietal del cerebro. Ahí se han identificado especialmente fibras conectando las circunvoluciones pre- y post-central [8] [9], 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 [10]. Su descripción es un recurso esencial para la descripción del *conectoma humano*, así como para explicar y predecir aspectos del funcionamiento del cerebro humano [11]. Además, su identificación en todo el cerebro es fundamental para generar una parcelación de la corteza lo más completa posible.

En este trabajo primero se presentan las bases anatómicas, y de adquisición y procesamiento de datos de dMRI y tractografía. Además se describe el estado del arte del análisis de la SWM. Los distintos tipos de datos que se utilizan y los enfoques utilizados para la identificación de las fibras de SWM. También se incluye el estado del arte respecto a la parcelación de la corteza cerebral, principalmente aquellos enfoques basados en la conectividad utilizando datos de tractografía. Luego se describe el algoritmo desarrollado para la creación de un atlas de fascículos de SWM de todo el cerebro, y la validación de los fascículos obtenidos. Finalmente, se presenta el método de parcelación desarrollado, el cual genera parcelas individuales a partir de fascículos segmentados en nuevos sujetos utilizando el atlas de SWM creado.

1.2. Hipótesis

- Se puede utilizar un método híbrido para crear un atlas de fascículos de fibras cortas bien definidos.
- Los fascículos segmentados en nuevos sujetos pueden ser utilizados para calcular parcelaciones corticales individuales.



1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Crear un modelo de las conexiones de SWM para todo el cerebro, y utilizarlo para generar una parcelación cerebral basado en la conectividad.

1.3.2. Objetivos específicos

- Calcular mediante Softwares existentes las parcelaciones iniciales de la superficie cortical, basadas en las grandes circunvoluciones, para la extracción de fibras que conectan pares de regiones.
- Desarrollar un método que permita encontrar fascículos de fibras que sean estables y estén presentes en la mayoría de los sujetos, a partir de las fibras extraídas.
- Construir un atlas preliminar con los fascículos reproducibles encontrados al aplicar el método a dos grupos de sujetos distintos.

- Analizar la reproductibilidad de los fascículos que se obtienen mediante la segmentación automática de estos en nuevos sujetos.
- Crear el atlas definitivo de fibras de asociación cortas que contenga sólo fascículos altamente reproducibles y que sean estables en forma y número de fibras.
- Desarrollar un método de parcelación individual de la corteza cerebral, basado en las fibras segmentadas a partir del atlas de fibras cortas creado.

1.4. Alcances y limitaciones

La obtención del modelo y creación del atlas de fibras se enfocará solamente en las fibras de asociación cortas. Se utilizarán grupos de 40 y 39 sujetos de la base de datos para probar la reproducibilidad de los fascículos obtenidos con el método desarrollado. Para la posterior segmentación automática se utilizarán sujetos de otra base de datos. La parcelación cortical se realizará utilizando solamente fascículos de asociación cortos, contenidos en el atlas creado, para el hemisferio izquierdo de 10 sujetos. Se utilizarán los softwares *BrainVISA/Connectomist*, *Anatomist* y *FreeSurfer*, entre otros. Para procesar los datos los códigos serán programados en Python.

1.5. Organización del informe

El temario del presente informe se describe a continuación:

- El Capítulo 2 presenta los fundamentos teóricos del estudio. Se describen los principios de la adquisición y generación de los datos utilizados y el estado del arte del estudio de fibras cerebrales y parcelación de la corteza cerebral.
- El Capítulo 3 presenta los materiales utilizados y el procesamiento desarrollado para la creación de atlas de fascículos de asociación cortos. Se describen los softwares y los datos de tractografía utilizados, y los resultados obtenidos
- El Capítulo 4 presenta el método desarrollado para la parcelación individual de la corteza, basado en la conectividad dada por fibras de asociación cortas.
- El Capítulo 5 presenta la discusión y conclusiones respecto al trabajo desarrollado, y el trabajo futuro.

Capítulo 2. Marco teórico y estado del arte

En este capítulo se exponen temas que son la base para el trabajo a desarrollar. Se consideran las generalidades de la anatomía, y 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 de asociación cortas, y estudios de parcelación cortical.

2.1. Anatomía

2.1.1. Anatomía general del cerebro humano

El cerebro 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 *diencéfalo*, 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* [12]. Como ya se mencionó, 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 [13]. La GM está principalmente dispuesta en la corteza cerebral, esta también puede ser subdividida según distintos criterios. Una manera de diferenciar distintas regiones es en base a la forma en que esta se pliega, obteniéndose una parcelación en base a los grandes surcos y circunvoluciones (Fig. 2.1a). En base a estos pliegues se han desarrollado algoritmos de parcelación cortical que ayudan a identificar de forma automática estas áreas, a partir de imágenes anatómicas de MRI (T1) [14]. Otros criterios utilizados para distinguir distintas regiones de la corteza son, por ejemplo, en términos de su microarquitectura, conectividad o función. Estos criterios están fuertemente relacionados, ya que se piensa que la conectividad y estructura de una región determina su función [15]. Tomando en especial consideración la funcionalidad

de ciertas regiones, ha existido especial interés en regiones tales como la región frontal, precentral y postcentral. Es aquí donde se encuentran el área motora y sensitiva (Fig.2.2), por lo que el análisis de las conexiones subyacentes es primordial. Por otro lado, la región de la ínsula, ubicada profundamente en la superficie lateral del cerebro (Fig. 2.1b), ha tomando un gran interés últimamente ya que debido a su ubicación el estudio de sus conexiones es escaso.

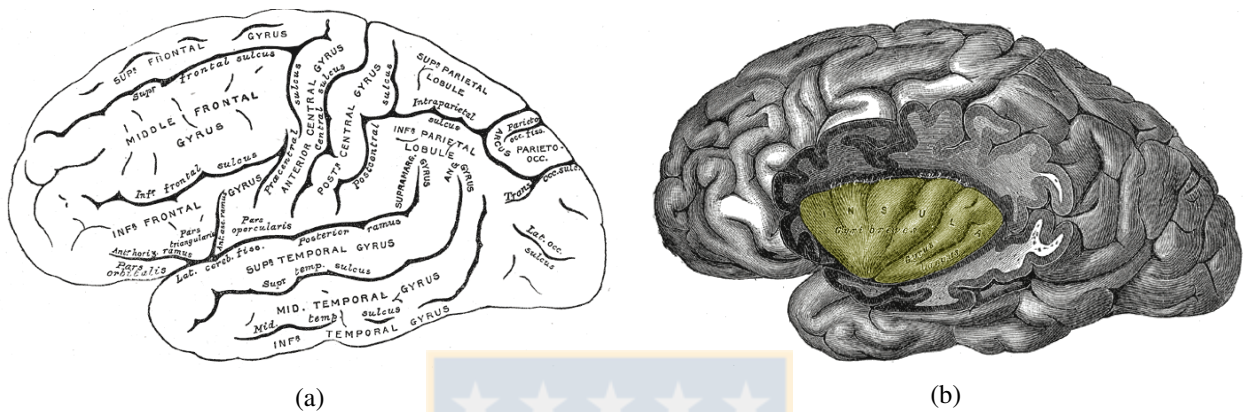


Fig. 2.1: Regiones anatómicas del cerebro en base a las grandes circunvoluciones.

(a) Superficie lateral del hemisferio izquierdo del cerebro; (b) Vista de la ínsula del hemisferio izquierdo. (Imágenes adaptadas de [13])

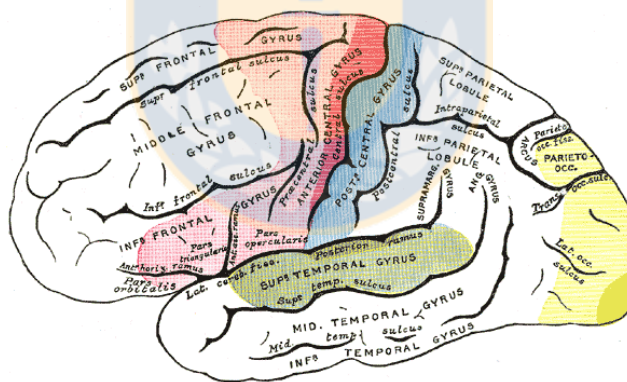


Fig. 2.2: Áreas motora y sensitiva del cerebro.

Localización de las áreas motora (en rojo) y sensitiva (en azul) en la superficie lateral del hemisferio izquierdo del cerebro. (Imagen adaptada de [13])

2.1.2. Tejido nervioso

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, haciendo más eficiente la transmisión del impulso nervioso [12].

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) que 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.) [12].

2.1.3. Organización de la materia gris y materia blanca

La GM 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*. Esta difiere en cuanto a grosor y estructura en diferentes partes de cada hemisferio, dependiendo de su función (cuan especializadas están las neuronas) [13].

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 de fibras* [12]. En base a los tipos de conexiones que éstas realizan se clasifican como: (i) fibras de proyección, que conectan los hemisferios con partes inferiores del cerebro; (ii) fibras comisurales, que unen los dos hemisferios; y (iii) 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 [13]. 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, por lo que también se denominan *materia blanca superficial* (SMW). En cambio las fibras de asociación largas se encuentran más profundamente e incluyen fascículos que ya han sido ampliamente estudiados e identificados. A diferencia de estas últimas, las fibras en U han sido poco estudiadas debido a su posición, pequeño tamaño y alta variabilidad. Se sabe que sólo 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 *cuero calloso*. Por lo tanto, las fibras en U abarcan un gran número de conexiones cerebrales de las que hasta el momento

se sabe muy poco, teniendo una visión incompleta de la conectividad de distintas regiones.

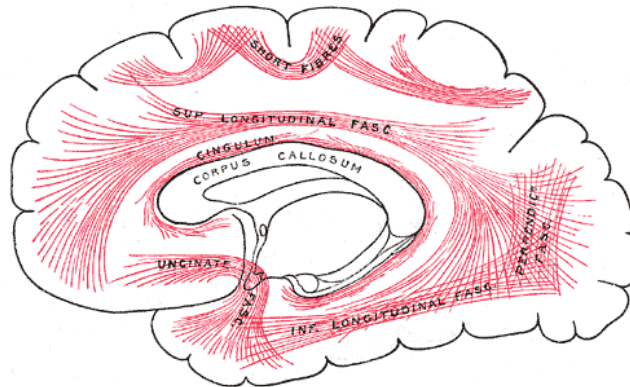


Fig. 2.3: Diagrama de los principales fascículos de asociación del cerebro.
Se presentan fibras de asociación largas y fibras de asociación cortas. (Imagen adaptada de [13])

2.2. Difusión, MRI y Tractografía

2.2.1. 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 (H). 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 ω es la frecuencia precesional, y γ es la razón giromagnética (una constante específica al núcleo en estudio). En el caso de las imágenes de resonancia se utilizan los átomos de hidrógeno de las moléculas de agua ($\gamma_H = 42,58$ MHz/Tesla) [12].

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. 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, pa-

ralelo a B_0 , para crear una componente en el plano transversal, llamada *magnetización transversa*. La excitación de los spins producida por el pulso de rf hace que estos estén en fase, esto es, en una rotación coherente. En ausencia de esta energía de rf aplicada externamente, la magnetización transversa decae exponencialmente a cero, en un tiempo constante T2, y la componente de la magnetización neta a lo largo de B_0 (*magnetización longitudinal*) decremente exponencialmente con un tiempo constante T1 [12].

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. 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 (Fig. 2.4).

El campo magnético generado por la precesión coherente de los spins, producto de la aplicación de los campos magnéticos externos, induce una corriente en la antena receptora. Esta se puede expresar como la Transformada de Fourier, la cual es utilizada para generar las imágenes mediante la Transformada de Fourier Inversa. La intensidad de la señal se ve reflejada en el brillo de los vóxeles y depende de las propiedades físicas de los diferentes tejidos [12].

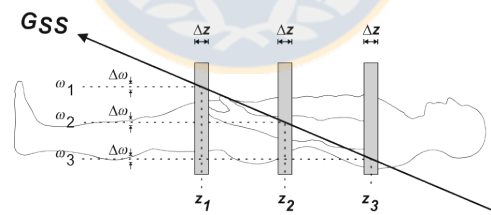


Fig. 2.4: Proceso de selección de cortes en las imágenes por MRI.

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 ω_1 . (Imagen adaptada de [16])

2.2.2. Imágenes de resonancia magnética de difusión

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 [12].

En las imágenes de resonancia magnética de difusión (dMRI) se mide 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 τ . En las imágenes la señal se detecta a partir de un gran número de moléculas presentes en cada vóxel [12].

Resonancia magnética de difusión

Como se mencionó anteriormente, las imágenes dMRI utilizan el movimiento de las moléculas de agua 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 [12]. 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 las direcciones de los gradientes, ya que la difusión es isotrópica (igual en todas las direcciones)[17], pues en el cuerpo de la neurona no existen grandes barreras que limiten el movimiento de las moléculas (Fig. 2.5). En cambio, para la WM, el área restringida por las membranas en el axón es mucho más acotada, favoreciendo el movimiento a lo largo del axón (difusión anisotrópica) [12].

2.2.3. 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 [2]), el cual genera un modelo 3D que puede ser representado por un elipsoide [18][20] (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.

El modelo del tensor es incapaz de resolver múltiples orientaciones de fibras dentro de un vóxel

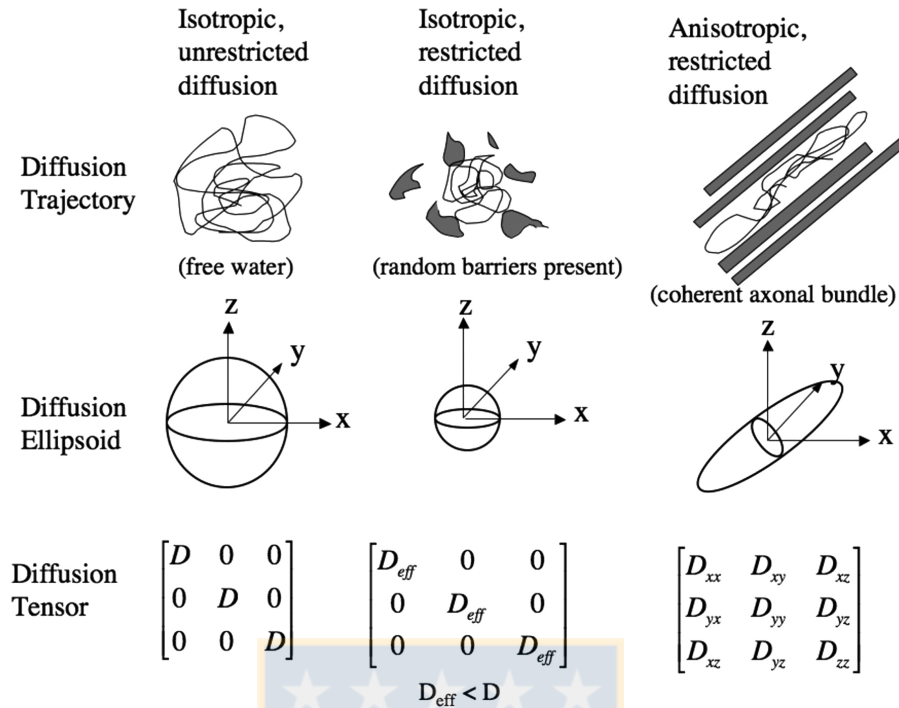


Fig. 2.5: Modelo de la difusión cuando esta es isotrópica o anisotrópica, y representación mediante elipsoides 3D junto con las matrices de DTI.

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 cuerpo de la neurona se encuentran barreras aleatorias, por lo que 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 ellos. Esto es lo que se representa en 3D a través de elipsoides [18].

(Imagen adaptada de [19])

individual 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 [21][22]. 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), utilizando un valor de ponderación en difusión (b) fijo [21]. 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 de la dODF utilizando QBI está basada en la *Funk-Radon Transform* (FRT), la cual dado un vector de dirección unitario, se define como la suma sobre el ecuador correspondiente (conjunto de puntos perpendiculares al vector de dirección). Luego, la

suma de la señal de difusión sobre un ecuador da aproximadamente la probabilidad de difusión en la dirección normal al plano del ecuador [23] (Fig. 2.6).

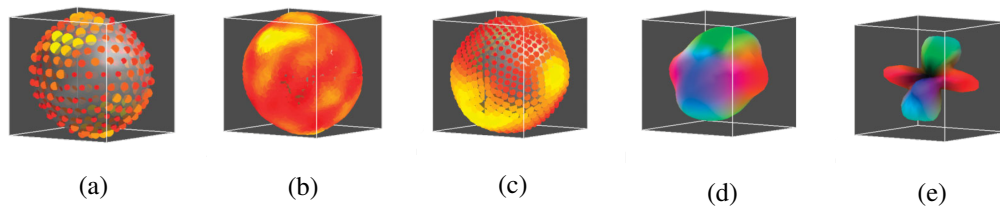


Fig. 2.6: Reconstrucción de la ODF para un sólo vóxel desde la señal de difusión utilizando FRT.

(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 de difusión en un conjunto 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. (Imágenes adaptadas de [23])

2.2.4. Tractografía

La tractografía una técnica de reconstrucción 3D 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*, por lo que es altamente utilizada en estudios de conectividad [4]. Sin embargo, la tractografía tiene grandes 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, no permite diferenciar entre vías aferentes y eferentes [15][12].

La tractografía de tipo *streamline* conecta los vóxeles vecinos propagando los extremos de las fibras, a partir de un vóxel semilla, generando curvas que representan una estimación de la trayectoria de los fascículos de WM. De esta forma se obtiene conjuntos de datos denominados *tractogramas*. Existen dos grandes tipos de algoritmos de tractografía streamline: determinístico y probabilístico [6].

Los algoritmos determinísticos siguen la dirección más probable dada por el modelo de difusión local. Los enfoques más recientes requieren de una interpolación en el campo de difusión local en cada punto de la trayectoria a partir de los valores calculados, disminuyendo los errores de propagación (Fig. 2.7a). 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* (Fig. 2.7b) [24]. Otro criterio es el umbral de *curvatura máxima*, que apunta a evitar los cambios bruscos en la dirección.

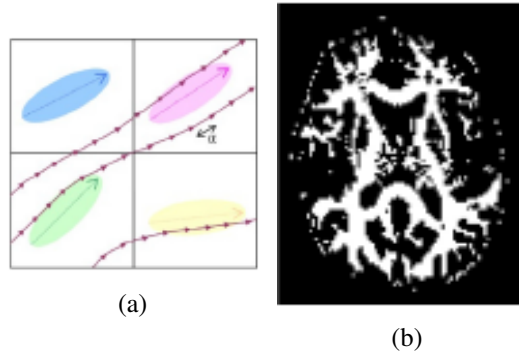


Fig. 2.7: Ejemplo de algoritmos de tractografía streamline determinística.

(a) Trayectorias calculadas utilizando una interpolación entre los puntos. (b) Máscara de propagación utilizada como criterio de detención, corresponde a una máscara de FA con umbral 0,1. (Imágenes adaptadas de [12])

Estos algoritmos son muy sensibles al ruido y presentan limitaciones cuando existen varias fibras dentro de un sólo 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. Los algoritmos probabilísticos generan para cada vóxel un conjunto de datos de fibras, que representa la probabilidad de las diferentes conexiones que existen desde cada vóxel a los restantes [12] [17].

2.3. Estado del arte del estudio de fibras cerebrales

Existen varios estudios en que la segmentación de fibras de todo el cerebro permite 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 [5].

En general, existen dos estrategias principales para abordar el estudio de la conectividad cerebral dada por los tractogramas. El *clustering de fibras*, con el fin de obtener fascículos definidos anatómicamente; y la *segmentación basada en parcelaciones* o regiones de interés (ROI), que permite el estudio del cerebro como una red en donde las regiones conectadas son los nodos [25][6]. Estos métodos pueden ser combinados en una tercera estrategia: un enfoque híbrido que puede mejorar los resultados mediante la inclusión de más información al análisis. La segmentación basada en parcela-

ciones toma en consideración información morfológica de los patrones de plegado que tiene la corteza, mientras que el clustering de fibras considera la forma y la trayectoria de las fibras una vez que estas dejan la corteza [25]. El uso de estas estrategias en el estudio de SWM se describe a continuación.

2.3.1. Segmentación de fibras basada en ROI

La segmentación de fibras utilizando ROIs se basa en la identificación de fibras conectando dos regiones, de tal manera que cada ROI sea un nodo de la conectividad generada por las fibras extraídas. Estas regiones son definidas de manera manual o automática, con el fin de dar cierto significado a las fibras extraídas. Por ejemplo, incorporar información anatómica al análisis. En este caso, las regiones son identificadas a partir de una imagen anatómica T1, de tal manera que cada región en la imagen (de ROIs) tiene asociadas coordenadas según su posición espacial, determinada por los vóxeles que la componen. Para segmentar las fibras utilizando las ROIs, tanto las ROIs como las fibras tienen que estar en el mismo espacio, ya que la extracción está basada en la intersección de las fibras con las ROIs. De esta forma se aíslan de los datos de tractografía de todo el cerebro, aquellas porciones que sólo contienen fibras que conectan un par de ROIs determinado, llamados *subtractogramas* [25].

Como se mencionó anteriormente, la identificación de las ROIs, puede ser manual o automática. El *posicionamiento manual de ROI* por un experto, que lleva a resultados muy detallados, aunque es altamente dependiente del operador y consume una gran cantidad de tiempo. Por otro lado, el *etiquetado automático* puede realizarse con el fin de extender el análisis a todo el cerebro y para una mayor población de sujetos, aunque con resultados menos detallados. Los estudios de fibras de SWM que han utilizado estos enfoques se describen a continuación.

Posicionamiento manual

En [8], Catani utiliza el posicionamiento manual de ROIs para diseccionar virtualmente las fibras cortas que conectan regiones fronto-parietales entre sí, y las que conectan dichas regiones con la ínsula. Para este trabajo se utilizaron datos de tractografía de todo el cerebro, calculados a partir de datos HARDI. Cada una de estas disecciones virtuales se llevaron a cabo mediante dos ROIs (esferas) para aislar tractos individuales, para cada surco y circunvolución frontal (por ejemplo surco central, surco precentral) (ver Fig. 2.8). Esto se aplicó a 12 sujetos para ambos hemisferios del cerebro y así obtener un índice de lateralización en cuanto al volumen de los tractos obtenidos. De

manera complementaria, y con el fin de verificar la existencia de los fascículos encontrados, los autores compararon estas segmentaciones con disecciones *post mortem*. Al extraer la corteza y exponer las fibras en U subyacentes es posible validar los hallazgos de la tractografía. Este estudio utilizó regiones pequeñas y bien definidas para cada individuo, lo cual permitió una descripción anatómica de los fascículos de buena calidad.

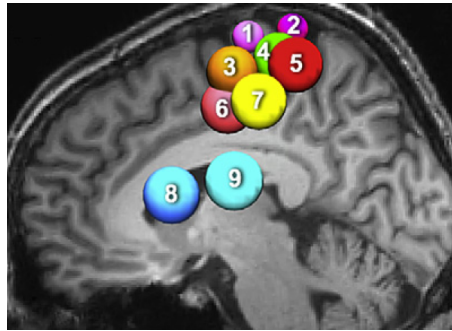


Fig. 2.8: Ejemplo de posicionamiento de ROIs esféricos usado para extraer tractos frontales.

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 [8]).

De manera similar al estudio anterior, en [9], Magro utilizó 6 ROIs que dividen a las circunvoluciones precentral y postcentral (Fig. 2.9a), enfocándose sólo en esta área y tomando en cuenta la anatomía individual de cada sujeto. Realizó 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, y luego son automáticamente ampliadas a tres dimensiones. Utilizando estas ROIs se realizó la tractografía para reconstruir las fibras a partir de datos DTI de 20 sujetos. Los resultados revelaron que una subdivisión de los fascículos que conectan las dos regiones en estudio es, de hecho, consistente con áreas funcionales conocidas (por ejemplo, las áreas de la cara y la mano del *homunculus*).

Posicionamiento automático

También utilizando ROIs en [26] se propone un método de segmentación donde, a diferencia de los casos anteriores, el posicionamiento 3D de éstas es automático. Esto se realiza mediante el deformado no lineal de una plantilla de ROIs hacia 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 y estable. Sin embargo, ese no es el caso para los fascículos de

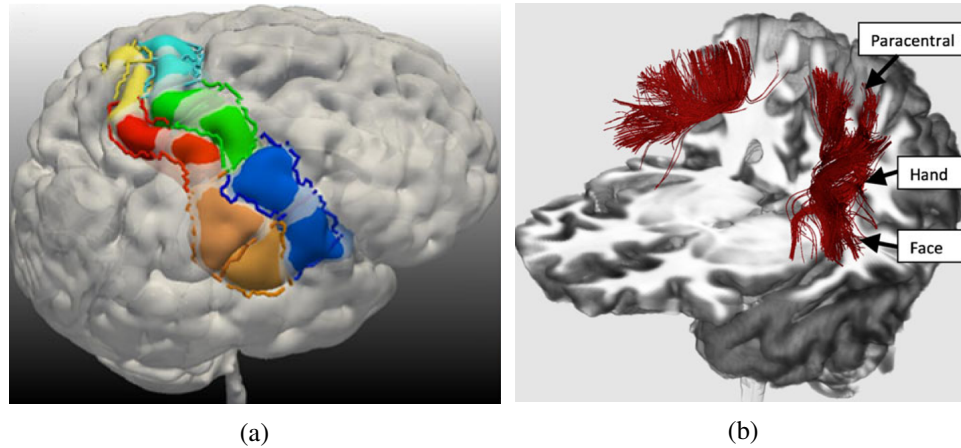


Fig. 2.9: ROIs utilizadas en la segmentación de fibras en U que conectan las circunvoluciones precentral y postcentral, y las fibras resultantes.

(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 mostrada en (a). Refleja las conexiones que existen entre estas dos circunvoluciones adyacentes en las regiones paracentral, de la mano y el rostro.

(Imágenes adaptadas de [9]).

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 en parte con resultados empíricos. Para la obtención de los datos de tractografía se utiliza el atlas descrito en [27], que contiene información del cerebro de un sólo sujeto segmentado en 56 estructuras de DWM y 52 estructuras de SWM. En cada hemisferio se tienen 9 grandes estructuras, llamadas *hojas* (Fig. 2.10), las que fueron subparceladas en 23 regiones basadas en su relación con 24 áreas de la corteza cerebral. En la creación y utilización de este atlas se identificaron 4 tractos de SWM: frontal superior-frontal inferior, frontal media-precentral, precentral-postcentral y frontal superior-supramarginal.

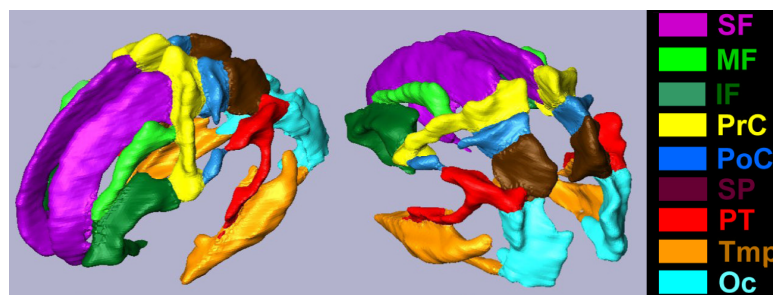


Fig. 2.10: Parcelación de SWM en nueve grandes hojas.

Parcelación de SWM según [28] 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 [28])

La utilización de un atlas basado en un sólo sujeto contiene información 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), pero existe la desventaja de que contiene estructuras anatómicas que existen sólo en la arbitrariedad del sujeto seleccionado [27].

A partir de este atlas se segmentaron las fibras de una base de datos DTI de 20 sujetos [26]. De todos los tractos de fibras reconstruidos, 29 corresponden a fibras de asociación cortas con reproducibilidad 20/20 (Fig. 2.11). Aunque varios tractos de fibras fueron encontrados en todos los sujetos, estos muestran trayectorias altamente variables entre ellos. Los resultados fueron comparados con segmentaciones manuales y se comprobó que este enfoque utilizando una plantilla con ROIs permite extender la capacidad de segmentación de este tipo de fibras, la que de manera manual es dificultosa [26]. Este fue el primer trabajo en describir una gran cantidad de fascículos de fibras de asociación cortas, aunque no se entrega información detallada respecto a la forma que presentan. Esto debido a la gran variabilidad que se atribuye a su compleja configuración axonal. Además, sólo se crearon mapas de probabilidad de estos fascículos, que al ser imágenes dificultan su identificación en nuevos sujetos.

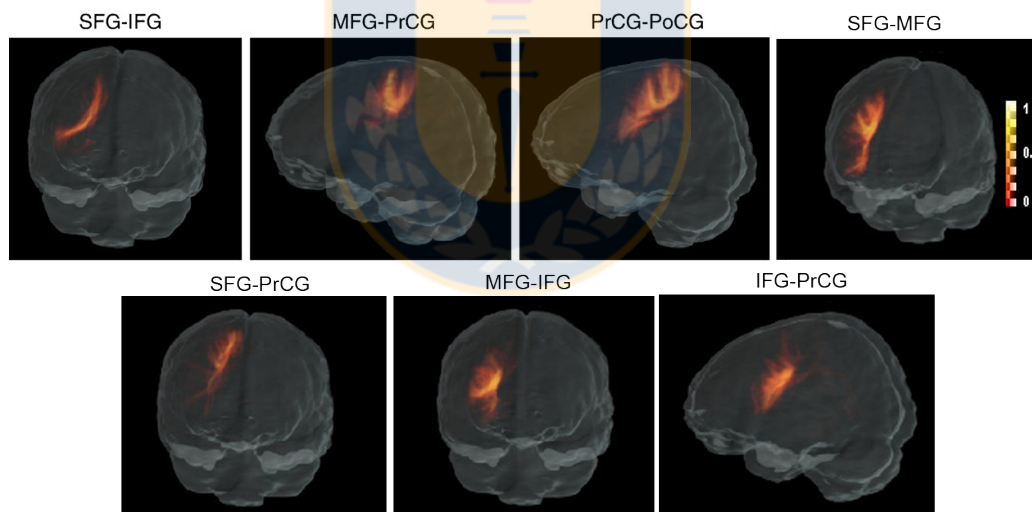


Fig. 2.11: Fibras de asociación cortas reconstruidas por método automático de plantilla con ROIs.

Mapas probabilísticos de los siete fascículos que corresponden a la región fronto-parietal (de los 29 encontrados en [26]), donde los tres primeros de la fila superior fueron encontrados en todos los sujetos estudiados. (Imagen adaptada de [26]).

Utilizando este mismo enfoque, en [7] se realizó una segmentación automática de todo el cerebro en 30 sujetos de una base de datos HARDI. Se obtuvieron 40 fascículos de fibras de asociación cortas, en función de las dos regiones corticales que conectan. Nuevamente sólo se crearon mapas de probabilidad de cada fascículo, los que fueron utilizados para generar mallados 3D y estudiar la variabilidad entre sujetos.

También, Vergani en [10] utiliza una base de datos HARDI de 10 sujetos para investigar las conexiones que existen entre la área motora suplementaria (SMA) y otras áreas, entre ellas la circunvolución frontal inferior y precentral. Para esto se utilizaron regiones corticales y subcorticales predefinidas en el espacio estándar del *Montreal Neurological Institute* (MNI), las cuales fueron llevadas al espacio del sujeto utilizando transformaciones no lineales. También fueron utilizadas otras regiones derivadas de la información estructural de cada sujeto usando el software *FreeSurfer*, que entrega una parcelación de la corteza empleada como ROIs. Los autores también complementaron el estudio con disecciones *post mortem*, encontrando una correspondencia entre éstas y los resultados de la tractografía. Se demostró de este modo la presencia de fibras en U conectando la SMA con regiones vecinas.

Esta estrategia automática utilizando un atlas de ROIs permite obtener un bosquejo de las conexiones de cortas, pero en general las regiones utilizadas son muy grandes para lograr una descripción detallada de la forma de los fascículos. Las fibras que conectan un par de ROIs conllevan a la obtención de subtractogramas complejos, con una forma irregular y con una gran cantidad de artefactos. Esto limita la usabilidad de las fibras detectadas, ya que no se pueden diferenciar distintas regiones funcionales. Por otro lado tampoco se puede realizar un análisis específico a lo largo de los fascículos. Además, como no se puede identificar una forma definida, no se pueden utilizar con éxito como datos de entrada para otro análisis combinando información anatómica como surcos o parcelaciones corticales. Para mejorar estos resultados se puede considerar también en el análisis información acerca de la forma. El clustering de fibras es la estrategia más utilizada para abordar este problema.

2.3.2. Clustering de la materia blanca

Como ya se ha mencionado, la otra estrategia utilizada para la segmentación de fibras corresponde a la obtención de clústeres. El agrupamiento o *clustering* de fibras de materia blanca reagrupa fibras similares, tomando en cuenta su forma y posición, en fascículos de fibras. De este modo se puede particionar un conjunto de datos de tractografía de todo el cerebro en grupos, los cuales pueden representar de manera más natural su conectividad estructural [12]. El clustering de fibras, dependiendo de los criterios utilizados, permite identificar una gran cantidad de fascículos de todo el cerebro. Esto puede dificultar el análisis detallado de las fibras resultantes. Sin embargo se han propuesto métodos que permiten abordar este tipo de estudios, incluso para la SWM.

Métodos de segmentación utilizando clustering

En [29] se propone un método de segmentación utilizando un atlas multi-sujeto, generado a partir de 12 sujetos. El procesamiento empleado para la creación del atlas involucra un primer clustering jerárquico intra-sujeto, que reduce el conjunto de fibras de millones de fibras en unas miles, las que representan la estructura completa del conjunto. Así se obtienen fascículos de fibras finos y regulares. Estos están compuestos por fibras de similar tamaño y forma, representados por una sola fibra llamada *centroide*. Esto facilita la aplicación de procesamientos posteriores que serían imposibles de llevar a cabo para todo el conjunto 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. Los centroides se agruparon en base a la distancia entre pares de ellos, generando así un modelo con fibras genéricas, con formas y ubicaciones similares. Estos clústeres inter-sujeto se etiquetaron manualmente utilizando una parcelación en base a las circunvoluciones del cerebro. Se obtuvo así un atlas que contiene 94 fascículos de fibras de asociación cortas (47 en cada hemisferio), el cual se muestra en la Fig. 2.12. En el atlas cada fascículo es representado por un conjunto completo de centroides que pertenecen a clústeres 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. 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 [6] [29]. La ventaja que tiene este método es que a diferencia del enfoque a través de ROIs, se incluyen 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 y que reflejan de mejor manera la anatomía.

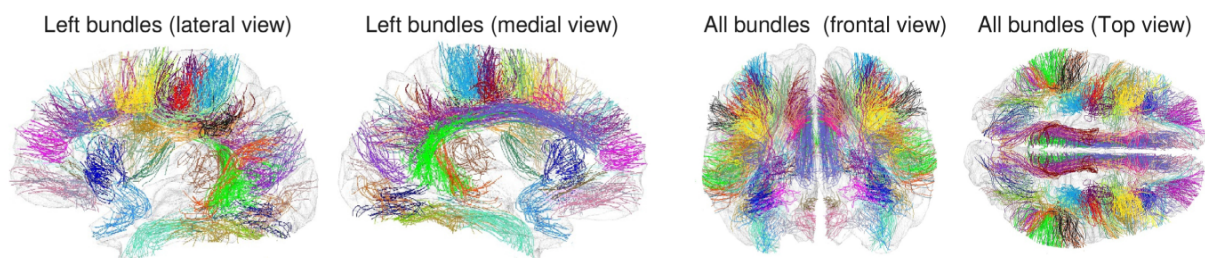


Fig. 2.12: Atlas de fascículos de fibras de asociación cortas.

Se muestran todos los fascículos presentes en el atlas, la vistas coronal, axial y sagital. (Imagen adaptada de [29]).

2.3.3. Métodos híbridos

Finalmente, las estrategias que combinan el uso de clústeres con la utilización de ROIs ayudan a obtener una mejor segmentación de las fibras, ya que restringen el área donde se realiza el agrupamiento. Sin embargo, este tipo de enfoque no ha sido utilizado en el estudio de fibras cortas. En [30], para una segmentación más eficiente de fibras largas en nuevos sujetos los autores combinaron el clustering de fibras con información anatómica *a priori*. La información anatómica fue dada por un atlas de fascículos el cual fue construido a partir de los datos de un sujeto, utilizando un atlas con 130 ROIs. Posteriormente este atlas fue utilizado para etiquetar cada fascículo obtenido de la aplicación de un algoritmo de clustering denominado *QuickBundles* [31]. Así se identificaron 13 fascículos conocidos. Aunque el método fue aplicado sólo a fibras largas, y el atlas fue creado a partir de un sólo sujeto, demuestra un método robusto para la obtención de estos fascículos en nuevos sujetos. Otro estudio utilizó un método híbrido, en base a ROIs (*top-down*) o clustering (*bottom-up*), para un etiquetado automático de fibras largas [32]. Dado que algunos fascículos de fibras son difíciles de aislar utilizando solamente ROIs, los autores aplicaron a este tipo de fibras un enfoque bottom-up, agregando información de similaridad por medio del agrupamiento. De este modo pudieron segmentar 15 fascículos mediante un enfoque top-down y 4 mediante el bottom-up.

2.3.4. Caracterización de las fibras de asociación cortas

De los estudios de fibras de SWM anteriormente mencionados, se tiene que en la mayoría de estos se indentificó una gran cantidad de fibras en la región fronto-parietal. Entre las conexiones de estas áreas, se identificaron mediante la aplicación de ROIs aquellas que corresponden a la región del pie, mano, rostro, boca y lengua del homúnculo motor y sensitivo [8] [9] (Fig. 2.9b y Fig. 2.13). En especial, en [8] se estudió en conjunto la conectividad total de la región de la mano. De esta manera se reveló que un grupo de 4 tractos de fibras en U conectan esta región a la corteza sensitiva postcentral y a la corteza pre-motora de la circunvolución frontal superior y media (Fig. 2.13b).

Se cree que las conexiones desde la región precentral (ubicadas en lo 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 ésta con el SMA. También, existe la hipótesis de que las conexiones desde la circunvolución frontal superior (donde se ubica la SMA) son parte de la red

del “alcanzar”, y las conexiones desde la circunvolución frontal media pertenecen al circuito del “agarrar”, pues es probable que éstas transporten información visual necesaria para coordinar movimientos finos de los dedos [9]. 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 [8] [10].

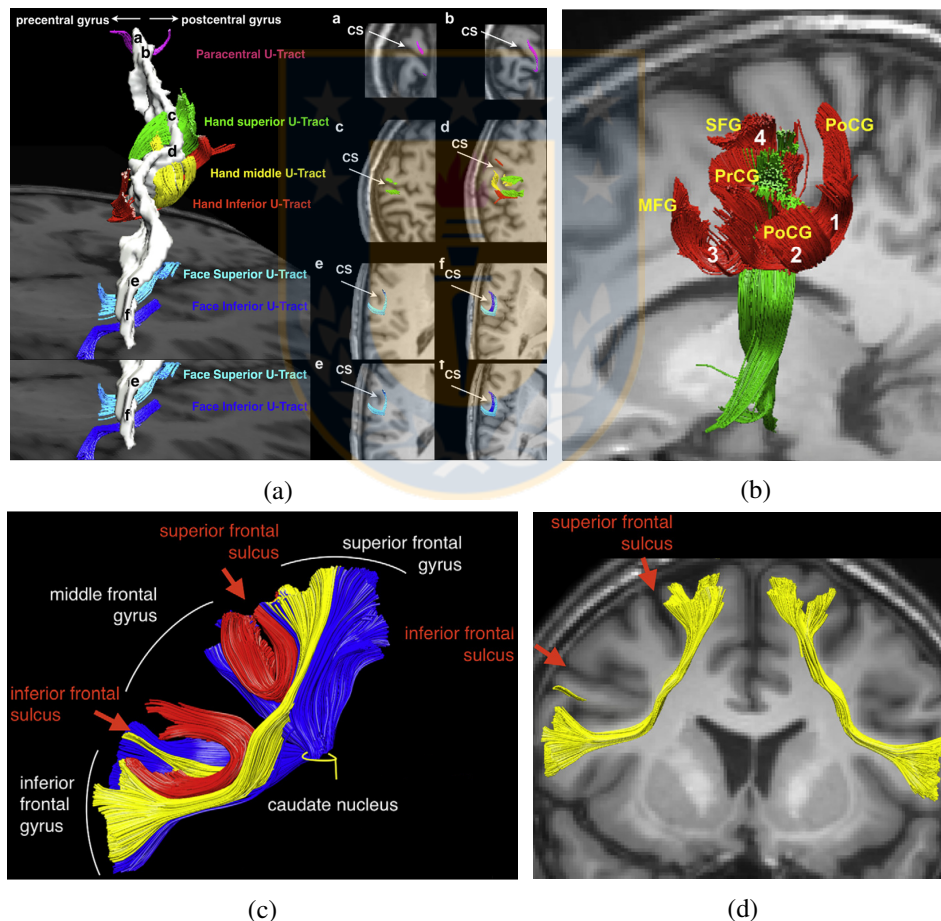


Fig. 2.13: Fibras de asociación cortas que conectan distintas circunvoluciones de la región fronto-parietal. (a) Fibras en U que conectan el circunvolución pre y post central, mostrando las conexiones que existen en las regiones precentral, de la mano y el rostro. (b) reconstrucción de las fibras en 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 [8]).

Además, en la región posterior de la circunvolución frontal superior y frontal inferior se identificó una conexión directa por fibras que forman el *tracto frontal oblicuo* [8] [10] (Fig. 2.13d y Fig. 2.14). Con este fascículo se demuestra una conexión de la SMA con el pars opercularis de la circunvolución frontal inferior (correspondiente al área de Broca en el lado dominante), relacionado con la vocalización y/o detención del habla. Se ha reportado que daños a este tracto producen una disminución de la fluidez del habla [10].

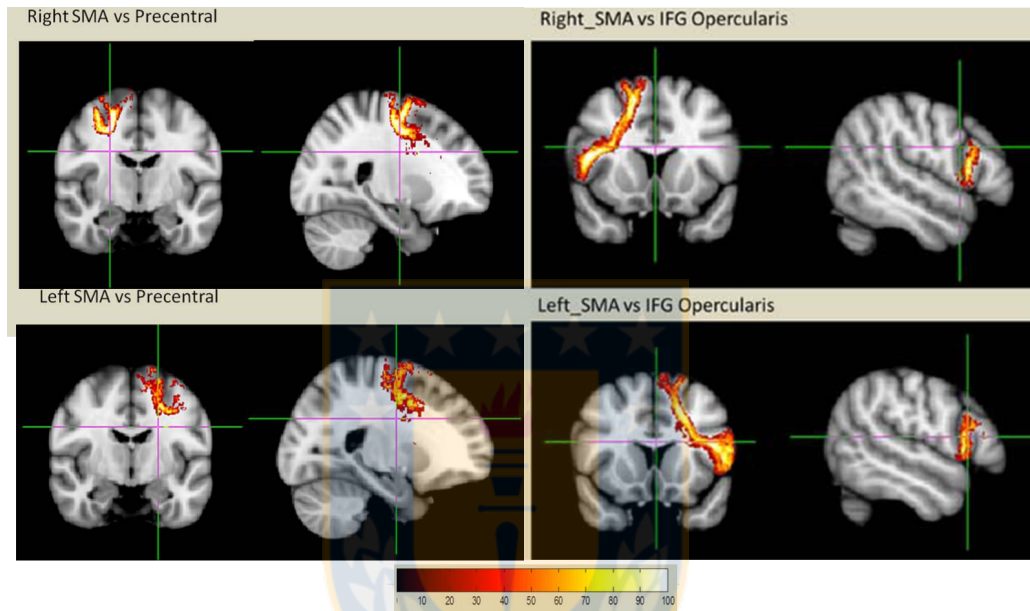


Fig. 2.14: Fibras de asociación cortas que conectan el SMA con otras zonas de la región fronto-parietal. En la izquierda, una demostración de las conexiones del SMA con la circunvolución precentral en los hemisferios derecho e izquierdo. En la derecha, una demostración del *tracto frontal oblicuo* que conecta la SMA con la circunvolución frontal inferior (pars opercularis), para los hemisferios derecho e izquierdo. (Imagen adaptada de [10])

En análisis de los hemisferios por separado, se demuestra que existe una lateralización hacia la izquierda en cuanto a las fibras de la región de la mano, lo que se puede correlacionar con la lateralidad y destreza de la mano [8] [9]. Al comparar el número de fascículos en el hemisferio derecho versus el izquierdo se observó que existe una asimetría significativa (hacia el lado izquierdo) en las conexiones fronto-parietales para toda la población (diestra y zurda) [9]. También se observó que 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. Presumiblemente debido a que actividades como el lenguaje se lateralizan con una alta frecuencia en el hemisferio izquierdo para población zurda (78 %) [9]. Resultados similares se encontraron para el tracto lateral oblicuo [10].

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 [33], Magro utilizaron 20 sujetos (10 diestros y 10 zurdos) y ROIs en las que fue parcelada la circunvolución precentral (Fig. 2.15) para extraer las fibras. 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 están relacionadas con el avance de la enfermedad *crisis* o *marcha jacksoniana* (crisis convulsiva motora), ya que utilizando dMRI se han observado anomalías en la anisotropía de la WM durante crisis epilépticas.

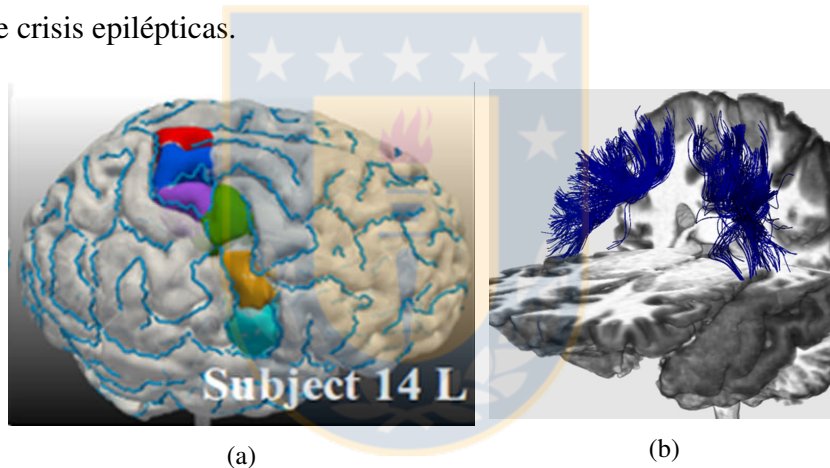


Fig. 2.15: Parcelas de la circunvolución precentral y fibras de asociación cortas obtenidas de esta segmentación, para un sujeto.

(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 [33]).

Otro trabajo verificó la presencia de fibras en U conectando áreas de las circunvoluciones pre y postcentral, y los lóbulos frontal y temporal [34]. Los autores utilizaron agrupamiento de fibras aplicado a datos DTI, HARDI y DSI de cerebros humanos, de chimpancés y de macacos. Este trabajo estuvo enfocado en la descripción de su forma y la identificación de estas estructuras en las tres especies. Fibras en U cercanas al fondo de los surcos fueron extraídas y agrupadas a partir de un conjunto de datos muestreado aleatoriamente, y luego propagado al resto, utilizando k-means. Los resultados mostraron que el patrón de forma de las fibras en U es evolutivamente conservado en estructuras corticales.

A diferencia de las conexiones en las regiones mencionadas anteriormente, las conexiones de la ínsula han sido menos estudiadas. Si bien su descripción es escasa, en [8] se menciona 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 frontal inferior y precentral (Fig. 2.16).

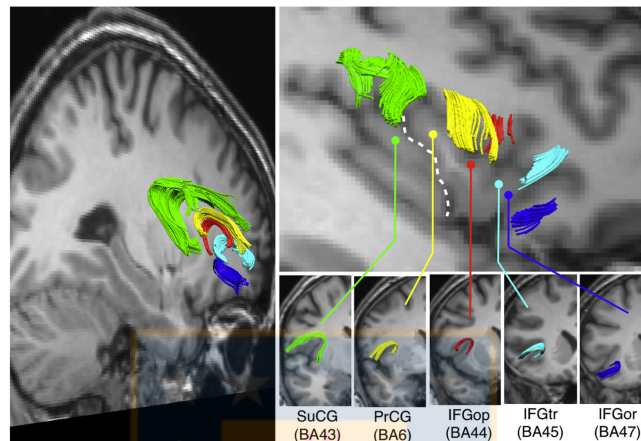


Fig. 2.16: Fibras de asociación cortas fronto-insulares.

Estas fibras en U conectan varias regiones de la región frontal con la corteza insular. La línea blanca punteada indica un 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. (Imagen adaptada de [8])

2.3.5. 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, con ciertas patologías del sistema nervioso. Para realizar el análisis se utilizan medidas cuantitativas específicas para cada fascículo, basadas en datos de tensor de difusión (DTI). Entre estas medidas encontramos la anisotropía fraccional (FA) que se usa generalmente para evaluar la integridad y coherencia de la materia blanca [35][37], la difusividad media (MD), la difusividad axial (AD, grado de difusión del agua a lo largo de la dirección paralela a los fascículos de fibras) y la difusividad radial (RD, difusión del agua perpendicular a la pared axonal). Existen técnicas que utilizan tractografía con el fin hacer cálculos para fascículos de específicos. Esto se logra mediante el calculo de las medidas de difusividad, utilizando los vóxeles por los que atraviesan las fibras. Otro tipo de análisis que utiliza los resultados de segmentaciones de fibras consiste en mediciones geométricas, donde se calcula el número y volumen de fibras de un fascículo específico. Debido a que el estudio de las fibras de asociación cortas es reciente, la mayoría de este tipo de análisis

Tabla 2.1: Ejemplos de aplicaciones de dMRI y tractografía.

Paper	Fascículos	Método de estudio	Aplicación	Número de sujetos	Análisis
A. Zhang et al. [35]	Uncinado: lóbulo temporal, amígdala e hipocampo con corteza orbitofrontal. Cíngulo: dentro del cíngulo hacia el cuerpo calloso	Posicionamiento manual de ROIs	Comparación de pacientes con depresión grave y controles	21 pacientes 21 control (DTI)	Fascículos forman parte del sistema límbico, y se piensa que están relacionados con el procesamiento de emociones, atención y memoria [35][36]. Se midió la FA, MD y difusividad radial, además de un análisis geométrico. Se encontró una reducción de FA y aumento de difusividad radial para fascículo uncinado derecho en pacientes
T. J. Whitford et al. [36]	Cíngulo: dentro del cíngulo hacia el cuerpo calloso	Posicionamiento automático de ROIs para la obtención de una subdivisión de 5 sub-fascículos	Comparación de pacientes con esquizofrenia y controles	24 pacientes 26 control (DTI)	Se midió la FA y, en general, los pacientes presentan reducción de FA en todo el fascículo del cíngulo, especialmente en dos subdivisiones de este
S. Sarrazin et al. [37]	22 fascículos de DWM	Segmentación automática mediante atlas	Comparación de pacientes con trastorno bipolar de tipo I y controles	118 pacientes 86 control (HARDI)	Se midió la FA generalizada, y al comparar pacientes y controles, los pacientes muestran una disminución en el valor de este índice 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. Comparación entre pacientes con y sin historial de eventos psicóticos muestra que aquellos con historial presentan un valor menor de FA generalizada para el cuerpo del cuerpo calloso.
A. Niida et al. [38]	Radiación talámica anterior, longitudinal superior, longitudinal inferior, fronto-occipital inferior, y el fórnix.	Posicionamiento manual de ROIs	Diagnóstico de Alzheimer y depresión de edad avanzada	13 pacientes con Alzheimer 19 pacientes con depresión 22 control (DTI)	La representación de la radiación talámica anterior es pobre en pacientes con Alzheimer a diferencia de controles y con depresión. Se midió la FA, y se obtuvieron distintos valores para los fascículos longitudinal superior izquierdo y fórnix, para pacientes con Alzheimer respecto a los otros dos grupos. También se midió el coeficiente de difusión aparente, obteniendo valores distintos para la radiación talámica anterior bilateral, fascículo longitudinal superior e inferior izquierdos, fascículo fronto-occipital inferior, y el fórnix.
S. J. Forkel et al. [39]	Tres segmentos del fascículo arqueado: Región de Wernicke con la de Broca (segmento largo), región de Wernicke a la de Geschwind (segmento posterior) y la región de Broca a la de Geschwind (segmento anterior).	Posicionamiento manual de ROIs	Predicción de recuperación de afasia	16 pacientes diestros (DTI)	Se midió el volumen del fascículo. Al incluir el volumen como factor de predicción, a la edad, sexo y tamaño de la lesión; el porcentaje de predicción de mejora aumenta especialmente para el hemisferio derecho y el segmento largo del fascículo
S. Ohue et al. [40]	Tracto piramidal	Posicionamiento manual de ROIs	Neuronavegación en cirugía	49 pacientes (DTI)	Navegación guiada para la utilización de técnicas de catéter fence-post, en conjunto con potenciales evocados motores, permitió una resección más fácil del tumor en resecciones de glioblastomas cercanos al tracto piramidal. Solo un sujeto mostró empeoramiento de la función motora.

(Fuente: Elaboración propia)

sólo se ha aplicado a fascículos de DWM, ya que son más conocidos. Ejemplos de estas aplicaciones se mencionan en la Tabla 2.1.

A diferencia de los casos descritos en la tabla, las fibras de asociación cortas no están aún bien definidas, por lo que su aplicación clínica aún no se ha implementado. Es por esto la necesidad del avance en cuanto a la identificación y segmentación de fibras de SWM. Así, se podrían utilizar para las fibras cortas índices como la FA o MD, u otros índices geométricos de la misma manera que se utilizan para fibras largas, logrando mayor especificidad en los análisis.

Otros ejemplos de uso de fascículos obtenidos a partir de la tractografía, parten de la idea de que distintas regiones funcionales del cerebro están caracterizadas por distintos patrones de conectividad. Tomando esto como base, las fibras de WM han sido utilizadas para segmentar regiones de GM [41] y obtener una parcelación cortical basada en la conectividad estructural. Estas parcelas pueden ser utilizadas para generar matrices de conectividad de todo el cerebro y así estudiar su estructura a nivel de red. En este tipo de análisis las trayectorias derivadas de los fascículos de fibras de WM se utilizan para definir las propiedades de las conexiones (tales como peso o longitud) con los distintos nodos, y propiedades de los nodos (tales como el grado) [11][41].

2.3.6. Métodos de parcelación cortical

Una parte esencial en el estudio de la conectividad cerebral para mapear y examinar las interacciones estructurales y funcionales de esta red, es la subdivisión del cerebro en regiones macroscópicas. Este proceso se conoce comúnmente como *parcelación* [42]. Durante años se han empleado diferentes técnicas y criterios para establecer distintas parcelas, por ejemplo en base a la citoarquitectura o en base a observaciones electrofisiológicas. Los avances de MRI han permitido extender esta lista de criterios explorando los patrones de curvatura de la superficie cortical, similitudes estructurales (conectividad) o funcionales. Estos resultados luego se plasman en atlas de regiones [15][42].

La correspondencia entre un área cortical y su conectividad axonal ha impulsado enfoques de parcelación basados en la conectividad (CBP). Investigaciones previas han demostrado que la CBP puede generar clústeres que corresponden a parcelaciones histológicas, por lo que las regiones derivadas de CBP pueden ser vistas como *áreas funcionales* (aunque éstas se obtengan por medios de su conectividad) [15]. Esto se debe a que una determinada función puede darse en base a la estructura y

conectividad de una región en específico. La citoarquitectura de una región determina las capacidades de procesamiento de información local, mientras que su conectividad determina la naturaleza del flujo de información (desde y hacia una región) influenciando su especificidad funcional [15][42][43]. Luego, regiones con distintos roles funcionales deberían mostrar patrones de conectividad distintos.

La conectividad anatómica de regiones cerebrales puede ser medida utilizando dMRI y tractografía. El número de fibras que intersecta un vóxel/vértice de materia gris puede proporcionar el perfil de conectividad de ese vóxel/vértice (nodo) en particular. Por otro lado, la conectividad funcional se puede medir utilizando fMRI en estado de reposo. Esta técnica ha permitido identificar conexiones y redes funcionales conocidas, sin embargo estas señales pueden estar influenciadas por fuentes fisiológicas, reflejando una mezcla de varios procesos cognitivos, además de que la conectividad funcional entre dos regiones puede estar mediada por una tercera región [15].

En la parcelación usando tractografía se determinan los perfiles de conectividad de cada región en estudio, analizando las conexiones de cada elemento con el resto de las regiones analizadas. Estos perfiles se utilizan para realizar agrupamientos, dividiendo una región cortical en una serie de áreas de acuerdo a la homogeneidad de la conectividad [43][44]. Para la definición de una región de estudio, está la opción de hacerlo para un elemento anatómico específico en base a conocimiento a priori. Esto facilita parcelaciones basadas en grupos, y hace más fácil establecer relaciones estructura-función, aunque depende de la información de entrada. Otros métodos no utilizan información a priori, pero son más difíciles de extender a un análisis grupal debido a la gran dimensión de perfiles de conectividad [44].

En [45] los autores proponen una parcelación cortical para todo el cerebro en base a un grupo de sujetos (100 sujetos diferentes de la base de datos del *Human Connectome Project*, HCP¹). Para esto utilizaron una parcelación inicial, dada por un mallado del cerebro de cada sujeto, y buscaron información de conectividad a distintas escalas mediante la construcción de *super-vértices*. En el mallado, cada vértice tiene correspondencia entre los sujetos facilitando el análisis entre ellos. Los autores utilizaron una matriz de conectividad de $N \times N$, donde N es el número de super-vértices, construida añadiendo el número de fibras que los atraviesan. Estos super-vértices luego son agrupados por medio de un clustering espectral. Para tener correspondencia entre las parcelaciones de cada sujeto,

¹Base de datos del Human Connectome Project, <https://db.humanconnectome.org/>

los autores aplicaron el mismo enfoque anterior con todos los sujetos registrados a un mallado en común. Esto les permitió generar entre 50 a 250 parcelas consistentes entre sujetos sin la necesidad de promediar perfiles de conectividad (Fig. 2.17).

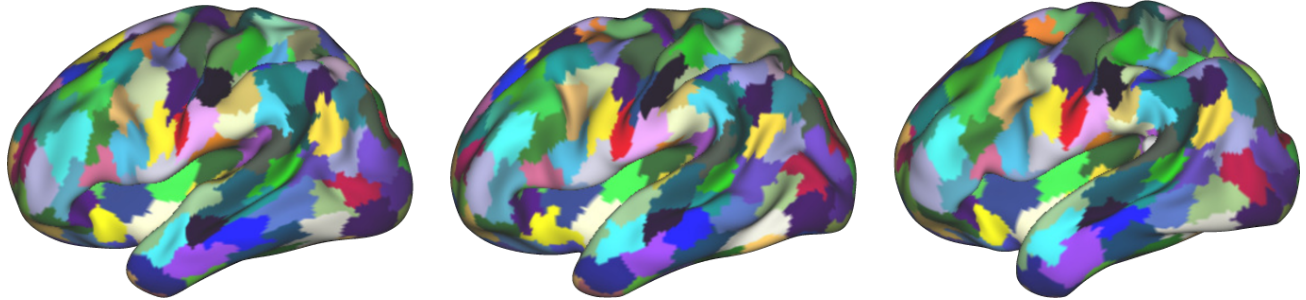


Fig. 2.17: Ejemplo de 160 parcelas para tres sujetos, utilizando super-vértices.

Ejemplo de 160 parcelas obtenidas para tres sujetos dentro de un mismo grupo, según el método de desarrollado en [45]. (Imagen adaptada de [45])

Teniendo en cuenta la idea de no incorporar información anatómica a priori, en [46] los autores subdividieron un mallado de la corteza cerebral con un algoritmo de teselación *Centroidal Voronoi*, para datos HARDI de 4 sujetos. De esta manera se elige un conjunto de puntos aleatorios utilizados como centroides para definir ROIs. Luego, se calcula la matriz de conectividad contando las fibras que conectan los vértices de cada ROI con todos los otros vértices del resto del mallado. Las ROIs fueron luego segmentadas en parcelas con perfiles de conectividad similares. Estos resultados son luego mapeados en un mallado de la corteza, sobre el cual se aplica un procesamiento *watershed* donde cada cuenca recibe fascículos que conectan regiones específicas en la corteza. Reduciendo así la dimensionalidad de los perfiles de conectividad, los cuales son luego agrupados utilizando un algoritmo *k-medoids*. De esta forma se obtuvieron 140 parcelas por hemisferio (Fig. 2.18a). Sin embargo, estas no son comparables entre sujetos. Siguiendo esta idea, los autores utilizaron el enfoque descrito para reducir la dimensionalidad de los perfiles de conectividad, pero incorporando información anatómica a priori. De este modo parcelaron la corteza en base a las conexiones de la circunvolución postcentral (calculada con FreeSurfer) con el resto del cerebro [47], utilizando datos HARDI de 10 sujetos. En este caso si existe una correspondencia entre los vértices del mallado de cada sujeto, lo que permite realizar una comparación entre sujetos y establecer parcelas comunes para la población. De este modo se identificó una subdivisión de 7 parcelas reproducibles entre sujetos (Fig. 2.18b).

Posteriormente, en [44] los autores expandieron el estudio realizado en [47] a todo el cerebro. Para esto se tomó una circunvolución a la vez y se concatenaron luego los resultados. Para comparar

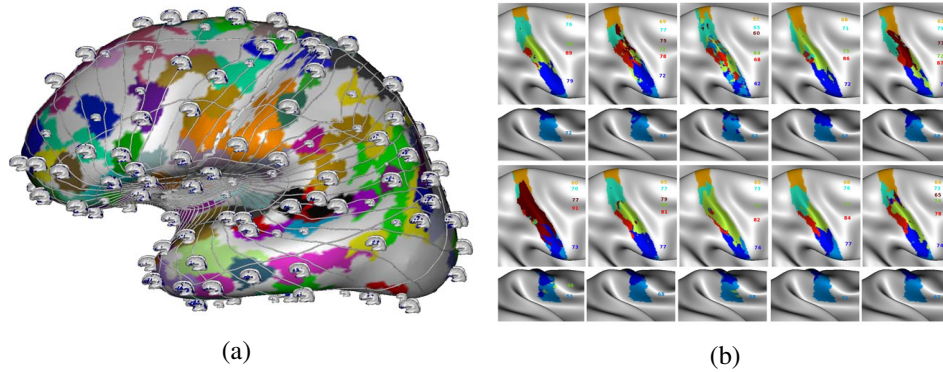


Fig. 2.18: Parcelaciones de la corteza sin y con información anatómica a priori.

(a) Las 140 parcelas para todo el cerebro obtenidas según el método de ROIs iniciales aleatorios [46]. (b) Parcelas para la circunvolución postcentral, utilizando información anatómica a priori. (Imágenes adaptadas de [47])

los perfiles de conectividad entre sujetos, se proyectaron los datos de conectividad de cada sujeto en un espacio común. Luego, se identificaron regiones de interés fuertemente conectadas a través de los sujetos, manteniendo sólo aquellas reproducibles. En este caso los resultados fueron mapeados en un mallado promedio de la corteza, y sobre el cual se aplicó *watershed*. Luego de la aplicación de un clustering k-means a los datos de grupos de 40 y 39 sujetos se obtuvieron parcelaciones con 238 y 235 clústeres, respectivamente (Fig. 2.19).

Como se mencionaba anteriormente, la conectividad también puede ser estudiada en términos de la funcionalidad utilizando fMRI. Sin embargo las adquisiciones de este tipo son generalmente muy ruidosas, lo que dificulta el análisis. Es por esto que en [48], los autores combinan datos de fMRI con adquisiciones de dMRI en el estudio del lóbulo parietal inferior y la corteza visual. Para la estimación de la conectividad utilizando tractografía, usaron un atlas de ROIs de 116 regiones. El método determina un peso para la información estructural y funcional. Así, donde las observaciones de fMRI parecen no ser confiables, se asigna mayor valor a la información que proporciona la dMRI. A partir de esto se construyen matrices de afinidad para cada una de las modalidades. Los autores compararon los resultados con parcelaciones utilizando sólo fMRI, y los resultados utilizando ambas modalidades mostraron un mejor delineamiento en parcelas contiguas y una mejor consistencia de los resultados entre sujetos.

De manera similar, la tractografía también puede ayudar en generar parcelaciones de regiones conocidas, pero mejor delimitadas. En [49] los autores utilizaron datos de tractografía para identificar un borde reproducible entre subregiones de la circunvolución precentral: dorsal y ventral. Estas

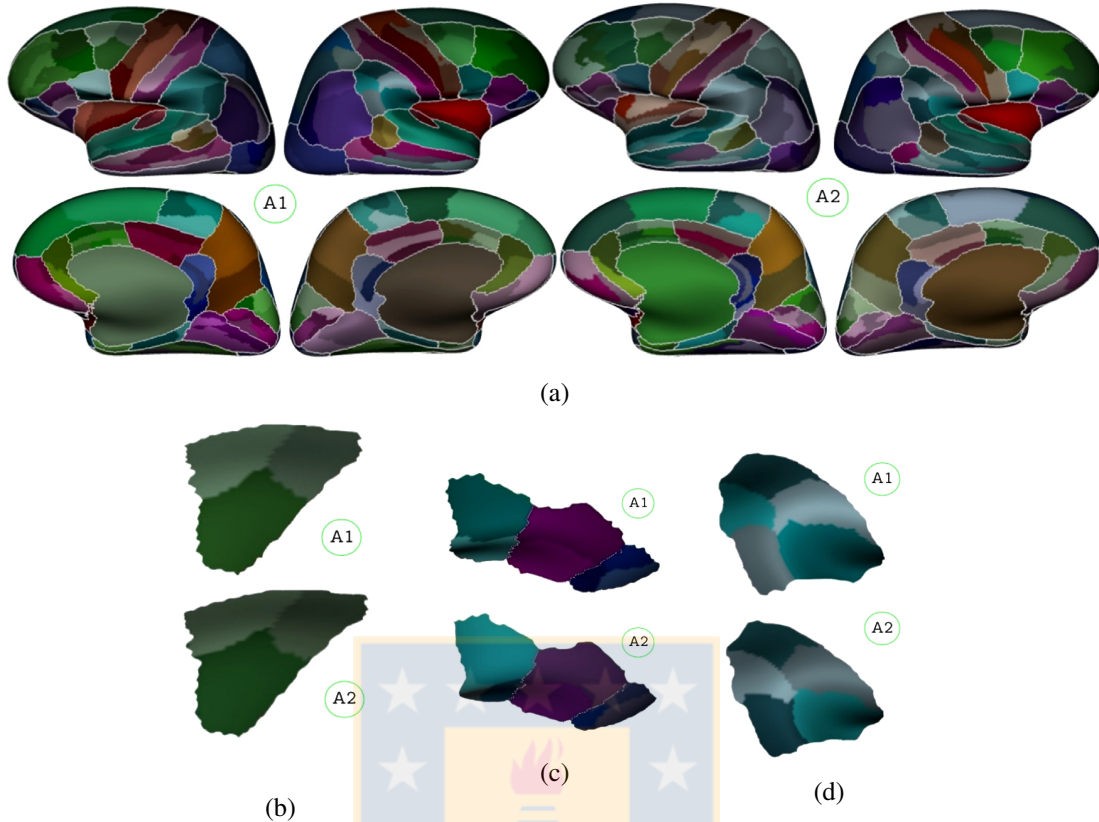


Fig. 2.19: Parcelaciones de la corteza de todo el cerebro para dos grupos.

(a) Parcelación de toda la corteza cerebral, según el método de [44] para los dos grupos de 40 y 39 sujetos, respectivamente. Los bordes de cada ROI inicial están en blanco, y en cada una una variante del mismo color representa los clústeres. El primer grupo cuenta con 238 clústeres y el segundo con 235. (b) Circunvolución frontal media caudal. (c) Pars opercularis, pars triangularis y pars orbitalis. (d) Circunvolución supramarginal. (Imágenes adaptadas de [44])

fueron manualmente definidas como ROIs iniciales, en el hemisferio izquierdo para los datos de cada sujeto (12 sujetos DTI). Estos hemisferios fueron superpuestos entre todos los sujetos para crear ROIs grupales. Luego a partir de éstas, realizó la tractografía sólo para las regiones en estudio, y calcular los perfiles de conectividad. Estos fueron luego utilizados para obtener las dos parcelas por medio de un clustering k-means. Los resultados se compararon con datos funcionales, existiendo una gran correspondencia respecto a los bordes de ambas regiones en estudio.

Aunque algunos estudios han demostrado correspondencia entre resultados obtenidos usando dMRI y fMRI (por ejemplo [49]), la relación entre estos es compleja y de ninguna manera es uno a uno. La conectividad funcional no necesariamente infiere conectividad estructural; estudios han observado conexiones funcionales donde no existe conexión estructural [43].

Capítulo 3. Obtención de atlas de fibras de asociación cortas

En esta sección se detallan los materiales, métodos y herramientas utilizados en este trabajo para la creación de un atlas de SWM. La extracción de fibras para la creación del atlas se realizará a partir de una base de datos HARDI de alta calidad [50] (base de datos principal). Esta base de datos cuenta con conjuntos de tractografías de todo el cerebro de 79 sujetos. Estos serán divididos en grupos de 40 y 39 sujetos para identificar aquellos fascículos reproducibles luego de la aplicación del método a ambos grupos. Por otro lado, se utilizará una población de 26 sujetos de otra base de datos (base de datos de validación) para probar la reproductibilidad de los fascículos en nuevos sujetos. Esta prueba se hará en términos de la segmentación automática de los fascículos en los nuevos sujetos.

El análisis y procesamiento de los datos se realizará utilizando el lenguaje de programación Python. Además se utilizarán tres softwares: *BrainVISA* y *Anatomist*¹, y *FreeSurfer*². Estos se describen con mayor detalle en la sección 3.2.

3.1. Bases de datos

Base de datos principal, ARCHI

Los datos de la base de datos principal corresponden a 79 sujetos sanos (edad $23,6 \pm 5,2$ años; 47 hombres y 32 mujeres; 76 diestros y 3 zurdos). 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 usando una secuencia MPRAGE (160 cortes; TH=1.10 mm; TE/TR=2,98/2300 ms; TI=900 ms; ángulo de desviación FA=9; matriz=256x240; RBW=240 Hz/pixel), un mapa de campo B0, y un conjunto 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=1,7 mm, TE=93 ms; TR=14.000 ms; FA=90; matriz=128x128; RBW=1502 Hz/pixel; *echospace* ES=0,75 ms; factor Fourier parcial PF=6/8; GRAPPA=2; tiempo total de escaneo=16 min and 46 s). La base de datos además cuenta con las matrices de transformación para convertir los datos entre los espacios T1, T2

¹<http://brainvisa.info/>

²<http://freesurfer.net/>

(espacio de difusión) y Talairach. También se pueden encontrar los mallados de cada hemisferio.

Los datos de difusión obtenidos fueron procesados utilizando el software *BrainVISA/Connectomist-2.0* [51] (ver también sección 3.2.1). Estos fueron corregidos preliminarmente de toda clase de artefactos (*corriente de Foucault* y efectos de susceptibilidad), y los cortes defectuosos también fueron removidos. Un modelo *Q-ball* analítico [52] fue calculado para obtener los campos de ODF en cada vóxel. Para realizar la tractografía se calculó una máscara de propagación basada en T1 [53]. Esta máscara incluye vóxeles de materia blanca superficial, permitiendo una buena reconstrucción de las conexiones cortico-corticales. La máscara fue transformada desde T1 al espacio nativo de difusión (DW) y utilizada para la inicialización (una semilla por vóxel) y para definir el espacio en que las fibras son calculadas. De este modo se realizó una tractografía determinística streamline [54] en el espacio de DW, con un avance de 0,2 mm y un ángulo de curvatura máximo de 30° (Fig. 3.1).

Del procesamiento descrito anteriormente se tienen conjuntos de datos de tractografía que contienen en promedio un millón de fibras por sujeto, las cuales presentan tamaños entre 20 y 300 mm. A estos se les aplicó un clustering intra-sujeto [55], para remover fibras atípicas (*outliers*) y reducir las dimensiones de los datos. Este clustering genera dos conjuntos de datos por sujeto: (i) el conjunto de clústeres, que consiste en fascículos compactos con fibras similares, y (ii) el conjunto de centroides que contiene fibras que representan cada clúster. Estos conjuntos de datos tienen un promedio de 5.300 clústeres de fibras similares. Todas las fibras de la base de datos se encuentran en el espacio T2 (espacio de difusión) del sujeto. Además, se creó un conjunto de datos de los centroides en el espacio Talairach, mediante una normalización afín, para posteriores análisis inter-sujeto (Fig. 3.1).

Base de datos de validación

Se utilizaron 26 sujetos de una base de datos HARDI de alta calidad para validar la estabilidad de los fascículos obtenidos con el método. Los datos fueron adquiridos en un sistema de MRI Trim Trio 3T con una antena de 12 canales (Siemens, Erlangen). El protocolo de MRI incluyó la adquisición de conjuntos de datos de imágenes T1 usando el mismo protocolo que para la base de datos principal, un mapa de campo B0, y un conjunto de datos HARDI SS-EPI *single-shell* a lo largo de 60 direcciones de difusión optimizadas, $b=1400 \text{ s/mm}^2$, (70 cortes; TH=2,0 mm, TE/TR=92/9300 ms: FA=90; matriz=128x128; RBW=1502 Hz/pixel; *echospace* ES=0,75 ms; factor Fourier parcial PF=6/8; GRAPPA=2; tamaño de vóxel= 2,0x2,0x2,0 mm). La base de datos además cuenta con las matrices de tras-

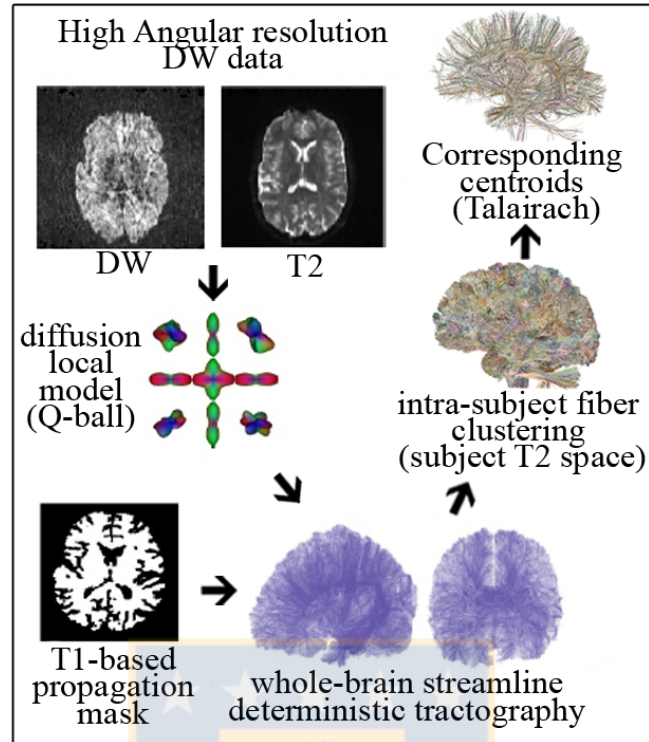


Fig. 3.1: Esquema de la obtención de la base de datos

Diagrama que muestra como a partir de las imágenes de dMRI se obtienen los datos de tractografía, los que se preprocesan para generar los datos con los que se desarrolla este trabajo. (Fuente: Elaboración propia)

formación para convertir los datos entre los espacios T1, T2 y Talairach.

Los datos de esta base de datos también fueron procesados utilizando *BrainVISA/Connectomist-2.0* [51], utilizando los mismos pasos que para la base de datos principal hasta el cálculo de los datos de tractografía.

3.2. Softwares

3.2.1. BrainVISA/Connectomist y Anatomist

BrainVISA es un software que permite el procesamiento de neuroimágenes. En este se pueden encontrar variados conjuntos de herramientas para la segmentación y procesamiento de imágenes de MRI T1. Estas permiten, por ejemplo, la clasificación de la GM y WM o la generación de mallados de la superficie cortical de cada hemisferio cerebral. Otra herramienta que posee este software es *Connectomist* [51], este contiene funciones en C++ y una interfaz en Python-QT que permiten la manipulación de los archivos de fibras.

Por otro lado, *Anatomist* permite la visualización de los datos, ya sean imágenes de MRI, mallados y/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.

3.2.2. FreeSurfer

FreeSurfer posee un conjunto de herramientas para el análisis de neuroimágenes, el cual está documentado y disponible online para ser descargado gratuitamente³. 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, 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 ésta [56]. Esta última herramienta es de especial importancia para el trabajo a realizado, ya que cada parcela es utilizada como ROI inicial para la extracción de fibras desde el conjunto de datos de todo el cerebro, incorporando así información anatómica a priori al atlas.

Parcelación de la superficie cortical en base a las circunvoluciones.

FreeSurfer proporciona una buena herramienta para la identificación precisa de las grandes circunvoluciones del cerebro, utilizando los patrones de sus pliegues a partir de una imagen de MRI T1. El procesamiento incluye pasos como normalización, aislación del telencéfalo, etiquetado de estructuras, etc. Para la identificación de las parcelas se utilizan mallados (compuestos de triángulos) que representan la superficie cortical [56]. Luego, mediante un modelo esférico de la superficie se exponen tanto las circunvoluciones y surcos en su totalidad, además de disminuir la distorsión métrica. Posteriormente, basándose en los patrones que existen en los pliegues de la corteza, los mallados se alinean con un atlas (con ROIs derivadas de una identificación manual), etiquetando las áreas de interés anatómico en el sujeto (ver Fig. 3.2). De este modo para cada vértice del mallado de la corteza existe una etiqueta que lo identifica [14].

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

Existen dos atlas de parcelaciones corticales incorporados en FreeSurfer. El primero corresponde al atlas *Desikan-Killiany*, el cual cuenta con 31 regiones basadas principalmente en las grandes circunvoluciones del cerebro (Fig. 3.3). 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 [14]. El segundo atlas es el *Destrieux*, donde las circunvoluciones y los surcos adyacentes son etiquetados de forma separada.

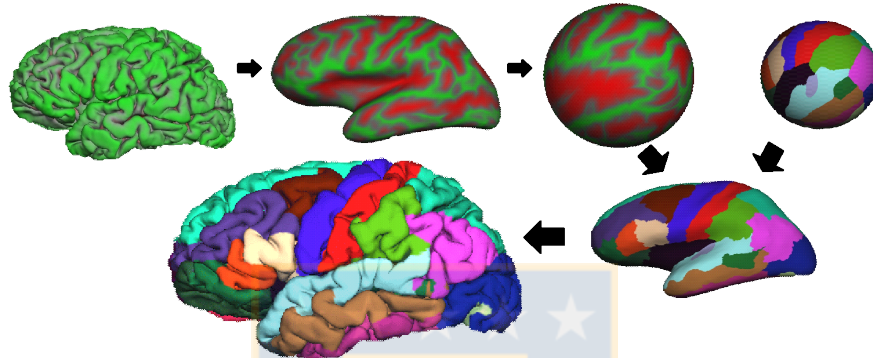


Fig. 3.2: Proceso de parcelación de la corteza cerebral en base a las circunvoluciones.

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. (Fuente: Elaboración propia).

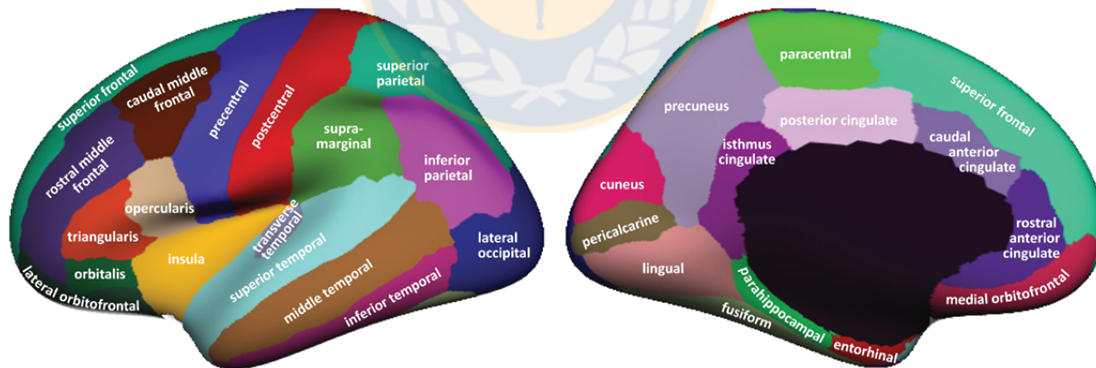


Fig. 3.3: Circunvoluciones presentes en el atlas *Desikan-Killiany*.

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 [57]).

3.3. Creación del atlas de fibras de asociación cortas

En esta sección se describen los pasos que componen el método desarrollado para la obtención de un atlas de fibras de asociación cortas de SWM de todo el cerebro. Estos pasos incluyen: la obtención automática de regiones de interés, la extracción de fibras a partir de estas, la clasificación de fibras

en fascículos mediante algoritmos de agrupamiento y la obtención de correspondencia de fascículos entre hemisferios. Además, se incluyen pasos de verificación de reproductibilidad y estabilidad de los fascículos resultantes.

El trabajo desarrollado, implementa un método para la creación automática de un atlas de SWM, el cual puede ser aplicado a todo el cerebro y sobre una gran población de sujetos. Este trabajo es la extensión y mejora de un acercamiento previo de obtención semi-automática de fascículos de SWM en las regiones fronto-parietal e ínsula [58]. Este método previo no estaba totalmente automatizado, ya que requería de una intervención manual para la definición del número de clústeres y grupos finales, y una posterior inspección visual para la verificación de los resultados. Esto con el fin de garantizar la obtención de fascículos bien definidos. Además, este método fue aplicado a regiones acotadas de un sólo hemisferio del cerebro.

A diferencia del estudio previo, el método implementado en este trabajo es completamente automático y está compuesto de varios pasos, concebidos y desarrollados para obtener un modelo de los fascículos de asociación cortos de todo el cerebro, bien definidos y reproducibles entre los sujetos. Esto tomando en consideración su forma, para obtener una mejor descripción de ella. Para la obtención de los fascículos se utilizó una estrategia híbrida, combinando así información anatómica para la extracción de fibras (utilizando ROIs), y el análisis de su forma basado en el agrupamiento de éstas.

A continuación se describen cada uno de los pasos que componen el método desarrollado para la obtención del atlas. Posterior a esto, se detallan los procedimientos realizados para la evaluación de reproductibilidad de los fascículos finales obtenidos.

3.3.1. Obtención de Regiones de Interés

Como ya se ha mencionado, el método desarrollado incorpora información anatómica a la extracción de fibras mediante el uso de parcelas cerebrales. Estas parcelas están basadas en las grandes circunvoluciones de la corteza cerebral y son utilizadas como regiones de interés (ROIs) para la extracción de fibras desde el conjunto de datos del cerebro completo. El cálculo de las parcelas se realizó para cada sujeto utilizando la imagen MRI T1 procesada con el FreeSurfer. Para este trabajo se consideró la parcelación dada por el atlas *Desikan-Killiany* (descrito en la sección 3.2.2) [14]. Los

nombres de estas parcelas se muestran en la tabla 3.1, junto a sus respectivas abreviaciones.

Tabla 3.1: Abreviaciones de las etiquetas del atlas Desikan-Killiany

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

(Fuente: Elaboración propia)

De esta manera se obtienen archivos (lh.aparc.DKTatlas40.annot) que indican los vértices del mallado que corresponden a una determinada circunvolución. Para utilizar las etiquetas de las parcelaciones obtenidas como ROI en la extracción de fibras, fue necesario convertir los archivos de anotaciones en imágenes (es decir, un volumen como la MRI T1). De esta manera se obtuvo 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. Esta imagen resultante, ahora en adelante llamada *imagen de ROIs*, se encuentra en el espacio nativo (T1) del sujeto.

3.3.2. Extracción de subtractogramas

Como se ya se ha mencionado previamente, para incorporar información anatómica al modelo de fascículos, la extracción de fibras desde el conjunto de datos de todo el cerebro se hace en base a parcelas, mediante el uso de éstas como ROIs. Por lo tanto, para cada sujeto, se utiliza la imagen de ROIs generada con FreeSurfer para el etiquetado de fibras que conectan dos regiones. De esta forma se generan sub-conjuntos de tractografías que contienen sólo fibras conectando un determinado par de regiones, llamados *subtractogramas*. Para facilitar el cálculo en el análisis realizado, se utilizan los

centroides de los datos preprocesados, ya que éstos representan grupos de fibras similares (ver sección 3.1). Estos centroides fueron transformados al espacio T1 (anatómico) de cada sujeto. Además, como la creación del atlas se limita a fascículos de asociación cortos, sólo los centroides cortos (y por lo tanto las fibras cortas) entre 20 mm y 80 mm fueron seleccionados. Para cada centroide del conjunto de datos del sujeto, el procesamiento analiza ambas extremidades y determina la intersección con la imagen de ROIs calculada, extrayendo todos los centroides que conectan dos ROIs diferentes (Fig. 3.4). De este modo se obtienen en promedio 1.800 centroides (contenidos en substractogramas para cada par de ROIs) los cuales representan en promedio 190.000 fibras de asociación cortas por sujeto. A partir de los centroides se pueden identificar todas las fibras correspondientes que conectan un par de ROIs, un ejemplo se puede ver en la Fig. 3.5.

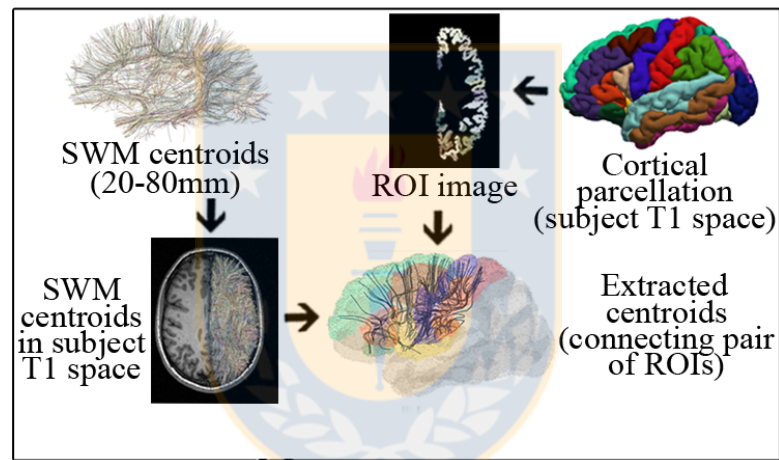


Fig. 3.4: Diagrama de procesamientos realizados para la extracción de substractogramas.

Esquema que explica la extracción de fibras de SWM utilizando centroides y ROIs, generando substractogramas para cada par de regiones. (Fuente: Elaboración propia)

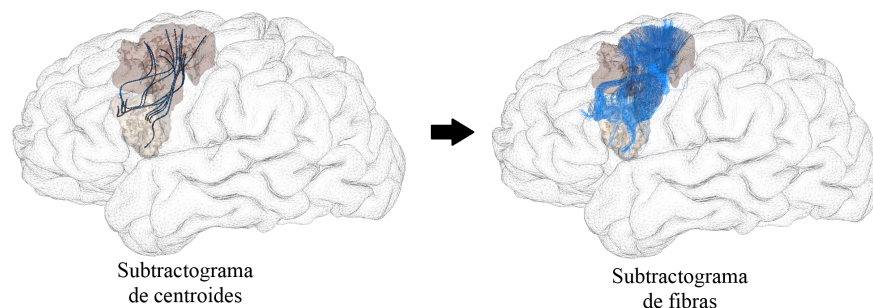


Fig. 3.5: Ejemplo de segmentación de centroides y fascículos de fibras para dos ROIs.

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. (Fuente: Elaboración propia)

Con el fin de realizar un primer filtrado de los datos extraídos, aquellas conexiones que no están

presentes en un cantidad suficiente de sujetos, esto es en al menos la mitad de la población analizada, son descartadas del estudio.

3.3.3. Subdivisión de subtractogramas

Una vez finalizada la *extracción de subtractogramas* desde los datos del cerebro completo, mediante el uso de las ROIs, se procede a analizar cada sub-conjunto de datos. Se observó que las fibras de cada subtractograma presentan una forma muy compleja a lo largo de las regiones que conectan. Estas conexiones son muy distintas en cuanto a tamaño, forma y posición dentro de ambas ROIs (ver Fig. 3.6). Esta alta inhomogeneidad de las fibras dentro de cada subtractograma extraído se debe a las formas complejas de algunas regiones y su gran tamaño, produciendo una distribución desigual de las fibras a lo largo de estas. Además, efectos de volumen parcial y ruido producido por artefactos, especialmente en regiones de SWM, llevan a un número no despreciable de *fibras ruidosas*. Por lo tanto, cada subtractograma puede ser descompuesto en muchos grupos de fibras similares más pequeños y compactos, a los que llamamos *fascículos*. Estos fascículos representan los principales grupos de fibras presentes en cada subtractograma.



Fig. 3.6: Ejemplos de complejidad de fibras en subtractogramas.

Se muestran las fibras que componen los subtractogramas extraídos, las cuales conectan las regiones frontal media caudal (CMF) con Pars opercularis (Op) y Precentral (PrC) con Postcentral (PoC). En ambos ejemplos se puede observar que existen fibras con diferentes formas y ubicadas en distintas posiciones dentro de las regiones conectadas. (Fuente: Elaboración propia)

Para obtener una mejor descripción de las conexiones dentro de cada subtractograma, se procede a subdividirlos en varios fascículos representativos, utilizando un clustering basado en una distancia entre fibras. Este procesamiento reagrupa fibras similares y remueve *outliers*. La medida de distancia es calculada como el máximo de las distancias Euclidianas entre puntos correspondientes de dos fibras (Fig. 3.7), como se muestra en la ecuación 3.1:

$$d_{me} = \min(\max\|a_i - b_i\|, \max\|a_i - b_{N_p-i}\|) \quad (3.1)$$

Donde a_i y b_i son las posiciones de los puntos correspondientes de las fibras A y B, y N_p el es número total de puntos. Debido a que la dirección de las fibras es arbitraria en su almacenaje de memoria, es decir, no se sabe si las fibras va de un punto x a uno y o viceversa; la fórmula calcula la distancia en ambas direcciones y luego selecciona la menor [6].

Los resultados del cálculo de distancia entre todos los centroides se utilizaron para crear una matriz de distancias, a partir de la cual se calculó un grafo de afinidad. La afinidad fue calculada como se muestra en la ecuación 3.2:

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

Donde d_{ij} es la distancia entre los elementos i y j , y σ^2 define la escala de similitud. Se utilizó $\sigma=60$ mm, la que define una alta distancia entre fibras. El cálculo de la afinidad se realizó sólo para las fibras que tienen una distancia menor a $d_{max}=30$ 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 conjunto de datos y hace posible realizar el proceso de clustering más rápido. Posterior a esto, el grafo de afinidad es utilizado para realizar un clustering jerárquico intra-sujeto, empleando el criterio *average-link*. Este algoritmo se implementó utilizando *NiPy*⁴. De esta forma se agrupan en diferentes clases los centroides extraídos en cada subtractograma (Fig. 3.7).

Se utilizó un número de clústers N_{cl} fijo para cada subtractograma. Para determinar el criterio de selección de N_{cl} para cada subtractograma, se utilizó como base la elección manual previa de este parámetro para un subset 20 de sujetos [58]. Se consideró que el número debe ser lo suficientemente grande para subdividir los subtractogramas en todos los fascículos más representativos, incluyendo outliers, pero evitando una sobre-segmentación. Mediante el análisis manual, se evidenció que el número de clústers debe ser mayor para aquellos subtractogramas más complejos, y que conectan grandes regiones. Utilizando estas características, se calcularon dos índices para inferir el número de clústeres para cada par de ROIs: (i) la distancia promedio normalizada entre todos los pares de fibras del subtractograma $\bar{d}f$ y (ii) el volumen promedio normalizado de las dos regiones conectadas $\bar{v}r$.

⁴<http://nipy.org/>

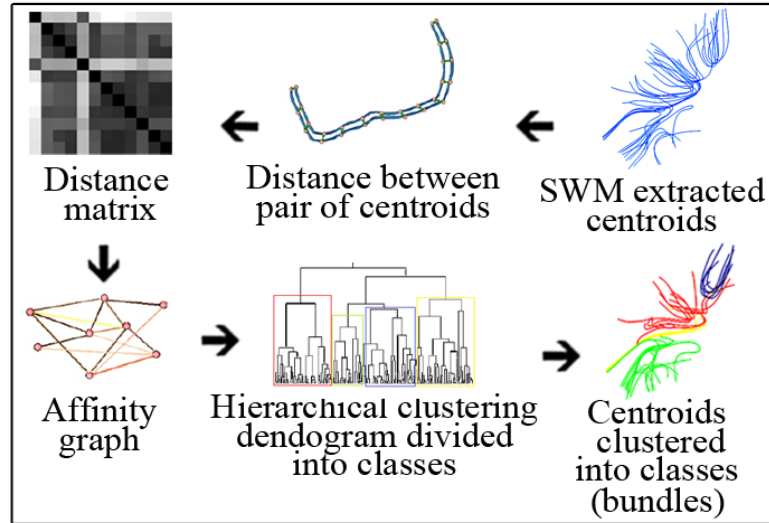


Fig. 3.7: Diagrama de procesamientos realizados para la obtención de fascículos.

Esquema que explica la subdivisión de fascículos de fibras de SWM, a partir de los subtractogramas extraídos, utilizando un clustering jerárquico intra-sujeto. (Fuente: Elaboración propia)

La normalización consiste en la división del valor correspondiente a cada par de ROIs por el valor máximo encontrado para todas los pares de regiones analizadas. Esto lleva a valores de $\bar{d}f$ y $\bar{v}r$ en el rango [0-1]. Según el análisis manual, realizado en [58], los valores típicos de N_{cl} para la mayoría de los subtractogramas van desde 3 a 5 clústeres, con un máximo de 7. Por lo que se infirió la expresión de la Eq. 3.3, para calcular el número de clústeres para cada subtractograma.

$$N_{cl} = 2 + 4 * \bar{d}f + 3/2 * \bar{v}r \quad (3.3)$$

La Fig. 3.8 muestra tres ejemplos para el cálculo de N_{cl} . Por ejemplo, la segunda fila ilustra el número de clústeres obtenido por los diferentes pasos para las conexiones entre las circunvoluciones pre y postcentral (PoC-PrC). La primera imagen muestra en celeste el subtractograma extraído desde el conjunto de datos todo el cerebro (sección 3.3.2). Como en la mayoría de los casos, estas conexiones son muy complejas y pueden ser descompuestas en muchos fascículos. Luego de los resultados del análisis de descomposición manual utilizando un rango de valores para N_{cl} , se encontró que de 5 a 7 clústeres es un valor adecuado para subdividir el subtractograma en fascículos representativos y outliers. Al aplicar a formula de la Eq. 3.3 se obtiene que el número de clústeres es 7. La segunda imagen muestra en diferentes colores esta subdivisión automática de fascículos, para un sujeto. Notar que el clustering puede resultar en menos clústeres, dependiendo de la topología del árbol jerárquico

y por lo tanto la estructura de las fibras. Finalmente la tercera imagen muestra los resultados de la *Correspondencia de fascículos entre sujetos*, la cual se detalla a continuación (sección 3.3.4).

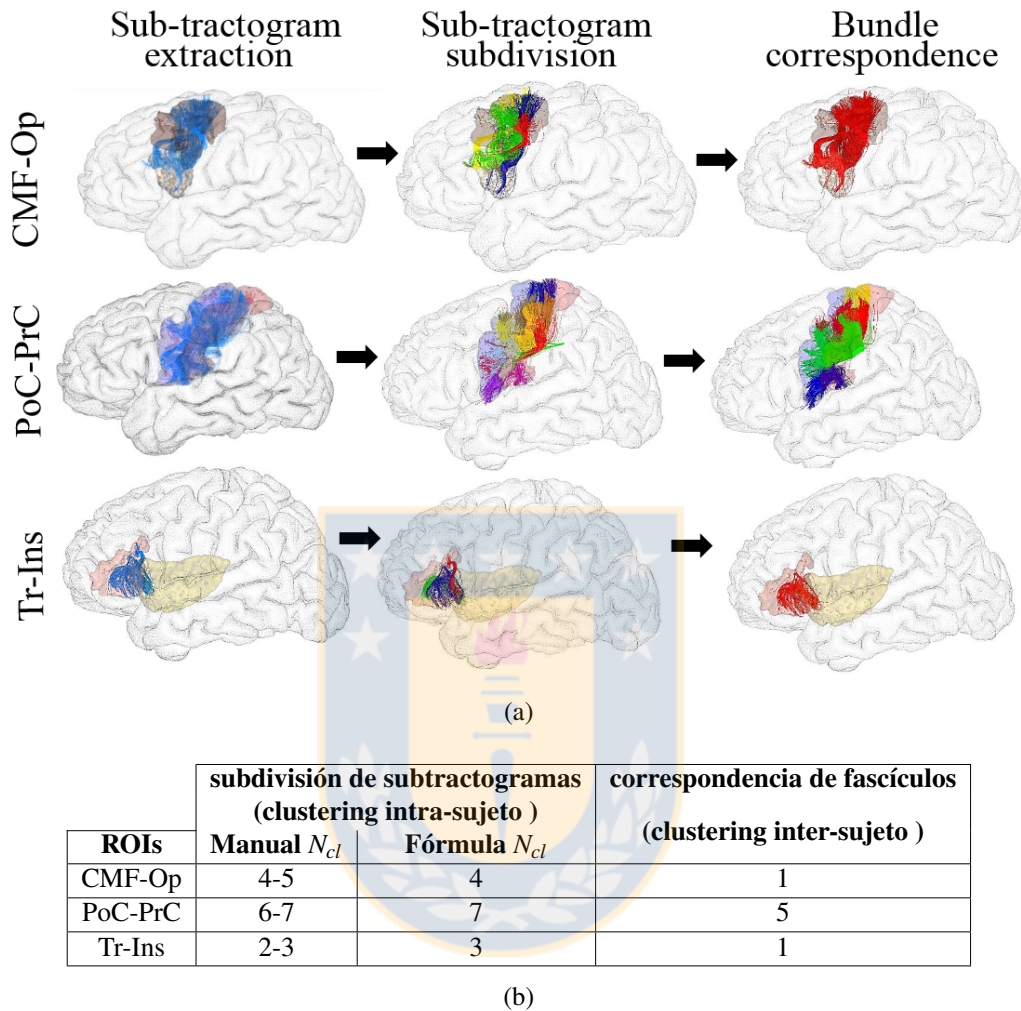


Fig. 3.8: Ejemplos del cálculo de N_{cl} obtenidos para los distintos pasos del procesamiento.

a) Las fibras obtenidas que conectan cada par de ROIs. Primera columna: los substractogramas extraídos (celeste), de la *extracción de substractogramas*. Segunda columna: los fascículos obtenidos automáticamente por la *subdivisión de substractogramas* para un sujeto. Tercera columna: fascículos representativos resultantes luego de la *correspondencia de fascículos entre sujetos*. **b)** La tabla muestra el número de clústeres N_{cl} definidos por el análisis manual y la fórmula para el clustering intra-sujeto, y el número final de clústeres (fascículos) obtenidos del clustering inter-sujeto. (Fuente: Elaboración propia)

3.3.4. Correspondencia de fascículos entre sujetos

De la *Subdivisión de substractogramas* se obtiene un cierto número de fascículos (grupos de fibras similares) que conectan cada par de ROIs, el cual varía para cada substractograma según la Eq. 3.3 (ver sección 3.3.3). Los fascículos obtenidos presentan diferentes formas y reproductibilidad entre los sujetos. Con el fin de encontrar la correspondencia entre cada fascículo a través de todos los sujetos,

se realizó un clustering inter-sujeto de dos pasos (ver Fig. 3.9). Este procedimiento se aplica sobre los centroides de los sujetos transformados al espacio común *Talairach*. Por cada fascículo de cada sujeto se calcula un centroide medio, el cual representa el fascículo completo de un determinado sujeto. De esta forma, se evita que un fascículo individual sea subdividido en el análisis inter-sujeto.

Para cada par de ROIs, todos los centroides de los fascículos de todos los sujetos, son unidos para luego ser agrupados. Para este clustering inter-sujeto se utilizó el mismo parámetro de afinidad que para el clustering intra-sujeto, es decir, $\sigma=60$ mm. A diferencia del caso anterior, en que se determinó un número fijo de clústeres, esta vez como criterio de corte se utilizó una distancia máxima entre las fibras de un clúster d_{max1} igual a 30 mm. Se seleccionó un umbral fijo ya que no se encontró dependencia con $\bar{d}f$ o $\bar{v}r$. Para definir este valor, se probó el comportamiento del clustering para distancias desde 25 mm a 45 mm, y se seleccionó 30 mm como un buen compromiso entre la separación de outliers y una sobre-segmentación de algunos clústeres. Una vez realizado el clustering los outliers, que corresponden a fascículos presentes en un número de sujetos ($N_{s_{min1}}$) inferior al 25% de la población, son removidos. De esta forma se mantienen sólo aquellos fascículos considerados reproducibles dentro de una población.

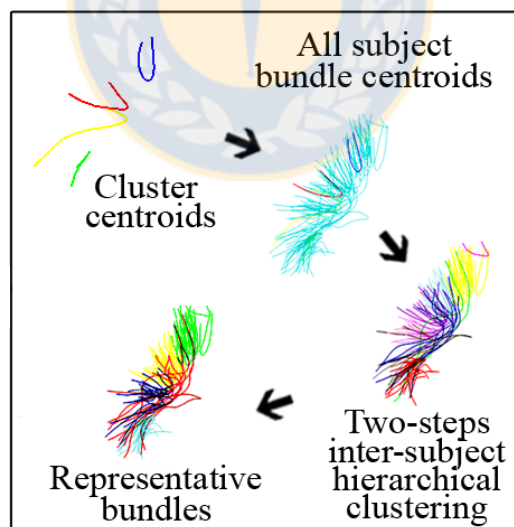


Fig. 3.9: Diagrama de procesamientos realizados para la correspondencia de fascículos entre sujetos.

Esquema que explica correspondencia de fascículos de fibras entre sujetos, utilizando un clustering jerárquico inter-sujeto de dos pasos. (Fuente: Elaboración propia)

En esta etapa se observó que los resultados del clustering inter-sujeto fueron satisfactorios, pero algunos clústeres parecían estar sobre-segmentados. En el estudio realizado anteriormente, se abordó esta sobre-segmentación mediante una etapa de fusión manual de los clústeres, identificados

mediante una inspección visual [58]. Este tipo de análisis genera resultados dependientes del operador, además de requerir una gran cantidad de tiempo si se está analizando una gran cantidad de sujetos. Para mejorar este aspecto, se decidió que opcionalmente al primer clustering inter-sujeto se puede aplicar un segundo, y así obtener fascículos más compactos. Para asegurar una mejor representación de los fascículos a agrupar (aquellos presentes en más del 25 % de la población), se aplicó el procedimiento ya mencionado para obtener centroides que representen a cada fascículo (centroide medio). Posteriormente, se aplicó también el mismo método de clustering que para el primer paso. Esta vez el comportamiento del clustering se probó con distancias de 15 mm a 30 mm, y se seleccionó una $d_{max2}=25$ mm como criterio de corte. Como resultado de este procedimiento opcional, en la mayoría de los pares de ROIs se fusionó como máximo un par de clústeres similares.

Finalmente, se mantienen sólo aquellos clústeres con una alta reproducibilidad, esto es, presentes en la mayoría de la población. Esta vez el umbral para considerar un fascículo reproducible, es decir el número mínimo de sujetos ($N_{s_{min2}}$), corresponde al 50 % de la población. Este es el segundo gran filtrado de las fibras. Continuando con el ejemplo anterior, de la Fig. 3.8, en la tercera columna se muestran los resultados de la aplicación del clustering inter-sujeto, donde para el caso de las regiones PoC y PrC se identificaron 5 clústeres diferentes. Nuevamente, no todos los sujetos presentan todos los fascículos.

El conjunto de fascículos resultante de este paso está compuesto de todos los centroides provenientes de los fascículos de todos los sujetos, en el espacio Talairach (ver Fig. 3.10).

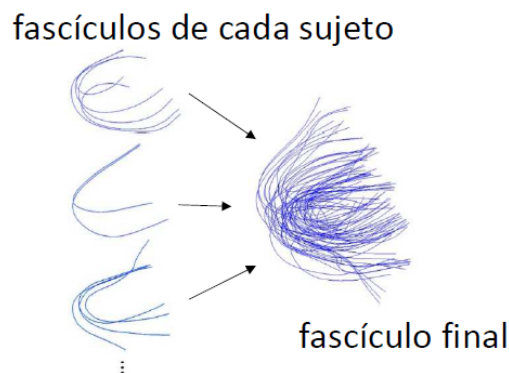


Fig. 3.10: Diagrama de obtención de cada fascículo luego del clustering inter-sujeto.

Cada fascículo final obtenido luego del clustering inter-sujeto, está compuesto de los centroides de los fascículos de todos los sujetos. (Fuente: Elaboración propia)

3.3.5. Correspondencia entre hemisferios

Los procedimientos anteriormente mencionados, es decir, la *Extracción de subtractogramas*, *Sub-division de subtractogramas* y *Correspondencia de fascículos entre sujetos* fueron aplicados a ambos hemisferios cerebrales por separado. Una vez obtenidos fascículos compactos, bien definidos y reproducibles en cada hemisferio, se realizó un análisis de correspondencia de estos fascículos entre ambos hemisferios, basado en una medida de distancia. Este procedimiento es aplicado independientemente para cada par de ROIs, y sólo para aquellos que presentan conexiones en ambos hemisferios. La meta es tener una etiqueta común entre los fascículos que poseen un equivalente (posición y forma similares) en el hemisferio contralateral.

Para obtener esta correspondencia entre los fascículos, por cada par de ROIs en cada hemisferio, primero se determinan los centroides que representan cada fascículo (centroide medio) utilizando el mismo procedimiento empleado en pasos anteriores. Luego, se juntan todos los centroides que representan cada fascículo dentro de un par de ROIs determinado. Enseguida, para los centroides del hemisferio derecho, se calcula su simétrico horizontal, con el fin de obtener su posición en el hemisferio izquierdo (ver Fig. 3.11). Los centroides representativos obtenidos de esta transformación se unen a los del hemisferio izquierdo, y luego se calcula el máximo de las distancias Euclidianas entre ellos. De esta forma se obtiene una matriz de distancias entre todos los centroides. Luego, a partir de la matriz de distancias, para cada centroide del hemisferio derecho se busca uno similar correspondiente al hemisferio izquierdo. Esto se logra seleccionando el centroide más cercano, sólo si este presenta una distancia inferior a un umbral de 25 mm. En este caso ambos centroides, representando un fascículo de cada hemisferio, tendrán la misma etiqueta (y por lo tanto también los fascículos en cuestión).

Tomando en consideración la correspondencia entre fascículos establecida, todos los fascículos son luego renombrados utilizando las abreviaciones de cada ROI (Tabla. 3.1) para las dos regiones que conectan. A este nombre se agrega también un índice, para indicar el número del fascículo. De esta forma se identifican fascículos supuestos, los cuales constituirían un atlas.

Una vez aplicados todos los pasos para la creación del atlas de SWM, mencionados en esta sección (obtención y subdivisión de subtractogramas, correspondencia de fascículos entre sujetos y correspondencia entre hemisferios), el método genera un conjunto de datos con fascículos de todo el

cerebro, los cuales son reproducibles para un grupo de sujetos (presentes en la mayoría de la población). Estos fascículos pueden potencialmente constituir un atlas de fascículos de asociación cortos de todo el cerebro.

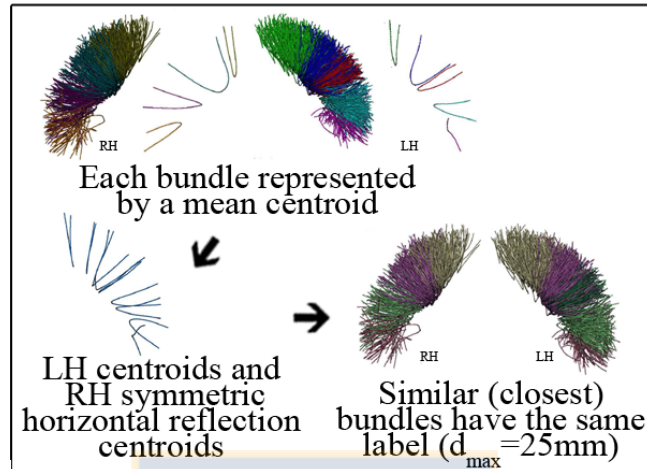


Fig. 3.11: Procesamiento para obtener correspondencia de fascículos entre hemisferios.

Para obtener la correspondencia de fascículos entre hemisferios, se calculan los centroides que representan cada fascículo. Luego, se obtiene el simétrico contralesional de los centroides derechos para buscar uno cercano en el hemisferio izquierdo, según una medida de distancia. A partir de los centroides representativos se obtienen las etiquetas para el resto de los centroides del fascículo. (Fuente: Elaboración propia)

3.4. Evaluación de reproducibilidad del atlas

3.4.1. Intersección entre grupos

El método desarrollado para la creación de un atlas de fascículos de SWM bien definidos, descrito en la sección 3.3, se aplicó primeramente a un grupo de 40 sujetos de la base de datos principal. Luego, con el fin de probar la reproducibilidad de los fascículos obtenidos con el método, se aplicó el mismo procesamiento a un grupo diferente de 39 sujetos de la misma base de datos. De esta forma se obtuvieron dos atlas preliminares, los cuales fueron posteriormente comparados. Esta comparación consiste en la identificación de aquellos fascículos similares, que conectan cada par de ROIs, entre ambos atlas. Aquellas ROIs que presentan conexiones en un sólo atlas son descartadas inmediatamente. Para la comparación entre atlas se estimó la similaridad entre todos los pares de fascículos, uno de cada atlas preliminar. Primero, para cada par de fascículos se calculó la distancia Euclidiana entre todos los centroides de un fascículo y todos los centroides del otro, utilizando d_{max} según la ecuación 3.1.

Para cada fascículo, se calculó la cantidad de centroides que presenta al menos un centroide cercano en el otro fascículo (se consideran centroides similares). El criterio utilizado para determinar si dos centroides son similares es una distancia máxima $dc_{max}=5$ mm. El porcentaje de centroides de un fascículo que cumple con este criterio de similitud es utilizado como una medida de la intersección entre fascículos. Así, los pares de fascículos con un porcentaje de intersección (Pi_{min}) mayor a un 50% son considerados similares. Como el procesamiento compara todas las combinaciones de pares de fascículos conectando un par de ROIs, para un determinado fascículo puede existir más de una coincidencia. Por lo tanto, para cada par de fascículos que satisfacen la condición de similaridad, se calcula también la distancia promedio entre todos los centroides con el fin de determinar y seleccionar el fascículo más cercano.

Una vez comparados los fascículos de cada atlas preliminar, se construye un nuevo conjunto de datos. Este nuevo conjunto de datos del atlas está construido a partir de los fascículos seleccionados en el procesamiento de comparación, es decir, aquellos que son similares entre ambos grupos de sujetos. Cada fascículo final resulta de una especie de intersección entre los centroides de los fascículos provenientes de cada grupo (Fig. 3.12). Estos fascículos multi-sujeto están compuestos sólo de los centroides que cumplieron el criterio de similaridad de fascículos (distancia entre centroides inferior a 5 mm), conteniendo información de los 79 sujetos de la base de datos. Durante este procedimiento aquellos centroides redundantes, que presentan otro centroide muy cercano, son también removidos.

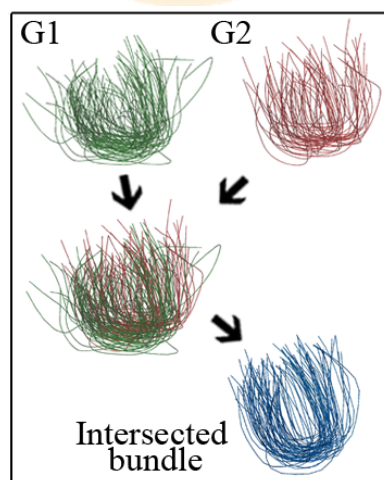


Fig. 3.12: Procesamiento para obtener la intersección entre fascículos de los atlas preliminares.

Para obtener el fascículo final se calcula la intersección entre fascículos provenientes de los dos atlas preliminares. Solo se conservan aquellos centroides que forman parte de esta intersección. (Fuente: Elaboración propia)

3.4.2. Segmentación automática

Con el fin de realizar una segunda evaluación complementaria de reproducibilidad de fascículos, el conjunto de datos multi-sujeto resultante de la *Intersección entre grupos* (sección 3.4.1) fue utilizado para una segmentación automática de sus fascículos en una nueva población. La segmentación automática de fibras consiste en extraer y etiquetar desde un conjunto de datos completo de un sujeto nuevo, aquellas fibras similares a un modelo dado. En este caso el modelo está dado por aquellos fascículos que fueron encontrados en ambos atlas preliminares, obtenidos con el método desarrollado. Para esta segmentación automática se utilizaron 26 nuevos sujetos de la base de datos de validación (ver sección 3.1). Los datos de entrada corresponden a conjuntos de tractografía para cada sujeto transformados al espacio Talairach. El método de segmentación utilizado calcula el máximo de las distancias Euclidianas d_{max} (Ecuación 3.1) entre cada centroide de los fascículos del atlas y cada fibra en el conjunto de datos del sujeto (Fig. 3.13). Esta distancia está normalizada por la diferencia entre las longitudes del centroide del atlas y la fibra del sujeto [6][59]:

$$d_{me_n} = \begin{cases} d_{me}(A, B) + dnf, & \text{if } dnf > 0 \\ d_{me}, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3.4)$$

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

Donde dnf es el factor de normalización que penaliza la diferencia de longitudes entre el centroide del atlas y la fibra del sujeto. Para realizar el etiquetado de las fibras se utilizó un umbral restrictivo de 8 mm. De esta manera aquellas fibras del sujeto que cumplen con este criterio, dado un fascículo del atlas, se agrupan y reciben el nombre de ese fascículo.

Con el fin de mantener en el atlas final sólo aquellas conexiones reproducibles entre los sujetos luego de la segmentación automática, se analizaron los resultados de este procesamiento. En este caso para determinar si un fascículo es reproducible, se consideró: el número de sujetos en los cuales el fascículo fue satisfactoriamente segmentado, la variabilidad en el número de fibras a través de los sujetos y la forma del fascículo. Tomando en cuenta los tres criterios que determinan el grado de

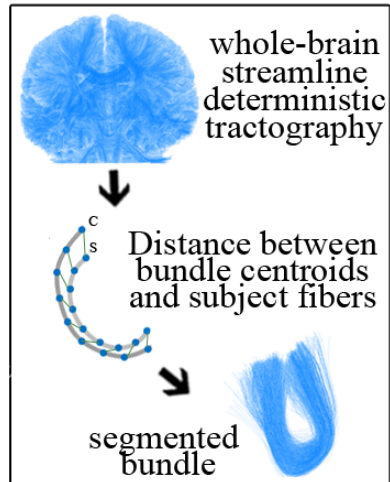


Fig. 3.13: Esquema segmentación automática de fibras a partir de un modelo.

La segmentación automática de datos de todo el cerebro de nuevos sujetos se realiza midiendo la distancia con las fibras que conforman cada fascículo del modelo. (Fuente: Elaboración propia)

reproducibilidad de un fascículo, primeramente sólo aquellos presentes en al menos 24/26 sujetos fueron seleccionados. Luego, se seleccionaron aquellos fascículos que presentan una variabilidad baja o moderada en el número de fibras (desviación estándar relativa menor a 0,9) y en la forma entre los sujetos.

Finalmente, como resultado de la *Intersección entre grupos* y de la *Segmentación automática*, se obtuvo un set de datos multi-sujeto con sólo fascículos de SWM altamente reproducibles. Esta reproducibilidad está dada por la reiterada obtención de los fascículos, tanto mediante la aplicación del método a más de un grupo, como para la segmentación automática de estos en otra población. El conjunto de datos obtenido conforma el atlas final, al cual se dio el nombre de LNAO-SWM79.

3.5. Resultados de la creación del atlas

El método desarrollado para la creación de un atlas de SWM multi-sujeto a partir de datos de tractografía de todo el cerebro, considera la extracción de subtractogramas que conectan pares de ROIs (sección 3.3.2) y su posterior subdivisión en fascículos de fibras similares (sección 3.3.3). Para formar el atlas se consideran sólo aquellos fascículos presentes en la mayoría de la población, identificados mediante una correspondencia entre sujetos (sección 3.3.4). Para asegurar que los fascículos obtenidos son también reproducibles independiente de los sujetos utilizados, como se mencionó en la sección 3.4.1, el método fue aplicado a dos grupos, de 40 y 39 sujetos respectivamente. Además,

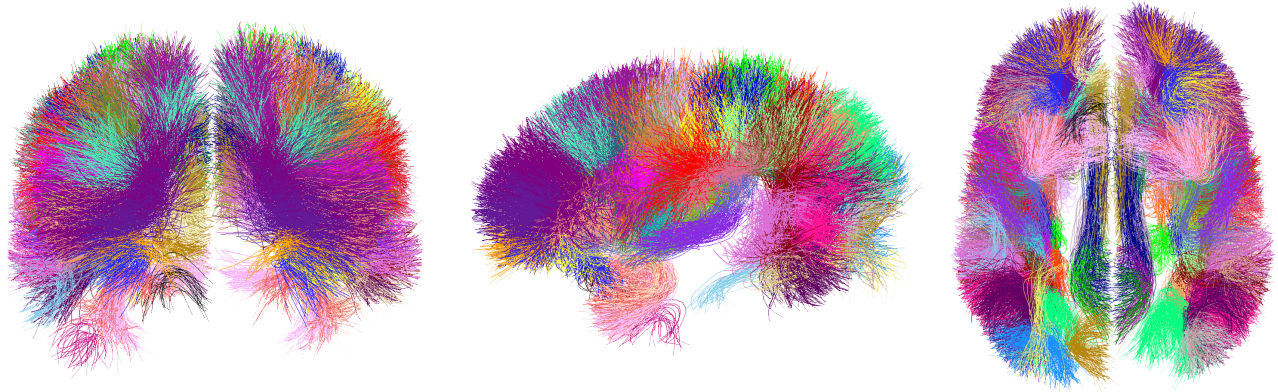


Fig. 3.14: Fascículos del atlas de SWM multi-sujeto (LNAO-SWM79).

Fascículos del conjunto de datos del atlas generado por el método desarrollado (vistas coronal, sagital y axial). El atlas está compuesto de 50 fascículos por hemisferio, con 35 de ellos en común para ambos. (Fuente: Elaboración propia)

la reproducibilidad de los fascículos también se evalúa en términos de la segmentación automática de los fascículos en una nueva población (sección 3.4.2). Conforme se realizan los distintos procesamientos se van filtrando los fascículos poco reproducibles, por lo que el número de estos disminuye a medida que se aplican los distintos pasos. La Tabla 3.2 resume el número de fascículos obtenidos para los diferentes pasos mencionados para ambos grupos (G1 y G2), el número de fascículos luego de la intersección y el número de aquellos que componen el atlas final.

Resultados para G1

Hemisferio izquierdo: de la *extracción de subtratógramas*, de las 561 posibles combinaciones de par de ROIs, sólo se encontró que 100 de los subtratógramas extraídos están presentes en al menos 50% de los sujetos (20 sujetos). La mayoría de los pares de ROIs fueron descartados debido a que las regiones eran distantes y no presentaban fibras conectándolas. Luego de la *subdivisión de subtratógramas*, se obtuvieron de 2 a 7 fascículos, conectando cada par de ROIs, dependiendo de la complejidad de las fibras y de los volúmenes de las regiones. De la *correspondencia de fascículos entre sujetos*, sólo los fascículos reproducibles entre los sujetos se mantuvieron. En este proceso se encontró que 81 pares de ROIs tienen al menos un fascículo el cual está presente en al menos 50% de los sujetos (20 sujetos). La mayoría de los pares de regiones presenta entre 1 a 3 fascículos. Un máximo de 5 fascículos se obtuvo sólo para dos casos, conectando grandes regiones (PoC-PrC y RMF-SF). El número de fascículos para cada grupo (G1 o G2), y para cada hemisferio se muestra en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2: Número de fascículos obtenidos para la construcción del de SWM.

ROIs	Izquierdo				Derecho			
	G1	G2	Int.	Final	G1	G2	Int.	Final
CAC-IC	0	0	0	0	1	1	1	0
CAC-PoCi	1	2	1	0	2	2	1	1
CAC-PrCu	1	1	1	1	1	1	1	1
CAC-RAC	2	1	1	0	1	2	1	0
CAC-SF	3	3	1	0	3	3	2	0
CMF-Op	1	1	1	1	1	1	0	0
CMF-PoC	1	1	1	1	1	1	0	0
CMF-PrC	2	3	2	2	3	2	2	2
CMF-RMF	2	2	1	1	1	2	1	1
CMF-SF	3	3	2	1	3	3	2	2
Cu-LO	1	1	1	0	1	0	0	0
Cu-Li	1	1	1	0	2	1	1	1
Cu-PeCa	2	2	1	0	2	1	1	0
Cu-PrCu	1	1	0	0	0	0	0	0
Cu-SP	1	1	0	0	1	1	0	0
En-IC	0	1	0	0	1	0	0	0
En-PH	1	1	1	0	1	1	1	0
En-PrCu	0	1	0	0	0	0	0	0
Fu-IP	1	2	0	0	0	0	0	0
Fu-IT	4	4	0	0	2	1	0	0
Fu-LO	3	1	1	1	3	2	1	1
Fu-Li	0	1	0	0	0	1	0	0
Fu-PH	1	1	1	0	1	1	1	0
Fu-SP	0	0	0	0	1	0	0	0
IC-PoCi	1	1	1	0	1	1	1	0
IC-PrCu	4	4	2	1	3	2	2	1
IP-IT	1	1	1	1	1	1	1	1
IP-LO	2	2	1	1	2	1	1	1
IP-MT	3	2	2	1	2	3	1	1
IP-PoC	2	0	0	0	1	1	0	0
IP-PrC	0	0	0	0	0	1	0	0
IP-SM	2	1	1	1	2	2	2	1
IP-SP	2	3	2	2	3	3	1	1
IT-LO	0	1	0	0	1	1	1	0
IT-MT	4	4	1	1	3	4	2	2
IT-PH	1	1	1	0	1	1	1	0
IT-ST	1	0	0	0	1	0	0	0
LO-Li	0	1	0	0	1	1	0	0
LO-MT	0	1	0	0	0	0	0	0
LO-PeCa	1	0	0	0	1	0	0	0
LO-SP	2	1	0	0	3	3	1	1
LOF-Ins	2	2	1	0	2	1	0	0
LOF-MOF	2	3	0	0	2	2	1	1
LOF-Or	1	1	1	1	2	3	0	0
LOF-RAC	0	1	0	0	0	0	0	0
LOF-RMF	2	2	2	2	2	2	2	2
LOF-SF	0	1	0	0	1	0	0	0
LOF-ST	1	1	1	1	1	2	1	1
Li-PH	1	1	0	0	1	1	1	0
Li-PeCa	0	1	0	0	1	1	0	0

ROIs	Izquierdo				Derecho			
	G1	G2	Int.	Final	G1	G2	Mix	Final
Li-SP	0	0	0	0	1	1	0	0
MOF-Ins	0	1	0	0	0	0	0	0
MOF-RAC	1	1	1	0	1	1	1	0
MOF-SF	2	2	0	0	3	2	2	0
MOF-ST	1	1	1	1	1	1	1	1
MT-SM	3	2	1	1	2	1	1	1
MT-ST	4	5	2	1	3	3	1	1
Op-Ins	1	1	1	1	1	1	1	1
Op-PrC	2	2	1	1	2	2	2	1
Op-RMF	1	1	0	0	0	1	0	0
Op-SF	3	2	2	1	2	3	2	1
Op-Tr	2	1	1	0	1	1	1	1
Or-Ins	1	1	1	1	1	1	1	1
Or-RMF	1	0	0	0	1	1	0	0
Or-SF	0	0	0	0	1	1	0	0
Or-Tr	1	1	0	0	1	1	1	0
PC-PoC	1	1	1	0	1	1	1	0
PC-PoCi	1	1	1	0	0	1	0	0
PC-PrC	1	1	1	0	1	1	1	0
PC-PrCu	1	1	0	0	2	1	0	0
PC-SF	1	2	1	0	2	1	1	0
PH-PrCu	1	2	1	0	2	3	2	0
PH-ST	1	1	0	0	0	1	0	0
PoC-Ins	1	1	1	1	1	1	0	0
PoC-PrC	5	6	5	4	6	5	4	3
PoC-SM	4	3	3	2	3	4	1	1
PoC-SP	3	3	0	0	3	3	2	2
PoCi-PrCu	3	4	3	2	3	2	2	2
PoCi-RAC	1	1	1	1	1	1	1	1
PoCi-SF	1	1	1	1	1	1	0	0
PrC-Ins	1	1	1	1	1	1	1	1
PrC-RMF	1	1	0	0	0	1	0	0
PrC-SF	2	3	2	1	2	4	2	0
PrC-SM	3	3	2	1	3	2	1	1
PrC-SP	0	0	0	0	1	1	1	1
PrCu-SF	0	0	0	0	1	0	0	0
PrCu-SP	1	1	0	0	3	1	0	0
RAC-SF	2	1	1	1	1	2	1	1
RAC-ST	0	1	0	0	0	0	0	0
RMF-SF	5	4	2	2	4	4	2	2
SF-Ins	1	1	1	0	0	0	0	0
SM-Ins	1	1	1	1	1	1	1	1
SP-SM	2	1	1	1	1	1	1	1
ST-Ins	1	1	1	1	1	1	0	0
ST-SM	2	2	1	0	2	1	0	0
ST-TT	2	2	2	1	1	2	1	1
Tr-Ins	1	1	1	1	1	1	1	1
Tr-RMF	2	3	1	0	2	2	1	0
Tr-SF	3	3	2	1	3	3	2	1

Los resultados están separados para el hemisferio izquierdo (**Izquierdo**) derecho (**Derecho**). Las columnas **G1** y **G2** listan el número de fascículos encontrados para el paso de la *correspondencia de fascículos entre sujetos* para los grupos 1 y 2, respectivamente. La columna **Int** lista el número de fascículos resultantes de la *intersección entre grupos*. Finalmente, la columna **Final** lista el número de fascículos que se mantuvieron luego de la *segmentación automática*.

(Fuente: Elaboración propia)

Hemisferio derecho: Luego de la *extracción de subtractogramas*, de todas las posibles combinaciones de pares de ROIs, se encontraron sólo 102 subtratogramas extraídos presentes en al menos 20 sujetos. De la *subdivisión de subtractogramas*, al igual que para el hemisferio izquierdo, se obtuvieron entre 2 a 7 fascículos conectando cada par de ROIs. Esto es también válido para ambos hemisferios de G2. Luego de la *correspondencia de fascículos entre sujetos*, se encontraron 85 par de ROIs que presentan al menos un fascículo reproducible. Nuevamente, la mayoría de las regiones presenta entre 1 a 3 fascículos, con un máximo de 6 para las regiones PoC-PrC.

Resultados para G2

Hemisferio izquierdo: Luego de la *extracción de subtractogramas*, se encontraron 105 subtractogramas, presentes en al menos 20 sujetos. De la *correspondencia de fascículos entre sujetos*, se encontraron 88 pares de ROIs que presentan al menos un fascículo reproducible.

Hemisferio derecho: Después de la *extracción de subtractogramas* se encontraron sólo 101 subtractogramas. De la *correspondencia de fascículos entre sujetos*, se encontraron 84 pares de ROIs presentando al menos un fascículo reproducible.

Nuevamente, para ambos hemisferios la mayoría de las regiones presenta entre 1 a 3 fascículos, con un máximo para las regiones PoC-PrC.

Resultados de la intersección entre grupos

De la aplicación de los procedimientos desarrollados para creación de un atlas de SWM (descritos en la sección 3.3) para los grupos G1 y G2, se obtuvieron dos atlas preliminares compuestos sólo de los fascículos reproducibles de cada grupo. Posteriormente, se realizó una comparación entre estos resultados para identificar coincidencias entre fascículos de cada grupo (ver sección 3.4.1). De esta forma sólo se mantuvieron aquellos fascículos presentes en ambos grupos, compuestos de una intersección de los centroides más similares. En la mayoría de los casos finalmente se seleccionó un máximo de dos fascículos para cada par de ROIs. La Tabla 3.2 muestra el número de fascículos encontrados para cada hemisferio (columna *Int*). Se encontró un total de 62 pares de regiones presentando conexiones en el hemisferio izquierdo, con 83 fascículos; y 60 pares de ROIs, con 79 fascículos para el hemisferio derecho.

Resultados de la segmentación automática

Con el fin de probar la reproducibilidad de los fascículos obtenidos en otra población de sujetos, se realizó una segunda evaluación (detallada en la sección 3.4.2). Se segmentaron automáticamente datos de 26 sujetos de la base de datos de validación con el fin de extraer los fascículos de SWM obtenidos de la *intersección entre grupos*. Para el conjunto de datos del atlas final, sólo se seleccionaron aquellos fascículos presentes en al menos 24 sujetos y que presentan una variabilidad moderada a baja en cuanto al número de fibras y la forma. La Tabla 3.2 lista el número de fascículos conservados para cada hemisferio (columna *Final*).

Atlas de SWM final

Luego de la aplicación de los dos procesos de evaluación de reproductibilidad de los fascículos, se encontró que un total de 41 pares de regiones por hemisferio presentan conexiones estables, con sólo un fascículo en la mayoría de los casos. De estos pares de regiones, 34 presentan conexiones en ambos hemisferios, y 7 en sólo uno de los hemisferios.

De estos resultados, se obtuvo finalmente un conjunto de datos multi-sujeto con sólo fascículos de SWM reproducibles (Fig. 3.14). Se construyó un atlas de SWM completo (LNAO-SWM79), constituido por 50 fascículos en cada hemisferio, con 35 de ellos en común para ambos hemisferios. La Tabla 3.3 muestra los fascículos finales que constituyen el atlas de fascículos de SWM. El nombre de cada fascículo está dado por las abreviaciones de las dos regiones conectadas (según la Tabla 3.1). También se agregó un índice para indicar el número del fascículo. Estos fascículos se muestran en la Tabla 3.3, donde las columnas *Izquierdo* y *Derecho* indican la presencia de cada fascículo en los hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente.

Ilustraciones detalladas de todos los fascículos que componen el atlas se proporciona en el apéndice A (Fig. A.1, A.2, A.3, A.4, A.5 y A.6). También, los fascículos resultantes de la segmentación automática para un sujeto utilizando el atlas de fascículos de SWM se muestran en el apéndice B (Fig. B.1, B.2, B.3, B.4, B.5 y B.6).

Algunos ejemplos de las conexiones obtenidas se muestran en la Fig. 3.15 para las circunvoluciones pars opercularis y frontal superior (Op-SF), pars triangularis y frontal superior, precentral y postcentral, y la ínsula con regiones vecinas.

Tabla 3.3: Fascículos finales que constituyen el atlas de fascículos de SWM.

ROIs	Ind	Izquierdo	Derecho
CAC-PoCi	0	✗	✓
CAC-PrCu	0	✓	✓
CMF-Op	0	✓	✗
CMF-PoC	0	✓	✗
CMF-PrC	0	✓	✓
	1	✓	✓
CMF-RMF	0	✓	✓
CMF-SF	0	✓	✓
	1	✗	✓
Cu-Li	0	✗	✓
Fu-LO	0	✓	✗
	1	✗	✓
IC-PrCu	0	✓	✓
IP-IT	0	✓	✓
IP-LO	0	✗	✓
	1	✓	✗
IP-MT	0	✓	✓
IP-SM	0	✓	✓
IP-SP	0	✓	✓
	1	✓	✗
IT-MT	0	✓	✗
	1	✗	✓
IT-MT	2	✗	✓
	2	✗	✓
LOF-MOF	0	✗	✓
LOF-Or	0	✓	✗
LOF-RMF	0	✓	✓
	1	✓	✓
LOF-ST	0	✓	✓
LO-SP	0	✗	✓
MOF-ST	0	✓	✓
MT-SM	0	✓	✓
MT-ST	0	✓	✓
Op-Ins	0	✓	✓

ROIs	Ind	Izquierdo	Derecho
Op-PrC	0	✓	✓
Op-SF	0	✓	✓
Op-Tr	0	✗	✓
Or-Ins	0	✓	✓
PoC-Ins	0	✓	✗
PoCi-PrCu	0	✓	✗
	1	✓	✓
	2	✗	✓
PoCi-RAC	0	✓	✓
PoCi-SF	0	✓	✗
PoC-PrC	0	✓	✓
	1	✓	✓
	2	✓	✓
	3	✓	✗
PoC-SM	0	✓	✓
	1	✓	✗
PoC-SP	0	✗	✓
	1	✗	✓
PrC-Ins	0	✓	✓
PrC-SF	0	✓	✗
PrC-SM	0	✓	✓
PrC-SP	0	✗	✓
	0	✗	✓
RAC-SF	1	✓	✗
	1	✓	✗
RMF-SF	0	✓	✓
	1	✓	✓
SM-Ins	0	✓	✓
SP-SM	0	✓	✓
ST-Ins	0	✓	✗
ST-TT	0	✓	✓
Tr-Ins	0	✓	✓
Tr-SF	0	✓	✓

El nombre de cada fascículo del atlas está dado por las abreviaciones de ambas regiones conectadas (según la Tabla 3.1). Se añade un índice correlativo para indicar el número del fascículo. La columna **ROIs** indica el par de ROIs. La columna **Ind** lista el índice de los fascículos encontrados para cada región. Las columnas **Izquierdo** y **Derecho** indican la presencia del fascículo en el hemisferio izquierdo y derecho respectivamente. Los fascículos más estables están destacados en celeste, estos constituyen el atlas fusionado. (Fuente: Elaboración propia)

3.5.1. Evaluación de sensibilidad a los parámetros

Como se detalló en la sección 3.3, el método desarrollado para la creación de un atlas de SWM está compuesto por distintos pasos. Cada uno de estos pasos involucra elecciones de parámetros utilizados como umbrales, para la obtención de los resultados deseados. Con el fin de evaluar la sensibilidad del método a los valores de los parámetros, se ejecutó el algoritmo para la creación de atlas con diferentes umbrales. Los valores de los umbrales fueron escogidos dentro de un rango razo-

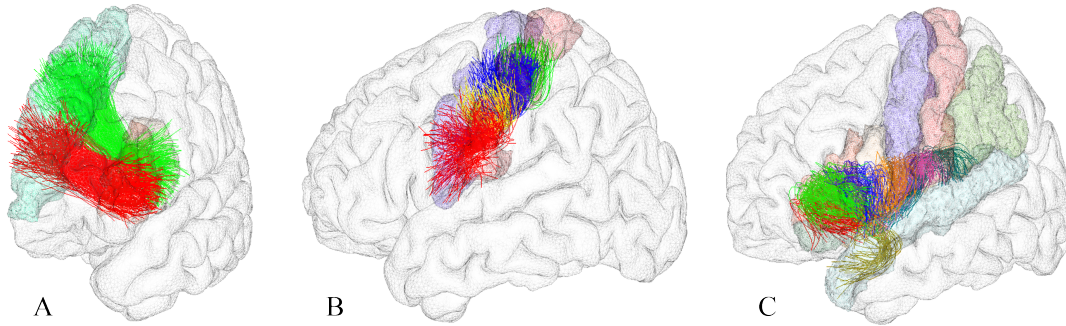


Fig. 3.15: Ejemplos de conexiones estables destacadas en el atlas LNAO-SWM79.

Fascículos estables destacados del atlas de SWM LNAO-SWM79, en el hemisferio izquierdo. A: Conexiones entre las circunvoluciones *Frontal Superior* y *Pars Triangularis* (en rojo), y entre *Frontal Superior* y *Pars Opercularis* (en verde). Esta última siendo parte del *Frontal aslant tract* (FAT). B: Fascículos conectando las circunvoluciones *Precentral* y *Postcentral*. C: Fascículos conectando la insula con varias regiones vecinas, incluyendo una subdivisión de la circunvolución *Frontal Inferior* (*Or*, *Tr* and *Or*), y las circunvoluciones *Precentral*, *Postcentral*, *Supramarginal* y *Superior Temporal*. (Fuente: Elaboración propia)

nable, y los resultados correspondientes fueron comparados con los fascículos que componen el atlas LNAO-SWM79.

Por cada parámetro se seleccionaron valores extremos, con los cuales se espera obtener resultados aceptables. Es decir, que aquellos fascículos más estables obtenidos con estos nuevos parámetros sean lo suficientemente similares a aquellos incluidos en el atlas LNAO-SWM79. Esta evaluación apunta a probar que el atlas creado es una representación robusta de los fascículos de SWM más estables.

Primero, se evaluó el impacto del número de clústeres N_{cl} obtenido en la *subdivisión de subtractogramas*, derivado de la Ecuación 3.3. Este parámetro se modificó sumando o sustrayendo un valor fijo, es decir, $N_{cl} + / - 1$ y $N_{cl} + / - 2$. Por cada nuevo valor se obtuvo un *atlas de evaluación* el cual fue comparado con los fascículos del atlas LNAO-SWM79. Por cada fascículo se calculó el porcentaje de coincidencia. Se consideró como coincidencia con un fascículo del atlas LNAO-SWM79 cuando se encuentran al menos un 50% de centroides similares en el fascículo proveniente de un atlas de evaluación. Para cada atlas de evaluación, se calculó el porcentaje promedio de coincidencia para todos los fascículos en el atlas LNAO-SMW79 (100 fascículos). Se obtuvo que sólo para seis fascículos el porcentaje de coincidencia fue menor al 90% y un valor mínimo de 74,8%. También se calculó el porcentaje de coincidencia promedio para el atlas completo, obteniendo el valor mínimo cuando se sustrajo 2 al número clústeres (94,3%). Esto puede deberse a que un número de clústeres

reducido no puede representar todas las diferentes posiciones y formas en un subtractograma. Por otro lado, un número de clústeres demasiado grande genera una sobre-segmentación que incrementa el tiempo de cálculo

Luego, se evaluaron los parámetros utilizados en los pasos siguientes. En la *correspondencia entre sujetos*, para el primer clustering inter-sujeto se seleccionaron como valores extremos de distancia máxima dentro de los clústeres d_{max1} 25 mm y 40 mm. En cuanto al número de sujetos ($N_{s_{min1}}$) utilizado para considerar un fascículo como reproducible entre los sujetos, se eligieron los valores extremos 6 y 14. Por otro lado, para el segundo clustering inter-sujeto, los valores extremos escogidos para los parámetros fueron d_{max2} igual a 20 mm y 35 mm; y $N_{s_{min2}}$ igual a 16 y 24. Como se mencionó anteriormente, el método desarrollado considera la aplicación del algoritmo de obtención de fascículos a dos grupos independientes (ver sección 3.4.1). Manteniendo así sólo aquellos fascículos que coinciden entre ambos grupos. Para este paso, se evaluaron los resultados de la selección de valores extremos para la distancia entre centroides, utilizada para considerar dos centroides similares (dc_{max}), igual a 4 mm y 7 mm. Por otro lado, también se evalúa la variación del porcentaje mínimo de intersección entre fascículos de ambos grupos ($P_{i_{min}}$), utilizado para decidir si estos coinciden. Los valores considerados para esto fueron 40 % y 60 %.

Se aplicó el método a todas las posibles combinaciones de los seis parámetros recién mencionados, es decir, a 64 conjuntos de parámetros diferentes. Para cada combinación de parámetros se obtuvieron nuevos atlas de fascículos (atlas de evaluación) y nuevamente se buscó la coincidencia de cada fascículo de atlas LNAO-SWM79 con los fascículos de los otros atlas resultantes. Los resultados muestran un promedio de 89,3 % de coincidencia con todos los atlas en evaluación, donde sólo dos conjuntos de datos presentan un porcentaje inferior al 50 %. Estos resultados se deben a los parámetros restrictivos utilizados: (i) distancias máximas dentro de los clústeres d_{max1} y d_{max2} muy bajas, lo que limita el número y tamaño de los fascículos resultantes, reduciendo la representatividad de estos; y (ii) número de sujetos mínimo para la selección entre-clústeres $N_{s_{min1}}$ y $N_{s_{min2}}$ altos, lo que también reduce el número final de fascículos. Sin embargo, incluso con estos parámetros desfavorables, el porcentaje de coincidencia aumenta cerca de un 10 % cuando la distancia de similaridad (dc_{max}) aumenta de 4 a 7 mm. También se calculó el porcentaje promedio de coincidencia de cada fascículo del atlas LNAO-SWM79 para todos los atlas de evaluación. Los resultados muestran que sólo un fascículo presenta un porcentaje inferior al 50 % (con una media de 89,3 %, como se mencionó anteriormente).

Capítulo 4. Parcelación cortical basada en fascículos de asociación cortos

En este capítulo se presentan los procedimientos necesarios para la obtención de una parcelación cortical basada en fascículos de asociación cortos. Estos fascículos se obtienen para cada sujeto mediante la segmentación automática utilizando el atlas creado en la sección 3.3. También se presentan los resultados de la parcelación, obtenidos mediante la aplicación de los procedimientos considerados en este método.

4.1. Método de obtención de una parcelación de la corteza cerebral

A continuación se describen los procesamientos considerados para la implementación de un método de parcelación cortical. Primero, los fascículos de materia blanca superficial deben ser segmentados utilizando el atlas LNAO-SWM79. El método de segmentación es el descrito en la sección 3.4.2, basado en una distancia entre pares de fibras. Una vez realizada la segmentación automática se procede a realizar la parcelación individual de cada sujeto por separado. Junto a los fascículos segmentados, el segundo dato de entrada corresponde al mallado de la corteza de cada sujeto. Este mallado está conformado por vértices los cuales se unen formando triángulos. Un esquema de los procesamientos que considera el método desarrollado se muestran en la Fig. 4.1 y se detallan a continuación.

Etiquetado individual de parcelas

Por cada fascículo, se calcula la intersección con un mallado de la corteza cerebral. Con el fin de disminuir el tiempo de cálculo, se mejoró un algoritmo desarrollado previamente, donde el espacio del mallado primero es subdividido en cubos (Fig. 4.2) [60]. De la subdivisión del mallado se obtuvieron cubos de aproximadamente 8 mm. Cada uno de estos cubos contiene los triángulos del mallado localizados dentro de ellos. De esta manera se evita tener que calcular la intersección con triángulos de todo el mallado y se restringe sólo a un cubo y sus vecinos.

Como el orden de los puntos de cada fibra es desconocido, con el fin de que todos los extremos de un fascículo etiqueten siempre una misma región, estas son alineadas con los fascículos del atlas. De esta forma, las fibras de cada fascículo siempre comienzan en la circunvolución indicada por la

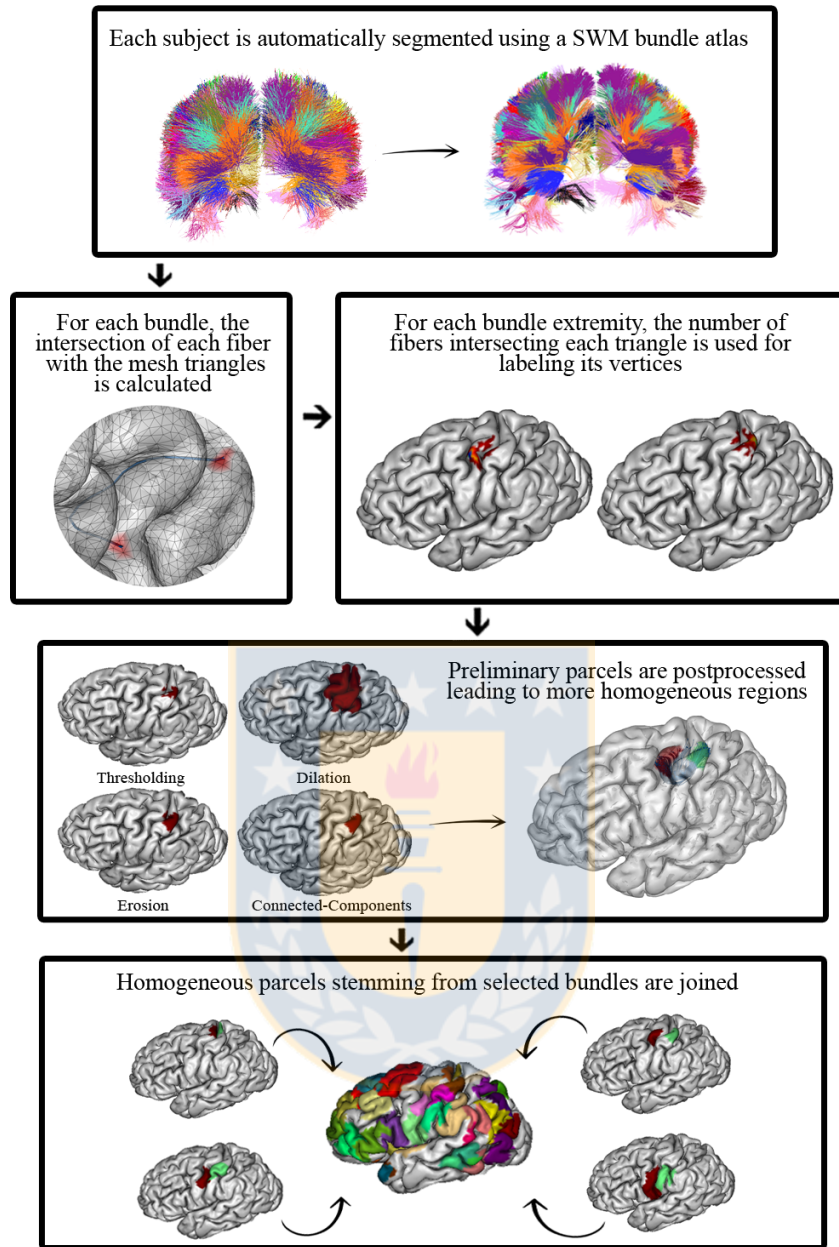


Fig. 4.1: Esquema de los procesamientos del método de parcelación cortical.

Esquema que muestra los pasos considerados en el método de parcelación cortical. El método toma como entrada los fascículos segmentados de un sujeto y el mallado de la corteza. Se obtiene como resultado una parcelación cortical homogénea de las principales regiones del cerebro. (Fuente: Elaboración propia)

primera abreviación en el nombre del fascículo. Luego, por cada fibra en el fascículo, se calcula la intersección de sus extremos con los triángulos del mallado. Esto se realiza utilizando las coordenadas de los puntos de la fibra y los cubos involucrados. Se consideran los triángulos del cubo que contiene el punto extremo de la fibra, y además los de los cubos vecinos ya que la intersección puede ocurrir fuera de los límites del cubo principal. La evaluación de la intersección se realiza mediante el algoritmo

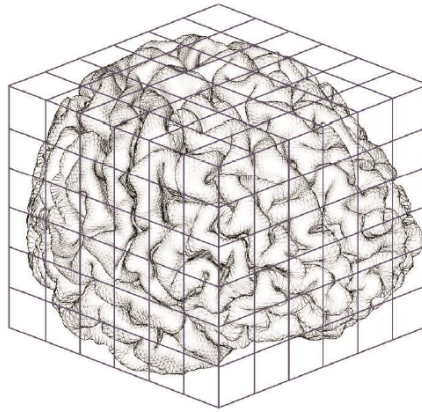


Fig. 4.2: Esquema de división del espacio del mallado en cubos.

El espacio del mallado es dividido en cubos de 8 mm aproximadamente. Cada uno de estos cubos contiene una porción de los triángulos del mallado, los cuales residen dentro de sus límites. (Imagen adaptada de [60]).

Intersección rayo-triángulo de Möller y Trumbore [61]. Este algoritmo utiliza el punto de origen del rayo y el vector que define su dirección, y los vértices del triángulo para evaluar si existe o no una intersección entre ambos (Fig. 4.3).

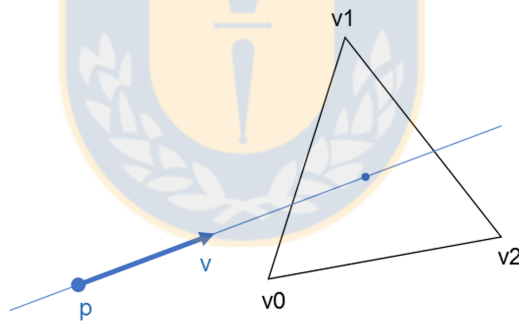


Fig. 4.3: Esquema de la intersección rayo-triángulo.

El algoritmo utiliza el punto de origen (p) y el vector que define la dirección del rayo (v) y los vértices del triángulo con el cual se evalúa la intersección (v_0 , v_1 y v_2). (Fuente: Elaboración propia)

Un punto en el triángulo puede ser definido como:

$$p(u, v) = (1 - u - v) * p_0 + u * p_1 + v * p_2 \quad (4.1)$$

Donde p_1 , p_2 y p_3 son los vértices del triángulo, con $u \geq 0$, $v \geq 0$ y $u + v \leq 1$. El vector de dirección de la recta que corresponde al extremo de la fibra, dada por el penúltimo y último punto, se

obtiene de la representación paramétrica de esta:

$$p(t) = p + t * d \quad (4.2)$$

Donde p es un punto en la recta y d es el vector que proporciona la dirección de ella. Luego, si existe un punto que pertenece tanto a la recta como al triángulo se tiene la ecuación:

$$p + t * d = (1 - u - v) * p_0 + u * p_1 + v * p_2 \quad (4.3)$$

Por lo tanto, si existen valores para t , u y v que satisfacen la ecuación 4.3 y que cumplen con las restricciones para u y v , la recta intersecta el triángulo.

En el etiquetado se consideran sólo aquellas fibras en que ambos extremos intersectan un triángulo del mallado. El etiquetado del mallado se realiza de manera independiente para cada extremo del fascículo, contando el número de fibras que intersectan cada triángulo, y etiquetando los vértices del mallado correspondientes.

Los extremos de los fascículos tienen a menudo una pequeña dispersión en cuanto la posición de las fibras respecto al mallado. Es por esto que las regiones obtenidas muchas veces presentan huecos o grupos de vértices aislados de la región principal. Con el fin de mejorar la homogeneidad de las parcelas obtenidas, se aplica una serie de post-procesamientos a cada región etiquetada. Primero, se aplica una umbralización, conservando sólo aquellos vértices con más de una fibra. Luego, mediante un cierre morfológico (dilatación seguida de erosión) se llenan los huecos presentes dentro de cada región. Finalmente, se calculan las componente conexas para así mantener sólo la más grande, eliminando grupos de vértices aislados.

En este punto la mayoría de los pares de parcelas, que corresponden a ambos extremos de un fascículo, son relativamente similares entre sujetos.

Construcción de la parcelación cortical

A partir de las parcelas individuales, obtenidas para todos los fascículos, se seleccionaron aquellas con una menor variabilidad y que cubren las principales regiones del cerebro. Estas parcelas se juntaron en una parcelación cortical única. En este paso se consideran primero aquellas regiones que

son comunes entre algunos fascículos, las cuales se fusionan en una sola. Luego, tomando las regiones fusionadas y el resto de las regiones seleccionadas, se agrega cada una a la parcelación final. En el caso de que dos regiones se superpongan, la etiqueta de la región cuyo tamaño es menor prevalece sobre la más grande.

4.2. Resultados de parcelación cortical

Como un estudio preliminar, el método fue aplicado al hemisferio izquierdo de 10 sujetos de la base de datos principal. Luego del análisis visual se seleccionaron 27 de los 50 fascículos presentes en el atlas. Principalmente, los fascículos que conectan las circunvoluciones pre y postcentral, las circunvoluciones frontal superior e inferior, frontal superior y media, la ínsula con regiones vecinas, conexiones dentro del lóbulo temporal y conexiones del lóbulo temporal con las circunvoluciones supramarginal y parietal.

La parcelación cortical obtenida para el hemisferio izquierdo está compuesta de 41 regiones. Una vez seleccionados los fascículos cuyas parcelas se incluirán en el resultado final, el proceso es totalmente automático. Estas parcelaciones se muestran en la Fig 4.4, las cuales cubren en su mayoría las circunvoluciones frontal superior e inferior y las circunvoluciones pre y postcentral, debido al tamaño de los fascículos que conectan estas regiones. Visualmente estas parcelas son estables entre los sujetos, aunque con una alta variabilidad inter-sujeto.

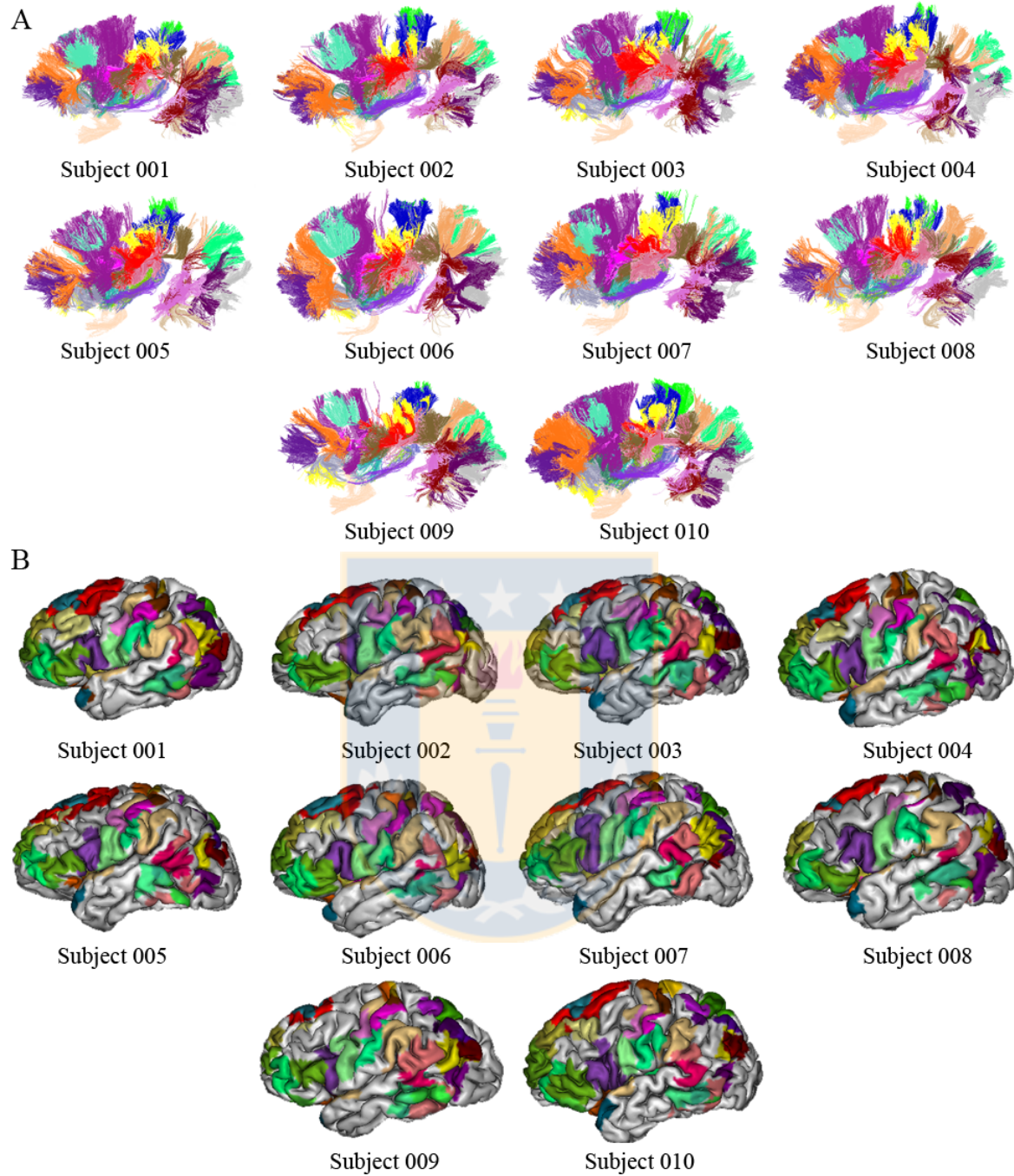


Fig. 4.4: Fascículos utilizados para el cálculo de una parcelación cortical y las parcelas obtenidas.

A: Fascículos seleccionados para el cálculo de las parcelas individuales; estos conectan las principales áreas cerebrales.

B: Parcelación obtenida de la unión de las regiones identificadas con cada fascículo seleccionado. (Fuente: Elaboración propia)

Capítulo 5. Discusión y Conclusión

En este capítulo se presentan las discusiones y conclusiones que respectan al trabajo descrito en este informe. Se considera todo el proceso realizado para la elaboración de un atlas multi-sujeto de SWM y el posterior uso de este en la segmentación automática de sujetos para la obtención de una parcelación cortical. También se presenta el trabajo futuro.

5.1. Discusión

A nuestro entender, este es el primer trabajo que implementa un enfoque híbrido para el estudio de fibras de asociación cortas de todo el cerebro en una gran población de sujetos, combinando información morfológica del cerebro y la forma de los fascículos. Para la generación del atlas, la parcelación cortical inicial permite una primera extracción automática de fibras conectando dos regiones, acotando así las fibras en estudio. Por su lado, los clustering intra- e inter-sujeto realizan un análisis de forma más profunda, permitiendo la identificación de fascículos compactos, con formas y posición similares entre los sujetos. Esto lleva a una descripción multi-sujeto de los fascículos, ya que estos están compuestos por los centroides de toda la población, y no conforman sólo una imagen probabilística de cada fascículo. Además, el atlas construido está basado en una gran cantidad de sujetos, tomando en cuenta la alta complejidad y variabilidad entre sujetos de las fibras de asociación cortas. Esta representación de la variabilidad entre sujetos en el espacio de las fibras, mediante un conjunto de centroides, es probablemente más eficiente que imágenes probabilísticas para la proyección del atlas en nuevos sujetos. De hecho, la segmentación de los fascículos en nuevos sujetos puede basarse en distancias para encontrar el sujeto más similar del atlas, en vez de ajustarlos a un sujeto promedio, aprovechando un paradigma de segmentación reciente y de mucho éxito [62].

Debido a la anatomía o a algunos fallos en la tractografía, puede que algunos fascículos no se encuentren descritos en el atlas [63]. De cualquier manera, sólo se mantuvieron aquellos fascículos reproducibles en la mayoría de los sujetos, con una variabilidad moderada o baja respecto a su forma y número de fibras. Con el método automático desarrollado se pudo encontrar un número no despreciable de fascículos descritos en la literatura, y un gran número de fascículos aún no descritos. Aunque la forma, descripción y posición pueden no tener la misma precisión que con el delineamiento manual

de ROIs.

En general, se encontraron más fascículos en las regiones frontal y parietal, los cuales son en la mayoría de los casos comunes a ambos hemisferios. Se detectó que la variabilidad en el tamaño de los fascículos depende del tamaño, posición y forma de las regiones conectadas. Como era de esperarse, se encontraron pequeños fascículos conectando regiones pequeñas. Sin embargo, al contrario de lo que se podría pensar, algunos fascículos grandes fueron encontrados conectando algunas regiones pequeñas con otras de mayor tamaño. Este puede estar inducido por la relación funcional entre estas regiones. Es poco probable encontrar conexiones estables entre regiones distantes, aunque en el paso de *extracción de subtractogramas* se encontraron algunas conexiones relativamente largas, estas fueron descartadas debido a su baja reproducibilidad. Un ejemplo es la ínsula, donde se encontró sólo una conexión estable con cada ROI vecino (conectando áreas cercanas), mientras que su conexión con la circunvolución SF fue descartada. No se sabe si otras conexiones largas no se encontraron debido a la variabilidad anatómica o artefactos de la tractografía.

De las conexiones más estables, se pueden destacar aquellas entre las circunvoluciones *Frontal Superior* con *Pars Opercularis* y con *Pars Triangularis*. En estas regiones se encuentra el área de Broca, siendo estos fascículos parte del *Frontal aslant tract* (FAT) (ver Fig. 3.15). Esta conexión ha sido también descrita en [8] y en [10], donde se enfatiza la relación entre la SMA y la función del lenguaje. Otro resultado a destacar son los fascículos conectando las circunvoluciones *Precentral* y *Postcentral*. Aunque estas conexiones presentan un gran número de fibras y una alta variabilidad, se pudieron identificar fascículos estables en ambos hemisferios. Fascículos similares han sido previamente descritos en trabajos anteriores [8, 9]. Otro resultado interesante son los fascículos conectando la ínsula con varias regiones vecinas, tales como las subdivisiones de la circunvolución frontal inferior (*Or*, *Tr* and *Or*) y las circunvoluciones pre- y post-central, ya descritas en [8]. Adicionalmente, se encontraron conexiones con otras regiones vecinas, como las circunvoluciones *Supramarginal* y *Temporal Superior*. Además de estos resultados, también se encontró una cantidad considerable de fibras conectando otras regiones del cerebro. Por ejemplo, conexiones entre regiones del lóbulo occipital las cuales han sido descritas en la literatura mediante disecciones port-mortem [64], conectando las circunvoluciones *Lingual* y *Cúneo*.

El atlas creado contiene una descripción detallada de una gran cantidad de fascículos de SWM,

reproducibles entre sujetos. Entre sus aplicaciones se puede mencionar su uso como plantilla para la segmentación de fascículos de SWM en nuevos sujetos, para estudios clínicos, donde se puedan analizar diferentes índices como valores de DW o datos funcionales. Otra aplicación es en neurocirugía, donde los fascículos segmentados sirven como apoyo a la neuronavegación para la resección de tumores.

En general, la mayoría de los atlas de WM existentes no incluyen información de las estructuras que conectan los fascículos que lo componen, por lo que no pueden ser utilizados para el análisis de conectividad utilizando un atlas [65]. Al ser segmentados los fascículos que componen el atlas en otros sujetos, estos pueden ser utilizados en métodos híbridos, incluyendo no sólo los extremos de cada fibra, sino que también sus trayectorias, para calcular parcelaciones corticales individuales, adaptadas a cada sujeto, donde la reproducibilidad de las conexiones está dada por las fibras segmentadas en cada sujeto utilizando el atlas.

En este trabajo, como un primer acercamiento, se implementó un método de parcelación cortical individual, tomando como base la información inter-sujeto dada por el atlas creado. Los resultados muestran una buena correspondencia entre los sujetos analizados, especialmente para aquellas regiones conectadas por fascículos más grandes. Estos resultados son preliminares, pero prometedores ya que sugieren que este tipo de acercamiento es una buena herramienta para el estudio de la conectividad cerebral. Pensamos que el uso de estas parcelaciones corticales más adaptadas a cada sujeto, facilitarían la obtención del cálculo de conectomas más representativos, lo que permitiría alcanzar resultados más significativos en los análisis estadísticos.

5.2. Conclusión

Para la obtención de parcelas mejor definidas en base a la conectividad es necesario contar con información dada por las fibras cerebrales. Esta información está incompleta, pues las fibras de SWM han sido poco estudiadas. En este trabajo se desarrolló un método que permite identificar fascículos de fibras de SWM, presentes en la mayoría de los sujetos de una población. La incorporación de información anatómica a la extracción de fibras, utilizando una parcelación inicial; y el clustering de fibras, tomando en cuenta su forma, permiten una mejor definición de fascículos de manera automática y para un gran número de sujetos. El principal resultado de este procesamiento es un atlas de fascículos

de SWM multi-sujeto, que contiene información detallada de la forma de los fascículos, dada por las coordenadas de los centroides de cada fascículo. Los fascículos que conforman el atlas son altamente reproducibles y estables, ya que fueron obtenidos reiteradamente luego de validaciones mediante la aplicación del método a distintas poblaciones y la segmentación automática de estos.

El uso de estos fascículos en la segmentación de nuevos sujetos permite utilizar los fascículos de cada sujeto en la generación de parcelas corticales individuales. El uso técnicas de intersección con triángulos y herramientas de procesamiento de imágenes permiten la identificación de parcelas homogéneas para los extremos de un determinado fascículo. La selección de fascículos que conectan regiones importantes del cerebro permite obtener una parcelación cortical única que identifica las principales regiones corticales conectadas por SWM.

5.3. Trabajo futuro

El trabajo futuro respecta principalmente a mejorar el método de parcelación cortical desarrollado. Se deberá realizar un análisis más profundo respecto a la variabilidad de las parcelas entre los sujetos, con el fin de incorporar los resultados de más fascículos. Así también se deberá analizar la intersección de regiones más grandes.

Como el trabajo desarrollado corresponde a un primer acercamiento, sólo considera fibras de SWM, pero con el fin de obtener un conectoma más completo se incorporarán al análisis fibras de materia blanca profunda. Adicionalmente, se incluirá una mayor cantidad de sujetos al análisis.

Bibliografía

- [1] G. C. Ribas, “The cerebral sulci and gyri,” *Neurosurgical focus*, vol. 28, no. 2, pp. E2, 2010.
- [2] P. J. Basser, J. Mattiello, and D. Le Bihan, “Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo,” *J Magn Reson B*, vol. 103, no. 3, pp. 247–254, Mar. 1994.
- [3] D. Le Bihan, J-F. Mangin, C. Poupon, C. A. Clark, S. Pappata, N. Molko, and H. Chabriat, “Diffusion tensor imaging: concepts and applications,” *J Magn Reson Imaging*, vol. 13, no. 4, pp. 534–546, 2001.
- [4] S. Mori and P. CM. Van Zijl, “Fiber tracking: principles and strategies-a technical review,” *NMR in Biomedicine*, vol. 15, no. 7-8, pp. 468–480, 2002.
- [5] S. Wakana, H. Jiang, L. M. Nagae-Poetscher, P. CM. Van Zijl, and S. Mori, “Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy 1,” *Radiology*, vol. 230, no. 1, pp. 77–87, 2004.
- [6] P. Guevara, D. Duclap, C. Poupon, L. Marrakchi-Kacem, P. Fillard, D. Le Bihan, M. Leboyer, J. Houenou, and J-F. Mangin, “Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas,” *Neuroimage*, vol. 61, no. 4, pp. 1083–1099, 2012.
- [7] E. Pardo, P. Guevara, D. Duclap, J. Houenou, A. Lebois, B. Schmitt, D. Le Bihan, J-F. Mangin, and 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*. 2013, pp. 77–80, IEEE.
- [8] M. Catani, F. Dell’Acqua, F. Vergani, F. Malik, H. Hodge, P. Roy, R. Valabregue, and M. Thiebaut de Schotten, “Short frontal lobe connections of the human brain,” *Cortex*, vol. 48, no. 2, pp. 273–291, 2012.
- [9] E. Magro, T. Moreau, R. Seizeur, B. Gibaud, and X. Morandi, “Characterization of short white matter fiber bundles in the central area from diffusion tensor MRI,” *Neuroradiology*, vol. 54, no. 11, pp. 1275–1285, 2012.
- [10] F. Vergani, L. Lacerda, J. Martino, J. Attems, C. Morris, P. Mitchell, M. Thiebaut de Schotten, and F. Dell’Acqua, “White matter connections of the supplementary motor area in humans,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, pp. jnnp-2013-307492, Apr. 2014.
- [11] O. Sporns, “The human connectome: origins and challenges,” *Neuroimage*, vol. 80, pp. 53–61, 2013.
- [12] P. Guevara, *Inference of a human brain fiber bundle atlas from high angular resolution diffusion imaging*, Ph.D. thesis, University of Paris-Sud 11, France, 2011.
- [13] Henry Gray, *Anatomy of the human body*, Lea & Febiger, 1918.
- [14] 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, and others, “An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest,” *Neuroimage*, vol. 31, no. 3, pp. 968–980, 2006.
- [15] S. B Eickhoff, B. Thirion, G. Varoquaux, and D. Bzdok, “Connectivity-based parcellation: Critique and implications,” *Human brain mapping*, vol. 36, no. 12, pp. 4771–4792, 2015.
- [16] M. A. Brown and R. C. Semelka, *MRI: basic principles and applications*, John Wiley & Sons, 2011.
- [17] P. G. P. Nucifora, R. Verma, S.-K. Lee, and E. R. Melhem, “Diffusion-tensor MR imaging and tractography: Exploring brain microstructure and connectivity,” *Radiology*, vol. 245, no. 2, pp. 367–384, Nov. 2007.
- [18] H. Johansen-Berg and T. E. J. Behrens, *Diffusion MRI: From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*, Academic Press, Apr. 2009.
- [19] P. Mukherjee, J. I. Berman, S. W. Chung, C. P. Hess, and R. G. Henry, “Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings,” *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 29, no. 4, pp. 632–641, Apr. 2008.
- [20] P. J. Basser, “Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images,” *NMR in Biomedicine*, vol. 8, no. 7, pp. 333–344, 1995.
- [21] E. Özarslan and T. H. Mareci, “Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging,” *Magn. Reson. Med*, pp. 955–965, 2003.
- [22] D. S. Tuch, T. G. Reese, M. R. Wiegell, N. Makris, J. W. Belliveau, and V. J. Wedeen, “High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 48, no. 4, pp. 577–582, Oct. 2002.
- [23] David S. Tuch, “Q-ball imaging,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 52, no. 6, pp. 1358–1372, Dec. 2004.
- [24] M. Descoteaux, R. Deriche, T. R. Knösche, and A. Anwander, “Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions,” *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 28, no. 2, pp. 269–286, 2009.

- [25] L. J. O'Donnell, A. J. Golby, and C-F. Westin, "Fiber clustering versus the parcellation-based connectome," *NeuroImage*, vol. 80, pp. 283–289, 2013.
- [26] Y. Zhang, J. Zhang, K. Oishi, A. V. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, P. Rosa-Neto, G. B. Pike, A. Evans, and others, "Atlas-guided tract reconstruction for automated and comprehensive examination of the white matter anatomy," *Neuroimage*, vol. 52, no. 4, pp. 1289–1301, 2010.
- [27] K. Oishi, A. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, J. Zhang, J. T. Hsu, M. I. Miller, P. van Zijl, M. Albert, and others, "Atlas-based whole brain white matter analysis using large deformation diffeomorphic metric mapping: application to normal elderly and alzheimer's disease participants," *Neuroimage*, vol. 46, no. 2, pp. 486–499, 2009.
- [28] K. Oishi, K. Zilles, K. Amunts, A. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, K. Hua, R. Woods, A. W. Toga, and others, "Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter," *Neuroimage*, vol. 43, no. 3, pp. 447–457, 2008.
- [29] P. Guevara, D. Duclap, C. Poupon, L. Marrakchi-Kacem, J. Houenou, M. Leboyer, and J-F. Mangin, "Segmentation of short association bundles in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas," in *Progress in Pattern Recognition, Image Analysis, Computer Vision, and Applications*, César San Martín and Sang-Woon Kim, Eds., number 7042 in Lecture Notes in Computer Science, pp. 701–708. Springer Berlin Heidelberg, Jan. 2011.
- [30] A. Chekir, M. Descoteaux, E. Garyfallidis, M-A. Côté, and F. O. Boumghar, "A hybrid approach for optimal automatic segmentation of white matter tracts in hardi," in *Biomedical Engineering and Sciences (IECBES), 2014 IEEE Conference on*. IEEE, 2014, pp. 177–180.
- [31] E. Garyfallidis, M. Brett, M. M. Correia, G. B. Williams, and I. Nimmo-Smith, "Quickbundles, a method for tractography simplification," *Frontiers in neuroscience*, vol. 6, 2012.
- [32] H. Li, Z. Xue, L. Guo, T. Liu, J. Hunter, and S. TC. Wong, "A hybrid approach to automatic clustering of white matter fibers," *NeuroImage*, vol. 49, no. 2, pp. 1249–1258, 2010.
- [33] E. Magro, T. Moreau, R. Seizeur, I. Zemmoura, B. Gibaud, and X. Morandi, "Connectivity within the primary motor cortex: a DTI tractography study," *Surg Radiol Anat*, vol. 36, no. 2, pp. 125–135, Mar. 2014.
- [34] T. Zhang, H. Chen, L. Guo, K. Li, L. Li, S. Zhang, D. Shen, X. Hu, and T. Liu, "Characterization of u-shape streamline fibers: Methods and applications," *Medical Image Analysis*, vol. 18, no. 5, pp. 795–807, 2014.
- [35] A. Zhang, A. Leow, O. Ajilore, M. Lamar, S. Yang, J. Joseph, J. Medina, L. Zhan, and A. Kumar, "Quantitative tract-specific measures of uncinate and cingulum in major depression using diffusion tensor imaging," *Neuropsychopharmacology*, vol. 37, no. 4, pp. 959–967, 2012.
- [36] T. J. Whitford, S. W. Lee, J. S. Oh, R. de Luis-Garcia, P. Savadjiev, J. L. Alvarado, C-F. Westin, M. Niznikiewicz, P. G. Nestor, R. W. McCarley, et al., "Localized abnormalities in the cingulum bundle in patients with schizophrenia: a diffusion tensor tractography study," *NeuroImage: Clinical*, vol. 5, pp. 93–99, 2014.
- [37] S. Sarrazin, C. Poupon, J. Linke, M. Wessa, M. Phillips, M. Delavest, A. Versace, J. Almeida, P. Guevara, D. Duclap, et al., "A multicenter tractography study of deep white matter tracts in bipolar i disorder: psychotic features and interhemispheric disconnectivity," *JAMA psychiatry*, vol. 71, no. 4, pp. 388–396, 2014.
- [38] A. Niida, R. Niida, K. Kuniyoshi, M. Motomura, and 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*, vol. 6, pp. 189, 2013.
- [39] S. J. Forkel, M. Thiebaut de Schotten, F. Dell'Acqua, L. Kalra, D. GM. Murphy, S. CR. Williams, and M. Catani, "Anatomical predictors of aphasia recovery: a tractography study of bilateral perisylvian language networks," *Brain*, vol. 137, no. 7, pp. 2027–2039, 2014.
- [40] S. Ohue, S. Kohno, A. Inoue, D. Yamashita, S. Matsumoto, S. Suehiro, Y. Kumon, K. Kikuchi, and 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*, vol. 38, no. 2, pp. 293–307, 2015.
- [41] M. Lazar, "Mapping brain anatomical connectivity using white matter tractography," *NMR in Biomedicine*, vol. 23, no. 7, pp. 821–835, 2010.
- [42] M. A de Reus and M. P. Van den Heuvel, "The parcellation-based connectome: limitations and extensions," *Neuroimage*, vol. 80, pp. 397–404, 2013.
- [43] L. L. Cloutman and M. A. Lambon Ralph, "Connectivity-based structural and functional parcellation of the human cortex using diffusion imaging and tractography," *Front Neuroanat*, vol. 6, pp. 34, 2012.
- [44] S. Lefranc, P. Roca, M. Perrot, C. Poupon, D. Le Bihan, J-F. Mangin, and D. Rivière, "Groupwise connectivity-based parcellation of the whole human cortical surface using watershed-driven dimension reduction," *Medical Image Analysis*, vol. 30, pp. 11–29, 2016.

- [45] S. Parisot, S. Arslan, J. Passerat-Palmbach, W. M. Wells III, and D. Rueckert, "Tractography-driven groupwise multi-scale parcellation of the cortex," in *Information Processing in Medical Imaging*. Springer, 2015, pp. 600–612.
- [46] P. Roca, D. Rivière, P. Guevara, C. Poupon, and J-F. Mangin, "Tractography-based parcellation of the cortex using a spatially-informed dimension reduction of the connectivity matrix," in *Medical image computing and computer-assisted intervention—MICCAI 2009*, pp. 935–942. Springer, 2009.
- [47] P. Roca, A. Tucholka, D. Rivière, P. Guevara, C. Poupon, and J-F. Mangin, "Inter-subject connectivity-based parcellation of a patch of cerebral cortex," in *Medical image computing and computer-assisted intervention—MICCAI 2010*, pp. 347–354. Springer, 2010.
- [48] C. Wang, B. Yoldemir, and R. Abugharbieh, "Multimodal cortical parcellation based on anatomical and functional brain connectivity," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2015*, pp. 21–28. Springer, 2015.
- [49] V. Tomassini, S. Jbabdi, J. C. Klein, T. EJ. Behrens, C. Pozzilli, P. M. Matthews, M. FS. Rushworth, and H. Johansen-Berg, "Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations," *The Journal of neuroscience*, vol. 27, no. 38, pp. 10259–10269, 2007.
- [50] B. Schmitt, A. Lebois, D. Duclap, P. Guevara, F. Poupon, D. Rivière, Y. Cointepas, D. Le Bihan, J-F. Mangin, and C. Poupon, "Connect/archi: an open database to infer atlases of the human brain connectivity," in *ESMRMB*, 2012.
- [51] D. Duclap, A. Lebois, B. Schmitt, O. Riff, P. Guevara, L. Marrakchi-Kacem, V. Brion, F. Poupon, J-F. Mangin, and C. Poupon, "Connectomist-2.0: a novel diffusion analysis toolbox for "BrainVISA"," in *ESMRMB*, 2012.
- [52] M. Descoteaux, E. Angelino, S. Fitzgibbons, and R. Deriche, "Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging," *Magn Reson Med*, vol. 58, no. 3, pp. 497–510, 2007.
- [53] P. Guevara, D. Duclap, L. Marrakchi-Kacem, D. Rivière, Y. Cointepas, C. Poupon, and J-F. Mangin, "Accurate tractography propagation mask using T1-weighted data rather than FA," in *ISMRM*, 2011, p. 2018.
- [54] M. Perrin, C. Poupon, Y. Cointepas, B. Rieul, N. Golestani, C. Pallier, D. Rivière, A. Constantinesco, D. Le Bihan, and J-F. Mangin, "Fiber tracking in q-ball fields using regularized particle trajectories," in *IPMI*. 2005, pp. 52–63, Springer.
- [55] P. Guevara, C. Poupon, D. Rivière, Y. Cointepas, M. Descoteaux, B. Thirion, and J-F. Mangin, "Robust clustering of massive tractography datasets," *Neuroimage*, vol. 54, no. 3, pp. 1975–1993, 2011.
- [56] B. Fischl, "FreeSurfer," *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 774–781, 2012.
- [57] A. Klein and J. Tourville, "101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol," *Front. Neurosci.*, vol. 6, pp. 171, 2012.
- [58] M. Guevara, "Algoritmo de segmentación automática de las fibras cerebrales cortas de la región fronto-parietal y la ínsula," Undergraduate thesis, Universidad de Concepción, Chile, 2015.
- [59] N. Labra, M. Figueroa, P. Guevara, D. Duclap, J. Houenou, C. Poupon, and J-F. Mangin, "Interactive segmentation of white-matter fibers using a multi-subject atlas," in *IEEE EMBC*, 2014, pp. 2376–2379.
- [60] P. Silva, "Parcelación de la corteza cerebral basado en la conectividad anatómica," Undergraduate thesis, Universidad de Concepción, Chile, 2014.
- [61] Tomas Möller and Ben Trumbore, "Fast, minimum storage ray/triangle intersection," in *ACM SIGGRAPH 2005 Courses*. ACM, 2005, p. 7.
- [62] J. E. Iglesias and M. R. Sabuncu, "Multi-atlas segmentation of biomedical images: A survey," *Medical Image Analysis*, vol. 24, no. 1, pp. 205–219, 2015.
- [63] L. J. O'Donnell and O. Pasternak, "Does diffusion MRI tell us anything about the white matter? an overview of methods and pitfalls," *Schizophrenia Research*, vol. 161, no. 1, pp. 133–141, 2015.
- [64] F. Vergani, S. Mahmood, C. M Morris, P. Mitchell, and S. J. Forkel, "Intralobar fibres of the occipital lobe: a post mortem dissection study," *Cortex*, vol. 56, pp. 145–156, 2014.
- [65] Q. Wang, R. Chen, J. JaJa, Y. Jin, L. E. Hong, and E. H. Herskovits, "Connectivity-based brain parcellation," *Neuroinformatics*, vol. 14, no. 1, pp. 83–97, 2016.

Apéndice A. Imágenes de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79

En las siguientes imágenes se presentan los fascículos de fibras que se obtienen de la aplicación del método para la creación de un atlas multi-sujeto de fascículos de SWM. Estos fascículos corresponden a aquellos altamente reproducibles, los cuales componen el atlas LNAO-SWM79.

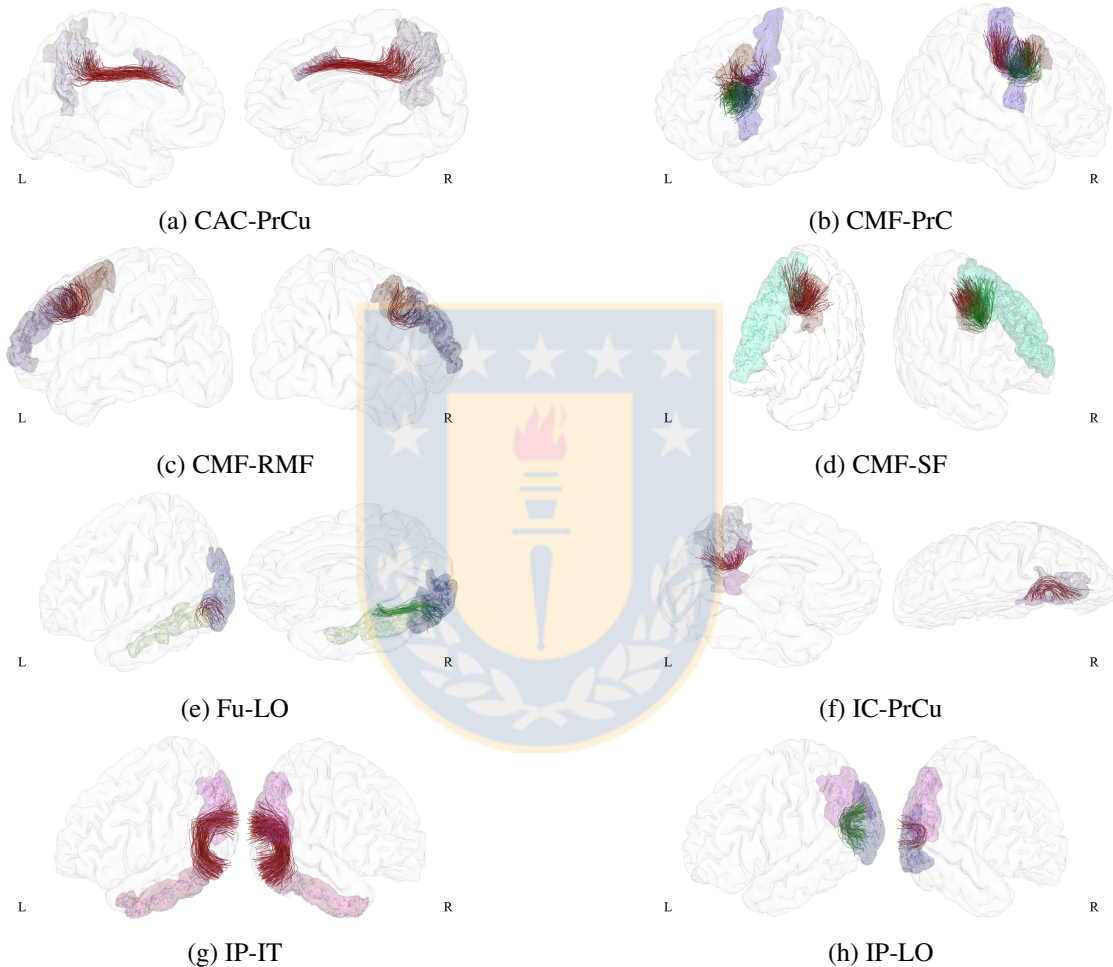


Fig. A.1: Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79 (1). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)

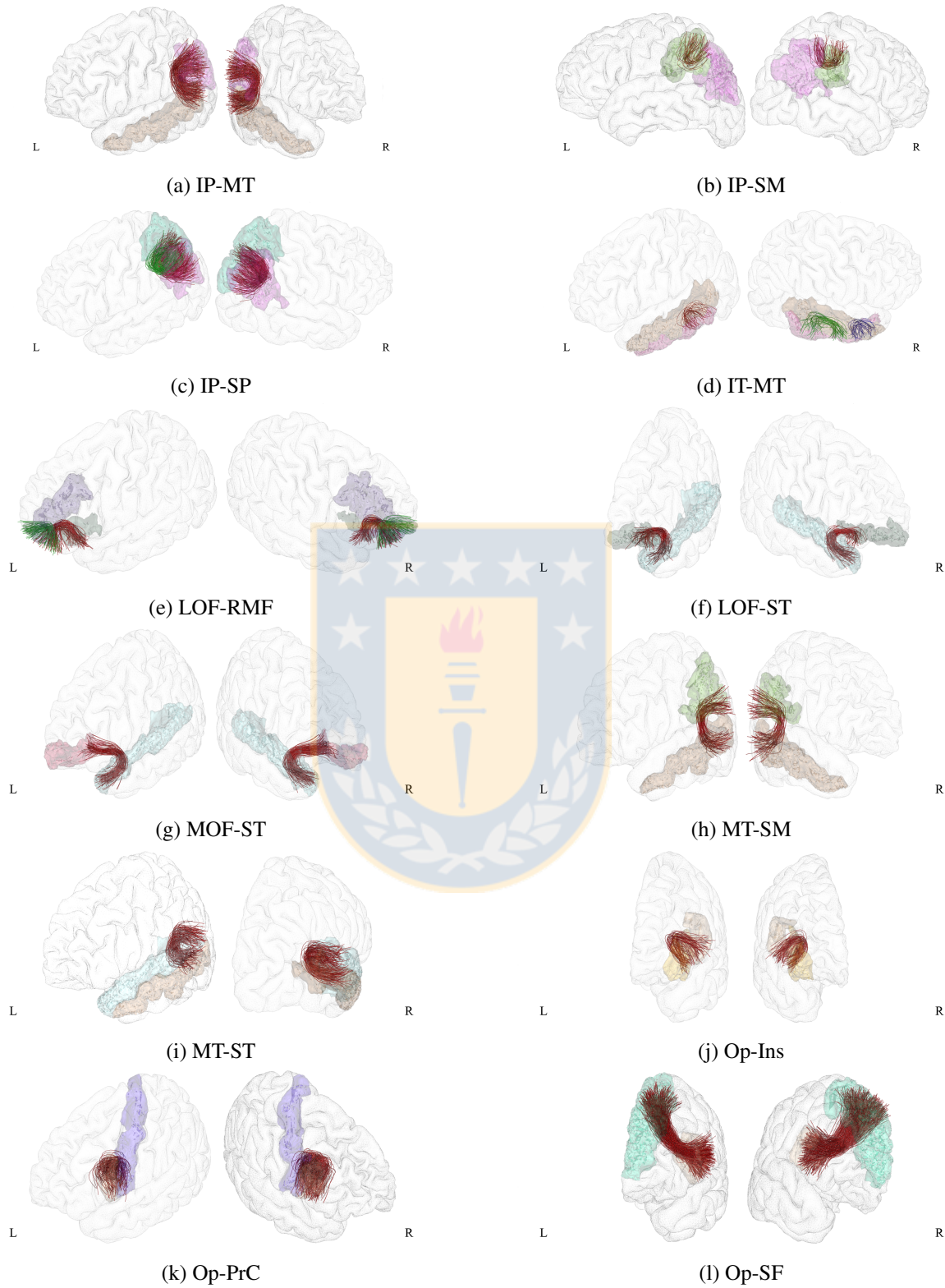


Fig. A.2: Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79 (2). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)

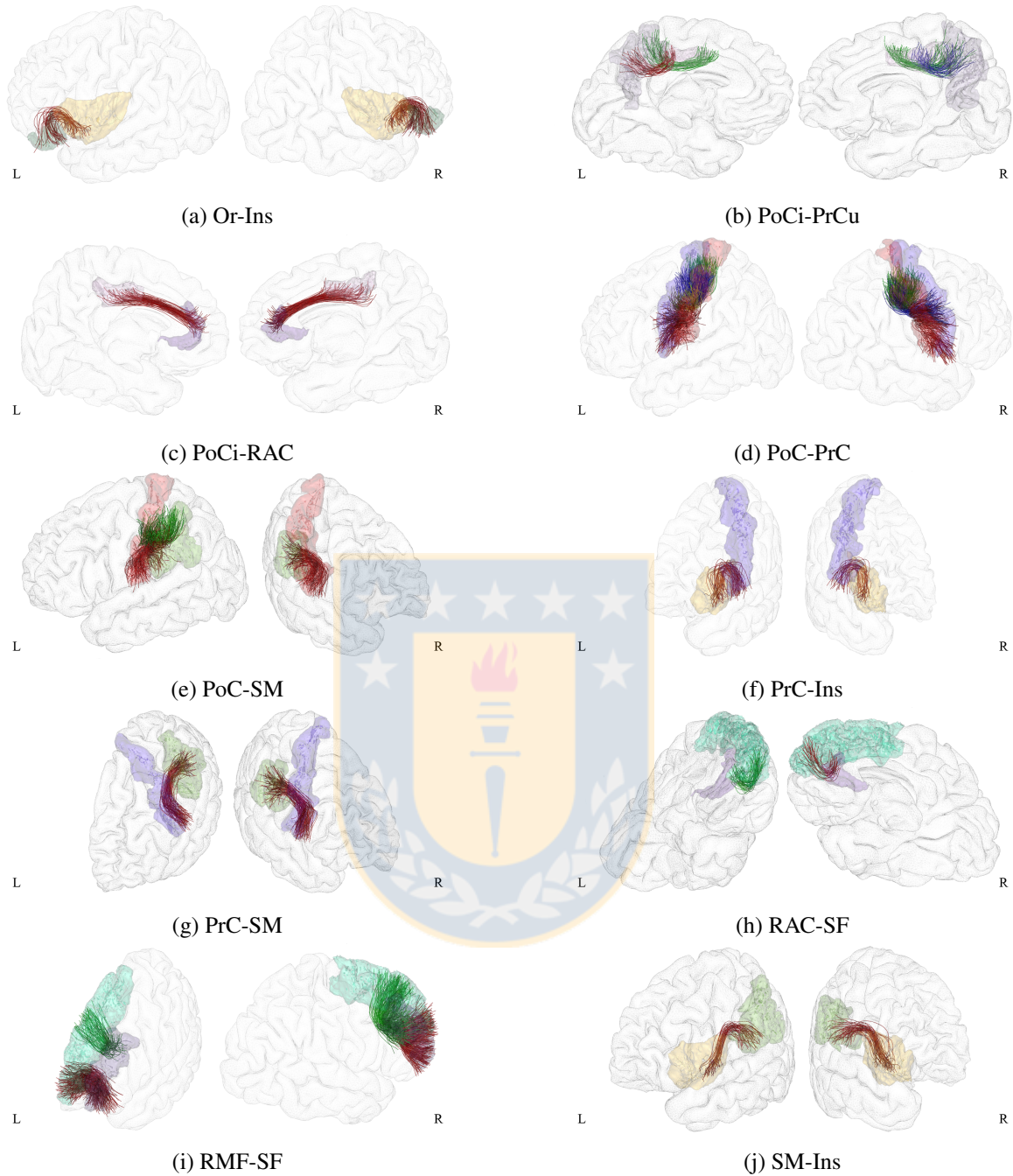


Fig. A.3: Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79 (3). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)

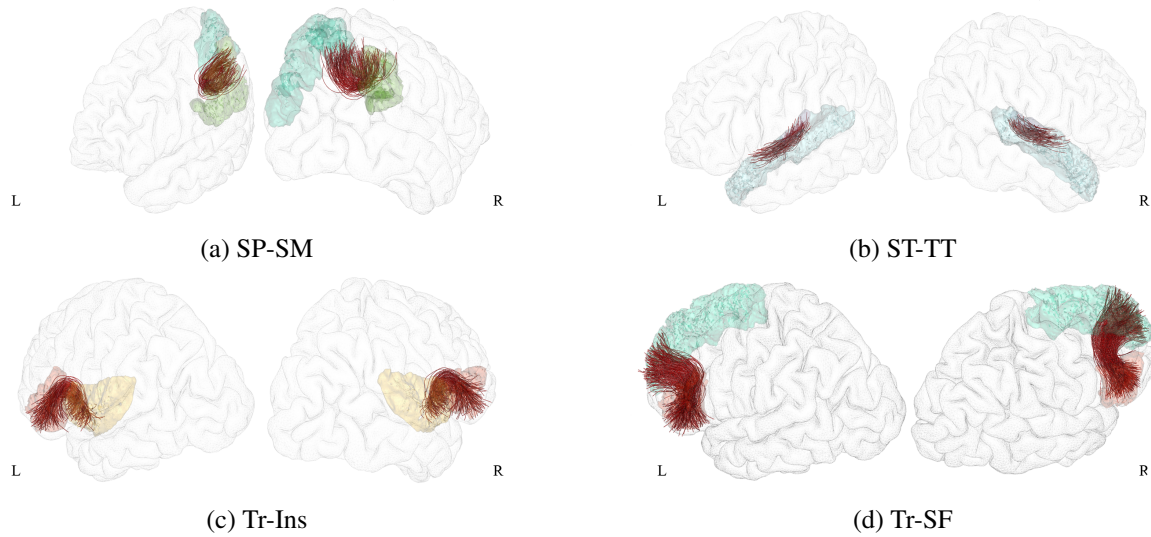


Fig. A.4: Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79 (4). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)

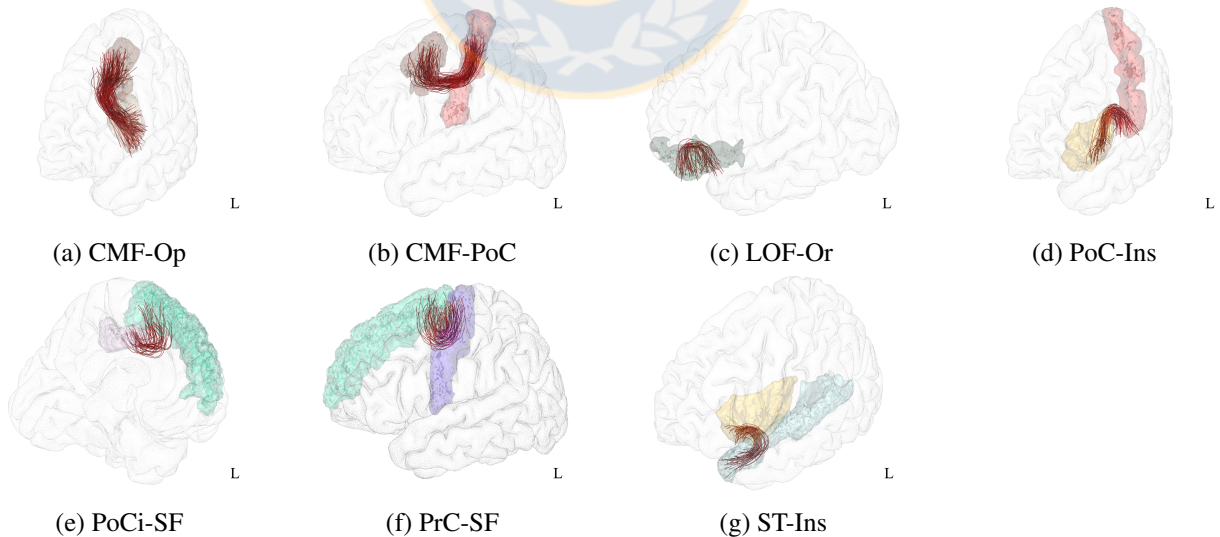


Fig. A.5: Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79. Se muestran los fascículos presentes sólo en el hemisferio izquierdo (L). (Fuente: Elaboración propia)

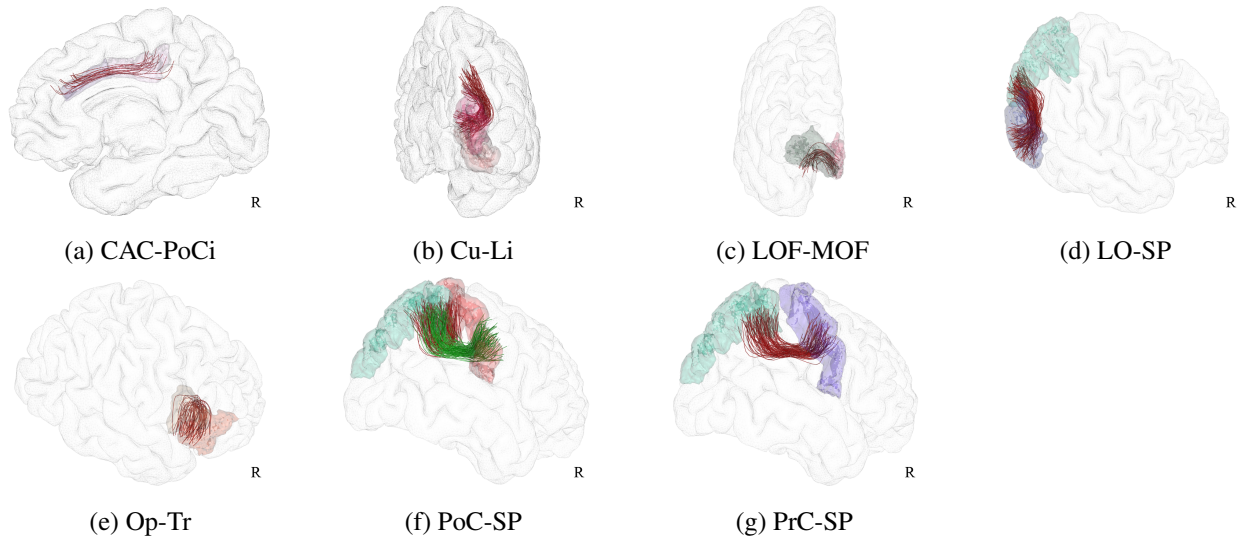


Fig. A.6: Imágenes detalladas de los fascículos de SWM que componen el atlas LNAO-SWM79 (1). Se muestran los fascículos presentes sólo en el hemisferio derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)



Apéndice B. Imágenes de los fascículos de SWM segmentados automáticamente para un sujeto utilizando el atlas

En las siguientes imágenes se presentan los fascículos de fibras que se obtienen de la segmentación automática de los fascículos del atlas LNAO-SWM79. Para cada fascículo se muestran los resultados de un sólo sujeto.

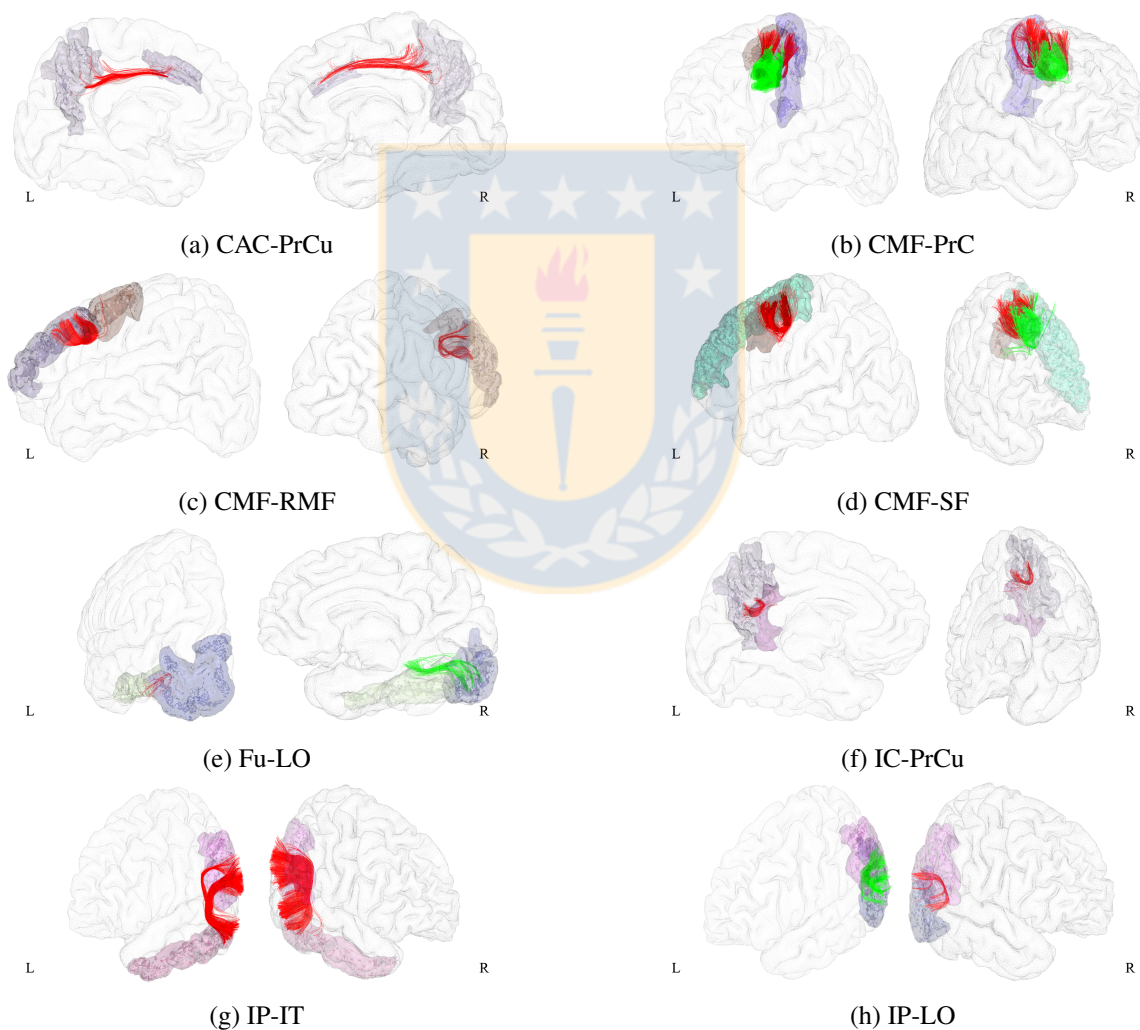


Fig. B.1: Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79 (1). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)

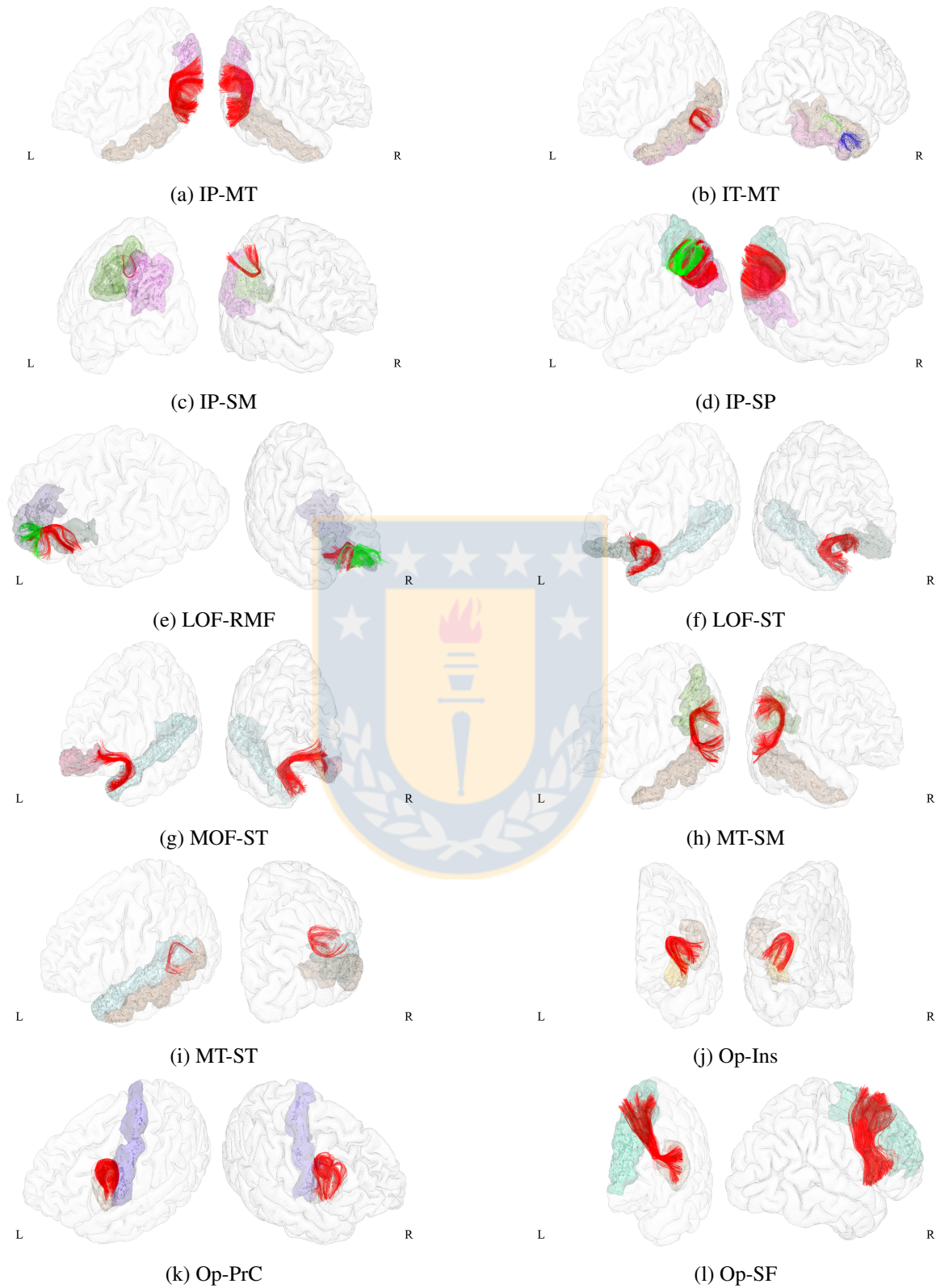


Fig. B.2: Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79 (2). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)

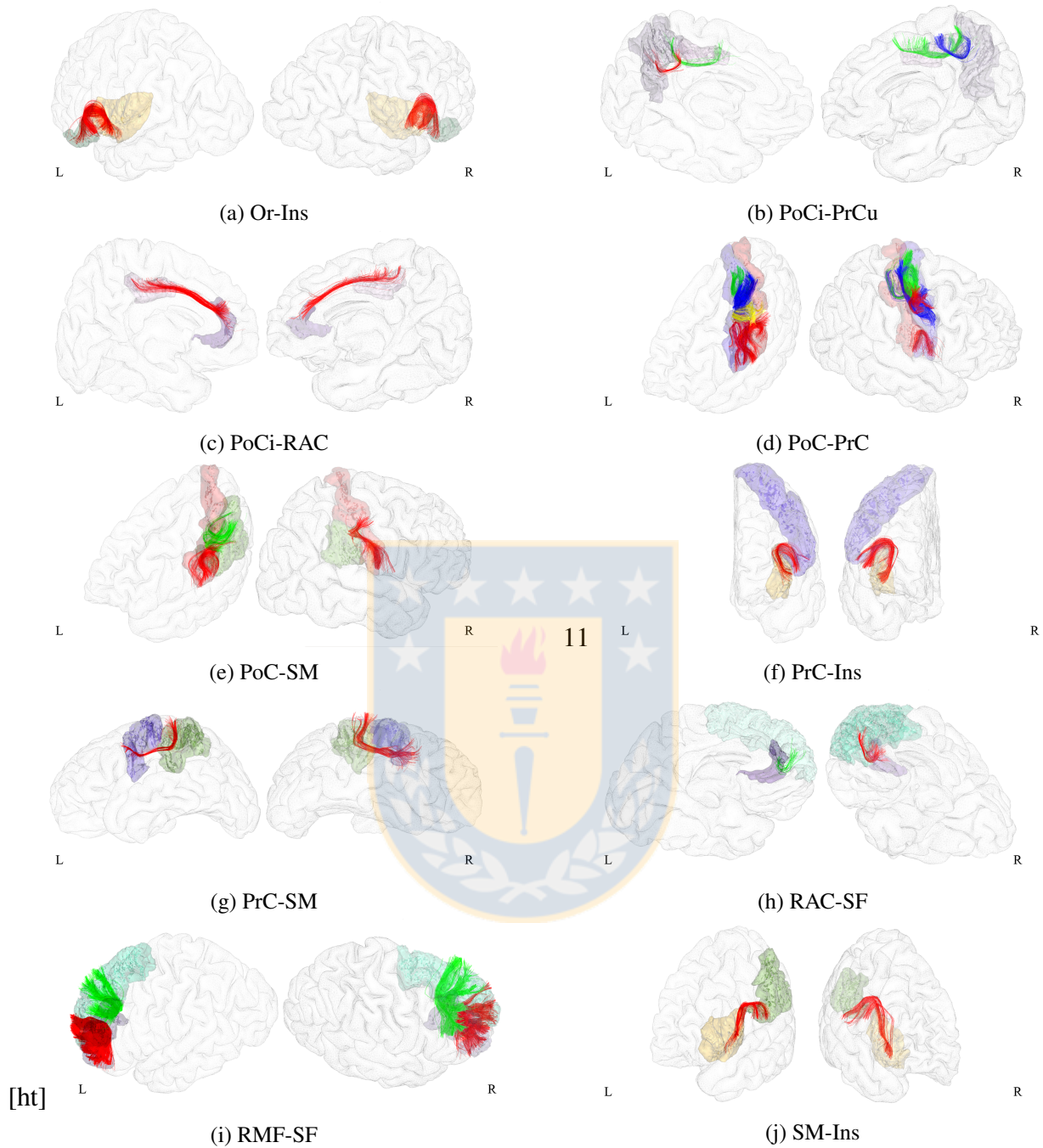


Fig. B.3: Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79 (3). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)

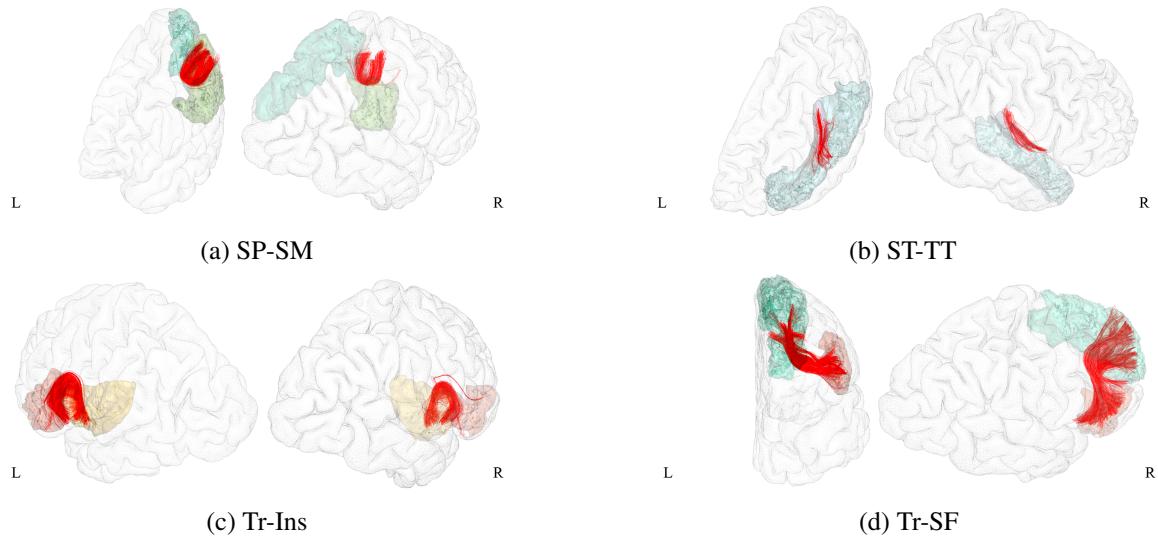


Fig. B.4: Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79 (4). Se muestran los fascículos conectando dos regiones tanto para el hemisferio izquierdo (L) como para el derecho (R). (Fuente: Elaboración propia)

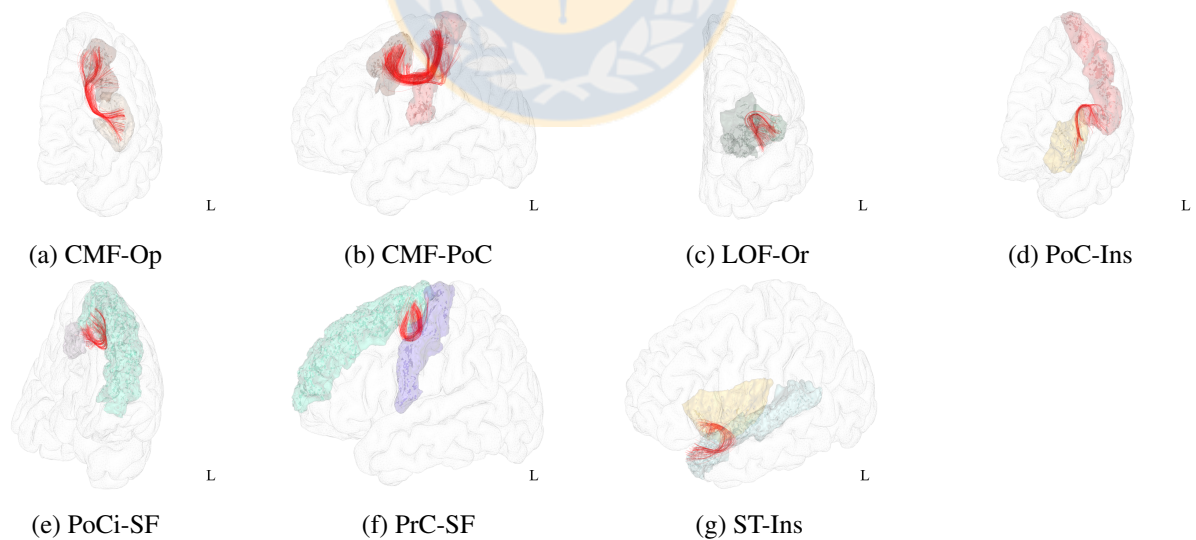


Fig. B.5: Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79. Se muestran los fascículos conectando dos regiones presentes sólo en el hemisferio izquierdo (L). (Fuente: Elaboración propia)

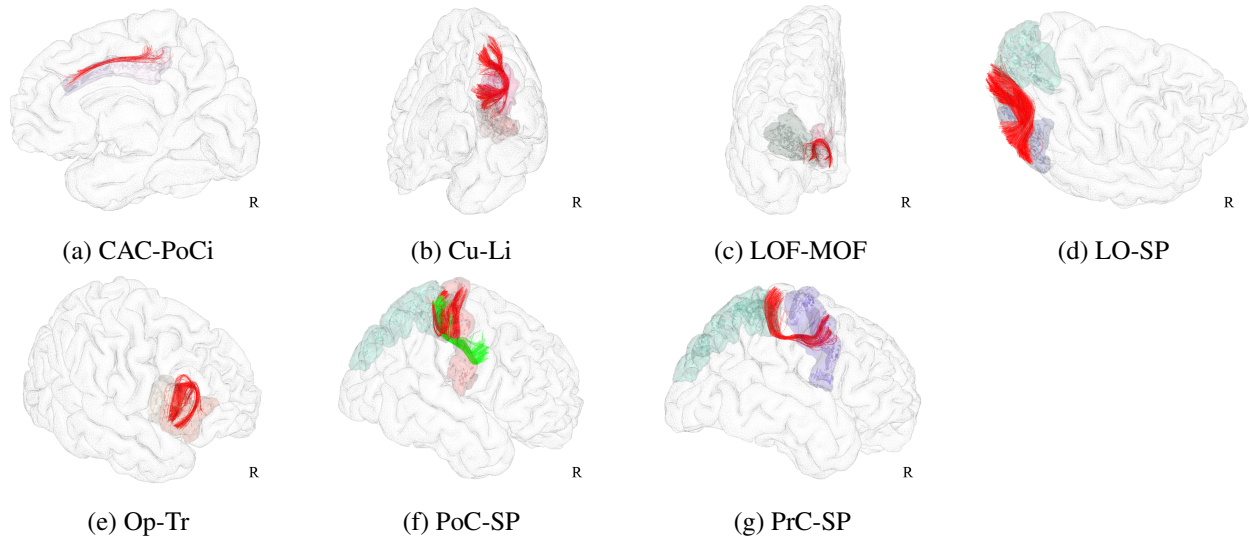


Fig. B.6: Detalle de los fascículos segmentados para un sujeto, utilizando el atlas LNAO-SWM79. Se muestran los fascículos conectando dos regiones presentes sólo en el hemisferio derecho (R).
(Fuente: Elaboración propia)



Apéndice C. Publicaciones del autor derivadas de este trabajo

Papers de conferencias

M. Guevara, C. Román, P. Silva, D. Rivière, C. Poupon, J-F. Mangin y P. Guevara. *Cortex surface parcellation based on short association white matter bundles*. En Organization for Human Brain Mapping (OHBM) annual meeting. Vancouver, Canadá, junio 2017.

M. Guevara, C. Román, J. Houenou, D. Duclap, C. Poupon, J-F. Mangin y P. Guevara. *Creation of a whole brain short association bundle atlas using a hybrid approach*. En 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Orlando, Florida, Estados Unidos, agosto 2016.

M. Guevara, D. Seguel, C. Román, D. Duclap, A. Lebois, D. Le Bihan, J-F. Mangin y P. Guevara. *Automatic segmentation of short association bundles using a new multi-subject atlas of the left hemisphere fronto-parietal brain connections*. En 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Milán, Italia, agosto 2015.

M. Guevara, P. Guevara, D. Seguel, C. Román, D. Duclap, A. Lebois, J-F. Mangin y C. Poupon. *Automatic segmentation of short association fibers using an atlas of the fronto-parietal and insula brain connections*. En 1st Latin American Brain Mapping Network (LABMAN). Sao Paulo, Brasil, marzo 2015.

Colaboraciones

C. Román, M. Guevara, D. Duclap, A. Lebois, C. Poupon y J-F. Mangin. y P. Guevara *Short association bundle atlas based on inter-subject clustering from HARDI data*. En 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Orlando, Florida, Estados Unidos, agosto 2016.

C. Román, P. Guevara, M. Guevara, D. Duclap, A. Lebois, C. Poupon y J-F. Mangin. *Automatic clustering of short association white matter fibers from HARDI tractography datasets*. En International

Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). Brooklyn, Estados Unidos, abril de 2015.

D. Seguel, P. Guevara, M. Guevara, D. Duclap, A. Lebois, D. Le Bihan, Jean-François Mangin, y C. Poupon. *Automatic segmentation of the short association bundles of the fronto-parietal brain region*. En International Students Conference (ISCC) 2014. Concepción, Chile, noviembre 2014.

D. Seguel, P. Guevara, M. Guevara, D. Duclap, A. Lebois, D. Le Bihan, J-F. Mangin, y C. 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.

Paper de Journal

M. Guevara, C. Román, J. Houenou, D. Duclap, C. Poupon, J-F. Mangin y P Guevara. *Reproducibility of superficial white matter tracts using diffusion-weighted imaging tractography*, NeuroImage, vol. 147, pp. 703-725, 2017. (DOI: [10.1016/j.neuroimage.2016.11.066](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.066))

