



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



ATLAS DE CONEXIONES DEL CEREBELO A PARTIR DE REGIONES DE INTERÉS SOBRE BASE DE DATOS HCP

POR

Daniela Analy Carrasco Guerrero

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

Profesor/as guía
Pamela Guevara A
Cecilia Hernández R
Patricio Riquelme C

Comisión
Dr. Jaime Pinto V

Agosto 28 2024
Concepción
(Chile)

© 2024 Daniela Analy Carrasco Guerrero

© 2024 Daniela Analy Carrasco Guerrero

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

Agradecimientos

Quiero dedicar unas palabras a mis padres, hermana y familia cercana por presentar un apoyo incondicional, especialmente en los momentos que no creí en mi misma y me faltaba la confianza para seguir. Esto es para ustedes y por ustedes.

A mis amigos más longevos, por el simple hecho de estar. A *partido a las 8*, por ser un constante apañe cuando se necesitaba y un lugar seguro, en especial a Cata y Pao, gracias por soportar y demostrar un apoyo constante en los peores días. También agradecer a la profesora Pamela y a los integrantes del laboratorio de imágenes, por estar dispuestos a ayudar y compartir sus conocimientos.

Finalmente, a los regalones de la casa, rayita y canelo. Les debo mi vida.

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".

Resumen

El cerebelo es una estructura que, junto al cerebro y el tronco espinal, forma parte del encéfalo y que se ha estudiado para descubrir su participación en funciones cognitivas, autónomas y motoras, también en la comunicación con nuevas estructuras. En sus comienzos, se utilizaban encéfalos post-mortem a través de técnicas de disección con el propósito de descubrir nuevas vías de conexión o conocer el recorrido de sus fibras.

Por otro lado, el avance en el procesamiento de imágenes ha permitido estudiar el cerebelo a través de distintas técnicas aplicadas a imágenes de resonancia magnética por difusión. Entre estas, la tractografía nos permite observar el recorrido, dirección y orientación en 3D de las fibras cerebelares y analizar la conectividad del cerebelo con otras estructuras. Actualmente, con esta técnica se ha investigado las fibras de las vías de conexión del cerebelo con estructuras específicas, específicamente los pedúnculos cerebelosos, los cuales son la principal vía de conexión del cerebelo. Sin embargo, este procesamiento es realizado cada vez que se necesite estudiar los tractos del cerebelo, ya que no existe un atlas de fibras que permita segmentar sus fascículos rápidamente.

En esta investigación se propone crear un atlas de fibras de las conexiones del cerebelo a través de la segmentación de estructuras seleccionadas como regiones de interés utilizando los datos de 10 sujetos de la base de datos S1200 de HCP.

Se logró la segmentación automática y manual de las estructuras seleccionadas como región de interés (ROIs) utilizando el software DSI Studio, el cual incluye distintos atlas con la gran mayoría de las estructuras ya segmentadas, mientras que las faltantes se segmentaron manualmente en el mismo software. Luego, se calcularon los tractos de cada vía de conexión definida a través de tractografía determinista utilizando las ROIs segmentadas y finalmente se fusionaron los fascículos de cada sujeto por vía de conexión para generar el atlas de fibras del cerebelo.

Como resultado se obtuvieron 24 fascículos de las vías de conexión del cerebelo y al realizar un análisis visual de cada tracto es posible validar que estos cumplen con la anatomía estudiada en la literatura. Por otro lado, hubo tractos que mostraron una alta variabilidad inter sujeto. Sin embargo, no es posible determinar la causa, ya que es posible que la variabilidad en el recorrido de las fibras se deba a una baja representatividad en la muestra, por lo que, para proyectos futuros, se sugiere ampliar la muestra de sujetos, para que este no sea un factor determinante.

Abstract

The cerebellum is a structure that, together with the cerebrum and the spinal cord, forms part of the encephalon and has been studied to discover its involvement in cognitive, autonomic and motor functions, as well as in communication with new structures. In the past, post-mortem encephalons were used by means of dissection techniques in order to discover new connections or to know the path of its fibers.

On the other hand, advances in image processing have made it possible to study the cerebellum using different techniques applied to diffusion magnetic resonance imaging. Among these, tractography allows us to observe the 3D path, direction and orientation of cerebellar fibers and to analyse the connectivity of the cerebellum with other structures. Currently, this technique has been used to study the fibres of the cerebellar tracts that connect the cerebellum to specific structures, in particular the cerebellar peduncles, which are the main connective pathway of the cerebellum. However, this processing is always carried out when it is necessary to study the cerebellar tracts, since there is no fiber atlas that allows rapid segmentation of its fascicles.

In this research, we propose to create a fiber atlas of cerebellar connections by segmenting selected structures as regions of interest using data from 10 subjects from the HCP S1200 database.

Automatic and manual segmentation of the structures selected as regions of interest (ROIs) was performed using DSI Studio software, which includes several atlases with the vast majority of structures already segmented, while the missing structures were manually segmented in the same software. The tracts of each defined pathway were then calculated by deterministic tractography using the segmented ROIs, and finally the fascicles of each subject per pathway were merged to generate the cerebellar fiber atlas.

As a result, 24 fascicles of the cerebellar tracts were obtained, and a visual analysis of each tract made it possible to verify that they corresponded to the anatomy studied in the literature. On the other hand, there were tracts that showed a high intersubject variability. However, it is not possible to determine the cause, since it is possible that the variability in the trajectory of the fibers is due to a low representativeness in the sample, so that for future projects it is suggested to increase the sample of subjects so that this is not a determining factor.

Tabla de contenidos

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 INTRODUCCIÓN GENERAL	9
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>	13
1.4.2 <i>Revisión bibliográfica</i>	13
1.4.3 <i>Definición de conexiones del cerebelo y sus regiones de interés</i>	13
1.4.4 <i>Segmentación de regiones</i>	14
1.4.5 <i>Obtención de tractos</i>	14
1.4.6 <i>Generación de atlas</i>	14
1.5 TEMARIO	14
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO	16
2.1 INTRODUCCIÓN	16
2.2 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	16
2.2.1 <i>Materia blanca y gris</i>	16
2.2.2 <i>Fibras cerebrales</i>	17
2.3 ANATOMÍA DEL CEREBELO	17
2.4 RESONANCIA MAGNÉTICA POR DIFUSIÓN.....	19
2.4.1 <i>Modelo de difusión</i>	19
2.4.2 <i>Tractografía</i>	20
2.4.3 <i>Segmentación de tractos</i>	21
2.5 SOFTWARE DE PROCESAMIENTO DE IMÁGENES MRI	22
2.5.1 <i>MRtrix3</i>	22
2.5.2 <i>DSI Studio</i>	22
2.5.3 <i>Anatomist</i>	25

2.5.4	<i>FreeSurfer</i>	25
2.6	TRABAJOS PREVIOS SOBRE LAS CONEXIONES DEL CEREBELO	26
2.7	DISCUSIÓN	30
CAPÍTULO 3. SELECCIÓN DE REGIONES DE INTERÉS Y CONEXIONES.....		32
3.1	INTRODUCCIÓN	32
3.2	CONEXIONES DEL CEREBELO	32
3.3	REGIONES DE INTERÉS	41
3.4	DISCUSIÓN	41
CAPÍTULO 4. SEGMENTACIÓN DE ROIS Y OBTENCIÓN DE TRACTOS		43
4.1	INTRODUCCIÓN	43
4.2	EVALUACIÓN DE SEGMENTACIÓN Y MÉTODOS	43
4.2.1	<i>SUIT</i>	43
4.2.2	<i>FreeSurfer</i>	44
4.2.3	<i>DSI Studio</i>	45
4.3	ROIS OBTENIDAS	46
4.3.1	<i>Segmentación automática</i>	46
4.3.2	<i>Segmentación manual</i>	47
4.4	DEFINICIÓN DE USO DE LAS ESTRUCTURAS Y PARÁMETROS PARA OBTENER LOS TRACTOS.....	49
4.5	PARÁMETROS DE LA TRACTOGRAFÍA	50
4.6	FILTRADO DE LAS FIBRAS	51
4.7	GENERACIÓN DE ATLAS	52
4.8	DISCUSIÓN	53
CAPÍTULO 5. RESULTADOS DE LA TRACTOGRAFÍA DE LAS CONEXIONES DEL CEREBELO.....		54
5.1	INTRODUCCIÓN	54
5.2	TRACTOS	54
5.3	ATLAS DE FIBRAS DE CONEXIONES DEL CEREBELO.....	55
5.4	DISCUSIÓN	55
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....		62
6.1	DISCUSIÓN	62
6.2	CONCLUSIONES	63

6.3 TRABAJO FUTURO	63
GLOSARIO.....	66
REFERENCIAS	67

Índice de Tablas

3.1	Regiones de interés seleccionadas.	42
4.2	Regiones de interés segmentadas y sus fuentes.	47
4.3	Selección de estructuras y rol a partir de la vía de conexión.	51
4.4	Selección de estructuras y rol a partir de la vía de conexión.	52

Índice de Figuras

1.1	Estructuras que forman parte del cerebelo.	10
1.2	Diagrama de la metodología.	12
2.3	Materia blanca y gris en A) Hemisferios cerebrales y B) Tronco encefálico.	17
2.4	Corte axial del cerebelo y tronco encefálico.	19
2.5	Fibras conectando la ínsula con otras regiones de la corteza cerebral.	21
2.6	Diagrama esquemático del bucle de conexión cerebelo-cerebro.	27
2.7	Segmentación manual de los lóbulos cerebelares.	28
2.8	Ejemplos de segmentaciones manual, SUIT, MAGeT, RASCAL y CERES con la mejor, el promedio y la peor segmentación de cada una de ellas.	29
2.9	Tractografía de los pedúnculos cerebelosos. Código de colores: tracto corticoespinal (Café), lemnisco medial (Azul), pedúnculo cerebeloso superior (Verde), pedúnculo cerebeloso medio (Cyan), pedúnculo cerebeloso inferior (Rojo) y nervio trigémino (Amarillo).	30
3.10	Reconstrucción ipsilateral y contralateral del tracto FPC con (a) código de color de FA y superpuesto a un mapa de FA coronal y (b) en colores convencionales (amarillo: ipsilateral FPC; turquesa: contralateral FPC donde el panel con zoom muestra separadamente las fibras que se cruzan).	33
3.11	ROIs seleccionadas para cada uno de los tractos cortico-cerebelares. Los tractos se etiquetan de la siguiente manera: FPC = fronto-ponto-cerebelar; PPC = parieto-ponto-cerebelar; TPC = temporo-ponto-cerebelar; OPC = occipito-ponto-cerebelar.	33
3.12	Tracto corticoespinal segmentado utilizando DSI automático.	35
3.13	Selección de ROIs para la reconstrucción del tracto CPC.	35
3.14	Tractografía de las fibras dentato-talamo-corticales (en color) que parten del núcleo dentado y discurren por el pedúnculo cerebeloso superior ipsilateral antes de cruzar la línea media a nivel de la decusación tegmental ventral y terminar en el tálamo ventral, proyectándose a la corteza cerebral a través de los pedúnculos talámicos.	36
3.15	(A) PCI seleccionado como ROI y (B) Hemisferio cerebelar.	36
3.16	Descripción de la vía de conexión del tracto dentado-rubro-tálamo-cortical.	37

3.17 ROI seleccionada y la tractografía obtenida para la vía olivocerebelar.	38
3.18 Seis mapas DTI sucesivos codificados por colores en los planos axiales que demuestran la trayectoria del tracto CPH de superior (a) a inferior (f). Las fibras caudales surgen del núcleo hipotalámico anterior (AHN) justo por encima y posterior al quiasma óptico (Och en a) hasta la línea media (fibras rojas en a). A continuación, las fibras CPH se dirigen posteriormente justo por encima y lateralmente al tracto óptico (OT) a lo largo de la cara medial de la circunvolución parahipocampal (b). A continuación, las fibras CPH giran medialmente alejándose del tracto óptico (c) y descienden por la parte más posterior del pedúnculo cerebral en la unión con el tegmentum (d) hasta el nivel de la protuberancia donde cruzan al otro lado a través de las fibras pontinas transversas (TPF) (e). El tracto CPH entra en el pedúnculo cerebeloso medio (MCP) y se proyecta en el cerebelo (f). . .	38
3.19 La región de interés semilla (ROI) del tracto vestibulocerebeloso primario (VCT) se situó en los núcleos vestibulares superior y medial a nivel de la protuberancia. La ROI objetivo se situó en el nódulo uvular del cerebelo (rectángulo naranja). En el caso del VCT secundario bilateral, la ROI semilla se situó en los núcleos vestibulares inferior y medial a nivel del bulbo raquídeo, y las ROIs se situaron en la úvula-nódulo bilateral del cerebelo (rectángulo naranja).	39
3.20 Tracto CPC izquierdo (rojo) y tracto CTC izquierdo (verde) de un sujeto representativo.	40
3.21 Cortes axiales que muestran el curso de los tractos que unen el núcleo fastigial (rojo) y el gris periacueductal (cyan). Los tractos salen del núcleo fastigial, atraviesan el pedúnculo cerebeloso superior y alcanzan el gris periacueductal en el mesencéfalo, evitando los colículos superiores.	40
4.22 Máscaras del cerebelo. (A) Materia gris del cerebelo. (B) Materia blanca del cerebelo. . .	44
4.23 Plantilla de segmentación del cerebelo de FreeSurfer sobrepuesto a imagen de un sujeto.	45
4.24 ROIs seleccionadas manualmente en el cerebelo generadas en el corte axial.	45
4.25 Metodología utilizada en el software DSI Studio.	46
4.26 Segmentación manual del hipotálamo visto en el eje sagital.	48
4.27 Segmentación manual del núcleo olivar inferior visto en el eje sagital.	48
4.28 Segmentación manual del pedúnculo cerebeloso inferior visto en el eje axial.	49
4.29 Segmentación manual del pedúnculo cerebeloso medio visto en el eje coronal.	49
4.30 Segmentación manual del puente de varolio visto en el eje axial.	50
5.31 Tracto fronto-ponto-cerebelar contralateral. A) Fibras previa filtración en los ejes sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. B) Fibras después del proceso de filtrado en los ejes sagital, coronal y axial de izquierda a derecha.	55

5.32	Tractos parieto-ponto-cerebelar de dos sujetos en ambos hemisferios visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (amarillo y azul: tracto PPC_L; verde y rojo: tracto PPC_R).	56
5.33	Tracto corticoespinal de dos sujetos en ambos hemisferios visto del eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (naranja y azul: tracto CST_L; rojo y café: Tracto CST_R).	56
5.34	Tracto espinocerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (rojo: tracto espinocerebelar_L; azul: tracto espinocerebelar_R).	57
5.35	Tracto occito-ponto-cerebelar de dos sujetos en ambos hemisferios visto del eje sagital, coronal y axial (morado y turquesa: tracto OPC_L ; verde y amarillo: tracto OPC_R).	57
5.36	Tracto CPH visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (verde: tracto CPH_L; morado: tracto CPH_R).	58
5.37	Tracto cerebelo-tálamo-cortical de dos sujetos con regiones que recorre visto en el eje sagital, coronal y axial. Naranja y rojo: ipsilateral CTC en el hemisferio izquierdo (CTC_L); azul y verde: ipsilateral CTC en el hemisferio derecho (CTC_R). ROIs delineadas; morado y rosado: lóbulo frontal izquierdo y derecho respectivamente; morado oscuro y rosado claro: Crus II izquierdo y derecho respectivamente; verde claro y cyan: Crus I izquierdo y derecho respectivamente; naranja y verde pistacho: lóbulo VIIb izquierdo y derecho respectivamente).	59
5.38	Tracto DRTT de dos sujetos en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (verde y azul: tracto DRTT contralateral en el hemisferio izquierdo (DRTT_lr); morado y naranja: tracto DRTT contralateral en el hemisferio derecho (DRTT_rl)).	59
5.39	Tracto Olivocerebelar mostrado en los ejes sagital, coronal y axial de izquierda a derecha.	60
5.40	Tracto PAG-cerebelar con sus estructuras relacionadas mostrada en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (rosado y amarillo: núcleo interpuesto izquierdo y derecho respectivamente; cyan y verde claro : núcleo fastigial izquierdo y derecho respectivamente).	60
5.41	Reconstrucción de los tres pedúnculos cerebelosos vistos en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (verde: PCS; rojo: PCM; celeste y azul: PCI_L y PCI_R).	60
5.42	Atlas de las conexiones del cerebelo humano. A) Atlas completo con los 24 fascículos. B) Tractos cortos del atlas. C) Tractos de las conexiones con los lóbulos cerebrales. D) Conexiones con la corteza.	61
5.43	Tracto DRTC de dos sujetos mostrado en los ejes sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Café y rojo: tracto DRTC_L; azul y amarillo: tracto DRTC_R.	61

Capítulo 1. Introducción

1.1 Introducción General

Recientemente el estudio de la estructura del cerebelo y sus funciones ha aumentado, especialmente en el área de procesamiento de imágenes. Las funciones más relevantes y conocidas del cerebelo son mantener el equilibrio, coordinar los movimientos, la memoria muscular, entre otras, y la mayoría se relacionan a las habilidades motoras de un individuo. Sin embargo, en publicaciones recientes se ha descubierto que participa en funciones cognitivas, como atención, control del lenguaje, control de la presión sanguínea, entre otros [1]. Por lo que se han realizado estudios abordando las conexiones entre el cerebro y el cerebelo y sus estructuras involucradas, por ejemplo, logrando demostrar la existencia de conexiones entre el hipotálamo y el cerebelo.

El cerebelo recibe información a través de las fibras musgosas y trepadoras. Algunas fibras musgosas traen información desde el sistema vestibular o de la formación reticular y otras utilizan la conexión entre los hemisferios cerebrales y el cerebelo para entregar información proveniente de la corteza cerebral [2]. La información que transmiten proviene de los músculos, las articulaciones y la piel. Por otro lado, las fibras trepadoras se llaman así ya que conectan con la célula de Purkinje en la base del árbol de dendritas y asciende a lo largo de este. Se sabe que la mayoría de las fibras trepadoras provienen del núcleo olivar inferior, pero se desconoce otras estructuras que las originan y la información que reciben estas fibras proviene de distintas áreas, ya que el núcleo olivar inferior recibe aferentes de órganos propioceptivos, el núcleo rojo y el grey periacueductal, por lo que se ve involucrado con diversas funciones y estructuras [3].

Si bien, las fibras musgosas y trepadoras son las principales receptoras de información desde el exterior, es importante mencionar las células granulares, Golgi, Purkinje, básquet y nuclear ya que también forman parte del cerebelo y cumplen funciones relevantes que nos permiten realizar las actividades cotidianas relacionadas a los procesos cognitivos y motores [3].

Anatómicamente, el cerebelo se encuentra localizado debajo del cerebro y está conectado al tronco encefálico y el cerebro [4]. Sus principales vías de conexión con las estructuras ya mencionadas son los tres pedúnculos cerebelosos observados en la Fig. 1.1. El pedúnculo cerebeloso superior (PCS), pedúnculo cerebeloso medio (PCM) y pedúnculo cerebeloso inferior (PCI) son los encargados de transmitir la información al y desde el cerebelo en conjunto con el tronco encefálico, permitiendo el correcto fun-

cionamiento de la actividad motora, cognitiva e incluso autónoma del ser humano.

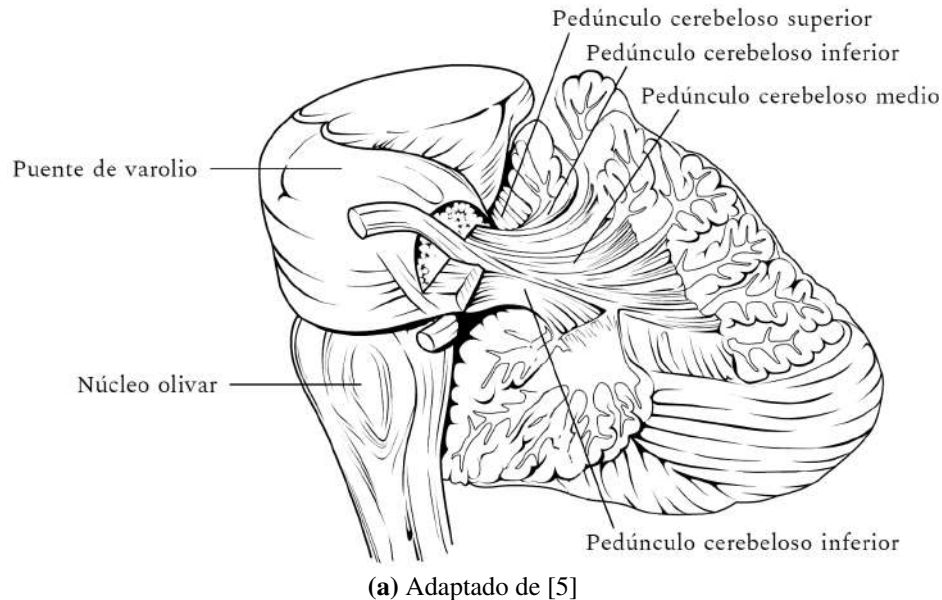


Fig. 1.1: Estructuras que forman parte del cerebelo.

Para poder estudiar las conexiones o estructuras del cerebelo, la gran parte de los estudios utilizaron cerebelos de cadáveres o en animales para analizar las fibras y su orientación [1]. Actualmente se han utilizado diversas técnicas de procesamiento de imágenes para obtener modelos en distintas dimensiones del cerebelo y obtener las fibras en el estado natural del cerebelo. A través de resonancia magnética por difusión es posible realizar este tipo de análisis, ya que nos entrega imágenes como la T1, T2 y de difusión, a estas últimas se les puede aplicar los modelos de difusión como el tensor o la deconvolución esférica (CSD) y con los resultados se calcula la tractografía, obteniendo las fibras deseadas.

La tractografía es un método que nos ha permitido observar los tractos del cerebro utilizando imágenes obtenidas de resonancia magnética, así dando la posibilidad de ampliar el escaso conocimiento que se tiene de este en sus conexiones y estructuras profundas a través de su análisis más directo.

La gran importancia radica en su aplicación para planificar abordajes quirúrgicos cuando el cerebelo se ve comprometido por un tumor o lesión. Esto se debe a que las conexiones entre el cerebelo y el cerebro son complejas de identificar, y las estructuras dentro del propio cerebelo pueden ser difíciles de delimitar con precisión. Así, un abordaje quirúrgico en conocimiento de las vías de conexión que tiene el cerebelo ampliaría la comprensión y el cuidado para zonas de este que, anteriormente, han sido pasadas por alto, e incluso poder encontrar la relación del cerebelo con trastornos psiquiátricos o condiciones neuropsiquiátricas y así poder desarrollar mejores soluciones y precisión a estos diagnósticos [6].

Los atlas que se han generado sobre el cerebelo son de regiones específicas, como el atlas probabilístico de los lóbulos cerebelares. Por eso es necesario obtener un atlas de las conexiones del cerebelo humano a partir de regiones de interés, que nos permita su estudio y comparación entre fibras de una estructura en sujetos diferentes, para encontrar diferencias o similitudes en estas, como el análisis entre fibras cerebelares de un sujeto con trastorno mental y sano para lograr determinar un patrón en estas fibras y establecer valores normalizados.

Por eso en este estudio se propone la creación de un atlas de fibras sobre las conexiones más importantes del cerebelo a partir de regiones de interés utilizando una base de datos del proyecto del conectoma humano.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo General

Desarrollar un atlas de conexiones del cerebelo a partir de regiones de interés y tractografía determinista con datos de la base de datos del Human Connectome Project (HCP).

1.2.2 Objetivos Específicos

- Estudiar y definir las conexiones del cerebelo y sus regiones asociadas a incluir en el atlas.
- A partir de imágenes anatómicas de resonancia magnética generar un conjunto de máscaras de las regiones de interés relacionadas con las conexiones del cerebelo en un subconjunto de datos de la base de HCP (HCP1).
- Utilizar tractografía determinista para reconstruir las conexiones a incluir en el atlas con parámetros adaptables y obtener el conjunto de conexiones para los sujetos (HCP1).
- Mediante DSI Studio fusionar los tractos obtenidas y generar el atlas de conexiones del cerebelo.

1.3 Alcances y Limitaciones

- i. Las imágenes para trabajar provienen de la base de datos 1200 de HCP, la cual incluye imágenes T1, T2 y de difusión de 1206 sujetos sanos.

- ii. Se utilizarán lenguajes de programación de alto nivel como C/C++ y Python, mientras que para segmentar y calcular los tractos se utilizara software especializado como FreeSurfer o DSI Studio.
- iii. Los algoritmos para la segmentación de las estructuras se encuentran disponibles para su uso a excepción de los software de segmentación especializada para el cerebelo.
- iv. A través del programa DSI Studio se visualizarán los resultados obtenidos.
- vi Se contó con la disponibilidad completa de un computador de alta gama en el laboratorio de imágenes para optimizar los tiempos de cálculos.

1.4 Metodología

Se organizaron los pasos a seguir de manera lineal para cumplir con el objetivo general del proyecto, los cuales se muestran en el diagrama de la Fig. 1.2.

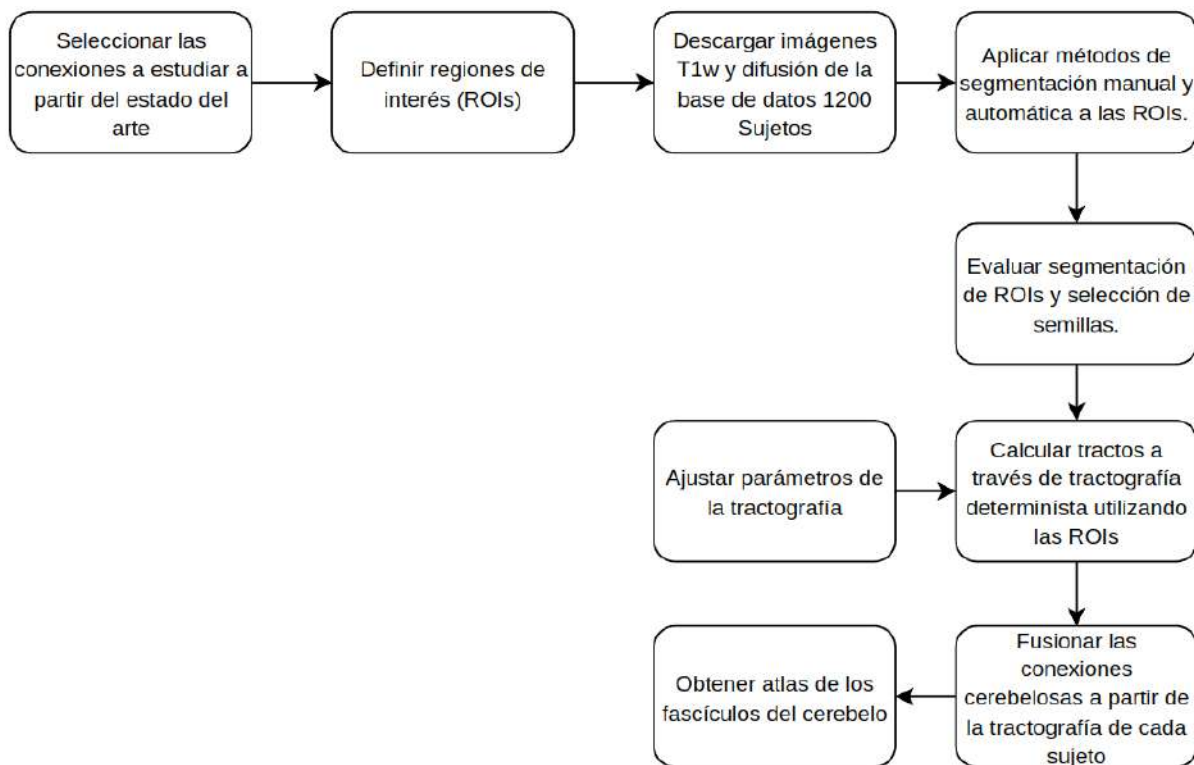


Fig. 1.2: Diagrama de la metodología.

1.4.1 Base de datos

La base de datos del Human Connectome Project 1200 contiene datos de 1206 adultos sanos, hombres y mujeres de entre 22 y 35 años, los cuales dieron su consentimiento previo a la adquisición de las imágenes. Los datos se recogieron en el escáner personalizado de 3T Siemens Connectom Syngo MR D11. Cada conjunto de datos de un sujeto (en formato NIFTI) consta de un set de imágenes T1 estructural y T1 de difusión, su tamaño del vóxel es de 1.2x1.2x5.0 mm. Las imágenes de difusión incluyeron aproximadamente 90 direcciones de ponderación de la difusión y tres valores de b diferentes; 1000, 2000 y 2995 s/m^2 . Obtuvieron 4 tipos de imágenes; una estructural, dos MRI funcional y una de difusión, de ser necesario una toma nueva de los escáneres, se utiliza una 5ta sesión. El tiempo de adquisición tanto para las imágenes T1 y T2 fue aproximadamente de 8 minutos, el FOV fue de 256x256mm [7].

Para esta investigación se utilizaran las imágenes de difusión de 10 sujetos.

1.4.2 Revisión bibliográfica

Para el desarrollo de esta investigación se realizó un estudio bibliográfico relacionado con los principios o bases del tema principal, se incorporó las definiciones de las técnicas en imagenología, los métodos óptimos para obtener las regiones de interés (ROI) del cerebelo y analizar los algoritmos disponibles para la segmentación de dichas estructuras.

La finalidad de este trabajo fue generar un atlas del cerebelo humano, indicando anatómicamente las conexiones que tienen sus estructuras ya que, actualmente sigue faltando un modelo digital.

Por otra parte, entregar una guía de los tractos cerebelosos y sus conexiones con diferentes estructuras del cerebro puede ser de gran utilidad para futuros estudios con relación a funciones del cerebelo y determinar cuáles son los tractos asociados a ellas para dar una orientación de la ubicación de las fibras y de este modo, incentivar aún más la investigación relacionada a este órgano, que ha cobrado relevancia en el último tiempo [8].

1.4.3 Definición de conexiones del cerebelo y sus regiones de interés

A través del estudio de la anatomía de las estructuras que conforman el cerebelo y sus conexiones se seleccionan las principales ROIs a segmentar. Para esto se toma en consideración la importancia de la estructura y la función que cumple, por ejemplo, si es una vía de conexión, una vía aferente o eferente y

hacia que estructuras del cerebelo y cerebro están conectadas.

1.4.4 Segmentación de regiones

Una vez definidas las estructuras a utilizar como regiones de interés, a través de DSI Studio se segmentarán estas para luego obtener los tractos que involucren conexiones cerebelares, ya que con las ROIs se delimita un camino para que el software obtenga los fascículos deseados. El tipo de segmentación a emplear será automática y manual, ambas a través del software previamente mencionado. Para obtener la segmentación manual se delinea el perímetro de la estructura y luego se selecciona el volumen, ajustándolo según la anatomía.

1.4.5 Obtención de tractos

Luego de procesar las imágenes y segmentar las estructuras, se obtendrá los tractos aplicando tractografía determinista de las conexiones del cerebelo de cada sujeto a través de software para extraer los tractos en base a las regiones de interés. Los parámetros definidos para calcular la tractografía son valores adaptables.

1.4.6 Generación de atlas

Los tractos de una misma región de interés o conexión de cada sujeto serán fusionados para generar el atlas final de las estructuras.

1.5 Temario

Este trabajo presenta el siguiente temario:

- (i) Capítulo 1. Introducción: Contiene la introducción general del tema, los objetivos a cumplir, limitaciones, metodología del trabajo y la organización del informe.
- (ii) Capítulo 2. Marco Teórico: En esta sección se entrega contexto sobre el tema y las tecnologías desarrolladas en el área. Se explicarán las definiciones básicas acorde a lo relacionado con el pro-

cesamiento de imágenes y la anatomía del cerebelo. Además, se tiene una discusión en la que se describe la información más relevante del análisis bibliográfico.

- (iii) Capítulo 3. Selección de Regiones de Interés y Conexiones del Cerebelo: A partir del capítulo anterior y una vez analizada la revisión bibliográfica se seleccionan las conexiones ha utilizar, junto con las estructuras involucradas para ser usadas como regiones de interés.
- (iv) Capítulo 4. Segmentación de ROIs y Obtención de tractos: En este capítulo se explica como se realizó las segmentaciones de las estructuras seleccionadas, el software utilizado y se describe como se obtienen los tractos y que parámetros se definieron para obtener los resultados deseados. El capítulo contiene información sobre como a partir de los tractos de cada sujeto, estos son fusionados según la conexión y así generar el atlas del cerebelo.
- (v) Capítulo 5. Resultados de la Tractografía de las Conexiones del Cerebelo: Se observan los resultados obtenidos de la tractografía para cada vía de conexión.
- (vi) Capítulo 6. Conclusiones: Se comentan las conclusiones generales del proyecto, las dificultades durante el logro de los objetivos y el trabajo futuro.

Capítulo 2. Marco Teórico

2.1 Introducción

A continuación, se presentarán las definiciones más importantes en relación con el tipo de imagen a segmentar, el modelo de difusión, la tractografía como herramienta de obtención de tractos, la anatomía del cerebelo, el software y algoritmos a utilizar para la segmentación de las imágenes y finalmente un análisis bibliográfico en relación a estudios que involucren cálculo de tractografía de las conexiones del cerebelo y el software utilizado, el cual puede ser específico para segmentación del cerebelo o los más utilizados.

2.2 Sistema nervioso central

El sistema nervioso central está conformado por el cerebro y la médula espinal. Dentro del encéfalo, está considerado el cerebro y el cerebelo [2] y su unidad esencial son las neuronas, estas forman redes neuronales complejas y altamente organizadas en el cerebro para la comunicación y el procesamiento de la información. El objetivo principal del sistema nervioso es asegurar que nuestro organismo se adapte de manera óptima al ambiente, regulando y coordinando las funciones del cuerpo, manteniendo un estado de homeostasis [9].

2.2.1 Materia blanca y gris

Por un lado, la materia blanca contiene una alta concentración de mielina y rodea a la materia blanca, comunicándose con la materia gris a través de las señales que envían sus axones [10].

Por otro lado, la materia gris constituye la capa más externa del cerebro y a los núcleos grises, denominada corteza cerebral. Tiene el tono gris debido a la alta concentración de células neuronales. Es esta materia, a través de todo el sistema nervioso central, que permite a las personas controlar los movimientos, la memoria, y las emociones [10].

En los hemisferios cerebrales la materia blanca se encuentra en el interior, mientras que la materia gris se encuentra principalmente al exterior, como se puede observar en la Fig. 2.3. Mientras que, en el

tronco encefálico, ambas materias se encuentran en el interior y exterior.

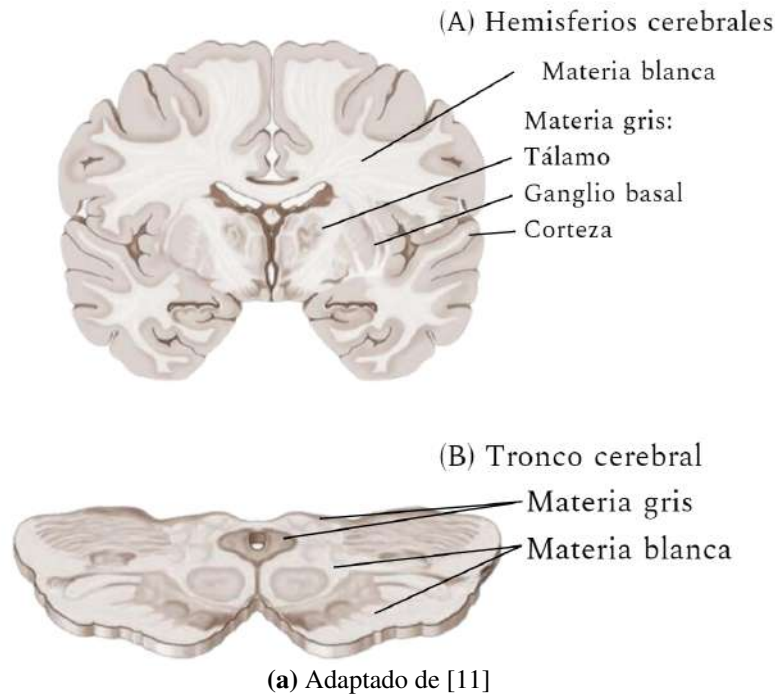


Fig. 2.3: Materia blanca y gris en A) Hemisferios cerebrales y B) Tronco encefálico.

2.2.2 Fibras cerebrales

Las fibras nerviosas son las encargadas de conducir los impulsos nerviosos a través de las estructuras del encéfalo y pueden ser clasificadas en fibras de asociación, fibras de proyección y fibras comisurales. Las fibras de asociación conectan diferentes áreas corticales del mismo hemisferio. Por ejemplo, se tiene el fascículo uncinado, el fascículo cingulado, el fascículo longitudinal superior y el fascículo longitudinal inferior. Luego, están las fibras de proyección que unen a la corteza cerebral con distintas estructuras dentro del sistema nervioso central (SNC), como el tronco encefálico o la médula espinal en ambas direcciones. Finalmente, las fibras comisurales comunican los dos hemisferios entre sí, en el cerebro y el cerebelo, encontrándose aquí el cuerpo calloso, uno de los fascículos más importantes [12].

2.3 Anatomía del cerebelo

El cerebelo humano se encuentra localizado debajo del cerebro y conectado al tronco encefálico a través de los pedúnculos cerebelosos [4], estos son las principales vías de conexión y se dividen en tres;

El pedúnculo cerebeloso superior es la vía principal y está asociado con la coordinación en la actividad muscular y funciones cognitivas, este se desarrolla entre la semana 28 y el 6to mes de edad, contiene fibras que convergen desde los núcleos dentado, globoso y emboliforme directamente a la corteza cerebral a través del núcleo rojo contralateral y el tálamo. Por otro lado, el pedúnculo cerebeloso medio está relacionado con la planificación y programación del movimiento a través de las conexiones cerebelopontinas, se desarrolla entre las 42 semanas y los 3 años y consiste en fibras aferentes que viajan desde la corteza cerebral hasta el cerebelo, a través de los núcleos pontinos y sus fibras pontocerebelosas discurren lateralmente en la cisura cerebelopontina y en la cisura cerebelo mesencefálica e irradian dentro del cuerpo medular blanco, terminando en todos los lobulillos del cerebelo, excepto el nódulo y el flóculo. Las fibras que discurren por delante del núcleo dentado se dividen en un componente supra dentado y otro infra dentado, este último proporciona conexiones con el pedúnculo amigdalino [13]. Finalmente, el pedúnculo cerebeloso inferior lleva tractos de fibras aferentes y eferentes que conectan el cerebelo con el sistema vestibular y la médula espinal, y proyecciones entrantes (fibras trepadoras) al cerebelo desde la oliva inferior. Así las vías que forman los pedúnculos cerebelosos ya están presentes al nacer, pero las vías entre los núcleos cerebelosos profundos y la corteza no se observan hasta después de la semana 40 [13, 14].

Si bien estas funciones y vías de conexión son las más conocidas, recientemente se han estudiado conexiones directas entre el cerebelo y otras estructuras cerebrales como el hipotálamo, la cual solo había sido demostrada en animales [1], e incluso se generó un atlas anatómico y de conectividad del cerebelo de la especie tití, pertenecientes a los monos [15], aunque hasta el momento únicamente ha sido posible analizar cerebelos de cadáveres y la reconstrucción de fibras en tractos específicos [16, 17, 18]. Otro ejemplo es el gris periacueductal (GPA), que es la sustancia gris que rodea el acueducto cerebral del mesencéfalo. En [19] realizaron un mapeo de las conexiones entre estas dos estructuras con cerebelos y cerebros *in vivo*, obteniendo como resultado que la conexión cerebelo-GPA tiene influencia directa en la respuesta nerviosa a estímulos bajo estrés, es decir, su deterioro podría provocar una mala respuesta a situaciones de peligro [19]. Más allá, se ha identificado parcialmente cuáles son las vías eferentes y aferentes del cerebelo. La importancia de esto recae en el tipo de comunicación que realizan las fibras y su determinación permite averiguar el comportamiento de las fibras más importantes para estas conexiones y su dirección [20], considerando que las fibras nerviosas son las encargadas de conducir los impulsos nerviosos a través de las estructuras del encéfalo [12]. Estos estudios fueron llevados a cabo usando el método DTI y tractografía, obteniendo resultados similares a otras investigaciones relacionadas con técnicas de disección, logrando identificar las fibras más importantes para estas conexiones y su dirección [20]. En la Fig. 2.4 podemos identificar estructuras que forman parte del cerebelo y el tronco encefálico.

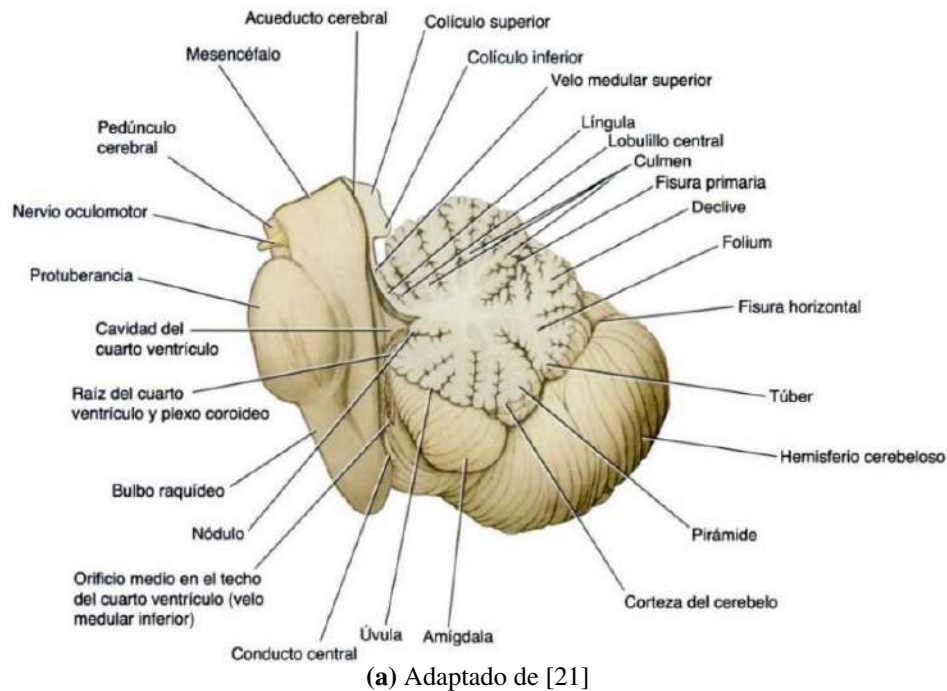


Fig. 2.4: Corte axial del cerebelo y tronco encefálico.

2.4 Resonancia magnética por difusión

La resonancia magnética por difusión (dMRI) nos permite estudiar los tractos de la materia blanca en el cerebro de una manera no invasiva. Utiliza el movimiento del agua (difusión) que ocurre en las microestructuras celulares y su anisotropía para medir sus perturbaciones. La anisotropía de la difusión hace posible la creación de modelos con la orientación de las fibras para luego calcular la tractografía en estas. Uno de los primeros modelos, el tensor de difusión (DTI) [22], que solo representaba la dirección principal de cada vóxel, mientras que actualmente es posible obtener modelos más complejos que pueden representar más de una población de fibras, con configuraciones denominadas “crossing” o “kissing”. El uso de dMRI no está exento de errores, ya que es posible obtener orientación de fibras que no corresponden a la familia de fascículos analizada o considerar a una fibra cuando en realidad es un conjunto. Es por esto que tener un conocimiento previo de la anatomía que se está estudiando es importante para reconocer este tipo de errores y lograr ajustar los modelos hasta obtener los resultados esperados [23].

2.4.1 Modelo de difusión

El modelo DTI es una herramienta que nos permite obtener la organización y las medidas cuantitativas de la anisotropía fraccional (FA), cuya disminución refleja la degeneración de los tractos de la materia

blanca. Al combinar este modelo con la tractografía es factible la extracción de mapas probabilísticos de los fascículos de fibras que pueden ser utilizados para el estudio de la conectividad cerebral, en este caso, cerebelar [20].

Esta técnica extrae la dirección principal de la proyección del axón dentro de un vóxel y permite realizar estudios analizando la FA de distintos cerebros y relacionarlos con trastornos o lesiones cerebrales. También ha permitido identificar conexiones entre estructuras como el tálamo y el cerebelo, o también a la reorganización de las fibras de estructuras cerebelares [20].

La secuencia de imágenes ponderadas de difusión (DWI) es el único método no invasivo que permite conocer la arquitectura en las tres dimensiones de la materia blanca. Para obtener los tractos es necesario aplicar tractografía, la que ha permitido la visualización de la mayoría de los tractos de fibras en el cerebro humano a través de su reconstrucción y su orientación [24]. Para estimar esta última se utilizan modelos como el DTI o la deconvolución esférica (CSD) [22]. Esta última es usada para determinar la distribución en la orientación de las fibras (FOD) en vez de un conjunto de orientación discreta, o también es de gran ayuda al momento de diferenciar las fibras que realizan “crossing” o “kissing” [22].

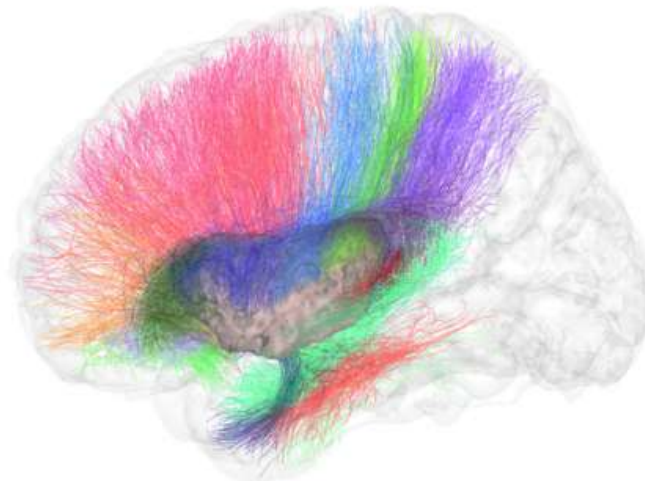
2.4.2 Tractografía

La tractografía, a través de la reconstrucción de las vías de conexión en el encéfalo, nos permite obtener la dirección y sentido de los fascículos de fibra de una determinada estructura o de las conexiones entre estas y existen dos tipos; la tractografía probabilística y determinística. La principal diferencia recae en que en la tractografía determinística las vías de conexión se dirigen según una dirección fija en cada vóxel, esto conlleva a que no toma en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de la orientación de las fibras, siendo sensibles a la dirección principal estimada y susceptibles al ruido [25].

Por otro lado, el algoritmo de la tractografía probabilística permite la extracción de mapas de fibras probabilísticos, que pueden ser usados para estudiar las conexiones extra cerebrales de las regiones [20]. Los modelos probabilísticos han sido considerados superiores a los determinísticos al determinar la estimación de los tractos [17], sin embargo, derivan en resultados con bastantes falsos positivos, sobrestimando las medidas cuantitativas de las conexiones [19]. La tractografía se basa en la simetría axial de la señal de difusión, lo que impide distinguir las conexiones aferentes de las eferentes. Al mismo tiempo, esta técnica no es capaz de detectar sinapsis, lo que significa en la omisión del reconocimiento de las vías monosinápticas y polisinápticas [19]. Otra limitación es su dificultad de identificar fibras cruzadas.

No obstante, la tractografía es el único método disponible para la reconstrucción de los haces axonales

en humanos in vivo y a pesar de sus limitaciones permite investigar la importancia de las características de las vías de conexiones neuronales específicas de los humanos [26], como la mostrada en la Fig. 2.5.



(a) Adaptado de [27]

Fig. 2.5: Fibras conectando la ínsula con otras regiones de la corteza cerebral.

2.4.3 Segmentación de tractos

La segmentación de los tractos de la materia blanca y gris en el cerebro y el cerebelo nos permite un análisis detallado de las fibras de forma individual, ayuda a identificar las características de un cerebro sano e identificar regiones que contengan alguna anomalía morfológica. Existen 3 métodos de segmentación automáticos: ROIs, segmentación directa y segmentación basada en clusters [28].

La segmentación en base a regiones de interés generalmente utiliza un atlas o template que contenga parcelaciones de la corteza, núcleos grises o la materia blanca. De esta manera las fibras son filtradas acorde a la relación espacial que tengan con las ROIs. En los casos que no se posea un atlas, se seleccionan dos o más estructuras como ROIs para obtener una conexión que las involucre. Esto implica tener un conocimiento amplio en la anatomía del cerebro, en este caso, del cerebelo. Con respecto a la segmentación directa, simplifica la cadena de procesos al obtener directamente segmentaciones de tracto completas a partir de la imagen de entrada, por lo que la calidad de estos tractos es muy limitada [28].

Finalmente, la segmentación basada en clúster se aproxima al grupo de fascículos más coherente en la relación espacial o anatómica. Estos clústeres pueden ser automáticos o manuales y usualmente utiliza un atlas de fascículos para poder identificar las fibras similares [28].

2.5 Software de procesamiento de imágenes MRI

A continuación, se describen brevemente los programas a utilizar para el procesamiento de las imágenes de difusión.

2.5.1 MRtrix3

El software MRtrix3 [29] contiene herramientas para calcular la tractografía utilizando la FOD y la deconvolución esférica restringida, junto a un algoritmo probabilístico y determinístico del seguimiento de las vías de conexión .

Las semillas para las regiones de interés pueden ser imágenes binarias y esto permite que las ROIs sean cubiertas completamente y de manera uniforme por las semillas. También MRtrix3 ofrece diversos algoritmos para obtener la tractografía, utilizando la estimación en la densidad de orientación de las fibras existen dos algoritmos, uno determinista y otro probabilístico. El software nos permite realizar un seguimiento a través de las regiones que contienen fibras cruzadas, cubriendo así las limitaciones de otros modelos como el DTI [29]. Incluso se puede aplicar un filtrado informado de tractogramas por deconvolución esférica (SIFT), pero hay que tener en cuenta que, al ser un filtrado, es posible que la densidad en la cantidad de fibras disminuya más allá de lo deseado [30]. Para que esto no suceda, el operador puede emplear mecanismos con los que se pueden detener el algoritmo de filtrado:

- El usuario puede definir la cantidad de streamlines que deben permanecer después del filtrado.
- Determinar parámetros por el usuario de regularización que favorezcan la reconstrucción de los tractos con streamlines de mayor densidad.

Así, el propósito principal del software MRtrix3 es proporcionar a la comunidad científica con métodos validados y estables para poder aplicar tractografía de difusión [29].

2.5.2 DSI Studio

DSI Studio es un software de código abierto para analizar las conexiones neuronales a través de imágenes MRI de difusión. Su principal uso recae en obtener la tractografía y mapear las conexiones para encontrar una correlación de estas con trastornos neuropsicológicos. Utiliza diversos métodos, como

DTI, imágenes de muestreo q generalizado (GQI), reconstrucción difeomórfica del espacio q (QSDR), tractografía determinista generalizada de fibras y la conectometría por MRI de difusión [31].

Posee la validación más alta para el método de tractografía determinista de fibras, llegando a un 92 % siendo que el promedio de los 96 métodos que participaron en un estudio de competencia abierta alcanzó un 54 %. Esto ha significado su uso en medicina clínica, específicamente en pacientes con tumores cerebrales, sin embargo, aún no poseen la aprobación de la FDA [31].

Para obtener las fibras 3D y conexiones de las estructuras utilizando la tractografía es necesario seleccionar una semilla en el tejido cerebral de interés, ajustando el umbral angular y de anisotropía. Luego de esto se puede realizar la segmentación de las estructuras deseadas y aplicar tractografía [31].

La selección de las regiones de interés puede variar según los tractos o conexiones que se este buscando reconstruir. DSI Studio permite 6 opciones:

- ROI: Filtra los tractos y dejar pasar los que entran a esta región seleccionada.
- ROA: Filtra los tractos que recorren la estructura seleccionada como ROA, comúnmente utilizada cuando se busca la reconstrucción de tractos más específicos o dentro de una estructura anatómica considerada pequeña.
- SEED: Se selecciona como punto de partida al proceso de rastreo de fibras, es decir, el software comienza en la estructura seleccionada como semilla para luego continuar por una ROI o ROA según el propósito de la reconstrucción.
- END: Esta función solo deja pasar las fibras que terminan en la región seleccionada como END, no es para que las fibras terminen en esa región, sino que solo se reconstruyen las fibras que su trayecto termina en esa región.
- Not-End: Realiza la función contraria a END, filtra los tractos que terminan en una determinada región, eso no implica que si en la misma región existen fibras que pasan a través de ella o comienzan ahí, estas van a ser filtradas.
- Terminative: Corta los tractos que entran en esa región.

DSI Studio posee plantillas tanto para cerebros humanos de adulto y neonatos como para animales (marmota, ratón, macacos, etc), con estos es posible identificar las regiones de interés o semillas de manera más sencilla, ya que se encuentran alineadas las imágenes de los sujetos y de la plantilla [31]. De este

modo, DSI Studio permite realizar un proceso automático en la obtención de los tractos con la posibilidad de realizar ajustes manuales de ser necesario y la segmentación de diferentes estructuras cerebrales e incluso del cerebelo a través del atlas de SUIT [32].

Dentro de los ajustes manuales, DSI Studio contiene 9 configuraciones principales en los parámetros para obtener los tractos:

- **Tracking Index**

Se selecciona que métrica utilizar como umbral de termino. Para GQI, que fue el método utilizado para la reconstrucción y creación del archivo *.fib*, el umbral de las fibras se basa en la anisotropía cuantitativa (QA), que se define para cada orientación de fibra resuelta.

- **Tracking Threshold**

Este parámetro determina el umbral para terminar el seguimiento de la fibra. Si se asigna un 0, DSI Studio usará un rango aleatorio entre 0.5 y 0.7 del umbral de Otsu. Este método calcula el umbral de separación óptimo que maximiza la varianza entre el fondo y el primer plano. El principio general para elegir el umbral es seleccionar el valor más bajo que tenga una cantidad de fibras falsas aceptables, es decir, falsos positivos.

- **Angular Threshold**

Si dos direcciones de movimiento consecutivas tienen un ángulo de cruce superior a este umbral, se interrumpirá el seguimiento. El valor predeterminado 0 realiza una selección aleatoria entre 15 a 90 grados.

- **Step size**

El Step size define la distancia de movimiento en cada iteración de la búsqueda de los tractos, su unidad de medida esta en escala milimétrica y el valor predeterminado 0 hará una selección aleatoria del Step size de 0,5 a 1,5 distancia de vóxel.

- **Min Length**

Restricción de longitud que filtra los tractos que son muy cortos, su valor predeterminado es de 30 mm.

- **Max length**

Restricción de longitud de fibra que filtra los tractos que son muy largos. El valor predeterminado es de 300 mm.

- **Terminate if**

La reconstrucción de las fibras finaliza según el número total de fibras o semillas que se desea.

- **Topology Informed Pruning (TIP)**

Número de iteraciones para eliminar conexiones falsas mediante el método TIP, utilizado en el seguimiento automático de fibras y en el autotrack. Su valor estándar es 12.

- **Autotrack tolerance (mm)**

La distancia de tolerancia para el reconocimiento de los tractos. Un número mayor da más resultados pero aumenta la posibilidad de falsos resultados.

Así DSI Studio tiene una amplia variedad de herramientas que permiten procesar las imágenes dMRI y obtener datos y resultados según los objetivos.

2.5.3 Anatomist

Anatomist permite la visualización y manipulación de objetos para imágenes médicas (T1, MRI, PET, etc). Estas imágenes pueden ser estructuradas o tener volumen (3D, 4D, mallado, etc). Permite realizar cambios en las coordenadas del sistema, por ejemplo, aplicar una transformada para fusionar un volumen anatómico no normalizado a un mapa con espacio normalizado. También existen otros tipos de herramientas, como cambiar el color a los tractos que se están visualizando, ajustar regiones de interés, calcular matrices, entre otros [33].

2.5.4 FreeSurfer

FreeSurfer es un software que posee diversas herramientas para el análisis de imágenes cerebrales, aplicando algoritmos para cuantificar las propiedades conexionales, estructurales y funcionales del cerebro humano. En sus inicios su objetivo principal era generar una representación superficial de la corteza cerebral creando modelos de las estructuras microscópicas visibles a partir de cualquier imagen obtenida con parámetros aceptables del tipo T1 [34].

A través de FreeSurfer es posible realizar segmentaciones volumétricas, segmentaciones subcorticales, parcelaciones corticales y la segmentación de los fascículos en la materia blanca utilizando MRI de difusión [34].

El pipeline utilizado para procesar las imágenes anatómicas T1 consiste en corregir el movimiento y el promedio de múltiples imágenes volumétricas T1 (de haber más de una). Luego remueve el tejido no cerebral y lleva las imágenes al espacio Talairach, para así cambiar la intensidad del gradiente y obtener de manera óptima la diferencia entre la materia blanca y gris. Siendo estos los procesos generales para normalizar las imágenes T1 [34].

2.6 Trabajos previos sobre las conexiones del cerebelo

A través de estudios recientes se ha descubierto que el cerebelo se puede ver afectado cuando se realizan intervenciones quirúrgicas que no necesariamente lo involucran gracias a la obtención de los tractos, por lo que es significativo conocer en profundidad la anatomía y funcionalidad a nivel de las fibras, fascículos y otras estructuras cerebrales que tengan conexión con el cerebelo [13].

Se puede decir que las funciones más relevantes y conocidas del cerebelo son mantener el equilibrio, coordinar los movimientos, memoria muscular, entre otras. La mayoría se relacionan a las habilidades motoras de un individuo, sin embargo, recientemente ha salido a la luz que también tiene participación en funciones cognitivas, como la atención, el control del lenguaje, entre otros [1]. Gran parte de estas conexiones suceden a través de los pedúnculos cerebelosos, o al menos, es lo que se ha logrado confirmar hasta la actualidad. En la Fig. 2.6 podemos ver un diagrama esquemático de las dos conexiones más importantes entre el cerebelo y el cerebro; la vía eferente cerebelo tálamo cortical (CTC) y la vía aferente cortico ponto cerebelar (CPC). La vía eferente conecta al cerebelo con el cerebro a través del PCS y el tálamo contralateral, mientras que la vía CPC envía información del cerebro pasando por el puente de Varolio y el PCM contralateral hacia el cerebelo [26].

La anatomía de estas vías ha sido parcialmente estudiada en humanos *in vivo* y el único método hasta este momento para obtener los tractos es a través de tractografía basada en imágenes ponderadas de difusión [26].

Uno de los procesos más importantes en el análisis de fibras es la segmentación de fibras. Específicamente en esta investigación, interesa la identificación de las regiones de interés, ya que, a partir de estas se calcula la tractografía y se obtienen las fibras de las conexiones que se están buscando. El criterio para seleccionar las regiones de interés depende del tipo de estudio a realizar, pero en el caso del cerebelo se comparte el conocimiento de la importancia de los pedúnculos cerebelosos [35], por lo que, estos siempre son seleccionados como ROIs de inicio. Por otro lado, si se busca analizar las conexiones entre el mismo cerebelo, es importante dividir este en sus dos hemisferios y luego en los lóbulos que lo

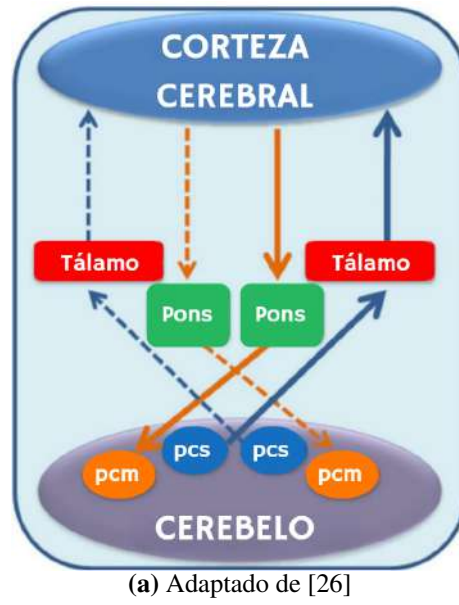


Fig. 2.6: Diagrama esquemático del bucle de conexión cerebello-cerebro.

componen, y así con otras estructuras como el núcleo dentado, el núcleo olivar inferior, entre otras. Para esto, es posible utilizar dos métodos de segmentación, el automático y semiautomático. En la Fig.2.7 se observa una segmentación de los lóbulos cerebelares realizada manualmente.

Un método recientemente creado es CERES (CEREbellum Segmentation), el cual es capaz de parcelar automáticamente los lóbulos cerebelares utilizando una base de parches con múltiples atlas [4], lo que lo diferencia de SUIIT, que solo utiliza la plantilla del atlas generado por ellos mismos para obtener la segmentación de los lóbulos [32]. CERES utiliza una biblioteca de segmentaciones del cerebelo realizadas manualmente por cada caso, y como referencia para este algoritmo se delinearon 26 estructuras manualmente. Lo más beneficioso de este método es el tiempo que se demora en realizar las parcelaciones de las estructuras, ya que, en menos de 5 minutos y sin necesidad de llevar a cabo algún tipo de corrección manual, se logran obtener los resultados esperados [4].

Mientras que SUIIT fue uno de los primeros métodos semiautomáticos en ser utilizados para las segmentaciones del cerebelo [32]. Los autores se basaron en el cerebro y cerebelo de 20 sujetos sanos para crear una plantilla del atlas del cerebelo a través de un algoritmo. Los resultados que obtuvieron fueron exitosos para la época en la que fue desarrollado, ya que fue uno de los primeros métodos de segmentación que reflejaban una buena calidad y delimitaciones de todos los lóbulos cerebelosos [32]. Una de las mayores limitaciones que tiene es que al solo utilizar la plantilla del atlas no logra capturar la variabilidad en la anatomía del cerebelo. También, al ser un método semiautomático es necesario realizar el paso de extraer el cerebelo de la plantilla, lo que conllevaba a ajustes manuales para obtener un resultado óptimo

[4].

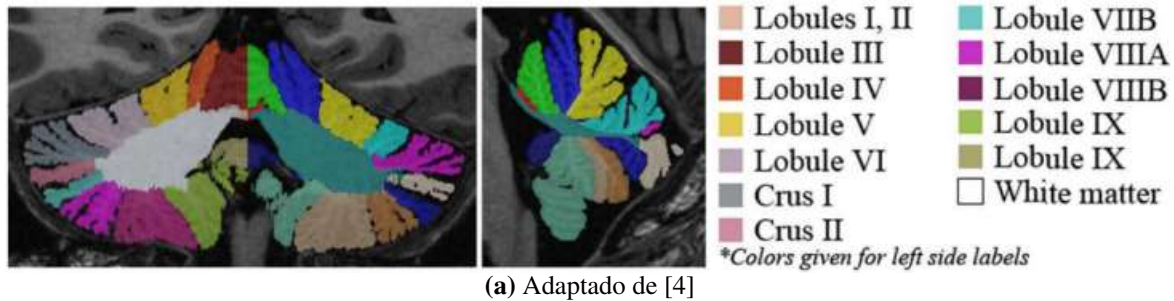


Fig. 2.7: Segmentación manual de los lóbulos cerebelares.

A partir de SUIIT se desarrollaron otros algoritmos para segmentar regiones del cerebelo, MDGM (Multiple-object geometric-deformable model en inglés) realiza cálculos numéricos sobre curvas y superficies. MAGEt (Multiple Automatically Generated Templates en inglés) crea plantillas de alta resolución en base a múltiples atlas, obteniendo como resultado numerosas segmentaciones independientes que luego eran fusionadas [36]. RASCAL es un pipeline que realiza rápidas segmentaciones automáticas de los lóbulos cerebelares utilizando una biblioteca que contiene una plantilla de segmentaciones manuales provenientes de 16 sujetos controles de la base de datos ICBM [37]. En la Fig.2.8 se puede observar una comparación de las segmentaciones realizadas de manera manual, por CERES, SUIIT, MAGEt y RASCAL[4, 32, 36]. Es posible evidenciar como SUIIT tiende a sobre segmentar, considerando las fisuras entre los lóbulos como parte de estos mismos.

Asimismo, a medida que avanza la tecnología también se han desarrollado algoritmos basados en machine learning; uno con redes neuronales y el otro con máquinas de vectores de soporte. El más reciente es CerebNet [38], que emplea una arquitectura U-Net compuesta de tres redes neuronales convolucionales 2D, cada una dedicada a un eje axial específico. Se afirma que no es necesario realizar un preprocesamiento a los datos antes de utilizar CerebNet y que su tiempo de ejecución es más rápido que el de los métodos anteriores. También es importante mencionar que es el primer algoritmo evaluado con datos de una población clínica.

Finalmente, se compararon estos algoritmos de segmentación nombrados y algunos otros con la segmentación manual de médicos especializados, lo que arrojó resultados favorables para la segmentación automática de CERES2, que es una mejora de CERES [39].

Como es de evidenciar, se han creado varios algoritmos y software para segmentación con los años, pero este es solo una parte del proceso para obtener un atlas de los fascículos del cerebro, o en este caso, del cerebelo.

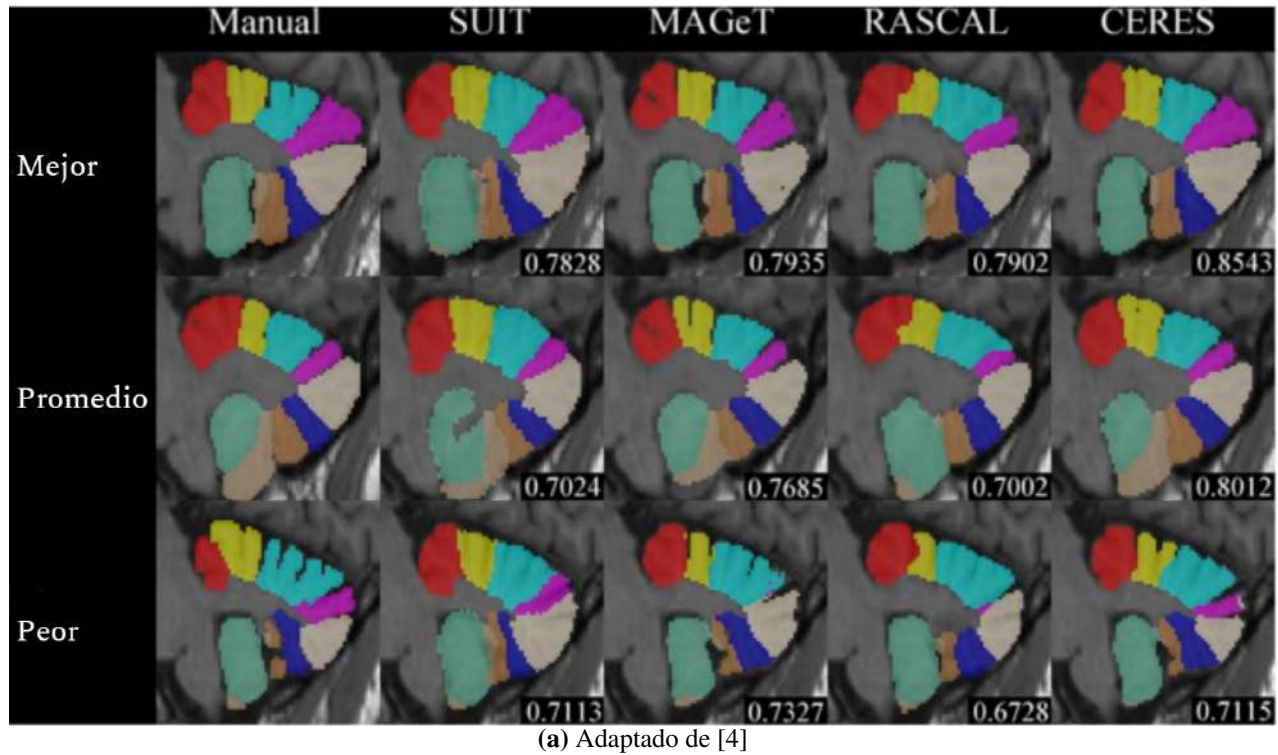


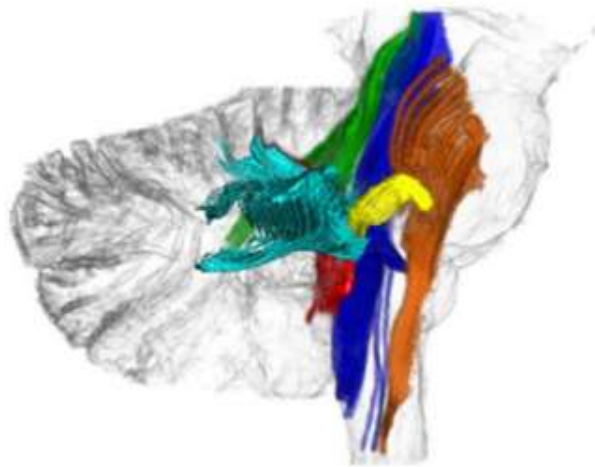
Fig. 2.8: Ejemplos de segmentaciones manual, SUIT, MAGeT, RASCAL y CERES con la mejor, el promedio y la peor segmentación de cada una de ellas.

El siguiente paso es la visualización de las imágenes. La importancia de esta recae principalmente en el valor quirúrgico que posee ya que, se ha comprobado que el cerebelo es un lugar frecuente para tumores en niños, dejando secuelas una vez realizada la operación. Esto ocurre debido a que hay una comprensión incompleta de la fisiopatología exacta o por no lograr identificar las zonas del cerebelo que presentan un riesgo al momento de operar pero que no eran afectadas en un principio por el tumor [8].

La técnica más utilizada para imágenes cerebrales obtenidas de resonancia magnética es el DTI, el que permite obtener índices de la anisotropía fraccional para cuantificar y predecir la función de las fibras. Además, las técnicas más avanzadas, como la RM de difusión de DTI, la resolución angular han demostrado proveer información muy detallada en la anatomía de las fibras [35]. Con esta técnica es posible realizar la extracción de las fibras del cerebelo. Así, se pudo comprobar la participación del cerebelo en funciones cognitivas al tener conexión directa con zonas del cerebro como el lóbulo prefrontal [6].

A lo que el cerebelo respecta, esta técnica ha sido usada principalmente para obtener las fibras de los pedúnculos cerebelosos (PCs) ya que, como se ha mencionado anteriormente, son las vías de conexión principales entre el cerebro y el cerebelo, por lo que, la preservación de su estructura y función es

de suma relevancia para el tronco cerebral, especialmente en cirugías. Lo que se ha buscado es poder describir anatómicamente la ubicación de los PCs y por cuáles otras estructuras del cerebelo cruzan sus conexiones [35]. Esto ha sido logrado considerablemente, como se puede observar en la Fig. 2.9, la cual muestra claramente los límites anatómicos de los 3 pedúnculos cerebelosos. Gracias a estos estudios, se ha determinado que los tres pedúnculos colindan entre sí, lo que dificulta un abordaje clínico seguro y justifica por que ha sido una tarea muy compleja el lograr determinar las delimitaciones de las estructuras cerebelares. En casos en los que la densidad de las fibras en el tronco cerebral y la materia blanca del cerebelo se compromete por un tumor, una visualización precisa de la ruta de los haces de fibras y los nervios craneales en la base del cráneo ayudaría para planear un abordaje quirúrgico óptimo y que implique riesgo en secuelas menores.



(a) Adaptado de [35]

Fig. 2.9: Tractografía de los pedúnculos cerebelosos. Código de colores: tracto corticoespinal (Café), lemnisco medial (Azul), pedúnculo cerebeloso superior (Verde), pedúnculo cerebeloso medio (Cyan), pedúnculo cerebeloso inferior (Rojo) y nervio trigémino (Amarillo).

2.7 Discusión

Se han identificado los puntos fuertes al obtener fibras del cerebelo en estructuras muy específicas [17] y si se busca un tipo de relación entre estructuras cerebelo-cerebro [1]. En la literatura se habla menos respecto a otras estructuras del cerebelo, como los núcleos que este posee, y a qué tipo de vías pertenecen (aférentes o eferentes) [14]. Pero esto no es debido a una falta de interés, todo lo contrario, el cerebelo ha ganado relevancia en el área neuroquirúrgica estos últimos años. El déficit está en las investigaciones que se han llevado a cabo pues, se siguen enfocando en las estructuras más conocidas (pedúnculos e hipotálamo) buscando nuevas funcionalidades que involucren actividad cerebelar. Por eso

no existe certeza de la completa participación del cerebelo y su relación en la homeostasis del cuerpo humano.

Es por esto que generar un atlas especializado del cerebelo ayudaría a lograr un análisis específico y preciso en sus funciones y delimitaciones en sus estructuras, ya que la poca cantidad de atlas existentes, son de regiones específicas del cerebelo, como el atlas probabilístico de los lóbulos cerebelares. Ellos han especificado que, lograr utilizar un enfoque cito arquitectónico, no es posible, ya que el circuito es muy homogéneo y actualmente no se tienen técnicas fiables para mapear la conectividad del cerebelo humano [21].

Así, sigue faltando un atlas de fibras que identifique las conexiones dentro del mismo circuito del cerebelo y con estructuras que forman parte del cerebro. Acorde a la investigación realizada, se propone crear un atlas de las conexiones más importantes del cerebelo humano a partir de regiones de interés, las cuales serán seleccionadas utilizando lo aprendido en el estudio de la literatura y utilizando criterios fiables. Los datos de 10 jóvenes adultos serán utilizados a partir de la base de datos 1200 disponible en el HCP. El objetivo es poder obtener la mayor cantidad de conexiones y parcelaciones de estructuras vistas en la literatura, obteniendo la anatomía de regiones más y menos estudiadas.

Aparte de la importancia que este atlas tendría al usarlo en las planeaciones quirúrgicas que involucren el cerebelo [6], también puede ser usado en el procesamiento de imágenes, específicamente al aumentar la rapidez para obtener los tractos del cerebelo y su segmentación.

Capítulo 3. Selección de Regiones de Interés y Conexiones

3.1 Introducción

En este capítulo se explica el criterio utilizado para la selección de las conexiones más relevantes que tiene el cerebelo con el cerebro y también sus conexiones internas, en conjunto con las estructuras a utilizar como regiones de interés. Para lograr determinar cuáles áreas del encéfalo son relevantes, se identificaron los tractos más influyentes en el cerebelo acorde a la literatura. Además, se muestran los resultados de este análisis.

3.2 Conexiones del cerebelo

Se destaca la importancia de estas interconexiones, ya que son cruciales en las funciones cognitivas, motoras y sensoriales del cerebelo y del cerebro. Así, es muy importante identificar el recorrido de las fibras involucradas para ampliar el conocimiento del cerebelo.

A partir de estas vías es posible identificar el recorrido de las fibras hacia distintas estructuras del cerebelo y del cerebro, identificando los tractos más importantes que involucran al cerebelo, anatómicamente y acorde a la literatura.

- Tracto fronto-ponto-cerebelar (FPC)

Este tracto involucra el lóbulo frontal que forma parte de la corteza premotora [40], pasando por el tegmentum y el pons (puente de varolio), entrando al cerebelo por el PCS y el PCM. En la Fig. 3.10 podemos observar una reconstrucción del tracto FPC, donde utilizaron dos ROIs. Una en el hemisferio derecho del cerebelo, específicamente en el PCM, definido en el plano coronal de la superficie dorsal del tronco encefálico. La segunda ROI (ver Fig. 3.11) fue colocada en el lóbulo frontal, que fue definida como anterior al surco en el plano axial, justo por encima de la circunvolución cingulada [17].

- Tracto parieto-ponto-cerebelar (PPC)

Este tracto se ve involucrado en la corteza de asociación somatosensorial. Esta función de la corteza nos permite tener una localización espacial de los objetos que nos rodea y la propiocepción [17],

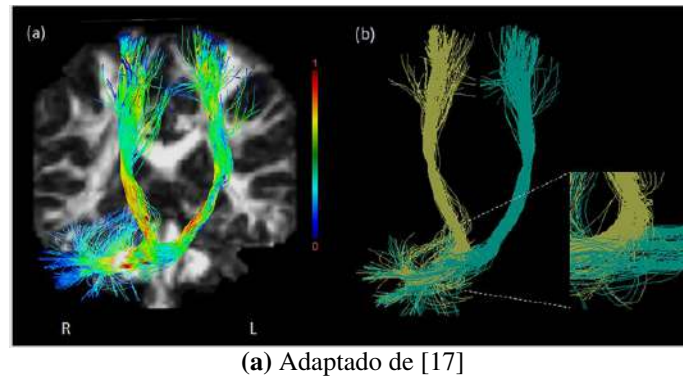


Fig. 3.10: Reconstrucción ipsilateral y contralateral del tracto FPC con (a) código de color de FA y superpuesto a un mapa de FA coronal y (b) en colores convencionales (amarillo: ipsilateral FPC; turquesa: contralateral FPC donde el panel con zoom muestra separadamente las fibras que se cruzan).

que es la orientación que tenemos de nuestro cuerpo y sus partes.

Al igual que el tracto FPC, se utiliza como semilla el pedúnculo cerebeloso medio, ya que es la vía de conexión que se encuentra en gran parte del cerebelo, en la Fig. 3.11 podemos observar las ROIs seleccionadas.

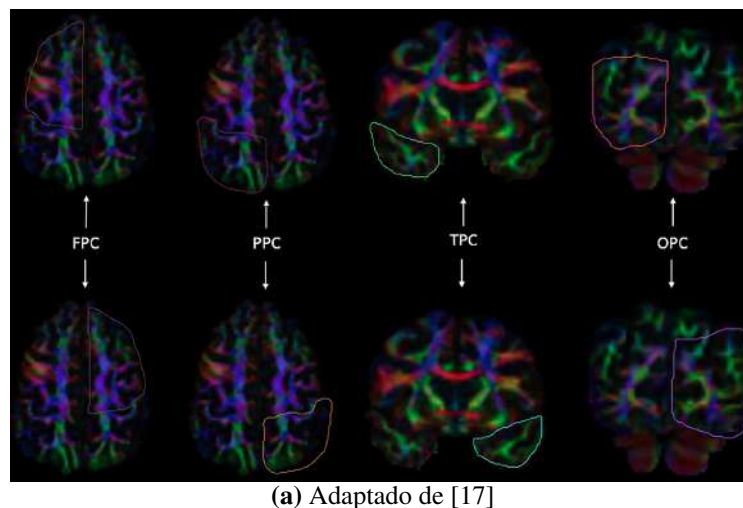


Fig. 3.11: ROIs seleccionadas para cada uno de los tractos cortico-cerebelares. Los tractos se etiquetan de la siguiente manera: FPC = fronto-ponto-cerebelar; PPC = parieto-ponto-cerebelar; TPC = temporo-ponto-cerebelar; OPC = occipito-ponto-cerebelar.

■ Tracto occipito-ponto-cerebelar (OPC)

Este tracto se origina desde la corteza occipital posterior al surco parieto-occipital, pasando por la cápsula interna y continuando su curso por la parte dorso lateral del crus cerebri, rodeado del tracto corticoespinal. Luego, sigue descendiendo por las bases pontis, donde cruza hacia el otro lado del puente de varolio y atraviesa de manera contralateral el PMC [41].

En la Fig. 3.11 se observa el área del lóbulo occipital relacionado a este tracto [17].

- Tracto temporo-ponto-cerebelar (TPC)

Los tres tractos anteriores, junto con el temporo-ponto-cerebeloso, pertenecen a la zona anatómica de los tractos cerebro-ponto-cerebelares [6]. Este en particular, surge de la parte antero-inferior del lóbulo temporal, observado en la Fig. 3.11, ascendiendo dorsalmente hasta el fascículo uncinado y ventralmente hasta el ventrículo lateral. Luego, desciende por el margen posterior de la cruz cerebral rodeado ventralmente por el tracto OPC hasta el nivel del puente de varolio, situándose dorso-lateralmente al OPC y al tracto corticoespinal. Finalmente, al igual que los otros tractos nombrados, desciende contralateralmente al cerebelo a través del PMC [41].

- Tracto corticoespinal (CST)

La vía corticoespinal desciende predominantemente de las áreas motor-primarias del giro precen-tral y las áreas somatosensoriales del giro postcentral a través de la corona radiata, la mitad pos-terior de la extremidad posterior de la cápsula interna y los pedúnculos cerebelares hasta el tronco encefálico rostral, donde forma las pirámides medulares antes de atravesar la decusación piramidal en su descenso posterior por la médula espinal [42].

Es posible hacer una reconstrucción de las fibras corticopontinas (CPF), las cuales terminan en el núcleo pontino y se pueden proyectar al cerebelo a través del PCM [20], en la Fig.3.12 podemos observar una reconstrucción del CST utilizando DSI automático.

Se ha estudiado la relación de este tracto con el cortico-cerebelar para la recuperación motora de las extremidades superiores en pacientes con ictus, encontrando una relación entre el nivel de integridad del tracto cortico-cerebelar después de un ictus y el rol que toma el tracto CST para lograr una recuperación en las funciones de la extremidad superior (UE) , el cual permite al ser humano realizar actividades de vida diaria [43].

- Tracto corticopontocerebelar (CPC)

Esta vía conecta al cerebro con el cerebelo pasando a través del puente de varolio y contralate-ralmente al PCM. Su origen proviene de la corteza cerebral y luego de descender a través del pedúnculo cerebral ipsilateralmente, hace sinapsis en los núcleos pontinos anteriores (NPA) y pasa por el PCM contralateral antes de alcanzar la corteza cerebelosa [26].

La mayoría de las fibras pasan por los lóbulos temporales y frontal del cerebro, y en el cerebelo por el lateral del Crus I-II y lóbulos VIIb/VIII [26].



Fig. 3.12: Tracto corticoespinal segmentado utilizando DSI automático.

En la Fig. 3.13 se puede observar que el nudo precentral (color rojo) y la parte dorsal de la corteza primaria fueron seleccionados como semilla (color azul), mientras que la ROI fue colocada en el CST conocido de la unión ponto medular [45].

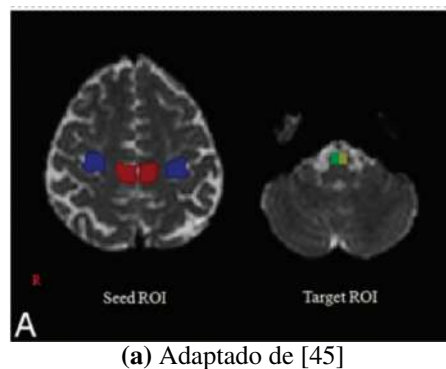


Fig. 3.13: Selección de ROIs para la reconstrucción del tracto CPC.

■ Tracto Denta-rubro-tálmico (DRTT)

Descrito clásicamente como una vía decusante, ascendiendo hacia el tálamo contralateral. Sin embargo, en trabajos recientes donde se aplica tractografía determinista en sujetos sanos y también en la micro disección del cerebro, ha mostrado la existencia de una vía no decusante [13].

Se origina en el cerebelo, específicamente en el núcleo dentado, ascendiendo a través del tronco encefálico, donde la mayoría de sus axones cruzan la línea media en el PCS para hacer sinapsis con el núcleo rojo contralateral en el mesencéfalo. Técnicamente el DRTT termina en el tálamo, sin embargo, para completar la funcionalidad de esta vía se le extendió la trayectoria para que termine en la corteza motora primaria [42]. Este trayecto se pudo observar en la Fig. 3.14.

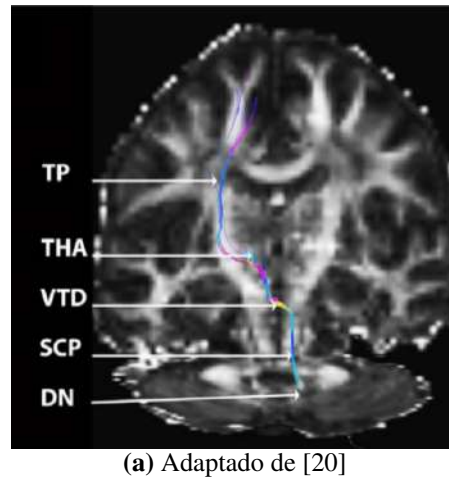


Fig. 3.14: Tractografía de las fibras dentato-talamo-corticales (en color) que parten del núcleo dentado y discurren por el pedúnculo cerebeloso superior ipsilateral antes de cruzar la línea media a nivel de la decusación tegmental ventral y terminar en el tálamo ventral, proyectándose a la corteza cerebral a través de los pedúnculos talámicos.

■ Tracto dorsal y ventral espino-cerebeloso

El tracto dorsal espino-cerebelar ascendente en la médula oblonga latero dorsal y termina en el vermis y paravermis del lóbulo anterior, aparece plano a la altura del cuerpo restiforme, atraviesa el cerebelo en el interior del PCM y por fuera del PCS en la parte superior del cerebelo, desplegándose preferentemente a las partes vermian de los lóbulos I-V (vía aferente) [20].

Por otro lado, para reconstruir el tracto ventral espino-cerebelar, la primera ROI es colocada en el PCI que puede ser vista desde el corte axial, que se encuentra en el nivel superior de la médula del cerebro y la segunda ROI es puesta en el hemisferio cerebelar ipsilateralmente [40], esta selección se puede ver en la Fig. 3.15.

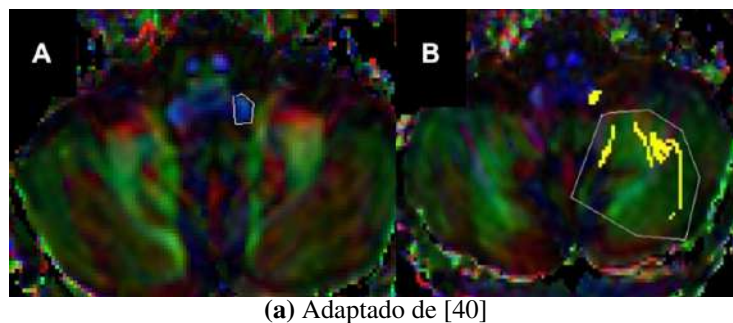


Fig. 3.15: (A) PCI seleccionado como ROI y (B) Hemisferio cerebelar.

■ Tracto dentado-rubro-tálamo-cortical (DRTC)

Las principales estructuras involucradas en el DRTC son el núcleo dentado y rojo. Y como podemos

observar en la Fig.3.16, el tracto DRTC parte en el cerebelo por el núcleo dentado, ascendiendo por el PCS. En el cerebro, se divide y pasa por el núcleo rojo y el tálamo, para llegar a la corteza [40]. La reconstrucción contralateral de este tracto fue considerada de acuerdo a la primera ROI, siendo esta el núcleo dentado [17].

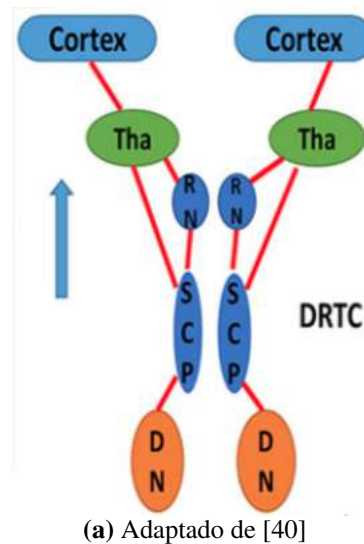


Fig. 3.16: Descripción de la vía de conexión del tracto dentado-rubro-tálamo-cortical.

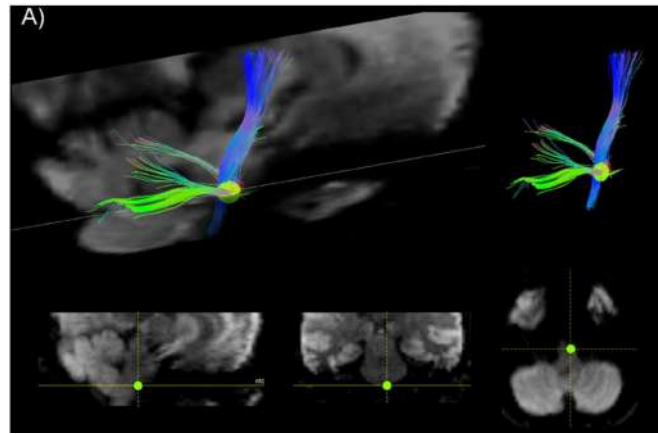
- Tracto olivocerebelar

Se ha logrado identificar parcialmente el trayecto de este tracto utilizando como ROI principal el núcleo olivar inferior, observando vías que entran al cerebelo a través del PCI y que conectan al núcleo dentado y la corteza cerebelar [46].

De la Fig. 3.17 podemos observar en las conexiones entre el núcleo olivar inferior (región de interés verde - ROI) y la corteza cerebelosa (trayectorias de fibras verde claro brillante), el núcleo olivar inferior y el núcleo dentado (trayectorias de fibras verde oscuro).

- Tracto cerebelo-ponto-hipotálamico (CPH)

El CPH entra al puente de Varolio donde se cruza contralateralmente con este a través de las fibras pontinas transversales, luego de cruzar al hemisferio opuesto. El tracto asciende en el puente de Varolio hacia el cerebro medio, donde vuelve a ascender a la unión del pedúnculo cerebral/tegmentum del mesencéfalo. Después, el tracto CPH se proyecta hacia el aspecto posterior del pedúnculo cerebral y asciende junto al tracto temporopontino [47]. Luego, se desvía lateralmente hacia la cara medial del giro parahipocampal. En el margen medial del giro parahipocampal, el CPH cambia su curso y se proyecta ventralmente a lo largo de la cara superior y lateral del tracto óptico. Después,

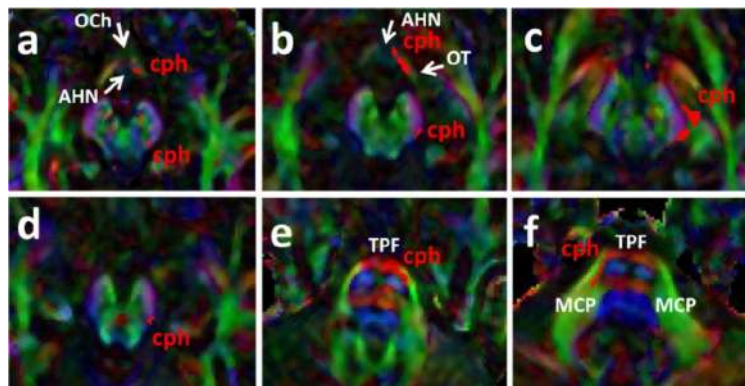


(a) Adaptado de [46]

Fig. 3.17: ROI seleccionada y la tractografía obtenida para la vía olivocerebelar.

el CPH se proyecta más medialmente en relación con el tracto óptico distalmente. Avanzando el CPH discurre ventralmente a lo largo de los brazos anteriores del fórnix. Finalmente, el tracto CPH termina en la región anterior del núcleo hipotalámico justo posteriormente al quiasma óptico [47].

Este recorrido se observa en la Fig. 3.18.



(a) Adaptado de [47]

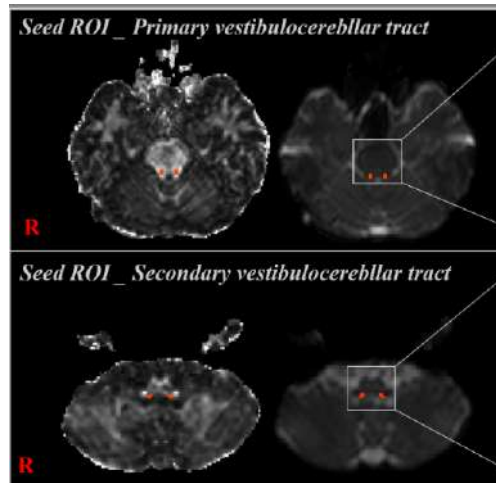
Fig. 3.18: Seis mapas DTI sucesivos codificados por colores en los planos axiales que demuestran la trayectoria del tracto CPH de superior (a) a inferior (f). Las fibras caudales surgen del núcleo hipotalámico anterior (AHN) justo por encima y posterior al quiasma óptico (Och en a) hasta la línea media (fibras rojas en a). A continuación, las fibras CPH se dirigen posteriormente justo por encima y lateralmente al tracto óptico (OT) a lo largo de la cara medial de la circunvolución parahipocampal (b). A continuación, las fibras CPH giran medialmente alejándose del tracto óptico (c) y descienden por la parte más posterior del pedúnculo cerebral en la unión con el tegmento (d) hasta el nivel de la protuberancia donde cruzan al otro lado a través de las fibras pontinas transversas (TPF) (e). El tracto CPH entra en el pedúnculo cerebeloso medio (MCP) y se proyecta en el cerebelo (f).

■ Tracto Vestíbulo cerebeloso (VCT)

El VCT primario se origina del núcleo vestibular superior y medial al nivel del puente de Varolio, pasando por el ICP y terminando en el uvula-nodulus ipsilateral del cerebelo. El componente

secundario del VCT se origina desde el núcleo vestibular inferior y medial al nivel de la médula oblongata, cruzando el vermis del cerebelo en el lado contralateral y terminando bilateralmente en el uvula-nodulus del cerebelo [16].

En la Fig. 3.19 se observa las ROIs seleccionadas para obtener el tracto VCT, siendo estas los núcleos vestibulares [16].



(a) Adaptado de [16]

Fig. 3.19: La región de interés semilla (ROI) del tracto vestibulocerebeloso primario (VCT) se situó en los núcleos vestibulares superior y medial a nivel de la protuberancia. La ROI objetivo se situó en el nódulo uvular del cerebelo (rectángulo naranja). En el caso del VCT secundario bilateral, la ROI semilla se situó en los núcleos vestibulares inferior y medial a nivel del bulbo raquídeo, y las ROIs se situaron en la úvula-nódulo bilateral del cerebelo (rectángulo naranja).

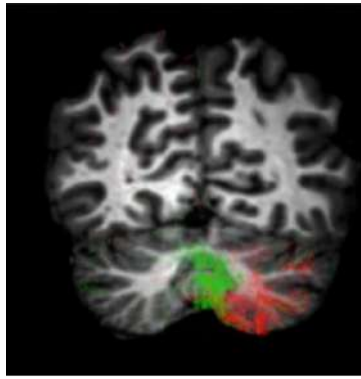
■ Tracto cerebelo-tálamo-cortical (CTC)

Es una vía eferente y conecta al cerebelo con el cerebro pasando por el PCS y el tálamo contralateral [26]. El segmento proximal del tracto CTC es particularmente vulnerable a daños quirúrgicos [20].

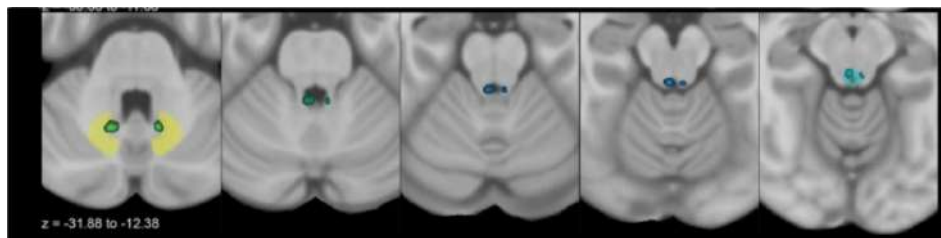
Se han utilizado métodos para reconstruir las fibras del tracto CTC, como el DTI. EL principal problema es que este método no logra obtener fibras contralaterales de esta vía, aun si se selecciona una ROI contralateral [40], en la Fig. 3.20 se observa el camino del tracto CTC, y como en el cerebelo, está vía ocupa principalmente las crus laterales I-II y los lóbulos VIIb/VIII [26].

■ Conexión cerebelo-gris periacueductal (PAG-cerebelar)

El gris periacueductal cumple la función de una "estación de control" para las respuestas innatas y adquiridas a estímulos estresantes y sus fibras están conectadas con el núcleo fastigial, núcleo interpuesto, núcleo dentado y lóbulos cerebelares [19]. La Fig.3.21 muestra el recorrido de esta conexión desde el cerebelo hacia el gris periacueductal.



(a) Adaptado de [26]

Fig. 3.20: Tracto CPC izquierdo (rojo) y tracto CTC izquierdo (verde) de un sujeto representativo.

(a) Adaptado de [19]

Fig. 3.21: Cortes axiales que muestran el curso de los tractos que unen el núcleo fastigial (rojo) y el gris periacueductal (cyan). Los tractos salen del núcleo fastigial, atraviesan el pedúnculo cerebeloso superior y alcanzan el gris periacueductal en el mesencéfalo, evitando los colículos superiores.

- Pedúnculo cerebeloso superior

Es la principal vía de conexión entre el cerebelo y el cerebro, se considera tanto una vía aferente y eferente, lo que indica que no solo recibe información del cerebro, sino que también envía la respuesta del cerebelo. Participa principalmente en funciones cognitivas y en la coordinación de la actividad muscular [14]. Las principales estructuras por las cuales pasan las fibras del PCS son el tálamo, los núcleos dentados, globoso, emboliforme y rojo.

- Pedúnculo cerebeloso medio

El PCM utiliza las conexiones cerebelopontinas para realizar funciones como la planificación y programación de los movimientos voluntarios de los músculos. Se considera una vía aferente que recibe la información a través de su conexión con la corteza cerebral. Es considerada la estructura cerebelar que contiene la mayor cantidad de proyecciones en los haces de las fibras y las estructuras involucradas con esta vía son el nervio trigémino, puente de varolio, la mayoría de los lóbulos cerebelares y el núcleo dentado [14].

- Pedúnculo cerebeloso inferior

El pedúnculo cerebeloso inferior lleva tractos aferentes y eferentes que conectan con el sistema vestibular y la médula espinal, por lo que tiene participación en mantener al cuerpo consciente de su entorno, ayudándolo a mantener el balance. Además, es el encargado de enviar la información propioceptiva al cerebro. Está involucrado con la médula dorsolateral, la unión ponto medular, la corteza cerebelosa contralateral y el cuarto ventrículo [14].

3.3 Regiones de interés

Acorde a los tractos identificados y las estructuras involucradas en estos, se determinan las regiones de interés que serán segmentadas y utilizadas en la obtención de las fibras deseadas. Estas estructuras se pueden observar en la Tabla 3.1, que también indica las conexiones en las que influyen anatómicamente.

3.4 Discusión

Como es posible observar, existen diversas estructuras que están involucradas en la gran mayoría de las conexiones vistas. Esto implica una importancia anatómica y de funcionalidad de las conexiones del cerebelo, especialmente si se ven involucradas en algún tipo de lesión o tumor del cerebelo.

Finalmente, se designaron 22 estructuras que se utilizarán como regiones de interés. Para lograr determinar este número se consideró el camino de inicio y final de los tractos y las estructuras involucradas.

Nombre	Conexiones
Crus I/II	Tracto cortico-ponto-cerebelar, tracto cerebelo-tálamocortical
Gris periacueductal	Conexión cerebelo-gris periacueductal
Hipotálamo	Tracto cerebelo-ponto-hipotálamico, vía cerebelo hipotálamica
Lóbulo VIIb/VIII	Tracto cortico-ponto-cerebelar, tracto cerebelo-tálamocortical
Lóbulo frontal	Tracto fronto-ponto-cerebelar, tracto cortico-ponto-cerebelar
Lóbulo parietal	Tracto parieto-ponto-cerebelar
Lóbulo Occipital	Tracto occipito-ponto-cerebelar
Lóbulo Temporal	Tracto temporo-ponto-cerebelar, tracto cortico-ponto-cerebeloso
Núcleo Dentado	Tracto dentado-rubro-tálamo-cortical
Núcleo Olivar	Tracto olivocerebelar
Núcleo Rojo	Tracto cerebelo-tálamo-cortical, tracto dentado-rubro-tálamo-cortical
Pedúnculo cerebeloso inferior	tracto dorsal y ventral espino-cerebelar, tracto olivocerebelar, tracto vestibulocerebelar
Pedúnculo cerebeloso medio	Tracto fronto-ponto-cerebelar, tracto parieto-ponto-cerebelar, tracto occipito-ponto-cerebelar, tracto temporo-ponto-cerebelar, tracto corticoespinal, tracto dorsal y ventral espino-cerebelar
Pedúnculo cerebeloso superior	Tracto cerebelo-tálamocortical, tracto denta-rubro-talámico, tracto dorsal y ventral espino-cerebelar
Puente de varolio	Tracto corticoespinal, tracto cortico-ponto-cerebeloso, tracto cerebelo-ponto-hipotálamico, tracto vestibulocerebelar
Tálamo	Tracto dentado-rubro-tálamo-cortical, tracto cerebelo-tálamocortical

Tabla 3.1: Regiones de interés seleccionadas.

Capítulo 4. Segmentación de ROIs y Obtención de Tractos

4.1 Introducción

A continuación se explicará cómo se obtuvieron las segmentaciones de las regiones de interés previamente seleccionadas y se describen los software utilizados, con los cuales se realizaron segmentaciones manuales y automáticas para 10 sujetos de la base de datos S1200 de HCP, a su vez, se describe el procedimiento para lograr obtener la reconstrucción de las vías de conexión del cerebelo, los parámetros definidos y de qué manera fueron utilizadas las segmentaciones (Como ROA, ROI o SEED) de las estructuras y para que vías de conexión.

Finalmente se describe como se realizó la fusión de los tractos para obtener el atlas.

4.2 Evaluación de segmentación y métodos

Al comienzo se utilizaron tres software para segmentar las regiones de interés de un sujeto, SUIT, FreeSurfer y DSI Studio, esto con el fin de decidir cuál programa se ajustaba mejor a las expectativas que se tenían de los resultados.

Por otro lado, según lo visto en el estudio del arte respecto a los métodos de segmentación, se intentó utilizar programas especializados en el cerebelo como CerebNet, ACAPULCO y FastSurfer, sin embargo, no se logró instalar los software en el dispositivo de trabajo, esto se debió a la falta de información y/o un manual de cómo utilizar los códigos y su instalación.

4.2.1 SUIT

Se instaló SUIT como una biblioteca de MATLAB, y con este software fue posible separar el cerebelo del cerebro a partir de la imagen de difusión de un sujeto, este era el primer paso para lograr segmentar alguna región de interés y no fue necesario realizar algún ajuste manual, ya que la separación es automática.

Una vez logrado esto, se obtuvo la máscara de la materia blanca y gris del cerebelo vistas en la

Fig. 4.22. Con estas imágenes se escribió un script en Python para analizar las etiquetas de las máscaras y comprobar si corresponden a segmentaciones de estructuras cerebelares. El resultado obtenido fue de 256 etiquetas para cada máscara y corresponden a vóxeles aleatorios, por lo que no pertenecían a estructuras del cerebelo.

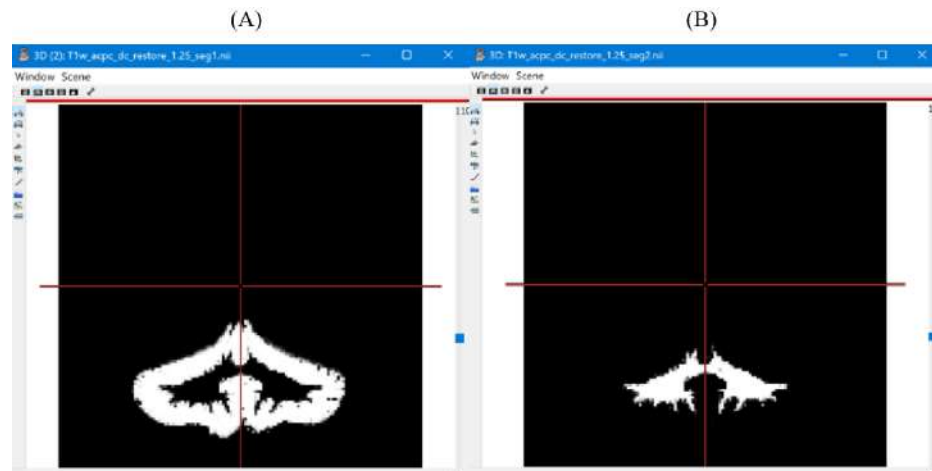


Fig. 4.22: Máscaras del cerebelo. (A) Materia gris del cerebelo. (B) Materia blanca del cerebelo.

Si bien no se obtuvo el resultado esperado, se continuó utilizando SUIT para lograr segmentar el cerebelo. Durante este proceso, se encontró que uno de los últimos pasos para obtener la segmentación implicaba la visualización y edición en FSL, otro software de visualización de imágenes anatómicas. Esto se debe a que en MATLAB solo se puede editar las imágenes a través de comando, sin observar los resultados.

Debido a que no se obtuvieron los resultados esperados y requería la instalación de otro software, no se continuó el procesamiento con SUIT, escogiendo FreeSurfer como alternativa.

4.2.2 FreeSurfer

Una vez instalado FreeSurfer, se vio que este poseía una plantilla de segmentaciones del cerebelo que venían con sus etiquetas correspondientes. A partir de esta información se sobrepuso la imagen de un sujeto de la base de datos con la plantilla, esto con la idea de segmentar las mismas regiones como se observa en la Fig. 4.23.

A pesar de esto, se realizó la selección manual de las ROIs para el pedúnculo cerebeloso superior según la disposición anatómica y lo revisado en la literatura para esta estructura, obteniendo los resultados mostrados en la Fig. 4.24.

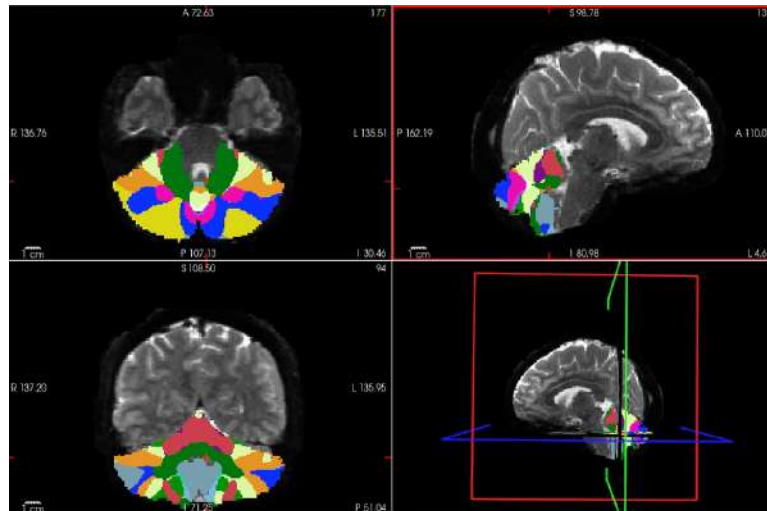


Fig. 4.23: Plantilla de segmentación del cerebelo de FreeSurfer sobrepuesto a imagen de un sujeto.

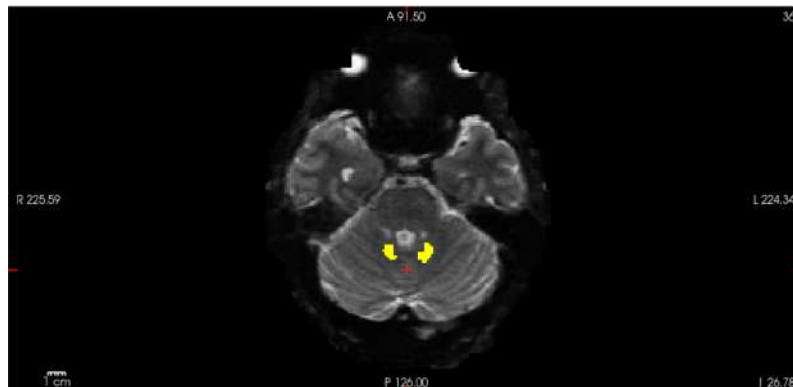


Fig. 4.24: ROIs seleccionadas manualmente en el cerebelo generadas en el corte axial.

Paralelamente a este procedimiento, se decidió utilizar DSI Studio para segmentar, ya que aún se estaba realizando el proceso de investigar cómo se realizaba la segmentación automática con FreeSurfer, ya que este software no entrega resultados de tractografía.

4.2.3 DSI Studio

El software DSI Studio contiene una amplia variedad de información respecto a las herramientas que utilizan para procesar las imágenes y todos los procesamientos que se pueden realizar en su interfaz o por la línea de comando, permite segmentar estructuras, obtener tractos, realizar alineaciones espaciales lineales y no-lineales, generar plantillas a partir de base de datos, entre otros. Su mayor desventaja es la resolución a sus imágenes, ya que utiliza DTI como método principal.

El primer paso es cargar la imagen T1w de un sujeto y obtener la máscara de la materia blanca del cerebelo. Luego se tienen 3 métodos de reconstrucción de las fibras, siendo estos DTI, GQI y QSDR. Se selecciona el método GQI y se mantiene el valor default en 1,25 de la relación de longitud de muestreo de difusión a 1,25 con la plantilla ICBM152_adult.

Al reconstruir la imagen se genera un archivo *.fib* que contiene la orientación, sentido y dirección de las fibras. A partir de esto se pueden seleccionar distintos tipos de atlas o plantillas que contienen regiones segmentadas del cerebro y cerebelo, entre estas se encuentra el atlas generado por SUIT, el cual contiene los lóbulos segmentados de ambos hemisferios cerebelares.

Si bien en DSI Studio no se encuentran todas las estructuras necesarias para poder segmentar de manera automática, está la posibilidad de generar las ROIs de manera manual, por lo que, se decidió continuar con este software.

En la Fig 4.25 se observa los pasos seguidos en el software DSI Studio para obtener el atlas.

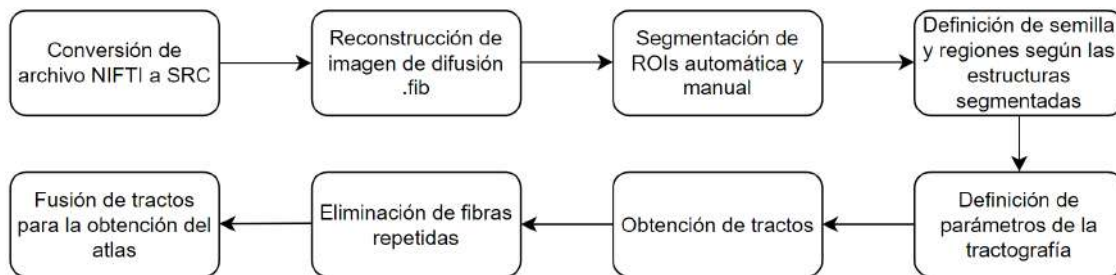


Fig. 4.25: Metodología utilizada en el software DSI Studio.

4.3 ROIs obtenidas

A partir de lo visto en el capítulo anterior, se designaron dos formas para obtener las regiones de interés. Las segmentaciones automáticas se obtuvieron de varios atlas que disponía DSI Studio. Mientras que las segmentaciones manuales fueron realizadas en este software según corresponda.

4.3.1 Segmentación automática

Como DSI Studio incluye una variedad de atlas con regiones ya segmentadas, estos fueron revisados para seleccionar las estructuras necesarias para obtener los tractos ya mencionados. Por lo que, se lograron extraer 17 ROIs, mostradas en la Tabla 4.2, donde se indica de cual atlas fueron extraídas y el nombre

Estructuras	Atlas
frontal_L frontal_R postcentral_R postcentral_L parietal_R parietal_L	Campbell
Red_Nucleus_L Red_Nucleus_R PAG_prob_mni_linear_young	ATAG_basal_ganglia
left_lateral_occipital right_lateral_occipital	FreeSurferDKT_Cortical
left_thalamus_proper right_thalamus_proper	FreeSurferDKT_Subcortial
Cerebellum_R Cerebellum_L	HCP842_tractography
Ventral_Dentate_Nucleus_L Ventral_Dentate_Nucleus_R	JulichBrain

Tabla 4.2: Regiones de interés segmentadas y sus fuentes.

con el que venían asignadas.

4.3.2 Segmentación manual

Se realizaron 7 segmentaciones manuales. Para lograr la definición final de estas regiones, se realizaron una variedad de pruebas sobre la imagen de un sujeto arbitrario perteneciente a la base de datos, por lo que todas las ROIs manuales se encuentran basadas en ese sujeto.

■ Hipotálamo

El hipotálamo fue delineado en el eje sagital, basándose en la literatura y anatomía. Se selecciono un rectángulo de tal manera que la ROI quedara como un ovalo en la vista 3D. Para comprobar que el resultado de la segmentación estaba correcto, se fueron probando distintas medidas de esta región con el propósito de obtener la segmentación deseada, finalmente la ROI quedo definida como *Hipotalamo* y se puede observar en la Fig. 4.26.

■ Núcleo olivar inferior

La ubicación de esta ROI está entre el tracto piramidal y el núcleo reticular lateral, para delimitar el núcleo se ocupó el eje sagital ya que entrega una visión más clara de la anatomía. La ROI nombrada

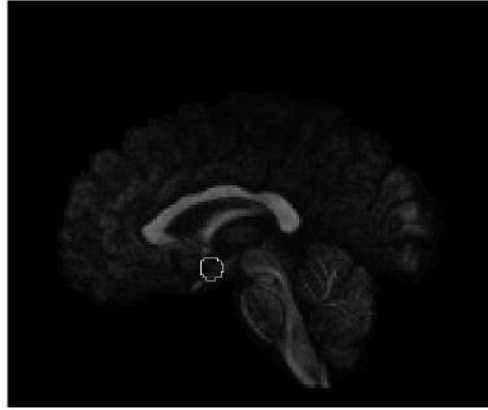


Fig. 4.26: Segmentación manual del hipotálamo visto en el eje sagital.

NOI fue utilizada como semilla para obtener el tracto espino-cerebelar y se puede observar en la Fig. 4.28.

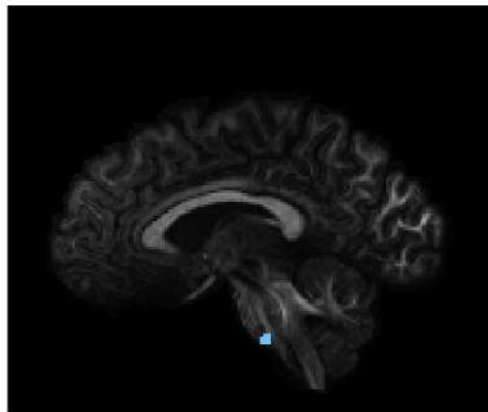


Fig. 4.27: Segmentación manual del núcleo olivar inferior visto en el eje sagital.

- Pedúnculo cerebeloso inferior

Si bien DSI Studio entrega dos segmentación del PCI, estas no corresponden a regiones de interés como tal, sino que son tractografías que fueron transformadas a ROIs, por lo que se decidió segmentar esta estructura de forma manual.

Se obtuvieron 2 regiones separadas, el *PCI_l* que corresponde al lado izquierdo del cerebelo y fue usada como ROA, es decir, como región excluyente. Y *PCI_r*, la cual fue usada como semilla en el hemisferio derecho del cerebelo.

- Pedúnculo cerebeloso medio

Para los lóbulos cerebrales se seleccionó el PCM como semilla. A partir de lo estudiado en la literatura, se creó una circunferencia, la cual fue ubicada en el corte coronal a la altura del PCM

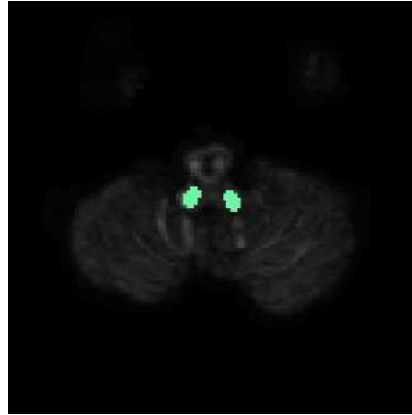


Fig. 4.28: Segmentación manual del pedúnculo cerebeloso inferior visto en el eje axial.

derecho, como muestra la Fig. 4.29. Esta región fue nombrada *PCM_r* y fue usada para definir los tractos contralaterales e ipsilaterales de los lóbulos cerebrales.

Al mismo tiempo se creó la región *PCM_l*, la cual fue usada como región excluyente para calcular el tracto OPC.

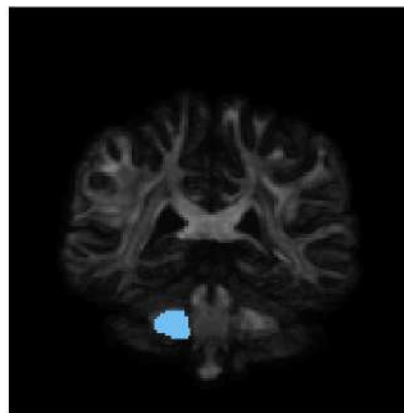


Fig. 4.29: Segmentación manual del pedúnculo cerebeloso medio visto en el eje coronal.

- **Puente de Varolio** El puente de varolio fue delineado en el eje axial, obteniendo su lado izquierdo y derecho visto en la Fig. 4.30, los cuales fueron fusionados para ser utilizados en una misma ROI como semilla, llamada *Pons* (por su nombre en inglés) para obtener el tracto corticoespinal.

4.4 Definición de uso de las estructuras y parámetros para obtener los tractos

En las Tablas 4.3 y 4.4 podemos observar a que vías de conexión se aplicara la tractografía, las estructuras involucradas y la selección entre SEED (indica donde comienza la reconstrucción de las

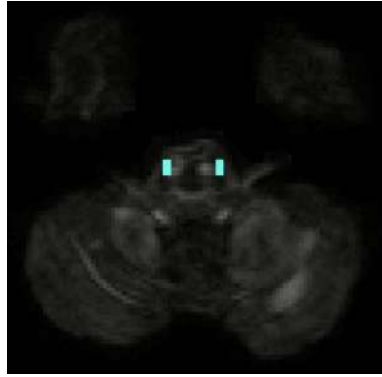


Fig. 4.30: Segmentación manual del puente de varolio visto en el eje axial.

fibras), ROI (estructura por la cual el recorrido de la fibra pasa) y ROA (estructura excluyente).

A cada tracto se le asigno el nombre acorde a su acrónimo (por ejemplo "*FPC*" para el tracto fronto-ponto-cerebelar) acompañado con la orientación a la que pertenece, "*_R*" y "*_L*" si corresponde al hemisferio derecho o izquierdo respectivamente, las excepciones son el tracto olivocerebelar, PAG-cerebelar, PCS y PCM, ya que son ipsilaterales a la estructura involucrada, es decir, no poseen fibras que se crucen contralateral.

4.5 Parámetros de la tractografía

Para obtener los tractos, se cambió el valor predeterminado de max length a 200 mm en la mayoría de los tractos y a 100 mm para aquellas vías de conexión más internas, como el gris periacueductal, el espinocerebelar y los pedúnculos cerebelosos.

También se definió un valor estándar de 4000 tractos reconstruidos por conexión, es decir, una vez el conteo de fibras llega a ese número, la obtención de los tractos se detiene.

Luego, el tracking threshold se definió en un rango de 0,06 a 0,1. Esto dependía de como quedaba la reconstrucción final del tracto, ya que este variaba bastante si se modificaba este parámetro, y también variaba según las estructuras que estaban siendo usadas como ROIs.

Y el último parámetro que fue modificado es el Step size, al único tracto que se le asigno un valor distinto de 0 (equivalente a un valor aleatorio seleccionado de manera automática por el programa) fue al tracto cerebelo-ponto-hipotalámico. Ya que al ir variando los otros parámetros se encontró que el Step size igual a 1 entrega la menor cantidad de fibras falsos positivos.

Vía de Conexión	Estructura	Selección
CPH_L	Hipotalamo Ventral_Dentate_Nucleus_L	SEED ROI
CPH_R	Hipotalamo Ventral_Dentate_Nucleus_R	SEED ROI
CTC_L	Ventral_Dentate_Nucleus_L Red_Nucleus_L Ventral_Dentate_Nucleus_R	SEED ROI ROA
CTC_R	Ventral_Dentate_Nucleus_R Red_Nucleus_R Ventral_Dentate_Nucleus_L	SEED ROI ROA
CST_L	Pons postcentral_L	SEED ROI
CST_R	Pons postcentral_R	SEED ROI
DRTC_L	Ventral_Dentate_Nucleus_L left_thalamus_proper	SEED ROI
DRTC_R	Ventral_Dentate_Nucleus_R right_thalamus_proper	SEED ROI
Espinocerebelar_L	PCI_I cerebellum_L	SEED ROI

Tabla 4.3: Selección de estructuras y rol a partir de la vía de conexión.

4.6 Filtrado de las fibras

Luego de obtener un total de 260 tractos, distribuidos en 20 fascículos para cada conexión que posea tractos contralaterales e ipsilaterales y 10 para las conexiones solo ipsilaterales, se revisaron uno por uno con el fin de analizar si era necesario realizar algún tipo de filtrado manual o semiautomático. El criterio consideraba filtrar si el fascículo presentaba fibras fuera del recorrido de la vía de conexión o este contenía un alto número de tractos repetidos. Para filtrar este último, DSI Studio incluye un comando llamado "Delete Repeated Tracts" (Eliminar fibras repetidas en español), al cual se le asigna un umbral de filtrado que considera la distancia de los vóxeles y entre mayor sea el número, mayor cantidad de fibras eran filtradas. El número designado como umbral fue variando por cada tracto, considerando umbrales de distancia 3 hasta 10.

Vía de Conexión	Estructura	Selección
Espinocerebelar_R	PCI_r cerebellum_R	SEED ROI
FPC_L	PCM_r frontal_L	SEED ROI
FPC_R	PCM_r frontal_R	SEED ROI
GPA-cerebelar	PAG_prob_mni_linear_young	SEED
Olivocerebelar	NOI Left_cerebellum_cortex	SEED ROI
OPC_L	PCM_r left_lateral_occipital PCM_L	SEED ROI ROA
OPC_R	PCM_r left_lateral_occipital right_PCM_l	SEED ROI ROA
PPC_L	PCM_r parietal_L	SEED ROI
PPC_R	PCM_r parietal_R	SEED ROI

Tabla 4.4: Selección de estructuras y rol a partir de la vía de conexión.

4.7 Generación de atlas

Como paso final para generar el atlas de las fibras de las conexiones del cerebelo, se realizó una fusión de los tractos. Primeramente, se dividieron los tractos según la conexión, indicado anteriormente. Luego, dentro para la misma vía de conexión, a cada tracto se le asignó el número del sujeto, para fusionar la cantidad correcta de tractos y evitar errores.

Para lograr fusionar los tractos, se utilizó la herramienta de DSI Studio "Merge All" (Fusionar todo en español), esta fusiona los fascículos que se encuentren seleccionados en el panel de tractos. Por lo que, cada 2 tractos se realizaba este paso, así hasta que quede un solo tracto final, equivalente a los fascículos de los 10 sujetos.

Luego de realizar este proceso con los 260 fascículos de las conexiones, se obtuvieron 24 tractos finales de cada conexión, los cuales nuevamente fueron fusionados para así, generar como resultado final el atlas completo de las conexiones del cerebelo, el cual se nombró "Atlas_CEC".

4.8 Discusión

Para la selección del software se tuvieron que descartar una cantidad importante de programas especializados del cerebelo, como CERES, CerebNet, FastSurfer, entre otros. Esto por el tiempo invertido que requería aprender un nuevo software del que no existe suficiente información para resolver todas las dudas, desde su instalación hasta su uso, por lo que, considerando el tiempo disponible, se descartaron rápidamente.

Por otro lado, para lograr las segmentaciones manuales, se realizó un estudio a la anatomía del cerebelo, sin embargo, existe una gran diferencia entre ver una imagen real del cerebelo y observar una imagen obtenida a través de resonancia magnética. Por lo que, se debe considerar que las segmentaciones fueron obtenidas en base a las reconstrucciones de los tractos realizados por otros estudios que utilizaron las mismas estructuras de esta memoria.

Finalmente, los parámetros utilizados para obtener la tractografía se definieron al ver los distintos resultados obtenidos, sin embargo, es importante mencionar como solo un tracto de todos los obtenidos dio un resultado distinto de 0 al aplicar Step Size.

Capítulo 5. Resultados de la Tractografía de las Conexiones del Cerebelo

5.1 Introducción

Se muestran los resultados de la tractografía obtenida para las vías de conexión del cerebelo nombradas anteriormente, también se observan por cuáles estructuras realizan su recorrido y la filtración de fibras.

5.2 Tractos

En la Fig. 5.31 se puede observar al tracto FPC contralateral antes y después del filtrado de las fibras. Este fue el procedimiento estándar para todos los tractos, obteniendo un promedio general de 1069 fibras por fascículo luego de este proceso.

Para cada vía de conexión se realizó un análisis visual de los resultados. Primero se comparó la variabilidad en el recorrido de las fibras para un mismo fascículo, destacando el tracto PPC y el CST, los cuáles presentan una alta homogeneidad intersujeto, a modo de ejemplo se observan en las Fig. 5.32 y 5.33 respectivamente como se superponen los fascículos de dos sujetos para un mismo tracto.

Luego se comparó el largo de las fibras para los fascículos ya fusionados, destacando el tracto espirocerebelar visto en la Fig. 5.34, que resulto ser él más corto comparado con el resto de conexiones que posee el cerebelo. Mientras que al analizar la cantidad de fibras de los fascículos, el tracto OPC observado en la Fig. 5.35 posee la menor cantidad de fibras comparado con el resto de las conexiones del cerebelo con los lóbulos cerebrales (FPC y PPC).

Por otro lado, al comparar el recorrido de las vías informado en la literatura, se observa en la Fig. 5.37 como este pasa por el lóbulo frontal superior y el caudal izquierdo frontal medio del cerebro, mientras que en el cerebelo pasa por el Crus I/II y el lóbulo VIIb. También en la Fig. 5.40 las fibras salen del núcleo dentado, atraviesan el pedúnculo cerebeloso superior y llegan al gris periacueductal para el tracto PAG-cerebelar.

A su vez, en la comparación en busca de similitudes de recorridos en los distintos tractos, se destaca el fascículo DRTT (Ver Fig. 5.38) que presenta una similitud en recorrido con el CTC.

Finalmente, se destacan las principales vías de conexión del cerebelo (los pedúnculos cerebelosos) observadas en la Fig. 5.41 destacando la proximidad que tienen entre sí.

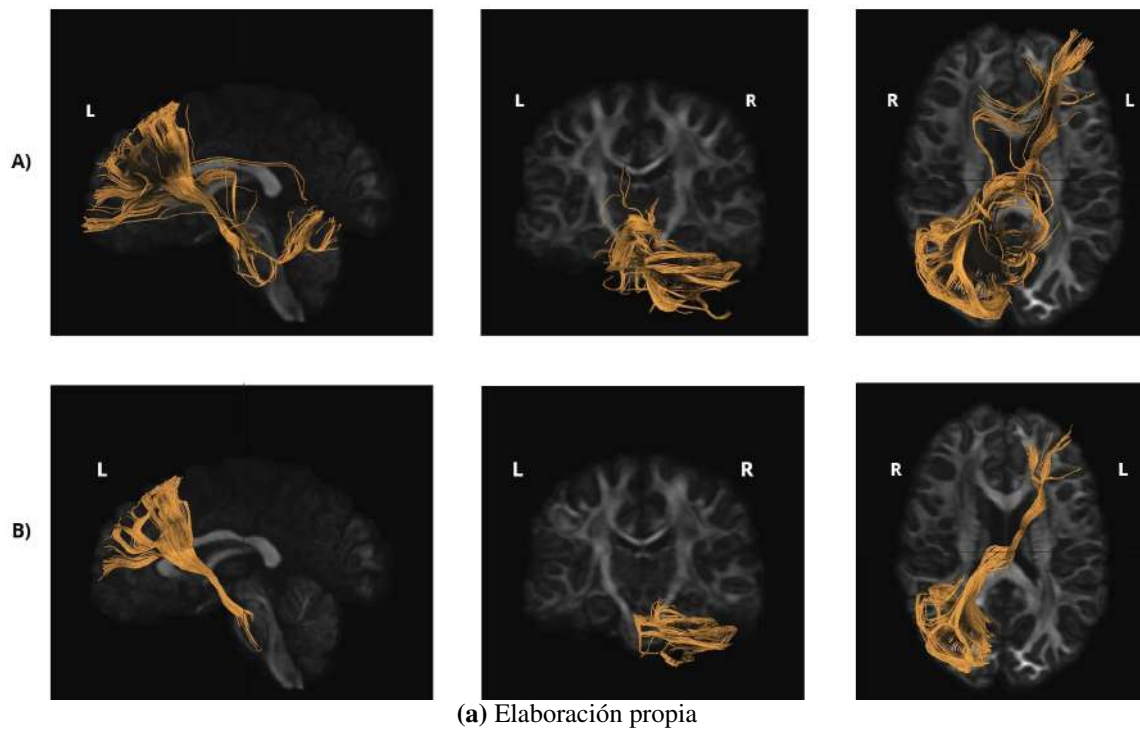


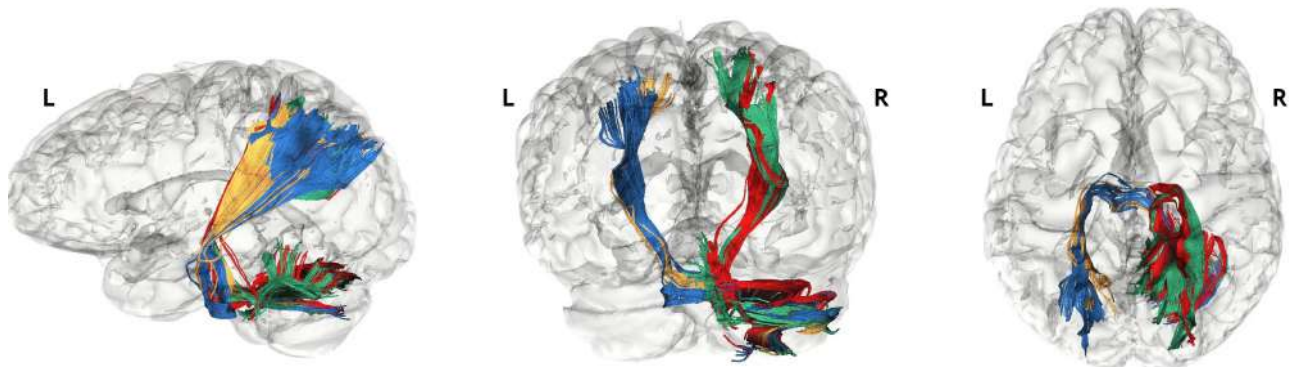
Fig. 5.31: Tracto fronto-ponto-cerebelar contralateral. A) Fibras previa filtración en los ejes sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. B) Fibras después del proceso de filtrado en los ejes sagital, coronal y axial de izquierda a derecha.

5.3 Atlas de fibras de conexiones del cerebelo

A partir de los resultados previos, los fascículos obtenidos fueron fusionados, para generar el atlas observado en la Fig. 5.42. La parte superior muestra el atlas completo, mientras que B, C y D es el mismo atlas, pero con menos cantidad de tractos para una mejor visualización.

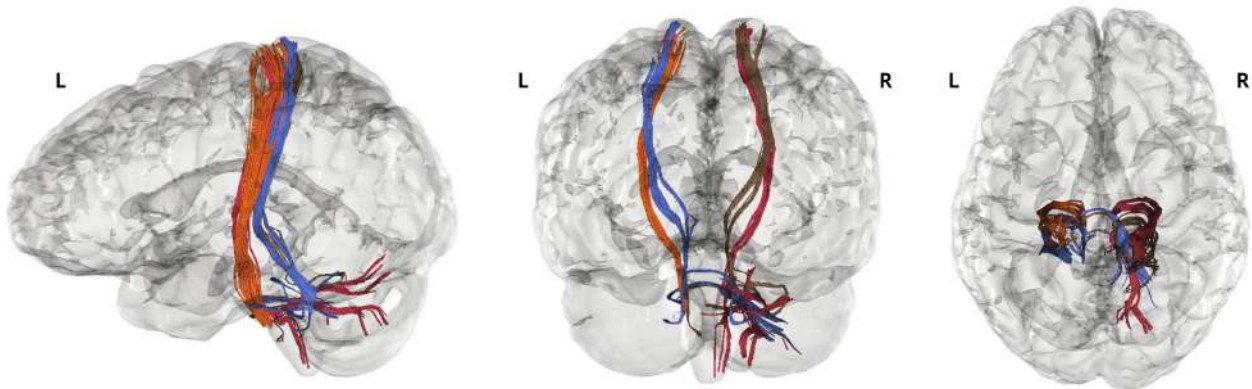
5.4 Discusión

Si bien todos los tractos utilizaron las mismas ROIs y parámetros, existe una variabilidad en la obtención de las fibras, su orientación y dirección en un mismo vóxel. Por otro lado, la ubicación de las regiones de interés en cada sujeto variaba levemente, por lo que se realizaron movimientos en los ejes para acomodar las regiones al lugar anatómico correcto.



(a) Elaboración propia

Fig. 5.32: Tractos parieto-ponto-cerebelar de dos sujetos en ambos hemisferios visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (amarillo y azul: tracto PPC_L; verde y rojo: tracto PPC_R).

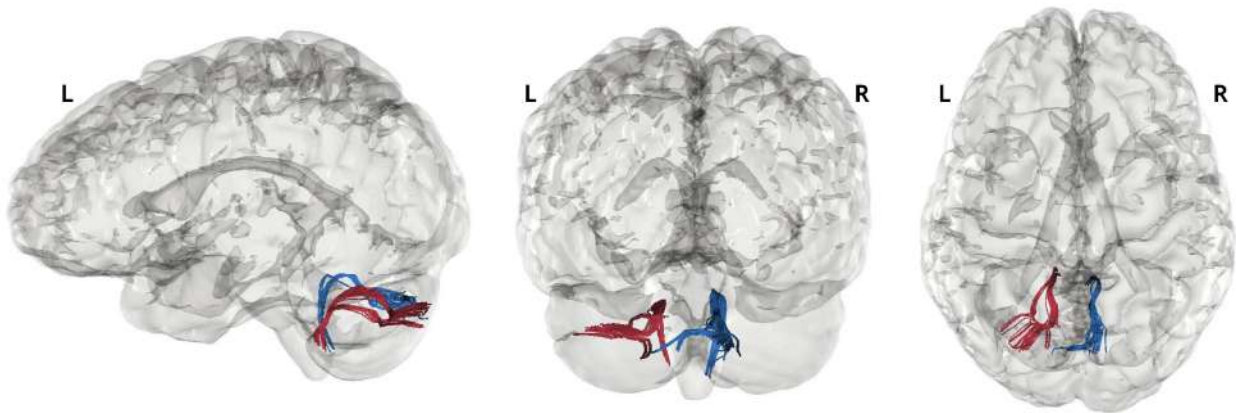


(a) Elaboración propia

Fig. 5.33: Tracto corticoespinal de dos sujetos en ambos hemisferios visto del eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (naranja y azul: tracto CST_L; rojo y café: Tracto CST_R).

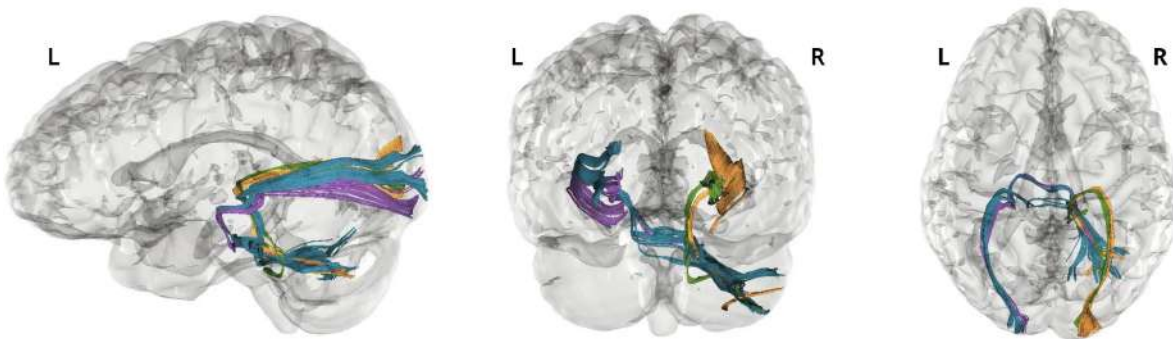
Por otro lado, el aplicar step size en la mayoría de los tractos, causaba la obtención de 0 fibras y una cantidad excesiva de semillas, es decir, que en ninguna semilla que buscaba encontraba una fibra entre las estructuras seleccionadas, esto podría deberse a que las ROIs no eran 100 % representativas de cada sujeto, ya que fueron obtenidas a partir de una imagen de difusión y no de manera independiente por sujeto.

Del tracto DRTC no se puede determinar de manera confiable el recorrido exacto, ya que como se observa en la Fig.5.43, sus tractos pertenecientes al hemisferio izquierdo siguen patrones muy diferentes, sin embargo, anatómicamente ambos estarían en lo correcto. También es importante destacar que el pedúnculo cerebeloso superior tiene un recorrido similar al tracto PAG-cerebelar y CPH, mientras que el PCI con el tracto espinocerebelar y el PCM comparten sus vías con la mayoría de los tractos obtenidos, considerándose la mayor vía de conexión del cerebelo, ya que abarca casi todos los lóbulos cerebelares. El tracto DRTT, el PCS, PCM y PCI fueron obtenidos de manera automática, por lo que es posible



(a) Elaboración propia

Fig. 5.34: Tracto espinocerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (rojo: tracto espinocerebelar_L; azul: tracto espinocerebelar_R).



(a) Elaboración propia

Fig. 5.35: Tracto occito-ponto-cerebelar de dos sujetos en ambos hemisferios visto del eje sagital, coronal y axial (morado y turquesa: tracto OPC_L ; verde y amarillo: tracto OPC_R).

confirmar que las vías reconstruidas son correctas tanto en su orientación, dirección y sentido, ya que, los resultados fueron muy similares entre los 10 sujetos.

Finalmente se realizaron varios intentos para obtener el tracto TPC, CPC y VCT. Cambiando los parámetros, modificando las ROIs obtenidas manualmente y las automáticas. Sin embargo, ningún resultado fue positivo, ya que la mayoría de las fibras que se obtenían realizaban un recorrido que, acorde a la literatura, es el incorrecto. Para el tracto VCT no hay suficiente información visual sobre este tracto, ya que según investigaciones que lograron reconstruir las fibras, al comparar sus resultados con los obtenidos en esta investigación difieren en la dirección y orientación de estos, pero en este proyecto y en la literatura la anatomía de la vía es correcta.

Comenzando con el tracto temporo-ponto-occipital, se utilizó principalmente el atlas FreeSurferDKT_Cortical con sus segmentaciones automáticas del lóbulo temporal para obtener el tracto, a pesar de ello, la gran

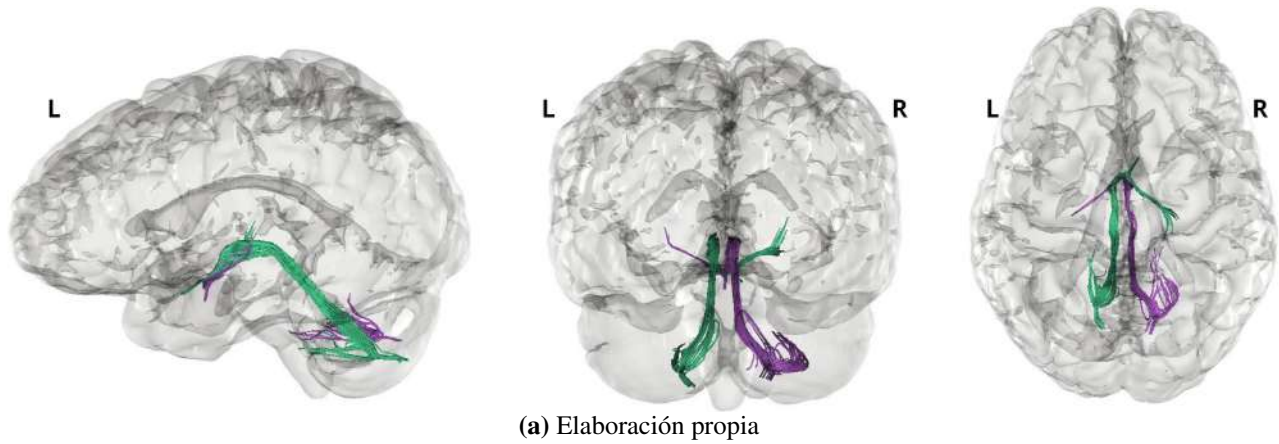
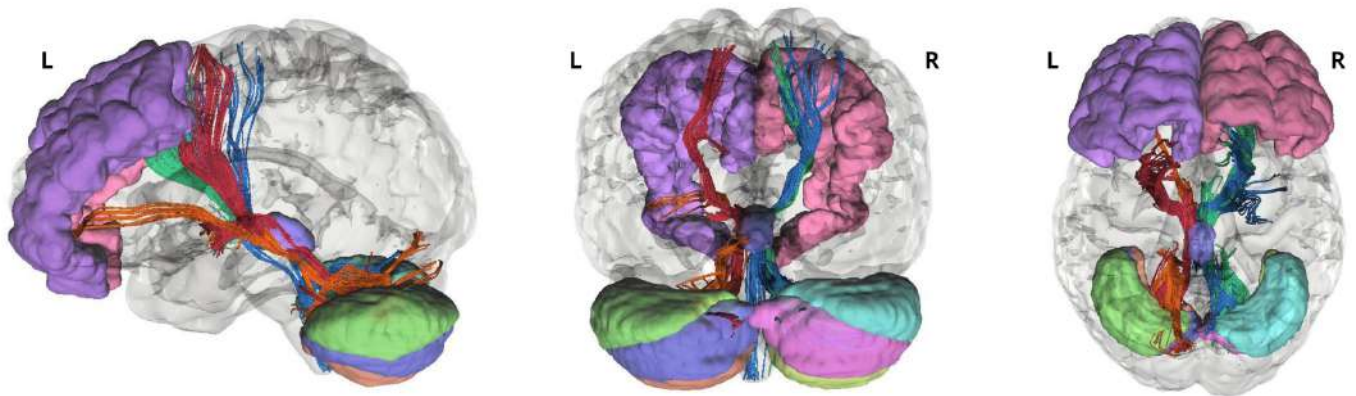


Fig. 5.36: Tracto CPH visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (verde: tracto CPH_L; morado: tracto CPH_R).

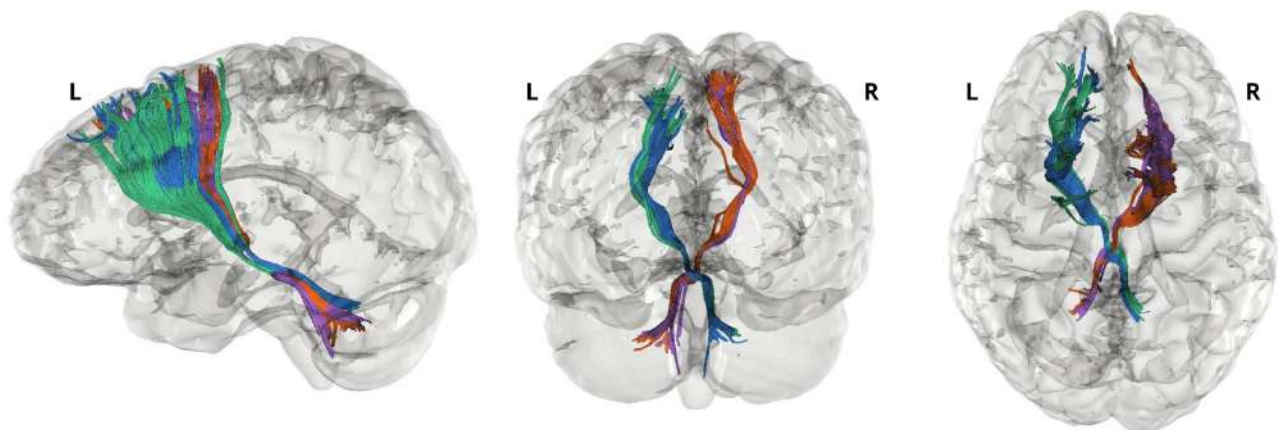
mayoría de las fibras obtenidas no eran anatómicamente correctas o no se lograban calcular un número de fibras significativos para reconstruir la vía de conexión.

Siguiendo con el tracto corticoespinal, es de interés mencionar que tanto el tracto del hemisferio izquierdo como del derecho se reconstruyeron ipsilateralmente, es decir, las semillas corresponden al lado que se obtuvieron. Esto fue independiente de la semilla utilizada (puente de varolio) que incluía ambos lados del puente, los resultados no arrojaron conexiones contralaterales, no obstante, no es posible llegar a una conclusión ya que, una de las mayores limitaciones que se tiene al momento de reconstruir los tractos, son las fibras que se cruzan entre sí.



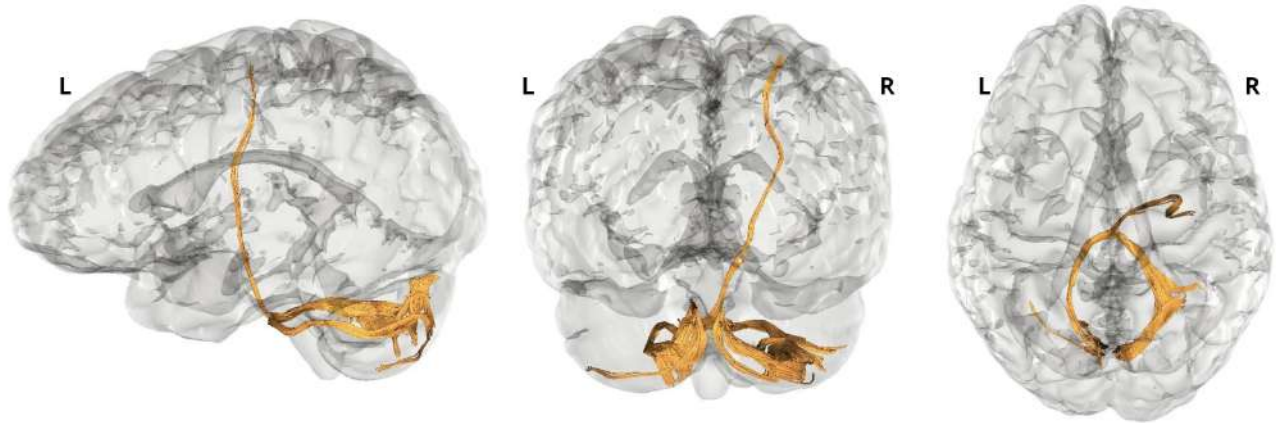
(a) Elaboración propia

Fig. 5.37: Tracto cerebelo-tálamo-cortical de dos sujetos con regiones que recorre visto en el eje sagital, coronal y axial. Naranja y rojo: ipsilateral CTC en el hemisferio izquierdo (CTC_L); azul y verde: ipsilateral CTC en el hemisferio derecho (CTC_R). ROIs delineadas; morado y rosado: lóbulo frontal izquierdo y derecho respectivamente; morado oscuro y rosado claro: Crus II izquierdo y derecho respectivamente; verde claro y cyan: Crus I izquierdo y derecho respectivamente; naranja y verde pistacho: lóbulo VIIb izquierdo y derecho respectivamente).

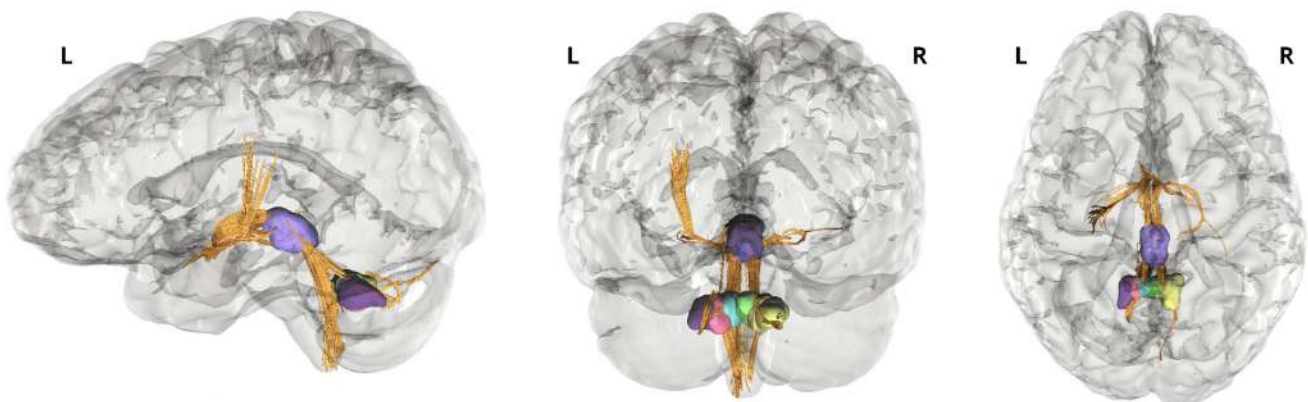


(a) Elaboración propia

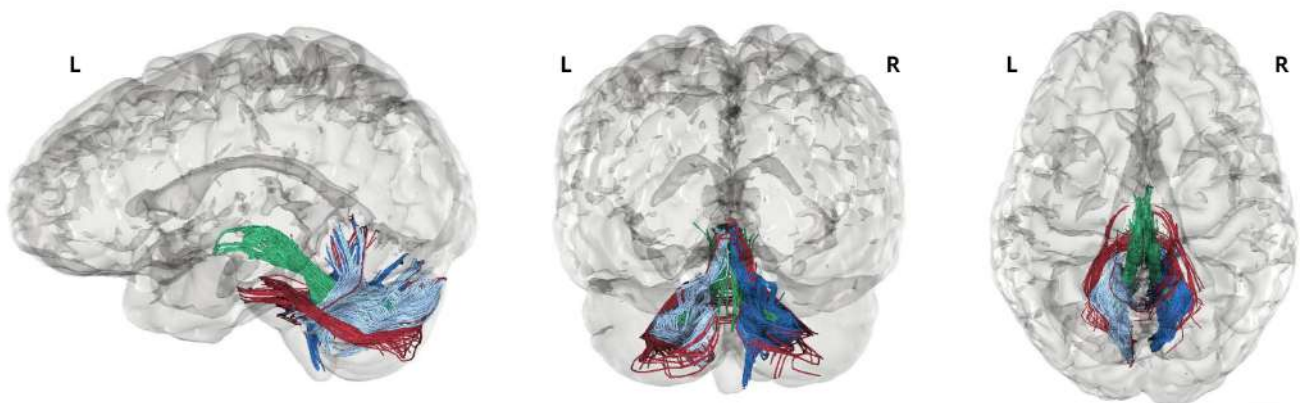
Fig. 5.38: Tracto DRTT de dos sujetos en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (verde y azul: tracto DRTT contralateral en el hemisferio izquierdo (DRTT_lr); morado y naranja: tracto DRTT contralateral en el hemisferio derecho (DRTT_rl)).



(a) Elaboración propia

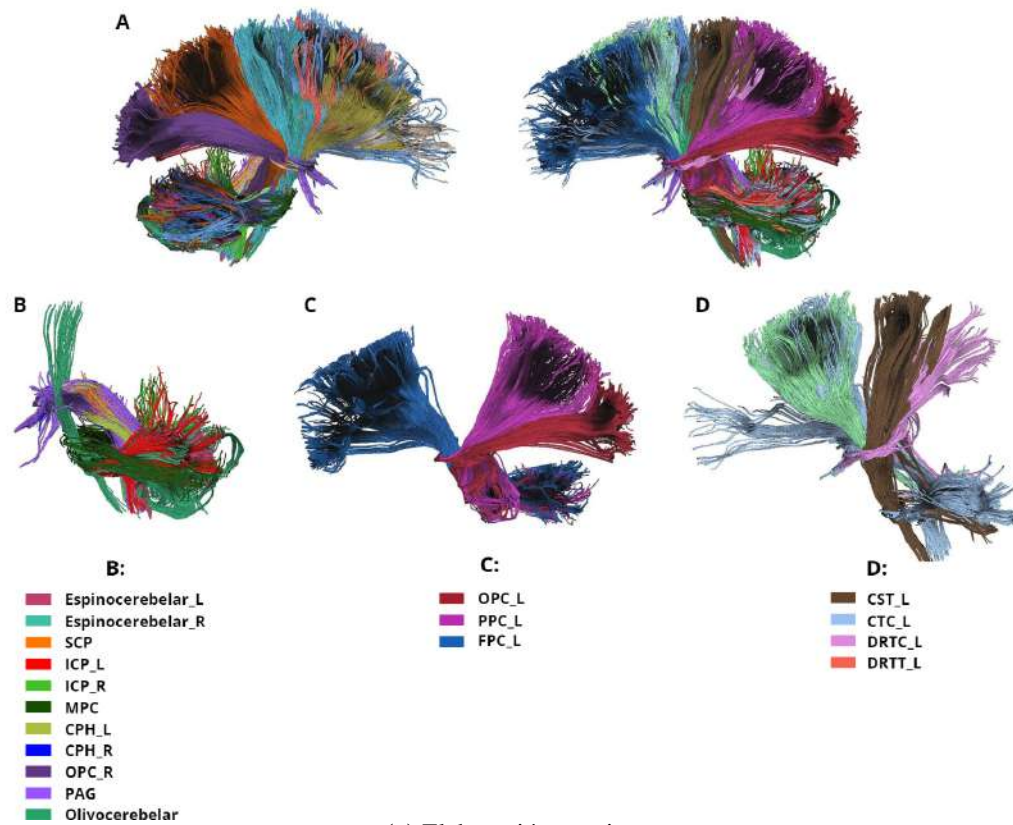
Fig. 5.39: Tracto Olivocerebelar mostrado en los ejes sagital, coronal y axial de izquierda a derecha.

(a) Elaboración propia

Fig. 5.40: Tracto PAG-cerebelar con sus estructuras relacionadas mostrada en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (rosado y amarillo: núcleo interpuesto izquierdo y derecho respectivamente; cian y verde claro : núcleo fastigial izquierdo y derecho respectivamente).

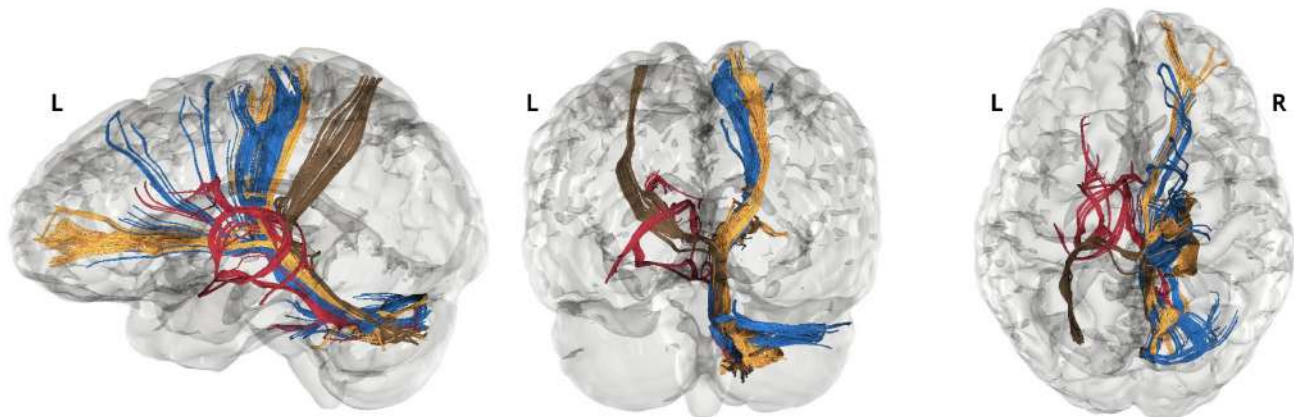
(a) Elaboración propia

Fig. 5.41: Reconstrucción de los tres pedúnculos cerebelosos vistos en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (verde: PCS; rojo: PCM; celeste y azul: PCI_L y PCI_R).



(a) Elaboración propia

Fig. 5.42: Atlas de las conexiones del cerebelo humano. A) Atlas completo con los 24 fascículos. B) Tractos cortos del atlas. C) Tractos de las conexiones con los lóbulos cerebrales. D) Conexiones con la corteza.



(a) Elaboración propia

Fig. 5.43: Tracto DRTC de dos sujetos mostrado en los ejes sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Café y rojo: tracto DRTC_L; azul y amarillo: tracto DRTC_R.

Capítulo 6. Conclusiones

6.1 Discusión

Este proyecto presentó una variedad de desafíos, comenzando por el aprendizaje en áreas interdisciplinarias como neuroanatomía, aplicación de procesos a imágenes médicas y aprendizaje de lenguaje linux. La aplicación de estos conocimientos en conjunto permitió lograr el objetivo propuesto.

Así, es necesario mencionar la serie de contratiempos y factores que pueden haber influido en el proceso de aprendizaje y de un desarrollo correcto en esta investigación.

El mayor apoyo fue lograr contar con los medios apropiados, acceder a un computador de alto rendimiento marca la diferencia en los tiempos de procesamientos, la ejecución de algoritmos y la propia capacidad de almacenamiento para permitirse conservar los resultados de los cálculos y tener un acceso constante a la base de datos utilizada.

La parte más importante para cumplir con éxito los objetivos propuestos fue estudiar la anatomía del cerebelo, reconocer sus estructuras, lograr identificarlas y conocer que funciones cumplen, para luego relacionar estos conocimientos con las vías de conexión conocidas y poder armar el cuerpo de este proyecto.

Se identificaron diversas estructuras presentes en las vías de los tractos, la mayoría de ellas núcleos internos del cerebelo. También se destaca la participación del pedúnculo cerebeloso medio, ya que es la estructura más involucrada en casi todos los tractos definidos. Esto implica una dificultad al momento de segmentarla, ya que, debido al tamaño de la estructura, es complejo lograr diferenciar las delimitaciones que esta tiene con otras regiones.

Por otro lado, los resultados obtenidos varían en calidad y representatividad según la vía de conexión que se este analizando. Es importante destacar que las vías de conexión que involucran el hemisferio izquierdo de los lóbulos cerebrales son contralaterales a la semilla utilizada (PCM_r), se tomó esta decisión para poder comparar los resultados de esta investigación con los de la literatura.

Para la mayoría de los fascículos calculados se puede validar su recorrido anatómico con el descrito en la literatura, confirmando que los resultados obtenidos en esta memoria concuerdan con otros estudios del cerebelo, y aquellos fascículos para los que no se pudieron validar visualmente (descrito en la sección

5.4), no se puede determinar si los resultados son concluyentes.

La mayoría de los tractos tenían un gran número de fibras repetidas, ya que, una vez realizado el paso de filtración, la cantidad disminuyó considerablemente, esto puede ocurrir ya que, se seleccionó tener un total de 4000 fibras en vez de utilizar un número determinado de semillas.

Se considera necesario calcular las vías de conexión en una cantidad mayor a la utilizada en esta investigación, para ampliar la variabilidad o en su defecto, comprobar que las segmentaciones fueron las correctas. También existe la posibilidad que la variabilidad de un mismo tracto entre distintos sujetos sea atribuible a los cálculos automáticos que realiza el software seleccionado.

Finalmente, se debe considerar como un factor determinante en los resultados, el hecho de segmentar una cantidad importante de ROIs de manera manual, ya que, la precisión anatómica influye al momento de aplicar tractografía y es necesario validar estos resultados con médicos especialistas.

6.2 Conclusiones

A partir de los objetivos propuesto al inicio de este proyecto, es posible afirmar que fueron logrados con éxito. Se realizó un estudio en la literatura sobre la anatomía del cerebelo y sus conexiones, con el propósito de definir que regiones asociadas eran las más relevantes a incluir en el atlas. Obteniendo máscaras para filtrar el fondo de la imagen y facilitar la visualización de las imágenes de difusión, implementando métodos de segmentación manual y automática para lograr calcular la reconstrucción de fibras en base a ROIs aplicadas a imágenes de difusión, para luego fusionar los tractos y obtener el atlas de los fascículos.

Observando los resultados, la mayoría de las fibras que se obtuvieron resultaron ser anatómicamente correctas, difiriendo en ciertas áreas, especialmente al tratarse de tractos donde las fibras poseen más de una dirección dentro de un vóxel.

6.3 Trabajo Futuro

Con este estudio se han logrado avances sobre la segmentación y obtención de tractos de las vías de conexión del cerebelo. Sin embargo, aún existen distintas propuestas y mejoras que pueden servir para proyectos futuros.

Como idea se plantea ampliar el tamaño de la muestra de sujetos, para que los resultados sean más representativos, generalizables y no presenten una variabilidad notoria por el bajo número de imágenes y sujetos usados.

Por otro lado, se propone calcular los tractos de conexión para otros sujetos de la base de datos utilizando el atlas, con el propósito de comparar y validar los resultados de esta memoria. También, para mejorar el trayecto de las fibras se plantea utilizar tractografía probabilística en la obtención del atlas y así comparar los resultados y la utilización de otro software para calcular los tractos. Igualmente, se considera calcular los tractos contralaterales e ipsilaterales para una misma vía de conexión, esto con el propósito de comprobar la existencia de los recorridos, especialmente los contralaterales, ya que son vías complicadas de obtener.

En segunda instancia, se propone obtener métricas estadísticas, como la anisotropía fraccional, la matriz de conectividad, entre otros. Con el fin de realizar análisis y comparaciones intersujeto y con otras bases de datos y poder relacionar las fibras a algún tipo de trastorno neurológico o no.

Finalmente, se recomienda colaborar con profesionales médicos especializados en la anatomía del cerebelo, ya que su vasta experiencia y conocimiento de este permitiría validar el proceso de obtención de las regiones de interés segmentadas manualmente y, en consecuencia, a los resultados obtenidos.

Glosario

CERES	Software de Segmentación del cerebelo , en inglés, CEREBellum Segmentation.
CPC	Cortico Ponto Cerebelar , en inglés, Cortico-ponto-cerebellar.
CPH	cerebelo-ponto-hipotálamico , en inglés, Cerebello-ponto-hypothalamic.
CSD	Deconvolución esférica restringida , en inglés, Constricted Spheric Deconvolution.
CST	Corticoespinal , en inglés, Corticospinal.
CTC	Cerebelo Tálamo Cortical , en inglés, cerebello thalamo-cortical.
dMRI	Imagen de Resonancia Magnética por Difusión , en inglés, diffusion Magnetic Resonance Imaging.
DRTC	Dentado-rubro-tálamo-cortical , en inglés, Denta-rubro-thalamic-cortical.
DRTT	Tracto Denta-rubro-tálamico , en inglés, Denta-rubro-thalamic tract.
DTI	Tensor de difusión de imágenes , en inglés, Diffusion Tensor Imaging.
DWI	Secuencia de imágenes ponderadas de difusión , en inglés, Diffusion Weighted Imaging
FA	Anisotropía fraccional , en inglés, Fractional anisotropy.
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos , en inglés, Food and Drug Administration.
FOD	Distribución en densidad de la orientación de las fibras , en inglés, Fiber Orientation Distribution.
FPC	Fronto-ponto-cerebelar , en inglés, fronto-ponto-cerebellar.
GPA	Gris Periacueductal , en inglés, Periacueductal Gray.
GQI	Imagen de muestreo q generalizado , en inglés, generalized q-sampling imaging.
HCP	Proyecto del Conectoma Humano , en inglés, Human Connectome Project.
MAGeT	Múltiples plantillas generadas automáticamente , en inglés, Multiple Automatically Generated Templates.
MDGM	Modelo geométrico deformable de objetos múltiples , en inglés, Multiple-object Geometric Deformable Model.

MRI	Imagen de Resonancia Magnética , en inglés, Magnetic Resonance Imaging.
NPA	Núcleos pontinos anteriores , en inglés, Anterior pontine core.
OPC	Occito-ponto-cerebelar , en inglés, Occito-ponto-cerebellar.
PCI	Pedúnculo Cerebeloso Inferior , en inglés, Inferior cerebellar peduncle.
PCM	Pedúnculo Cerebeloso Medio , en inglés, Middle cerebellar peduncle.
PCs	Pedúnculos Cerebelosos , en inglés, Cerebellar peduncles.
PCS	Pedúnculo Cerebeloso Superior , en inglés, Superior cerebellar peduncle.
PPC	Parieto-ponto-cerebelar , en inglés, Parietal-ponto-cerebellar.
QSDR	Reconstrucción difeomórfico del espacio q , en inglés, q-space diffeomorphic reconstruction.
RASCAL	Segmentación automática rápida del cerebelo humano y sus lóbulos , en inglés, Rapid automatic segmentation of the human cerebellum and its lobules.
ROI	Regiones De Interés , en inglés, Regions of interest.
SIFT	filtrado informado de tractogramas por deconvolución , en inglés, Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms.
SNC	Sistema Nervioso Central , en inglés, central nervous system.
SUIT	Plantilla infratentorial espacialmente insesgada con respecto a la normalización afín a la plantilla ICBM152 , en inglés, Spatially unbiased infratentorial template in respect to the affine normalization to the ICBM152 template.
TPC	Temporo-ponto-cerebelar , en inglés, temporal-ponto-cerebellar.
UE	Extremidad Superior , en inglés, Superior extremity.
VCT	Tracto vestíbulo cerebeloso , en inglés, Vestibulocerebellar tract.

Referencias

- [1] S. Çavdar, A. Esen Aydın, O. Algin, and E. Aydoğmuş, “Fiber dissection and 3-tesla diffusion tensor tractography of the superior cerebellar peduncle in the human brain: emphasize on the cerebello-hypthalamic fibers,” *Brain Structure and Function*, vol. 225, pp. 121–128, 2020.
- [2] R. Nieuwenhuys, J. Voogd, and C. Van Huijzen, *The human central nervous system: a synopsis and atlas*. Springer Science & Business Media, 2007.
- [3] J. S. Albus, “A theory of cerebellar function,” *Mathematical Biosciences*, vol. 10, no. 1, pp. 25–61, 1971. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0025556471900514>
- [4] J. E. Romero, P. Coupé, R. Giraud, V.-T. Ta, V. Fonov, M. T. M. Park, M. M. Chakravarty, A. N. Voineskos, and J. V. Manjón, “CERES: A new cerebellum lobule segmentation method,” *NeuroImage*, vol. 147, pp. 916–924, 2017. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811916306164>
- [5] J. G. Betts, K. A. Young, J. A. Wise, E. Johnson, B. Poe, D. H. Kruse, O. Korol, J. E. Johnson, M. Womble, and P. DeSaix, “Ch. 1 Introduction - Anatomy and Physiology | Openstax,” 2013. [Online]. Available: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/1-introduction>
- [6] G. D. Argyropoulos, F. Christidi, E. Karavasilis, G. Velonakis, A. Antoniou, P. Bede, I. Seimenis, N. Kelekis, A. Douzenis, O. Papakonstantinou *et al.*, “Cerebro-cerebellar white matter connectivity in bipolar disorder and associated polarity subphenotypes,” *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 104, p. 110034, 2021.
- [7] UpAndRunning, “HCP Young Adult - Connectome - Publications.” [Online]. Available: <https://www.humanconnectome.org/study/hcp-young-adult>
- [8] T. Beez, C. Munoz-Bendix, H.-J. Steiger, and D. Hänggi, “Functional tracts of the cerebellum—essentials for the neurosurgeon,” *Neurosurgical Review*, vol. 44, pp. 273–278, 2021.
- [9] P. Brodal, *The central nervous system: structure and function*, 4th ed. Oxford University Press, 2010.
- [10] A. A. Mercadante and P. Tadi, “Neuroanatomy, gray matter,” 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553239/>

- [11] A. Marfeo, “Neuroanatomy through clinical cases,” *The Yale Journal of Biology and Medicine*, vol. 83, no. 3, p. 165, 2010.
- [12] R. B. Daroff and M. J. Aminoff, *Encyclopedia of the neurological sciences*. Academic press, 2014.
- [13] A. De Benedictis, M. C. Rossi-Espagnet, L. de Palma, A. Carai, and C. E. Marras, “Networking of the human cerebellum: From anatomo-functional development to neurosurgical implications,” *Frontiers in neurology*, vol. 13, p. 806298, 2022.
- [14] O. Baran, S. Baydin, M. Mirkhasilova, N. Bayramli, B. Bilgin, E. Middlebrooks, F. Ozlen, and N. Tanriover, “Microsurgical anatomy and surgical exposure of the cerebellar peduncles,” *Neurosurgical Review*, pp. 1–23, 2022.
- [15] X. Zhu, H. Yan, Y. Zhan, F. Feng, C. Wei, Y.-G. Yao, and C. Liu, “An anatomical and connectivity atlas of the marmoset cerebellum,” *Cell Reports*, vol. 42, no. 5, 2023.
- [16] S. Y. Park, S. S. Yeo, S. H. Jang, and I. H. Cho, “Anatomical location of the vestibulocerebellar tract in the healthy human brain: a diffusion tensor imaging study,” *Brain Sciences*, vol. 11, no. 2, p. 199, 2021.
- [17] E. Karavasilis, F. Christidi, G. Velonakis, Z. Giavri, N. L. Kelekis, E. P. Efstathopoulos, I. Evdokimidis, and G. Dellatolas, “Ipsilateral and contralateral cerebro-cerebellar white matter connections: a diffusion tensor imaging study in healthy adults,” *Journal of Neuroradiology*, vol. 46, no. 1, pp. 52–60, 2019.
- [18] J. Voogd, “The human cerebellum,” *Journal of chemical neuroanatomy*, vol. 26, no. 4, pp. 243–252, 2003.
- [19] A. Cacciola, S. Bertino, G. A. Basile, D. Di Mauro, A. Calamuneri, G. Chillemi, A. Duca, D. Bruschetta, P. Flace, A. Favaloro *et al.*, “Mapping the structural connectivity between the periaqueductal gray and the cerebellum in humans,” *Brain Structure and Function*, vol. 224, pp. 2153–2165, 2019.
- [20] C. Habas and M. Manto, “Probing the neuroanatomy of the cerebellum using tractography,” *Handbook of clinical neurology*, vol. 154, pp. 235–249, 2018.
- [21] J. Diedrichsen, J. H. Balsters, J. Flavell, E. Cussans, and N. Ramnani, “A probabilistic MR atlas of the human cerebellum,” *Neuroimage*, vol. 46, no. 1, pp. 39–46, 2009.
- [22] J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution,” *Neuroimage*, vol. 35, no. 4, pp. 1459–1472, 2007.

- [23] M. Guevara, P. Guevara, C. Román, and J.-F. Mangin, “Superficial white matter: A review on the dMRI analysis methods and applications,” *Neuroimage*, vol. 212, p. 116673, 2020.
- [24] K. Van Baarsen, M. Kleinnijenhuis, S. Jbabdi, S. N. Sotiropoulos, J. Grotenhuis, and A. v. C. van Walsum, “A probabilistic atlas of the cerebellar white matter,” *Neuroimage*, vol. 124, pp. 724–732, 2016.
- [25] T. Sarwar, K. Ramamohanarao, and A. Zalesky, “Mapping connectomes with diffusion MRI: deterministic or probabilistic tractography?” *Magnetic resonance in medicine*, vol. 81, no. 2, pp. 1368–1384, 2019.
- [26] F. Palesi, A. De Rinaldis, G. Castellazzi, F. Calamante, N. Muhlert, D. Chard, J. D. Tournier, G. Magenes, E. D’Angelo, and C. A. Gandini Wheeler-Kingshott, “Contralateral cortico-ponto-cerebellar pathways reconstruction in humans in vivo: implications for reciprocal cerebro-cerebellar structural connectivity in motor and non-motor areas,” *Scientific reports*, vol. 7, no. 1, p. 12841, 2017.
- [27] C. Román, C. Hernández, M. Figueroa, J. Houenou, C. Poupon, J.-F. Mangin, and P. Guevara, “Superficial white matter bundle atlas based on hierarchical fiber clustering over probabilistic tractography data,” *NeuroImage*, vol. 262, p. 119550, 2022.
- [28] J. Wasserthal, P. Neher, and K. H. Maier-Hein, “TractSeg-Fast and accurate white matter tract segmentation,” *NeuroImage*, vol. 183, pp. 239–253, 2018.
- [29] J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “MRtrix: diffusion tractography in crossing fiber regions,” *International journal of imaging systems and technology*, vol. 22, no. 1, pp. 53–66, 2012.
- [30] R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “SIFT: Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms,” *Neuroimage*, vol. 67, pp. 298–312, 2013.
- [31] F.-C. F. Yeh, “DSI Studio.” [Online]. Available: <https://dsi-studio.labsolver.org/citation.html>
- [32] J. Diedrichsen, “A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum,” *Neuroimage*, vol. 33, no. 1, pp. 127–138, 2006.
- [33] I. D. N. S. Rivière, D. Geffroy and Y, “Cointepas: Anatomist: a python framework for interactive 3D visualization of neuroimaging data,” *In Python in Neuroscience workshop*, 2011.
- [34] B. Fischl, “Freesurfer,” *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 774–781, 2012.

- [35] H. Nagahama, M. Wanibuchi, T. Hirano, M. Nakanishi, and H. Takashima, “Visualization of cerebellar peduncles using diffusion tensor imaging,” *Acta Neurochirurgica*, vol. 163, pp. 619–624, 2021.
- [36] C. R. Hernandez-Castillo, “Methods for cerebellar imaging: cerebellar subdivision,” *Current Opinion in Behavioral Sciences*, vol. 53, p. 101302, 2023.
- [37] K. Weier, V. Fonov, K. Lavoie, J. Doyon, and D. L. Collins, “Rapid Automatic Segmentation of the human Cerebellum And its Lobules (RASCAL)—implementation and application of the patch-based label-fusion technique with a template library to segment the human cerebellum,” *Human brain mapping*, vol. 35, no. 10, pp. 5026–5039, 2014.
- [38] J. Faber, D. K gler, E. Bahrami, L.-S. Heinz, D. Timmann, T. M. Ernst, K. Deike-Hofmann, T. Klockgether, B. van de Warrenburg, J. van Gaalen *et al.*, “CerebNet: A fast and reliable deep-learning pipeline for detailed cerebellum sub-segmentation,” *Neuroimage*, vol. 264, p. 119703, 2022.
- [39] A. Carass, J. L. Cuzzocreo, S. Han, C. R. Hernandez-Castillo, P. E. Rasser, M. Ganz, V. Beliveau, J. Dolz, I. B. Ayed, C. Desrosiers *et al.*, “Comparing fully automated state-of-the-art cerebellum parcellation from magnetic resonance images,” *Neuroimage*, vol. 183, pp. 150–172, 2018.
- [40] Z. Keser, K. M. Hasan, B. I. Mwangi, A. Kamali, F. E. Ucisik-Keser, R. F. Riascos, N. Yozbatiran, G. E. Francisco, and P. A. Narayana, “Diffusion tensor imaging of the human cerebellar pathways and their interplay with cerebral macrostructure,” *Frontiers in neuroanatomy*, vol. 9, p. 41, 2015.
- [41] A. Kamali, L. A. Kramer, R. E. Frye, I. J. Butler, and K. M. Hasan, “Diffusion tensor tractography of the human brain cortico-ponto-cerebellar pathways: a quantitative preliminary study,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 32, no. 4, pp. 809–817, 2010.
- [42] A. M. Radwan, S. Sunaert, K. Schilling, M. Descoteaux, B. A. Landman, M. Vandenbulcke, T. Theys, P. Dupont, and L. Emsell, “An atlas of white matter anatomy, its variability, and reproducibility based on constrained spherical deconvolution of diffusion MRI,” *NeuroImage*, vol. 254, p. 119029, 2022.
- [43] J. Lee, W. H. Chang, and Y.-H. Kim, “Relationship between the corticospinal and corticocerebellar tracts and their role in upper extremity motor recovery in stroke patients,” *Journal of Personalized Medicine*, vol. 11, no. 11, p. 1162, 2021.

- [44] T. J. Richards, K. L. Anderson, and J. S. Anderson, “Fully automated segmentation of the corticospinal tract using the tractseg algorithm in patients with brain tumors,” *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 210, p. 107001, 2021.
- [45] S. H. Jang and H. G. Kwon, “Injury of the cortico-ponto-cerebellar tract in a patient with mild traumatic brain injury: A case report,” *Medicine*, vol. 96, no. 49, p. e8749, 2017.
- [46] C. Granziera, J. D. Schmahmann, N. Hadjikhani, H. Meyer, R. Meuli, V. Wedeen, and G. Krueger, “Diffusion spectrum imaging shows the structural basis of functional cerebellar circuits in the human cerebellum in vivo,” *PloS one*, vol. 4, no. 4, p. e5101, 2009.
- [47] A. Kamali, N. Karbasian, P. Rabiei, A. Cano, R. F. Riascos, N. Tandon, O. Arevalo, L. Ocasio, K. Younes, M. Khayat-Khoei *et al.*, “Revealing the cerebello-ponto-hypothalamic pathway in the human brain,” *Neuroscience Letters*, vol. 677, pp. 1–5, 2018.

UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN – FACULTAD DE INGENIERÍA

RESUMEN DE MEMORIA DE TÍTULO

Departamento	: Departamento de Ingeniería Eléctrica
Carrera	: Ingeniería Civil Biomédica
Nombre del memorista	: Daniela Analy Carrasco Guerrero
Título de la memoria	: Atlas de conexiones del cerebelo a partir de regiones de interés sobre base de datos HCP
Fecha de la presentación oral	: 29 Agosto 2024
Profesor(es) Guía	: Pamela Guevara A, Cecilia Hernández R, Patricio Riquelme C.
Profesor(es) Revisor(es)	: Dr. Jaime Pinto V
Concepto	:
Calificación	:

Resumen

El cerebelo es una estructura que, junto al cerebro y el tronco espinal, forma parte del encéfalo y que se ha estudiado para descubrir su participación en funciones cognitivas, autónomas y motoras, también en la comunicación con nuevas estructuras. En sus comienzos, se utilizaban encéfalos post-mortem a través de técnicas de disección con el propósito de descubrir nuevas vías de conexión o conocer el recorrido de sus fibras.

Por otro lado, el avance en el procesamiento de imágenes ha permitido estudiar el cerebelo a través de distintas técnicas aplicadas a imágenes de resonancia magnética por difusión. Entre estas, la tractografía nos permite observar el recorrido, dirección y orientación en 3D de las fibras cerebelares y analizar la conectividad del cerebelo con otras estructuras. Actualmente, con esta técnica se ha investigado las fibras de las vías de conexión del cerebelo con estructuras específicas, específicamente los pedúnculos cerebelosos, los cuales son la principal vía de conexión del cerebelo. Sin embargo, este procesamiento es realizado cada vez que se necesite estudiar los tractos del cerebelo, ya que no existe un atlas de fibras que permita segmentar sus fascículos rápidamente.

En esta investigación se propone crear un atlas de fibras de las conexiones del cerebelo a través de la segmentación de estructuras seleccionadas como regiones de interés utilizando los datos de 10 sujetos de la base de datos S1200 de HCP.

Se logró la segmentación automática y manual de las estructuras seleccionadas como región de interés (ROIs) utilizando el software DSI Studio, el cual incluye distintos atlas con la gran mayoría de las estructuras ya segmentadas, mientras que las faltantes se segmentaron manualmente en el mismo software. Luego, se calcularon los tractos de cada vía de conexión definida a través de tractografía determinista utilizando las ROIs segmentadas y finalmente se fusionaron los fascículos de cada sujeto por vía de conexión para generar el atlas de fibras del cerebelo.

Como resultado se obtuvieron 24 fascículos de las vías de conexión del cerebelo y al realizar un análisis visual de cada tracto es posible validar que estos cumplen con la anatomía estudiada en la literatura. Por otro lado, hubo tractos que mostraron una alta variabilidad inter sujeto. Sin embargo, no es posible determinar la causa, ya que es posible que la variabilidad en el recorrido de las fibras se deba a una baja representatividad en la muestra, por lo que, para proyectos futuros, se sugiere ampliar la muestra de sujetos, para que este no sea un factor determinante.