



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



**ESTUDIO DE MATERIA BLANCA SUPERFICIAL EN BASE DE DATOS  
“PROYECTO CONECTOMA HUMANO PARA PSICOSIS TEMPRANA”**

POR

**Paola Lorena Frías Leiva**

Informe Final Memoria de Título presentada a la Facultad de Ingeniería de la Universidad de  
Concepción para optar al grado académico de Ingeniera Civil Biomédica

Profesoras Guía  
Pamela Guevara  
Cecilia Hernández

Comisión  
Jaime Pinto

23 de Agosto  
Concepción  
(Chile)

© 2024 Paola Lorena Frías Leiva

© 2024 Paola Lorena Frías Leiva

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

## Agradecimientos

Nada de esto hubiese sido posible sin mis padres, todo lo que soy y he logrado refleja en sus enseñanzas y sacrificios. A mi papá, que con su paciencia infinita, apoyo incondicional y un conocimiento como nadie más, me ha apoyado e impulsado a lo largo de mi vida y años académicos. A mi mamá, con su preocupación y amor siempre dispuesta a escucharme y aconsejarme, gracias por sostenerme siempre y permitir darme cuenta que los problemas no son tan grandes como parecen.

A mi hermana, cuya presencia ha sido un pilar fundamental a lo largo de mi vida. Por su constante apoyo, motivación, confianza en mis capacidades y entenderme como nadie sin la necesidad de palabras.

A mis mejores amigas de la vida, gracias por las risas, recuerdos y apoyo inigualable a lo largo de todos estos años. Gran parte de quién soy se los debo a ustedes.

A mis amigos que me deja la universidad, gracias por todos los momentos vividos junto a ustedes y su ayuda todos estos años. Especialmente a Catalina y Daniela, sin ustedes este logro no sería el mismo; gracias por su motivación, paciencia, consejos y momentos de distracción que hicieron todo esto posible.

Agradecimientos al Proyecto FONDECYT Regular 1221665, "A method for multiscale parcellation of the cortex based on structural connectivity with application to functional variability and alteration in different clinical conditions".

Y finalmente, agradecer a la profesora Pamela Guevara y a los miembros del Laboratorio de Análisis de Imágenes Médicas de la Universidad de Concepción por brindarme las herramientas y conocimientos necesarios para seguir creciendo académicamente en cada paso de esta memoria.

## Resumen

En las últimas décadas, investigaciones se han centrado en comprender las bases de la psicosis y sus posibles causas, donde se incluyen factores genéticos, anomalías cerebrales y factores ambientales. Un enfoque importante de investigación se centra en las fibras cortas de la materia blanca superficial, ya que estas conexiones locales pueden desempeñar un papel clave en la aparición de algunos síntomas psicóticos.

A través del procesamiento de imágenes de Resonancia Magnética por Difusión (dMRI) de la base de datos "Human Connectome Project for Early Psychosis", se busca identificar posibles alteraciones en las fibras cortas y su relación con síntomas de la psicosis. Por medio de software y ejecución de algoritmos basados en conocimientos de álgebra, imágenes médicas y estadística, se procesaron las dMRI de 10 pacientes con psicosis (afectiva y no afectiva) y 10 controles. A partir de estos datos, se obtuvieron los datos de tractografía para cada sujeto donde se aplicaron transformaciones y se remuestrearon los puntos de las fibras. Posteriormente, se segmentaron los tractos en 209 fascículos de fibras cortas y se calcularon los valores promedio para las medidas derivadas del tensor de difusión. Estas se analizaron mediante aplicaciones de pruebas estadísticas con el propósito de encontrar los fascículos de la materia blanca en donde se produce deterioro. Los resultados se compararon con los existentes en la literatura.

Mediante la aplicación de pruebas estadísticas inferenciales como "t-test" y "Mann-Whitney U", se obtuvo información sobre cambios significativos en la anisotropía fraccionaria y difusividad radial para fascículos de fibras cortas como "*Postcentral*", "*Precentral*" y "*Superior Temporal*", lo que podría indicar anormalidades de la mielinización, integridad del fascículo y organización de las fibras a medida que la enfermedad se desarrolla y empeora. Por ello, se respalda la idea de continuar investigando sobre las alteraciones de la materia blanca superficial y su relación con la psicosis.

Se sugiere aumentar el tamaño de la muestra analizada y encontrar formas alternativas de comparación de datos, al existir una alta posibilidad de obtener falsos positivos. Esto proporcionaría una mayor representatividad de datos junto con conclusiones más precisas y certeras.

## Abstract

In recent decades, research has focused on understanding the basis of psychosis and its potential causes, encompassing genetic factors, brain anomalies, and environmental factors. A significant area of investigation is the short fibers of the superficial white matter, as these local connections may play a key role in the onset of some psychotic symptoms.

The objective of this study is to identify potential alterations in short fibers and their relationship to psychosis symptoms through the processing of Diffusion Magnetic Resonance Imaging (dMRI) images from the “Human Connectome Project for Early Psychosis” database. The diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) data from 10 patients with psychosis (affective and non-affective) and 10 controls were processed using software and algorithms based on knowledge of algebra, medical imaging, and statistics. From these data, tractography data were obtained for each subject, where transformations were applied and fiber points were resampled. Subsequently, tracts were segmented into 209 short fiber bundles, and mean values were calculated for derived diffusion tensor measurements. These were analyzed by applying statistical tests for the purpose of identifying the white matter bundles where deterioration occurs. The results were compared with those existing in the literature.

The application of inferential statistical tests, including the “t-test” and the “Mann-Whitney U” test, yielded insights into significant alterations in fractional anisotropy and radial diffusivity for short fiber bundles, such as the “*Postcentral*”, “*Precentral*”, and “*Superior Temporal*” bundles. These findings suggest the potential for abnormalities in myelination, bundle integrity, and fiber organization as the disease progresses and worsens. Consequently, further investigation into superficial white matter alterations and their correlation with psychosis is warranted.

It is recommended that the sample size be increased and alternative methods of data comparison be found, as there is a high probability of obtaining false positives. This would result in a more representative data set and more precise and accurate conclusions.

## Tabla de Contenidos

<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
1.1 INTRODUCCIÓN GENERAL.....	10
1.2 OBJETIVOS.....	11
1.2.1 <i>Objetivo General</i> .....	11
1.2.2 <i>Objetivos Específicos</i> .....	11
1.3 ALCANCES Y LIMITACIONES.....	11
1.4 METODOLOGÍA.....	12
1.4.1 <i>Base de Datos</i> .....	12
1.4.2 <i>Revisión bibliográfica</i> .....	12
1.4.3 <i>Preprocesamiento de datos de difusión</i> .....	12
1.4.4 <i>Procesamiento de datos</i> .....	13
1.4.5 <i>Análisis de resultados</i> .....	13
1.5 TEMARIO.....	14
<b>CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>16</b>
2.1 INTRODUCCIÓN.....	16
2.2 ESTRUCTURA DEL CEREBRO.....	16
2.2.1 <i>Materia Gris</i> .....	16
2.2.2 <i>Materia Blanca</i> .....	17
2.2.2.1 <i>Materia blanca profunda</i> .....	17
2.2.2.2 <i>Materia blanca superficial</i> .....	18
2.3 PSICOSIS.....	18
2.3.1 <i>Alteraciones en fases tempranas de la psicosis</i> .....	19
2.3.2 <i>Funciones cognitivas alteradas</i> .....	19
2.4 RESONANCIA MAGNÉTICA.....	20
2.4.1 <i>Resonancia Magnética de Difusión</i> .....	21
2.4.1.1 <i>Imágenes por Tensor de Difusión</i> .....	21
2.4.1.2 <i>Deconvolución esférica restringida</i> .....	22
2.4.2 <i>Tractografía cerebral</i> .....	23
2.4.3 <i>Medidas derivadas del tensor de difusión</i> .....	23
2.4.3.1 <i>Anisotropía Fraccional</i> .....	24
2.4.3.2 <i>Difusividad Media</i> .....	25
2.4.3.3 <i>Difusividad Axial</i> .....	25
2.4.3.4 <i>Difusividad Radial</i> .....	26
2.4.4 <i>Sistema de coordenadas del espacio normalizado</i> .....	26
2.4.4.1 <i>Espacio MNI</i> .....	26
2.5 PREPROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES DE RESONANCIA POR DIFUSIÓN.....	28
2.5.1 <i>Pipeline de procesamiento de dMRI</i> .....	28
2.6 ESTUDIOS SOBRE LA CONECTIVIDAD DE LAS FIBRAS EN LA PSICOSIS.....	28
2.6.1 <i>Fibras largas de la materia blanca en la psicosis</i> .....	29
2.6.2 <i>Fibras cortas de la materia blanca en la psicosis</i> .....	30
2.6.3 <i>Investigaciones a partir de base de datos HCP-EP</i> .....	31
2.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33
2.7.1 <i>Estadística descriptiva</i> .....	33
2.7.1.1 <i>Prueba de asimetría</i> .....	33
2.7.1.2 <i>Prueba de curtosis</i> .....	33
2.7.1.3 <i>Prueba de Shapiro-Wilk</i> .....	34
2.7.1.4 <i>Prueba de Bartlett</i> .....	34
2.7.1.5 <i>Prueba de Levene</i> .....	34
2.7.2 <i>Estadística inferencial</i> .....	34
2.7.2.1 <i>T-test</i> .....	34
2.7.2.2 <i>Mann-Whitney test</i> .....	35
2.8 DISCUSIÓN.....	35

<b>CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
3.1 INTRODUCCIÓN .....	37
3.2 MATERIALES.....	37
3.2.1 <i>Base de Datos</i> .....	37
3.2.1.1 Tipos de archivos.....	37
3.2.2 <i>Software para procesamiento de archivos</i> .....	38
3.2.2.1 FSL.....	39
3.2.2.2 FreeSurfer.....	39
3.2.2.3 MRtrix3.....	39
3.2.2.4 BrainVisa.....	39
3.3 MÉTODOS .....	40
3.3.1 <i>HCP Pipeline</i> .....	40
3.3.1.1 Preprocesamiento de imágenes de difusión.....	40
3.3.2 <i>Atlas de Segmentación</i> .....	40
3.3.3 <i>Códigos existentes</i> .....	42
3.3.3.1 Manipulación de archivos en formato bundles.....	42
3.3.3.2 Aplicación de transformación espacial.....	42
3.3.3.3 Segmentación de fascículos.....	42
3.3.3.4 Obtención de valores promedio de medidas de difusión y anisotropía.....	43
3.3.4 <i>Herramientas para análisis de datos</i> .....	43
3.3.4.2 Paquetes en R .....	43
3.4 DISCUSIÓN .....	45
<b>CAPÍTULO 4. APLICACIÓN PREPROCESAMIENTO .....</b>	<b>47</b>
4.1 INTRODUCCIÓN .....	47
4.2 EJECUCIÓN HCP PIPELINE .....	47
4.2.1 <i>PreEddy</i> .....	47
4.2.2 <i>Eddy</i> .....	47
4.2.3 <i>PostEddy</i> .....	48
4.3 OBTENCIÓN TRACTOGRAFÍA .....	48
4.4 TRANSFORMACIONES DEL ESPACIO.....	49
4.5 REMUESTREO DE PUNTOS .....	50
4.6 SEGMENTACIÓN FIBRAS CORTAS.....	51
4.7 TEST ESTADÍSTICOS .....	52
4.7.1 <i>Test de estadística descriptiva</i> .....	53
4.7.2 <i>Test de estadística inferencial</i> .....	54
4.8 DISCUSIÓN .....	54
<b>CAPÍTULO 5. RESULTADOS.....</b>	<b>56</b>
5.1 INTRODUCCIÓN .....	56
5.2 PROMEDIOS DE DIFUSIVIDAD Y ANISOTROPÍA .....	56
5.3 PRUEBAS DE ESTADÍSTICA .....	58
5.4 COMPARACIÓN CON LA LITERATURA .....	61
5.5 DISCUSIÓN.....	62
<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>65</b>
6.1 DISCUSIÓN.....	65
6.2 CONCLUSIONES.....	66
6.3 TRABAJOS A FUTURO .....	67
<b>CAPÍTULO 7. GLOSARIO .....</b>	<b>69</b>
<b>CAPÍTULO 8. REFERENCIAS.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>77</b>

## Lista de Tablas

Tabla 3.1. Abreviaciones de fascículos utilizados en atlas de fibras cortas .....	42
Tabla 5.1: Resumen comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD .....	59
Tabla 5.2: Resumen comparación de resultados con literatura. ....	61
Tabla 5.3: Fascículos que presentaron cambios en ambos hemisferios. ....	62
Tabla A.1: Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	77
Tabla A.2: Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	78
Tabla A.3: Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	79
Tabla A.4: Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	80
Tabla A.5: Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	81
Tabla A.6: Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas .....	82
Tabla A.7: Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD .....	83
Tabla A.8: Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD .....	84
Tabla A.9: Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD .....	85
Tabla A.10: Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD .....	86
Tabla A.11: Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD .....	87
Tabla A.12: Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD .....	88
Tabla A.13: Comparación de fascículos y valores significativos de pacientes con literatura .....	89
Tabla A.14: Comparación de fascículos y valores significativos de pacientes con literatura .....	90

## Lista de Figuras

Figura 1.1. Visión general de los Pipelines .....	13
Figura 1.2. Metodología a utilizar para el procesamiento .....	14
Figura 2.1. Dos hemisferios del cerebro .....	17
Figura 2.2. La materia gris y la materia blanca en la corteza cerebral .....	17
Figura 2.3. Principales tractos de sustancia blanca en humanos .....	18
Figura 2.4. Resonancia magnética por T2w en vista sagital, coronal y transversal .....	20
Figura 2.5. Procesos principales implicados en el análisis de imágenes de tensor de difusión .....	22
Figura 2.6. Ilustración sobre CSD .....	23
Figura 2.7. Ejemplo de datos de tractografía utilizando datos de MRI de difusión de 3T. ....	24
Figura 2.8. Imágenes axiales de niños de 0, 3, 6, 9, 12, 24 y 48 meses. ....	25
Figura 2.9. Vista sagital del mismo cerebro normalizadas en MNI y en Talairach .....	27
Figura 2.10. Vista coronal de cuatro generaciones de MNI .....	27
Figura 2.11. Pasos del preprocesamiento de datos de difusión del HCP. ....	28
Figura 2.12. Relación de la microestructura de la sustancia blanca y los síntomas negativos. ....	31
Figura 2.13. Diferencias en los límites de las parcelas .....	32
Figura 3.1. Tres volúmenes con distintos valores para b .....	38
Figura 3.2. Atlas de fibras de SWM, donde los fascículos conectan partes de la misma región .....	41
Figura 3.3. Atlas de fibras de SWM, los fascículos conectan distintas regiones .....	41
Figura 4.1. Datos de tractografía probabilística de 3 millones de fibras .....	49
Figura 4.2. Datos de tractografía probabilística sobrepuesta con dMRI preprocesada.....	49
Figura 4.3. Datos de tractografía alineadas y sobrepuestas con plantilla MNI152.....	50
Figura 4.4. Datos de tractografía de 3 millones de fibras remuestreadas a 21 puntos .....	51
Figura 4.5. Diagrama de flujo para segmentación de fibras cortas .....	51
Figura 4.6. Diagrama de flujo para obtener los fascículos segmentados en el espacio original .....	52
Figura 4.7. Diagrama de flujo sobre aplicación de pruebas estadísticas descriptivas .....	53
Figura 4.8. Diagrama de flujo sobre aplicación de pruebas estadísticas inferenciales .....	54
Figura 5.1. Gráfico de barras de valores promedio de medidas de difusividad .....	57
Figura 5.2. Fascículos con valores significativos en pruebas estadísticas .....	60

## Capítulo 1. Introducción

---

### 1.1 Introducción General

La psicosis es un trastorno mental que afecta la función cognitiva y puede desconectar a la persona de la realidad, manifestándose a través de delirios, alucinaciones y conductas incoherentes. Aunque su causa exacta es desconocida, puede ser un síntoma común de muchas enfermedades psiquiátricas, neurológicas y médicas como la esquizofrenia o el trastorno bipolar [1]. Con el paso de los años, las investigaciones han avanzado en la comprensión de esta enfermedad como tal y han encontrado que la estructura de la materia blanca, especialmente las fibras cortas, podría ser crucial [2].

Según la clasificación del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) [3], la psicosis se define de forma restrictiva teniendo que existir alucinaciones o delirios, aún sin conocer su naturaleza patológica. Además, reconocen que el “trastorno formal del pensamiento” es una característica que suele coexistir en los trastornos psicóticos y que esta puede reemplazar a las alucinaciones y delirios cuando ocurre de forma simultánea con una conducta gravemente desorganizada, catatonia y/o síntomas negativos.

En las últimas décadas, la investigación sobre las causas de la psicosis ha experimentado un avance significativo, destacando la implicancia de factores genéticos, anomalías en la estructura cerebral, factores ambientales, entre otros. Sin embargo, persisten desafíos en la comprensión y estudio de esta enfermedad, especialmente su relación con las fibras cortas de la materia blanca superficial. A pesar de su impacto en la salud mental y la calidad de vida, aún existen lagunas en nuestra comprensión de las causas de la psicosis, su correlación con regiones específicas del cerebro, así como en el desarrollo de métodos de diagnóstico y tratamiento efectivos.

Investigar las fibras cortas de la materia blanca superficial es esencial, ya que estas conexiones cerebrales pueden contribuir a la aparición de síntomas como alucinaciones y delirios [4]. En las últimas dos décadas, la investigación ha logrado notables avances como mejoras en la adquisición de datos de Resonancia Magnética por Difusión (dMRI), así como el desarrollo de técnicas más confiables para modelar la materia blanca a nivel de vóxel y para llevar a cabo reconstrucciones de la tractografía [5]. A través del procesamiento de datos de dMRI, se buscará obtener medidas de difusión para cada tracto de la materia blanca superficial de la base de datos "Human Connectome Project

(HCP) for Early Psychosis" [6] y segmentar las fibras cortas, para poder identificar posibles alteraciones en estas fibras y correlacionarlas con los síntomas de la psicosis, lo que podría mejorar los avances existentes en la investigación y el tratamiento de trastornos psicóticos en general.

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo General**

Analizar tractos de la materia blanca superficial con sus respectivas medidas de difusión de 20 sujetos en base de datos "Human Connectome Project for Early Psychosis" (HCP-EP), 10 pacientes psicóticos y 10 controles. Este análisis tiene como finalidad principal la segmentación de fibras cortas con el propósito de investigar posibles alteraciones en fascículos específicos que puedan estar relacionadas con síntomas de psicosis y así poder avanzar en la comprensión y abordaje de este trastorno mental.

### **1.2.2 Objetivos Específicos**

- Procesar datos de Resonancia Magnética de Difusión de la base de datos "Human Connectome Project for Early Psychosis" para obtener medidas de difusión de cada tracto de la materia blanca superficial.
- Realizar análisis de las fibras cortas superficiales y correlacionarlo con síntomas de psicosis.
- Comparar resultados con los encontrados en la literatura.

## **1.3 Alcances y Limitaciones**

Se trabajó con datos de la base de datos "Human Connectome Project for Early Psychosis" donde se utilizaron registros de Resonancia Magnética Estructurales y por Difusión de 10 sujetos en una etapa temprana de la enfermedad de tipo afectiva y no afectiva y 10 controles. Estos archivos fueron procesados mediante software como FSL, FreeSurfer, BrainVisa/Anatomist, MRtrix3, además de códigos facilitados por el grupo de análisis de imágenes médicas de la Universidad de Concepción escritos en lenguaje de programación Python y C y ejecutados por el sistema operativo Ubuntu.

## **1.4 Metodología**

### **1.4.1 Base de Datos**

Se cuenta con datos de la base de datos “HCP for Early Psychosis” de 251 sujetos, incluyendo a pacientes con psicosis afectiva y no afectiva, así como a controles sanos [6]. Los primeros 3 años del inicio de los síntomas psicóticos son un período temprano en el curso de la enfermedad, donde hay menos factores de confusión y es un período en el que las estrategias de intervención de tratamiento pueden ser más eficaces. Por ello, esta base de datos recopila y analiza este tipo de datos en individuos con psicosis, permitiendo la posibilidad de arrojar luz sobre las relaciones entre la estructura cerebral y los síntomas psicóticos.

Esta recolección de datos se realizó en las ciudades de Boston e Indianápolis, ocupando un escáner de Resonancia Magnética PRISMA 3T Siemens. De los datos incluidos en esta base de datos, los registros que se utilizaron son los adquiridos mediante 4 escáneres de difusión MRI - 1.5mm de resolución isotrópica, factor de aceleración MB de 4, 92 direcciones de difusión en cada escaneo ( $b=1500$  y  $3000$ ) que fueron adquiridas dos veces: una con codificación de fase anterior-posterior y otra con codificación de fase posterior-anterior.

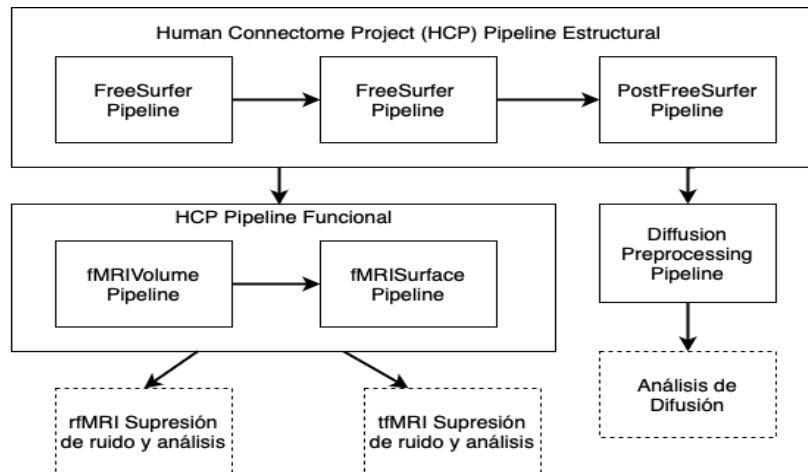
### **1.4.2 Revisión bibliográfica**

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica que abarcó temas como dMRI, tractografía, materia blanca superficial, fibras cortas del cerebro, psicosis y enfermedades relacionadas, así como la exploración de investigaciones previas sobre el tema. De manera similar, se dedicó tiempo a investigar y comprender la aplicación y ejecución de distintas herramientas como lenguajes de programación y software a utilizar.

### **1.4.3 Preprocesamiento de datos de difusión**

Una vez obtenida la base de datos, se encontraron datos estructurales ya procesados y datos sin preprocesar de difusión, por lo que se siguió la metodología presente en la Figura 1.1. Para el preprocesamiento de las imágenes de difusión, se utilizó el programa FMRIB Software Library (FSL) [7], en específico los comandos “eddy” y “topup”, que pertenecen a las herramientas para preprocesar archivos de dMRI. Así se pudo corregir las corrientes eddy y posibles movimientos por parte del

sujeto al momento de la adquisición. También se utilizó el software MRtrix3 con los archivos preprocesados anteriormente para generar los datos de tractografía probabilística de cada sujeto.



**Figura 1.1.** Visión general de los Pipelines del HCP. Primero se debe de ejecutar el HCP Structural Pipelines para a continuación, poder ejecutar Diffusion Preprocessing Pipeline.

#### 1.4.4 Procesamiento de datos

Con los datos de tractografía para cada sujeto a partir del preprocesamiento, se aplicaron las transformaciones espaciales proporcionadas por la base de datos para llevarlas al espacio Instituto Neurológico de Montreal (MNI) y se obtuvieron los mapas de intensidad para la anisotropía fraccionaria, difusividad axial, medial y radial. A continuación, cada fibra se remuestreó a 21 puntos equidistantes, permitiendo la segmentación mediante un atlas de referencia con la misma cantidad de puntos. A partir de los índices de cada fibra, se lograron identificar estas mismas en el espacio original del sujeto, las cuales en conjunto con los valores de los mapas de intensidad permitieron el cálculo de valores promedios de las medidas de difusividad en cada fascículo. Se realizaron pruebas estadísticas descriptivas e inferenciales con las que se analizaron las alteraciones existentes en la materia blanca.

#### 1.4.5 Análisis de resultados

Se realizó un análisis de las fibras cortas superficiales con los resultados obtenidos en el procesamiento y se correlacionó con síntomas de psicosis. Luego, se compararon estos hallazgos con la información ya documentada en la literatura. Todos estos pasos se encuentran descritos en la Figura 1.2.

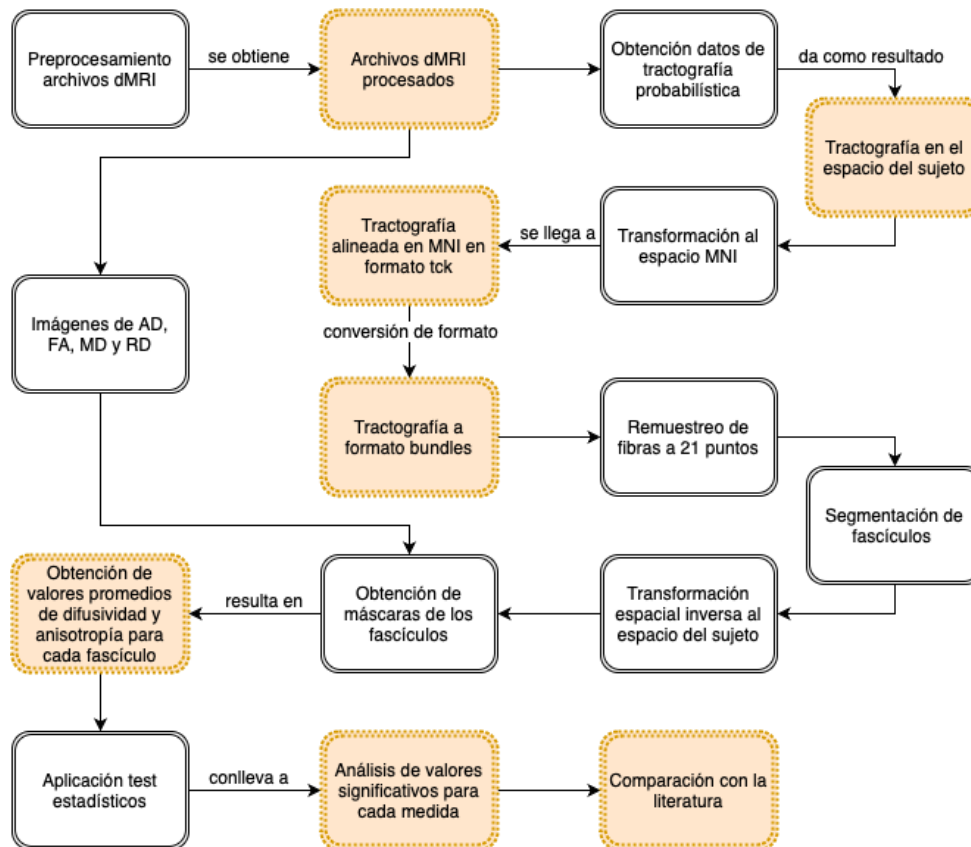


Figura 1.2. Metodología a utilizar para el procesamiento y análisis de archivos dMRI de la base de datos HCP Early Psychosis. Recuadros de color naranja corresponden a resultados del paso anterior.

## 1.5 Temario

**Capítulo 1. Introducción:** Este proyecto aborda el trastorno de la psicosis, centrándose en la relación entre las fibras cortas de la materia blanca cerebral y los síntomas psicóticos en datos de 20 sujetos de la base de datos "HCP for Early Psychosis".

**Capítulo 2. Marco teórico:** Entrega contexto y conceptos importantes sobre el tema además de las tecnologías que se han desarrollado en el área.

**Capítulo 3. Materiales y métodos:** Contempla la explicación de base de datos a utilizar además de protocolos y pasos a seguir con estos datos.

**Capítulo 4. Aplicación preprocesamiento:** Describe la implementación del proceso descrito en el capítulo anterior.

**Capítulo 5. Resultados:** Analiza los resultados estadísticos obtenidos y los compara con la literatura existente.

**Capítulo 6. Conclusiones:** Destaca las conclusiones pertinentes de los resultados obtenidos y trabajos a futuro.

**Capítulo 7. Glosario:** Define abreviaciones mencionadas a lo largo del proyecto.

**Capítulo 8. Referencias:** Lista de recursos utilizados durante la investigación, que abarca desde libros y artículos académicos hasta sitios web y otras publicaciones pertinentes.

## Capítulo 2. Marco Teórico

---

### 2.1 Introducción

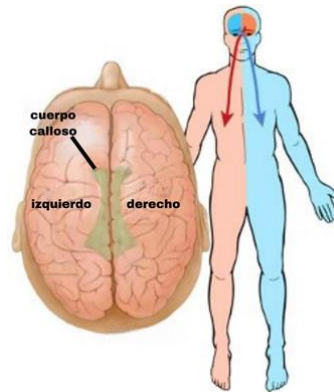
En este capítulo se encuentran conceptos y términos esenciales relacionados con el estudio de las fibras cortas y la materia blanca cerebral en el contexto de la psicosis, empleando técnicas de imágenes de dMRI. La meta principal de estos apartados es adquirir un mejor entendimiento de la base y las técnicas clave en el ámbito de la neurociencia, especialmente en temas asociados con dMRI y tractografía. La dMRI, siendo una técnica no invasiva de neuroimagen, utiliza el movimiento microscópico de las moléculas de agua como un mecanismo de contraste. Esta sensibilidad al movimiento depende de su orientación, lo que facilita el obtener la orientación de estructuras anatómicas, como por ejemplo, los fascículos de la sustancia blanca del cerebro [8]. Además, se abordan metodologías y avances que investigadores han logrado en esta área, recurriendo al análisis del estado del arte para comprender los avances en el procesamiento de este tipo de datos. Este marco teórico entrega los conceptos necesarios para el entendimiento de las conexiones cerebrales y su posible relación con los síntomas de la psicosis.

### 2.2 Estructura del cerebro

El cerebro se encuentra dividido en dos hemisferios: izquierdo y derecho, ver Figura 2.1. A pesar de mantener una comunicación constante, cada uno de estos hemisferios asume roles distintos en la regulación de comportamientos, denominado lateralización cerebral. En específico, el hemisferio izquierdo desempeña un papel principal en funciones relacionadas con el lenguaje, la lógica y las matemáticas. Y a su vez, el hemisferio derecho se caracteriza por una mayor inclinación hacia la creatividad y su dominio en contextos artísticos, musicales y en la intuición [9].

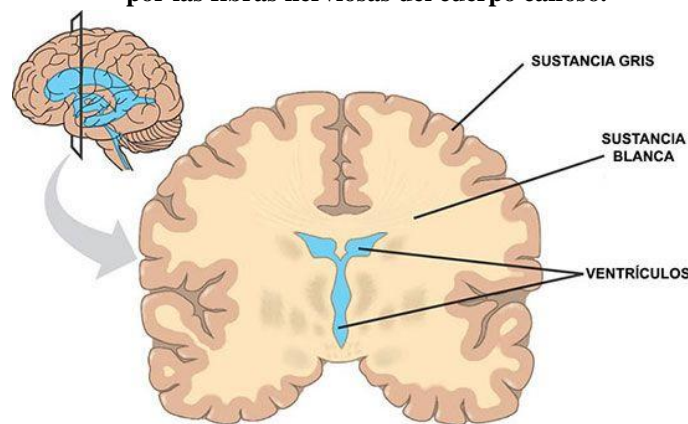
#### 2.2.1 Materia Gris

La materia gris comprende la capa más externa del cerebro y los núcleos grises, ver Figura 2.2. Posee su tono gracias a una alta concentración de cuerpos celulares neuronales, lo que permite controlar el movimiento, la memoria y las emociones. Las distintas zonas del cerebro son responsables de diversas funciones, y la materia gris desempeña un papel fundamental en muchos aspectos, ya que al igual que el cerebro, también se divide en secciones específicas en la médula espinal [8].



Adaptado de [10]

**Figura 2.1. Dos hemisferios del cerebro. Ambos lados están conectados por las fibras nerviosas del cuerpo calloso.**



Adaptado de [11]

**Figura 2.2. La materia gris y la materia blanca en la corteza cerebral.**

## 2.2.2 Materia Blanca

La sustancia blanca está formada por fibras nerviosas que son extensiones de las neuronas. Conforman aproximadamente la mitad del cerebro y representan un componente fundamental de las redes neuronales que respaldan las funciones neuroconductuales. Los tractos de sustancia blanca desempeñan un papel importante en la facilitación de la conectividad esencial que posee la organización del comportamiento humano. Trabajan con la sustancia gris para posibilitar el amplio conjunto de capacidades cognitivas que caracterizan a los seres humanos [9].

### 2.2.2.1 Materia blanca profunda

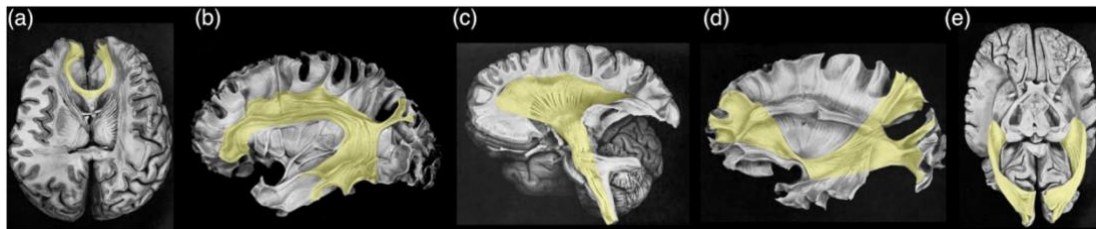
En la materia blanca profunda (DWM), los axones mielinizados se encuentran altamente alineados y orientados, de tal forma que genera un gran contraste en las imágenes de resonancia magnética. Estas fibras son más largas, tienen un mayor diámetro y experimentan un proceso de

mielinización temprana en comparación con la materia blanca superficial. Además, presentan una mayor cantidad de mielina que rodea el axón y una disposición menos compleja en términos de conexiones en los hemisferios [10]. Esta organización desempeña un papel fundamental en la conectividad cerebral y la transmisión eficiente de señales neuronales en el cerebro.

### 2.2.2.2 Materia blanca superficial

La sustancia blanca superficial (SWM), alberga la mayoría de las conexiones cortico-corticales de sustancia blanca en el cerebro humano, incluyendo las fibras de asociación cortas, a menudo denominados "fibras en U" debido a su apariencia morfológica. Estas conectan áreas cercanas de las circunvoluciones cerebrales ubicadas hasta 2 mm por debajo de la corteza. Estas fibras pueden representar entre el 57% y el 67% de todas las fibras presentes en la sustancia blanca [12], [13].

La convergencia de múltiples fuentes de evidencia señala que la estructura microscópica de los tractos de materia blanca se ve afectada en ciertas personas que han sido diagnosticadas tanto como con esquizofrenia como el trastorno bipolar, lo que demuestra su gran relevancia para la función cerebral. Sin embargo, a pesar de que se han realizado investigaciones sobre la SWM utilizando muestras de tejido cerebral post mortem de pacientes, ver Figura 2.3, se han llevado a cabo muy pocos estudios que empleen métodos in vivo [14].



Adaptado de Ludwig E y Klingler J 1956, S. Karger AG, Basilea

**Figura 2.3. Principales tractos de sustancia blanca en humanos basados en la disección de fibras post mortem. (a) Fibras anteriores del cuerpo calloso; (b) Fascículo arqueado; (c) Tractos de proyección (d) Fascículo fronto-occipital inferior; y (e) Radiación óptica.**

## 2.3 Psicosis

La psicosis se define como un estado en que la experiencia que el paciente presenta de la realidad, se encuentra alterada por delirios y/o alucinaciones. Los síntomas de la psicosis se identifican mediante evaluaciones clínicas, tanto informales como estructuradas, y, en la mayoría de los casos, pueden abordarse eficazmente con tratamientos específicos [1]. Se presenta en diversas formas en un amplio espectro de condiciones médicas y psiquiátricas, como la esquizofrenia, los trastornos del

estado de ánimo, el abuso de sustancias, así como en condiciones neurológicas y médicas. Plantea un desafío significativo para aquellos que la experimentan, afectando su calidad de vida y capacidad funcional.

Existe una gran cantidad de estudios realizados sobre trastornos mentales similares, en los cuales uno de sus síntomas corresponde a episodios psicóticos, así como investigaciones enfocadas en alteraciones en las fibras largas. Sin embargo, no existen tantas investigaciones dedicadas específicamente a las fibras cortas, siendo esta una brecha que se espera abordar en este proyecto al estar centrado en la psicosis y su relación con estas fibras.

### **2.3.1 Alteraciones en fases tempranas de la psicosis**

En los últimos años, ha surgido un creciente interés en la detección temprana de la psicosis con el objetivo de prevenirla. En este contexto, se han desarrollado enfoques prometedores, que se manifiestan en la observación de síntomas positivos y en el criterio básico de "alteraciones cognitivas". Durante el primer episodio de psicosis, se ha observado una disminución generalizada de las materias gris y blanca en múltiples regiones cerebrales, incluyendo las frontales, temporales, insulares y parietales [15].

Aunque la literatura relacionada con el alto riesgo de psicosis es amplia y diversa, se ha encontrado evidencia que sugiere que ciertas anomalías estructurales, como el adelgazamiento de la corteza prefrontal, pueden preceder al inicio de la enfermedad psicótica y los cambios madurativos tempranos en la sustancia blanca, varían de forma específica para cada tracto [16].

### **2.3.2 Funciones cognitivas alteradas**

Las principales alteraciones neurocognitivas en la fase inicial de la esquizofrenia se relacionan principalmente con la memoria y la velocidad de procesamiento, y parecen estar vinculadas de manera más específica con la enfermedad en comparación a otras capacidades cognitivas. Se ha evidenciado que estas alteraciones son una característica común en personas con un alto riesgo de desarrollar psicosis que eventualmente la padecen [17].

Ciertos hallazgos generan un desafío importante en el estudio de las relaciones entre las estructuras cerebrales y los síntomas psicóticos en la enfermedad. Dado que las alteraciones en la cognición, la sustancia gris, la sustancia blanca y la conectividad no siguen una progresión uniforme

a lo largo de las etapas de la enfermedad [18], resulta más complejo identificar patrones consistentes de relación entre cambios cerebrales y síntomas psicóticos en un grupo heterogéneo de pacientes. Por lo tanto, para comprender completamente las bases neurobiológicas de la psicosis, es crucial considerar no solo las diferencias entre pacientes, sino también las variaciones dentro de cada individuo a medida que progresa la enfermedad.

## 2.4 Resonancia Magnética

La resonancia magnética (MRI) es una técnica no invasiva que ofrece una amplia gama de información sobre la anatomía, función y metabolismo del cerebro. Utiliza las propiedades magnéticas naturales del cuerpo mediante secuencias de pulsos diseñadas para aprovechar los diferentes tiempos de relajación en distintos tejidos. Esto se traduce en la capacidad de obtener imágenes con notables contrastes de tejidos blandos, ver Figura 2.4, y la habilidad de capturar datos en diversas orientaciones y dimensiones [19].

La MRI se destaca por su sensibilidad para detectar enfermedades, ya que la mayoría se reflejan en un aumento del contenido de agua en los tejidos. Es importante señalar que la MRI no presenta riesgos biológicos conocidos, ya que no utiliza radiación ionizante, a diferencia de otras modalidades de imágenes como los rayos X y la tomografía computarizada [20]. En su lugar, utiliza radiaciones de radiofrecuencia que son seguras para los tejidos.

Entre las secuencias de MRI más utilizadas para el examen del cerebro, se encuentran las ponderadas en T1 y T2. Estas secuencias tienen propiedades específicas que las hacen útiles en la evaluación de diferentes aspectos de la anatomía cerebral [20]. Por ejemplo, la secuencia T1w resalta estructuras con alto contenido de grasa, mientras que la secuencia T2w es efectiva para detectar cambios patológicos en tejidos con una alta concentración de agua.

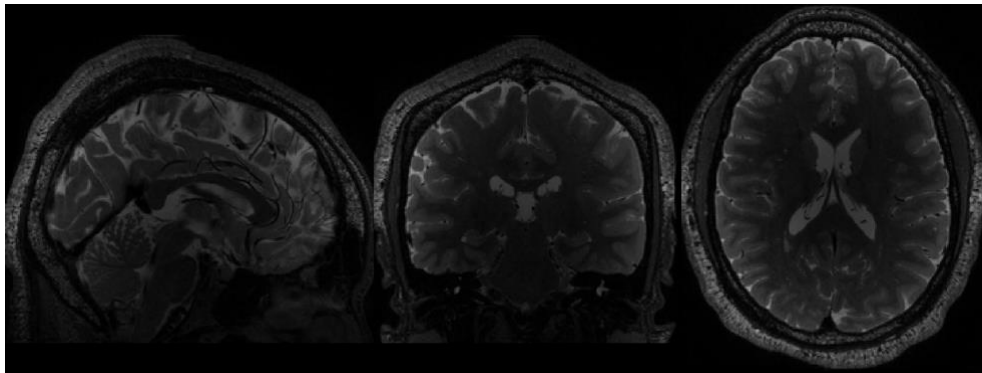


Figura 2.4. Resonancia magnética por T2w en vista sagital, coronal y transversal respectivamente.

## 2.4.1 Resonancia Magnética de Difusión

La resonancia magnética por difusión, conocida como dMRI, es un tipo de imagen por resonancia magnética que se basa en el movimiento de las moléculas de agua en el tejido para crear contraste en la imagen. Es no invasiva y no requiere el uso de ningún agente de contraste externo.

En la mayoría de los estudios que utilizan dMRI, el objetivo principal es comparar métricas de imagen de tensor de difusión (DTI) entre dos o más grupos o investigar posibles correlaciones entre estas métricas y medidas cognitivas relevantes [21]. Entre las métricas DTI más comunes en estos análisis están la difusividad media (MD), la difusividad axial (AD), la difusividad radial (RD) y la anisotropía fraccional (FA).

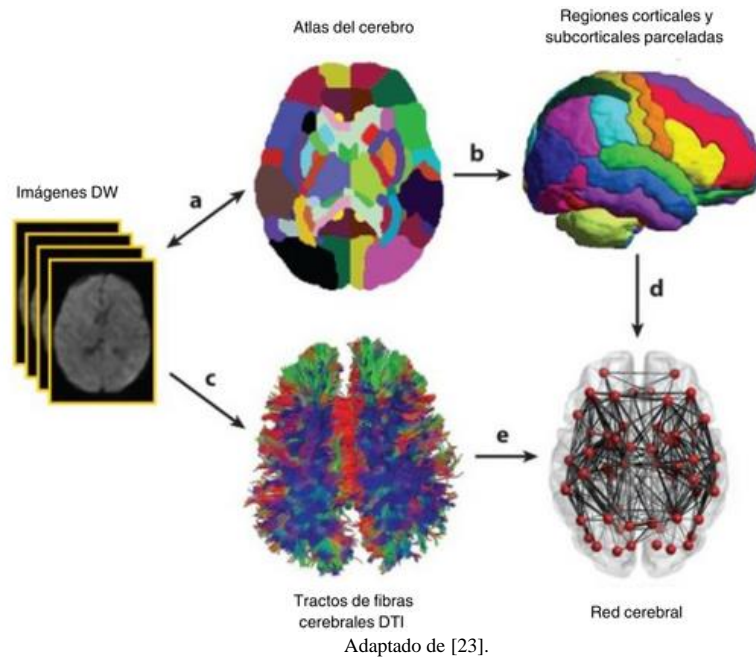
Estudios han revelado una serie de alteraciones difusas en la sustancia blanca, además de trastornos en la conectividad estructural, los cuales han sido vinculados con la presentación de síntomas clínicos y déficits cognitivos [22]. A pesar de que se han realizado numerosos estudios de imagen para investigar la sustancia blanca en relación con trastornos psicóticos específicos, como la esquizofrenia, la comunidad científica aún no ha logrado llegar a un acuerdo en cuanto a la ubicación espacial y la trayectoria temporal de estos cambios.

### 2.4.1.1 Imágenes por Tensor de Difusión

La técnica de imagen con tensor de difusión (DTI) representa un recurso único en cuanto a la visualización tridimensional in vivo de las estructuras presentes en la materia blanca del cerebro, como se puede observar en la Figura 2.5. Este es un método no invasivo que permite medir la microestructura de la materia blanca mediante resonancias magnéticas ponderadas en T1 y T2 [23].

Para ser capaces de optimizar el uso de la DTI, se debe tener en cuenta aspectos como el protocolo de adquisición, control de calidad de los datos, algoritmo de reconstrucción, entre otras; además de decidir qué herramientas de software son las más pertinentes para cada etapa del análisis.

En términos simples, las moléculas de agua en los tejidos se difunden de forma distinta dependiendo del tipo, integridad y presencia de barreras a lo largo de estas, lo que proporciona la información para determinar su orientación y anisotropía [24]. La difusión en la materia blanca está menos restringida a lo largo del axón lo que resulta en ser más anisotrópica, mientras que en la sustancia gris resulta ser lo contrario [23].



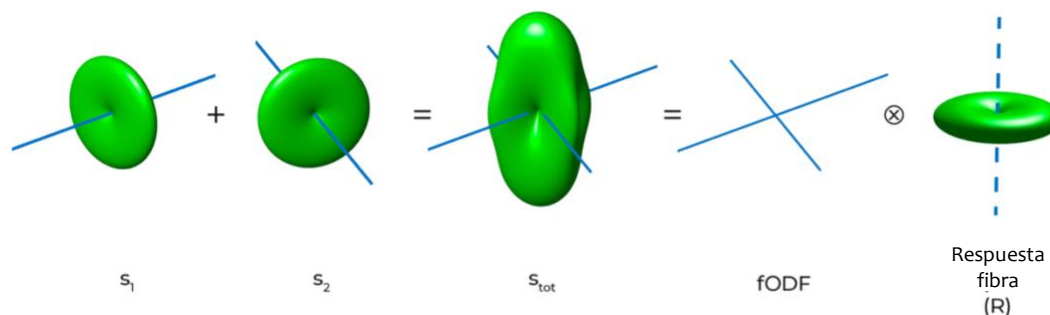
Adaptado de [23].

**Figura 2.5. Procesos principales implicados en el análisis de imágenes de tensor de difusión (DTI). (a) Las imágenes ponderadas por difusión (DW) de cada sujeto se alinean con las del atlas cerebral. (b) La parcelación de las regiones corticales y subcorticales (c) Los datos de tractografía del cerebro utilizando tractografía determinista DTI. (d) Nodos que representan regiones corticales y subcorticales. (e) Conexiones ponderadas (líneas negras) obtenidos utilizando la información del tracto.**

### 2.4.1.2 Deconvolución esférica restringida

La deconvolución esférica es un método capaz de entregar la función de distribución de orientación de las fibras (fODF) para cada vóxel cerebral [25]. Se basa en el principio de que la señal de difusión se da a partir de la convolución esférica de la respuesta de la función de la fibra con la fODF. La fODF deseada puede estimarse realizando la deconvolución esférica de la función de respuesta.

En el caso de la deconvolución esférica restringida (CSD), se introduce una restricción para minimizar la aparición de valores negativos en la fODF reconstruida, como se ve en la Figura 2.6, disminuyendo la sensibilidad al ruido, lo que permite estimaciones más fiables y una mejor resolución angular [26].



**Figura 2.6. Ilustración sobre CSD de múltiples fibras dentro de un vóxel donde contribuyen a la sumatoria de señales ( $S_1$ ,  $S_2$ ) a la señal de difusión total ( $S_{tot}$ ). Esto equivale a la convolución sobre la esfera de una fODF con una función de respuesta de la fibra.**

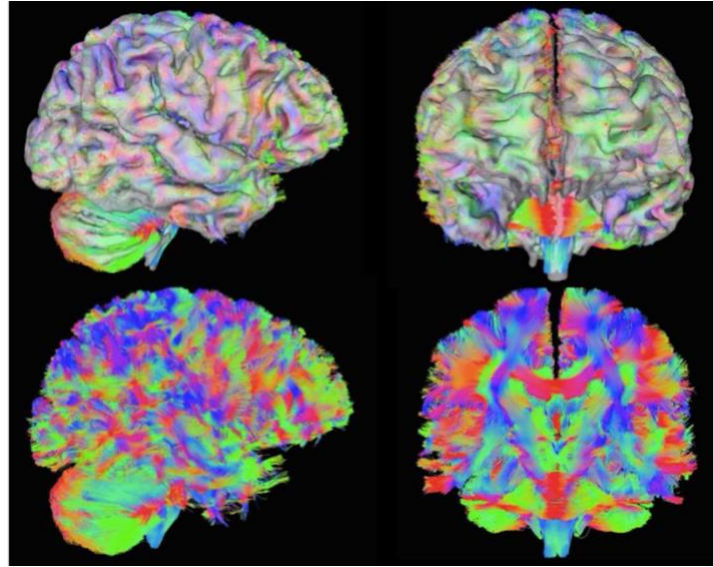
## 2.4.2 Tractografía cerebral

La tractografía es la única herramienta que actualmente permite visualizar las trayectorias de la sustancia blanca in vivo y de forma no invasiva. Sin embargo, un problema que presenta es que los mismos elementos de la conectividad anatómica que se desconocen en el cerebro humano, son los que suponen un reto para esta herramienta [28]. Al igual que la disección ex vivo, la tractografía es capaz de ayudarnos a determinar la ubicación de la parte central de las fibras de sustancia blanca, ver Figura 2.7.

Además de generar métricas escalares de difusión, el modelo tensorial también proporciona información a nivel de vóxel sobre la orientación predominante del vector de difusión primario, que se asume como la dirección principal de las fibras en la sustancia blanca. La tractografía, a través de la información direccional, infiere la conectividad física entre las distintas regiones cerebrales [29]. Esta técnica se mantiene actualmente como el único enfoque no invasivo en vivo para explorar la conectividad estructural del cerebro.

## 2.4.3 Medidas derivadas del tensor de difusión

Como ya se ha mencionado anteriormente, a partir de las técnicas de dMRI se pueden calcular distintos parámetros relacionados con la difusión y anisotropía, donde se destacan: la anisotropía fraccional, difusividad media, difusividad axial, y difusividad radial.



Adaptado de [5]

**Figura 2.7.** Ejemplo de datos de tractografía utilizando datos de MRI de difusión de 3T. El color de las líneas indica la orientación local de las fibras (rojo: izquierda-derecha; verde: anterior-posterior; azul: inferior-superior). Arriba a la izquierda: vista lateral con superficie cortical; Abajo a la izquierda: vista lateral sin superficie cortical que revela las líneas de tractografía; Arriba a la derecha: vista frontal con superficie cortical; Abajo a la derecha: corte coronal a través del cuerpo calloso.

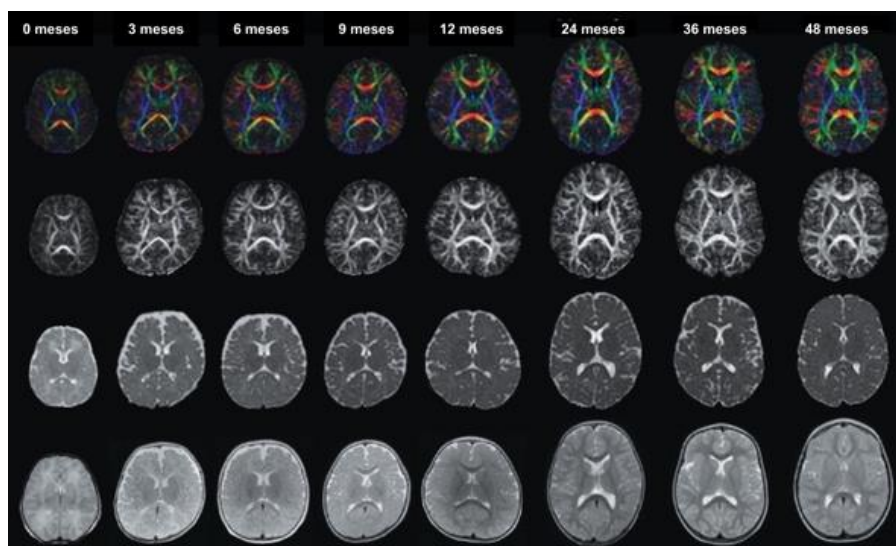
### 2.4.3.1 Anisotropía Fraccional

Se sabe que los cambios cognitivos en la maduración temprana están asociados con diferencias en la integridad cerebral. Pero a pesar de esto, no se sabe con certeza cuándo se detiene la maduración cerebral para dar inicio a la degeneración relacionada con el envejecimiento. Este conocimiento es de importancia para el desarrollo de posibles modelos neurobiológicos, y una de las métricas destacadas es la anisotropía fraccional.

Esta describe la selectividad direccional presente de la difusión aleatoria de moléculas de agua en los tejidos, como se puede apreciar en la Figura 2.8, donde los tractos de la materia blanca más mielinizados corresponden a valores más altos y cercanos a 1. La estructura presente en la vaina de mielina y en las membranas celulares axonales dificulta esta difusión de moléculas de agua en todas las direcciones excepto a lo largo de la fibra, lo que resulta en una difusión de agua altamente anisotrópica [30].

La magnitud de la anisotropía fraccional en la materia blanca se ve afectada por diversos factores, incluyendo el diámetro y densidad de las fibras, la permeabilidad de la membrana, la mielinización y la organización/coherencia direccional de estos límites [24]. Por ello, hay que tener

en cuenta la incapacidad que resulta el atribuir los cambios de difusión aparentes a una causa en particular, teniendo precaución al interpretar los datos.



Adaptado de [23].

**Figura 2.8.** Imágenes axiales de niños de 0, 3, 6, 9, 12, 24 y 48 meses. Las filas muestran mapas de color, anisotropía fraccional, difusividad media e imágenes ponderadas con T2.

### 2.4.3.2 Difusividad Media

La difusividad media es un parámetro promedio de los tres valores propios del tensor de difusión, que refleja la magnitud de la difusión de agua presente en un vóxel. Su valor se puede ver afectado por la densidad de obstrucciones físicas o la distribución de las moléculas de agua entre diferentes compartimentos celulares, que puede ser un indicador de daños microestructurales [31], [32]. Esta disminuye mientras el ángulo existente entre dos grupos de fibras va aumentando, lo que depende de ciertas propiedades microestructurales, configuracionales y posibles parámetros de adquisición.

### 2.4.3.3 Difusividad Axial

La difusividad axial mide la difusión de agua existente paralela a los axones, donde los valores aumentan en presencia de zonas con densidad o calibre axonal reducidos [33].

Procesos patológicos relacionados con enfermedades pueden generar alteraciones en la integridad axonal, como la pérdida de mielina. Sin embargo, no se dispone de un estándar de características axonales normales del cerebro en desarrollo que esté relacionado únicamente con la edad [34].

#### **2.4.3.4 Difusividad Radial**

La difusividad radial corresponde a la media del segundo y tercer valor propio del tensor de difusión [33]. Permite examinar las características de las fibras al medir la difusión del agua que se encuentra de forma perpendicular a los axones, mostrando así posibles cambios existentes en la mielina [34]. Estos valores pueden verse afectados por la edad, estructura y organización de las fibras y además se ven aumentados con la pérdida de integridad de la mielina en condiciones patológicas crónicas, como la psicosis.

#### **2.4.4 Sistema de coordenadas del espacio normalizado**

El concepto base de un sistema de coordenadas universal es el tener un marco estandarizado 3D para presentar y analizar informes de neuroimagen. Esta función puede adoptar muchas formas, entre ellas, una transformación lineal, donde se tiene como ventaja su simplicidad para mayor facilidad de comparación [35].

El normalizar los datos permite interpretar y comunicar de forma coherente las localizaciones espaciales, pudiendo generalizarse a una población mayor comparando resultados entre sí. Sin embargo, posee ciertos inconvenientes como reducción de la resolución espacial y posibles errores debido a la interpolación realizada [35].

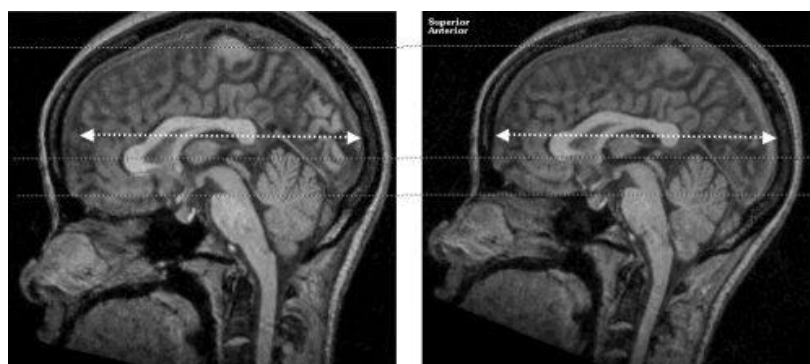
Para el análisis de grupos de estudio, es crucial que cada vóxel se localice en la misma región cerebral para cada sujeto. Sabiendo que los cerebros individuales presentan variaciones en formas y características, también existen regularidades comunes entre cerebros no patológicos. Las transformaciones de coordenadas generalmente utilizadas para ajustar las imágenes a estas plantillas poseen distintos parámetros individuales como traslaciones (para la posición), rotaciones (para orientación) y escalamiento (para tamaño) [36]. La normalización busca alinear la anatomía de cada individuo a un espacio estandarizado definido por un modelo cerebral específico, como el cerebro de Talairach o de MNI, por ejemplo, como se pueden observar en la Figura 2.9.

##### **2.4.4.1 Espacio MNI**

En la última década, se ha adoptado ampliamente en esta área de estudio, una alternativa al "espacio de Talairach" [37], el denominado "espacio MNI" [38]. Para poder representar de mejor manera la neuroanatomía, se creó una plantilla cerebral promedio basada en las imágenes de

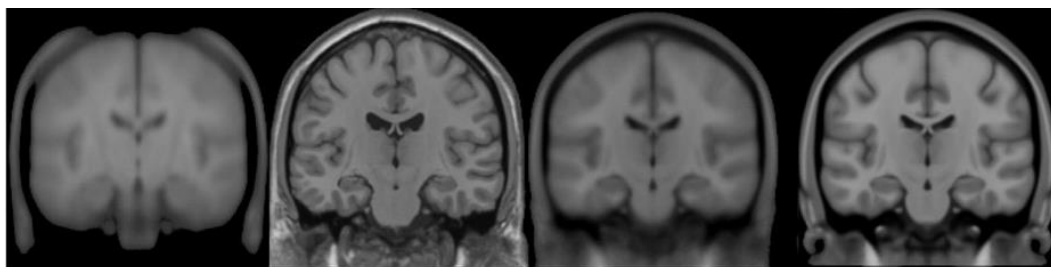
resonancia magnética de varios cientos de sujetos. La primera de estas es conocida como MNI305 que fue creada en dos pasos. Primero, se obtuvo el cerebro promedio de 241 sujetos con un conjunto de puntos de referencia anatómicos al espacio de Talairach, donde fueron reorientados y escalados para que hacerlos coincidir. Luego, crearon la plantilla MNI305 promediando las 305 MRI normales, que normalizaron con una matriz de transformación lineal. La plantilla resultante es, por tanto, una imitación aproximada del espacio original de Talairach y la coordenada Z es de aproximadamente +3,5 mm en relación con la coordenada de Talairach.

Este proceso dio como resultado el atlas original MNI305 que ha definido subsecuentemente el espacio MNI. Este último espacio ha evolucionado a través de varias fases, como se puede observar en la Figura 2.10, donde en 1998 se creó Atlas Colin27 con una definición mucho mayor, MN152 en 2001 que presentó mejor contraste y una mejor definición de la parte superior del cerebro y la parte inferior del cerebelo e ICBM 452 que tuvo una mejor relación señal-ruido como resultado de haber triplicado el número de sujetos [39].



Adaptado de [36]

**Figura 2.9.** Vista sagital del mismo cerebro normalizadas en MNI y en Talairach (Izquierda y Derecha respectivamente). Las líneas de puntos superior e inferior muestran las diferencias en el tamaño Superior-Inferior. La flecha de puntos muestra la diferencia en el tamaño Anterior-Posterior.



Adaptado de [39]

**Figura 2.10.** Vista coronal de cuatro generaciones de MNI (ponderadas en T1): de izquierda a derecha (i) MNI305, (ii) Colin27, (iii) MNI152 lineal, (iv) MNI152 no lineal de 40ª generación.

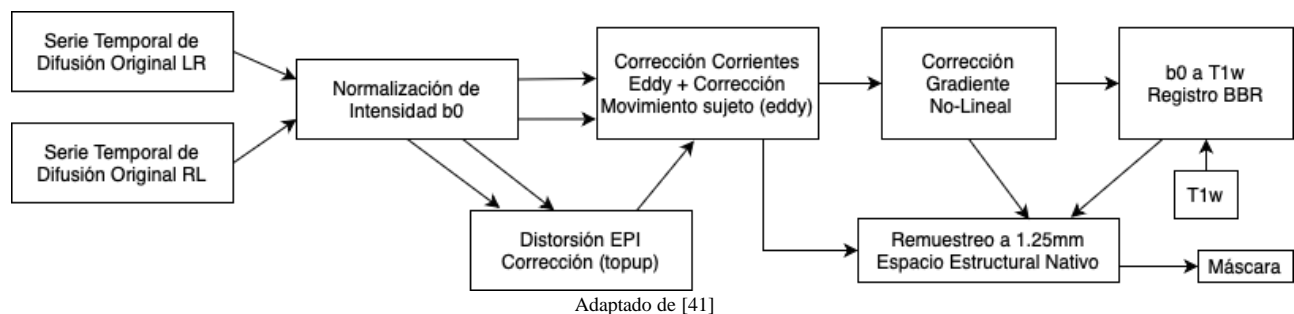
## 2.5 Preprocesamiento de las Imágenes de Resonancia por Difusión

Incluyen tanto procedimientos como distintos métodos empleados en los datos previo a su análisis. Esto es esencial para garantizar la calidad y consistencia al corregir posibles fallos relacionados con los datos obtenidos, y lograr obtener resultados precisos y confiables.

En muchos casos, el preprocesamiento se realiza mediante una técnica llamada “pipeline”. Esta consiste en descomponer un proceso en una secuencia de distintas suboperaciones, las que se ejecutan de forma eficiente en un módulo autónomo pudiéndose llevar a cabo de forma paralela [40].

### 2.5.1 Pipeline de procesamiento de dMRI

Normalmente, para poder preprocesar datos obtenidos a través de dMRI se utiliza un pipeline que permite la normalización de datos con el fin de aplicar de una mejor manera los algoritmos y caracterizar la arquitectura de la materia blanca de los datos. A su vez, este pipeline permite la eliminación de posibles movimientos, ruidos y/o distorsiones que se hayan generado durante la adquisición de los datos, como se observa en la Figura 2.11.



**Figura 2.11. Pasos del preprocesamiento de datos de difusión del HCP. Tras la normalización de la intensidad  $b_0$ , se calculan las desviaciones del campo  $b_0$  inducidas por la susceptibilidad. Utilizan la herramienta “eddy” para modelar las distorsiones, las cuales se corrigen. La imagen  $b_0$  se registra con la imagen T1w utilizando BBR y los datos de difusión obtenidos con “eddy” se remuestrean a un espacio estructural nativo de 1.25mm y se enmascaran.**

## 2.6 Estudios sobre la conectividad de las fibras en la psicosis

El estudio de la conectividad entre redes cerebrales ha permitido descubrir la arquitectura funcional y estructural del cerebro. Esto ha arrojado luz sobre trastornos psiquiátricos que pueden ser considerados como síndromes de “desconexión” [42], [43], debido a alteraciones en la integridad de las fibras en la corteza y materia blanca subcortical que afectan a funciones cerebrales.

Múltiples trastornos y afecciones psiquiátricas se encuentran asociadas a una conectividad cerebral anormal, pero relacionarlas junto con sus efectos es un desafío. Se han encontrado alteraciones en la conectividad cerebral para trastornos psiquiátricos asociados, donde se han relacionado con la expresión de síntomas clínicos y déficits cognitivos, como la velocidad de procesamiento [44].

La ubicación y función de las fibras largas se detallan de forma extensiva en la literatura [45], siendo estas fundamentales para establecer conexiones a larga distancia en el cerebro. Sin embargo, sobre la funcionalidad de las fibras de asociación cortas que conectan circunvoluciones adyacentes o cercanas, se tiene un conocimiento escaso.

### **2.6.1 Fibras largas de la materia blanca en la psicosis**

Hasta la fecha, se han realizado numerosos estudios con el fin de comprender cuáles son las estructuras cerebrales de la materia blanca que se ven alteradas en la presencia de enfermedades mentales como la psicosis. Una investigación realizada el año 2018 [46] destaca que la forma en que la materia blanca se desarrolla y organiza en las primeras etapas de la esquizofrenia, está relacionada con el tiempo que ha durado la enfermedad. Notaron que los pensamientos desorganizados dependen de la maduración de los fascículos en el cuerpo caloso, y concluyeron que las conexiones deficientes en la red cerebral pueden interrumpir los procesos de pensamiento coherente de una manera más inmediata.

En las etapas iniciales de la psicosis, existe una gran cantidad de síntomas relacionados con la corteza auditiva, siendo una de las áreas más afectadas durante la enfermedad. Por ello, en [47] se analizó el cerebro de pacientes con psicosis temprana llegando a la conclusión que alteraciones en la materia blanca que conectan los lóbulos frontal, parietal y temporal procesan la expresión del síntoma de alucinaciones auditivas. Mientras que en [48], se encontró que el daño presente en fibras de largo alcance se asocia preferentemente con problemas en las habilidades ejecutivas y procesos cognitivos, al encontrarse más vulnerable frente a alteraciones de la materia blanca.

Durante el año 2024, se encontraron resultados similares a los obtenidos en investigaciones previas del área [49]. Los resultados demostraron la tendencia de la FA a adquirir valores menores, mientras que la RD experimenta un aumento. Esto sugiere una posible degeneración de la mielina, pero los tractos afectados son variados a través de los estudios. En [50] se mencionó una reducción de

la FA en la materia blanca del lóbulo temporal izquierdo, pero de forma general, descubrimientos han implicado alteraciones en los lóbulos prefrontal y temporal, y las fibras que los conectan entre sí.

### **2.6.2 Fibras cortas de la materia blanca en la psicosis**

Resultados respaldan la teoría que la sustancia blanca se sigue deteriorando en las fases más crónicas de la enfermedad. Sin embargo, este deterioro parece estar localizado en las fibras corticales e interhemisféricas del cerebro.

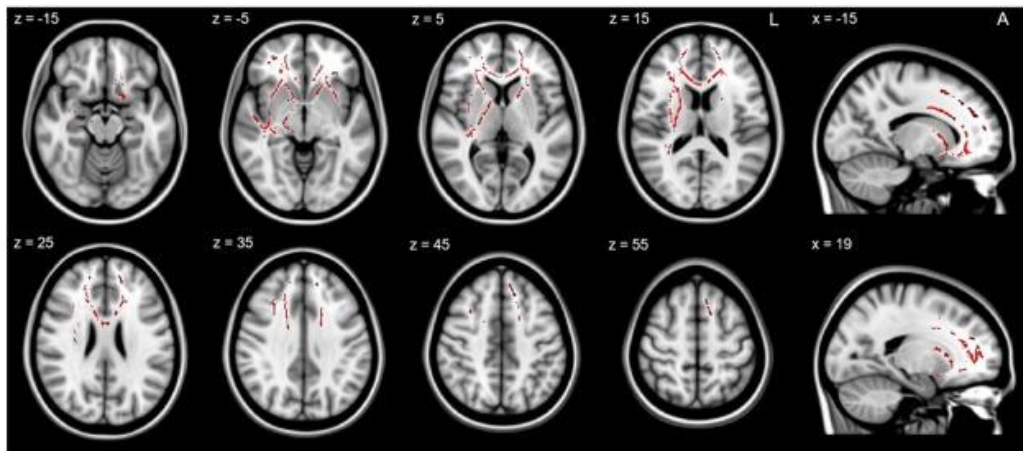
En [48] se observó que síntomas relacionados con la semántica dependían de gran forma en posibles interrupciones de la materia blanca. Las alteraciones más extensas se han observado en fibras de maduración temprana, presentes entre la adolescencia y la edad adulta temprana, y coincide con el momento de mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia [51]. Se ha comprobado que estas irregularidades pueden ser atribuidas a dos elementos microestructurales: el espacio extracelular y la dirección de la difusión del agua en el tejido, ver Figura 2.12. La mayoría de las alteraciones observadas en las primeras etapas de la esquizofrenia se relacionan con un incremento en el espacio extracelular, mientras que la reducción de la FA se presenta en áreas específicas del lóbulo frontal [52].

En la mayoría de los estudios, las limitaciones incluyen: la falta de evaluación de la duración de la enfermedad, el tamaño de la muestra y la no consideración de factores de confusión. Además, cabe destacar las diferencias existentes entre los estudios actuales y lo presentado en este trabajo. Se realizaron análisis basado en fíxel de WM junto con un análisis de conectividad estructural y morfometría basada en vóxel de la materia gris [48]. En otra investigación, obtuvieron datos de tractografía únicamente para 12 tractos, con un análisis estadístico mediante “F-test” [51]. O bien, eliminaron la contribución del agua libre en las dMRI y con los resultados calcularon mapas de FA y MD para cada vóxel utilizando 3Dslicer [52].

Todas estas metodologías difieren de lo planteado en este proyecto, lo que destaca la necesidad de seguir investigando, a través de distintos enfoques, la relación entre la estructura cerebral y sus funciones en los trastornos neuropsiquiátricos, y cómo esto afecta en los síntomas clínicos y el rendimiento cognitivo/social.

### 2.6.3 Investigaciones a partir de base de datos HCP-EP

Si bien la base de datos HCP for Early Psychosis se publicó por primera vez en 2020, se han realizado múltiples estudios e investigaciones a partir de esta base de datos hasta la fecha. En 2021, [53] exploraron las anomalías presentes en la conectividad funcional en pacientes con psicosis en fase temprana mediante datos de fMRI y un proceso automatizado llamado Neuromark, para capturar características de conectividad funcional. Esto llevó a encontrar alteraciones en la conectividad funcional estática en dominios subcorticales, sensoriales, cognitivo-control y cerebelosos en pacientes con psicosis.



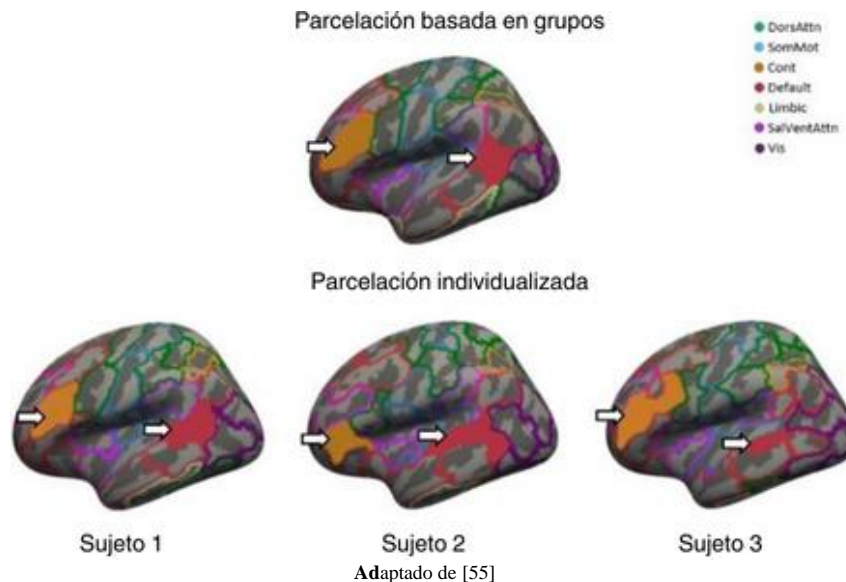
Adaptado de [54]

**Figura 2.12.** Relación de la microestructura de la sustancia blanca y los síntomas negativos. La imagen muestra la relación lineal negativa entre la gravedad de la dimensión de los síntomas negativos DSM-5 y los valores de FA dentro de las áreas indicadas en rojo. Z y X indican las coordenadas de los cortes de la imagen en mm.

En [55], exploraron las implicaciones de utilizar parcelaciones cerebrales grupales o individualizadas en el estudio de alteraciones del conectoma cerebral, como se observa en la Figura 2.13. Se llegó a la conclusión de que parcelaciones basadas en grupos podrían inflar las estimaciones de las diferencias presentes en psicosis y que el uso de parcelaciones individualizadas puede influir en los hallazgos de la desconexión cerebral en la psicosis.

La organización jerárquica de la función cortical en estos pacientes también fue estudiada. La investigación de [56] utilizó morfometría basada en la deformación para mapear cambios regionales de volumen, pero no encontraron diferencias significativas entre los pacientes con psicosis temprana y los controles. Otro estudio del mismo año ([57]), enfocó su estudio en desarrollar una puntuación de riesgo cerebral y permitir diferenciar entre pacientes y controles mediante imágenes de fMRI.

Actualmente, su avance se basa en neuroimágenes funcionales, y necesitará más validación y exploración con otras modalidades de imagen para mejorar su análisis predictivo.



**Figura 2.13. Diferencias en los límites de las parcelas entre la parcelación basada en grupos y la individualizada.**

Una investigación del año 2023 se enfocó en los cambios de la materia gris a través de imágenes de resonancia magnética estructurales [58]. Se encontró que las reducciones regionales del volumen de la materia gris se correlacionan con la microestructura de la sustancia blanca cercana, lo que sugiere una relación entre la conectividad cerebral y las diferencias del volumen de la materia gris.

A partir de datos de tractografía, en [59] se analizaron las conexiones estructurales en las regiones frontoestriatales para sujetos con psicosis no afectiva. Los investigadores identificaron patrones divergentes en la conectividad de la región entre pacientes y controles, aunque reconocieron limitaciones en el diseño transversal del estudio y en posibles factores de confusión.

Un año después, en 2024, se examinaron alteraciones en la materia blanca mediante datos de dMRI [60]. Sus hallazgos proporcionaron información sobre las conexiones neuronales en la psicosis temprana, identificando diferencias en los valores de la anisotropía cuantitativa en diversos tractos de la materia blanca entre pacientes y controles. Entre ellos destacan valores de más elevados en el cuerpo calloso y más bajos en el cerebelo bilateral y el pedúnculo cerebeloso medio; lo que se traduce en una mayor y menor conectividad de la materia blanca del tracto respectivamente.

En conjunto, estas investigaciones ofrecen una gran perspectiva sobre los cambios y alteraciones en el funcionamiento del cerebro durante las primeras etapas de la psicosis a partir de la base de datos HCP-EP. Esto resalta la importancia de llevar a cabo estudios longitudinales para obtener una comprensión más profunda de esta enfermedad y con ello, tratarla de manera más efectiva.

## **2.7 Análisis estadístico**

El análisis estadístico es el proceso de recopilación y análisis de grandes volúmenes de datos con el fin de identificar tendencias y desarrollar perspectivas valiosas [61]. Es un método sistemático de recopilación, análisis, interpretación, presentación y obtención de conclusiones a partir de datos. Utiliza herramientas estadísticas para encontrar patrones, tendencias y vínculos en los conjuntos de datos, con el fin de facilitar la toma de decisiones informadas [62]. Existen dos tipos principales de análisis estadístico que se utilizarán en este trabajo: descriptivo e inferencial.

### **2.7.1 Estadística descriptiva**

La estadística descriptiva resume la información de un conjunto de datos sin extraer conclusiones sobre su contenido [61]. Intenta describir la relación entre las variables de una muestra o población, ofreciendo un resumen de los datos en forma de media, varianza y desviación estándar [63].

#### **2.7.1.1 Prueba de asimetría**

Esta prueba evalúa qué tan asimétrica es la distribución respecto a su media, indicando si está inclinada hacia la izquierda (valor positivo) o hacia la derecha (valor negativo). Un resultado positivo señala un sesgo hacia la izquierda, mientras que un resultado negativo indica un sesgo hacia la derecha [64].

#### **2.7.1.2 Prueba de curtosis**

La curtosis indica qué tan estrecha o ancha es una distribución en comparación con una distribución normal estándar. Si los datos están muy cerca de la media, la distribución se considera leptocúrtica (con una curtosis mayor a 0); si los datos están dispersos, la distribución se denomina platicúrtica (con una curtosis menor a 0) y una distribución se clasifica como mesocúrtica cuando se ajusta al comportamiento normal y tiene una curtosis igual a 0 [64].

### **2.7.1.3 Prueba de Shapiro-Wilk**

Este test establece la hipótesis nula de que una muestra se origina en una distribución normal. Se selecciona un nivel de significancia estándar, generalmente 0,05, y si existe una hipótesis alternativa que afirma que la distribución no es normal, suele ser recomendable realizar primero el test de Shapiro-Wilk antes de determinar qué análisis estadístico aplicar. Si no se demuestra que la distribución es normal, no se recomendaría utilizar un test paramétrico [65].

### **2.7.1.4 Prueba de Bartlett**

Esta prueba se utiliza para evaluar la homogeneidad de la varianza en más de dos muestras. Este tipo de test es más sensible a la falta de normalidad en los datos que el test de Levene, definido más adelante. No obstante, si se está seguro de que los datos siguen una distribución normal, entonces el test de Bartlett es más apropiado [66].

### **2.7.1.5 Prueba de Levene**

El método de Levene se resuelve mediante un análisis de varianza de las diferencias absolutas entre los valores de la muestra y un estadístico central para cada grupo. La selección del estadístico central de los grupos influye en la robustez y potencia del test. La robustez se refiere a la capacidad del test para evitar detectar falsamente diferencias de varianza cuando la distribución no es normal pero las varianzas son realmente iguales; la potencia se refiere a la habilidad del test para identificar diferencias de varianza cuando estas realmente existen. El test de Levene posibilita la comparación simultánea de más de dos grupos [66].

## **2.7.2 Estadística inferencial**

La estadística inferencial se basa en una muestra aleatoria de datos extraída de una población, con el fin de describir y realizar inferencias sobre toda la población. Este enfoque es especialmente útil cuando no es posible examinar a cada individuo de la población completa [63].

### **2.7.2.1 T-test**

Esta prueba se utiliza para probar la hipótesis nula de que no hay diferencia entre las medias de los dos grupos. Se utiliza en tres circunstancias:

- Para comprobar si una media muestral difiere significativamente de una media poblacional dada (se trata de un t-test de una muestra).
- Para comprobar si las medias poblacionales estimadas por dos muestras independientes difieren significativamente (t-test no pareada).
- Para comprobar si las medias poblacionales estimadas por dos muestras dependientes difieren significativamente (t-test pareada) [63].

### 2.7.2.2 Mann-Whitney test

Se emplea para evaluar si dos muestras tienen la misma mediana o si, en su lugar, las observaciones de una muestra tienden a ser mayores que las de la otra.

La prueba de Mann-Whitney analiza todos los datos ( $x_i$ ) del grupo X y todos los datos ( $y_i$ ) del grupo Y para calcular la probabilidad de que  $x_i$  sea mayor que  $y_i$ :  $P(x_i > y_i)$ . La hipótesis nula sugiere que  $P(x_i > y_i) = P(x_i < y_i) = \frac{1}{2}$ , mientras que la hipótesis alternativa indica que  $P(x_i > y_i) \neq \frac{1}{2}$  [63].

## 2.8 Discusión

Los hallazgos mencionados en los apartados anteriores subrayan la importancia de entender la complejidad de la estructura cerebral y su relación con los trastornos neurológicos, llegando a la conclusión de que es esencial perfeccionar nuestro conocimiento acerca de la estructura y la función de las fibras cortas en los trastornos psiquiátricos más prominentes. Este avance en la comprensión podría tener un impacto significativo en la prevención y el tratamiento de los síntomas debilitantes asociados, sobre todo cuando actualmente existe gran contradicción de resultados, estudios realizados con poca cantidad de pacientes, y métodos poco explorados. La mayoría de los estudios se han centrado en las alteraciones de la materia blanca en general, pero han pasado por alto las fibras cortas de la SWM, que desempeñan un papel crucial en la conexión local entre las regiones corticales cercanas.

A lo largo de diversas investigaciones se ha mencionado y comprobado que las irregularidades en la sustancia blanca pueden manifestarse en las fases iniciales de la esquizofrenia y otras enfermedades psicóticas, por lo que las fibras cortas de la SWM podrían tener un papel significativo en las etapas tempranas de la enfermedad al ser de relevancia para la conectividad local. Estas pueden

estar vinculadas a una percepción alterada de la realidad, siendo importante comprender cómo las alteraciones en estas conexiones regionales pueden contribuir a síntomas como alucinaciones o delirios. Además de los síntomas psicóticos, la psicosis también se relaciona con deficiencias en la cognición, y el investigar estos aspectos puede proporcionar información valiosa acerca de la naturaleza de la enfermedad.

En este contexto, se propone utilizar imágenes de Resonancia Magnética por Difusión para investigar las conexiones de la materia blanca, con un enfoque particular en las fibras cortas de la materia blanca superficial, que han recibido menos atención debido a su menor tamaño y variabilidad entre individuos. La idea es analizar 10 sujetos con psicosis y 10 controles de la base de datos "Human Connectome Project for Early Psychosis", que incluye registros y documentación de 251 sujetos tanto en una etapa temprana de la enfermedad como controles. A través del procesamiento de datos de dMRI, se buscará segmentar y obtener medidas de difusión para los tractos en SWM. De esta forma, el encontrar alteraciones y ser capaz de relacionarlas con síntomas psicóticos, podría mejorar nuestro enfoque al abordar el tema, tanto en diagnóstico como posible tratamiento.

## Capítulo 3. Materiales y métodos

---

### 3.1 Introducción

Se describe el preprocesamiento a seguir y los datos a utilizar de la base de datos “HCP for Early Psychosis” para cumplir con la metodología planteada. Se realizó un análisis de la base de datos y de distintas herramientas, software y scripts necesarios para poder llevar a cabo los objetivos.

### 3.2 Materiales

#### 3.2.1 Base de Datos

Base de datos “Human Connectome Project for Early Psychosis” consta con datos de 251 sujetos, dentro de los cuales hay controles y pacientes entre 16 y 35 años, dentro de un periodo de 3 años desde el primer síntoma psicótico [5].

Los archivos facilitados consisten en archivos tipo .nii.gz, .json, .bvec y .bval de 183 sujetos con datos de dMRI sin procesar, de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rfMRI), y de resonancia magnética estructural. Para este proyecto, se necesitan los archivos tanto de difusión como los estructurales. De los datos incluidos en esta base de datos, los registros estructurales que se utilizarán fueron adquiridos mediante T1w y T2w con una resolución isotrópica de 0.8mm. Los registros de difusión se obtuvieron a través de un escáner de Resonancia Magnética PRISMA 3T Siemens con 1.5mm de resolución isotrópica, un factor de aceleración MB de 4 y 92 direcciones de difusión en cada shell ( $b=1500$  y  $3000$ ) adquirida dos veces: una con codificación de fase anterior-posterior y otra con codificación de fase posterior-anterior.

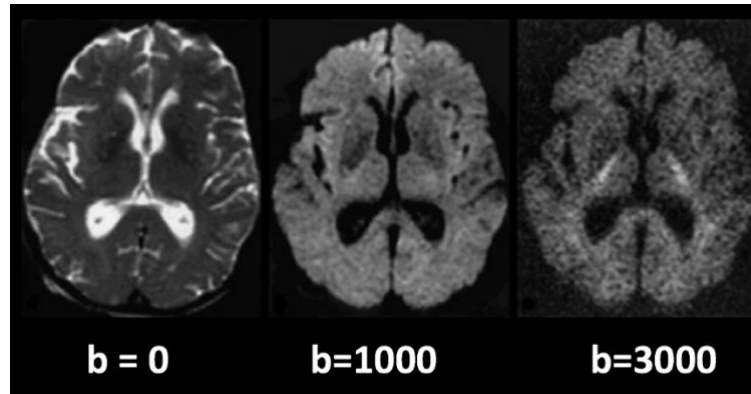
##### 3.2.1.1 Tipos de archivos

###### 3.2.1.1.2 .nii.gz

La Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIfTI) representa un formato de archivo de código abierto con extensión .nii que habitualmente se utiliza para almacenar datos de imágenes cerebrales que se obtienen mediante métodos de Resonancia Magnética. Es frecuente que las imágenes contengan grandes áreas de fondo uniforme, o archivos que describen máscaras y regiones de interés que contienen únicamente algunos valores específicos que se repiten en múltiples ocasiones [67].

### 3.2.1.1.3 .bval

El archivo `bval` contiene el valor  $b$  de cada volumen de la serie, que indica la magnitud del gradiente de difusión aplicado a los datos. Mientras mayor es el valor de  $b$ , hay una mayor pérdida de señal en ciertas áreas al ser más sensibles a los cambios de difusión, como la materia blanca del cerebro [68], lo que se puede observar en la Figura 3.1.



Adaptado de [68]

**Figura 3.1.** Tres volúmenes con distintos valores para  $b$ . Se observa que un valor mayor de  $b$  conlleva a una menor calidad de imagen pero una mayor sensibilidad a la difusión.

### 3.2.1.1.4 .bvec

El archivo `bvec` enumera la dirección del gradiente con una columna por volumen, donde muestra en qué direcciones se aplicaron los gradientes de difusión. Cada columna de este archivo de texto tiene tres filas, donde describe un vector unitario con componentes  $x, y, z$ . En FSL, estos valores se refieren al espacio de la imagen (fila, columna, corte) en lugar de al espacio del mundo (izquierda-derecha, anterior-posterior, cabeza-pie) [67].

## 3.2.2 Software para procesamiento de archivos

El preprocesamiento de imágenes necesita el empleo de herramientas especializadas para poder modificar, analizar y preparar los datos obtenidos mediante técnicas de resonancia magnética, en este caso específico, de difusión. Los software escogidos permiten la corrección de distorsiones, la normalización espacial, la segmentación, entre otros. A continuación, se mencionarán algunas de las herramientas seleccionadas para llevar a cabo este proceso.

### **3.2.2.1 FSL**

Es una biblioteca de herramientas para el análisis de datos de imágenes cerebrales fMRI, MRI y dMRI. La mayoría de las herramientas pueden ejecutarse tanto desde la línea de comandos como mediante interfaces gráficas de usuario (GUI). Para este proyecto se destacan hasta el momento: “eddy”, “topup” y FSLeves.

### **3.2.2.2 FreeSurfer**

Es un paquete de software para el análisis y la visualización de datos de neuroimagen estructural y funcional, ya sean de naturaleza transversal o longitudinal. Es el software de análisis de MRI estructural elegido para el preprocesamiento de imágenes estructurales de HCP [69].

### **3.2.2.3 MRtrix3**

MRtrix3 es un software que proporciona distintas herramientas para realizar varios tipos de análisis de dMRI, desde tractografía hasta análisis a nivel de grupo. Entre sus características se incluyen la estimación de las distribuciones de orientación de las fibras mediante deconvolución esférica restringida, un algoritmo de líneas de flujo probabilísticas para la tractografía de fibras de la sustancia blanca, análisis basado en fíxel de la densidad aparente de fibras y la sección transversal de fibras, el análisis cuantitativo de la conectividad estructural y el registro espacial no lineal de imágenes de distribución de orientación de las fibras [70].

### **3.2.2.4 BrainVisa**

Es un conjunto de herramientas que, en lugar de ser un único programa, se enfoca en organizar software y datos heterogéneos, proporcionando una interfaz gráfica general común para los usuarios. Incluye una variedad de opciones, tales como clasificación de materia gris/blanca para morfometría basada en vóxeles, visualización de mallas de la superficie de cada hemisferio, mallas esféricas de la superficie de materia blanca de cada hemisferio, grafos de los pliegues corticales y un etiquetado de estos según una nomenclatura de los principales surcos [71]. Para este proyecto se destaca Anatomist, que permite visualizar imágenes médicas y examinar su información.

## **3.3 Métodos**

### **3.3.1 HCP Pipeline**

Los datos de MRI obtenidos por el HCP difieren de gran forma con los datos recopilados mediante escáneres convencionales de 3 Tesla, lo que puede demandar el desarrollo de nuevos enfoques de preprocesamiento. El HCP creó pipelines específicos para realizar una serie de pasos previos al análisis de MRI estructural, funcional y de difusión. Estos se han pensado para poder abordar la eliminación de distorsiones espaciales, la creación de representaciones superficiales, la alineación entre diferentes modalidades y la adaptación a un espacio estándar [41].

Esta estrategia permite llevar a cabo análisis integrados de la superficie de la corteza cerebral y el volumen de estructuras subcorticales, además de disminuir las demandas de almacenamiento y procesamiento de datos de alta resolución espacial y temporal.

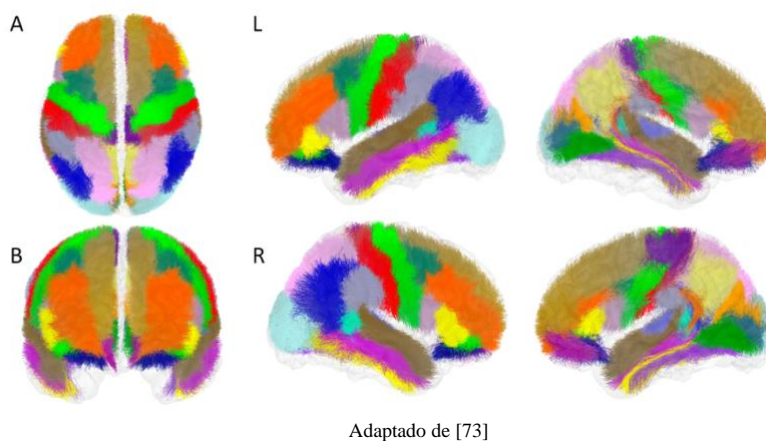
#### **3.3.1.1 Preprocesamiento de imágenes de difusión**

Después de haber normalizado la intensidad  $b_0$ , las imágenes  $b_0$  de ambas direcciones de codificación de fase se emplean para poder calcular las variaciones del campo  $b_0$  inducidas por la susceptibilidad. Luego de esto, en la serie temporal completa de ambas direcciones de codificación de fase se aplica la herramienta "eddy" para modelar las distorsiones causadas a partir de las corrientes eddy y posibles movimientos del sujeto. Esto permite corregir la distorsión del gradiente, y la imagen  $b_0$  se alinea con la imagen T1w usando "Boundary-Based Registration" (BBR) [72]. Los datos de difusión obtenidos se remuestran en un espacio estructural nativo de 1,25 mm y se aplican máscaras. Para ser capaces de poder utilizar este pipeline, es necesario contar con las imágenes estructurales procesadas.

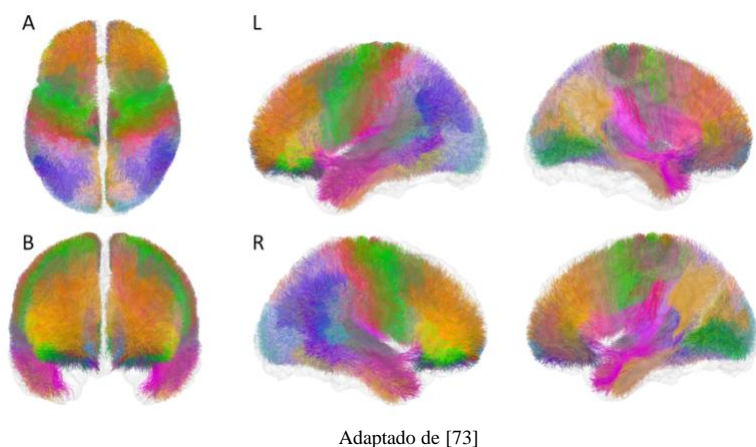
### **3.3.2 Atlas de Segmentación**

El atlas a utilizar fue calculado a partir de 100 sujetos de la base de datos HCP usando tractografía probabilística. En [73] se evaluó la reproducibilidad de los fascículos obtenidos, segmentando un grupo adicional de sujetos de la base de datos HCP y otro grupo de la base de datos ARCHI; datos calculados con tractografía probabilística y determinística respectivamente.

El atlas de fibras cortas de la materia blanca superficial en MNI está compuesto por 525 fascículos, en donde 267 están en el hemisferio izquierdo y 258 en el derecho, de estos son 190 fascículos que hay comunes entre ambos. Del total de fascículos, 141 corresponden a fascículos que conectan partes de una misma ROI (Figura 3.2) y 384 a fascículos que conectan diferentes ROIs (Figura 3.3) [73]. Este atlas cuenta con más fascículos cortos que otros atlas anteriores y abarca una mayor cobertura del cerebro. Las abreviaciones utilizadas para referirse a cada fascículo se ven definidas en la Tabla 3.1.



**Figura 3.2.** Atlas de fibras de SWM, donde los fascículos conectan partes de la misma región. A: Vista superior. B: Vista frontal. L: Vista del hemisferio izquierdo. D: Vista del hemisferio derecho.



**Figura 3.3.** Atlas de fibras de SWM, los fascículos conectan distintas regiones. A: Vista superior. B: Vista frontal. L: Vista del hemisferio izquierdo. D: Vista del hemisferio derecho.

Región	Siglas	Región	Siglas	Región	Siglas	Región	Siglas
Bankssts	B	Lateral Occipital	LO	Pars Triangularis	Tr	Superior Parietal	SP
Caudal Anterior Cingulate	CAC	Lateral Orbitofrontal	LOF	Pericalcarine	PeCa	Superior Temporal	ST
Caudal Middle Frontal	CMF	Lingual	Li	Postcentral	PoC	Supramarginal	SM
Cuneus	Cu	Medial Orbitofrontal	MOF	Posterior Cingulate	PoCi	Transverse Temporal	TT
Entorhinal	En	Middle Temporal	MT	Precentral	PrC	Insula	In
Fusiform	Fu	Parahippocampal	PH	Precuneus	PrCu	Frontalpole	FPol
Inferior Parietal	IP	Paracentral	PC	Rostral Anterior Cingulate	RAC	Temporalpole	TPol
Inferior Temporal	IT	Pars Opercularis	Op	Rostral Middle Frontal	RMF		
Isthmus Cingulate	IC	Pars Orbitalis	Or	Superior Frontal	SF		

**Tabla 3.1. Abreviaciones de fascículos utilizados en atlas de fibras cortas [74].**

### 3.3.3 Códigos existentes

En los siguientes apartados se muestran los códigos a utilizar proporcionados por el grupo de análisis de imágenes médicas de la Universidad de Concepción, redactados en Python y/o C/C++.

#### 3.3.3.1 Manipulación de archivos en formato bundles

Código escrito en lenguaje Python que contiene 8 funciones para manipular datos de tractografía. Permite la lectura y escritura de archivos bundles, necesarios para la obtención de los datos de tractografía junto con sus coordenadas correspondientes.

#### 3.3.3.2 Aplicación de transformación espacial

Script en lenguaje Python que consiste en un pipeline de 3 funciones que se aplican secuencialmente. Este código recibe como argumentos un archivo bundles y una matriz afín compuesta por transformaciones de traslación, rotación y escalado para aplicarlas en los datos de entrada [74].

#### 3.3.3.3 Segmentación de fascículos

Proceso donde su propósito principal radica en la identificación y separación de estructuras de interés en el cerebro, representadas por datos de tractografía, en grupos de fibras denominados fascículos. Esto posibilita un análisis individualizado de cada fascículo y de sus medidas características. Se ha facilitado un código escrito en lenguaje C [75], que clasifica las fibras del sujeto a través del cálculo de la distancia Euclidiana máxima entre la fibra y cada centroide del atlas de referencia utilizado. Cabe destacar que este script se ejecuta de forma paralela, eliminando de forma progresiva las fibras dependiendo de las distancias obtenidas.

### 3.3.3.4 Obtención de valores promedio de medidas de difusión y anisotropía

El código fue escrito en lenguaje Python y permite encontrar la ubicación de un fascículo en las imágenes obtenidas de difusividad y anisotropía [74]. Para poder utilizarlo, es esencial tener los fascículos segmentados en el espacio de difusión original de cada sujeto, imágenes de las métricas a estudiar, y conocer del tamaño de los vóxeles en las imágenes de dMRI.

## 3.3.4 Herramientas para análisis de datos

### 3.3.4.1 DIPY

DIPY es la biblioteca de imágenes 3D/4D+ en Python, que incluye diversas funcionalidades para el procesamiento de imágenes médicas. Ofrece métodos genéricos para la normalización espacial, el procesamiento de señales, el aprendizaje automático, el análisis estadístico y la visualización de imágenes médicas. Además, cuenta con herramientas especializadas para la anatomía computacional, como el procesamiento de imágenes de difusión, perfusión e imágenes estructural.

Algunos de los principales submódulos de DIPY son `tracking` y `segment`. El submódulo `tracking` ofrece herramientas para el rastreo de fibras y el procesamiento de las streamlines y el submódulo `segment` se enfoca en la segmentación de imágenes y la agrupación de las streamlines [76]. En este estudio de destaca un comando en específico.

- `set_number_of_points`: Comando que lee la cantidad de puntos en una fibra y por medio del valor de entrada, cambia la cantidad de puntos, generándolos de manera equidistante.

### 3.3.4.2 Paquetes en R

La instalación estándar de R incluye diversas funciones para importar datos, transformaciones, ajuste y evaluación de modelos estadísticos, así como para crear representaciones gráficas. Aunque estas herramientas son útiles, lo que realmente destaca en R es su capacidad para integrar nuevas funciones en cualquier momento, permitiendo la realización de tareas adicionales y más avanzadas.

Un paquete en R es un conjunto organizado de funciones, datos y códigos R que se encuentra almacenado en una carpeta siguiendo una estructura específica [77]. Para los análisis estadísticos a utilizar, destacan:

### 3.3.4.2.1 stats

Paquetes importantes de R y RStudio, que proporcionan una amplia variedad de funciones y métodos estadísticos para realizar análisis de datos; estos varían desde cálculos de estadística básica hasta funciones para realizar pruebas de hipótesis, ajustar modelos estadísticos y creación de gráficos para representarlos.

- *shapiro.test*: Realiza la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk a partir de un vector numérico de datos. A partir de eso se obtiene una lista que contiene los siguientes componentes: estadística (valor estadístico de Shapiro-Wilk), valor.p (valor p aproximado para la prueba, generalmente con un umbral predefinido de 0.05), método y datos.nombre [78].

- *bartlett.test*: Realiza la prueba de Bartlett de la hipótesis nula de que las varianzas en cada uno de los grupos son iguales, acepta como argumentos una lista o vector numérico de datos que representan las muestras respectivas, un objeto vectorial o factorial que indica el grupo de los elementos correspondientes de x, el que se ignora si x es una lista, una fórmula de la forma  $lhs \sim rhs$  donde lhs da los valores de los datos y rhs los grupos correspondientes y otros argumentos opcionales [78].

- *wilcox.test*: Realiza pruebas de Wilcoxon de una y dos muestras en vectores de datos; esta última también se conoce como prueba de “Mann-Whitney” y es la que se utiliza en este trabajo. Recibe como argumentos un vector numérico de datos, una cadena de caracteres que especifica la hipótesis alternativa, un número que especifica un parámetro opcional utilizado para formar la hipótesis nula, una variable lógica que indica si desea una prueba emparejada, entre otros [78].

- *t.test*: Realiza t-test de una y dos muestras en vectores de datos. Sus argumentos incluyen: un vector numérico (no vacío) de datos, una cadena de caracteres que especifica la hipótesis alternativa, un número que indica el valor verdadero de la media, una variable lógica que indica si desea una prueba t emparejada, una variable lógica que indica si se deben tratar las dos varianzas como iguales, nivel de confianza del intervalo, entre otras [78].

### 3.3.4.2.2 moments

Herramienta que incluye funciones para calcular momentos estadísticos de una distribución. Estos describen varias características de una distribución de datos, como la forma, la simetría y la dispersión.

- *skewness*: Esta función calcula la asimetría de los datos dados y acepta como argumento un vector numérico o una matriz de datos. Si el valor obtenido es cercano a 0, se puede decir que la distribución es simétrica [79].

- *kurtosis*: Esta función calcula el estimador de la medida de curtosis de Pearson y acepta el mismo argumento que la función “*skewness*”. Si su valor es igual o cercano a cero, se dice que su forma sería similar a la distribución normal [79].

### 3.3.4.2.3 car

El paquete “car” es una herramienta que proporciona una amplia variedad de funciones para realizar análisis de regresión y diagnóstico de modelos, donde destacan funciones para ajustar modelos de regresión lineal y no lineal además de proporcionar funciones para realizar análisis de varianza.

- *leveneTest*: Este comando calcula la prueba de Levene para la homogeneidad de la varianza entre grupos, donde se debe ingresar una variable de respuesta para el método por defecto, un factor que define los grupos, el nombre de una función para calcular el centro de cada grupo y una matriz de datos para evaluar la fórmula [80].

## 3.4 Discusión

Este capítulo se enfocó en el proceso de definición y especificación de datos con los que se trabajó, además del planteamiento del preprocesamiento de datos y análisis estadístico utilizando la base de datos HCP for Early Psychosis para 20 sujetos. Se detallaron los materiales utilizados, como los archivos de imágenes estructurales y de difusión y, a su vez, se enumeraron las herramientas de software a utilizar para llevar a cabo el procesamiento de las imágenes de la mejor forma.

Se entregó una perspectiva completa de cómo tratar la complejidad de los datos de resonancia magnética, especialmente en el contexto de la psicosis temprana. Se destacó la importancia clínica de la base de datos HCP y se describieron herramientas especializadas como FSL, FreeSurfer y MRtrix3 que son necesarias para realizar un análisis preciso. Se incluyó la elección del atlas de fibras cortas a utilizar, donde mediante MRtrix3 se pueden realizar las transformaciones espaciales a aplicar a cada sujeto para alinearlos en un espacio común. No obstante, aun sabiendo que el atlas escogido está compuesto por 525 fascículos, se tomó la decisión de sólo trabajar con 209 de ellos al ser considerados “más estables”.

Además, se describieron bibliotecas y comandos escogidos para el análisis estadístico, estimando los más convenientes a partir del estudio bibliográfico e investigaciones previas. A partir de esto, los resultados finales de la evaluación sobre las distintas medidas de difusividad y anisotropía se encontraron los más cruciales al momento de comparar con la literatura existente, al igual que la aplicación de la prueba estadística t-test, la cual más se repetía en los estudios del área.

## Capítulo 4. Aplicación preprocesamiento

---

### 4.1 Introducción

Se explica la implementación del proceso mostrado en la Figura 1.2. Para llevar esto a cabo, se utilizaron los materiales y métodos descritos en el capítulo anterior. Se ajustaron procesos, modificaron pipelines y adaptaron códigos a medida que se vio necesario para seguir con el procesamiento de los datos de dMRI de 20 pacientes de la base de datos HCP para psicosis temprana. Esto, con el fin de analizar los valores significativos de las medidas de difusión y anisotropía para compararlos con la literatura.

### 4.2 Ejecución HCP Pipeline

#### 4.2.1 PreEddy

Primer script del Pipeline *DiffusionPreprocessing* encargado de realizar las etapas previas a la corrección de distorsiones para el preprocesamiento de las imágenes de difusión. Se normaliza la intensidad de la imagen  $b_0$  promedio en las 6 series de difusión; estas corresponden a las direcciones 98, 107 y de referencia, en las vistas Anterior-Posterior y Posterior-Anterior. A partir de estas imágenes, se estima la distorsión a través de la herramienta "*topup*" de FSL5 y se introduce en un predictor de proceso gaussiano para cada volumen de imagen.

#### 4.2.2 Eddy

Segundo script del Pipeline *DiffusionPreprocessing*, su función principal es ejecutar la fase de corrección de corrientes de Eddy para el preprocesamiento de dMRI. El comando para ejecutar el proceso incluye argumentos como: número de hiperparámetros de vóxel, versión de CUDA, directorio de trabajo, entre otros. Se ejecutó el comando construido para iniciar el proceso de "Eddy" en el conjunto de datos de dMRI especificado.

Para los 20 sujetos que se intentaron preprocesar, ninguno logró completar esta fase de forma exitosa, por lo que se decidió aplicar "eddy" de FSL de forma externa bajo los mismos parámetros especificados en [41] y así obtener los archivos necesarios, y continuar aplicando el Pipeline.

### 4.2.3 PostEddy

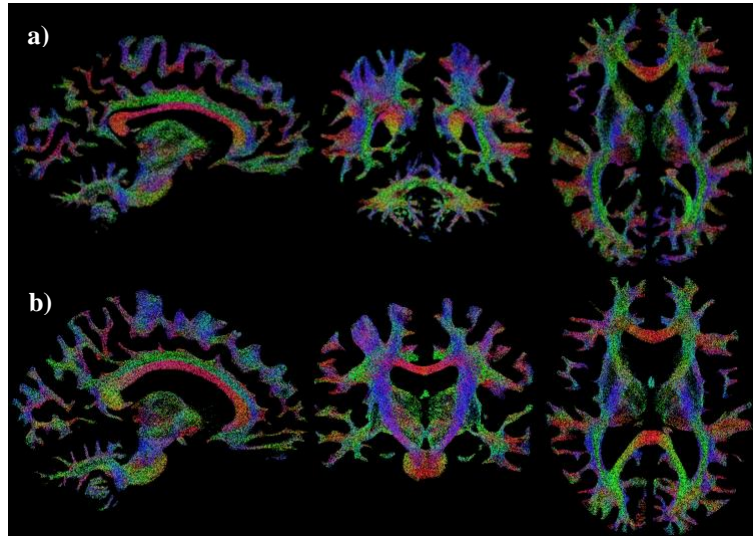
Este último script del Pipeline DiffusionPreprocessing permitió realizar las etapas posteriores al proceso de “Eddy” en el preprocesamiento de dMRI. El script analiza y procesa los datos obtenidos mediante “*eddy*” de FSL y ejecuta el post-procesamiento de “Eddy” usando el script “*eddy\_postproc.sh*” y “*DiffusionToStructural.sh*”; ambos códigos son proporcionados por la base de datos. Finalmente, copia los archivos de registro y control de calidad a ubicaciones determinadas.

## 4.3 Obtención tractografía

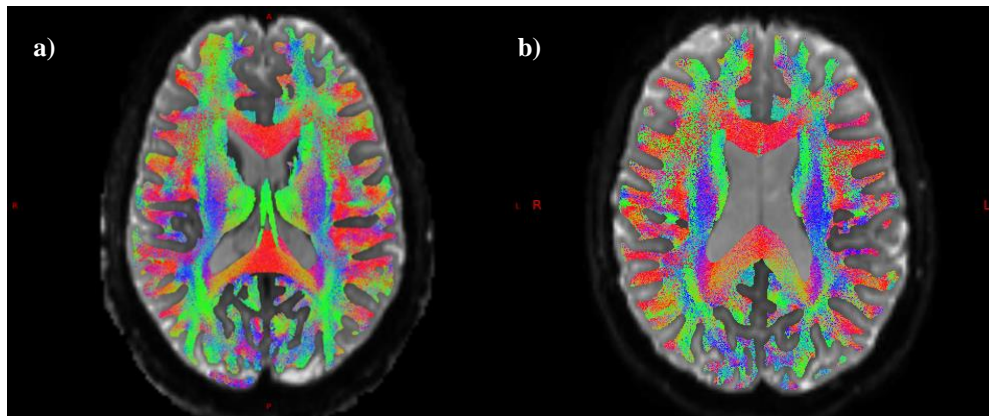
Utilizando los datos preprocesados de dMRI junto con el software de MRtrix3, se obtuvieron los datos de tractografía probabilística de sujetos de la base de datos HCP for Early Psychosis, como se ve en las Figuras 4.1 y 4.2. El objetivo fue calcular las trayectorias de los fascículos de fibras nerviosas y segmentarlas, y además, calcular los valores promedio de las medidas de difusividad y anisotropía fraccionaria.

La tractografía probabilística se realizó con los parámetros de una longitud máxima de 300 mm. y un umbral de amplitud de distribuciones de orientación de las fibras (FOD) de 0,06. Para cada sujeto, se generaron 30 millones de fibras mediante tractografía probabilística, donde se utilizó el algoritmo de Tractografía Anatómicamente Restringida (ACT) [81]. Primero se generó una imagen con 5 tipos distintos de tejidos a partir de la imagen inicial T1, lo que permitió segmentar la materia blanca, la materia gris, el líquido cefalorraquídeo, el hueso y el fondo. En base a esto, se generó una máscara del cerebro a partir de las imágenes preprocesadas de difusión. Luego se corrigió el sesgo de intensidad en este tipo de imágenes, que podrían estar distorsionadas por el campo magnético de donde se obtuvieron.

La imagen promedio de las imágenes de difusión ponderadas en  $b_0$  se calculó, para luego estimar las funciones de respuesta de los tejidos materia blanca, materia gris y líquido cefalorraquídeo, que se utilizan más adelante. Se estimaron las FOD mediante la deconvolución esférica restringida (CSD) [26] y luego se normalizaron para los tejidos recién mencionados. Mediante el filtrado de tractogramas basado en deconvolución esférica (SIFT) [82] se redujo el número de fibras a 3 millones lo que facilitó la visualización y su posterior análisis.



**Figura 4.1.** Datos de tractografía probabilística de 3 millones de fibras obtenidas a partir de MRtrix3. a) Sujeto 1001 de la base de datos HCP-EP. b) Sujeto 1002 de la base de datos HCP-EP.

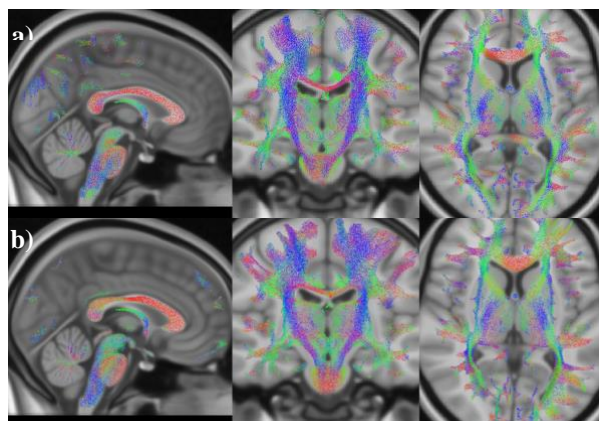


**Figura 4.2.** Datos de tractografía probabilística sobrepuesta con dMRI preprocesada. a) Sujeto 1001 de la base de datos HCP-EP. b) Sujeto 1002 de la base de datos HCP-EP.

#### 4.4 Transformaciones del espacio

Fue necesario realizar una normalización espacial de los datos de tractografía, donde se ajustaron espacialmente las imágenes de distintos sujetos con el fin que se encontraran en un mismo sistema de coordenadas, de manera que las áreas anatómicamente correspondientes estén ubicadas en posiciones similares. Para lograr esto, las fibras se transformaron al espacio MNI, aplicando la transformación no lineal dada por los datos HCP.

El código implementado consiste en el comando “*warpconvert*” que convierte el archivo de los campos de desplazamiento para cada sujeto en mapas de deformación. Esto permite realizar transformaciones entre el espacio estructural y el espacio común MNI152. El archivo generado se aplicó a los datos de tractografía de 3 millones de fibras del sujeto mediante el comando “*tcktransform*”. A partir de esto, se obtuvo un archivo de tractografía del sujeto en el espacio MNI, como se observa en la Figura 4.3.



**Figura 4.3. Datos de tractografía alineadas y sobrepuestas con plantilla MNI152 del espacio MNI. a) Sujeto 1001 de la base de datos HCP-EP. b) Sujeto 1002 de la base de datos HCP-EP.**

## 4.5 Remuestreo de puntos

Las fibras de cada sujeto fueron remuestreadas a 21 puntos, lo que permitió realizar cálculos de distancia entre fibras midiendo la distancia entre diferentes conexiones de regiones cerebrales.

Debido a que son puntos equidistantes, se logró normalizar las representaciones de las fibras para cada sujeto y segmentarlas con el atlas de fibras cortas, el cual se encuentra remuestreado a la misma cantidad de puntos. El código escrito recibe como entrada el archivo de tractografía en el espacio MNI con extensión *.bundles*. Luego de leer este archivo, se define el número para el remuestreo de fibras en 21 puntos, y por cada fibra en los datos de tractografía se iteró sobre la función de DIPY “*set\_number\_of\_points*” para luego ser guardadas en un nuevo archivo de tractografía. El resultado de este remuestreo se puede observar en la Figura 4.4.

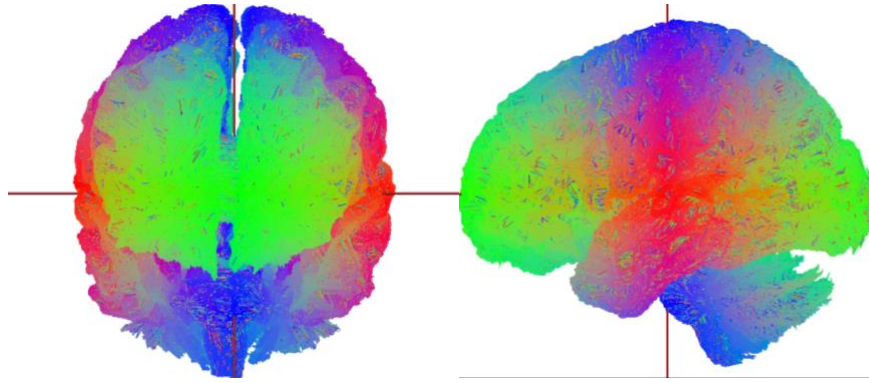


Figura 4.4. Datos de tractografía de 3 millones de fibras remuestreadas a 21 puntos de sujeto 1001.

## 4.6 Segmentación fibras cortas

Junto con los datos de tractografía existentes en el espacio MNI y el sistema operativo Ubuntu 22.04, se llamó al código descrito en [75] para segmentar los fascículos de fibras cortas a partir del atlas de referencia. A partir de esto, se obtuvieron dos carpetas: una con los fascículos cortos ya segmentados, y otra con los valores de los índices en el archivo original de la tractografía correspondientes a las fibras recién segmentadas. Estos archivos permiten el obtener las fibras cortas en el espacio original del sujeto como se observa en la metodología descrita en la Figura 4.5 y Figura 4.6 respectivamente.

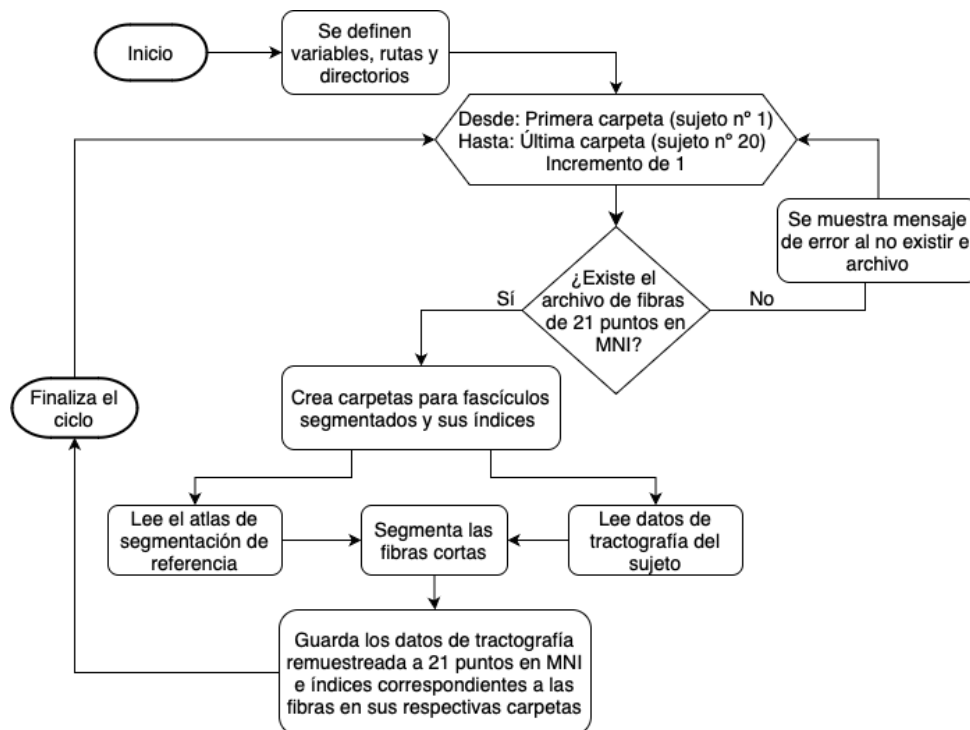
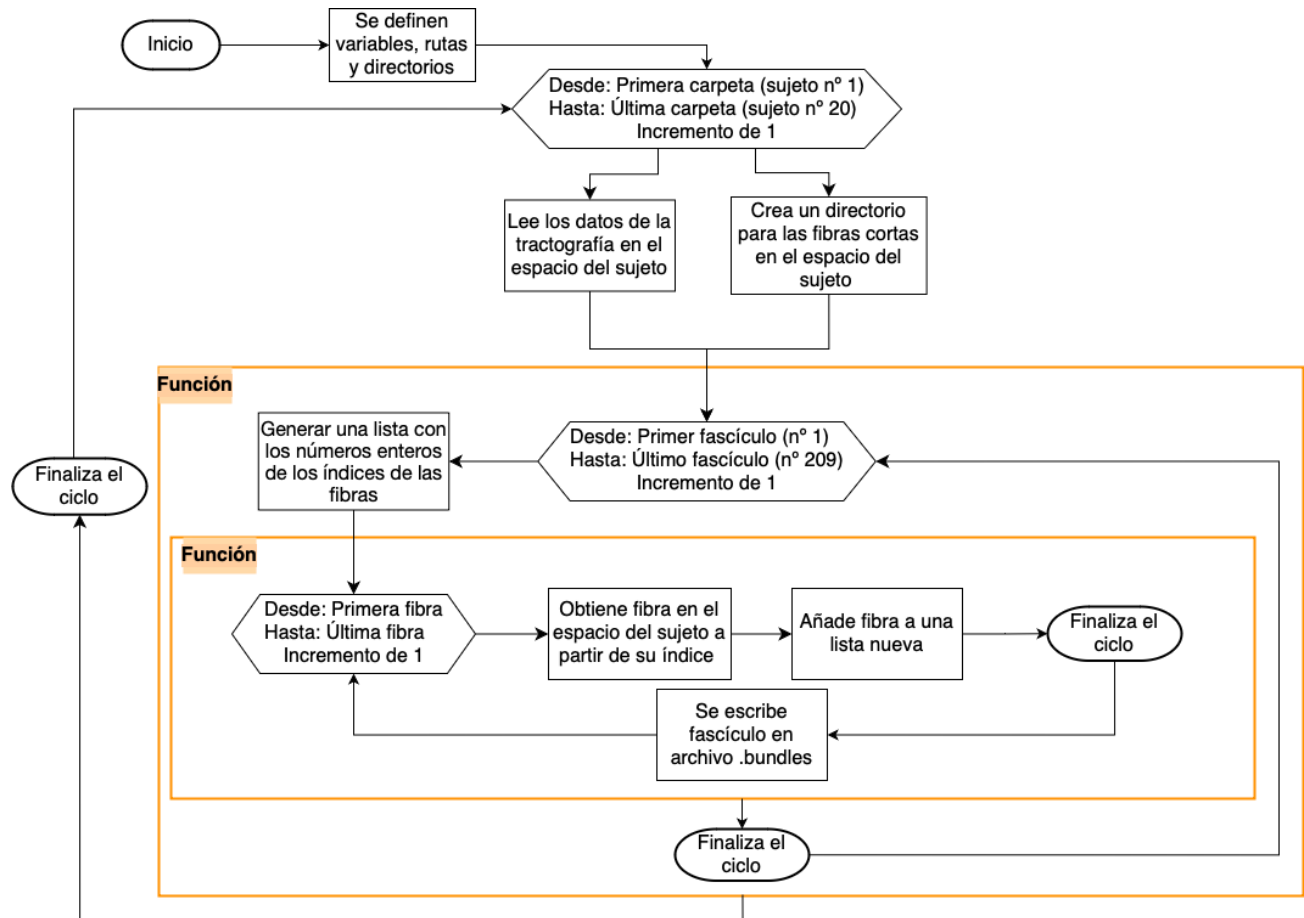


Figura 4.5. Diagrama de flujo para segmentación de fibras cortas. Se inicia con la definición de variables esenciales para luego recorrer las carpetas y ejecutar el código sobre los archivos existentes de 21 puntos.



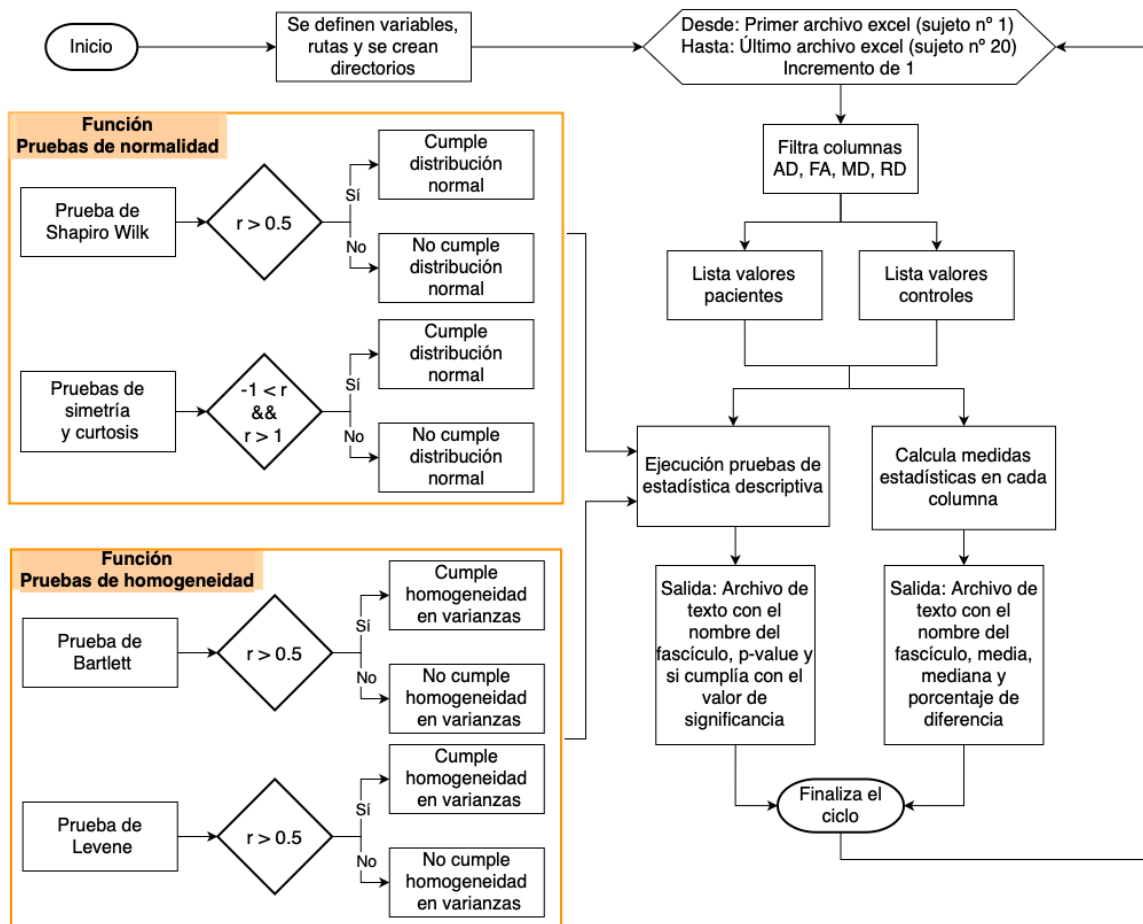
**Figura 4.6.** Diagrama de flujo para obtener los fascículos segmentados en el espacio original del sujeto a partir de los índices de cada fibra. Se necesita la carpeta de índices de las fibras de cada fascículo junto con la tractografía del sujeto en el espacio original.

## 4.7 Test estadísticos

Antes de aplicar las pruebas estadísticas inferenciales y encontrar las medidas de fascículos que poseen un valor significativo, se debió asegurar que los fascículos a analizar cumplan con los requisitos necesarios para la prueba. En este caso, t-test es una prueba estadística inferencial de tipo paramétrica, por lo que es necesario saber cuáles son los fascículos que cumplen con dos condiciones: tener una distribución normal y poseer una varianza homogénea. Los fascículos que no cumplen estas condiciones fueron analizados con Mann-Whitney U, una prueba estadística inferencial de tipo no paramétrica, donde esos supuestos no son requisitos. Todo este análisis fue realizado a través del software RStudio junto con el lenguaje de programación R, el cual fue aprendido específicamente para este proyecto.

### 4.7.1 Test de estadística descriptiva

Se inició el código analizando los archivos que contienen valores de las medidas de difusión, además de la media, volumen, número de fibras existente y si el sujeto corresponde a paciente o control. Dependiendo del diagnóstico, se crearon dos listas con la información necesaria para las pruebas estadísticas y su respectivo análisis. Se aplicaron funciones de las pruebas necesarias para confirmar el cumplimiento de los parámetros requeridos en cada fascículo como se observa en la Figura 4.7. Para las pruebas de normalidad se aplicaron la prueba de Shapiro-Wilk (con nivel de significancia de 0.5), simetría y curtosis (ambos con nivel de significancia entre -1 y 1). Dependiendo del valor obtenido, se generaron archivos de texto que incluían el nombre del fascículo analizado, su valor de significancia y si cumplía o no con la distribución normal. Además, para poder comprobar la existencia de la homogeneidad de la varianza en estas medidas, se aplicaron pruebas de Bartlett y de Levene a cada fascículo (con nivel de significancia de 0.5); resultados y conclusiones correspondientes fueron almacenadas en un archivo de texto similar al anterior.



**Figura 4.7. Diagrama de flujo sobre aplicación de pruebas estadísticas descriptivas. Se inicia recorriendo archivos, filtrando columnas y separandolos en grupos de pacientes y controles. A ambos se les aplica pruebas de distribución normal (Shapiro-Wilk, Simetría y Curtosis) y pruebas de homogeneidad de varianza (Bartlett y Levene).**

## 4.7.2 Test de estadística inferencial

A los fascículos que cumplieron los supuestos, se les aplicó una función que contiene la ejecución del t-test comparándolos entre ambos grupos; mientras que una función para implementar la prueba Mann-Whitney U fue aplicada para todos los fascículos entre los sujetos con y sin psicosis, ver Figura 4.8. En ambos casos se utilizó un valor de significancia de 0.05 y dependiendo de si cumplía o no, se escribió y guardó el resultado en un archivo de texto correspondiente.

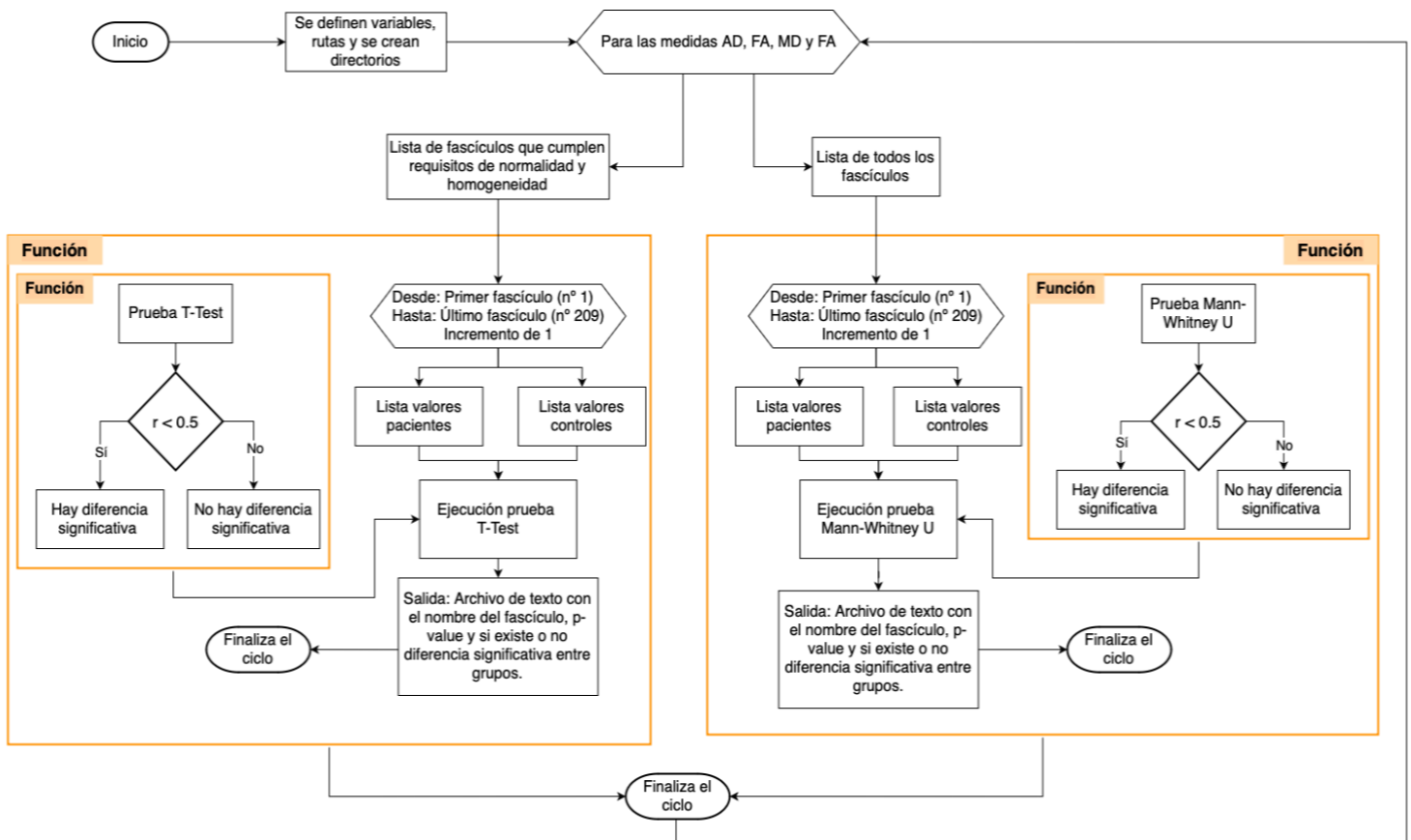


Figura 4.8. Diagrama de flujo sobre aplicación de pruebas estadísticas inferenciales. Se inicia recorriendo lista de fascículos que cumplen o no los requisitos de normalidad y homogeneidad. En caso de cumplir, se aplica prueba T-Test y de Mann-Whitney U, en caso contrario sólo se aplica esta última.

## 4.8 Discusión

Durante la aplicación del preprocesamiento de imágenes de difusión de la base de datos “HCP for Early Psychosis” se encontraron diversos problemas, entre ellos, la incapacidad de hacer funcionar el *DiffusionProcessing* Pipeline para los sujetos de forma continua. No se pudo identificar la causa

del problema, pero se encontró una solución alternativa para seguir adelante en los pasos del procesamiento. Teniendo esto en cuenta, cabe destacar todo el tiempo extra que esto consumió al no poder hacerlo de manera fluida como se esperaba al inicio.

La base de datos cuenta con una cantidad considerable de sujetos, lo que demuestra gran variabilidad y representatividad. Sin embargo, por temas de tiempo, se tomó la decisión de trabajar con 20 sujetos de la base de datos y 209 fascículos del atlas de fibras cortas de referencia, que son los más estables.

Para realizar el análisis estadístico, se necesitó conocimiento de RStudio y, por consiguiente, del lenguaje R. Si bien, fue un proceso de constante aprendizaje a lo largo del trabajo al no tener conocimiento previo de esto, se considera que valió la pena al tener en cuenta que es un lenguaje de programación enfocado en estadística. Esto permitió que el manejo de los datos y aplicación de pruebas se realizara de manera eficiente y sin complicaciones.

Si bien existen más medidas y parámetros para poder analizar la anisotropía junto con la difusividad, con el conocimiento adquirido hasta el momento, se consideran como suficientes para poder realizar un análisis bastante preciso de las distintas variables estadísticas obtenidas a partir de los sujetos, a pesar de contar con una muestra de tamaño reducido.

## Capítulo 5. Resultados

---

### 5.1 Introducción

En este capítulo se muestran los resultados obtenidos a partir del análisis de las fibras cortas de la materia blanca en sujetos de la base de datos HCP-EP. Se incluyen los valores promedio de las medidas de difusividad y anisotropía (AD, FA, MD y RD) para cada fascículo segmentado. Además, se detalla el análisis estadístico realizado entre sujetos con y sin psicosis, destacando el posible significado en cuanto a los valores significativos. Estos resultados fueron claves para comparar los resultados con los ya existentes en la literatura hasta la fecha, evaluando la similitud entre ambos grupos y posibles alteraciones en las medidas de difusividad.

### 5.2 Promedios de difusividad y anisotropía

A partir de la tractografía en el espacio original, se obtuvieron los mapas de intensidad de AD, FA, MD y RD, y mediante los fascículos segmentados se lograron obtener los valores asociados junto con el promedio correspondiente a cada fascículo de cada sujeto, tanto paciente como control. Si bien estas intensidades permiten evaluar cambios significativos en las medidas de difusividad, también se decidió graficar el promedio de cada medida en cada fascículo entre los sujetos, haciendo la distinción entre grupo de sujetos con y sin psicosis; como se observa en la Figura 5.1.

En el gráfico se puede analizar de forma visual algunas posibles diferencias existentes sobre las medidas de difusividad entre sujetos que padecen o no este trastorno. Esto permite tener una idea de qué tanto o qué tan poco difieren los valores entre los grupos. Como se segmentaron 209 fascículos de fibras cortas, se decidió tomar 10 fascículos arbitrarios de cada hemisferio para graficar sus intensidades.

Si bien en la medida de difusividad medial y radial se ven diferencias entre grupos a lo largo de distintos fascículos, son mínimas en comparación a las observadas en difusividad axial y anisotropía fraccionaria, viéndose a simple vista como diferencias más significativas y prominentes. A pesar de ser un análisis visual y no tan detallado como lo es un análisis estadístico, es un buen punto de partida para notar diferencias entre pacientes y controles de la base de datos.



**Figura 5.1.** Gráfico de barras de valores promedio de medidas de difusividad en pacientes y controles de 20 fascículos escogidos que fueron obtenidos a partir de la segmentación.

### 5.3 Pruebas de estadística

Las primeras pruebas estadísticas realizadas fueron de tipo descriptivas, con la finalidad de discernir qué fascículos cumplían los requisitos para ser analizados a través de t-test, que es una prueba de tipo inferencial paramétrica. De los 209 fascículos analizados con relación a las medidas de AD, FA, MD y RD, se obtuvo un 74%, 65%, 68% y 66% respectivamente de fascículos que cumplen con el supuesto de una distribución normal. Se decidió considerar un fascículo con distribución normal si sobrevivía a la prueba de Shapiro-Wilk y al menos a una más de las pruebas descriptivas aplicadas para este parámetro (simetría o curtosis).

Para el supuesto de la homogeneidad de la varianza se obtuvieron resultados de 80%, 54%, 76% y 59% del total de fascículos para las cuatro medidas (AD, FA, MD, RD). Los fascículos cumplían el supuesto de homogeneidad si tanto la prueba de Bartlett como de Levene llegaban a esa conclusión.

A partir de estas dos condiciones se realizar las Tablas de A.1-A.6, que muestran cuáles son los fascículos que lograron cumplirlos. En base a esto, se permitió aplicar la prueba estadística inferencial paramétrica (t-test) en un 60% de los fascículos para la medida AD, en un 37% para FA, en un 52% para MD y finalmente en un 42% para RD.

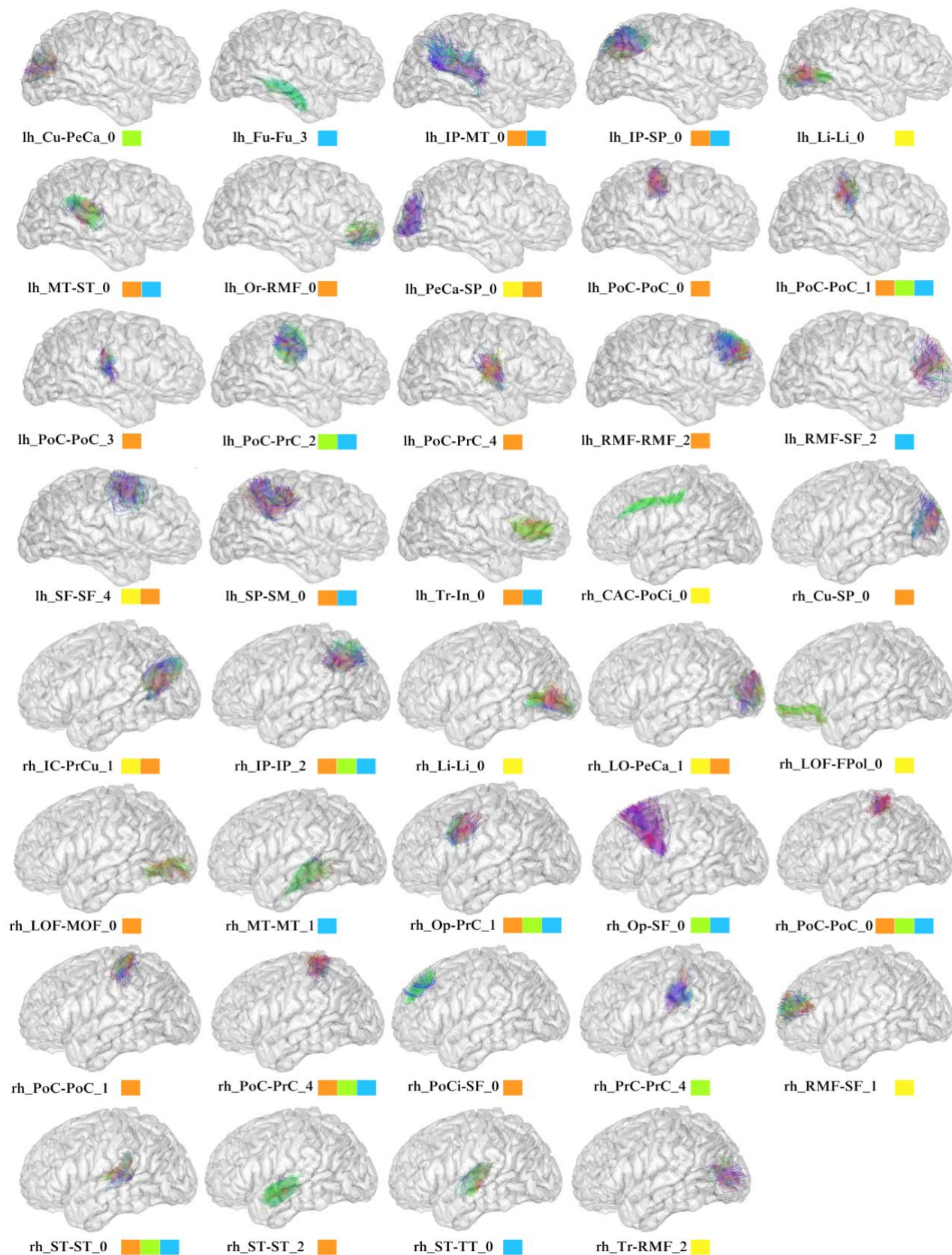
Tanto a los fascículos recién analizados, como los que no cumplieron los supuestos, se les aplicó una prueba estadística inferencial no paramétrica (prueba de Mann-Whitney U) como se puede observar en la Tabla 5.1. Esta tabla se encuentra más detallada en las Tablas A.7 a A.12 donde además se incluyen los resultados de los fascículos que no dieron valores significativos.

Los gráficos fascículos con valores significativos para una, o más, de las medidas de difusividad se observan en la Figura 5.2. Estas medidas se encuentran representadas por colores: amarillo para AD, naranja para FA, verde para MD y azul para RD. Aquí destacan algunos de los fascículos “*Postcentral - Postcentral*” del hemisferio izquierdo y “*Pars Opercularis - Precentral*”, “*Inferior Parietal - Inferior Parietal*”, “*Postcentral - Postcentral*”, “*Postcentral - Precentral*” y “*Superior Temporal – Superior Temporal*” del hemisferio derecho, debido a la presencia de valores significativos para 3 de las medidas de difusividad luego de aplicar las pruebas estadísticas.

## P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU
lh_Cu-PeCa_0	0,120	0,123	-	0,796	-	<b>0,023</b>	-	0,190
lh_Fu-Fu_3	<b>0,095</b>	<b>0,089</b>	-	<b>0,063</b>	-	0,393	<b>0,079</b>	<b>0,023</b>
lh_IP-MT_0	-	0,123	-	<b>0,029</b>	-	0,393	<b>0,039</b>	<b>0,063</b>
lh_IP-SP_0	-	0,315	-	<b>0,004</b>	<b>0,072</b>	0,165	<b>0,014</b>	<b>0,004</b>
lh_Li-Li_0	-	<b>0,043</b>	-	0,218	0,669	0,971	-	0,393
lh_MT-ST_0	0,376	0,393	-	<b>0,029</b>	-	<b>0,052</b>	-	<b>0,011</b>
lh_Or-RMF_0	-	<b>0,089</b>	-	<b>0,043</b>	-	0,481	-	0,143
lh_PeCa-SP_0	<b>0,013</b>	<b>0,023</b>	-	<b>0,009</b>	-	0,912	-	0,165
lh_PoC-PoC_0	-	<b>0,089</b>	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	0,969	0,739	0,366	0,393
lh_PoC-PoC_1	-	0,481	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	<b>0,049</b>	<b>0,089</b>	<b>0,010</b>	<b>0,011</b>
lh_PoC-PoC_3	-	0,035	-	<b>0,019</b>	-	0,436	-	0,739
lh_PoC-PrC_2	0,479	0,481	0,387	0,529	<b>0,041</b>	<b>0,029</b>	<b>0,066</b>	<b>0,043</b>
lh_PoC-PrC_4	-	0,247	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	0,595	0,353	0,203	0,165
lh_RMF-RMF_2	0,547	0,579	<b>0,004</b>	<b>0,005</b>	0,211	0,218	<b>0,074</b>	<b>0,075</b>
lh_RMF-SF_2	-	0,218	-	<b>0,052</b>	-	0,105	<b>0,042</b>	<b>0,075</b>
lh_SF-SF_4	-	<b>0,009</b>	-	<b>0,007</b>	0,298	0,684	-	<b>0,075</b>
lh_SP-SM_0	-	0,218	-	<b>0,023</b>	-	0,280	-	<b>0,035</b>
lh_Tr-In_0	0,687	0,529	-	<b>0,007</b>	-	<b>0,063</b>	-	<b>0,011</b>
rh_CAC-PoCi_0	<b>0,040</b>	<b>0,043</b>	0,962	0,684	-	<b>0,089</b>	-	0,143
rh_Cu-SP_0	<b>0,081</b>	<b>0,089</b>	<b>0,026</b>	<b>0,043</b>	0,921	0,912	0,104	0,105
rh_IC-PrCu_1	-	<b>0,029</b>	-	<b>0,015</b>	-	0,280	-	<b>0,052</b>
rh_IP-IP_2	0,081	0,631	<b>0,024</b>	<b>0,029</b>	-	<b>0,023</b>	<b>0,013</b>	<b>0,007</b>
rh_Li-Li_0	-	<b>0,029</b>	-	0,218	-	0,165	-	0,436
rh_LO-PeCa_1	<b>0,007</b>	<b>0,007</b>	-	<b>0,029</b>	-	0,853	-	0,353
rh_LOF-FPoI_0	<b>0,078</b>	<b>0,029</b>	-	0,579	-	0,315	-	0,971
rh_LOF-MOF_0	-	0,165	<b>0,025</b>	<b>0,029</b>	-	0,796	-	0,481
rh_MT-MT_1	-	0,912	-	0,143	0,109	0,190	-	<b>0,043</b>
rh_Op-PrC_1	-	0,393	-	<b>0,009</b>	<b>0,013</b>	<b>0,019</b>	<b>0,016</b>	<b>0,009</b>
rh_Op-SF_0	0,223	0,280	-	<b>0,063</b>	-	<b>0,043</b>	-	<b>0,029</b>
rh_PoC-PoC_0	0,473	0,436	-	<b>0,001</b>	-	<b>0,023</b>	-	<b>0,009</b>
rh_PoC-PoC_1	0,170	<b>0,089</b>	-	<b>0,005</b>	-	0,218	-	<b>0,052</b>
rh_PoC-PrC_4	0,807	1,000	<b>0,009</b>	<b>0,011</b>	<b>0,005</b>	<b>0,004</b>	<b>0,005</b>	<b>0,009</b>
rh_PoCi-SF_0	<b>0,067</b>	0,105	<b>0,031</b>	<b>0,035</b>	0,250	0,436	<b>0,071</b>	<b>0,089</b>
rh_PrC-PrC_4	0,417	0,353	0,301	0,481	-	<b>0,019</b>	-	0,123
rh_RMF-SF_1	<b>0,024</b>	<b>0,017</b>	-	0,113	-	0,720	-	0,156
rh_ST-ST_0	0,485	0,447	<b>0,042</b>	<b>0,065</b>	<b>0,044</b>	<b>0,053</b>	<b>0,035</b>	<b>0,022</b>
rh_ST-ST_2	0,464	0,400	-	<b>0,022</b>	-	0,315	-	<b>0,053</b>
rh_ST-TT_0	0,464	0,549	-	0,356	-	0,211	<b>0,035</b>	0,211
rh_Tr-RMF_2	<b>0,010</b>	<b>0,017</b>	-	<b>0,053</b>	-	0,211	-	<b>0,095</b>

**Tabla 5.1:** Resumen comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD entre grupos de pacientes y controles mediante las pruebas T-Test y Mann-Whitney U. El signo '-' indica los fascículos que no cumplen requisitos para aplicar la prueba T-Test. Sólo se muestran fascículos que se encuentren con valores por debajo del nivel de significancia 0.05 (color verde; el color azul indica valores cercanos, pero no inferiores al nivel de significancia).



**Figura 5.2.** Fascículos con valores significativos en pruebas estadísticas. Cada color representa la presencia de valores significativos para las medidas AD (amarillo), FA (naranja), MD (verde) y RD (azul).

## 5.4 Comparación con la literatura

Debido a la cantidad de fascículos de fibras cortas segmentadas, se decidió enfatizar en los fascículos cuyos valores significativos se repitieron más en la literatura, ver Tabla 5.2. Mientras que en la Tabla 5.3, el estudio se enfocó en fascículos donde se encontraron cambios en ambos hemisferios. El análisis completo realizado en 11 investigaciones hasta la fecha se detalla en las Tablas A.13 y A.14.

					Análisis propuesto	
Región del cerebro	Fascículo	Papers donde los mencionan	Hallazgos importantes	Relación con síntomas encontrada en la literatura	Resultados significativos en pacientes	p-value
Lóbulo occipital	lh_Cu-PeCa_0	[83] y [84]	FA de la materia blanca era más baja en pacientes.	Correlación positiva entre los síntomas positivos y la FA (en vías fronto-occipitales).	<b>MD</b> disminuyó	0.023
Lóbulo frontal e ínsula	lh_Tr-In_0	[84], [86] y [90]	Correlaciones negativas en FA.	Los déficits de sustancia blanca en las regiones cerebrales fronto-temporales están relacionados con el desconocimiento/falta de conciencia sobre los síntomas padecidos.	<b>FA</b> disminuyó	0.007
					<b>RD</b> aumentó	0.011
Lóbulo frontal	rh_RMF-SF_1	[85] y [90]	Disminución de FA en pacientes.	Cambios estructurales en la vía frontoestriatal parecen estar asociadas con la disfunción ejecutiva pero no su severidad.	<b>AD</b> aumentó	0.024
Lóbulo parietal y frontal	rh_PoCi-SF_0	[86] y [87]	Es posible que déficits en estas fibras puedan tener un impacto en su trayectoria madurativa.	La región parietal de sustancia blanca comprometida está implicada en la atribución errónea de los síntomas.	<b>FA</b> disminuyó	0.030
Lóbulo parietal	rh_IC-PrCu_1	[88], [91] y [92]	Disminución de FA y aumento de MD.	Correlacionada con la gravedad de sus síntomas negativos, pero no con los positivos.	<b>AD</b> disminuyó	0.029
					<b>FA</b> disminuyó	0.015

**Tabla 5.2:** Resumen comparación de resultados con literatura. Se muestran los fascículos que más se repitieron en los hallazgos de distintas investigaciones con resultados significativos.

					Análisis propuesto
Región del cerebro	Fascículo	Papers donde los mencionan	Hallazgos importantes	Relación con síntomas encontrada en la literatura	Resultados significativos en pacientes
Lóbulo frontal	RMF-SF	[85] y [90]	Existen cambios estructurales de la sustancia blanca en la vía frontoestriatal de los pacientes, parecen estar significativamente asociadas con la disfunción ejecutiva	Significativamente asociadas con la disfunción ejecutiva pero no con la severidad de síntomas.	<b>AD</b> aumentó y <b>RD</b> disminuyó en hemisferio derecho e izquierdo respectivamente
Lóbulo occipital	Li-Li	[90]	Pacientes presentaron una mayor FA que los controles	No hablan de asociaciones a síntomas	<b>AD</b> disminuyó en paciente en ambos hemisferios

**Tabla 5.3:** Fascículos que presentaron cambios en ambos hemisferios. Comparación con literatura existente hasta la fecha.

Se realizó una comparación de los resultados obtenidos con los mencionados en la literatura revisada sobre alteraciones en la materia blanca del cerebro en pacientes con psicosis a partir de diversas medidas, incluyendo FA, AD, RD y MD. A través de esta comparación, se identificaron alteraciones en diez fascículos del hemisferio izquierdo y diez del hemisferio derecho que no han sido reportadas anteriormente. Estos hallazgos, en su mayoría alteraciones en la FA, representan resultados novedosos y prometedores en el área de la psicosis, sugiriendo que hay vías afectadas en la psicosis que aún no han sido suficientemente exploradas.

## 5.5 Discusión

En cuanto a los valores promedio obtenidos a través de las medidas derivadas del tensor de difusión, se utilizaron 10 fascículos de cada hemisferio para graficarlos, en vez de los 209 del atlas. Se sabe que la cantidad graficada no es la suficiente para obtener una conclusión representativa de estos valores. Sin embargo, se observó una diferencia clara en los valores de AD y FA entre los grupos de pacientes y controles, a pesar de no seguir la misma tendencia de aumento/disminución en todos los fascículos. Para las medidas MD y RD se encontraron una menor variabilidad entre grupos, manteniéndose en valores similares independiente del fascículo.

La medida de AD se refiere a la difusión del agua a lo largo del eje principal de la fibra, lo que proporciona información importante sobre su integridad. Que existan alteraciones en esta medida

podría implicar daños al axón de la fibra o cambios en la materia blanca y se encuentra relacionada de una forma directamente proporcional con la FA.

Para el caso de la FA, su valor puede variar entre 1 o 0, lo que significa una máxima organización tisular y anisotropía, o que posee un movimiento por igual en todas las direcciones y posee máxima isotropía, respectivamente. Alteraciones en esta medida podrían indicar cambios en la integridad axonal al afectar la estructura de las fibras de la materia blanca.

Por otra parte, la medida de RD hace referencia a la difusividad en el plano perpendicular, lo que se encuentra condicionado por las vainas de mielina y su integridad. Este valor disminuye a medida que un sujeto crece, debido al aumento de la mielinización y la disminución del espacio extracelular. Si existe una pérdida de mielina (desmielinización), las moléculas de agua se difundirán con más facilidad por lo que la RD aumentará. En parámetros como AD y FA, existe una relación inversamente proporcional.

La medida de MD representa la difusión promedio del agua en todas las direcciones. Es un parámetro más general que puede dar información sobre la densidad y la integridad celular, esto debido a que es el promedio de los tres valores propios del tensor de difusión.

Con respecto a los resultados obtenidos de las pruebas estadísticas descriptivas, la medida de AD logró el mayor porcentaje de fascículos que cumplieron con ambos supuestos, a diferencia de FA con sólo un 37% del total de 209 fascículos. Como se puede observar en las Tablas A.1-A.6, los fascículos que sobrevivieron a ambas pruebas difieren entre medidas, por lo que se puede afirmar que el que un fascículo posea distribución normal y homogeneidad en la varianza en una medida, no lleva relación en si se considerará de la misma forma para otra.

En relación con las pruebas estadísticas inferenciales aplicadas, los resultados significativos se pueden observar en la Tabla 5.1, y de forma más detallada se muestran en las Tablas A.7-A.12. De los 209 fascículos analizados, en 39 de estos se encontraron valores significativos para al menos una de las medidas: 18 en el hemisferio izquierdo y 21 en el hemisferio derecho. Si bien, la cantidad de fascículos con valores significativos fue cercano entre los hemisferios, el lado derecho es el que posee mayor cantidad de medidas con alteraciones significativas. Esto se podría relacionar con la presencia de síntomas asociados a la regulación emocional, la percepción social o la integración de la información sensorial [94].

De las cuatro medidas estudiadas, fue en la FA donde se obtuvieron más fascículos con valores significativos con 25, a diferencia de los 17 en RD, y 10 tanto para AD y MD. Debido a su comportamiento inverso con respecto a la integridad de las fibras, el hecho que las medidas de FA y RD sean las más significativas podría estar relacionada.

La comparación con la literatura permitió corroborar y complementar los resultados obtenidos. Se observó que la difusividad radial, que generalmente disminuye con la edad en una población sana, fue mayor en algunos fascículos mientras que la anisotropía fraccionaria fue disminuyendo. Sin embargo, para otros, estas medidas variaban hasta llegar a diferencias casi imperceptibles una vez comparadas con el grupo de control.

Finalmente, en la Tabla A.13 se muestra de forma más detallada el estudio realizado y se observa que para algunos fascículos ocurrió lo contrario: FA aumentó en pacientes con psicosis mientras que la RD disminuyó. Una posible explicación es que el aumento de la FA puede representar la pérdida de conexiones de fibras, lo que da lugar a redes neuronales menos complejas. O bien, una reorganización de circuitos neuronales para adaptarse y compensar el deterioro generado por la enfermedad en el resto de los fascículos [95].

## Capítulo 6. Conclusiones

---

### 6.1 Discusión

La investigación llevada a cabo implicó múltiples desafíos técnicos que fueron esenciales para cumplir los objetivos propuestos de forma exitosa y a tiempo. Se requirieron altos recursos computacionales para manejar los datos y ejecutar los análisis, especialmente en lo que respecta a tiempos de procesamiento y ejecución. La ausencia de archivos y las fallas en el preprocesamiento presentaron contratiempos significativos e inesperados. Sin embargo, el contar con un equipo de alto rendimiento y mayor capacidad de procesamiento, fue clave para reducir el tiempo empleado en las tareas, optimizando la continuidad del trabajo y mejorando la eficiencia en los análisis.

A pesar de que la muestra de sujetos analizados era pequeña, de igual forma se obtuvieron resultados importantes. Se encontraron decrementos significativos en medidas derivadas del tensor de difusión para 39 fascículos de la materia blanca superficial.

Las alteraciones se encontraron más significativas para la FA. Esto era esperable, ya que se sabe que esta se deteriora de forma acelerada en distintas enfermedades y trastornos mentales. A pesar de esto, puede ser motivo de sorpresa al considerar que la base de datos utilizada corresponde a pacientes en etapas iniciales de la enfermedad. Esto da a entender que deterioros en la materia blanca ocurren desde los primeros años del trastorno, no necesariamente en un largo plazo.

Otra medida que obtuvo gran cantidad de fascículos con valores significativos fue la RD, que se alinea con el conocimiento sobre la relación inversamente proporcional de los parámetros, aumentando para los casos que la FA disminuye. En esta medida, dependiendo del fascículo, se encontró que podía disminuir en el grupo de pacientes, lo que al ser un hecho que ocurre con el envejecimiento se puede poner en duda la razón detrás. Sin embargo, tomando en cuenta que el rango etario de los pacientes se encontraba en un rango de 16 a 30 años, es más probable asumir que se debe al avance de la enfermedad, en vez de causas naturales por el paso del tiempo.

Se destacan los fascículos que conectan la región *“Postcentral”* con valores significativos en tres de sus intraconexiones en el hemisferio izquierdo y dos en el derecho, presentando alteraciones para las medidas FA, MD y RD. A pesar de esto, en la literatura estudiada no se encontró registro de investigaciones que llegaran a la misma conclusión, por lo que es un resultado novedoso que debería ser estudiado más a profundidad, siendo esta la ubicación de la corteza somatosensorial primaria.

A su vez, en la Tabla 5.1 se observan dos intraconexiones del fascículo “*Superior Temporal*” del hemisferio derecho y dos interconexiones de los fascículos “*Postcentral*” y “*Precentral*” del hemisferio izquierdo, con valores significativos en FA, MD y RD. Estas áreas contienen la corteza auditiva y la corteza motora secundaria respectivamente, por ello es posible que lesiones en estas áreas podrían significar presencia de síntomas en pacientes.

Finalmente, mencionar a modo general que se encontraron decrementos significativos en la materia blanca estructural en la muestra de pacientes con psicosis temprana. La combinación de la disminución de FA, aumento de RD y cambios variables de AD y MD, son indicativos de anomalías de la mielinización, integridad del fascículo y organización de las fibras a medida que la enfermedad se desarrolla y empeora.

## 6.2 Conclusiones

Se cumplieron los objetivos establecidos inicialmente de forma exitosa. Se procesaron los datos de dMRI de la base de datos “Human Connectome Project for Early Psychosis” y se obtuvieron las medidas derivadas del tensor de difusión para los tractos de la materia blanca superficial. Se realizó un análisis a las fibras cortas superficiales mediante pruebas estadísticas, lo que permitió comparar los resultados con los existentes en la literatura.

De forma específica, se procesaron los datos de dMRI a través del Pipeline proporcionado por la base de datos para luego obtener los datos de tractografía. Se aplicaron algoritmos para transformar y remuestrear estos datos, con el fin de segmentar los fascículos en base a un atlas de fibras cortas como referencia. Los resultados permitieron la obtención de valores promedio para las medidas AD, FA, MD y RD, las que fueron analizadas mediante pruebas estadísticas descriptivas e inferenciales. Los análisis realizados mostraron alteraciones y cambios significativos en 39 fascículos de fibras cortas en pacientes con psicosis, donde al comparar con investigaciones actuales, se evidenció que los hallazgos obtenidos son consistentes y concuerdan con lo documentado en otros estudios.

En línea con investigaciones actuales, diferencias fueron notadas tanto en FA como RD de forma predominante. Sin embargo, sabiendo que la psicosis y la edad afecta esta medida, es difícil separar cuál es la causa en muestras con sujetos adultos, debido a que la FA empieza a disminuir en muestras sanas después de los 30 años. En este trabajo se destaca que dentro del grupo analizado, ninguno sobrepasaba esa edad por lo que es apropiado llegar a la conclusión que cambios en las

alteraciones observadas se deben particularmente a la presencia de la enfermedad. Si bien, existieron diferencias significativas entre grupos para AD, estas fueron mínimas en comparación con el resto, por ello es poco probable que una lesión se encuentre involucrada en la fisiopatología de las alteraciones encontradas.

El análisis de datos dio a conocer cambios significativos en la materia blanca para pacientes con psicosis temprana, y por lo mismo, no se niega la presencia de más alteraciones en una etapa más avanzada de la enfermedad. Los resultados fueron consistentes con la literatura y estos hallazgos respaldan la noción de seguir investigando sobre los deterioros que afectan la materia blanca superficial y, como consecuencia, la aparición de síntomas de una enfermedad de la cual aún se tiene poco conocimiento al respecto.

Con esto se tiene en consideración que, a pesar de la cantidad pequeña de sujetos analizados, los avances y estudios realizados a partir de los datos de dMRI y de tractografía obtuvo resultados prometedores con respecto al avance del estado del arte en cuanto al estudio de las fibras cortas de la materia blanca superficial en pacientes con psicosis.

### **6.3 Trabajos a futuro**

Aun considerando los avances realizados en este trabajo, se pueden plantear múltiples ideas de cómo complementar el estudio de las fibras cortas en la materia blanca para pacientes con psicosis temprana.

Para comenzar, uno de los enfoques más importantes es permitir que los resultados encontrados ofrezcan una mejor representatividad al grupo estudiado. Por ello, se propone aumentar el tamaño de la muestra a analizar tanto en el grupo de pacientes como controles. Esto permitirá mayor diversidad y variabilidad de datos y, como resultado, los hallazgos facilitarían el llegar a conclusiones más certeras sobre alteraciones en la materia blanca en sujetos con psicosis.

En segundo lugar, un aspecto importante en el análisis estadístico y sus resultados es la corrección de falsos positivos. El aplicar la prueba paramétrica t-test trae consigo la posibilidad de obtener datos erróneos en un 5%, porcentaje que aumenta en caso de aplicar la prueba múltiples veces en el mismo conjunto de datos. En la literatura existen distintos métodos para corregir este tipo de errores, pero la mayoría son considerados “conservativos” donde sólo sobrevive una cantidad pequeña de valores significativos, dejando de lado la mayor parte de los resultados. Por esta razón, se cree

conveniente el investigar otras formas de comparación para el análisis estadístico que no requiera t-test, correcciones tan conservativas, o bien, no genere un porcentaje de falsos positivos tan alto.

Adicionalmente, se plantea considerar más parámetros al momento del análisis de las muestras de pacientes. Actualmente, el conocimiento sobre la psicosis es reducido y la existencia de información acerca del tipo de psicosis que padece el paciente, su edad, el tiempo que lleva con el diagnóstico y medicamentos prescritos no debería ser ignorada. El complementar el análisis estadístico con métodos más avanzados e información más detallada, puede aportar una perspectiva distinta al momento de evaluar los resultados y sus relaciones.

Por último, el investigar la existencia de otros enfoques para una comprensión más amplia de las alteraciones de la materia blanca del cerebro en pacientes, como la fMRI, posibilitaría un análisis más exhaustivo y completo del deterioro causado por la enfermedad.

## Capítulo 7. Glosario

---

ACT	: Tractografía con restricciones anatómicas, en inglés, Anatomically-Constrained Tractography.
AD	: Difusividad axial, en inglés, Axial Diffusivity.
BBR	: Registro basado en límites, en inglés, Boundary-Based Registration.
CSD	: Desconvolución esférica restringida, en inglés, Constrained Spherical Deconvolution.
dMRI	: Resonancia Magnética por Difusión, en inglés, diffusion Magnetic Resonance Imaging.
DSM-5	: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición, en inglés, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.
DTI	: Imagen de tensor de difusión, en inglés, Difusión Tensor Imaging.
DWM	: Materia Blanca profunda, en inglés, Deep White Matter.
FA	: Anisotropía fraccional, en inglés, Fractional Anisotropy.
FOD	: Distribuciones de Orientación de las Fibras, en inglés, Fiber Orientation Distributions.
fODF	: Función de Distribución de Orientación de las Fibras, en inglés, Fiber Orientation Density Function.
FSL	: FMRIB Software Library.
GUI	: Interfaz gráfica de usuario, en inglés, Graphical User Interface.
HCP	: Human Connectome Project.
HCP-EP	: Human Connectome Project for Early Psychosis.
MD	: Difusividad media, en inglés, Mean Diffusivity.
MNI	: Instituto Neurológico de Montreal, en inglés, Montreal Neurological Institute.
MRI	: Resonancia Magnética, en inglés, Magnetic Resonance Imaging.
NIFTI	: Iniciativa Tecnológica de Neuroimagen Informática, en inglés, Neuroimaging Informatics Technology Initiative.
RD	: Difusividad radial, en inglés, Radial Diffusivity.
rfMRI	: Resonancia Magnética Funcional en estado de reposo, en inglés, Resting Functional Magnetic Resonance Imaging.
SIFT	: Filtrado de tractogramas basado en desconvolución esférica en inglés, Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms.
SWM	: Materia blanca superficial, en inglés, Superficial White Matter.

## Capítulo 8. Referencias

---

- [1] Arciniegas D. B. (2015). Psychosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry), 715–736. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466662.89908.e7>
- [2] Dmitri Shastin, Sila Genc, Greg D. Parker, Kristin Koller, Chantal M.W. Tax, John Evans, Khalid Hamandi, William P. Gray, Derek K. Jones, Maxime Chamberland, Surface-based tracking for short association fibre tractography, *NeuroImage*, Volume 260, 2022, 119423, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119423>.
- [3] American Psychiatric Association DSM-5 Task Force. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- [4] Parnanzone, S., Serrone, D., Rossetti, M. C., D'Onofrio, S., Splendiani, A., Micelli, V., Rossi, A., & Pacitti, F. (2017). Alterations of cerebral white matter structure in psychosis and their clinical correlations: a systematic review of Diffusion Tensor Imaging studies. *Rivista di psichiatria*, 52(2), 49–66. <https://doi.org/10.1708/2679.27441>
- [5] Yang, J. Y., Yeh, C., Poupon, C., & Calamante, F. (2021). Diffusion MRI tractography for neurosurgery: the basics, current state, technical reliability and challenges. *Physics in Medicine and Biology*, 66(15), 15TR01. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac0d90>
- [6] Human Connectome Project for Early Psychosis. (2021, Agosto). Connectome Coordination Facility. Recuperado 17 de Agosto de 2023, de <https://www.humanconnectome.org/study/human-connectome-project-for-early-psychosis>
- [7] FSL - FSLWiki. (s. f.). <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>
- [8] Thau L, Reddy V, Singh P. Anatomy, Central Nervous System. [Updated 2022 Oct 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542179/>
- [9] A.D.A.M. Medical Encyclopedia [Internet]. Johns Creek (GA): Ebix, Inc., A.D.A.M.; c1997-2020. Gray and White Matter of the Brain. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/18117.htm>
- [10] Mayfield Brain & spine. (s. f.). MAYFIELD <https://mayfieldclinic.com/pe-anatbrain.htm>
- [11] Guerri, M. (2024, febrero). La sustancia blanca y la sustancia gris del cerebro: función y comparativa. *PsicoActiva*. Recuperado 5 de abril de 2024, de <https://www.psicoactiva.com/blog/la-sustancia-blanca-la-sustancia-gris-del-cerebro-funcion-comparativa/>
- [12] Evgeniya Kirilina et al., Superficial white matter imaging: Contrast mechanisms and whole-brain in vivo mapping. *Sci. Adv.* 6, eaaz9281(2020). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz9281>
- [13] Veale, T., Malone, I. B., Poole, T., Parker, T. D., Slattery, C. F., Paterson, R. W., Foulkes, A. J. M., Thomas, D. L., Schott, J. M., Zhang, H., Fox, N. C., & Cash, D. M. (2021). Loss and dispersion of superficial white matter in Alzheimer's disease: a diffusion MRI study. *Brain communications*, 3(4), fcab272. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab272>
- [14] Ellen Ji and others, Increased and Decreased Superficial White Matter Structural Connectivity in Schizophrenia and Bipolar Disorder, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 45, Issue 6, November 2019, Pages 1367–1378, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz015>
- [15] Bartholomeusz, C. F., Cropley, V. L., Wannan, C., Di Biase, M., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2017). Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and

implications for the staging model. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 51(5), 455–476. <https://doi.org/10.1177/0004867416670522>

- [16] Cetin-Karayumak, S., Di Biase, M.A., Chunga, N. et al. White matter abnormalities across the lifespan of schizophrenia: a harmonized multi-site diffusion MRI study. *Mol Psychiatry* 25, 3208–3219 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0509-y>
- [17] Seitz, J., Zuo, J. X., Lyall, A. E., Makris, N., Kikinis, Z., Bouix, S., Pasternak, O., Fredman, E., Duskin, J., Goldstein, J. M., Petryshen, T. L., Mesholam-Gately, R. I., Wojcik, J., McCarley, R. W., Seidman, L. J., Shenton, M. E., Koerte, I. K., & Kubicki, M. (2016). Tractography Analysis of 5 White Matter Bundles and Their Clinical and Cognitive Correlates in Early-Course Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 762–771. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv171>
- [18] Lewandowski, K. E., Bouix, S., Ongur, D., & Shenton, M. E. (2020). Neuroprogression across the Early Course of Psychosis. *Journal of Psychiatry and Brain Science*, 5, e200002. <https://doi.org/10.20900/jpbs.20200002>
- [19] Tayyabah Yousaf, George Dervenoulas, Marios Politis, Chapter Two - Advances in MRI Methodology, Editor(s): Marios Politis, *International Review of Neurobiology*, Academic Press, Volume 141, 2018, Pages 31-76, ISSN 0074-7742, ISBN 9780128154182, <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.08.008>.
- [20] Berger A. (2002). Magnetic resonance imaging. *BMJ (Clinical research ed.)*, 324(7328), 35. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7328.35>
- [21] Vasković, J., MD. (2023, 26 agosto). Normal Brain MRI. Kenhub. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/normal-brain-mri>
- [22] Friston, K., Brown, H. R., Siemerkus, J., & Stephan, K. E. (2016). The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophrenia research*, 176(2-3), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.014>
- [23] Qiu, A., Mori, S., & Miller, M. I. (2015). Diffusion tensor imaging for understanding brain development in early life. *Annual Review of Psychology*, 66, 853–876. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015340>
- [24] Beaulieu C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in biomedicine*, 15(7-8), 435–455. <https://doi.org/10.1002/nbm.782>
- [25] J.-Donald Tournier, Fernando Calamante, David G. Gadian, Alan Connelly, Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution, *NeuroImage*, Volume 23, Issue 3, 2004, Pages 1176-1185, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.037>.
- [26] Tournier, J. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage*, 35(4), 1459-1472.
- [27] Dell'Acqua, F., & Tournier, J. D. (2019). Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why?. *NMR in biomedicine*, 32(4), e3945. <https://doi.org/10.1002/nbm.3945>
- [28] Jbabdi, S., & Johansen-Berg, H. (2011). Tractography: where do we go from here? *Brain connectivity*, 1(3), 169–183. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0033>
- [29] Jeurissen, B, Descoteaux, M, Mori, S, Leemans, A. Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR in Biomedicine*. 2019; 32:e3785. <https://doi.org/10.1002/nbm.3785>

- [30] P. Kochunov, D.E. Williamson, J. Lancaster, P. Fox, J. Cornell, J. Blangero, D.C. Glahn, Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan, *Neurobiology of Aging*, Volume 33, Issue 1, 2012, Pages 9-20, ISSN 0197-4580, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.014>.
- [31] A.Z. Burzynska, C. Preuschhof, L. Bäckman, L. Nyberg, S.-C. Li, U. Lindenberger, H.R. Heekeren, Age-related differences in white matter microstructure: Region-specific patterns of diffusivity, *NeuroImage*, Volume 49, Issue 3, 2010, Pages 2104-2112, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.041>.
- [32] Sampedro, F, Kulisevsky, J. Intracortical surface-based MR diffusivity to investigate neurologic and psychiatric disorders: a review. *J Neuroimaging*. 2022; 32: 28–35. <https://doi.org/10.1111/jon.12930>
- [33] Wheeler-Kingshott, C.A.M. and Cercignani, M. (2009), About “axial” and “radial” diffusivities. *Magn. Reson. Med.*, 61: 1255-1260. <https://doi.org/10.1002/mrm.21965>
- [34] Kumar, R., Nguyen, H. D., Macey, P. M., Woo, M. A., & Harper, R. M. (2012). Regional brain axial and radial diffusivity changes during development. *Journal of neuroscience research*, 90(2), 346–355. <https://doi.org/10.1002/jnr.22757>
- [35] Alan C. Evans, Andrew L. Janke, D. Louis Collins, Sylvain Baillet, Brain templates and atlases, *NeuroImage*, Volume 62, Issue 2, 2012, Pages 911-922, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.024>.
- [36] Lancaster, J. L., Tordesillas-Gutiérrez, D., Martinez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., Mazziotta, J. C., & Fox, P. T. (2007). Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Human brain mapping*, 28(11), 1194–1205. <https://doi.org/10.1002/hbm.20345>
- [37] Talairach J., Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. (*No Title*).
- [38] Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. M. (1993, October). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In *1993 IEEE conference record nuclear science symposium and medical imaging conference* (pp. 1813-1817). IEEE.
- [39] Alan C. Evans, Andrew L. Janke, D. Louis Collins, Sylvain Baillet, Brain templates and atlases, *NeuroImage*, Volume 62, Issue 2, 2012, Pages 911-922, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.024>.
- [40] C. V. Ramamoorthy and H. F. Li. 1977. Pipeline Architecture. *ACM Comput. Surv.* 9, 1 (March 1977), 61–102. <https://doi.org/10.1145/356683.356687>
- [41] Glasser, M. F., Sotiropoulos, S. N., Wilson, J. A., Coalson, T. S., Fischl, B., Andersson, J. L., Xu, J., Jbabdi, S., Webster, M., Polimeni, J. R., Van Essen, D. C., Jenkinson, M., & WU-Minn HCP Consortium (2013). The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *NeuroImage*, 80, 105–124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.127>
- [42] Catani, M., & ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt 10), 2224–2239. <https://doi.org/10.1093/brain/awh622>
- [43] Salvalaggio, A., Pini, L., Griffa, A., & Corbetta, M. (2023). Editorial: Brain connectivity in neurological disorders. *Frontiers in systems neuroscience*, 17, 1274801. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2023.1274801>
- [44] Griffa, A., Baumann, P. S., Klauser, P., Mullier, E., Cleusix, M., Jenni, R., van den Heuvel, M. P., Do, K. Q., Conus, P., & Hagmann, P. (2019). Brain connectivity alterations in early psychosis: from clinical to neuroimaging staging. *Translational psychiatry*, 9(1), 62. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0392-y>

- [45] Magro, Elsa & Moreau, Tristan & Seizeur, Romuald & Zemmoura, Ilyess & Gibaud, Bernard & Morandi, Xavier. (2013). Connectivity within the primary motor cortex: A DTI tractography study. *Surgical and radiologic anatomy* : SRA. 36. 10.1007/s00276-013-1160-y
- [46] Hummer, T. A., Francis, M. M., Vohs, J. L., Liffick, E., Mehdiyoun, N. F., & Breier, A. (2018). Characterization of white matter abnormalities in early-stage schizophrenia. *Early intervention in psychiatry*, 12(4), 660–668. <https://doi.org/10.1111/eip.12359>
- [47] Dean F. Salisbury, Dylan Seebold, Julia M. Longenecker, Brian A. Coffman, Fang-Chen Yeh, White matter tracts differentially associated with auditory hallucinations in first-episode psychosis: A correlational tractography diffusion spectrum imaging study, *Schizophrenia Research*, 2023, ISSN 0920-9964, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.06.001>.
- [48] Savard, M., Pascoal, T. A., Servaes, S., Dhollander, T., Iturria-Medina, Y., Kang, M. S., Vitali, P., Therriault, J., Mathotaarachchi, S., Benedet, A. L., Gauthier, S., Rosa-Neto, P., & Frontotemporal Lobar Degeneration Neuroimaging Initiative (2022). Impact of long- and short-range fibre depletion on the cognitive deficits of fronto-temporal dementia. *eLife*, 11, e73510. <https://doi.org/10.7554/eLife.73510>
- [49] Mamah Daniel , Chen ShingShiun , Shimony Joshua S. , Harms Michael P., Tract-based analyses of white matter in schizophrenia, bipolar disorder, aging, and dementia using high spatial and directional resolution diffusion imaging: a pilot study. *Frontiers in Psychiatry*, Volumen 15, 2024, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1240502>
- [50] Yao, L., Lui, S., Liao, Y., Du, M. Y., Hu, N., Thomas, J. A., & Gong, Q. Y. (2013). White matter deficits in first episode schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 45, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.019>
- [51] Lebel, C., Gee, M., Camicioli, R., Wieler, M., Martin, W., & Beaulieu, C. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage*, 60(1), 340–352. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.094>
- [52] Pasternak, O., Westin, C., Bouix, S., Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Woo, T. W., Petryshen, T. L., Meshulam-Gately, R. I., McCarley, R. W., Kikinis, R., Shenton, M. E., & Kubicki, M. (2012). Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset. *The Journal of Neuroscience*, 32(48), 17365-17372. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2904-12.2012>
- [53] Fu Zening , Iraj Armin , Sui Jing , Calhoun Vince D. (2021), Whole-Brain Functional Network Connectivity Abnormalities in Affective and Non-Affective Early Phase Psychosis. *Frontiers in Neuroscience*, Volume 15 ISSN 1662-453X. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.682110>
- [54] Petra V. Viher, Katharina Stegmayer, Stéphanie Giezendanner, Andrea Federspiel, Stephan Bohlhalter, Tim Vanbellingen, Roland Wiest, Werner Strik, Sebastian Walther, Cerebral white matter structure is associated with DSM-5 schizophrenia symptom dimensions, *NeuroImage: Clinical*, Volume 12, 2016, Pages 93-99, ISSN 2213-1582, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.06.013>
- [55] Levi, P. T., Chopra, S., Pang, J. C., Holmes, A., Gajwani, M., Sassenberg, T. A., DeYoung, C. G., & Fornito, A. (2023). The effect of using group-averaged or individualized brain parcellations when investigating connectome dysfunction in psychosis. *Network neuroscience (Cambridge, Mass.)*, 7(4), 1228–1247. [https://doi.org/10.1162/netn\\_a\\_00329](https://doi.org/10.1162/netn_a_00329)
- [56] Holmes, A., Levi, P. T., Chen, Y. C., Chopra, S., Aquino, K. M., Pang, J. C., & Fornito, A. (2023). Disruptions of Hierarchical Cortical Organization in Early Psychosis and Schizophrenia. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 8(12), 1240–1250. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2023.08.008>

- [57] Weizheng Yan, Godfrey D. Pearlson, Zening Fu, Xinhui Li, Armin Iraj, Jiayu Chen, Jing Sui, Nora D. Volkow, Vince D. Calhoun, A Brainwide Risk Score for Psychiatric Disorder Evaluated in a Large Adolescent Population Reveals Increased Divergence Among Higher-Risk Groups Relative to Control Participants, *Biological Psychiatry*, Volume 95, Issue 7, 2024, Pages 699-708, ISSN 0006-3223, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.09.017>.
- [58] Chopra S, Segal A, Oldham S, et al. Network-Based Spreading of Gray Matter Changes Across Different Stages of Psychosis. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(12):1246–1257. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.3293
- [59] James Levitt, Fan Zhang, Mark Vangel et al. The Organization of Frontostriatal Brain Wiring in Non-Affective Early Psychosis Compared with Healthy Subjects Using a Novel Diffusion Imaging Fiber Cluster Analysis, 20 September 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2062646/v1>]
- [60] Moghaddam, H. S., Parsaei, M., Taghavizanjani, F., Cattarinussi, G., Aarabi, M. H., & Sambataro, F. (2024). White matter alterations in affective and non-affective early psychosis: A diffusion MRI study. *Journal of affective disorders*, 351, 615–623. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.238>
- [61] Staff, C. (2023, 22 noviembre). What Is Statistical Analysis? Definition, Types, and Jobs. Coursera. <https://www.coursera.org/articles/statistical-analytics>
- [62] Timonera, K. (2024, 23 febrero). What is statistical analysis? Ultimate guide. Datamation. <https://www.datamation.com/big-data/statistical-data-analysis/>
- [63] Ali, Z., & Bhaskar, S. B. (2016). Basic statistical tools in research and data analysis. *Indian journal of anaesthesia*, 60(9), 662–669. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.190623>
- [64] Universidad Autónoma del Estado de México. (s. f.). Medidas de asimetría y curtosis. RI UAEMex. <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/32032/secme-21228.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [65] Dietrichson, A., PhD. (s. f.). 7.2 Prueba de Shapiro-Wilks | Métodos cuantitativos. <https://bookdown.org/dietrichson/metodos-cuantitativos/test-d>
- [66] Maurandi-López, A., Del Río Alonso, L., González-Vidal, A., Ferre Jaén, M. E., & Hernández Vicente, Á. (2019, April 4). Fundamentos Estadísticos para Investigación. Introducción a R y Modelos. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.2628915>
- [67] Winkler, A. M. (2017, 6 septiembre). The NIFTI file format. Brainder. <https://brainder.org/2012/09/23/the-nifti-file-format/>
- [68] MRTRIX Tutorial #3: Looking at the Data — Andy’s Brain Book 1.0 documentation. (s. f.). [https://andysbrainbook.readthedocs.io/en/latest/MRtrix/MRtrix\\_Course/MRtrix\\_03\\_DataFormats.html](https://andysbrainbook.readthedocs.io/en/latest/MRtrix/MRtrix_Course/MRtrix_03_DataFormats.html)
- [69] *FreeSurferWiki - Free Surfer Wiki*. (s. f.). <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>
- [70] J.-D. Tournier, R. E. Smith, D. Raffelt, R. Tabbara, T. Dhollander, M. Pietsch, D. Christiaens, B. Jeurissen, C.-H. Yeh, and A. Connelly. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage*, 202 (2019), pp. 116–37.
- [71] DSI-Studio: A tractography software tool for diffusion MRI analysis. (s. f.). DSI Studio Documentation. <https://dsi-studio.labsolver.org/>

- [72] Greve, D. N., & Fischl, B. (2009). Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage*, 48(1), 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.060>
- [73] Roman, C., & Guevara, P. (2021). Estudio de fibras de la materia blanca superficial en datos del Proyecto Conectoma Humano. Universidad de Concepción. <http://repositorio.udec.cl/jspui/handle/11594/5382>
- [74] C. Román, C. Hernández, M. Figueroa, J. Houenou, C. Poupon, J.-F. Mangin, and P. Guevara, “Superficial white matter bundle atlas based on hierarchical fiber clustering over probabilistic tractography data,” *Neuroimage*, vol. 262, no. 119550, p. 119550, Nov. 2022.
- [75] A. Vázquez, N. López-López, N. Labra, M. Figueroa, C. Poupon, J.-F. Mangin, C. Hernández, and P. Guevara, “Parallel optimization of fiber bundle segmentation for massive tractography datasets,” in 2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019). IEEE, 2019, pp. 178–181.
- [76] Garyfallidis E, Brett M, Amirbekian B, Rokem A, van der Walt S, Descoteaux M, Nimmo-Smith I and Dipy Contributors (2014). *Frontiers in Neuroinformatics*, vol.8, no.8.
- [77] De Matemáticas Ulpgc, A. S. & C. N. H. D. (s. f.). *Librerías en R*. <https://estadistica-dma.ulpgc.es/cursoR4ULPGC/5-librerias.html>
- [78] R Core Team (2023). *\_R: A Language and Environment for Statistical Computing\_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>.
- [79] Komsta L, Novomestky F (2022). *\_moments: Moments, Cumulants, Skewness, Kurtosis and Related Tests\_*. R package version 0.14.1, <<https://CRAN.R-project.org/package=moments>>.
- [80] Fox J, Weisberg S (2019). *\_An R Companion to Applied Regression\_*, Third edition. Sage, Thousand Oaks CA. <<https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/>>.
- [81] Smith, R.E. , Tournier, J.-D. , Calamante, F. , Connelly, A. , 2012. Anatomically-constrained tractography: improved diffusion mri streamlines tractography through effective use of anatomical information. *NeuroImage* 62 (3), 1924–1938 .
- [82] Smith, R. , Tournier, J.-D. , Calamante, F. , Connelly, A. , 2013. SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *NeuroImage* 67, 298–312 .
- [83] Kai, J., Mackinley, M., Khan, A. R., & Palaniyappan, L. (2023). Aberrant frontal lobe "U"-shaped association fibers in first-episode schizophrenia: A 7-Tesla Diffusion Imaging Study. *NeuroImage. Clinical*, 38, 103367. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103367>
- [84] Cheung, V., Chiu, C. P., Law, C. W., Cheung, C., Hui, C. L., Chan, K. K., Sham, P. C., Deng, M. Y., Tai, K. S., Khong, P. L., McAlonan, G. M., Chua, S. E., & Chen, E. (2011). Positive symptoms and white matter microstructure in never-medicated first episode schizophrenia. *Psychological medicine*, 41(8), 1709–1719. <https://doi.org/10.1017/S003329171000156X>
- [85] Hao, Y., Liu, Z., Jiang, T., Gong, G., Liu, H., Tan, L., Kuang, F., Xu, L., Yi, Y., & Zhang, Z. (2006). White matter integrity of the whole brain is disrupted in first-episode schizophrenia. *Neuroreport*, 17(1), 23–26. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000195664.15090.46>
- [86] Quan, M., Lee, S. H., Kubicki, M., Kikinis, Z., Rathi, Y., Seidman, L. J., Mesholam-Gately, R. I., Goldstein, J. M., McCarley, R. W., Shenton, M. E., & Levitt, J. J. (2013). White matter tract abnormalities between rostral middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus and striatum in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 145(1-3), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.028>

- [87] Antonius, D., Prudent, V., Rehani, Y., D'Angelo, D., Ardekani, B. A., Malaspina, D., & Hoptman, M. J. (2011). White matter integrity and lack of insight in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia research*, 128(1-3), 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.020>
- [88] Sugranyes, G., Kyriakopoulos, M., Dima, D., O'Muircheartaigh, J., Corrigall, R., Pendelbury, G., Hayes, D., Calhoun, V. D., & Frangou, S. (2012). Multimodal analyses identify linked functional and white matter abnormalities within the working memory network in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 138(2-3), 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.011>
- [89] Whitford, T. J., Lee, S. W., Oh, J. S., de Luis-Garcia, R., Savadjiev, P., Alvarado, J. L., Westin, C. F., Niznikiewicz, M., Nestor, P. G., McCarley, R. W., Kubicki, M., & Shenton, M. E. (2014). Localized abnormalities in the cingulum bundle in patients with schizophrenia: a Diffusion Tensor tractography study. *NeuroImage. Clinical*, 5, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.06.003>
- [90] Hatton, S. N., Lagopoulos, J., Hermens, D. F., Hickie, I. B., Scott, E., & Bennett, M. R. (2014). Short association fibres of the insula-temporoparietal junction in early psychosis: a diffusion tensor imaging study. *PloS one*, 9(11), e112842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112842>
- [91] Hoptman, M. J., Nierenberg, J., Bertisch, H. C., Catalano, D., Ardekani, B. A., Branch, C. A., & Delisi, L. E. (2008). A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophrenia research*, 106(2-3), 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.023>
- [92] Knöchel, C., Oertel-Knöchel, V., Schönmeier, R., Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V., Prvulovic, D., Haenschel, C., Uhlhaas, P., Pantel, J., Hampel, H., & Linden, D. E. (2012). Interhemispheric hypoconnectivity in schizophrenia: fiber integrity and volume differences of the corpus callosum in patients and unaffected relatives. *NeuroImage*, 59(2), 926–934. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.088>
- [93] Nazeri, A., Chakravarty, M. M., Felsky, D., Lobaugh, N. J., Rajji, T. K., Mulsant, B. H., & Voineskos, A. N. (2013). Alterations of superficial white matter in schizophrenia and relationship to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1954–1962. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.93>
- [94] Jeffrey L. Cummings, *Neuropsychiatric Manifestations of Right Hemisphere Lesions, Brain and Language*, Volume 57, Issue 1, 1997, Pages 22-37, ISSN 0093-934X, <https://doi.org/10.1006/brln.1997.1832>
- [95] Kristensen TD, Mandl RCW, Raghava JM, et al. Widespread higher fractional anisotropy associates to better cognitive functions in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Hum Brain Mapp*. 2019; 40: 5185–5201. <https://doi.org/10.1002/hbm.24765>

## Anexo

## RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
lh_CMF-CMF_0	1	1	1	0	1	1	1	0
lh_CMF-CMF_1	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_CMF-Op_0	1	1	1	1	0	1	1	1
lh_CMF-PrC_0	1	1	0	1	1	1	1	1
lh_CMF-PrC_1	1	1	1	0	1	1	1	1
lh_CMF-PrC_2	1	1	1	1	0	1	0	1
lh_CMF-RMF_0	0	1	1	1	0	1	0	1
lh_CMF-RMF_1	1	1	0	1	0	1	0	0
lh_CMF-SF_0	0	1	1	1	1	1	1	1
lh_CMF-SF_2	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_Cu-PeCa_0	1	1	0	1	0	1	0	1
lh_Fu-Fu_3	1	1	0	1	0	1	1	1
lh_Fu-LO_1	1	1	0	0	0	0	0	0
lh_IC-PrCu_0	0	1	0	0	0	1	0	0
lh_IP-IP_0	1	0	1	0	0	0	1	0
lh_IP-IP_1	1	1	1	1	1	0	1	0
lh_IP-IP_2	0	1	0	1	1	1	1	1
lh_IP-LO_1	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_IP-MT_0	0	1	0	1	0	0	1	1
lh_IP-MT_1	1	1	1	1	1	0	1	0
lh_IP-SM_0	1	1	1	0	1	0	1	0
lh_IP-SP_0	1	0	0	0	1	1	1	1
lh_IP-SP_1	1	0	1	0	1	1	1	0
lh_IP-SP_2	1	1	0	1	1	1	1	1
lh_IT-IT_0	1	0	1	1	1	1	1	1
lh_IT-IT_1	1	0	1	0	0	1	0	1
lh_IT-LO_0	1	1	1	1	1	0	1	0
lh_IT-MT_1	1	1	1	0	1	1	1	0
lh_IT-MT_2	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_Li-Li_0	1	0	0	0	1	1	1	0
lh_LO-LO_0	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_LO-LO_1	1	1	1	1	0	1	1	1
lh_LO-SP_1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabla A.1:** Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna 'DN'). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna 'HV'). Se resaltan en verde las que sí cumplen.

## RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
lh_LOF-FPol_0	0	1	1	1	1	1	0	1
lh_LOF-LOF_0	1	1	1	1	1	1	0	1
lh_LOF-LOF_1	1	1	0	0	1	1	0	0
lh_LOF-Or_0	1	0	0	0	0	1	0	1
lh_LOF-RMF_0	0	1	0	0	0	0	1	0
lh_MOF-MOF_0	1	1	1	0	1	0	0	0
lh_MT-MT_1	0	1	1	0	0	1	0	0
lh_MT-MT_2	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_MT-MT_3	1	0	0	0	1	0	0	0
lh_MT-ST_0	1	1	0	0	0	0	0	0
lh_MT-ST_1	1	1	0	1	0	0	0	0
lh_MT-ST_2	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_Op-Op_0	1	0	1	0	0	0	0	0
lh_Op-Op_1	1	1	1	0	1	0	1	0
lh_Op-PrC_0	1	0	0	0	1	1	1	0
lh_Op-RMF_1	0	1	1	1	1	1	1	1
lh_Op-SF_0	0	0	1	0	0	0	1	0
lh_Op-Tr_0	0	1	1	1	0	1	1	1
lh_Or-RMF_0	0	1	1	0	1	0	1	0
lh_Or-Tr_0	1	1	0	1	1	1	1	1
lh_PeCa-SP_0	1	1	1	0	1	0	0	0
lh_PoC-PoC_0	0	1	1	1	1	1	1	1
lh_PoC-PoC_1	0	1	1	1	1	1	1	1
lh_PoC-PoC_2	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_PoC-PoC_3	1	0	0	1	0	0	0	0
lh_PoC-PoC_4	1	1	0	1	0	1	0	1
lh_PoC-PrC_2	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_PoC-PrC_3	1	0	0	0	1	1	0	1
lh_PoC-PrC_4	0	1	1	1	1	1	1	1
lh_PoC-PrC_5	1	1	1	0	1	1	1	1
lh_PoC-SM_0	1	1	1	0	1	1	1	0
lh_PoC-SM_1	1	1	1	1	1	0	0	0
lh_PoC-SP_0	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_PoCi-PoCi_0	1	1	1	1	1	0	1	0
lh_PoCi-PrCu_0	1	1	1	0	1	1	1	0

**Tabla A.2:** Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna 'DN'). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna 'HV'). Se resaltan en verde las que sí cumplen. (Continuación)

## RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
lh_PrC-PrC_0	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_PrC-PrC_1	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_PrC-PrC_2	1	1	0	0	1	1	1	1
lh_PrC-PrC_3	1	1	0	1	1	1	1	1
lh_PrCu-PrCu_0	1	0	1	0	1	1	1	0
lh_PrCu-SP_0	0	1	0	1	0	1	0	0
lh_RMF-In_0	1	1	1	0	0	0	1	0
lh_RMF-RMF_0	1	1	1	1	0	1	0	1
lh_RMF-RMF_1	0	0	1	0	1	1	1	1
lh_RMF-RMF_2	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_RMF-SF_0	1	1	1	1	1	1	1	1
lh_RMF-SF_1	1	1	0	1	1	1	1	1
lh_RMF-SF_2	1	0	1	0	0	1	1	1
lh_SF-SF_1	1	1	0	0	1	1	1	1
lh_SF-SF_2	0	1	0	0	1	1	1	0
lh_SF-SF_3	1	1	0	0	0	1	0	0
lh_SF-SF_4	0	1	0	0	1	1	1	0
lh_SM-SM_0	0	0	0	1	1	1	1	1
lh_SM-SM_2	0	1	1	1	1	1	1	1
lh_SP-SM_0	1	0	1	0	1	0	1	0
lh_SP-SP_0	1	1	1	0	1	0	1	0
lh_SP-SP_1	1	0	1	0	0	1	0	0
lh_SP-SP_2	0	0	0	1	1	1	1	1
lh_SP-SP_3	1	0	1	0	1	0	1	0
lh_ST-SM_0	1	1	0	0	1	0	1	0
lh_ST-ST_0	1	1	1	0	1	0	1	0
lh_ST-ST_1	0	1	1	0	1	1	1	0
lh_ST-ST_2	1	1	1	0	1	0	1	0
lh_ST-TT_1	0	1	1	1	1	1	1	1
lh_Tr-In_0	1	1	1	0	0	1	0	0
lh_Tr-RMF_1	0	1	1	1	1	1	1	1
lh_Tr-SF_0	1	1	1	0	0	1	0	1
lh_Tr-Tr_0	0	0	1	0	1	1	1	1
rh_B-B_0	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_B-IP_1	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_B-MT_1	1	1	1	0	1	0	0	0

**Tabla A.3:** Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna 'DN'). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna 'HV'). Se resaltan en verde las que sí cumplen. (Continuación)

## RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
rh_CAC-PoCi_0	1	1	1	1	1	0	1	0
rh_CAC-PrCu_0	1	1	0	0	1	0	0	0
rh_CMF-CMF_0	1	1	1	0	1	1	1	0
rh_CMF-Op_0	1	1	0	0	0	1	0	0
rh_CMF-PrC_0	0	0	0	0	0	1	1	1
rh_CMF-PrC_1	0	0	0	0	1	1	0	0
rh_CMF-RMF_0	1	1	0	0	1	1	0	1
rh_CMF-RMF_2	1	0	1	1	1	1	1	1
rh_CMF-SF_0	1	0	1	0	1	1	1	1
rh_CMF-SF_1	1	0	1	1	1	1	1	1
rh_Cu-Cu_0	1	1	1	0	0	0	1	0
rh_Cu-SP_0	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_Cu-SP_1	1	0	1	0	1	1	0	0
rh_IC-PrCu_1	1	0	1	0	1	0	1	0
rh_IP-IP_0	1	0	1	0	1	0	0	0
rh_IP-IP_1	0	1	1	1	0	1	0	1
rh_IP-IP_2	1	1	1	1	1	0	1	1
rh_IP-IT_1	1	1	1	1	1	0	1	1
rh_IP-LO_0	1	1	0	1	1	1	0	1
rh_IP-LO_1	0	0	0	0	0	1	0	1
rh_IP-MT_0	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_IP-MT_1	0	1	0	1	1	1	1	1
rh_IP-SM_0	0	1	1	1	1	1	1	1
rh_IP-SP_0	1	1	0	1	1	1	0	1
rh_IP-SP_2	1	1	0	1	1	0	0	1
rh_IT-IT_0	1	0	1	0	1	1	0	0
rh_IT-LO_0	1	1	0	0	1	1	1	1
rh_Li-Li_0	0	0	0	1	0	1	0	1
rh_LO-LO_0	1	1	1	0	0	0	1	0
rh_LO-LO_2	1	1	1	0	0	0	0	0
rh_LO-LO_3	1	1	1	0	1	0	1	0
rh_LO-PeCa_1	1	1	1	0	1	0	1	0
rh_LO-SP_0	1	1	0	0	1	0	0	0
rh_LO-SP_1	1	1	1	0	1	0	1	0
rh_LOF-FPol_0	1	1	1	0	0	1	0	0
rh_LOF-LOF_0	1	1	1	0	1	1	1	1

**Tabla A.4:** Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna 'DN'). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna 'HV'). Se resaltan en verde las que sí cumplen. (Continuación)

## RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
rh_LOF-LOF_1	1	1	1	1	1	1	1	0
rh_LOF-MOF_0	0	1	1	1	0	0	1	0
rh_LOF-Or_0	0	1	1	1	1	1	1	1
rh_LOF-RMF_0	1	1	0	0	0	1	0	0
rh_MOF-MOF_0	1	1	0	1	1	1	0	0
rh_MT-MT_1	1	0	0	0	1	1	1	0
rh_MT-MT_2	1	1	0	0	0	0	0	0
rh_MT-ST_0	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_Op-Op_0	1	1	1	0	1	1	1	0
rh_Op-PrC_0	0	1	1	1	0	1	1	1
rh_Op-PrC_1	0	1	1	0	1	1	1	1
rh_Op-SF_0	1	1	0	0	1	0	0	0
rh_Or-Tr_0	1	1	0	1	1	1	0	1
rh_PC-PC_0	0	0	1	1	1	1	1	1
rh_PC-PoCi_0	0	1	0	1	0	1	0	1
rh_PC-PrCu_0	1	1	1	0	1	1	1	1
rh_PoC-PoC_0	1	1	0	1	0	1	0	1
rh_PoC-PoC_1	1	1	0	1	0	1	0	0
rh_PoC-PoC_2	1	1	1	1	0	1	0	1
rh_PoC-PoC_3	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_PoC-PrC_1	1	0	0	1	1	1	0	1
rh_PoC-PrC_2	1	1	1	1	0	1	0	1
rh_PoC-PrC_3	1	1	0	1	1	1	0	1
rh_PoC-PrC_4	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_PoC-PrC_5	1	0	0	1	0	1	0	1
rh_PoC-SM_0	0	1	1	1	1	1	1	1
rh_PoC-SM_1	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_PoC-SP_0	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_PoC-SP_1	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_PoCi-PoCi_0	0	1	0	1	0	1	0	1
rh_PoCi-PrCu_0	0	1	0	1	0	1	0	1
rh_PoCi-SF_0	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_PrC-PrC_0	1	1	1	1	0	1	1	1
rh_PrC-PrC_1	1	1	1	1	0	1	1	1
rh_PrC-PrC_2	0	1	1	0	0	1	1	1
rh_PrC-PrC_3	1	0	0	0	1	1	1	1

**Tabla A.5:** Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna 'DN'). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna 'HV'). Se resaltan en verde las que sí cumplen. (Continuación)

## RESUMEN RESULTADOS PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	DN	HV	DN	HV	DN	HV	DN	HV
rh_PrC-PrC_4	1	1	1	1	0	0	0	0
rh_PrC-SF_1	0	1	1	0	1	1	1	0
rh_PrC-SF_2	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_PrC-SM_0	0	1	1	1	1	1	1	1
rh_PrCu-PrCu_0	1	0	0	0	1	1	0	1
rh_PrCu-SP_0	0	1	1	1	1	1	0	1
rh_RMF-RMF_0	1	1	0	1	0	1	0	1
rh_RMF-RMF_1	0	1	1	0	1	1	1	0
rh_RMF-SF_0	1	1	1	0	1	1	1	0
rh_RMF-SF_1	1	1	1	0	0	1	1	0
rh_RMF-SF_2	0	1	0	1	0	1	0	1
rh_SF-SF_0	0	1	0	0	0	1	0	0
rh_SF-SF_1	0	0	1	1	0	1	0	1
rh_SF-SF_2	1	1	1	1	0	1	1	1
rh_SF-SF_3	1	1	0	0	0	1	1	0
rh_SM-SM_0	1	1	1	0	1	0	1	0
rh_SP-SM_0	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_SP-SP_0	1	1	1	0	1	1	1	0
rh_SP-SP_1	0	1	1	0	1	1	1	0
rh_SP-SP_2	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_SP-SP_3	1	1	0	1	0	1	0	1
rh_ST-ST_0	1	1	1	1	1	1	1	1
rh_ST-ST_1	1	1	0	0	1	1	1	0
rh_ST-ST_2	1	1	0	0	1	0	1	0
rh_ST-TT_0	1	1	1	0	0	1	1	1
rh_ST-TT_1	1	1	1	0	1	1	1	1
rh_Tr-RMF_0	0	1	0	0	0	1	0	0
rh_Tr-RMF_1	0	1	1	1	1	1	1	1
rh_Tr-RMF_2	1	1	0	1	0	1	0	1
rh_Tr-SF_0	1	1	0	1	1	0	1	1
rh_Tr-Tr_0	0	1	1	1	1	1	1	1
rh_Tr-Tr_1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tabla A.6:** Resumen de los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas para cada fascículo basado en la segmentación (1 = cumple, 0 = no cumple). Si en las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y al menos otra prueba adicional indican normalidad, se señala que cumple con distribución normal (columna 'DN'). En cuanto a las pruebas de homogeneidad, si ambas pruebas la confirman, se indica que cumple con homogeneidad en la varianza (columna 'HV'). Se resaltan en verde las que sí cumplen. (Continuación)

**P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD**

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU
lh_CMF-CMF_0	0,730	1,000	-	0,631	0,878	0,971	-	0,739
lh_CMF-CMF_1	0,616	0,684	0,689	0,579	0,536	0,481	0,742	0,971
lh_CMF-Op_0	0,670	0,912	0,778	0,796	-	0,436	0,551	0,481
lh_CMF-PrC_0	0,875	0,912	-	0,971	0,983	0,971	0,880	1,000
lh_CMF-PrC_1	0,726	0,853	-	0,247	0,483	0,579	0,444	0,393
lh_CMF-PrC_2	0,641	0,436	0,695	0,853	-	0,739	-	0,912
lh_CMF-RMF_0	-	0,393	0,184	0,165	-	0,105	-	<b>0,089</b>
lh_CMF-RMF_1	0,154	0,190	-	<b>0,063</b>	-	0,912	-	0,143
lh_CMF-SF_0	-	0,853	0,843	0,853	0,546	0,353	0,599	0,353
lh_CMF-SF_2	0,801	0,739	0,186	0,165	0,126	0,165	<b>0,093</b>	0,353
lh_Cu-PeCa_0	0,120	0,123	-	0,796	-	<b>0,023</b>	-	0,190
lh_Fu-Fu_3	<b>0,095</b>	<b>0,089</b>	-	<b>0,063</b>	-	0,393	<b>0,079</b>	<b>0,023</b>
lh_Fu-LO_1	0,507	0,684	-	0,739	-	0,971	-	0,796
lh_IC-PrCu_0	-	0,579	-	0,481	-	0,971	-	0,971
lh_IP-IP_0	0,302	0,353	-	0,353	-	0,971	-	0,853
lh_IP-IP_1	0,230	0,218	0,330	0,218	-	0,853	-	0,684
lh_IP-IP_2	-	0,190	-	0,393	0,546	0,796	0,787	0,631
lh_IP-LO_1	0,222	0,218	0,123	0,143	0,299	0,353	0,123	0,105
lh_IP-MT_0	-	0,123	-	<b>0,029</b>	-	0,393	<b>0,039</b>	<b>0,063</b>
lh_IP-MT_1	0,822	0,631	0,946	0,579	-	0,739	-	0,631
lh_IP-SM_0	0,667	0,912	-	0,631	-	0,436	-	0,684
lh_IP-SP_0	-	0,315	-	<b>0,004</b>	<b>0,072</b>	0,165	<b>0,014</b>	<b>0,004</b>
lh_IP-SP_1	-	0,315	-	0,165	0,373	0,436	-	0,190
lh_IP-SP_2	0,175	0,280	-	<b>0,089</b>	0,683	0,912	0,157	0,315
lh_IT-IT_0	-	0,190	0,396	0,353	0,704	0,481	0,996	0,912
lh_IT-IT_1	-	1,000	-	1,000	-	0,853	-	0,739
lh_IT-LO_0	0,148	0,280	0,516	0,579	-	0,739	-	0,684
lh_IT-MT_1	0,934	0,912	-	0,481	0,290	0,579	-	0,481
lh_IT-MT_2	0,112	0,165	0,460	0,353	0,121	0,218	0,175	0,315
lh_Li-Li_0	-	<b>0,043</b>	-	0,218	0,669	0,971	-	0,393
lh_LO-LO_0	0,917	0,912	0,845	0,912	0,810	0,912	0,858	0,796
lh_LO-LO_1	0,424	0,393	0,385	0,739	-	0,853	0,593	0,912
lh_LO-SP_1	0,888	0,853	0,412	0,529	0,487	0,353	0,500	0,579
lh_LOF-FPol_0	-	0,190	0,461	0,579	0,565	0,393	-	0,912
lh_LOF-LOF_0	0,148	0,165	0,803	0,853	0,106	0,123	-	0,123
lh_LOF-LOF_1	0,781	0,912	-	<b>0,052</b>	0,933	0,631	-	0,165
lh_LOF-Or_0	-	0,684	-	0,684	-	0,165	-	0,579
lh_LOF-RMF_0	-	0,853	-	0,971	-	0,579	-	0,853

**Tabla A.7:** Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD entre grupos de pacientes y controles (sujetos con y sin psicosis respectivamente) mediante las pruebas T-Test de muestras independientes y Mann-Whitney U. Se tiene en cuenta que el signo '-' indica los fascículos que no cumplen requisitos para aplicar la prueba T-Test paramétrica. El color verde resalta los p-values por debajo del nivel de significancia 0.05, lo que señala diferencias estadísticamente significativas en los fascículos. El color azul indica valores cercanos, pero no inferiores al nivel de significancia.

## P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU
lh_MOF-MOF_0	<b>0,053</b>	<b>0,075</b>	-	0,247	-	0,971	-	0,684
lh_MT-MT_1	-	0,631	-	0,190	-	0,796	-	0,436
lh_MT-MT_2	0,918	0,971	0,257	0,280	0,310	0,436	0,217	0,315
lh_MT-MT_3	-	0,123	-	0,247	-	0,684	-	0,481
lh_MT-ST_0	0,376	0,393	-	<b>0,029</b>	-	<b>0,052</b>	-	<b>0,011</b>
lh_MT-ST_1	0,592	0,631	-	0,315	-	0,796	-	1,000
lh_MT-ST_2	0,216	0,247	0,134	0,165	0,476	0,436	0,305	0,393
lh_Op-Op_0	-	0,912	-	0,436	-	<b>0,063</b>	-	0,218
lh_Op-Op_1	0,496	0,796	-	<b>0,089</b>	-	0,481	-	0,247
lh_Op-PrC_0	-	0,853	-	0,684	0,485	0,739	-	0,481
lh_Op-RMF_1	-	0,529	0,184	0,393	<b>0,079</b>	0,190	<b>0,067</b>	0,143
lh_Op-SF_0	-	0,912	-	0,739	-	0,190	-	0,280
lh_Op-Tr_0	-	0,684	0,706	0,853	-	0,971	0,663	0,853
lh_Or-RMF_0	-	<b>0,089</b>	-	<b>0,043</b>	-	0,481	-	0,143
lh_Or-Tr_0	0,797	0,579	-	0,796	0,476	0,853	0,469	0,631
lh_PeCa-SP_0	<b>0,013</b>	<b>0,023</b>	-	<b>0,009</b>	-	0,912	-	0,165
lh_PoC-PoC_0	-	<b>0,089</b>	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	0,969	0,739	0,366	0,393
lh_PoC-PoC_1	-	0,481	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	<b>0,049</b>	<b>0,089</b>	<b>0,010</b>	<b>0,011</b>
lh_PoC-PoC_2	<b>0,052</b>	0,165	0,778	0,631	<b>0,067</b>	0,105	0,153	0,143
lh_PoC-PoC_3	-	0,035	-	<b>0,019</b>	-	0,436	-	0,739
lh_PoC-PoC_4	0,952	0,853	-	0,481	-	0,912	-	1,000
lh_PoC-PrC_2	0,479	0,481	0,387	0,529	<b>0,041</b>	<b>0,029</b>	<b>0,066</b>	<b>0,043</b>
lh_PoC-PrC_3	-	0,315	-	0,912	0,379	0,315	-	0,353
lh_PoC-PrC_4	-	0,247	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	0,595	0,353	0,203	0,165
lh_PoC-PrC_5	0,236	0,529	-	0,247	0,303	0,280	0,165	0,393
lh_PoC-SM_0	0,311	0,393	-	<b>0,063</b>	0,467	0,796	-	0,218
lh_PoC-SM_1	0,259	0,353	0,165	<b>0,063</b>	-	0,684	-	0,247
lh_PoC-SP_0	<b>0,093</b>	0,280	0,567	0,579	0,569	0,796	0,951	0,529
lh_PoCi-PoCi_0	0,106	0,165	0,685	0,684	-	0,631	-	0,912
lh_PoCi-PrCu_0	0,338	0,353	-	0,393	0,144	0,247	-	0,393
lh_PrC-PrC_0	0,168	0,218	0,312	0,280	0,559	0,481	0,958	1,000
lh_PrC-PrC_1	0,218	0,247	0,546	0,436	0,730	0,739	0,837	0,853
lh_PrC-PrC_2	0,594	0,631	-	0,912	0,444	0,529	0,561	1,000
lh_PrC-PrC_3	0,596	0,529	-	0,247	0,336	0,280	0,270	0,315
lh_PrCu-PrCu_0	-	0,912	-	0,631	0,239	0,353	-	0,631
lh_PrCu-SP_0	-	<b>0,052</b>	-	0,436	-	0,280	-	0,853
lh_RMF-In_0	0,959	0,853	-	0,143	-	0,123	-	0,353

**Tabla A.8:** Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD entre grupos de pacientes y controles (sujetos con y sin psicosis respectivamente) mediante las pruebas T-Test de muestras independientes y Mann-Whitney U. Se tiene en cuenta que el signo '-' indica los fascículos que no cumplen requisitos para aplicar la prueba T-Test paramétrica.

El color verde resalta los p-valores por debajo del nivel de significancia 0.05, lo que señala diferencias estadísticamente significativas en los fascículos. El color azul indica valores cercanos, pero no inferiores al nivel de significancia.

(Continuación)

## P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU
lh_RMF-RMF_0	0,885	0,796	0,664	0,684	-	0,684	-	0,971
lh_RMF-RMF_1	-	0,247	-	0,684	0,775	0,853	0,997	0,853
lh_RMF-RMF_2	0,547	0,579	<b>0,004</b>	<b>0,005</b>	0,211	0,218	<b>0,074</b>	<b>0,075</b>
lh_RMF-SF_0	0,609	0,684	0,993	0,971	0,449	0,796	0,606	0,739
lh_RMF-SF_1	0,756	0,912	-	0,436	0,380	0,579	0,317	0,481
lh_RMF-SF_2	-	0,218	-	<b>0,052</b>	-	0,105	<b>0,042</b>	<b>0,075</b>
lh_SF-SF_1	0,176	0,247	-	0,853	0,256	0,165	0,738	0,579
lh_SF-SF_2	-	0,853	-	0,436	0,805	1,000	-	0,796
lh_SF-SF_3	0,849	0,853	-	0,315	-	0,529	-	0,481
lh_SF-SF_4	-	<b>0,009</b>	-	<b>0,007</b>	0,298	0,684	-	<b>0,075</b>
lh_SM-SM_0	-	0,684	-	0,796	0,958	0,853	0,850	0,971
lh_SM-SM_2	-	0,436	0,495	0,796	0,831	0,739	0,742	0,912
lh_SP-SM_0	-	0,218	-	<b>0,023</b>	-	0,280	-	<b>0,035</b>
lh_SP-SP_0	0,496	0,739	-	0,579	-	0,971	-	0,579
lh_SP-SP_1	-	0,739	-	0,280	-	<b>0,089</b>	-	0,165
lh_SP-SP_2	-	0,105	-	0,579	0,263	0,315	0,967	0,853
lh_SP-SP_3	-	0,436	-	0,436	-	0,579	-	0,393
lh_ST-SM_0	0,198	0,353	-	0,579	-	0,579	-	0,971
lh_ST-ST_0	<b>0,065</b>	<b>0,075</b>	-	0,684	-	0,796	-	0,912
lh_ST-ST_1	-	0,247	-	0,684	0,855	0,912	-	0,912
lh_ST-ST_2	0,165	0,190	-	0,739	-	0,280	-	0,971
lh_ST-TT_1	-	0,353	0,137	0,143	0,375	0,315	0,191	0,247
lh_Tr-In_0	0,687	0,529	-	<b>0,007</b>	-	<b>0,063</b>	-	<b>0,011</b>
lh_Tr-RMF_1	-	0,853	0,317	0,247	0,401	0,481	0,372	0,436
lh_Tr-SF_0	0,527	0,796	-	0,529	-	0,247	-	0,739
lh_Tr-Tr_0	-	0,436	-	0,853	0,706	0,971	0,414	0,971
rh_B-B_0	0,579	0,631	0,124	0,165	<b>0,059</b>	0,123	<b>0,074</b>	0,165
rh_B-IP_1	0,500	0,393	0,493	0,529	0,284	0,218	0,374	0,353
rh_B-MT_1	0,236	0,218	-	<b>0,063</b>	-	<b>0,089</b>	-	<b>0,063</b>
rh_CAC-PoCi_0	<b>0,040</b>	<b>0,043</b>	0,962	0,684	-	<b>0,089</b>	-	0,143
rh_CAC-PrCu_0	0,199	0,165	-	0,353	-	0,971	-	0,529
rh_CMF-CMF_0	0,950	0,796	-	0,481	0,901	0,481	-	0,579
rh_CMF-Op_0	0,589	0,912	-	0,684	-	0,631	-	0,579
rh_CMF-PrC_0	-	0,247	-	0,190	-	0,912	0,836	0,579
rh_CMF-PrC_1	-	0,393	-	0,796	0,144	0,190	-	0,853
rh_CMF-RMF_0	0,433	0,631	-	0,971	0,344	0,280	-	0,684
rh_CMF-RMF_2	-	0,529	0,769	0,971	0,156	0,143	0,423	0,353

**Tabla A.9:** Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD entre grupos de pacientes y controles (sujetos con y sin psicosis respectivamente) mediante las pruebas T-Test de muestras independientes y Mann-Whitney U. Se tiene en cuenta que el signo '-' indica los fascículos que no cumplen requisitos para aplicar la prueba T-Test paramétrica.

El color verde resalta los p-valores por debajo del nivel de significancia 0.05, lo que señala diferencias estadísticamente significativas en los fascículos. El color azul indica valores cercanos, pero no inferiores al nivel de significancia.

(Continuación)

## P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU
rh_CMF-SF_0	-	0,529	-	0,631	0,806	0,739	0,880	1,000
rh_CMF-SF_1	-	0,853	0,175	0,393	0,567	0,436	0,251	0,280
rh_Cu-Cu_0	0,691	0,739	-	0,436	-	0,739	-	0,481
rh_Cu-SP_0	<b>0,081</b>	<b>0,089</b>	<b>0,026</b>	<b>0,043</b>	0,921	0,912	0,104	0,105
rh_Cu-SP_1	-	0,579	-	0,739	0,816	0,684	-	0,739
rh_IC-PrCu_1	-	<b>0,029</b>	-	<b>0,015</b>	-	0,280	-	<b>0,052</b>
rh_IP-IP_0	-	0,684	-	0,684	-	0,912	-	0,971
rh_IP-IP_1	-	0,853	0,390	0,393	-	0,218	-	0,393
rh_IP-IP_2	0,081	0,631	<b>0,024</b>	<b>0,029</b>	-	<b>0,023</b>	<b>0,013</b>	<b>0,007</b>
rh_IP-IT_1	0,317	0,353	<b>0,088</b>	<b>0,089</b>	-	0,190	0,120	0,218
rh_IP-LO_0	0,498	0,684	-	0,579	0,379	0,481	-	0,353
rh_IP-LO_1	-	0,123	-	0,190	-	0,796	-	0,631
rh_IP-MT_0	0,877	1,000	0,112	0,165	0,124	0,190	0,100	0,143
rh_IP-MT_1	-	0,218	-	0,280	0,254	0,436	0,152	0,353
rh_IP-SM_0	-	0,481	0,776	0,739	0,875	0,912	0,884	0,912
rh_IP-SP_0	<b>0,079</b>	<b>0,075</b>	-	0,353	0,340	0,280	-	0,631
rh_IP-SP_2	0,756	0,853	-	0,796	-	0,796	-	0,631
rh_IT-IT_0	-	0,971	-	1,000	0,173	0,247	-	0,579
rh_IT-LO_0	0,695	1,000	-	0,529	0,585	0,912	0,759	0,529
rh_Li-Li_0	-	<b>0,029</b>	-	0,218	-	0,165	-	0,436
rh_LO-LO_0	0,292	0,280	-	0,353	-	0,529	-	0,529
rh_LO-LO_2	0,115	0,143	-	0,353	-	0,481	-	0,971
rh_LO-LO_3	0,957	0,912	-	0,436	-	0,579	-	0,684
rh_LO-PeCa_1	<b>0,007</b>	<b>0,007</b>	-	<b>0,029</b>	-	0,853	-	0,353
rh_LO-SP_0	0,230	0,280	-	0,739	-	0,353	-	0,436
rh_LO-SP_1	0,649	0,529	-	0,739	-	1,000	-	0,912
rh_LOF-FPoI_0	<b>0,078</b>	<b>0,029</b>	-	0,579	-	0,315	-	0,971
rh_LOF-LOF_0	<b>0,067</b>	0,123	-	0,247	0,412	0,393	0,972	0,796
rh_LOF-LOF_1	0,294	0,436	0,602	0,796	0,542	0,631	-	0,684
rh_LOF-MOF_0	-	0,165	<b>0,025</b>	<b>0,029</b>	-	0,796	-	0,481
rh_LOF-Or_0	-	0,165	0,630	0,631	<b>0,092</b>	<b>0,089</b>	0,240	0,247
rh_LOF-RMF_0	0,753	0,684	-	0,529	-	0,853	-	0,739
rh_MOF-MOF_0	0,351	0,481	-	0,165	0,871	0,579	-	0,971
rh_MT-MT_1	-	0,912	-	0,143	0,109	0,190	-	<b>0,043</b>
rh_MT-MT_2	0,463	0,529	-	0,853	-	1,000	-	0,971
rh_MT-ST_0	0,756	0,631	0,304	0,436	0,241	0,190	0,190	0,190
rh_Op-Op_0	0,653	0,436	-	0,143	0,373	0,481	-	0,280

**Tabla A.10:** Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD entre grupos de pacientes y controles (sujetos con y sin psicosis respectivamente) mediante las pruebas T-Test de muestras independientes y Mann-Whitney U. Se tiene en cuenta que el signo '-' indica los fascículos que no cumplen requisitos para aplicar la prueba T-Test paramétrica. El color verde resalta los p-valores por debajo del nivel de significancia 0.05, lo que señala diferencias estadísticamente significativas en los fascículos. El color azul indica valores cercanos, pero no inferiores al nivel de significancia. (Continuación)

## P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU
rh_Op-PrC_0	-	0,436	0,205	<b>0,089</b>	-	0,143	0,137	0,105
rh_Op-PrC_1	-	0,393	-	<b>0,009</b>	<b>0,013</b>	<b>0,019</b>	<b>0,016</b>	<b>0,009</b>
rh_Op-SF_0	0,223	0,280	-	<b>0,063</b>	-	<b>0,043</b>	-	<b>0,029</b>
rh_Or-Tr_0	0,574	0,796	-	<b>0,089</b>	0,508	0,481	-	0,315
rh_PC-PC_0	-	0,796	0,827	0,971	0,508	0,315	0,408	0,529
rh_PC-PoCi_0	-	0,971	-	0,247	-	0,436	-	0,247
rh_PC-PrCu_0	0,467	0,218	-	0,631	0,574	0,739	0,523	0,631
rh_PoC-PoC_0	0,473	0,436	-	<b>0,001</b>	-	<b>0,023</b>	-	<b>0,009</b>
rh_PoC-PoC_1	0,170	<b>0,089</b>	-	<b>0,005</b>	-	0,218	-	<b>0,052</b>
rh_PoC-PoC_2	0,904	0,971	0,201	0,247	-	0,684	-	0,315
rh_PoC-PoC_3	0,498	0,529	0,426	0,481	0,844	0,971	0,844	1,000
rh_PoC-PrC_1	-	0,190	-	0,247	0,887	0,739	-	0,481
rh_PoC-PrC_2	0,238	0,353	0,493	0,684	-	0,436	-	1,000
rh_PoC-PrC_3	0,795	0,579	-	0,853	0,716	0,739	-	0,739
rh_PoC-PrC_4	0,807	1,000	<b>0,009</b>	<b>0,011</b>	<b>0,005</b>	<b>0,004</b>	<b>0,005</b>	<b>0,009</b>
rh_PoC-PrC_5	-	0,436	-	0,393	-	0,143	-	0,353
rh_PoC-SM_0	-	0,912	0,756	0,912	0,490	0,579	0,544	0,631
rh_PoC-SM_1	<b>0,071</b>	0,123	<b>0,060</b>	0,105	<b>0,094</b>	0,165	<b>0,052</b>	0,123
rh_PoC-SP_0	0,848	0,853	0,759	0,971	0,253	0,218	0,453	0,579
rh_PoC-SP_1	0,154	<b>0,075</b>	0,141	0,218	0,545	0,631	0,216	0,247
rh_PoCi-PoCi_0	-	0,912	-	0,436	-	0,529	-	0,529
rh_PoCi-PrCu_0	-	0,315	-	0,739	-	0,579	-	0,481
rh_PoCi-SF_0	<b>0,067</b>	0,105	<b>0,031</b>	<b>0,035</b>	0,250	0,436	<b>0,071</b>	<b>0,089</b>
rh_PrC-PrC_0	0,823	0,853	0,784	0,912	-	0,796	0,536	0,684
rh_PrC-PrC_1	0,945	0,796	0,627	0,684	-	0,436	0,533	0,529
rh_PrC-PrC_2	-	0,393	-	0,684	-	0,190	0,204	0,280
rh_PrC-PrC_3	-	0,165	-	0,143	<b>0,062</b>	0,105	0,181	0,247
rh_PrC-PrC_4	0,417	0,353	0,301	0,481	-	<b>0,019</b>	-	0,123
rh_PrC-SF_1	-	0,315	-	0,529	0,857	0,796	-	0,796
rh_PrC-SF_2	0,804	0,739	0,262	0,280	0,143	0,143	0,156	0,105
rh_PrC-SM_0	-	0,684	0,402	0,631	0,822	0,853	0,723	0,912
rh_PrCu-PrCu_0	-	0,133	-	0,780	0,706	0,780	-	0,905
rh_PrCu-SP_0	-	0,842	0,184	0,182	0,779	0,604	-	0,156
rh_RMF-RMF_0	0,556	0,720	-	0,604	-	1,000	-	0,604
rh_RMF-RMF_1	-	0,211	-	<b>0,053</b>	0,271	0,315	-	0,133
rh_RMF-SF_0	0,901	0,842	-	0,661	0,654	0,604	-	0,604
rh_RMF-SF_1	<b>0,024</b>	<b>0,017</b>	-	0,113	-	0,720	-	0,156

**Tabla A.11:** Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD entre grupos de pacientes y controles (sujetos con y sin psicosis respectivamente) mediante las pruebas T-Test de muestras independientes y Mann-Whitney U. Se tiene en cuenta que el signo '-' indica los fascículos que no cumplen requisitos para aplicar la prueba T-Test paramétrica. El color verde resalta los p-valores por debajo del nivel de significancia 0.05, lo que señala diferencias estadísticamente significativas en los fascículos. El color azul indica valores cercanos, pero no inferiores al nivel de significancia. (Continuación)

**P-VALUE EN MEDIDAS DIFUSIVIDAD**

Fascículo	AD		FA		MD		RD	
	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU	T-TEST	MWU
rh_RMF-SF_2	-	0,780	-	0,780	-	0,780	-	0,842
rh_SF-SF_0	-	0,780	-	1,000	-	0,780	-	0,661
rh_SF-SF_1	-	0,905	0,658	0,780	-	0,549	-	0,905
rh_SF-SF_2	0,128	<b>0,079</b>	0,132	0,182	-	0,400	0,161	0,278
rh_SF-SF_3	0,225	0,315	-	0,549	-	0,549	-	0,842
rh_SM-SM_0	0,146	0,182	-	<b>0,053</b>	-	0,182	-	0,182
rh_SP-SM_0	<b>0,068</b>	0,113	0,596	0,497	0,210	0,356	0,991	0,842
rh_SP-SP_0	0,200	0,315	-	0,243	0,309	0,400	-	0,211
rh_SP-SP_1	-	0,211	-	0,400	0,115	<b>0,053</b>	-	0,278
rh_SP-SP_2	0,460	0,447	0,710	0,905	0,889	0,968	0,742	0,720
rh_SP-SP_3	0,791	0,968	-	1,000	-	0,604	-	0,905
rh_ST-ST_0	0,485	0,447	<b>0,042</b>	<b>0,065</b>	<b>0,044</b>	<b>0,053</b>	<b>0,035</b>	<b>0,022</b>
rh_ST-ST_1	0,110	0,182	-	0,842	0,415	0,842	-	0,720
rh_ST-ST_2	0,464	0,400	-	<b>0,022</b>	-	0,315	-	<b>0,053</b>
rh_ST-TT_0	0,464	0,549	-	0,356	-	0,211	<b>0,035</b>	0,211
rh_ST-TT_1	0,236	0,243	-	0,315	0,377	0,400	0,196	0,447
rh_Tr-RMF_0	-	0,661	-	0,182	-	0,182	-	0,211
rh_Tr-RMF_1	-	0,497	0,760	0,842	0,915	0,604	0,872	0,780
rh_Tr-RMF_2	<b>0,010</b>	<b>0,017</b>	-	<b>0,053</b>	-	0,211	-	<b>0,095</b>
rh_Tr-SF_0	0,503	0,604	-	0,243	-	0,400	0,272	0,604
rh_Tr-Tr_0	-	0,780	0,578	0,720	0,351	0,549	0,495	0,604
rh_Tr-Tr_1	0,231	0,203	0,158	0,122	0,308	0,315	0,232	0,274

**Tabla A.12:** Comparación estadística de las medidas de AD, FA, MD y RD entre grupos de pacientes y controles (sujetos con y sin psicosis respectivamente) mediante las pruebas T-Test de muestras independientes y Mann-Whitney U. Se tiene en cuenta que el signo '-' indica los fascículos que no cumplen requisitos para aplicar la prueba T-Test paramétrica. El color verde resalta los p-values por debajo del nivel de significancia 0.05, lo que señala diferencias estadísticamente significativas en los fascículos. El color azul indica valores cercanos, pero no inferiores al nivel de significancia. (Continuación)

Paper	Cantidad de sujetos	Región estudiada	Alteración encontrada en paper	Resultados a partir de análisis estadísticos	Cambio en las medidas observadas	Qué significa esto en síntomas
[83]	53 pacientes y 31 controles	Lóbulo frontal	Superior Frontal (SF)	<b>lh_SF-SF_4</b> hay diferencia significativa en AD y FA	<b>AD</b> disminuyó en paciente <b>FA</b> disminuyó en paciente	No se hallaron asociaciones en los pacientes entre los tractos y las variables clínicas.
[84]	34 pacientes y 32 controles	Todo el cerebro	Middle temporal gyrus derecho (MT)	<b>rh_MT-MT_1</b> hay diferencia significativa en RD	<b>RD</b> disminuyó en paciente	Correlación positiva entre los síntomas positivos (delirios y alucinaciones) y la FA (en vías fronto-occipitales y temporo-límbicas).
			Inferior parietal derecho (IP)	<b>rh_IP-IP_2</b> hay diferencia significativa en FA, MD y RD	<b>FA</b> aumentó en paciente <b>MD</b> disminuyó en paciente <b>RD</b> disminuyó en paciente	
			Cuneus izquierdo (Cu)	<b>lh_Cu-PeCa_0</b> hay diferencia significativa en MD	<b>MD</b> disminuyó en paciente	
[85]	21 pacientes y 21 controles	Todo el cerebro	Precuneus (PrCu)	<b>lh_PrCu-SP_0</b> hay diferencia significativa en AD	<b>AD</b> disminuyó en paciente	El hallazgo de FA en Cuneus en el hemisferio derecho podría estar relacionado con alteraciones relacionadas con la percepción visual en pacientes
			Cuneus (Cu)	<b>lh_Cu-PeCa_0</b> hay diferencia significativa en MD	<b>MD</b> disminuyó en paciente	
				<b>rh_Cu-SP_0</b> hay diferencia significativa en FA	<b>FA</b> disminuyó en paciente	
			Insular (Ins)	<b>lh_Tr-In_0</b> hay diferencia significativa en FA y RD	<b>FA</b> disminuyó en paciente <b>RD</b> aumentó en paciente	
[86]	16 pacientes y 18 controles	Córtex prefrontal dorsolateral/e l córtex prefrontal ventrolateral y cuerpo estriado	Rostral middle frontal (RMF)	<b>lh_RMF-RMF_2</b> hay diferencia significativa en FA	<b>FA</b> aumentó en paciente	Cambios estructurales en la vía frontoestriatal parecen estar asociadas con la disfunción ejecutiva pero no su severidad.
				<b>lh_RMF-SF_2</b> hay diferencia significativa en RD	<b>RD</b> disminuyó en paciente	
				<b>rh_RMF-SF_1</b> hay diferencia significativa en AD	<b>AD</b> aumentó en paciente	
[87]	36 pacientes	Todo el cerebro	Fusiform gyrus izquierdo (Fu)	<b>lh_Fu-Fu_3</b> hay diferencia significativa en RD	<b>RD</b> aumentó en paciente	Déficits en insula están relacionados con el desconocimiento de los síntomas y en el tracto fusiforme puede estar implicada en la atribución errónea de los síntomas.
			Posterior cingulate (PoCi)	<b>rh_PoCi-SF_0</b> hay diferencia significativa en FA	<b>FA</b> disminuyó en paciente	
			Insula izquierda (In)	<b>lh_Tr-In_0</b> hay diferencia significativa en FA y RD	<b>FA</b> disminuyó en paciente <b>RD</b> aumentó en paciente	

**Tabla A.13:** Comparación de fascículos y valores significativos de pacientes con literatura existente. Se destacan hallazgos importantes, síntomas relacionados y áreas del cerebro estudiadas. Últimas dos columnas hacen referencia al análisis propuesto en este trabajo.

Paper	Cantidad de sujetos	Región estudiada	Alteración encontrada en paper	Resultados a partir de análisis estadísticos	Cambio en las medidas observadas	Qué significa esto en síntomas
[88]	25 pacientes y 19 controles	Todo el cerebro	Posterior cingulate (PoCi)	<b>rh_PoCi-SF_0</b> hay diferencia significativa en FA	<b>FA</b> disminuyó en paciente	Menor integración de la corteza frontopolar dentro de la red de memoria de trabajo
[89]	24 pacientes y 26 controles	5 sub-conexiones del haz del cíngulo	Conexión Isthmus Cingulate (IC)/ Parahippocampal (PH)	<b>rh_IC-PrCu_1</b> hay diferencia significativa en AD y FA	<b>AD</b> disminuyó en paciente <b>FA</b> disminuyó en paciente	Sugiere que daños en el istmo pueden provocar incapacidad para orientarse en un entorno familiar.
[90]	42 pacientes y 45 controles	Unión Ínsula-Temporoparietal	Superior temporal (ST) con Middle temporal (MT)	<b>lh_MT-ST_0</b> hay diferencia significativa en FA y RD	<b>FA</b> aumentó en paciente <b>RD</b> disminuyó en paciente	Sugiere que cambios afectan al ajuste selectivo las funciones cognitivas, sensoriales y motoras en la maduración normal del cerebro
			Superior temporal (ST) y Transverse temporal (TT)	<b>rh_ST-TT_0</b> hay diferencia significativa en RD	<b>RD</b> disminuyó en paciente	
[91]	22 sujetos con alto riesgo de padecer esquizofrenia, 23 pacientes y 37 controles	Todo el cerebro	Superior frontal derecho(SF)	<b>rh_RMF-SF1</b> hay diferencia significativa en AD	<b>AD</b> aumentó en paciente	No hablan de asociaciones a síntomas pero encontraron una mayor FA en pacientes
			Lingual (Li)	<b>rh_Li-Li_0</b> hay diferencia significativa en AD	<b>AD</b> disminuyó en paciente	
				<b>lh_Li-Li_0</b> hay diferencia significativa en AD	<b>AD</b> disminuyó en paciente	
Insular (In)	<b>lh_Tr-In_0</b> hay diferencia significativa en FA y RD	<b>FA</b> disminuyó en paciente <b>RD</b> aumentó en paciente				
[92]	16 pacientes, 16 familiares sanos y 15 controles	Cuerpo caloso	Isthmus cingulate (IC)	<b>rh_IC-PrCu_1</b> hay diferencia significativa en AD y FA	<b>AD</b> disminuyó en paciente <b>FA</b> disminuyó en paciente	Cambios en la estructura y la conectividad de la corteza temporal pueden estar asociados a las alucinaciones auditivas.
[93]	44 pacientes y 44 controles	Todo el cerebro	Precuneus (PrCu)	<b>rh_IC-PrCu_1</b> hay diferencia significativa en AD y FA	<b>AD</b> disminuyó en paciente <b>FA</b> disminuyó en paciente	Estas alteraciones pueden contribuir a las diferencias de conectividad funcional en regiones que se desactivan colectivamente durante la realización de tareas que exigen atención y están implicadas en el procesamiento mental autorreferencial.
			Precentral (PrC)	<b>rh_Op-PrC_1</b> hay diferencia significativa en FA, MD y RD	<b>FA</b> aumentó en paciente <b>MD</b> disminuyó en paciente <b>RD</b> disminuyó en paciente	
				<b>rh_PoC-PrC_4</b> hay diferencia significativa en FA, MD y RD	<b>FA</b> aumentó en paciente <b>MD</b> disminuyó en paciente <b>RD</b> disminuyó en paciente	
<b>rh_PrC-PrC_4</b> hay diferencia significativa en MD	<b>MD</b> aumentó en paciente					

**Tabla A.14:** Comparación de fascículos y valores significativos de pacientes con literatura existente. Se destacan hallazgos importantes, síntomas relacionados y áreas del cerebro estudiadas. Últimas dos columnas hacen referencia al análisis propuesto en este trabajo. (Continuación)

## UNIVERSIDAD DE CONCEPCION – FACULTAD DE INGENIERIA

### RESUMEN DE MEMORIA DE TITULO

<b>Departamento</b>	: Departamento de Ingeniería Eléctrica
<b>Carrera</b>	: Ingeniería Civil Biomédica
<b>Nombre del memorista</b>	: Paola Lorena Frías Leiva
<b>Título de la memoria</b>	: Estudio de Materia Blanca Superficial en Base de Datos Proyecto Conectoma Humano para Psicosis Temprana.
<b>Fecha de la presentación oral</b>	: 28 de Agosto, 2024.
<b>Profesor(es) Guía</b>	: Pamela Guevara A., Cecilia Hernández.
<b>Profesor(es) Revisor(es)</b>	: Jaime Pinto.
<b>Concepto</b>	:
<b>Calificación</b>	:

#### **Resumen**

En las últimas décadas, investigaciones se han centrado en comprender las bases de la psicosis y sus posibles causas, que incluyen factores genéticos, anomalías cerebrales y factores ambientales. Un enfoque importante de investigación se centra en las fibras cortas de la materia blanca superficial, ya que estas conexiones locales pueden desempeñar un papel clave en la aparición de algunos síntomas psicóticos.

A través del procesamiento de imágenes de Resonancia Magnética por Difusión (dMRI) de la base de datos del "Human Connectome Project for Early Psychosis", se busca identificar posibles alteraciones en estas fibras y su relación con síntomas de la psicosis. Por medio de software y ejecución de algoritmos basados en conocimientos de álgebra, imágenes médicas y estadística, se han procesado las dMRI de 10 pacientes con psicosis y 10 controles. A partir de estos datos, se han obtenido los datos de tractografía para cada sujeto donde se aplican transformaciones, remuestran los puntos para las fibras, segmentan los tractos en 209 fascículos de fibras cortas y calculan los valores promedio para las medidas derivadas del tensor de difusión. Estas se analizan mediante aplicaciones de pruebas estadísticas descriptivas e inferenciales con el propósito de encontrar los fascículos de la materia blanca en donde se produce deterioro y comparar los resultados con los existentes en la literatura.

Pese a que la investigación llevada a cabo trajo múltiples desafíos, el análisis de estos datos permitió adquirir nuevos conocimientos sobre la enfermedad y corroborar los ya existentes. Se obtuvo información sobre cambios significativos en la anisotropía fraccionaria y difusividad radial para fascículos de fibras cortas como "*Postcentral*", "*Precentral*" y "*Superior Temporal*", lo que podría indicar anomalías de la mielinización, integridad del fascículo y organización de las fibras a medida que la enfermedad se desarrolla y empeora. Por ello, se respalda la idea de continuar investigando sobre las alteraciones de la materia blanca superficial y su relación con la psicosis.

Es de suma importancia el permitir que los hallazgos encontrados ofrezcan representatividad al grupo que se estudia. Por esta razón, se sugiere aumentar el tamaño de la muestra analizada y encontrar formas alternativas de comparación de datos, al existir una alta posibilidad de obtener falsos positivos. Esto proporcionaría una mayor diversidad de datos junto con conclusiones más precisas y certeras.