



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA

BIBLIOTECA PARA EL ANÁLISIS DE LA CONECTIVIDAD CEREBRAL Y SU APLICACIÓN EN BASE DE DATOS DE PACIENTES CON TINNITUS

Por: Lázara Liset González Rodríguez

Tesis presentada a la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Concepción
para optar al grado académico de Doctor en Ciencias de la Ingeniería con
Mención en Ingeniería Eléctrica

Julio 2024

Concepción, Chile

Profesora Guía: Pamela Guevara
Profesora Co-Guía: Cecilia Hernández

© 2024, Lázara Liset González Rodríguez

Ninguna parte de esta tesis puede reproducirse o transmitirse bajo ninguna forma o por ningún medio o procedimiento, sin permiso por escrito del autor.

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

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que, por una u otra circunstancia, me han ayudado a ser la persona que soy y a lograr este importante objetivo. Gracias por su apoyo, inspiración y compañía a lo largo de este camino.

Resumen

La Resonancia Magnética por difusión (dMRI) es una poderosa herramienta, ampliamente empleada para el estudio de la conectividad cerebral estructural tanto en la salud como en la enfermedad. A partir de las dMRI se pueden obtener datos de tractografía cerebral, que contienen fibras cerebrales en 3D representando los tractos de la materia blanca (WM) del cerebro.

Utilizando las dMRI como datos de entrada, tenemos los siguientes dos planteamientos a resolver. Primero, sabemos que el análisis de los datos de tractografía es una tarea compleja debido a la geometría de las fibras, el formato de los archivos y el gran tamaño de los conjuntos de datos. A pesar de la existencia de algoritmos para su análisis, la manipulación de estos datos sigue siendo un desafío significativo. Segundo, la enfermedad de tinnitus es la percepción de sonido en ausencia de una fuente externa. Hasta la fecha, según nuestro conocimiento, no se ha descrito completamente cómo los procesos neuronales del cerebro y el sistema auditivo causan esta condición. Creemos que, utilizando las dMRI y herramientas para el análisis de tractografía cerebral, podemos contribuir a una mejor descripción de las alteraciones de la WM cerebral en la enfermedad del tinnitus.

Con el propósito de responder los dos planteamientos anteriores creamos una biblioteca de Python para el análisis de datos de tractografía cerebral. Esta recopila y estructura métodos avanzados de análisis de tractografía cerebral como segmentación, clustering, visualización de fibras cerebrales y además, se integran herramientas para la manipulación de los datos como lectura, escritura, extracción y filtrado de medidas de fibras cerebrales. La principal contribución de nuestra biblioteca es que es de código abierto y compatible con los sistemas operativos Windows y Ubuntu. Además, está disponible en GitHub y cuenta con una extensa documentación que incluye datos y scripts de prueba, facilitando su uso y adopción.

Para resolver la segunda incógnita aplicamos la biblioteca para el estudio de la conectividad cerebral en pacientes con tinnitus, centrándonos en 36 fascículos de fibras de la WM profunda y 83 de la WM superficial. Analizamos una cohorte chilena de edad avanzada con y sin tinnitus ($n=56$ y $n=40$, respectivamente), extrayendo medidas derivadas de las imágenes de tensor de difusión (DTI) como la difusividad axial (AD), la difusividad media (MD), la difusividad radial (RD) y la

anisotropía fraccional (FA). El modelo de clasificación Extreme Gradient Boosting (XGB) logró un AUC de 0.93, empleando como características las medidas de la AD en los fascículos de interés. Entre los fascículos más importantes de la WM profunda se encuentran el fascículo arqueado anterior y el longitudinal inferior en el hemisferio derecho, y la radiación talámica motora superior en el hemisferio izquierdo. Por otro lado, los fascículos más significativos de la WM superficial conectaron principalmente regiones del hemisferio izquierdo, como el parietal superior, cuneus, lingual, temporal superior, frontal medio caudal, precentral, fusiforme, postcentral, supramarginal, frontal medio rostral y frontal superior.

Los pacientes con tinnitus mostraron disminuciones en la AD, la MD y la RD, y se registró un aumento de la FA, lo que sugiere una reorganización microestructural de las fibras. Estos cambios pueden reflejar plasticidad adaptativa o maladaptativa en respuesta al daño auditivo. El aumento de la FA podría indicar una respuesta compensatoria, donde las fibras intactas restantes se organizan mejor para mantener la eficiencia del procesamiento auditivo. La reducción en la AD podría reflejar daño axonal, reducción del calibre axonal o una orientación menos coherente de los axones. Mientras tanto, la disminución de la MD y la RD podría indicar un aumento de la integridad de la mielina. Estas alteraciones pueden interrumpir la transmisión de información auditiva y contribuir a la persistencia del tinnitus.

Este trabajo contribuye significativamente a la investigación en curso sobre el tinnitus, ofreciendo valiosas ideas para el desarrollo de herramientas de diagnóstico más precisas. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que investiga las alteraciones de los fascículos de la WM superficial en pacientes con tinnitus. Además, la metodología de análisis aplicada a la base de datos de pacientes con tinnitus puede ser extendida a otras bases de datos, tanto de pacientes sanos como enfermos.

Keywords – dMRI, Medidas derivadas del DTI, Tractografía, Clustering de fibras, Segmentación de fibras, Biblioteca, Python, Fascículos de fibras cerebrales, Tinnitus.

Abstract

Diffusion Magnetic Resonance Imaging (dMRI) is a powerful tool widely used for studying structural brain connectivity in both health and disease. From dMRI, brain tractography data can be obtained, which contains 3D brain fibers representing the white matter (WM) tracts of the brain.

Using dMRI as input data, we have the following two issues to address. First, we know that analyzing tractography data is a complex task due to the geometry of the fibers, the file formats, and the large size of the datasets. Despite the existence of algorithms for their analysis, manipulating these data remains a significant challenge. Second, tinnitus is the perception of sound in the absence of an external source. To date, to the best of our knowledge, it has not been fully described how neuronal processes in the brain and the auditory system cause this condition. We believe that by using dMRI and tools for brain tractography analysis, we can contribute to a better description of the alterations in brain WM in tinnitus disease.

To address the two previous propositions, we created a Python library for the analysis of brain tractography data. This library collects and structures advanced tractography analysis methods such as segmentation, clustering, visualization of brain fibers, and integrates tools for data manipulation such as reading, writing, extracting, and filtering fiber measurements. The library is open source and is compatible with Windows and Ubuntu operating systems. It is available on GitHub and comes with extensive documentation, including data and test scripts.

Addressing the second question, we applied the library to study brain connectivity in patients with tinnitus, focusing on 36 deep white matter (WM) fiber bundles and 83 superficial WM fiber bundles. We analyzed an elderly Chilean cohort with and without tinnitus ($n=56$ and $n=40$, respectively), extracting measures derived from diffusion tensor imaging (DTI) such as axial diffusivity (AD), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD), and fractional anisotropy (FA). The Extreme Gradient Boosting (XGB) model achieved an AUC of 0.93, using AD measurements in the bundles of interest as a feature. Among the most important deep WM bundles were the anterior arcuate fasciculus and the inferior longitudinal fasciculus in the right hemisphere, and the superior motor thalamic radiation in the left hemisphere. On the other hand, the most significant superficial WM

bundles primarily connected regions in the left hemisphere, such as the superior parietal, cuneus, lingual, superior temporal, caudal middle frontal, precentral, fusiform, postcentral, supramarginal, rostral middle frontal, and superior frontal areas.

Patients with tinnitus showed decreases in AD, MD, and RD, and an increase in FA, suggesting microstructural reorganization of the fibers. These changes may reflect adaptive or maladaptive plasticity in response to auditory damage. The increase in FA could indicate a compensatory response, where the remaining intact fibers are better organized to maintain the efficiency of auditory processing. The reduction in AD could reflect axonal damage, reduced axonal caliber, or less coherent orientation of axons. Meanwhile, the decrease in MD and RD could indicate increased myelin integrity. These alterations may disrupt the transmission of auditory information and contribute to the persistence of tinnitus.

This work contributes significantly to the ongoing research on tinnitus, offering valuable insights for the development of more accurate diagnostic tools. To our knowledge, this is the first study to investigate alterations in superficial WM tracts in tinnitus patients. Additionally, the analysis methodology applied to the tinnitus patient database can be extended to other databases of both healthy and diseased patients.

Keywords – dMRI, DTI-derived measures, Tractography, Python, White matter segmentation, Fiber clustering, Library, Python, Brain fiber bundles, Tinnitus.

Índice general

AGRADECIMIENTOS	I
Resumen	II
Abstract	IV
1. Introducción	1
1.1. Introducción General	1
1.2. Hipótesis	7
1.3. Objetivos	7
1.3.1. Objetivo General	7
1.3.1.1. Objetivos Específicos (OE)	7
2. Marco Teórico y Metodología	9
2.1. Conceptos Teóricos	9
2.1.1. Imágenes de Resonancia Magnética por difusión	9
2.1.2. Medidas del DTI	10
2.1.3. Fascículos de fibras cerebrales	11
2.2. Modelos de Clasificación	12
2.2.1. Decision Tree	13
2.2.2. XGB	13
2.2.3. Random Forest	13
2.2.4. GNB	14
2.2.5. K-Neighbors	14
2.3. Enfoque Metodológico	15
3. Diseño e implementación de Biblioteca para el análisis de datos tractografía	16
3.1. Antecedentes teóricos de Software para el análisis de las dMRI	16
3.2. Bases de datos	18
3.2.1. Base de datos OpenNeuro	18
3.2.2. Base de datos HCP	18
3.3. Diseño e implementación de la Biblioteca	18
3.3.1. Módulo de Segmentation	20
3.3.2. Módulo de Clustering	22

3.3.2.1.	HClust	22
3.3.2.2.	FFClust	23
3.3.3.	Módulo Utils	25
3.3.3.1.	Sub-módulo Deform	27
3.3.3.2.	Sub-módulo Sampling	27
3.3.3.3.	Sub-módulo Intersection	28
3.3.3.4.	Sub-módulo PostProcessing	28
3.3.4.	Módulo de Visualization	28
3.3.5.	Documentación	30
3.4.	Resultados	30
3.5.	Discusión	38
4.	Análisis de conectividad cerebral en pacientes con Tinnitus	41
4.1.	Revisión de la literatura sobre Tinnitus	41
4.2.	Base de datos	42
4.3.	Análisis realizado para el estudio de conectividad cerebral en pacientes con Tinnitus	43
4.3.1.	Procesamiento de las dMRI	45
4.3.2.	Extracción de los Fascículos de Fibras de Interés y Métricas de las DTI	45
4.3.3.	Predictores	46
4.3.4.	Variable objetivo	46
4.3.5.	Selección de características	47
4.3.5.1.	Selección de Características Estadísticas (SFS)	47
4.3.5.2.	Selección de Características de Clasificación (CFS)	47
4.3.5.3.	Selección de Características Fusionadas (MFS)	48
4.3.6.	Modelos de clasificación	48
4.4.	Resultados	49
4.4.1.	Difusividad axial y media como indicadores claves del tinnitus	50
4.4.2.	Fusión de los FOI de la SWM y de la DWM	51
4.4.3.	La difusividad disminuye con la presencia de Tinnitus	53
4.5.	Discusión	57
5.	Conclusión	61
5.0.1.	Limitaciones	63
5.0.2.	Trabajo Futuro	64
6.	Publicaciones	66
6.1.	Publicado	66
6.2.	Enviado	66
	Referencias	68
	Apéndices	79
	A. Tablas y Figuras	79

A1. Diseño e implementación de la Biblioteca Phybers	79
A2. Análisis de conectividad cerebral en pacientes con Tinnitus	86

Índice de cuadros

3.3.1. Parámetros de entrada y salida del algoritmo FiberSeg.	22
3.3.2. Parámetros de entrada y salida de los algoritmos HClust y FFClust.	25
3.3.3. Parámetros de entrada y salida de los algoritmos Deform, Sampling, Intersection y PostProcessing.	27
3.4.1. Características principales de hardware y software de los computadores donde se ejecutó la biblioteca Phybers.	32
4.2.1. Características clínicas de los pacientes analizados de la base de datos cohorte ANDES.	42
A1.1. Resumen de los principales software utilizados para el estudio de las imágenes de resonancia magnética por difusión.	80
A1.2. Resumen de los principales software utilizados para el estudio de las dMRI.	81
A2.1. Resumen de los estudios previos sobre Tinnitus que utilizaron medidas derivadas de las imágenes de tensor de difusión.	86
A2.2. Resumen de los estudios previos sobre Tinnitus que utilizaron medidas derivadas de las imágenes de tensor de difusión.	87
A2.3. Nombres de los fascículos de fibras de interés del atlas de fibras de materia blanca profunda.	88
A2.4. Nombres de los fascículos de fibras de interés del atlas de fibras de materia blanca superficial.	88
A2.5. Prueba t-estadística para los fascículos de fibras de interés de la materia blanca profunda para las medidas derivadas del modelo de tensor de difusión.	89
A2.6. Prueba t-estadística para los fascículos de fibras de interés de la materia blanca superficial.	90
A2.7. Prueba t-estadística para los fascículos de fibras de interés de la materia blanca superficial	91
A2.8. Resumen de los clasificadores que presentan el mejor valor de exactitud con el atlas de fascículos de fibras de materia blanca profunda.	91
A2.9. Resumen de los clasificadores que presentan el mejor valor de exactitud con el atlas de fascículos de fibras de materia blanca superficial.	92

Índice de figuras

2.1.1.Representación del modelo del tensor de difusión y de la difusión isotrópica y anisotrópica.	11
2.1.2.Representación simplificada de fascículos de fibras cerebrales de asociación de materia blanca superficial y profunda.	12
3.3.1.Estructura jerárquica de Phybers.	20
3.3.2.Esquema del módulo de Segmentation.	22
3.3.3.Esquema del módulo de Clustering.	24
3.3.4.Diagrama del módulo de Utils.	26
3.3.5.Principales componentes e interacciones del módulo Visualization.	29
3.4.1.Resultados de la segmentación de fibras cerebrales utilizando el atlas de fibras de materia blanca profunda.	33
3.4.2.Resultados de la segmentación de fibras cerebrales utilizando el atlas de fibras de materia blanca superficial.	34
3.4.3.Resultados del algoritmo HClust.	35
3.4.4.Resultados obtenidos con el algoritmo FFClust.	36
3.4.5.Transformación de fibras cerebrales al espacio MNI utilizando el sub-módulo Deform.	36
3.4.6.Segmentación interactiva de fibras basada en ROI-3D utilizando el Módulo de Visualization.	37
4.3.1.Resumen del flujo de trabajo realizado en el análisis de conectividad cerebral en la base de datos de pacientes con tinnitus.	44
4.4.1.Mejores resultados de clasificación para las cuatro métricas derivadas del DTI (AD, MD, RD y FA).	51
4.4.2.Fascículos de fibras de interés más importantes para la difusividad axial, difusividad, difusividad radial y anisotropía fraccional.	54
4.4.3.Dirección de cambio de la difusividad axial y la difusividad media para los fascículo de fibras de interés más importantes.	55
4.4.4.Dirección de cambio de la difusividad radial y de la anisotropía fraccional para los fascículos de fibras de interés más importantes.	56
A1.1.Esquema del algoritmo FiberSeg.	82
A1.2.Esquema del algoritmo HClust.	83
A1.3.Representación esquemática del algoritmo <i>FFClust</i>	84
A1.4.Fragmento de la página web de Phybers.	85

Capítulo 1

Introducción

1.1. Introducción General

La conectividad estructural del cerebro humano se puede estudiar utilizando las imágenes de Resonancia Magnética por difusión (dMRI) (Le Bihan et al., 2001). Esta es una técnica no invasiva que proporciona información a escala macroscópica de la microestructura de la materia blanca (WM) cerebral mediante la medición del movimiento de las moléculas de agua en el tejido cerebral. Utilizando un modelo de reconstrucción local de difusión (Basser et al., 1994; Fick et al., 2019) y algoritmos de tractografía en datos de dMRI (Tournier et al., 2012; Malcolm et al., 2010; Wasserthal et al., 2019), es posible calcular la trayectoria 3D de los principales tractos de WM como un conjunto de polilíneas 3D. Estos conjuntos de trayectorias (streamlines), también son conocidos como fibras, aunque no representan axones individuales.

A través de los años, las herramientas para analizar conjuntos de datos de tractografía han evolucionado junto con las mejoras en el equipo de resonancia magnética (RM) y la reconstrucción de las imágenes, así como los algoritmos de tractografía. Hoy en día, los datos de tractografía cerebral son bastante complejos, conteniendo fascículos de fibras de WM profunda y superficial, así como ruido y configuraciones geométricas intrincadas. Además, estos conjuntos de datos pueden contener varios millones de fibras para tractografía probabilística, lo que genera requisitos computacionales adicionales, especialmente al realizar análisis multi-sujeto. Es por esto que existen numerosos algoritmos de análisis de datos de

tractografía que buscan agrupar las fibras (Siless et al., 2018; Vázquez et al., 2020; Chen et al., 2023), identificar patrones (Guevara et al., 2012; Kumar and Desrosiers, 2016; Román et al., 2017), segmentar (Wasserthal et al., 2018; Garyfallidis et al., 2018; Zhang et al., 2020a), filtrar (Garyfallidis et al., 2014; Mendoza et al., 2021), visualizar (Tournier et al., 2019; Franke et al., 2021) y calcular medidas sobre estos datos (Yeh et al., 2013; Garyfallidis et al., 2014). Debido a la complejidad de los datos de tractografía, los algoritmos suelen ser difíciles de usar y requieren un profundo entendimiento de los formatos de archivo, parámetros de entrada y resultados. Por lo tanto, para simplificar y promover su uso, varios grupos han creado y distribuido paquetes de software para el procesamiento de imágenes de dMRI (Shattuck and Leahy, 2002; Cook et al., 2006; Wang et al., 2007; Leemans et al., 2009; Jenkinson et al., 2012; Tournier et al., 2019; Fischl, 2012; Yeh et al., 2013; Garyfallidis et al., 2014; Xie et al., 2016; Zhang et al., 2020b). Tales herramientas incluyen algoritmos para diferentes etapas del procesamiento de dMRI, desde la corrección de distorsiones de las imágenes hasta el análisis de los datos de tractografía. El objetivo final es tener métodos para el procesamiento de datos de tractografía, para una mejor descripción de las fibras de la WM basada en datos de alta calidad (Román et al., 2022; Zhang et al., 2018; Radwan et al., 2022) y el estudio de la microestructura de la WM en sujetos sanos (Zekelman et al., 2022; Lebel et al., 2019; Li et al., 2020; Schilling et al., 2021) y cerebros patológicos (Buyukturkoglu et al., 2022; Jaroszynski et al., 2021; Svobodová et al., 2024).

Existen menos paquetes de software dedicados al análisis de datos de tractografía, como el agrupamiento y segmentación de fibras, así como el filtrado de agrupaciones de fibras. Por lo tanto, se propone desarrollar un conjunto de herramientas para el análisis de datos de tractografía cerebral. El paquete combina varias herramientas para el análisis de tractografía que están disponibles en la literatura, desarrolladas por nuestro grupo. Estas incluyen el algoritmo optimizado de segmentación de fibras utilizando un atlas de fascículos de fibras cerebrales (Guevara et al., 2012; Labra et al., 2017; Vázquez et al., 2019), el agrupamiento jerárquico de fibras (Román et al., 2017, 2022) y Fast fiber clustering (FFClust), un algoritmo de clustering de fibras basado en K-Means (Vázquez et al., 2020). Estas herramientas son difíciles de aplicar para los usuarios externos debido a la falta de un código unificado, la multiplicidad de lenguajes de programación, la

pluralidad de dependencias de bibliotecas y la falta de código/datos de ejemplo y documentación. Para superar estos problemas, desarrollamos una biblioteca de código abierto, llamada Phybers, que integra todos estos algoritmos, junto con otras herramientas de análisis y visualización de conjuntos de fibras cerebrales.

Además, la biblioteca desarrollada permitirá estudiar las alteraciones de los tractos de la WM cerebral en una base de datos nacional de pacientes con y sin tinnitus.

El tinnitus subjetivo se describe como la presencia de un sonido fantasma en ausencia de cualquier fuente de sonido identificable (Elgoyhen et al., 2015). Este tipo, en contraposición al tinnitus objetivo, es más común y afecta a 16 millones de personas anualmente en los Estados Unidos (Shargorodsky et al., 2010).

La prevalencia del tinnitus en la población puede alcanzar hasta un 10-15 % (Bhatt et al., 2016), y tiende a aumentar con la edad, a menudo co-ocurriendo con deterioro auditivo y trastornos cognitivos. Stohler et al. 2019 mostraron que la incidencia más alta de tinnitus se encontraba en personas mayores de 60 a 69 años en el Reino Unido, mientras que en los Estados Unidos Shargorodsky et al. 2010 indicaron la misma predominancia de adultos mayores con tinnitus nueve años antes.

El tinnitus es un síntoma debilitante que afecta la salud mental, tiene diversas repercusiones clínicas bien documentadas, como trastornos del sueño, dificultades cognitivas, ansiedad y depresión (Langguth et al., 2011; Bhatt et al., 2017). Además, se ha observado que el tinnitus afecta negativamente la calidad de vida, especialmente en personas mayores. La presencia prolongada de tinnitus se ha relacionado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve, lo que incrementa la probabilidad de desarrollar demencia (Neff et al., 2021; Malesci et al., 2021; Oosterloo et al., 2021; Lee, Sang-Yeon and Lee, Jun Young and Han, Sang-Yoon and Seo, Yuju and Shim, Ye Ji and Kim, Young Ho, 2020).

A pesar de ser una condición común, los mecanismos neuronales involucrados en el tinnitus aún no se comprenden completamente y no se ha encontrado una cura confiable (Langguth et al., 2019). Aunque convencionalmente se considera un problema vinculado al oído interno, una creciente cantidad de evidencia de estudios en animales y humanos subraya el papel de la neuroplasticidad cerebral en la elucidación de la fisiopatología del tinnitus (Eggermont, 2024)

El tinnitus afecta la salud cognitiva y neuropsiquiátrica mediante complejas

alteraciones en las vías de procesamiento auditivo, incluyendo interrupciones en redes inhibitorias y cambios en sistemas cerebrales (Knipper et al., 2020; Henton and Tzounopoulos, 2021). Estos cambios favorecen la percepción de sonidos fantasmales sin estímulos auditivos externos, reflejando una plasticidad neural mal-adaptativa. Esta condición, vista como un problema cerebral más que auditivo, requiere abordar las alteraciones neurales subyacentes. Comprender estos sustratos neurales puede guiar hacia terapias más efectivas que aborden los impactos cognitivos y neuropsiquiátricos del tinnitus.

Las imágenes de dMRI han sido ampliamente utilizadas para detectar cambios en regiones de la WM asociadas con el tinnitus (Seydell-Greenwald et al., 2014; Benson et al., 2014; Gunbey et al., 2017; Alhazmi, 2020; Jaroszynski et al., 2021; Khan et al., 2021; Eltabbakh and Nada, 2023; Rosemann and Rauschecker, 2023; Svobodová et al., 2024). Existen distintos enfoques utilizados para reconstruir los modelos de difusión local. Sin embargo, el modelo DTI es el más reportado en los estudios sobre tinnitus (Seydell-Greenwald et al., 2014; Benson et al., 2014; Gunbey et al., 2017; Alhazmi, 2020; Jaroszynski et al., 2021; Khan et al., 2021).

El modelo del DTI tiene índices conocidos como FA (anisotropía fraccional), MD (difusividad media), AD (difusividad axial) y RD (difusividad radial). La FA se utiliza para medir la integridad de la materia blanca cerebral. La MD cuantifica la magnitud general de la difusión del agua, con valores más altos indicando una mayor difusión. La AD se relaciona con las características axonales intrínsecas o cambios extraxonales (Lin et al., 2008). Por último, la RD se asocia con cambios en la mielinización (Lin et al., 2008). Las métricas más comunes en estudios de tinnitus son la FA y MD.

Por otra parte, las fibras cerebrales suelen dividirse en fascículos de materia blanca profunda y superficial. Los fascículos de fibras de materia blanca profunda se encuentra bien descritos en la literatura y se caracterizan por ser fibras de mayor longitud, más estables y menos variables entre sujetos. En cambio, los fascículos de fibras superficiales han sido menos estudiados debido a que varían mucho entre sujetos y suelen ser un poco ruidosos (Guevara et al., 2020).

La mayoría de los estudios que investigan el tinnitus mediante DTI se han centrado en las diferencias anatómicas entre los pacientes con tinnitus y un grupo de control. En ambos grupos pueden existir pacientes con alguna comorbilidad asociada como

la pérdida auditiva. Estos estudios han incluido participantes con edades promedio entre 42.5 y 58 años, respectivamente, con una considerable desviación estándar que abarca rangos de edades desde 19 hasta 87 años (Seydell-Greenwald et al., 2014; Benson et al., 2014; Gunbey et al., 2017; Alhazmi, 2020; Jaroszynski et al., 2021; Khan et al., 2021; Eltabbakh and Nada, 2023; Rosemann and Rauschecker, 2023; Svobodová et al., 2024).

La FA ha sido la métrica más reportada para comparar regiones cerebrales o fascículos entre pacientes y controles, seguido de la MD, y en menor medida, el resto de las métricas. Estas métricas han sido comparadas principalmente a través regiones de interés (ROIs), utilizando análisis basado en la morfometría del vóxel (VBM, Ashburner and Friston; Good et al. 2000; 2001), análisis basado en voxel-wise (VWA, Smith et al. 2006), análisis basado en fíxel (FBA, Raffelt et al. 2017) o enfoque basado en tractografía (Jaroszynski et al., 2021).

Las regiones cerebrales comúnmente estudiadas son aquellas asociadas con componentes auditivos, de atención y emocionales. Las ROIs de la vía auditiva central, especialmente las vías desde el Lateral Lemniscus (LL), los colículos inferiores (IC), el giro de Heschl, el planum temporale, el cuerpo geniculado medial (MGB) y la corteza auditiva (AC). También, se incluyen las ROIs de las conexiones entre el sistema auditivo y el sistema límbico (amígdala, hipocampo y parahipocampo), así como las ROIs de conexiones intracerebrales como el fascículo arqueado (AF) y de las conexiones intercerebrales como el cuerpo calloso (CC). En menor medida, existen estudios basados en fascículos de fibras de interés (FOI). El estudio más reciente que encontramos fue el de Jaroszynski et al. 2021, que exploró 27 fascículos de la materia blanca profunda relacionados con las regiones de las radiaciones acústicas.

Los métodos de análisis para realizar comparaciones se basan en enfoques estadísticos, como pruebas estadísticas, regresión y análisis de correlación. Sin embargo, hemos observado variabilidad en los resultados relacionados con el tinnitus. En Seydell-Greenwald et al. 2014, se observó un aumento en la FA en el grupo con tinnitus en los colículos inferiores (IC), y se encontró una correlación positiva entre la FA y la pérdida auditiva. En contraste, en Gunbey et al. 2017, se encontró una disminución en la FA en los IC, y también se identificó una correlación negativa entre la FA y la pérdida auditiva. En estudios más recientes, se observa un patrón similar, donde Jaroszynski et al. 2021 informan un aumento

en la FA en el grupo de tinnitus en el fascículo fronto-occipital inferior derecho (IFO), mientras que [Khan et al. 2021](#) encontraron que la FA disminuye en el mismo fascículo. Esto demuestra que el tinnitus presenta una condición heterogénea en cuanto a sus características audiológicas, conductuales y psicológicas. Además, aún no se ha llegado a un consenso sobre las mejores herramientas para abordar el problema. Tampoco existe una caracterización integral del comportamiento de todas las métricas de DTI en relación con el tinnitus.

Típicamente, los estudios se han centrado en caracterizar los fascículos de fibras de la materia blanca profunda (DWM), pasando por alto los fascículos de fibras de materia blanca superficial (SWM). Además, la mayoría de los estudios se han limitado a comparar muchas métricas de DTI en pacientes y controles, sin explorar el uso de herramientas más avanzadas basadas en métodos de selección o combinación de características. Algunos hallazgos indican que la combinación de características puede ofrecer una mayor capacidad predictiva para la variable objetivo. Además, no hemos encontrado ningún estudio que intente realizar una clasificación entre pacientes y controles.

La implementación de la biblioteca en conjunto con herramientas de estimación y clasificación serán utilizadas para realizar un análisis de la conectividad de fascículos de materia blanca cerebral en una base de datos de pacientes con tinnitus. Por lo tanto, el objetivo general de esta propuesta de investigación es, desarrollar una herramienta para la caracterización de la conectividad estructural del cerebro aplicada a datos de tractografía cerebral empleando algoritmos de análisis de fibras cerebrales. Además, se propone aplicar la herramienta para identificar alteraciones en los fascículos de fibras cerebrales en pacientes con tinnitus, usando métodos estadísticos y de clasificación, con el propósito de identificar posibles biomarcadores cerebrales asociados con el tinnitus.

La principal contribución de este trabajo será el desarrollo de Phybers, una biblioteca diseñada para el análisis de tractografía cerebral y que tendrá como propósito ser de código abierto. Phybers integrará múltiples algoritmos avanzados de segmentación, agrupamiento y visualización de fibras cerebrales en un solo paquete, simplificando su uso mediante la unificación del código y la reducción de dependencias. Además, garantizará compatibilidad con sistemas operativos Windows y Ubuntu, y proporcionará ejemplos y documentación detallada. Esta herramienta no solo facilitará el acceso a complejos métodos de análisis de datos

de tractografía, sino que también permitirá estudiar las alteraciones en los tractos de la WM cerebral en una base de datos de pacientes con tinnitus. Al aplicar Phybers, se espera identificar posibles biomarcadores cerebrales asociados con el tinnitus, avanzando en la comprensión de los mecanismos neuronales subyacentes de esta condición. Otra contribución de este trabajo es que el pipeline de trabajo aplicado para estudiar la conectividad cerebral de pacientes con tinnitus puede extenderse para estudiar otras bases de datos, tanto de pacientes sanos como enfermos.

1.2. Hipótesis

Mediante el uso de algoritmos para el procesamiento de datos de tractografía cerebral, análisis estadísticos y de clasificación en una base de datos de pacientes con tinnitus, se espera encontrar alteraciones de los fascículos de materia blanca profunda ya descritas en la literatura y alteraciones en algunos fascículos cortos de asociación no descritas previamente.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Desarrollar una herramienta para la caracterización de la conectividad estructural del cerebro aplicada a datos de tractografía cerebral empleando algoritmos de análisis de fibras cerebrales. Aplicar la herramienta para identificar alteraciones en los fascículos de fibras cerebrales en pacientes con tinnitus, usando métodos estadísticos y de clasificación, con el propósito de identificar posibles biomarcadores cerebrales asociados con el tinnitus.

1.3.1.1. Objetivos Específicos (OE)

1. Desarrollar una biblioteca de libre acceso en Python para el procesamiento de datos de tractografía cerebral con el objetivo de caracterizar la conectividad estructural del cerebro, con documentación y ejemplos apropiados para su uso por la comunidad científica.
2. Preprocesar una base de datos de pacientes con tinnitus y controles, y

aplicar la biblioteca desarrollada para calcular medidas derivadas del tensor de difusión para diferentes fascículos de fibras cerebrales a partir de atlas de fascículos de fibras de la materia blanca profunda y superficial.

3. Realizar análisis estadísticos y de clasificación para detectar alteraciones en la conectividad cerebral estructural en pacientes con tinnitus, con el objetivo de identificar potenciales biomarcadores asociados a esta patología, y discutir su relevancia para la comprensión de la condición y su diagnóstico.

Capítulo 2

Marco Teórico y Metodología

2.1. Conceptos Teóricos

2.1.1. Imágenes de Resonancia Magnética por difusión

La Resonancia Magnética por difusión (dMRI) es una técnica no invasiva e in vivo que provee información a escala microscópica de la materia blanca (WM) cerebral mediante la medición del movimiento de las moléculas de agua en el tejido cerebral (Le Bihan and Breton, 1985). Empleando un modelo local de reconstrucción de la difusión y algoritmos de tractografía, se obtienen curvas 3D, que representan los principales fascículos de fibras de la WM denominadas fibras cerebrales o streamlines.

Existen distintos enfoques utilizados para reconstruir los modelos de difusión local. Los enfoques simples, como el modelo de imágenes de tensor de difusión (DTI, Basser et al. 1994), consideran una dirección única por vóxel. Por otro lado, modelos más sofisticados que consideran múltiples direcciones por vóxel, como el modelo de deconvolución esférica restringida (CSD, Tournier et al. 2012), también son empleados. El modelo DTI es el más reportado en los estudios sobre tinnitus (Seydell-Greenwald et al., 2014; Benson et al., 2014; Gunbey et al., 2017; Alhazmi, 2020; Jaroszynski et al., 2021; Khan et al., 2021), mientras que el modelo CSD ha sido utilizado en menor medida (Rosemann and Rauschecker, 2023; Svobodová et al., 2024).

2.1.2. Medidas del DTI

A lo largo de los años, el DTI ha sido empleado como marcador biológico de la integridad de la WM, destacando por su sensibilidad para caracterizar tanto la microestructura del tejido normal como la anormal. Esta técnica resulta útil para comparaciones inter-sujetos debido a que proporciona un valor escalar, el cual es independiente de la orientación local de la fibra (Smith et al., 2014; Çetingül et al., 2014; Alexander, Andrew L. and Lee, Jee Eun and Lazar, Mariana and Field, Aaron S., 2007).

El DTI estima la difusión del agua a lo largo de tres ejes ortogonales (vectores propios) de un elipsoide, identificando los ejes principal (mayor), intermedio y menor, observar Figura 2.1.1. A partir de estos valores, se calculan los parámetros del tensor, que son conocidos como medidas, métricas o índices del DTI. Entre estos se encuentran la FA (anisotropía fraccional), la MD (difusividad media), la AD (difusividad axial) y la RD (difusividad radial). Las métricas más empleadas en estudios sobre tinnitus son la FA y la MD. La FA indica la anisotropía del tensor y varía de 0 a 1, donde 0 denota una difusión isotrópica perfecta y 1 una difusión anisotrópica máxima, utilizándose así para evaluar la integridad de la materia blanca cerebral. La MD mide la magnitud general de la difusión del agua, con valores altos que indican una mayor difusión. La AD refleja la difusión a lo largo del eje principal del tensor y está relacionada con características axonales intrínsecas o cambios extraxonales (Lin et al., 2008). Por su parte, la RD mide la difusión perpendicular al eje principal y se asocia con alteraciones en la mielinización (Lin et al., 2008).

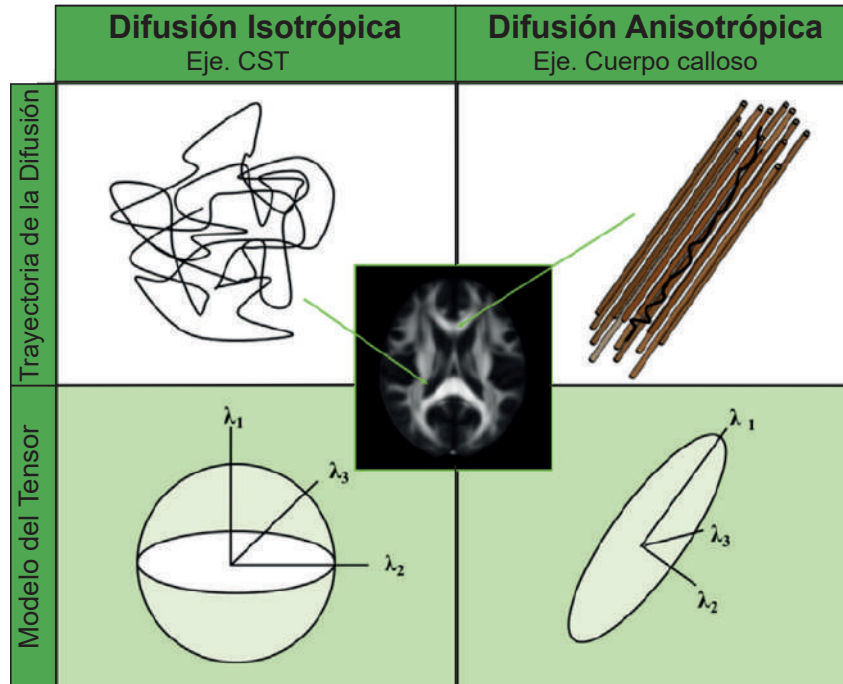


Figura 2.1.1: Representación del modelo del tensor de difusión y de la difusión isotrópica y anisotrópica. La trayectoria de difusión (fila superior) del agua es diferente en presencia o ausencia de barreras. El modelo tensorial describe la difusión del agua en cada vóxel (fila inferior). En el modelo, la difusión del agua se caracteriza por sus 3 vectores propios principales y sus valores propios asociados (λ_1 , λ_2 , λ_3). Los parámetros del DTI, como FA (anisotropía fraccional), MD (difusividad media), RD (difusividad radial) y AD (difusividad axial), pueden calcularse a partir de los valores propios del tensor. La anisotropía fraccional (FA) refleja la forma del tensor y tiene valores más altos con tensores más elipsoidales (es decir, con difusión anisotrópica, abajo a la derecha) y se calcula como $\sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$ donde λ es la difusividad media (MD). Esta es la magnitud de la difusión y se puede calcular promediando los valores propios del tensor $[(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3]$. La difusividad radial (RD) refleja la difusión perpendicular al eje largo del tensor y se puede calcular promediando los valores propios λ_2 y λ_3 es decir $[(\lambda_2 + \lambda_3) / 2]$. La AD refleja la difusión a lo largo del eje del tensor y es igual a λ_1 . Imagen de referencia tomada de (Wassenaar et al., 2019).

2.1.3. Fascículos de fibras cerebrales

Las fibras cerebrales se pueden agrupar en fascículos o conjuntos que interconectan regiones cerebrales de la materia gris. Estas fibras se dividen en fascículos de fibras de WM profunda o superficial, conocidas también como fascículos de fibras largas o cortas, respectivamente. Los fascículos de fibras largas de asociación,

presentes en la WM profunda, han sido más estudiadas y se caracterizan por su mayor longitud, estabilidad y menor variabilidad entre sujetos. Algunos ejemplos de este tipo de fibras son el fascículo longitudinal superior, el fascículo uncinado y el cíngulo. Véase la Figura 2.1.2. Por otro lado, los fascículos de fibras cortas de asociación conectan regiones cercanas en la corteza cerebral y han sido menos estudiadas debido a su alta variabilidad entre sujetos y a que suelen presentar mayor ruido (Guevara et al., 2020).

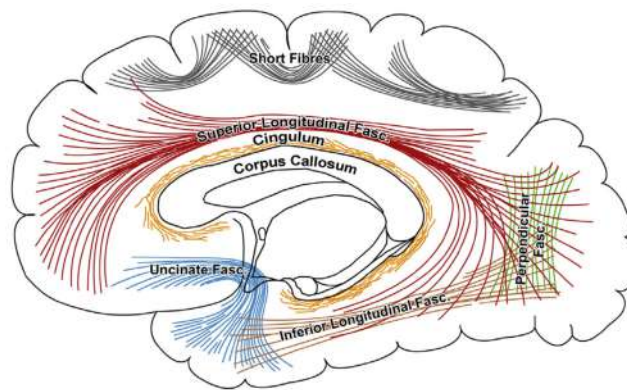


Figura 2.1.2: Representación simplificada de fascículos de fibras cerebrales de asociación de materia blanca superficial y profunda. Cercana a la corteza cerebral se visualizan las fibras cortas de asociación, y un poco más profundo en la materia blanca, se observan las fibras largas de asociación. Imagen de referencia tomada de Gupta 2017.

2.2. Modelos de Clasificación

En esta sección se describen los cinco modelos de clasificación utilizados para el análisis de los datos de pacientes con tinnitus: Decision Tree, Extreme Gradient Boosting (XGB), Random Forest, Gaussian Naive Bayes (GNB) y K-Neighbors. Cada uno de estos modelos tiene características y enfoques únicos para manejar diferentes tipos de datos y estructuras, lo que proporciona una comparación integral de sus rendimientos. Estos clasificadores han demostrado ser útiles en estudios neurocientíficos previos (Douglas et al., 2013; Sarica et al., 2017; Wehenkel et al., 2018; Lebedev et al., 2014; Torlay et al., 2017; Yi et al., 2023; Ontivero-Ortega et al., 2017; Vrooman et al., 2007).

2.2.1. Decision Tree

Decision Tree es un modelo de clasificación que construye una estructura jerárquica de decisiones basada en características (Quinlan, 1986; Rokach and Maimon, 2005). La construcción del modelo incluye la división de nodos en el árbol mediante la selección de la característica óptima y el valor de corte para maximizar la ganancia de información. Además, se aplican criterios de detención para prevenir el sobreajuste. Durante la predicción, los datos siguen un camino a través del árbol hasta llegar a una hoja, donde reciben una etiqueta de clase. También es posible calcular la importancia de las características, lo que ayuda a identificar las variables más influyentes en el proceso de predicción.

2.2.2. XGB

El modelo Extreme Gradient Boosting (XGB) se basa en la técnica de boosting para combinar múltiples modelos, típicamente árboles de decisión, en un modelo más robusto y preciso (Chen and Guestrin, 2016). La idea central detrás de XGB es construir iterativamente un conjunto de árboles de decisión débiles, con cada iteración enfocándose en corregir los errores de la iteración anterior. Este proceso iterativo de construcción y corrección de errores mejora la precisión del modelo con cada árbol añadido. Este modelo presenta características que lo distinguen: la capacidad de manejar eficientemente datos faltantes, la capacidad de gestionar grandes conjuntos de datos, la resistencia a diferentes distribuciones de datos y la capacidad de regularización para prevenir el sobreajuste. Además, proporciona funciones de importancia de características que ayudan a identificar las variables más influyentes en la predicción.

2.2.3. Random Forest

El modelo Random Forest es un método que combina múltiples modelos entrenados en diferentes conjuntos de datos con una selección aleatoria de características (Breiman, 2001; Liaw and Wiener, 2001). La aleatoriedad se introduce mediante el muestreo bootstrap y la selección aleatoria de características para cada árbol. Durante la etapa de predicción, los resultados de los árboles se combinan mediante votación para obtener una predicción final. Además, proporciona una forma de acceder a la importancia de las características, lo que facilita la identificación

de las variables más influyentes en la predicción. La precisión y estabilidad de Random Forest lo hacen una opción popular para la clasificación, y su capacidad para reducir el sobreajuste es práctica.

2.2.4. GNB

El modelo Gaussian Naive Bayes (GNB) es una técnica de clasificación basada en el Teorema de Bayes, que asume que las características son independientes entre sí (Ontivero-Ortega et al., 2017; Jahromi and Taheri, 2017). Emplea la distribución gaussiana para modelar la probabilidad de que un punto de datos pertenezca a una clase específica. Este modelo es particularmente efectivo en conjuntos de datos con características continuas y, a pesar de su simplicidad, puede desempeñarse sorprendentemente bien en diversas aplicaciones de clasificación. GNB es eficiente y rápido, lo que lo hace adecuado para conjuntos de datos grandes y de alta dimensionalidad. Aunque no captura relaciones complejas entre las características, su enfoque simplificado lo convierte en una opción valiosa para la clasificación en muchos escenarios.

2.2.5. K-Neighbors

El clasificador K-Neighbors se basa en la técnica de los vecinos más cercanos para realizar tareas de clasificación (Cover and Hart, 1967). La idea central detrás de K-Neighbors es asignar una etiqueta a un punto de datos en función de las etiquetas de los puntos de datos vecinos más cercanos. Este enfoque se caracteriza por su simplicidad y efectividad. En cada predicción, el clasificador busca los “k” puntos de datos más cercanos al punto que se está evaluando y asigna una etiqueta basada en la mayoría de las etiquetas de esos vecinos. K-Neighbors es conocido por su capacidad para manejar datos no lineales y adaptarse a diferentes distribuciones de datos. Además, es útil para tareas de clasificación en conjuntos de datos de diferentes tamaños. La selección adecuada del valor “k” puede influir en la precisión y robustez del modelo. Al igual que otros clasificadores, K-Neighbors ofrece la opción de analizar la importancia de las características, ayudando a identificar cuáles tienen una mayor influencia en el proceso de clasificación.

2.3. Enfoque Metodológico

El desarrollo de esta investigación se dividió en dos etapas distintas. En la primera etapa, nos enfocamos en los procesos necesarios de diseño e implementación de la biblioteca (OE. 1). En la segunda etapa, utilizamos esta biblioteca para analizar la conectividad estructural en una base de datos de pacientes con tinnitus (OE. 2 y OE. 3).

La primera etapa se detalla en el capítulo 3 “Diseño e implementación de Biblioteca para el análisis de datos tractografía”, mientras que la segunda etapa se explica en el capítulo 4 “Estudio de Conectividad Cerebral en pacientes con Tinnitus”. La organización de ambos capítulos sigue la misma estructura. Primero, se presenta la revisión bibliográfica, luego se describen las bases de datos utilizadas, se explica la metodología empleada para llevar a cabo los distintos análisis, se muestran los resultados y, por último, se presenta la discusión.

Capítulo 3

Diseño e implementación de Biblioteca para el análisis de datos tractografía

3.1. Antecedentes teóricos de Software para el análisis de las dMRI

Existe una amplia variedad de herramientas disponibles para el procesamiento de datos de dMRI. En este trabajo, realizamos una revisión bibliográfica de los principales software utilizados por la comunidad neurocientífica en el estudio de las dMRI. Entre ellos, se mencionan BrainSUITE (Shattuck and Leahy, 2002), Camino (Cook et al., 2006), Diffusion toolkit (Wang et al., 2007), ExploreDTI (Leemans et al., 2009), FSL (Smith et al., 2004; Woolrich et al., 2009; Jenkinson et al., 2012), MRtrix (Tournier et al., 2019), Freesurfer (Fischl, 2012), DSI Studio (Yeh et al., 2013), Dipy (Garyfallidis et al., 2014), DiffusionKit (Xie et al., 2016) y SlicerDMRI (Norton et al., 2017; Zhang et al., 2020b). Se estudiaron las características y funcionalidades principales de estas herramientas, como el lenguaje de programación, el sistema operativo, la licencia de distribución, los formatos de datos de dMRI y tractografía, la reconstrucción del modelo de difusión, el seguimiento de fibras, la agrupación, segmentación y visualización de fibras, así como el cálculo de medidas relacionadas con las fibras. En las Tablas A1.1 y A1.2 del Anexo se resumen los software y sus principales funcionalidades.

Encontramos que estos software utilizan varios lenguajes de programación, siendo los más comunes C++ y Python. Aunque la mayoría son multiplataforma, ofrecen un mejor soporte para el sistema operativo Linux, con menos compatibilidad para MacOS y Windows. La licencia de distribución más utilizada es de código abierto, seguida de paquetes no comerciales. Los formatos de datos dMRI más estandarizados son el NIfTI¹ y el DICOM², mientras que para la tractografía los más empleados son TRK³, TCK⁴ y VTK⁵. Todos los software permiten la reconstrucción del modelo de difusión, siendo el DTI el enfoque más común, aunque también se utilizan otros como Multi-tensor [Malcolm et al. 2010](#), DSI (diffusion spectrum imaging, [Wedeen et al. 2005](#)), CSD (constrained spherical deconvolution, [Tournier et al. 2019](#)), QBI (q-ball imaging, [Tuch 2004](#)), entre otros. Los métodos para el seguimiento de fibras incluyen tanto el seguimiento probabilístico como el determinístico. Sin embargo, pocos software incorporan algoritmos para clustering, segmentación y extracción de medidas de las fibras, como la cantidad de puntos, tamaño y longitud de los fascículos. Cada paquete incluye un algoritmo de visualización de imágenes de resonancia magnética y datos de tractografía cerebral, y en menor medida implementan la visualización del modelo de difusión y los mallados cerebrales.

En resumen, todos estos paquetes de herramientas ofrecen diversas funcionalidades. Algunos de ellos están más enfocados en el pre-procesamiento de las dMRI, la reconstrucción del modelo de difusión y de métodos de tractografía, mientras que otros incluyen herramientas para el análisis de los datos de tractografía cerebral. Además, es común que los usuarios utilicen múltiples software en su cadena de procesamiento, debiendo considerar los formatos de archivo, el sistema de coordenadas de referencia ([Tournier et al., 2019](#)), y el espacio 3D común cuando sea necesario. Aunque ninguna herramienta contiene todos los algoritmos existentes, algunas como Dipy, MRtrix y DSI Studio son bastante completas.

¹<https://nifti.nimh.nih.gov/nifti-1>

²<https://www.dicomstandard.org>

³<http://trackvis.org/docs/?subsect=fileformat>

⁴https://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/getting_started/image_data.html

⁵<https://dmri.slicer.org>

3.2. Bases de datos

Para realizar las pruebas de la biblioteca y desarrollar su sitio web, utilizamos dos bases de datos con diferentes resoluciones de imágenes. La base de datos de menor resolución es OpenNeuro⁶, y la de mayor resolución es el Proyecto del Conectoma Humano⁷ (HCP).

3.2.1. Base de datos OpenNeuro

OpenNeuro ha proporcionado una base de datos de imágenes cerebrales de acceso abierto. Las adquisiciones de las dMRI se realizaron en un escáner de resonancia magnética Philips Intera de 1.5 Tesla. Las imágenes con ponderación de difusión se adquirieron utilizando una secuencia de imágenes eco-planar de disparo único con 15 direcciones de ponderación de difusión no colineales y no coplanares, y un valor de b-values de 1000 s/mm^2 . El tamaño del vóxel es de $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}$.

3.2.2. Base de datos HCP

El HCP ha puesto a disposición una base de datos de imágenes cerebrales de alta calidad de acceso gratuito. Esta base de datos corresponde a jóvenes adultos con edades comprendidas entre 20 y 35 años. Las dMRI fueron adquiridas en un escáner Siemens Skyra de 3 Tesla. Se recopilaron datos de difusión multi-shell con tres b-values ($1000, 2000, 3000 \text{ s/mm}^2$), 270 direcciones de ponderación de difusión y un tamaño de vóxel isotrópico de 1.25 mm .

En el caso de OpenNeuro y HCP, se utilizaron 3 sujetos de cada base de datos para realizar pruebas y construir el sitio web de la biblioteca.

3.3. Diseño e implementación de la Biblioteca

Para implementar la biblioteca, primero recopilamos todos los códigos necesarios para el análisis de datos de tractografía cerebral, incluyendo segmentación, clustering y visualización de fibras cerebrales. Luego, documentamos estos códigos y corregimos errores relacionados con la fuga de memoria y la gestión de parámetros. Desarrollamos nuevos códigos para extraer características útiles, como tamaño

⁶<https://openneuro.org>

⁷<https://www.humanconnectome.org>

y longitud promedio de los clústeres, y para calcular la distancia intra-clúster y la intersección entre conjuntos de fibras cerebrales. Además, depuramos todas las funcionalidades de la biblioteca y creamos una documentación detallada en línea que incluye ejemplos de código y datos de prueba. La biblioteca resultante se llamó “Phybers”.

Phybers se desarrolló en Python y se alojó en el repositorio PyPI⁸ para su distribución y actualización. La biblioteca incluye varias funciones internas escritas en C/C++ para reducir el tiempo de ejecución de cálculos computacionalmente intensivos, como las distancias Euclidiana entre pares de fibras, las cuales son accesibles a través de Cython⁹. Además, implementamos pequeñas rutinas en Python que utilizan dependencias como numpy (Harris et al., 2020), nibabel¹⁰, pandas¹¹ y subprocess¹². Sin embargo, todas las dependencias se instalan automáticamente con el paquete.

La instalación de la biblioteca se puede realizar utilizando el comando `$ pip install phybers`. La distribución del software es compatible con versiones de Python superiores a Python 3.9 y con plataformas de Python como Jupyter Notebook y Spyder. Esto proporciona una mayor flexibilidad para satisfacer las necesidades específicas de cada usuario. Además, funciona perfectamente en sistemas operativos Ubuntu y Windows, y también se puede utilizar en macOS a través de una máquina virtual. La documentación de la biblioteca se generó con Sphinx¹³.

La biblioteca Phybers se estructuró en cuatro módulos (Figura 3.3.1) definidos como Segmentation, Clustering, Utils y Visualization. Las siguientes secciones describen los módulos de la biblioteca.

⁸<https://pypi.org>

⁹<https://cython.readthedocs.io/en/latest>

¹⁰<https://nipy.org/nibabel>

¹¹<https://doi.org/10.5281/zenodo.3509134>

¹²<https://docs.python.org/3/library/subprocess.html>

¹³<https://www.sphinx-doc.org>

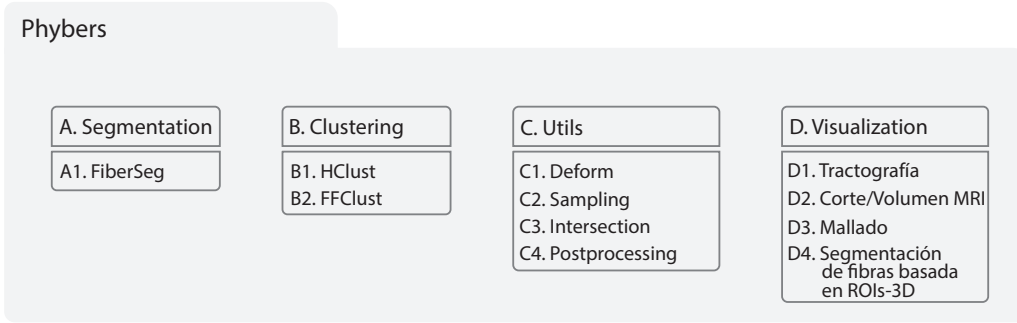


Figura 3.3.1: Estructura jerárquica de Phybers. Esta se dividió en cuatro módulos: **A.** Segmentation, **B.** Clustering, **C.** Utils y **D.** Visualization. **A.** El módulo Segmentation contiene el algoritmo de segmentación de fibras utilizando un atlas de fascículos de fibras de materia blanca (**A1.** FiberSeg). **B.** El módulo Clustering incluye dos algoritmos: un agrupamiento jerárquico de average link (**B1.** HClust) y otro denominado Fast Fiber Clustering (**B2.** FFClust). **C.** El módulo de Utils incluye varias herramientas para analizar fibras cerebrales, como **C1.** Deform: transformación de fibras a otro espacio utilizando un campo de deformación, **C2.** Sampling: muestreo de fibras con n puntos equidistantes, **C3.** Intersection: intersección entre dos conjuntos de fibras, y **C4.** PostProcesing: calcula el tamaño, la longitud de un conjunto de fibras y la distancia Euclidiana máxima entre fibras de un conjunto. **D.** El módulo de Visualization es una herramienta para representar múltiples tipos de datos como fibras cerebrales, corte/volumenes de MRI, mallados y selección manual de fibras por ROIs-3D.

3.3.1. Módulo de Segmentation

Este módulo incluye un algoritmo de segmentación de fibras de cerebrales (Guevara et al., 2012; Labra et al., 2017; Vázquez et al., 2019) basado en un atlas multi-sujeto. El método utiliza como medida de similitud la distancia Euclidiana máxima entre pares de fibras (d_{ME}), definida en la Ecuación 3.3.1.

$$d_{ME}(A, B) = \min \left(\max_i (\|a_i - b_i\|), \max_i (\|a_i - b_{N_p-i}\|) \right) \quad (3.3.1)$$

Donde $\|\cdot\|$ es la norma euclidiana, a_i y b_i representan las coordenadas 3D de los puntos en las fibras A y B, respectivamente. Ambas fibras tienen el mismo número de puntos (N_p) y se definen en orden directo. Esto significa que los puntos de la fibra A se recorren secuencialmente como $a_i = [a_1, a_2, \dots, a_{N_p}]$, y los de la fibra B se definen de manera similar como $b_i = [b_1, b_2, \dots, b_{N_p}]$. Por lo tanto, el orden inverso de la fibra B se expresa como $b_{N_p-i} = [b_{N_p}, b_{N_p-1}, \dots, b_1]$.

La versión original del algoritmo de segmentación fue escrita en Python y

presentada en (Guevara et al., 2012). Su objetivo es clasificar las fibras de un sujeto según un atlas de fibras cerebrales multi-sujeto. El atlas de fibras consiste en un conjunto de fascículos de fibras representativas. Incluimos un atlas de fibras cerebrales de materia blanca profunda (DWM) (Guevara et al., 2012) y dos atlas de fibras cerebrales de materia blanca superficial (SWM) (Román et al., 2017, 2022). Estos atlas se encuentran en el espacio MNI¹⁴ (alineados con la plantilla “ICBM 2009a Nonlinear Symmetric”) y están disponibles para descargar desde el repositorio de Phybers en GitHub¹⁵. Además, hemos probado nuestro algoritmo de segmentación utilizando el atlas de fascículos de fibras de la DWM y SWM de Zhang et al. 2018. La Figura A1.1 del material anexo muestra una representación gráfica de los principales pasos aplicados por el algoritmo de segmentación.

El algoritmo de segmentación de fibras cerebrales basado en un atlas multi-sujeto incluido en Phybers se llama FiberSeg y se basa en la implementación de (Vázquez et al., 2019). Entre las mejoras que realizamos se encuentra que este algoritmo es ahora compatible tanto con Ubuntu como con Windows, a diferencia de la versión anterior que solo era compatible con Ubuntu. Se agregaron nuevas funcionalidades que permiten la extracción de fibras centroides de fascículos e índices de fibras originales por fascículo. Esta adición es beneficiosa para obtener los fascículos de fibras segmentados en el espacio de adquisición del sujeto, lo cual se utiliza para el posterior cálculo de las métricas derivadas del tensor de difusión (difusividad axial, difusividad media, difusividad radial y anisotropía fraccional). En esta versión, el algoritmo acepta fibras con un número variable de puntos como datos de entrada, a diferencia de la versión anterior que fijaba la cantidad de puntos en 21. Además, se ha mejorado la estructura de datos para permitir la carga de conjuntos de datos de tractografía y atlas de fibras cerebrales más grandes. En general, se han definido estructuras de datos mejoradas para optimizar el uso de memoria. En la Figura 3.3.2 se muestra el diagrama del módulo de Segmentation y en la Tabla 3.3.1 se describen brevemente los parámetros de entrada y salida del algoritmo.

¹⁴<https://nist.mni.mcgill.ca/icbm-152-nonlinear-atlases-2009/>

¹⁵<https://phybers.github.io/phybers/Documentation.html#atlases-download>

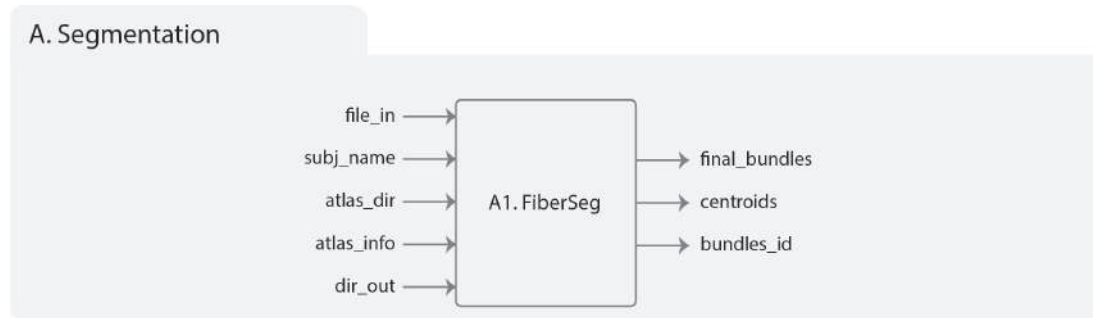


Figura 3.3.2: Esquema del módulo de Segmentation. **A1.** Diagrama del algoritmo FiberSeg. A la derecha se encuentran los parámetros de entrada y a la izquierda los parámetros de salida. Consulte la descripción de los parámetros en la Tabla 3.3.1.

Algoritmo FiberSeg	
Entrada	Descripción
file_in	Fibras cerebrales a segmentar
subj_name	Nombre del sujeto
atlas_dir	Atlas de fascículos de fibras cerebrales
atlas_info	Umbral de segmentación definido en el atlas
dir_out	Directorio donde se generan los resultados
Salida	Descripción
final_bundles	Fibras cerebrales segmentadas
centroids	centroides de las fibras segmentadas
bundles_id	Índice de cada fibra agrupada por fascículo

Tabla 3.3.1: Parámetros de entrada y salida del algoritmo FiberSeg de Phybers.

3.3.2. Módulo de Clustering

El módulo de clustering (ver Figura 3.3.3) contiene dos algoritmos distintos para agrupar fibras cerebrales: HClust (Agrupamiento Jerárquico, [Román et al.](#); [Román et al. 2017](#); [2022](#)) y FFClust (Agrupamiento rápido de fibras, [Vázquez et al. 2020](#)). A continuación, se describen ambos algoritmos.

3.3.2.1. HClust

HClust es un algoritmo de agrupamiento jerárquico aglomerativo que utiliza average link para crear clústeres de fibra basados en una medida de distancia entre pares de fibras. El algoritmo calcula una matriz de distancia (d_{ij}) entre todos los pares de fibras para un conjunto de datos de tractografía, utilizando la distancia Euclidiana máxima entre puntos correspondientes de las fibras (Ecuación 3.3.1). Luego, calcula un grafo de afinidad en la matriz d_{ij} para pares de fibras que tienen una distancia Euclidiana por debajo de un umbral máximo de distancia ($fiber_thr$)

en mm . La afinidad se calcula mediante la Ecuación 3.3.2 (Donnell and Westin, 2007).

$$a_{ij} = e^{\frac{-d_{ij}}{\sigma^2}} \quad (3.3.2)$$

Donde d_{ij} es la distancia entre las fibras i y j , y σ es un parámetro que define la escala de similitud en mm .

A partir del grafo de afinidad, se genera el árbol jerárquico utilizando un algoritmo de agrupamiento jerárquico de average link. El árbol se divide de forma adaptativa utilizando un umbral de distancia intra-cluster (*partition_thr*) en mm . La Figura A1.2 del material anexo muestra una representación gráfica de los principales pasos aplicados por el algoritmo HClust.

La versión del Clustering Jerárquico desarrollada en Phybers se basa en el trabajo de Román et al. 2017, que fue mejorado en Román et al. 2022, utilizando una implementación en C++ del algoritmo agglomerative clustering propuesto en la biblioteca Sklearn¹⁶ de Python. Nuestra implementación (HClust) está desarrollada en Python y C++. Esta permite calcular centroides de los clústeres obtenidos y registra los índices de las fibras originales pertenecientes a cada clúster detectado. Esta mejora es útil para crear las máscaras tridimensionales de los clústeres de fibras detectados, las cuales pueden ser empleadas posteriormente para extraer las medidas del DTI. Además, es compatible tanto con Windows como con Ubuntu, superando una limitación presente en la versión anterior que funcionaba exclusivamente en Ubuntu. En la Figura 3.3.3 B1 se muestra el diagrama del sub-módulo HClust y en la Tabla 3.3.2 se describen brevemente los parámetros de entrada y salida del algoritmo.

3.3.2.2. FFClust

FFClust es un algoritmo de agrupamiento intra-sujeto que tiene como objetivo identificar grupos compactos y homogéneos de fibras en un gran conjunto de datos de tractografía. El algoritmo consta de cuatro etapas. Primero, aplica el agrupamiento Minibatch K-Means en cinco puntos específicos de las fibras (Etapa 1) y fusiona las fibras que comparten los mismos grupos de puntos (map clustering) (Etapa 2). Luego, reasigna los grupos pequeños a los más grandes

¹⁶<https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.cluster.AgglomerativeClustering.html>

(Etapa 3), usando un umbral de distancia máxima entre centroides (`assign_thr`). Finalmente, el algoritmo agrupa los grupos que comparten el punto central y fusiona los grupos cercanos representados por sus centroides (Etapa 4), usando un umbral de distancia (`join_thr`). La distancia entre las fibras se define como la distancia Euclidiana máxima entre los puntos de fibra correspondientes. El algoritmo admite la ejecución secuencial y paralela utilizando OpenMP. La Figura A1.3 del material anexo muestra una representación gráfica de los principales pasos aplicados por el algoritmo FFClust.

La implementación de FFClust en Phybers se basa en el trabajo de (Vázquez et al., 2020). Nuestra versión trae mejoras, como el manejo de tamaños variables de las fibras cerebrales. Anteriormente, el número de puntos estaba fijo en 21 para los datos de entrada y salida. Además, FFClust ahora es compatible con plataformas tanto Windows como Ubuntu, superando la limitación anterior que restringía su uso exclusivo en plataformas Ubuntu. En la Figura 3.3.3 B2 se muestra el diagrama del sub-módulo HClust y en la Tabla 3.3.2 se describen brevemente los parámetros de entrada y salida del algoritmo.

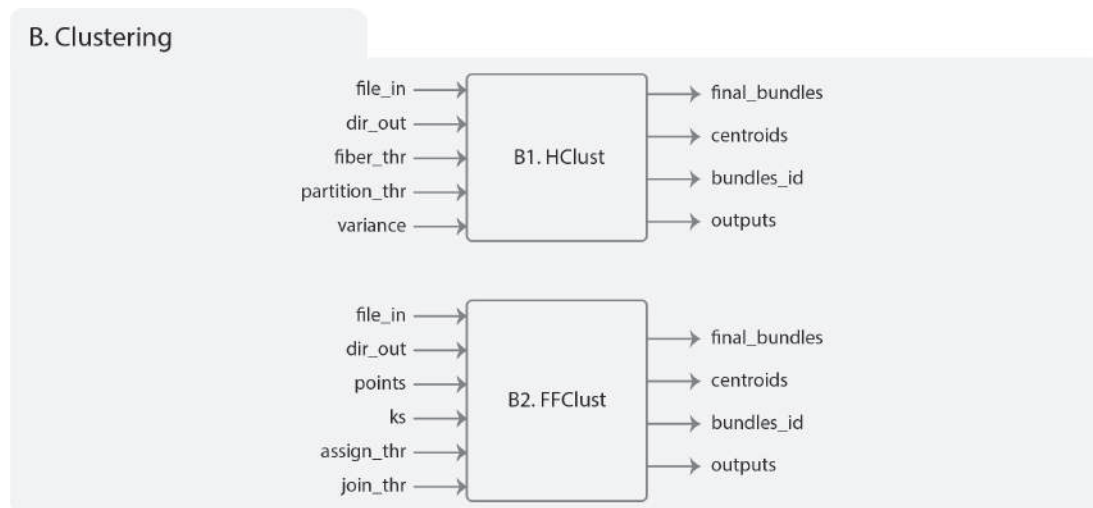


Figura 3.3.3: Esquema del módulo de Clustering. **B1.** HClust y **B2.** FFClust. A la derecha se encuentran los parámetros de entrada y a la izquierda los parámetros de salida. Consulte la descripción de los parámetros de ambos algoritmos en la Tabla 3.3.2.

Algoritmo HClust	
Entrada	Descripción
file_in	Fibras cerebrales a agrupar
dir_out	Directorio de resultados para guardar las salidas
fiber_thr	Umbral de distancia máxima en <i>mm</i>
partition_thr	Umbral para la partición del dendrograma en <i>mm</i>
variance	Varianza medida en una escala de similitud en <i>mm</i>
Salida	Descripción
final_bundles	Clústeres de fibras detectados
centroids	Centroides de los clústeres detectados
bundles_id	Índice de cada fibra agrupada por cada clúster
outputs	Directorio temporal con resultados intermedios
Algoritmo FFClust	
Entrada	Descripción
file_in	Fibras cerebrales a agrupar
dir_out	Directorio de resultados para guardar las salidas
point	Número de puntos de fibra a utilizar en el agrupamiento
ks	Número de clústeres utilizados por el Minibatch K-Means para cada punto de fibra elegido
assing_thr	Umbral de distancia para reasignar puntos a un clúster en <i>mm</i>
join_thr	Umbral de distancia para fusionar clústeres en <i>mm</i>

Tabla 3.3.2: Parámetros de entrada y salida de los algoritmos HClust y FFClust de Phybers. Los parámetros de salida de FFClust son los mismos que HClust.

3.3.3. Módulo Utils

El módulo de Utils (3.3.4) proporciona herramientas para el preprocesamiento de datos de tractografía y el análisis de resultados de agrupación y segmentación de fibras cerebrales. Incluye funciones para leer y escribir archivos de fibras en formato de *bundles*, transformar fibras a un sistema de coordenadas basado en un campo de deformación, muestrear fibras en puntos equidistantes, calcular la intersección entre conjuntos de fibras y extraer medidas como tamaño, longitud promedio en *mm* y distancia entre fibras de cada clúster (o fascículo). Estas herramientas se introducen por primera vez en Phybers, y el código fuente está principalmente desarrollado en C/C++.

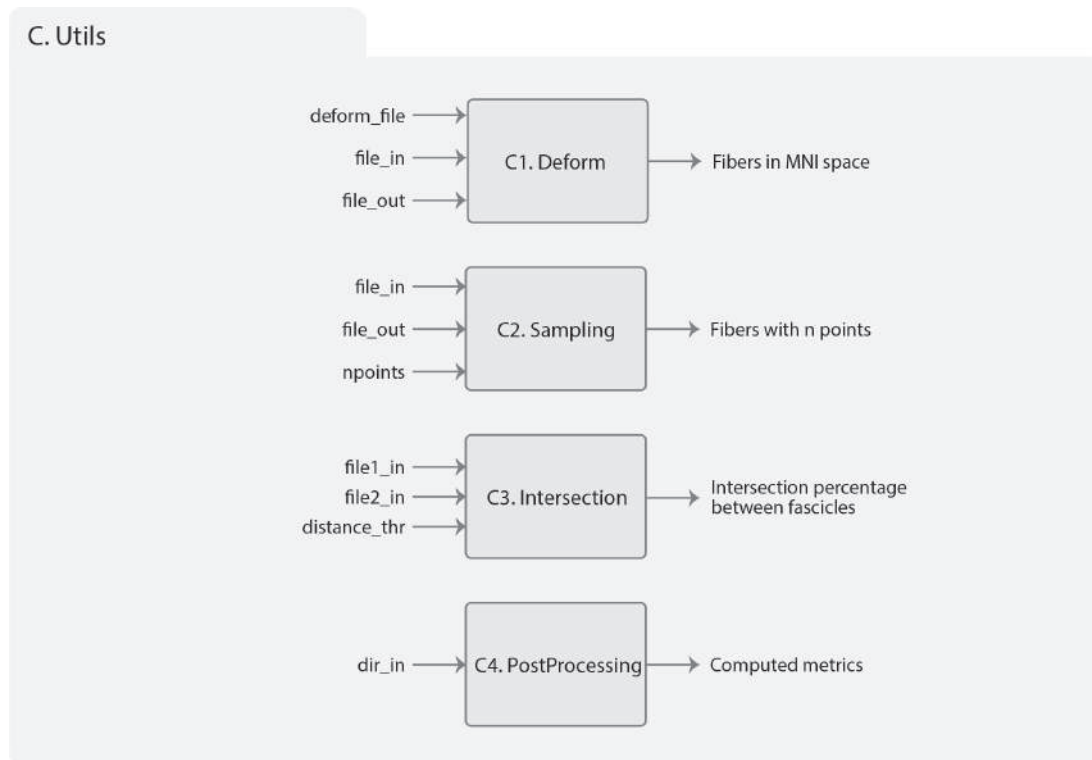


Figura 3.3.4: Diagrama del módulo de Utils. **C1.** Sub-módulo Deform, **C2.** Sub-módulo Sampling, **C3.** Sub-módulo Intersection, y **C4.** Sub-módulo de PostProcessing. Consulte la descripción de los parámetros de todos los algoritmos en la Tabla 3.3.2.

Algoritmo Deform	
Entrada	Descripción
deform_file	Imagen en formato NIfTI que contiene las deformaciones
file_in	Archivo con el conjunto de datos de tractografía de entrada
file_out	Archivo con el conjunto de datos de tractografía transformado
Salida	Descripción
None	Conjunto de datos de tractografía transformado al espacio MNI
Algoritmo Sampling	
Entrada	Descripción
file_in	Archivo con el conjunto de datos de tractografía de entrada
file_out	Archivo con el conjunto de datos de tractografía sub-muestreadas
npoint	Número de puntos de muestreo
Salida	Descripción
None	Conjunto de datos de tractografía muestreado en n puntos equidistantes
Algoritmo Intersection	
Entrada	Descripción
file1_in	Archivo que contiene el primer fascículo de fibras a comparar
file2_in	Archivo que contiene el segundo fascículo de fibras a comparar
distance_thr	Umbral de similitud entre los dos conjuntos de fibras en <i>mm</i>
Salida	Descripción
Tuple	Objeto de Python con el porcentaje de intersección entre los fascículos de fibras
Algoritmo PostProcessing	
Entrada	Descripción
dir_in	Directorio que contiene los resultados de los algoritmos de segmentación o agrupamiento
Salida	Descripción
DataFrame	Objeto de Python que contiene información de las medidas de fibras como tamaño, longitud promedio (<i>mm</i>) y distancia intra promedio (<i>mm</i>) de los fascículos o clústeres de fibras.

Tabla 3.3.3: Parámetros de entrada y salida de los algoritmos Deform, Sampling, Intersection y PostProcessing de Phybers.

3.3.3.1. Sub-módulo Deform

Transforma un archivo de datos de tractografía a otro espacio utilizando un archivo de deformación no lineal. Los mapas deben almacenarse en formato NIfTI, donde los vóxeles contienen la transformación que se aplicará a cada ubicación espacial 3D del vóxel. El sub-módulo Deform aplica la deformación a las coordenadas 3D de los puntos de las fibras, y puede ser utilizado antes de la segmentación de las fibras cerebrales. La Figura 3.3.4 C1 muestra el diagrama con los parámetros de entrada y salida del sub-módulo Deform.

3.3.3.2. Sub-módulo Sampling

Los conjuntos de datos de tractografía suelen estar compuestos por un gran número de polilíneas 3D con un número variable de puntos. El sub-módulo de

Sampling realiza un muestreo de las fibras, recalculando sus puntos utilizando un número definido de puntos equidistantes. Este algoritmo puede aplicarse antes de la segmentación y el clustering de fibras cerebrales, lo que permite reducir el costo computacional. La Figura 3.3.4 C2 muestra el diagrama con los parámetros de entrada y salida del sub-módulo Sampling.

3.3.3.3. Sub-módulo Intersection

Calcula la similitud entre dos conjuntos de fibras cerebrales, los cuales pueden ser generados por diferentes algoritmos como agrupación de fibras (clústeres de fibras) o segmentación de fibras (fascículos o conjuntos segmentados). Utiliza un umbral de distancia máxima (en mm) para determinar la similitud entre fibras. Ambos conjuntos deben estar en el mismo espacio. Primero, se calcula una matriz de distancia Euclidiana entre las fibras de los dos conjuntos. Luego, se cuenta el número de fibras en un conjunto que tienen al menos una fibra similar en el otro conjunto. La medida de similitud se expresa como un valor entre 0 y 100%. La Figura 3.3.4 C3 muestra el diagrama con los parámetros de entrada y salida del sub-módulo Intersection.

3.3.3.4. Sub-módulo PostProcessing

Contiene un conjunto de algoritmos que pueden aplicarse a los resultados de algoritmos de agrupación y segmentación. Este sub-módulo construye un objeto de la biblioteca Pandas (Dataframe), donde cada clave corresponde al nombre del conjunto de fibras (clúster o fascículo segmentado), seguido de medidas definidas para el conjunto de fibras, como el número de fibras (tamaño), la distancia intra-fibra promedio (en mm) y la longitud promedio (en mm). Se puede utilizar para realizar filtrado de características únicas o múltiples en los resultados de agrupación o segmentación. La Figura 3.3.4 C4 muestra el diagrama con los parámetros de entrada y salida del sub-módulo PostProcessing.

3.3.4. Módulo de Visualization

La versión inicial del algoritmo de visualización surgió en [Guevara et al. 2015](#) como una herramienta para visualizar conjuntos de datos de tractografía de gran tamaño en plataformas Android escrita en Java. Esta incluía operaciones interactivas mediante el uso del marco gráfico de OpenGL. Luego, esta versión fue

mejorada en otra aplicación para Android llamada AbrainVis (Osorio et al., 2021), donde se consideró la visualización de más tipos de datos, incluidas imágenes médicas 3D y mallados, las cuales pueden mostrarse de forma independiente o combinando diferentes formatos de datos de imágenes.

El algoritmo de visualización implementado en Phybers se denomina FiberVis y se basa en AbrainVis. FiberVis es compatible solo con computadoras que tienen sistemas operativos Windows y Linux. Esta versión incluye una herramienta para la segmentación interactiva de fibras basada en ROIs-3D. Esta función permite a los usuarios extraer de manera interactiva fascículos de fibras utilizando ROIs esféricas. Mediante el uso de operaciones matemáticas lógicas (AND, OR, XOR, NOR), esto permite el uso de múltiples ROIs para encontrar fibras que conecten áreas específicas mientras se excluyen aquellas seleccionadas por otras áreas. La Figura 3.3.5 muestra el diagrama de flujo de los principales componentes e interacciones del módulo de Visualization.

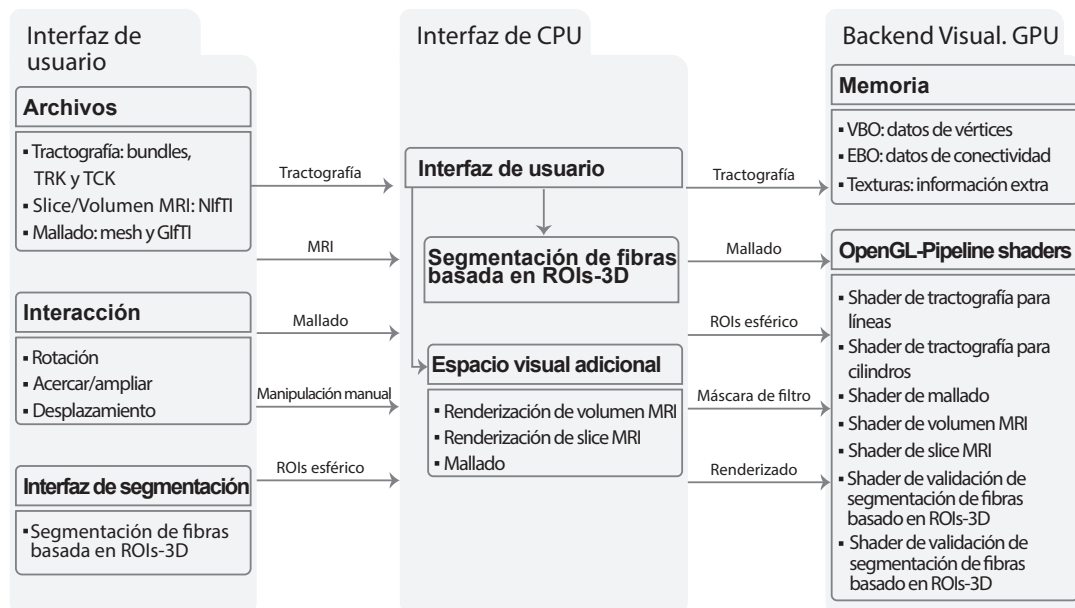


Figura 3.3.5: Diagrama de flujo de los principales componentes e interacciones del módulo Visualization: Interfaz de Usuario, Interfaz de CPU y GPU de Backend de Visualización. La interfaz gráfica de usuario define los formatos de archivo admitidos para cada tipo de objeto (conjuntos de datos de tractografía, imágenes cerebrales de corte o volumen y mallado), así como las interacciones disponibles (rotación, zoom y desplazamiento) y la segmentación (segmentación de fibras basada en ROIs-3D). La interfaz de CPU facilita la carga de objetos e interacciones en la memoria, que pueden ser mostrados a través del GPU de Backend de Visualización utilizando sombreadores de OpenGL en el pipeline.

3.3.5. Documentación

Para construir la documentación de la biblioteca, utilizamos Sphinx. Este sistema emplea el lenguaje de marcado reStructuredText, que es intuitivo y permite documentar múltiples lenguajes de programación, como es nuestro caso.

Comenzamos creando los docstrings de la biblioteca, seguido de la construcción de códigos de ejemplo y datos de prueba. Finalmente, generamos una página web estática que alojamos en GitHub¹⁷. En esta página proporcionamos información detallada sobre los requisitos de instalación del paquete. Mostramos un ejemplo paso a paso para obtener los datos de tractografía cerebral en formato bundles (formato de nuestra biblioteca) a partir de datos dMRI usando DSI Studio. Además, ofrecemos códigos fuente para convertir de los formatos TRK o TCK (utilizados por otros software como Dipy, MRtrix, Diffusion Toolkit) a “bundles”. También entregamos un tutorial que integra todas las funcionalidades de Phybers usando un sujeto de prueba, incluyendo códigos para la segmentación y agrupamiento, así como el uso de las herramientas del módulo Utils para analizar los resultados de segmentación y clustering. Además, se incluye una sección de documentación que explica las entradas y salidas de cada función para facilitar la comprensión del paquete. La figura A1.4 del material anexo muestra un fragmento de la página web construida.

3.4. Resultados

Ejecutamos el paquete Phybers en ocho computadores, cada uno con diferentes configuraciones de hardware y software, como se describe en la Tabla 3.4.1, que enumera características como la CPU, tarjeta gráfica, RAM, versión de OpenGL, sistema operativo y versión de Python. Los computadores fueron ordenados por generación de CPU. Para llevar a cabo las pruebas, aplicamos el siguiente procedimiento. Primero, instalamos Anaconda y creamos dos entornos virtuales, uno con Python 3.9 y otro con Python 3.11. Posteriormente, instalamos el paquete Phybers desde el repositorio usando el comando `$ pip install phybers`. Finalmente, ejecutamos todos los comandos de la biblioteca para evaluar los diferentes módulos del paquete (disponibles en el sitio web de Phybers). Para ejecutar cada módulo, seleccionamos aleatoriamente dos sujetos. Un sujeto fue obtenido de la base de

¹⁷<https://phybers.github.io/phybers>

datos HCP, mientras que el segundo sujeto fue derivado de la base de datos OpenNeuro. También, se realizó una prueba en un entorno de Python 3.10 en el computador PC8 listada en la Tabla 3.4.1.

Los módulos de Segmentation, Clustering y Utils funcionan de manera óptima en todas las configuraciones de hardware y software probadas. Sin embargo, para el módulo de Visualization, se requiere OpenGL 4.1.0 o superior, ya que versiones anteriores, como 3.0 (PC7 en la Tabla 3.4.1), carecen de soporte para ciertas funciones. Esta limitación de hardware se extiende a la tarjeta gráfica, que debe ser compatible con versiones de OpenGL iguales o superiores a 4.1.0. Afortunadamente, la versión 4.1.0 de OpenGL está disponible desde el año 2010, asegurando la compatibilidad con las tarjetas gráficas lanzadas posteriormente.

En cuanto a los requisitos de software, Phybers ofrece compatibilidad tanto con sistemas Windows como Ubuntu. Se recomienda a los usuarios de MacOS que instalen una máquina virtual. Las versiones de Windows recomendadas incluyen Windows 10 y Windows 11. Para los usuarios de Ubuntu se recomienda usar las siguientes versiones de Soporte a Largo Plazo (LTS): Ubuntu 18.04.6, Ubuntu 20.04.2, Ubuntu 20.04.5, Ubuntu 22.04.1 y Ubuntu 22.04.2.

Por último, Phybers es compatible con las versiones de Python 3.9 y superiores. El código fuente de Phybers está disponible públicamente en el repositorio de GitHub¹⁸. Además, cuenta con un sitio web¹⁹ que ofrece una documentación extensa y detallada, junto con códigos de ejemplo y datos de prueba.

¹⁸<https://github.com/phybers/phybers>

¹⁹<https://phybers.github.io/phybers>

PC	CPU	Tarjeta gráfica	RAM	OpenGL	OS	Python
PC1	Intel Core i9-12900	NVIDIA GeForce RTX 3060	128 GB	4.6.0	Ubuntu 22.04.1 LTS Windows 11	3.9 & 3.11
PC2	Intel Core i7-9700KF	NVIDIA Quadro P620	32 GB	4.6.0	Ubuntu 20.04.5 LTS	3.9 & 3.11
PC3	AMD Ryzen 9 5900HX	NVIDIA GeForce RTX 3060	24 GB	4.6.0	Windows 10	3.9 & 3.11
PC4	Intel Core i7 -8700K	NVIDIA GeForce GTX 1050 Ti	64 GB	4.6.0	Windows 10	3.9 & 3.11
PC5	Intel Core i7-7700HQ	Intel HD Graphics 630	64 GB	4.6.0	Ubuntu 20.04.2 LTS	3.9 & 3.11
PC6	Intel Core i7-12700K	NVIDIA GeForce GTX 1650	16GB	4.6.0	Ubuntu 22.04.2 LTS	3.9 & 3.11
PC7	Intel Core i5-8600K	NVIDIA GeForce GTX 1050 Ti	16 GB	3.0	Ubuntu 18.04.6 LTS	3.9 & 3.11
PC8	Intel Core i5-6600k	NVIDIA GTX 1660	16 GB	4.1.0	Windows 10	3.10

Tabla 3.4.1: Resumen de las características principales de hardware y software de los computadores donde se ejecutó la biblioteca Phybers, categorizadas por generación de CPU. La primera columna asigna una etiqueta única a cada computador utilizado. Los recursos de hardware incluyen las columnas: CPU, tarjeta gráfica y RAM, mientras que los recursos de software se describen en las columnas: versión de OpenGL, OS (Sistema operativo) y versión de Python. Phybers funciona sin problemas para todas estas características excepto para el módulo de Visualización, que requiere versiones de OpenGL superiores a 3.0.

La Figura 3.4.1 muestra los resultados de la segmentación de los fascículos utilizando el atlas de fascículos de materia blanca profunda (Guevara et al., 2012) para un sujeto de la base de datos HCP. Los fascículos segmentados son: radiaciones talámicas (B), segmentos del cuerpo calloso (C), fascículo arqueado (D), fibras del cíngulo (E), fascículo longitudinal inferior, fascículo fronto-occipital inferior, fascículo uncinado, tracto corticoespinal y fórnix (F). La Figura 3.4.2 muestra los resultados de la segmentación utilizando el atlas de fascículos de materia blanca superficial (Román et al., 2017). Este atlas comprende 93 fascículos, etiquetados según regiones de interés anatómicas extraídas del atlas de Desikan-Killiany (Desikan et al., 2006). Se presentan cuatro grupos de fascículos de asociación cortos en más detalle: fascículos frontales medios caudales (B), frontales medios rostrales (C), fascículos occipitales laterales (D) y fascículos supramarginales (E).

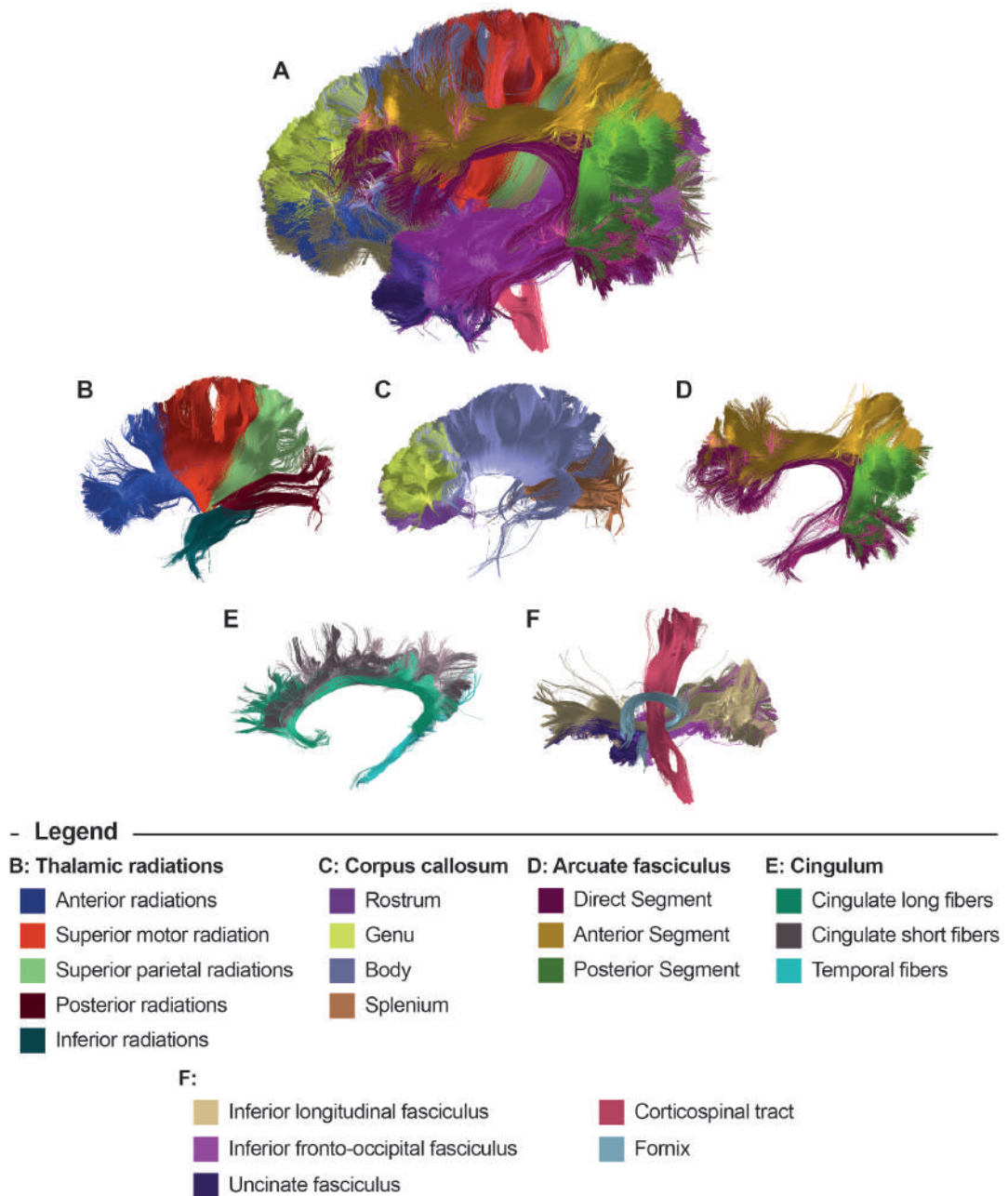


Figura 3.4.1: Resultados de la segmentación de fibras cerebrales para un sujeto utilizando el atlas de fibras de materia blanca profunda. **A)** Vista sagital de la segmentación de todo el cerebro. **B)** Radiaciones talámicas. **C)** Segmentos del cuerpo calloso. **D)** Fascículo arqueado. **E)** Fibras del cíngulo. **F)** Fascículo longitudinal inferior, fascículo fronto-occipital inferior, fascículo uncinado, tracto corticoespinal y fórnix.

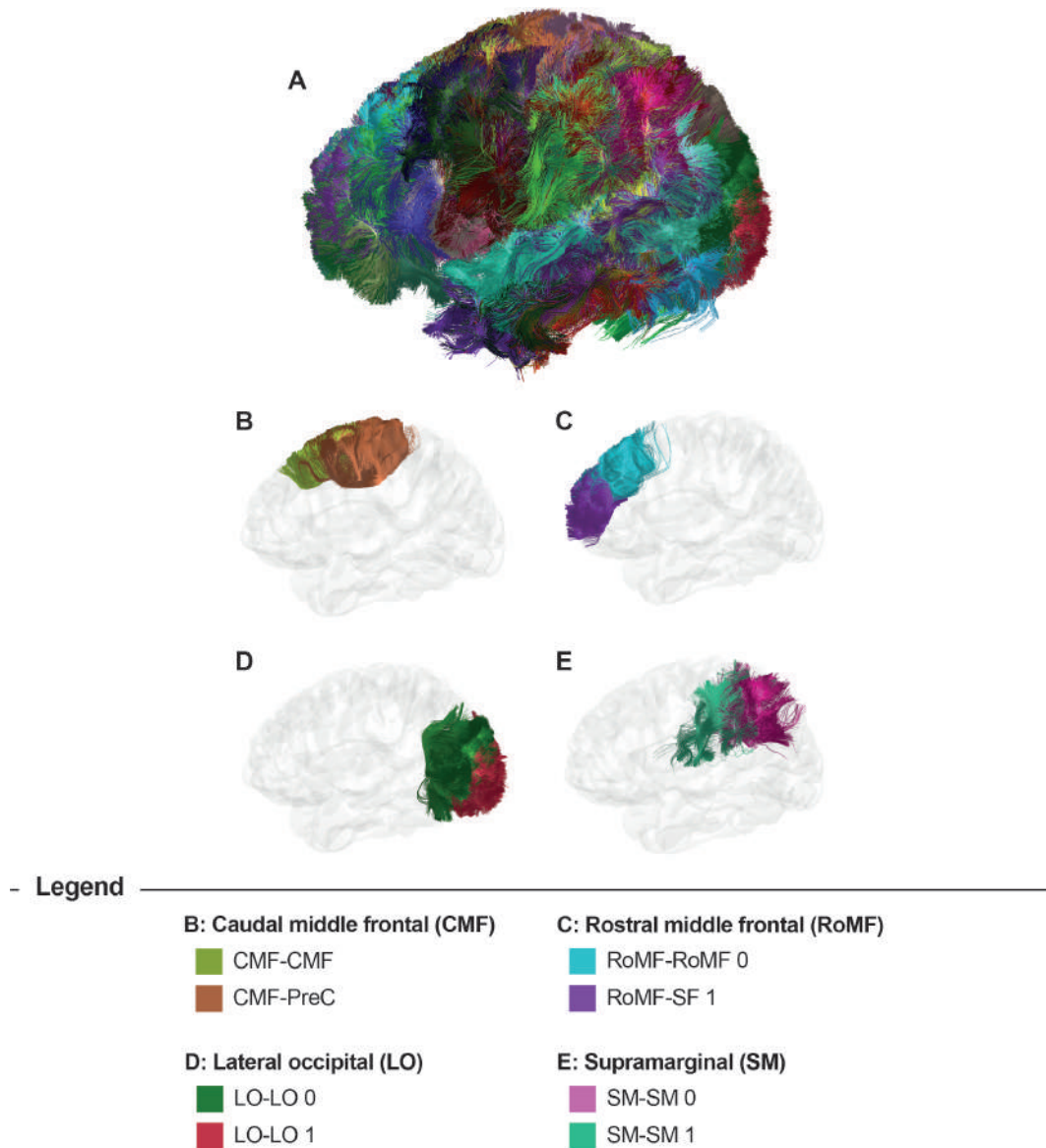


Figura 3.4.2: Resultados de la segmentación de fibras cerebrales para un sujeto utilizando el atlas de fibras de materia blanca superficial. **A)** Vista sagital de la segmentación de todo el cerebro. **B)** Fascículos frontales medios caudales, CMF y precentral, PreC (CMF-CMF, CMF-PreC). **C)** Fascículos frontales medios rostrales, RoMF y frontal superior, SF (RoMF-RoMF-0, RoMF-SF-1). **D)** Fascículos occipitales laterales, LO (LO-LO-0, LO-LO-1), y **E)** Fascículos supramarginales, SM (SM-SM-0, SM-SM -1).

La Figura 3.4.3 ilustra los resultados de aplicar el algoritmo HClust a un conjunto de datos de tractografía de 4,000 fibras pertenecientes a la región postcentral del cerebro. A la izquierda, se presenta la tractografía con 4,000 fibras en azul antes de la agrupación, y a la derecha, se muestran ocho clústeres de fibras detectados, elegidos manualmente y utilizando una paleta de colores aleatorios. En este caso,

utilizamos un conjunto de tractografía de 4,000 fibras en vez de 1.5 millones debido al alto costo computacional asociado con el algoritmo HClust. Esto se atribuye a la matriz de distancias calculada al inicio del algoritmo, que constituye su principal limitación. Por lo tanto, recomendamos utilizar HClust en conjuntos de datos de tractografía de un tamaño máximo de 40,000 fibras. Para aplicarlo al cerebro completo o a un conjunto de datos más grande, se puede considerar la estrategia de primero utilizar la agrupación intra-sujeto de FFClust y luego aplicar HClust a las fibras centroides de FFClust (Román et al., 2022).

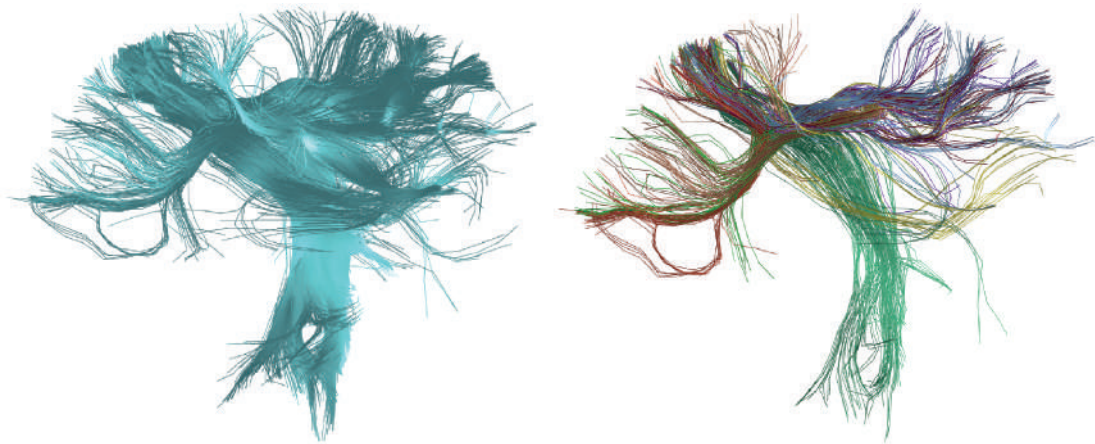


Figura 3.4.3: Resultados del algoritmo HClust aplicado a los datos de tractografía de la región postcentral. A la izquierda, en azul, se muestran las fibras correspondientes a la región postcentral antes de aplicar el algoritmo. A la derecha, se presentan ocho clústeres seleccionados manualmente entre todos los detectados, mostrados en colores aleatorios.

La Figura 3.4.4 muestra los resultados de aplicar FFClust al conjunto de datos de tractografía de todo el cerebro con 1,5 millones de fibras. Los clústeres detectados fueron filtrados utilizando el sub-módulo PostProcessing del módulo Utils para simplificar la visualización de resultados. En el lado izquierdo de la figura se muestran los clústeres con un tamaño mayor a 150 y una longitud entre 50 y 60 *mm*, mientras que los clústeres con un tamaño mayor a 100 y una longitud mayor a 150 *mm* se muestran en el lado derecho de la figura.

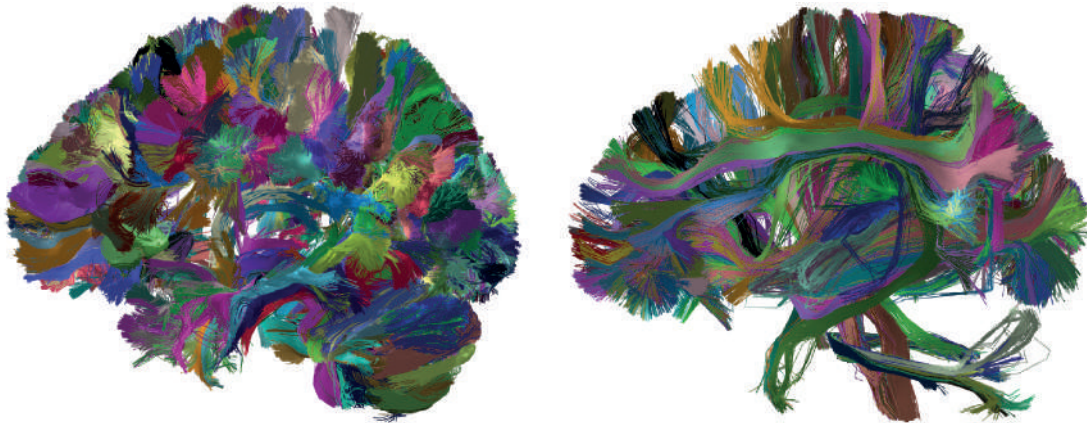


Figura 3.4.4: Resultados obtenidos con el algoritmo FFClust aplicado a los datos de tractografía de cerebro completo de un sujeto. Los colores de las fibras se asignan aleatoriamente. A la izquierda, se muestran clústeres con más de 150 fibras y una longitud que varía entre 50 y 60 *mm*. A la derecha, se presentan clústeres con más de 100 fibras y una longitud superior a los 150 *mm*.

La Figura 3.4.5 muestra el resultado de aplicar la función de deformación a un conjunto de datos de tractografía, utilizando una imagen anatómica como referencia de visualización. El lado izquierdo de la figura muestra el conjunto de datos de tractografía antes de aplicar la transformación, y el lado derecho muestra el conjunto de datos de tractografía transformado al espacio MNI. En el lado izquierdo, hay un desalineamiento entre la imagen y el conjunto de datos de tractografía, que se corrige en el lado derecho.

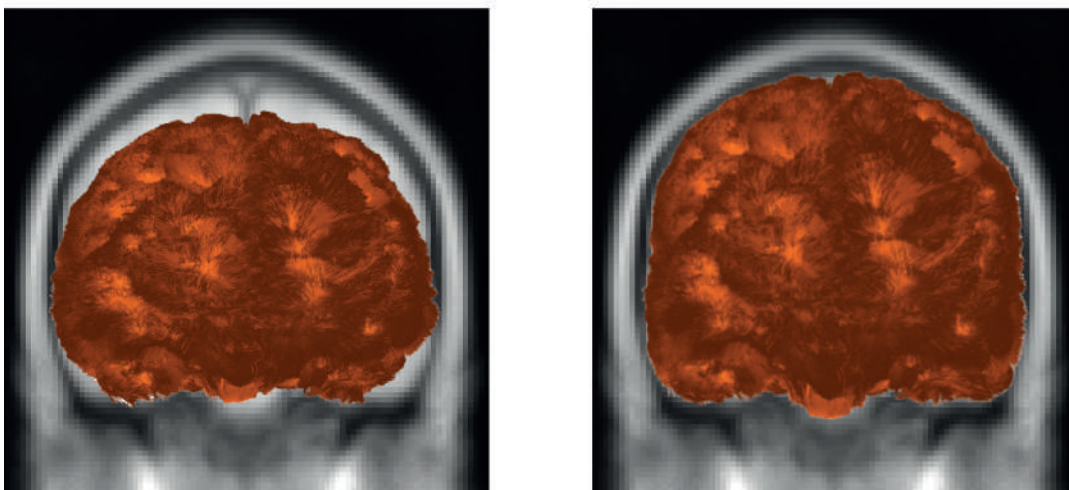


Figura 3.4.5: Ejemplo de transformación de fibras cerebrales al espacio MNI utilizando el sub-módulo Deform. La imagen muestra la superposición de los datos de tractografía con la plantilla MNI antes (izquierda) y después (derecha) de aplicar la transformación al espacio MNI de un sujeto.

La Figura 3.4.6 muestra un ejemplo de la herramienta de segmentación interactiva de fibras basada en ROIs-3D, incluida en el software de visualización. En este ejemplo, se presenta una selección de fibras que intersectan dos ROIs (verde y morado), mientras que se excluyen las fibras que intersectan la ROI azul.

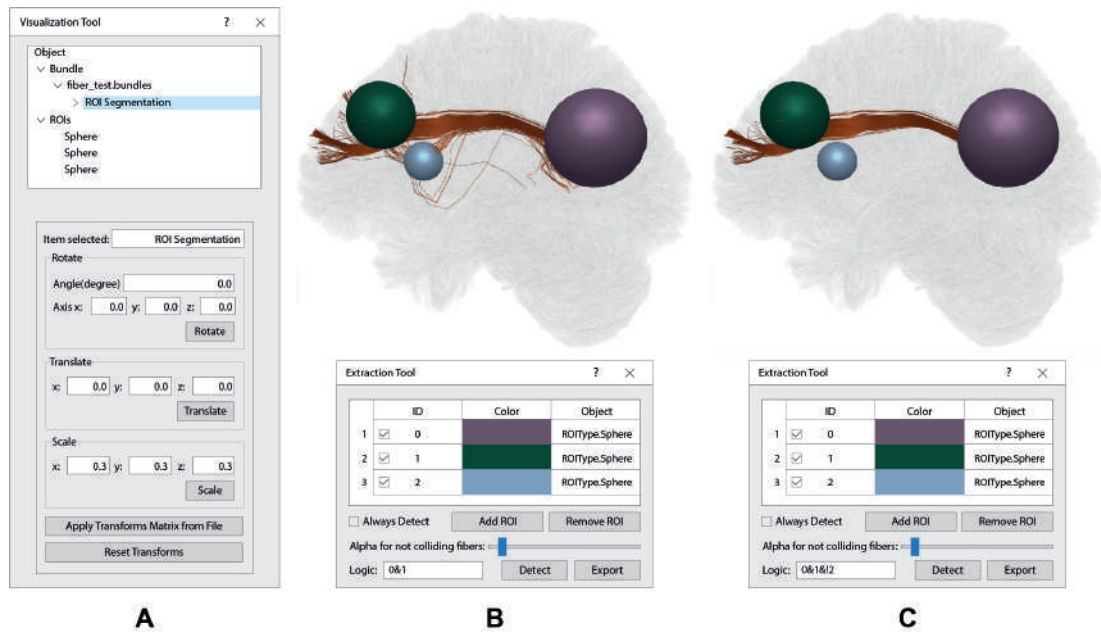


Figura 3.4.6: Segmentación interactiva de fibras basada en ROI-3D utilizando el Módulo de Visualization. **A)** Dentro de la ventana de la *Visualization Tool*, el primer cuadrante se utiliza para interactuar con los objetos cargados por el software. En este caso, el archivo de tractografía cargado es “fiber_test.bundles” que contiene 1.5 millones de fibras. Este conjunto de fibras ha pasado por una *ROI Segmentation*, resaltada en azul. El objeto ROIs consiste en tres esferas organizadas en el orden de creación (0: morado, 1: verde y 2: azul). En el segundo cuadrante inferior de *Visualization Tool*, se pueden aplicar varias manipulaciones espaciales, como rotación, traslación y escalamiento, manualmente o a través de un archivo de texto (*Apply Transforms Matrix from File* y *Reset Transforms*). Las opciones de manipulación mostradas dependen del objeto seleccionado. **B)** Esta sección ilustra la segmentación de las fibras cerebrales que conectan las esferas morada y verde. Dentro de la ventana de la *Extraction Tool*, se tiene acceso a varias herramientas para interactuar con el proceso de segmentación, incluyendo *Always Detect* (segmentación en tiempo real), *Add ROI*, *Remove ROI*, *Alpha for not colliding fibers* (para agregar transparencia a las fibras no segmentadas), *Logic* (para operaciones lógicas entre las ROIs), *Always Detect* (para activar la segmentación) y *Export* (para guardar las fibras segmentadas). En este caso, con la opción *Logic*, se emplea la operación “0&1” para identificar las fibras que intersectan la esfera 0 (morado) y con la 1 (verde). **C)** Muestra la segmentación de las fibras cerebrales que intersectan la esfera morada y verde, excluyendo aquellas que pasan por la esfera azul. En este caso, especificamos la operación lógica (*Logic*) como “0&1&2” dentro de la ventana de la *Extraction Tool*.

3.5. Discusión

En este trabajo desarrollamos y probamos el paquete Phybers en datos de neuroimágenes reales en ocho computadoras con diferentes configuraciones (Tabla 3.4.1). Al hacerlo, corregimos errores de compatibilidad y evaluamos su desempeño en diversos entornos informáticos, revelando su versatilidad y adaptabilidad.

El módulo de Segmentation permite una segmentación rápida de fibras cerebrales utilizando un atlas multi-sujeto. El algoritmo fue probado en conjuntos de datos de hasta 5,2 millones de fibras, descartando fibras ruidosas para mejorar el tiempo de ejecución y reducir el uso de memoria (Vázquez et al., 2019). La biblioteca proporciona tres atlas multi-sujeto: uno para fibras de la DWM (Guevara et al., 2012) y dos para fibras de la SWM (Román et al. 2017 y Román et al. 2022). Además, se puede utilizar cualquier atlas de fibras en el espacio MNI con el formato especificado. Por ejemplo, segmentamos sujetos del conjunto de datos HCP utilizando el atlas de fibras largas y cortas de (Zhang et al., 2018). Además, los resultados de la segmentación de este algoritmo se han utilizado en varios estudios clínicos (Buyukturkoglu et al., 2022; Ji et al., 2019).

Nuestro módulo de Clustering presenta dos algoritmos exploratorios de agrupamiento de fibras cerebrales, HClust y FFClust. HClust es un método jerárquico automático que puede aplicarse a conjuntos de datos de tractografía individuales o multi-sujetos, aunque tiene limitaciones en el número de fibras de entrada debido a su complejidad computacional (Román et al., 2017; Guevara et al., 2017; Román et al., 2022; Guevara et al., 2022). En contraste, FFClust es capaz de capturar grupos regulares y compactos en grandes conjuntos de datos de tractografía en un tiempo de cálculo reducido, utilizando varios pasos basados en el agrupamiento de puntos de fibras (Vázquez et al., 2020). Aunque FFClust tiene un conjunto de parámetros de entrada más grande, muchos de ellos pueden establecerse en valores predeterminados para conjuntos de datos de tractografía de todo el cerebro. Los usuarios deben evaluar qué método de agrupamiento es más conveniente, dependiendo de su objetivo. Por supuesto, los resultados dependen de la calidad del conjunto de datos de tractografía y del método de registro en el caso del análisis multi-sujeto.

El módulo Utils proporciona un conjunto de herramientas para el análisis de

datos de tractografía. Algunas de estas herramientas son utilizadas internamente por otros módulos de la biblioteca. Por ejemplo, las herramientas para leer y guardar fibras se utilizan en todos los módulos. El sub-módulo Deform permite al usuario transformar un conjunto de datos de tractografía a otro espacio utilizando una imagen de deformación, como la base de datos HCP, que proporciona la transformación al espacio MNI calculada con el software FSL. El sub-módulo Sampling garantiza que todas las fibras tengan el mismo número de puntos equidistantes, un requisito fundamental para los algoritmos de segmentación y agrupamiento (Garyfallidis et al., 2012, 2018). Por otro lado, el sub-módulo Intersection proporciona un porcentaje de similitud entre dos fascículos, útil para comparar resultados de agrupamiento o segmentación. Finalmente, el sub-módulo Postprocessing genera una estructura de datos con medidas de conjuntos de fibras, como tamaño, longitud promedio y distancia intra-fascículo, facilitando la evaluación y el filtrado basado en estas características.

El módulo de Visualization permite ver múltiples objetos en una sola escena, incluyendo imágenes de resonancia magnética, datos de mallado, y conjuntos de datos de tractografía cerebral. Ofrece operaciones como rotación, zoom y desplazamiento, con una interfaz simple y herramientas para segmentación interactiva de fibras cerebrales mediante ROIs-3D en tiempo real. Aunque otros programas ofrecen visualización de datos de dMRI, ninguno tiene la capacidad de segmentar conjuntos de datos de tractografía cerebral de esta manera (Norton et al., 2017; Tournier et al., 2012; Garyfallidis et al., 2014).

En neurociencia, hay una variedad de formatos para archivos de datos de tractografía, volúmenes de MRI y mallados. Actualmente, nuestra biblioteca admite cuatro formatos: “bundles” para conjuntos de datos de tractografía, NIfTI para MRI, y *mesh* y GIFTI para mallados. Otras bibliotecas, como ExploreDTI (Leemans et al., 2009), SliceDMRI (Norton et al., 2017), DSI Studio (Yeh et al., 2013) y MRtrix (Tournier et al., 2012), admiten más formatos. En futuras actualizaciones se podría incorporar flexibilidad para leer más formatos o proporcionar herramientas en el módulo Utils para convertir entre ellos.

La elección de Sphinx para la documentación se basó en su facilidad de uso y configuración, así como en su capacidad para generar documentación en múltiples formatos de salida. Además, se integra sin esfuerzo en nuestro flujo de trabajo, garantizando que la documentación esté actualizada junto con los cambios en el

código fuente.

Empaquetamos la biblioteca utilizando PyPI, un repositorio ampliamente utilizado para software de Python. Facilita la instalación de los paquetes utilizando el comando pip, el administrador de paquetes de Python.

Con este desarrollo, contribuimos a la comunidad neurocientífica con un paquete de herramientas para el análisis de imágenes de dMRI de código abierto llamado Phybers. El paquete se implementó en Python para proporcionar de manera eficiente una fácil manipulación de datos y parámetros de entrada, apto para usuarios sin experiencia en informática. Phybers es compatible con versiones estables de Python igual o superiores a 3.9, y con sistemas operativos Windows y Ubuntu. El código fuente de Phybers está disponible públicamente en GitHub, junto con una documentación detallada y ejemplos de código, lo que facilita su adopción por parte de la comunidad científica. Además, hemos ejecutado y verificado el correcto funcionamiento de todas las funcionalidades de Phybers utilizando datos de dMRI de baja resolución, como OpenNeuro, así como datos de alta resolución, como HCP.

Capítulo 4

Análisis de conectividad cerebral en pacientes con Tinnitus

4.1. Revisión de la literatura sobre Tinnitus

El Tinnitus, definido como la percepción de sonido sin fuente externa ([Jaroszynski et al., 2021](#)), puede variar en gravedad y duración, clasificándose como agudo o crónico. Aunque muchos pacientes se adaptan y reportan menos molestias, el estudio del tinnitus es complicado debido a la variabilidad en la percepción y gravedad del sonido, así como en la relación con la pérdida auditiva. Aproximadamente el 20% de quienes lo padecen tienen umbrales auditivos normales, mientras que el 50% de las personas con pérdida auditiva no desarrollan tinnitus ([Savastano, 2008](#)). El tinnitus afecta negativamente la calidad de vida, asociándose con ansiedad, estrés, depresión y disminución cognitiva, lo que subraya la necesidad de terapias más efectivas que aborden los mecanismos neuronales implicados.

Las Tablas [A2.1](#) y [A2.2](#) del Anexo resumen los estudios sobre tinnitus que utilizan análisis basados en medidas del modelo de difusión. Los principales parámetros incluidos son: tamaño de la cohorte, métodos de análisis, métricas de la materia blanca (WM), regiones de interés (ROIs) o fascículos de fibras de interés (FOI), y hallazgos destacados. Se observó que muchos estudios cuentan con muestras pequeñas y sujetos mayores de 40 años, los cuales pueden presentar comorbilidades asociadas. Para los análisis, se comparan grupos de pacientes con tinnitus versus

Variable Clínica	Total	TIN	CON
Diabetes	26	15	11
HTA	63	40	23
Dislipidemia	47	27	20
Pérdida auditiva	74	45	29

Tabla 4.2.1: Características clínicas de los pacientes analizados de la base de datos cohorte ANDES. Las variables clínicas incluyen diabetes, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia y pérdida auditiva. La columna Total especifica el número de pacientes para cada variable. La columna TIN indica el número de pacientes con tinnitus, mientras que la columna CON denota el número de pacientes sin tinnitus.

grupos control. Los métodos empleados para extraer medidas de difusión incluyen análisis voxel-wise (VWA), morfometría basada en voxel (VBM), análisis basado en fíxeles (FBA) y el enfoque basado en tractografía (TBA), siendo VWA y VBM los más utilizados. Las métricas del modelo de difusión más frecuentes son las del DTI, especialmente el índice FA. Además, se prefiere estudiar regiones específicas de interés, que generalmente están relacionadas con el sistema auditivo, el sistema nervioso central y la lingüística.

4.2. Base de datos

Para el estudio de conectividad cerebral utilizamos una base de datos de pacientes con tinnitus, llamada cohorte ANDES. Esta cohorte consiste en adultos mayores chilenos sin demencia, mayores de 65 años, y con deterioro auditivo relacionado con la edad. Los criterios de elegibilidad incluyeron pruebas auditivas normales, resonancia magnética de 3 Tesla, y exclusión de condiciones médicas específicas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, y todos los participantes proporcionaron consentimiento informado por escrito. Para la adquisición de imágenes de dMRI se utilizó una secuencia especializada, con un grosor de corte de 4 mm y 30 direcciones de difusión, mientras que el tamaño de vóxel es de 1.5 x 1.5 x 4.0 mm.

El análisis de conectividad se realizó con un conjunto de 96 participantes de la base de datos (edad promedio: 73.92, desviación estándar: ± 5.6 , 64 % mujeres). La Tabla 4.2.1 ofrece una descripción detallada de la distribución clínica de los participantes incluidos en nuestro estudio.

4.3. Análisis realizado para el estudio de conectividad cerebral en pacientes con Tinnitus

La Figura 4.3.1 proporciona una visión general de los principales procedimientos empleados en este estudio. Iniciamos describiendo los procesos utilizados para obtener los datos de tractografía del cerebro completo y las métricas derivadas del DTI (imagen de tensor de difusión). Luego, llevamos a cabo la segmentación de las fibras cerebrales basada en dos atlas distintos: uno para fascículos de fibras de materia blanca profunda (DWM) y otro para los fascículos de fibras de materia blanca superficial (SWM). Posteriormente, creamos máscaras para cada fascículo de fibras de interés (FOI) segmentado. Después, se detallan los predictores y la variable objetivo elegida, seguidos de la estrategia para la selección de características. Proporcionamos información sobre los clasificadores utilizados para el análisis y la optimización de hiperparámetros. Finalmente, evaluamos los resultados de clasificación mediante análisis de curvas ROC, exactitud, precisión, puntaje F1, sensibilidad y especificidad, y realizamos un análisis de importancia de FOI.

4.3. Análisis realizado para el estudio de conectividad cerebral en pacientes con Tinnitus

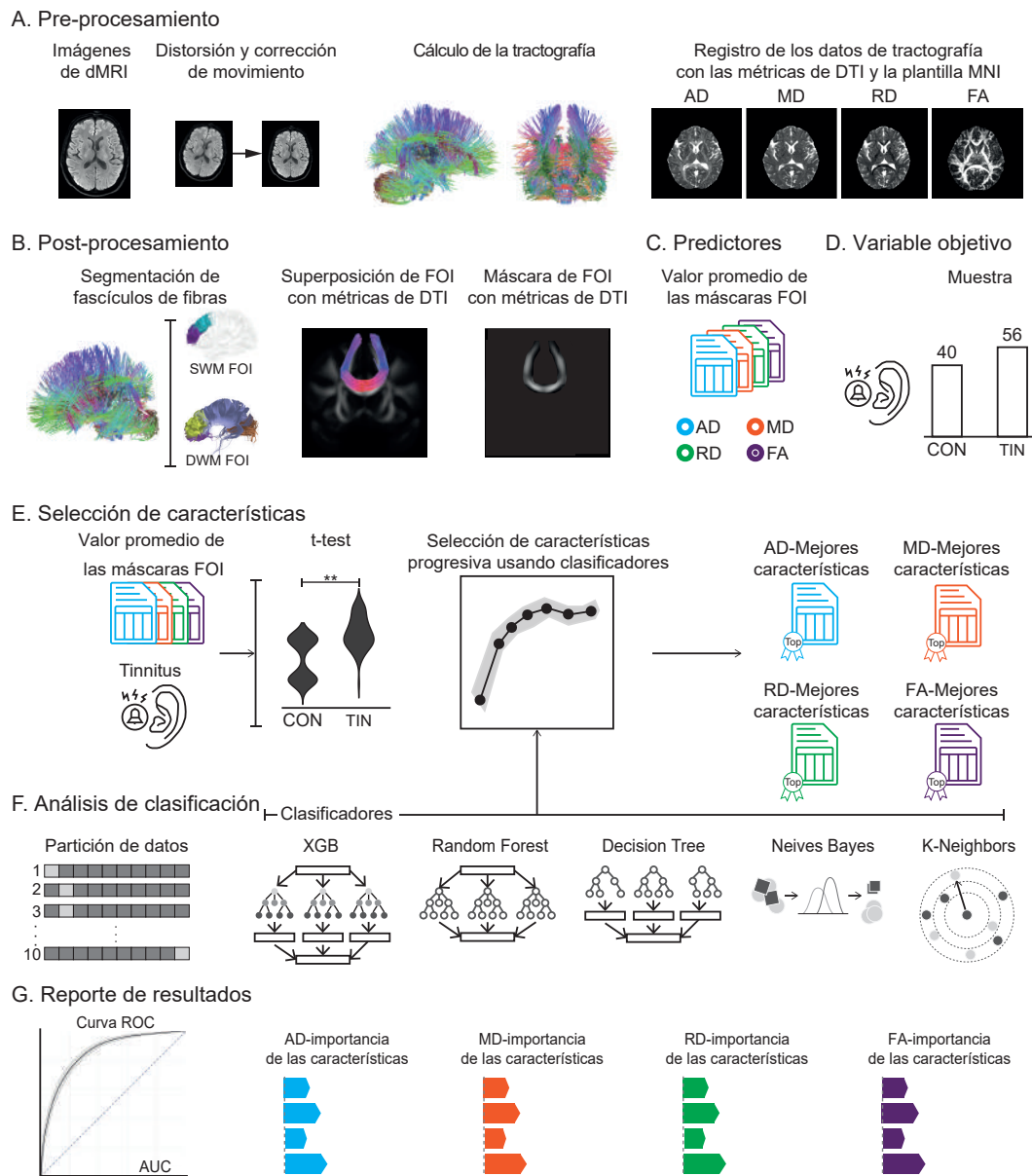


Figura 4.3.1: Resumen del flujo de trabajo realizado en el análisis de conectividad cerebral en la base de datos de pacientes con tinnitus. **A)** Pre-procesamiento: corrección de las imágenes dMRI, cálculo de la tractografía cerebral determinística, obtención de imágenes de tensor de difusión (DTI) y registro de los datos de tractografía cerebral en el espacio de las medidas derivadas del DTI y luego en el espacio MNI. **B)** Post-procesamiento: segmentación de los fascículos de fibras de interés (FOI) de la materia blanca profunda (DWM) y materia blanca superficial (SWM), obtención de las máscaras tridimensionales de cada medida derivada del DTI (AD, MD, RD y FA). **C)** Predictores: cálculo del promedio de las métricas en las máscaras para cada FOI. **D)** Variable objetivo: presencia de tinnitus en un conjunto de 56 pacientes con la condición (TIN) y 40 controles (CON). **E)** Selección de características: se empleó una prueba t-student y selección de características hacia adelante utilizando cinco modelos de clasificación. **F)** Análisis de clasificación: utilización de los mejores modelos de clasificación resultantes del paso anterior. **G)** Reporte de los resultados de clasificación y la importancia de las características.

4.3.1. Procesamiento de las dMRI

Cada dMRI fue procesada utilizando el software DSI Studio (Yeh et al., 2013). En primer lugar, se aplicaron correcciones de corriente inducida y de movimiento. Se calculó el tensor de difusión y, posteriormente, se realizó la tractografía cerebral determinística utilizando los siguientes parámetros de seguimiento: umbral angular: 60, tamaño del paso: 1 *mm*, suavizado: 0.5, longitud mínima: 30 *mm*, longitud máxima: 250 *mm* y cantidad de tractos: 1 millón de fibras. Luego, se calcularon las métricas del modelo DTI resultante, incluyendo la difusividad axial (AD), difusividad medial (MD), difusividad radial (RD) y anisotropía fraccional (FA). Finalmente, se realizó una deformación no lineal del conjunto de datos de tractografía cerebral completa al espacio MNI para aplicar la segmentación basada en atlas de fibras cerebrales. La Figura 4.3.1A proporciona una visión general de todo el preprocesamiento para las imágenes de difusión.

4.3.2. Extracción de los Fascículos de Fibras de Interés y Métricas de las DTI

Nuestro estudio se enfocó en examinar un extenso conjunto de FOI. Evaluamos tanto las fibras de la materia blanca profunda como superficial, con un énfasis particular en estas últimas, las cuales han recibido menos atención en la investigación sobre el tinnitus. Se seleccionaron FOI utilizando dos atlas diferentes de fibras: un atlas de fascículos de materia blanca profunda (DWM, Guevara et al. 2012) y un atlas de fascículos de materia blanca superficial (SWM, Román et al. 2017). El atlas de fascículos de materia blanca profunda comprende 36 fascículos; para más detalles sobre todas las conexiones, consulte la Tabla A2.3 del Anexo. Por el contrario, el atlas de fascículos de materia blanca superficial incluye 93 fascículos; para explorar todas las conexiones, consulte la Tabla A2.4 del Anexo.

Para obtener los FOI de cada sujeto, utilizamos los datos de tractografía cerebral en el espacio MNI, seguido por la aplicación de un algoritmo de segmentación de fibras cerebrales basado en un atlas, disponible en el paquete Phybers (González Rodríguez et al., 2024). Posteriormente, se crearon máscaras tridimensionales de los FOI para cada sujeto en el espacio de adquisición. Estas máscaras se superpusieron con las imágenes correspondientes que contenían métricas derivadas de DTI, con el fin de extraer el valor promedio medida para

cada cada FOI. Este proceso se resume en la Figura 4.3.1B.

De manera consistente, todos los FOI del atlas de fibras de la DWM fueron detectados en todos los participantes del estudio. En contraste, para el atlas de SWM, se identificaron 83 FOI en todos los sujetos. Alcanzar una tasa de detección del 100 % en todos los sujetos para el atlas SWM resultó inviable debido a su mayor variabilidad entre individuos y su susceptibilidad al ruido.

4.3.3. Predictores

Los predictores utilizados en el análisis fueron las métricas de DTI promedio extraídas a lo largo de cada FOI, como se detalla en el paso anterior. Estas características se clasificaron en dos grupos según los atlas empleados. El primer grupo comprende las mediciones tomadas del atlas de fascículos DWM, mientras que el segundo grupo abarca las métricas de DTI del atlas de fascículos de la SWM. Además, se examinó el comportamiento de las cuatro métricas derivadas del DTI (AD, MD, RD y FA). En consecuencia, se construyeron cuatro matrices distintas para cada grupo, donde las columnas representan los FOI (variables predictoras) y las filas se corresponde a la métrica del sujeto. La Tabla A2.3 del material Anexo proporciona un desglose de los 36 FOI extraídos para el primer grupo, mientras que la Tabla A2.4 del material Anexo ofrece detalles sobre los 83 FOI evaluados para el atlas de fascículos SWM.

4.3.4. Variable objetivo

La variable dependiente medida fue la ocurrencia de tinnitus. La evaluación del tinnitus se llevó a cabo primero preguntando a cada participante si habían experimentado tinnitus en algún momento durante el año anterior. Después de esta consulta inicial, se les preguntó a los participantes detalles específicos sobre su tinnitus, como con qué frecuencia ocurría y si era una presencia constante. Para aquellos participantes que informaron experimentar tinnitus en el momento de la evaluación, se realizó una tinnitometría. Este proceso permitió la evaluación detallada del tinnitus, incluyendo su lado (oreja izquierda, derecha o ambas), volumen y tono. Con base en esta evaluación, los participantes se dividieron en dos categorías: aquellos que informaron cualquier forma de tinnitus a lo largo de un año y aquellos que no reportaron presencia de tinnitus en absoluto.

4.3.5. Selección de características

La selección de características se realizó utilizando tres enfoques diferentes: Selección de Características Estadísticas (SFS), Selección de Características de Clasificación (CFS) y Selección de Características Fusionadas (MFS). Para los dos primeros enfoques, las cuatro métricas derivadas de DTI fueron analizadas por separado para cada atlas de fibras, mientras que el tercer enfoque combina los FOI del atlas de la DWM y SWM para cada medida derivada del DTI (AD, MD, RD y FA). Los enfoques se describen a continuación.

4.3.5.1. Selección de Características Estadísticas (SFS)

Aplicamos el análisis estadístico t-student (Cohen, 1988) y seleccionamos variables con un p-value por debajo de 0.05. Este análisis se realizó por separado para cada atlas de fascículos de fibras y se identificó con los siguientes nombres: SFS para el atlas de fascículos DWM (SFS-DWM) y SFS para el atlas de fascículos de fibras de la SWM (SFS-SWM).

4.3.5.2. Selección de Características de Clasificación (CFS)

Empleamos cinco modelos de clasificación junto con una selección de características secuenciales hacia adelante (Aha and Bankert, 1996; Schooten et al., 2014). En nuestro enfoque, utilizamos los clasificadores Decision Tree, Extreme Gradient Boosting (XGB), Random Forest, Gaussian Naive Bayes (GNB) y K-Neighbors. Estos clasificadores han demostrado su utilidad en investigaciones neurocientíficas anteriores (Douglas et al., 2013; Sarica et al., 2017; Wehenkel et al., 2018; Lebedev et al., 2014; Torlay et al., 2017; Yi et al., 2023; Ontivero-Ortega et al., 2017; Vrooman et al., 2007). Realizamos una validación cruzada de 10-fold (Müller and Guido, 2017), y la puntuación para la selección de características se evaluó en función de la exactitud. Finalmente, seleccionamos las características para los clasificadores que obtuvieron el mejor valor de exactitud. Este análisis también se llevó a cabo de forma independiente para cada atlas de fascículos de fibras, denominándolos como CFS-DWM para el atlas de fascículos de la DWM y CFS-SWM para el atlas de fascículos de fibras de la SWM.

4.3.5.3. Selección de Características Fusionadas (MFS)

Combinamos las características de los FOI de los atlas de fibras de la DWM y SWM que corresponden a la misma medida de DTI y cumplen con los criterios de evaluación del primer y segundo enfoque de selección. Esto produce cuatro combinaciones de características posibles para cada métrica derivada de DTI. Por ejemplo, al seleccionar las mejores características para AD, obtenemos las siguientes configuraciones:

- **MFS 1**: SFS del atlas de fibras DWM combinado con SFS del atlas de fibras SWM.
- **MFS 2**: CFS del atlas de fibras DWM combinado con CFS del atlas de fibras SWM.
- **MFS 3**: SFS del atlas de fibras DWM combinado con CFS del atlas de fibras SWM.
- **MFS 4**: CFS del atlas de fibras DWM combinado con SFS del atlas de fibras SWM.

Estas cuatro configuraciones se ejecutaron por separado para cada una de las medidas restantes, MD, RD y FA. Como resultado, cada uno de los cinco algoritmos de clasificación se probó cuatro veces para cada métrica, lo que nos permitió identificar el modelo óptimo y la mejor configuración de características para nuestro estudio.

4.3.6. Modelos de clasificación

Para cada método de selección de características, se utilizaron cinco modelos de clasificación distintos: Decision Tree (Quinlan, 1986; Rokach and Maimon, 2005), XGB (Chen and Guestrin, 2016), Random Forest (Breiman, 2001; Liaw and Wiener, 2001), GNB (Ontivero-Ortega et al., 2017; Jahromi and Taheri, 2017) y K-Neighbors (Cover and Hart, 1967). Estos modelos se entrenaron con el 90 % de los datos y se probaron con el 10 %, utilizando validación cruzada de 10-fold. Evaluamos los resultados a través de la curva ROC y métricas como exactitud, precisión, puntaje F1, sensibilidad, especificidad y exactitud. Además, informamos sobre los pesos de importancia de las características para los mejores modelos.

Además, optimizamos los hiperparámetros de los mejores modelos de clasificación

para los tres enfoques de selección de características. Los criterios de selección del modelo se basaron en el área bajo la curva ROC (AUC). Para esto, implementamos una búsqueda bayesiana con validación cruzada de tres iteraciones y una división de 90 % para entrenamiento y 10 % para prueba (Feurer and Hutter, 2019).

4.4. Resultados

El estudio de conectividad cerebral de la base de datos de tinnitus examinó el potencial discriminativo de las métricas derivadas de DTI (AD, MD, RD y FA) para diferenciar entre pacientes con tinnitus y un grupo de control a través de un conjunto de 83 fascículos de fibras de la SWM y 36 fascículos de fibras de la DWM. Se emplearon tres métodos de selección de características: Selección de Características Estadísticas (SFS), Selección de Características de Clasificación (CFS) y Selección de Características Fusionadas (MFS). Los dos primeros métodos generaron, cada uno, dos conjuntos de características para evaluar cada métrica derivada del DTI, mientras que el tercer método produjo cuatro conjuntos de características. En consecuencia, hubo ocho conjuntos de características como entradas a los cinco modelos de clasificación elegidos para cada una de las métricas derivadas del DTI. Por lo tanto, se probaron 32 modelos de clasificación para cada métrica derivada del DTI, lo que resultó en un total de 128 modelos ejecutados para las cuatro métricas.

La Tabla A2.5 del Anexo presenta los FOI más significativos al aplicar SFS para el atlas de fibras de la DWM, mientras que las Tablas A2.6 y A2.7 del Anexo muestra los FOI más significativos para el atlas de fibras de la SWM. En la Tabla A2.8 del Anexo se muestra el mejor clasificador acompañado del valor de exactitud y los FOI más importantes al aplicar CFS para cada una de las métricas derivadas del DTI en el atlas de fibras de la DWM. La Tabla A2.9 del Anexo muestra el mejor clasificador acompañado del valor de exactitud y los FOI más importantes encontrados al usar CFS para cada una de las métricas derivadas de DTI dado el atlas de fibras de la SWM. Los mejores resultados de clasificación se logran con el método de selección de características MFS y se presentan en las siguientes subsecciones.

4.4.1. Difusividad axial y media como indicadores claves del tinnitus

Los mejores resultados de clasificación se logran para la AD y MD utilizando el método de selección de características MFS 3 (SFS del atlas de fibras DWM combinado con CFS del atlas de fibras SWM, 4.3.5.2) en ambos casos. Sin embargo, los resultados de clasificación disminuyen para las medidas de RD y FA, donde los mejores resultados se obtienen utilizando el método MSF 2 (CFS del atlas de fibras DWM combinado con CFS del atlas de fibras SWM, 4.3.5) en ambos casos.

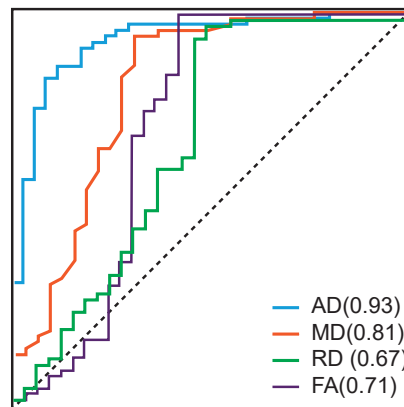
El modelo XGB alcanzó el valor más alto de AUC, igual a 0.93 para la AD, como se muestra en la Figura 4.4.1A (curva azul). Además, la Figura 4.4.1B presenta una tabla donde la fila de AD contiene las métricas de clasificación obtenidas: exactitud del 88 %, precisión del 95.46 %, puntaje F1 del 91.3 %, sensibilidad del 87.49 %, y especificidad del 89.30 %. Estas métricas resaltan la efectividad del modelo; en particular, destacamos la sensibilidad y especificidad obtenidas. La sensibilidad del 87.49 % indica que el modelo puede identificar correctamente la mayoría de los pacientes con tinnitus, minimizando los falsos negativos. Esto es crucial, ya que clasificar incorrectamente a un paciente con tinnitus como parte del grupo de control puede impedir que reciba el tratamiento necesario. Por otro lado, la especificidad del 89.30 % muestra la capacidad del modelo para identificar correctamente a las personas del grupo de control, reduciendo los falsos positivos. Aunque es importante mantener una alta especificidad, es preferible tener algunos falsos positivos (personas del grupo de control clasificadas erróneamente como pacientes con tinnitus) que falsos negativos.

En el caso de la MD, el modelo con el mejor rendimiento es Random Forest, logrando un valor de AUC de 0.81, como se muestra en la Figura 4.4.1A, curva naranja. En la Figura 4.4.1B, se presenta una tabla, en la que la fila de la MD muestra los valores obtenidos con exactitud del 84 %, precisión del 92.53 %, puntaje F1 del 88.57 %, sensibilidad del 84.93 %, y especificidad del 81.48 %.

Sin embargo, tanto la RD como la FA exhiben un menor poder discriminativo entre los pacientes con tinnitus y el grupo de control. Para la RD, los mejores resultados se logran con el modelo GNB, obteniendo un bajo valor de AUC de 0.67, como se observa en la Figura 4.4.1 A curva verde. Esto se evidencia en las siguientes métricas: exactitud del 81 %, precisión del 95.53 %, puntuación F1

del 87.08 %, sensibilidad del 80 % y especificidad del 85.02 %. Estas métricas se resumen en la fila de la RD de la tabla mostrada en la Figura 4.4.1 B. En el caso de FA, el empleo del modelo Random Forest también produce un bajo valor de AUC de 0.71, como se muestra en la Figura 4.4.1 A curva morada. Esto se observa en las métricas de rendimiento obtenidas: exactitud del 75 %, precisión del 90 %, puntuación F1 del 87 %, sensibilidad del 86 % y especificidad del 75 %. Estas métricas se resumen en la fila de la FA de la tabla mostrada en la Figura 4.4.1B.

A. Curvas ROC



B. Métricas de clasificación

	AUC	Exactitud	Precisión	F1	Sensibilidad	Especificidad
AD	0.93	88,00	95,46	91,30	87,49	89,30
MD	0.81	84,00	92,53	88,57	84,93	81,48
RD	0.67	81,00	95,53	87,08	80,00	85,02
FA	0.71	80,00	90,91	85,72	81,08	76,92

Figura 4.4.1: Mejores resultados de clasificación para las cuatro métricas derivadas del DTI (AD, MD, RD y FA). **A)** Curvas ROC, muestran la superposición de las cuatro curvas: AD (azul), MD (naranja), RD (verde) y FA (morado). **B)** Métrica que evalúa el rendimiento de clasificación, se muestra en una tabla donde cada fila corresponde a una de las métricas derivadas del DTI, y las columnas reportan AUC, exactitud, precisión, puntaje F1, sensibilidad y especificidad.

4.4.2. Fusión de los FOI de la SWM y de la DWM

La combinación de características de los atlas de fibras de la SWM y de la DWM produjo los mejores resultados de clasificación para las cuatro métricas derivadas de DTI. El gráfico de barras en la Figura 4.4.2 ilustra los FOI más influyentes que contribuyen a estos resultados. La AD está representado por barras azules, la

MD por barras naranjas, la RD por barras moradas y la FA por barras verdes. Estos FOI están ordenados de forma descendente y categorizados en DWM y SWM. Los FOI de la SWM están nombrados según las dos ROIs que conectan. La nomenclatura para el atlas de fibras de la SWM sigue un patrón estándar, donde el fascículo que conecta las **ROI1** y **ROI2** se nombra como **ROI1-ROI2-n**. El **n** indica el número de conexiones entre un par de ROIs. En nuestro caso, **n** toma el valor de 0 para la primera conexión y 1 para la segunda conexión. Por ejemplo, un fascículo que conecta las circonvoluciones postcentral (**PoC**) y supramarginal (**SM**), presente en el hemisferio derecho, se llama **rh-PoC-SM-0**. El prefijo **rh** o **lh** se utiliza para denotar lateralidad, hemisferio derecho y hemisferio izquierdo, respectivamente. En nuestro estudio, encontramos conexiones entre las siguientes 16 ROIs: **MT** (temporal medio), **ST** (temporal superior), **PreC** (precentral), **SF** (frontal superior), **SM** (supramarginal), **CMF** (frontal media caudal), **PoC** (postcentral), **RoMF** (frontal media rostral), **Tr** (Pars triangularis), **LO** (occipital lateral), **Fu** (fusiforme), **IT** (temporal inferior), **Cu** (cuneus), **Lg** (lingual), **SP** (parietal superior) e **IP** (parietal inferior).

Para la AD (4.4.2, barras azules), los FOI de la DWM son menos numerosos en comparación con los de la SWM. Clasificados por nivel de importancia, son: **rh-AF Anterior** (fascículo arqueado anterior), **rh-IL** (fascículo longitudinal inferior), **rh-CG short** (fibras cortas del cíngulo) y **lh-MTR Superior** (radiaciones tálamicas motoras superiores). Por otro lado, los fascículos cortos son más abundantes y se clasifican por importancia de la siguiente manera: **rh-SP-SP-0**, **lh-Cu-Lg-0**, **rh-ST-ST-0**, **lh-CMF-PreC-0**, **lh-Fu-Fu-0**, **rh-PoC-SM-0**, **lh-PreC-SM-0**, **lh-PoC-PreC-1**, **lh-RoMF-SF-1**, **lh-PreC-PreC-0** y **lh-RoMF-SF-0**. Los FOI de la DWM se encuentran predominantemente en el hemisferio derecho, mientras que los FOI de la SWM son más numerosos en el hemisferio izquierdo.

La MD (4.4.2, barras naranjas) muestra un número reducido de FOI en comparación con la AD. Los FOI más importantes para el atlas de la DWM son **rh-IFO** (fascículo fronto-occipital inferior) y **rh-CG short**, mientras que para el atlas de la SWM son **lh-CMF-PreC-0**, **rh-Fu-Fu-0** y **lh-Cu-Lg-0**. Se destaca que no hay contribución de los fascículos del hemisferio izquierdo para los FOI de DWM, y que hay una prevalencia de los fascículos del hemisferio izquierdo para los FOI de SWM.

Los principales FOI para la RD (4.4.2, barras verdes) incluyen **rh-CG short**, **CC**

Rostrum (rostrum del cuerpo calloso), **rh-AF Posterior** (fascículo arqueado posterior), **rh-IL** y **lh-CG short**. No hay presencia de FOI en el hemisferio izquierdo, pero se destaca una conexión interhemisférica (**CC Rostrum**). Los FOI de la SWM son pocas y presentan una conexión por cada hemisferio (**rh-MT-MT-0** y **lh-LO-LO-0**).

En cuanto a la FA (barras moradas), los FOI significativos para la DWM son **CC Splenium** (splenium del cuerpo calloso), **rh-IFO**, **rh-CST** (tracto corticoespinal) y **lh-MTR Superior**. Encontramos dos fascículos en el hemisferio derecho y uno en el izquierdo, y una conexiones inter-hemisféricas (**CC Splenium**). Los FOI de la SWM están distribuidos en ambos hemisferios y se enumeran de la siguiente manera: **lh-SM-SM-1**, **lh-PreC-SM-1**, **rh-PoC-PreC-0**, **rh-IP-LO-0** y **rh-Tr-SF-0**.

4.4.3. La difusividad disminuye con la presencia de Tinnitus

Para evaluar el comportamiento de las métricas derivadas del DTI en los FOI entre los pacientes con tinnitus y el grupo de control, se construyeron diagramas de caja, como se muestra en las Figuras 4.4.3 y 4.4.4.

En la Figura 4.4.3A, se representa la dirección de cambio de la AD entre los grupos de tinnitus y control, donde se observa una tendencia general de disminución en el grupo de tinnitus y aumento en el grupo de control. Este mismo patrón se observa para la MD y RD, como se muestra en las Figuras 4.4.3B y 4.4.4A, respectivamente. Por el contrario, se observa un comportamiento diferente para la FA (Figura 4.4.4B), ya que aumenta en los pacientes con tinnitus y disminuye en el grupo de control.

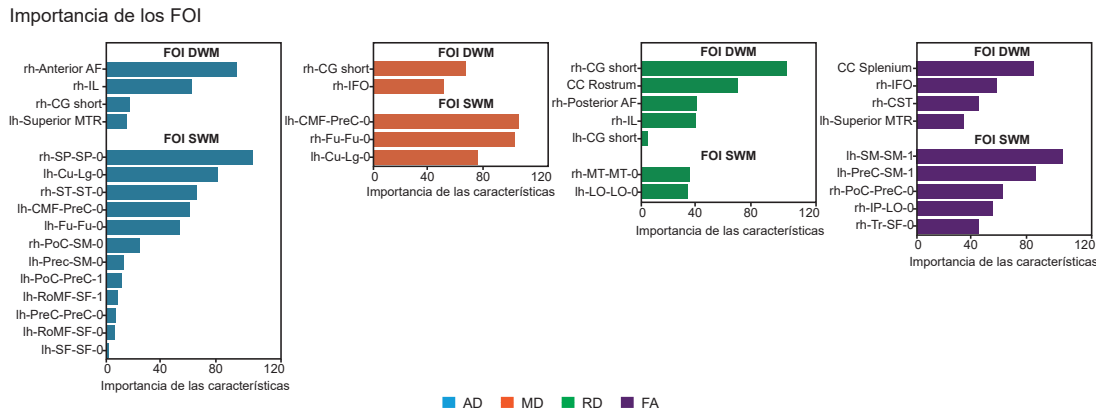
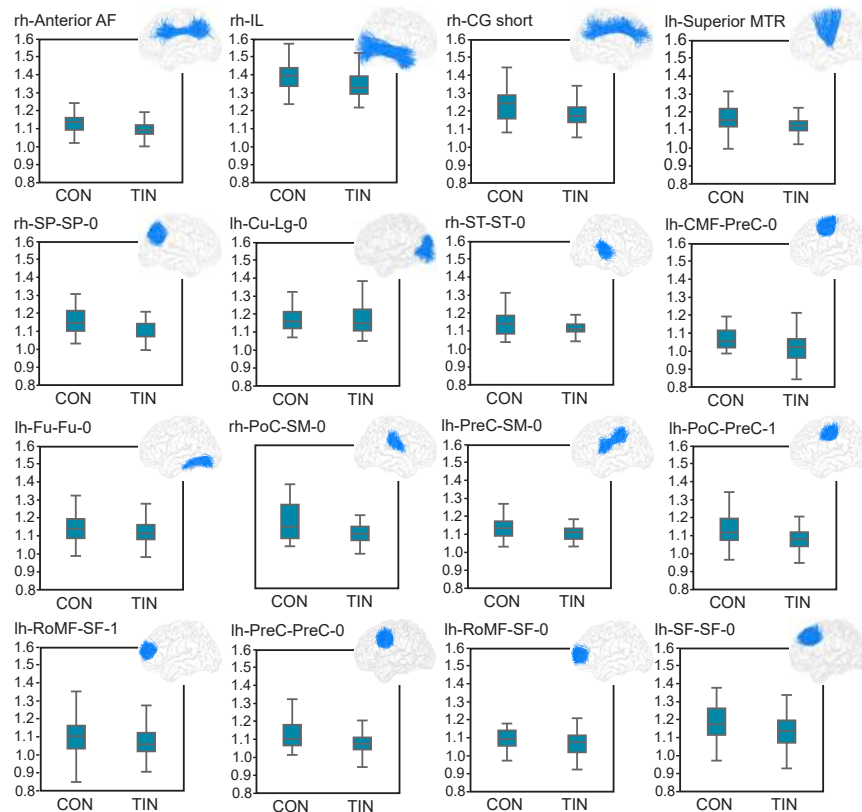


Figura 4.4.2: Fascículos de fibras de interés (FOI) más importantes para la **AD** (difusividad axial, azul), **MD** (difusividad media, naranja), **RD** (difusividad radial, morado) y **FA** (anisotropía fraccional, verde). Los FOI están clasificados en dos grupos: **DWM** (materia blanca profunda) y **SWM** (materia blanca superficial), y se organizan en orden descendente. Los prefijos **rh** (hemisferio derecho) y **lh** (hemisferio izquierdo) indican la lateralización de los FOI. Las abreviaturas de los FOI incluyen: **AF**, Fascículo arqueado; **IL**, Fascículo longitudinal inferior; **CG**, cingulado; **MTR**, Radiaciones tálamicas motoras; **SP**, Parietal superior; **Cu**, Cuneus; **Lg**, Lingual; **ST**, Temporal superior; **CMF**, Frontal medio caudal; **PreC**, precentral; **Fu**, Fusiforme; **PoC**, Postcentral; **SM**, Supramarginal; **RoMF**, Frontal medio rostral; **SF**, Frontal superior; **IFO**, Fascículo fronto-occipital inferior; **CC**, Cuerpo calloso; **CST**, Tracto corticoespinal; **IP**, Parietal inferior; **Tr**, pars triangularis; **LO**, Occipital lateral y **MT**, Temporal medio.

A. Fascículos más importantes para la AD



B. Fascículos más importantes para la MD

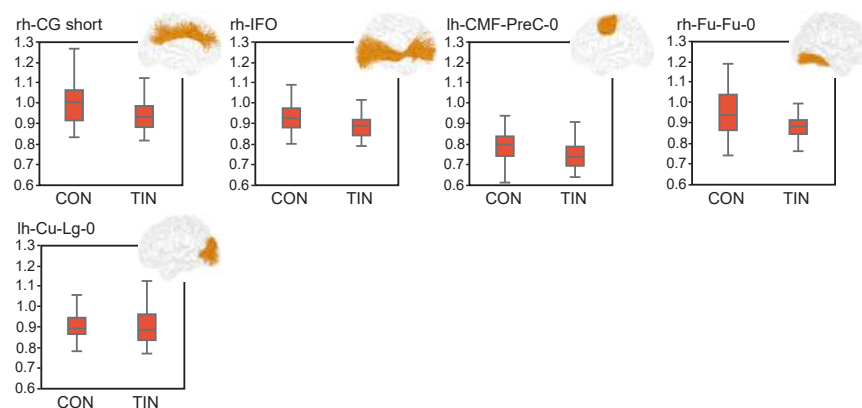
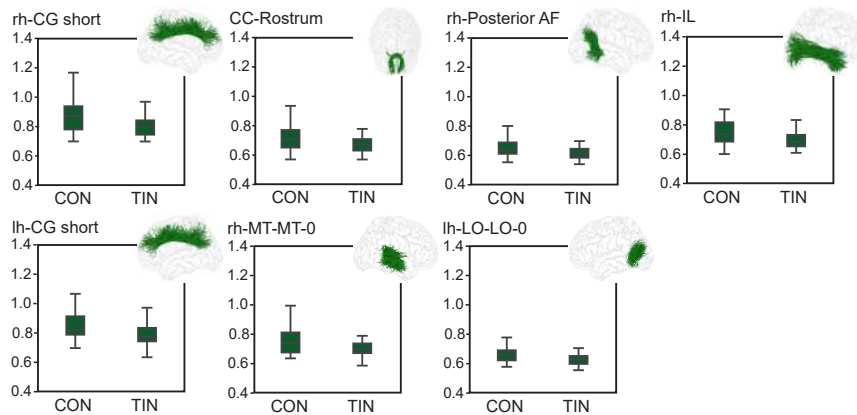


Figura 4.4.3: Dirección de cambio de la AD (difusividad axial) y la MD (difusividad media) para los fascículo de fibras de interés (FOI) más importantes. Los prefijos **rh** y **lh** se utilizan para denotar la lateralización de los FOI, **rh** (hemisferio derecho) y **lh** (hemisferio izquierdo). **A)** denota los FOI de la materia blanca profunda (DWM) y de la materia blanca superficial (SWM) para la AD. **B)** representa los fascículos de fibras de la DWM y la SWM para la MD. Las abreviaturas utilizadas para los FOI son: **AF**, fascículo arqueado; **IL**, fascículo longitudinal inferior; **CG**, cingulado; **MTR**, radiaciones tálamicas motoras; **SP**, parietal superior; **Cu**, cuneus; **Lg**, lingual; **ST**, temporal superior; **CMF** frontal medio caudal; **PreC**, precentral; **Fu**, fusiforme; **PoC**, postcentral; **SM**, supramarginal; **RoMF**, frontal medio rostral; **SF**, frontal superior e **IFO**, fascículo fronto-occipital inferior.

A. Fascículos más importantes para la RD



B. Fascículos más importantes para la FA

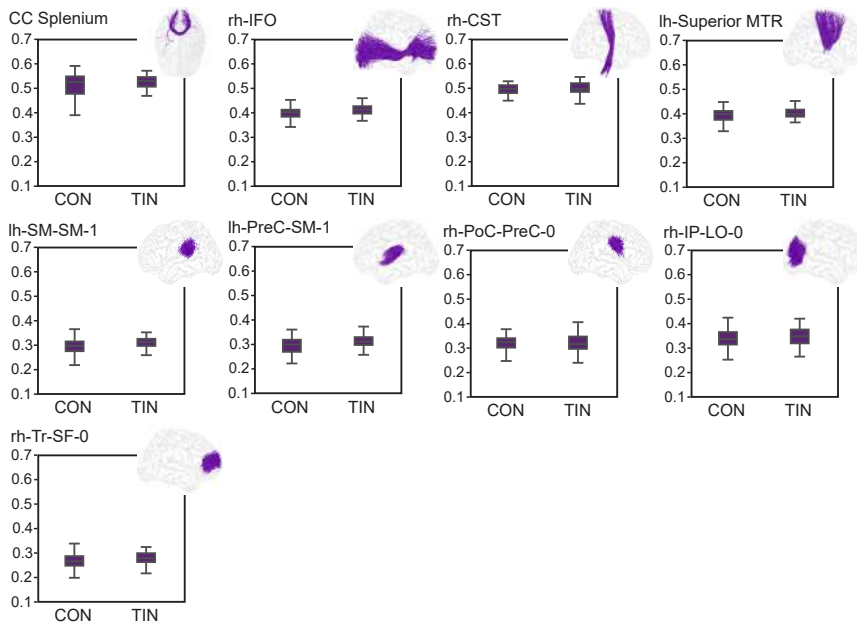


Figura 4.4.4: Dirección de cambio de la RD (difusividad radial) y de la FA (anisotropía fraccional) para los fascículos de fibras de interés más importantes (FOI). Los prefijos **rh** y **lh** se utilizan para denotar la lateralización de los FOI, **rh** (hemisferio derecho) y **lh** (hemisferio izquierdo). **A)** denota los FOI de la materia blanca profunda (DWM) y superficial (SWM) para la RD. **B)** representa los FOI de la DWM y de la SWM para la FA. Las abreviaturas utilizadas en los FOI son: **CG**, cingulado; **CC**, cuerpo calloso; **AF**, fascículo arqueado; **IL**, fascículo longitudinal inferior; **MT**, temporal medio; **LO**, occipital lateral; **IFO**, fascículo fronto-occipital inferior; **CST**, tracto corticoespinal; **MTR**, radiaciones tálamicas motoras; **SM**, supramarginal; **PreC**, precentral; **PoC**, postcentral; **IP**, parietal inferior; **Tr**, pars triangularis y **SF**, frontal superior.

4.5. Discusión

Los resultados de este estudio ofrecen una valiosa perspectiva sobre el potencial discriminativo que tienen las métricas derivadas de DTI en la distinción entre adultos mayores con tinnitus y un grupo de control, ambos con comorbilidades. Se exploraron 38 fascículos de fibras de interés (FOI) correspondientes a la materia blanca profunda (DWM) y 83 de la materia blanca superficial (SWM), esta última menos estudiada (Guevara et al., 2020), proporcionando una visión detallada de la conectividad neuronal subyacente en estas condiciones médicas.

El análisis evaluó tres métodos de selección de características distintos: Selección de Características Estadísticas (SFS), Selección de Características de Clasificación (CFS) y Selección de Características de Fusión (MFS), junto con cinco modelos de clasificación: Decision Tree, XGB, Random Forest, GNB y K-Neighbors. Se probaron 128 modelos de clasificación para las cuatro métricas derivadas de DTI (AD, MD, RD y FA), demostrando la exhaustividad del análisis.

Los resultados indican que la difusividad axial (AD) y la difusividad media (MD) son mejores medidas para discriminar entre pacientes con tinnitus y el grupo de control. El método MFS demostró ser el más efectivo, generando los mejores resultados de clasificación para la AD y MD, con altos valores de AUC que resaltan la robustez de los modelos de clasificación. Sin embargo, otras métricas como la difusividad radial (RD) y la anisotropía fraccional (FA) parecen ser menos discriminativas en la muestra del estudio.

Examinando los FOI más influyentes en los resultados de clasificación, nuestro estudio resalta la importancia de fusionar los atlas de fibras cerebrales de la materia blanca profunda y superficial para comprender los correlatos neuronales del tinnitus. En general, se observaron alteraciones asimétricas en la integridad de la materia blanca, con predominio de los fascículos de fibras de la DWM en el hemisferio derecho y de los fascículos de fibras de la SWM en el hemisferio izquierdo en pacientes con tinnitus.

El análisis también revela cambios en la difusividad asociados con el tinnitus. Los diagramas de caja (Figura 4.4.3, 4.4.4) ilustran una tendencia consistente de disminución de la difusividad, particularmente en la AD, MD y RD, en pacientes con tinnitus en comparación con el grupo de control. Sin embargo, la FA muestra un

patrón contrastante, con un aumento en pacientes con tinnitus y una disminución en el grupo de control. En estudios anteriores, se menciona que en los pacientes de control los valores disminuidos de FA están relacionados con la pérdida auditiva, mientras que los pacientes con tinnitus que tienen pérdida auditiva tienden a tener valores altos de FA (Khan et al., 2021). Estos cambios en la integridad de la materia blanca pueden manifestarse como una respuesta compensatoria a la condición auditiva.

Nuestros resultados son consistentes con estudios anteriores. Similar al estudio de Jaroszynski et al. 2021, encontramos un aumento en la FA en el fascículo fronto-occipital inferior (IFO) del hemisferio derecho en el grupo de tinnitus. El IFO es un fascículo de fibras asociativo ventral que conecta el lóbulo occipital ventral y la corteza orbitofrontal en el cerebro humano. Este fascículo desempeña un papel crucial en el lenguaje, la atención, el comportamiento afectivo y el sistema de reconocimiento visual. Además, se ha sugerido que la conectividad directa del IFO con el giro de Heschl (ubicado en la circonvolución) podría estar relacionada con la percepción del tinnitus (Fernández et al., 2020). Este hallazgo puede ayudar a explicar las dificultades cognitivas, y específicamente las dificultades de atención, en sujetos con tinnitus mostradas en estudios anteriores.

Los principales resultados de nuestro estudio se basan en la disminución en la AD en pacientes con tinnitus a lo largo de un amplio conjunto de fascículos de fibras de interés (FOI) en la materia blanca cerebral. Estos se agruparon en fascículos de fibras de asociación largas y cortos. Entre los fascículos de fibras largas más importantes se encuentran: **rh-Anterior AF** (fascículo arqueado anterior), **rh-IL** (fascículo longitudinal inferior), **rh-CG short** (fibras cortas del cíngulo) y **lh-Superior MTR** (radiaciones tálamo motoras). En cuanto a los fascículos de fibras cortas más destacados, se incluyen: **rh-SP-SP-0** (parietal superior-parietal superior), **lh-Cu-Lg-0** (cingulum-lingual), **rh-ST-ST-0** (temporal superior-temporal superior), **rh-PoC-SM-0** (postcentral-supramarginal), **lh-CMF-PreC-0** (frontal medio caudal-precentral), **lh-Fu-Fu-0** (fusiforme-fusiforme), **lh-PreC-SM-0** (precentral-supramarginal), **lh-PoC-PreC-1** (postcentral-precentral), **lh-RoMF-SF-1** (frontal medio rostral-frontal superior), **lh-PreC-PreC-0** (precentral-precentral) y **lh-RoMF-SF-0** (frontal medio rostral-frontal superior).

Los fascículos de la SWM conectan regiones corticales cercanas en el cerebro y

juegan un papel fundamental en la integración de información entre estas regiones. En el contexto del tinnitus, las regiones cerebrales implicadas pueden ofrecer pistas sobre cómo estas conexiones afectan la percepción y experiencia del tinnitus. Por ejemplo, entre las regiones cerebrales mencionadas, como el parietal superior, el cíngulo-lingual y el temporal superior, hay áreas involucradas en la atención, la percepción auditiva y la memoria. El parietal superior está asociado con la percepción espacial y la atención selectiva (Vandenberghe and Gillebert, 2009; Shulman et al., 2003; Gottlieb, 2007), mientras que el cíngulo-lingual y el temporal superior están involucrados en el procesamiento auditivo y la integración multisensorial (Behrmann et al., 2004; Rosenholtz, 2020).

También identificamos algunas de estas estructuras cerebrales y sus funciones asociadas para los fascículos de fibras largas, ya que no hay ningún reporte disponible sobre los fascículos cortos. El segmento anterior del AF conecta las cortezas frontal y parietal, localizándose lateralmente a las fibras de proyección de la corona radiata. En el hemisferio derecho, el fascículo arqueado está involucrado en el procesamiento visoespacial y aspectos del lenguaje, como la prosodia y la semántica. El fascículo longitudinal inferior (IL) es un conjunto de fibras que conecta los lóbulos occipital y temporal ipsilaterales, conteniendo fibras largas que conectan áreas visuales con la amígdala y el hipocampo (Catani and Thiebautdeschotten, 2008). El IL está involucrado en diversas funciones cognitivas, incluyendo el reconocimiento facial, percepción visual, lectura, memoria visual y procesamiento del lenguaje. El fascículo del cíngulo (GC), un conjunto medio de fibras, corre a lo largo del surco del cíngulo alrededor del cuerpo caloso y conecta varios lóbulos cerebrales y diferentes partes de la corteza cíngulada (Catani and Thiebautdeschotten, 2008). Como parte del sistema límbico, el cíngulo está involucrado en la atención, memoria y emociones. La cápsula interna y la corona radiata contienen fibras ascendentes desde el tálamo hasta la corteza cerebral y fibras descendentes desde la corteza frontoparietal hacia núcleos subcorticales (por ejemplo, ganglios basales y núcleos del tronco cerebral) y la médula espinal (Catani and Thiebautdeschotten, 2008). Este complejo sistema de proyección constituye el soporte neuroanatómico de las funciones perceptivas, motoras y otras funciones cognitivas superiores.

A pesar de los hallazgos significativos y las contribuciones de este estudio, es importante reconocer algunas limitaciones. En primer lugar, elegimos calcular

el promedio de las métricas derivadas de DTI a lo largo de todo el fascículo de fibras, mientras que en enfoques más contemporáneos (Jaroszynski et al., 2021) se segmenta el fascículo en 100 partes y se calcula el promedio para cada segmento. Además, nuestro estudio empleó exclusivamente medidas derivadas de DTI basadas en vóxeles, pasando por alto los posibles beneficios del análisis basado en fíxeles utilizado en otros estudios (Rosemann and Rauschecker, 2023; Svobodová et al., 2024). Estos enfoques alternativos abordan eficazmente el problema del cruce de fibras dentro de un vóxel. Superar esta limitación a largo plazo puede implicar la adopción de modelos de reconstrucción de la difusión más sofisticados como CSD, lo que implicaría la re-adquisición de imágenes de resonancia magnética de difusión.

En cuanto a la cohorte de estudio, se centró en una población envejecida, por lo que los resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones o contextos. Además, reconocemos la necesidad de ampliar el tamaño de la cohorte y considerar un seguimiento en el tiempo de los participantes.

Este estudio destaca el potencial de las métricas derivadas de DTI para distinguir entre adultos mayores con tinnitus y un grupo de control. Identificamos que la AD y la MD son altamente discriminativas para esta condición. Además, encontramos que los cambios en la conectividad de ciertos fascículos de fibras están relacionados con funciones cognitivas y perceptivas que pueden verse afectadas en pacientes con tinnitus, como el procesamiento visoespacial, el reconocimiento facial, la percepción visual y el procesamiento del lenguaje. Estos hallazgos sugieren que el tinnitus no solo afecta la percepción auditiva, sino que también puede influir en otras áreas del procesamiento cerebral.

Capítulo 5

Conclusión

Proponemos una biblioteca de software de código abierto (Phybers) que integra herramientas de última generación para el análisis de fibras cerebrales, facilitando su uso por parte de la comunidad científica. Esta biblioteca incluye funcionalidades como la segmentación de fascículos de fibras, el agrupamiento de fibras y algoritmos de visualización de imágenes de Resonancia Magnética y mallados, que previamente se han utilizado de manera aislada en diversos estudios. Además, hemos incorporado herramientas para muestrear y transformar datos de tractografía, calcular la intersección entre fascículos de fibras y post-procesar conjuntos de fibras cerebrales.

Anteriormente, los algoritmos existentes funcionaban únicamente en sistemas operativos Ubuntu y eran difíciles de aplicar para los usuarios externos debido a la falta de un código unificado, la multiplicidad de lenguajes de programación, la pluralidad de dependencias de bibliotecas y la falta de código/datos de ejemplo y documentación. Además, existía una limitación con el tamaño de los datos que se podían usar. Para superar todas estas limitaciones, creamos la biblioteca Phybers en Python, unificando todos los códigos en un paquete fácil de usar para personas sin formación en ingeniería. También garantizamos la compatibilidad con sistemas operativos Windows y Ubuntu, y creamos estructuras de datos más optimizadas que permiten manipular datos de mayor tamaño. Phybers también proporciona datos y códigos de prueba, y una documentación exhaustiva disponible en línea. También comprobamos el correcto funcionamiento de los algoritmos disponibles en la biblioteca en datos de dMRI de alta y baja resolución. Además, la biblioteca

ha sido diseñada con escalabilidad, permitiendo la integración de otros algoritmos de última generación como Dipy ([Garyfallidis et al., 2014](#)).

Una ventaja de nuestra biblioteca sobre otros paquetes actualmente disponibles es que permite extraer y realizar filtrados sobre medidas de fibras (tamaño, largo promedio y distancia intra) en fascículos o clústeres de fibras. La herramienta de visualización permite desplegar mallados y tiene una operación de segmentación de fibras basada en ROIs-3D que permite realizar la segmentación en tiempo real de datos de tractografía con tamaños de hasta 1.5 millones de fibras. En resumen, consideramos que la biblioteca desarrollada simplificará el uso de los algoritmos que contiene, promoviendo una aplicación más efectiva de estas herramientas.

Además, empleamos nuestra biblioteca para extraer características de la conectividad cerebral en pacientes con tinnitus. Utilizamos una base de datos que incluía pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas, y aplicamos diversas técnicas de selección de características y algoritmos de clasificación sobre las métricas derivadas del DTI en fascículos de fibras cerebrales de la materia blanca profunda (DWM) y superficial (SWM). Este estudio destaca el poder discriminativo de las métricas derivadas de DTI, especialmente la difusividad axial (AD) y la difusividad media (MD), para distinguir entre pacientes envejecidos con y sin tinnitus, incluso en presencia de comorbilidades.

La literatura existente sobre el tinnitus se concentra principalmente en la implicación de las vías auditivas centrales y las regiones corticales, a menudo ignorando las posibles contribuciones de los fascículos de la SWM. Nuestro estudio cierra esta brecha al ofrecer el primer análisis exhaustivo de las alteraciones en los fascículos de la SWM en pacientes con tinnitus. Este enfoque innovador es crucial, ya que los fascículos de la SWM juegan un papel significativo en la comunicación intracortical, que puede verse interrumpida en el tinnitus, resultando en una actividad neural aberrante y la percepción de sonidos fantasma.

Los hallazgos sugieren varios mecanismos a través de los cuales los fascículos de la SWM podrían contribuir al desarrollo del tinnitus. En primer lugar, la disminución observada en AD, MD y RD, junto con un aumento en FA, indica una reorganización microestructural dentro de estos fascículos. Tales cambios pueden reflejar plasticidad adaptativa o maladaptativa en respuesta a la privación auditiva o el daño. Específicamente, el aumento de FA podría indicar una respuesta

compensatoria, donde las fibras intactas restantes se vuelven más organizadas para mantener la eficiencia del procesamiento auditivo a pesar de los déficits periféricos. Por el contrario, la reducción en la AD podría reflejar daño axonal, reducción del calibre axonal o una orientación menos coherente de los axones. Mientras tanto, la disminución en la MD y la RD podría indicar un aumento en la integridad de la mielina. Estos cambios pueden interrumpir la transmisión de información auditiva y contribuir a la persistencia del tinnitus. En conjunto, estos hallazgos sugieren que tanto el daño axonal como las alteraciones en la mielina juegan un papel crucial en el tinnitus, afectando la forma en que la información auditiva es procesada en el cerebro.

En conclusión, nuestro estudio destaca el papel crítico de los tractos de la SWM y la DWM en la enfermedad del tinnitus, abordando una brecha significativa en la literatura actual. Las alteraciones estructurales identificadas a través de la dMRI proporcionan una base para comprender los complejos mecanismos neuronales subyacentes al tinnitus y allanan el camino para enfoques de tratamiento innovadores dirigidos a mitigar esta desafiante condición. Comprender estas alteraciones estructurales abre nuevas vías para el desarrollo de estrategias de tratamiento dirigidas para el tinnitus. Las intervenciones podrían apuntar a restaurar la integridad de las vías de la materia blanca afectadas mediante técnicas de estimulación cerebral no invasiva, como la estimulación magnética transcraneal o la estimulación transcraneal por corriente directa, que podrían adaptarse para mejorar la neuroplasticidad y reparar los fascículos dañados. Además, los enfoques farmacológicos dirigidos a la neuroinflamación y la promoción de la remielinización pueden resultar beneficiosos. Los programas de rehabilitación que incorporan entrenamiento auditivo y terapia cognitivo-conductual también podrían adaptarse para aprovechar la plasticidad de estas vías, reduciendo potencialmente la percepción del tinnitus.

5.0.1. Limitaciones

A lo largo de este trabajo, hemos destacado los beneficios y aplicaciones de nuestra biblioteca en el estudio de la conectividad cerebral y su uso en pacientes con tinnitus. Sin embargo, es importante reconocer ciertas limitaciones que pueden influir en la interpretación de nuestros resultados.

En el caso de Phybers, a pesar de sus múltiples ventajas, existen algunas

restricciones importantes. Aunque hemos corregido errores de compatibilidad y evaluado el rendimiento en diversas configuraciones, la adaptabilidad de la biblioteca puede no ser suficiente para entornos informáticos más avanzados no incluidos en nuestras pruebas. Phybers es compatible con Python 3.9 y versiones superiores, y con los sistemas operativos Windows y Ubuntu, pero no con iOS, lo que limita su uso en entornos de Apple. Nuestra biblioteca admite cuatro formatos principales: “bundles” para tractografía, NIfTI para MRI, y “mesh” y GIFTI para mallados, mientras que otras bibliotecas soportan más formatos. Además, los algoritmos de segmentación y clustering requieren ajustes dependiendo de la calidad de las fibras, lo que puede afectar los resultados.

En cuanto al estudio de conectividad en pacientes con tinnitus, las limitaciones están determinadas por el tamaño de la base de datos utilizada y las características sesgadas de la población estudiada, que se enfoca en pacientes con tinnitus adultos mayores. Además, debido a la calidad de las imágenes de difusión, solo fue posible calcular la tractografía determinística y obtener medidas del tensor de difusión. Esto limita nuestra capacidad para utilizar enfoques más avanzados, como la tractografía probabilística y los métodos basados en fixel, que permiten medir la densidad de fibras intra-voxel, la orientación de las fibras y la densidad total de fibras. Estas técnicas avanzadas proporcionan una visión más detallada y precisa de la integridad de la materia blanca y los procesos de mielinización. La falta de acceso a estas técnicas y una muestra más diversa limita la generalización de nuestros hallazgos a otras poblaciones.

Reconocer estas limitaciones es crucial para interpretar adecuadamente los resultados y para guiar futuras investigaciones en este campo. A pesar de estos desafíos, los resultados obtenidos proporcionan una base sólida para seguir explorando y mejorando nuestra comprensión de la conectividad cerebral y su relación con condiciones como el tinnitus.

5.0.2. Trabajo Futuro

Para futuras investigaciones, planeamos ampliar la compatibilidad de la biblioteca Phybers con sistemas operativos iOS, incrementar la flexibilidad para admitir más formatos de archivos, optimizar los algoritmos para mejorar su robustez frente a variaciones en la calidad de los datos, e integrar métodos adicionales como la intersección de fibras con mallados corticales y una parcelación basada en datos

de dMRI (López-López et al., 2020). Estas mejoras potenciales subrayan áreas de desarrollo que fortalecerán aún más a Phybers como herramienta versátil para el análisis de imágenes de dMRI.

En el ámbito del estudio de conectividad cerebral en pacientes con tinnitus, también es esencial explorar metodologías de imágenes más avanzadas y ampliar el alcance demográfico de las cohortes de estudio para comprender mejor la relación entre los fascículos de la SWM y el tinnitus. La dMRI de alta resolución, combinada con algoritmos de tractografía probabilística, puede proporcionar un mapeo más detallado de los fascículos de la SWM y la DWM. Técnicas como el análisis basado en fixels y la dispersión y densidad de la orientación de las neuritas pueden ofrecer una comprensión más profunda de las propiedades microestructurales, distinguiendo entre la densidad axonal, la orientación de las fibras y el contenido de mielina. Además, la resonancia magnética funcional (fMRI) y la magnetoencefalografía (MEG) pueden complementar estos hallazgos al vincular las anomalías estructurales con los patrones de conectividad funcional y las oscilaciones neuronales asociadas con el tinnitus.

Finalmente, creemos que la metodología de análisis de conectividad cerebral aplicada a la base de datos de pacientes con tinnitus puede ser extendida al estudio de otras bases de datos, tanto de pacientes sanos como de personas con diferentes patologías. Para facilitar su aplicación, pretendemos incorporar la batería de análisis de conectividad cerebral utilizada en la base de datos de pacientes a la biblioteca Phybers.

Capítulo 6

Publicaciones

Durante el desarrollo de esta propuesta de tesis se ha trabajado en el desarrollo de los siguientes artículos científicos:

6.1. Publicado

Lazara Liset González Rodríguez, Ignacio Osorio, Alejandro Cofre G., Hernán Hernández Larzabal, Claudio Román, Cyril Poupon, Jean-François Mangin, Cecilia Hernández and Pamela Guevara. “Phybers: A Package for Brain Tractography Analysis”, *Frontiers in Neuroscience*, vol. 18, pp. 1333243, 2024, doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1333243>.

En este estudio se describe el desarrollo de una biblioteca en Python diseñada para el análisis de tractografía cerebral. Adicionalmente, se ha establecido un sitio web que proporciona acceso a datos y ejemplos de código detallados. Dicho artículo satisface el objetivo específico 1.

6.2. Enviado

Lázara Liset González Rodríguez, Simón Pedro San Martín Rubilar, Hernán Hernández Larzabal, Vicente Medel, Carolina Delgado, Paul Délano and Pamela Guevara, “Superficial White Matter Brain Alterations Discriminate Tinnitus in Older Adults”. Será enviado a la revista *NeuroImage: Clinical*.

En este estudio se analiza la materia blanca profunda y superficial en una muestra

de pacientes con tinnitus, utilizando medidas obtenidas mediante DTI (imágenes por tensor de difusión) y aplicando análisis estadísticos y de clasificación. Se encontró que la FA (anisotropía fraccional) disminuye en pacientes con tinnitus, mientras que otras medidas como la AD (difusividad axial), la MD (difusividad media) y la RD (difusividad radial) aumentan. Además, la AD mostró mayor poder discriminativo entre pacientes y controles. También se reportaron los fascículos de fibras de materia blanca profunda y superficial que más se ven afectados por la enfermedad del tinnitus. Este trabajo cumple con los objetivos específicos 2 y 3.

Bibliografía

- Aha, D. W. and Bankert, R. L. (1996). A Comparative Evaluation of Sequential Feature Selection Algorithms. In Bickel, P., Diggle, P., Fienberg, S., Krickeberg, K., Olkin, I., Wermuth, N., Zeger, S., Fisher, D., and Lenz, H.-J., editors, *Learning from Data*, volume 112, pages 199–206. Springer New York, New York, NY.
- Alexander, Andrew L. and Lee, Jee Eun and Lazar, Mariana and Field, Aaron S. (2007). Diffusion Tensor Imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3):316–329.
- Alhazmi, F. H. (2020). White-matter integrity and hearing acuity decline in healthy subjects: Magnetic resonance tractography. *The Neuroradiology Journal*, 33(3):236–243.
- Ashburner, J. and Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11(6):805–821.
- Basser, P. J., Mattiello, J., and Lebihan, D. (1994). MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. *Biophysical Journal*, 66(1):259–267.
- Behrmann, M., Geng, J. J., and Shomstein, S. (2004). Parietal cortex and attention. *Current Opinion in Neurobiology*, 14:212–217.
- Benson, R. R., Gattu, R., and Cacace, A. T. (2014). Left hemisphere fractional anisotropy increase in noise-induced tinnitus: A diffusion tensor imaging (DTI) study of white matter tracts in the brain. *Hearing Research*, 309:8–16.
- Bhatt, J. M., Bhattacharyya, N., and Lin, H. W. (2017). Relationships between tinnitus and the prevalence of anxiety and depression: Tinnitus and Mood Disorders. *The Laryngoscope*, 127(2):466–469.
- Bhatt, J. M., Lin, H. W., and Bhattacharyya, N. (2016). Prevalence, Severity, Exposures, and Treatment Patterns of Tinnitus in the United States. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 142(10):959.
- Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, 45(1):5–32.
- Buyukturkoglu, K., Vergara, C., Fuentealba, V., Tozlu, C., Dahan, J. B., Carroll, B. E., Kuceyeski, A., Riley, C. S., Sumowski, J. F., Oliva, C. G., Sitaram, R., Guevara, P., and Leavitt, V. M. (2022). Machine learning to investigate

- superficial white matter integrity in early multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, 32(1):36–47.
- Catani, M. and Thiebautdeschotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44(8):1105–1132.
- Chen, T. and Guestrin, C. (2016). XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. In *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, pages 785–794, San Francisco California USA. ACM.
- Chen, Y., Zhang, C., Xue, T., Song, Y., Makris, N., Rathi, Y., Cai, W., Zhang, F., and O’Donnell, L. J. (2023). Deep fiber clustering: Anatomically informed fiber clustering with self-supervised deep learning for fast and effective tractography parcellation. *NeuroImage*, 273:120086.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Routledge, New York, 2 edition.
- Cook, P. A., Bai, Y., Hall, M. G., Nedjati-Gilani, S., Seunarine, K. K., and Alexander, D. C. (2006). Camino: Diffusion MRI reconstruction and processing. In *14th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, page 2759. Seattle, WA, USA.
- Cover, T. and Hart, P. (1967). Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Transactions on Information Theory*, 13(1):21–27.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., and Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3):968–980.
- Donnell, L. J. O. and Westin, C. F. (2007). Automatic Tractography Segmentation Using a High-Dimensional White Matter Atlas. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(11):1562–1575.
- Douglas, P. K., Lau, E., Anderson, A., Head, A., Kerr, W., Wollner, M., Moyer, D., Li, W., Durnhofer, M., Bramen, J., and Cohen, M. S. (2013). Single trial decoding of belief decision making from EEG and fMRI data using independent components features. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.
- Eggermont, J. J. (2024). Neuroplasticity of the Auditory System. In Schlee, W., Langguth, B., De Ridder, D., Vanneste, S., Kleinjung, T., and Møller, A. R., editors, *Textbook of Tinnitus*, pages 149–163. Springer International Publishing, Cham.
- Elgoyhen, A. B., Langguth, B., De Ridder, D., and Vanneste, S. (2015). Tinnitus: perspectives from human neuroimaging. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(10):632–642.

- Eltabbakh, A. and Nada, N. (2023). Quantitative analysis of white matter brain changes in tinnitus patients with normal hearing: a case-controlled study with diffusion tensor imaging. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 54(1):101.
- Fernández, L., Velásquez, C., Porrero, J. A. G., Lucas, E. M. d., and Martino, J. (2020). Heschl’s gyrus fiber intersection area: a new insight on the connectivity of the auditory-language hub. *Neurosurgical Focus*, 48(2):E7.
- Feurer, M. and Hutter, F. (2019). Hyperparameter Optimization. In Hutter, F., Kotthoff, L., and Vanschoren, J., editors, *Automated Machine Learning: Methods, Systems, Challenges*, pages 3–33. Springer International Publishing, Cham.
- Fick, R. H. J., Wassermann, D., and Deriche, R. (2019). The Dmipy Toolbox: Diffusion MRI Multi-Compartment Modeling and Microstructure Recovery Made Easy. *Frontiers in Neuroinformatics*, 13:64.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62(2):774–781.
- Franke, L., Weidele, D. K. I., Zhang, F., Cetin-Karayumak, S., Pieper, S., O’Donnell, L. J., Rathi, Y., and Haehn, D. (2021). FiberStars: Visual Comparison of Diffusion Tractography Data between Multiple Subjects. In *2021 IEEE 14th Pacific Visualization Symposium (PacificVis)*, pages 116–125.
- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., van der Walt, S., Descoteaux, M., and Nimmo-Smith, I. (2014). Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Front Neuroinform*, 8:8.
- Garyfallidis, E., Brett, M., Correia, M. M., Williams, G. B., and Nimmo-Smith, I. (2012). QuickBundles, a Method for Tractography Simplification. *Frontiers in Neuroscience*, 6:175–175.
- Garyfallidis, E., Côté, M.-A., Rheault, F., Sidhu, J., Hau, J., Petit, L., Fortin, D., Cunanne, S., and Descoteaux, M. (2018). Recognition of white matter bundles using local and global streamline-based registration and clustering. *NeuroImage*, 170:283–295.
- González Rodríguez, L. L., Osorio, I., Cofre G., A., Hernandez Larzabal, H., Román, C., Poupon, C., Mangin, J.-F., Hernández, C., and Guevara, P. (2024). Phybers: a package for brain tractography analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 18:1333243.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., and Frackowiak, R. S. (2001). A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage*, 14(1):21–36.
- Gottlieb, J. (2007). Attention, learning, and the parietal lobe. *Current Opinion in Neurobiology*, 17:664–671.
- Guevara, M., Guevara, P., Román, C., and Mangin, J.-F. (2020). Superficial white

- matter: A review on the dMRI analysis methods and applications. *NeuroImage*, 212:116673.
- Guevara, M., Osorio, I., Bonometti, D., Duclap, D., Poupon, C., Mangin, J.-F., and Guevara, P. (2015). iFiber: A brain tract visualizer for Android devices. In *2015 CHILEAN Conference on Electrical, Electronics Engineering, Information and Communication Technologies (CHILECON)*, pages 245–250, Santiago. IEEE.
- Guevara, M., Román, C., Houenou, J., Duclap, D., Poupon, C., Mangin, J. F., and Guevara, P. (2017). Reproducibility of superficial white matter tracts using diffusion-weighted imaging tractography. *NeuroImage*, 147:703–725.
- Guevara, M., Sun, Z.-Y., Guevara, P., Rivière, D., Grigis, A., Poupon, C., and Mangin, J.-F. (2022). Disentangling the variability of the superficial white matter organization using regional-tractogram-based population stratification. *NeuroImage*, 255:119197.
- Guevara, P., Duclap, D., Poupon, C., Marrakchi-Kacem, L., Fillard, P., Le Bihan, D., Leboyer, M., Houenou, J., and Mangin, J. F. (2012). Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas. *NeuroImage*, 61(4):1083–99.
- Gunbey, H. P., Gunbey, E., Aslan, K., Bulut, T., Unal, A., and Incesu, L. (2017). Limbic-Auditory Interactions of Tinnitus: An Evaluation Using Diffusion Tensor Imaging. *Clinical Neuroradiology*, 27(2):221–230.
- Gupta, D. (2017). Chapter 1 - neuroanatomy. In Prabhakar, H., editor, *Essentials of Neuroanesthesia*, pages 3 – 40. Academic Press.
- Harris, C. R., Millman, K. J., van der Walt, S. J., Gommers, R., Virtanen, P., Cournapeau, D., Wieser, E., Taylor, J., Berg, S., Smith, N. J., Kern, R., Picus, M., Hoyer, S., van Kerkwijk, M. H., Brett, M., Haldane, A., del Río, J. F., Wiebe, M., Peterson, P., Gérard-Marchant, P., Sheppard, K., Reddy, T., Weckesser, W., Abbasi, H., Gohlke, C., and Oliphant, T. E. (2020). Array programming with NumPy. *Nature*, 585(7825):357–362.
- Henton, A. and Tzounopoulos, T. (2021). What’s the buzz? The neuroscience and the treatment of tinnitus. *Physiological Reviews*, 101(4):1609–1632.
- Jahromi, A. H. and Taheri, M. (2017). A non-parametric mixture of Gaussian naive Bayes classifiers based on local independent features. In *2017 Artificial Intelligence and Signal Processing Conference (AISP)*, pages 209–212.
- Jaroszynski, C., Attyé, A., Job, A., and Delon-Martin, C. (2021). Tracking white-matter brain modifications in chronic non-bothersome acoustic trauma tinnitus. *NeuroImage: Clinical*, 31:102696.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., and Smith, S. M. (2012). FSL. *NeuroImage*, 62(2):782–790.
- Ji, E., Guevara, P., Guevara, M., Grigis, A., Labra, N., Sarrazin, S., Hamdani, N.,

- Bellivier, F., Delavest, M., Leboyer, M., Tamouza, R., Poupon, C., Mangin, J.-F., and Houenou, J. (2019). Increased and Decreased Superficial White Matter Structural Connectivity in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 45(6):1367–1378.
- Khan, R. A., Sutton, B. P., Tai, Y., Schmidt, S. A., Shahsavarani, S., and Husain, F. T. (2021). A large-scale diffusion imaging study of tinnitus and hearing loss. *Scientific Reports*, 11(1):23395.
- Knipper, M., Van Dijk, P., Schulze, H., Mazurek, B., Krauss, P., Scheper, V., Warnecke, A., Schlee, W., Schwabe, K., Singer, W., Braun, C., Delano, P. H., Fallgatter, A. J., Ehlis, A.-C., Searchfield, G. D., Munk, M. H., Baguley, D. M., and Rüttiger, L. (2020). The Neural Bases of Tinnitus: Lessons from Deafness and Cochlear Implants. *The Journal of Neuroscience*, 40(38):7190–7202.
- Kumar, K. and Desrosiers, C. (2016). A sparse coding approach for the efficient representation and segmentation of white matter fibers. In *2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pages 915–919.
- Labra, N., Guevara, P., Duclap, D., Houenou, J., Poupon, C., Mangin, J.-F., and Figueroa, M. (2017). Fast Automatic Segmentation of White Matter Streamlines Based on a Multi-Subject Bundle Atlas. *Neuroinformatics*, 15(1):71–86.
- Langguth, B., Elgoyhen, A. B., and Cederroth, C. R. (2019). Therapeutic Approaches to the Treatment of Tinnitus. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59(1):291–313.
- Langguth, B., Landgrebe, M., Kleinjung, T., Sand, G. P., and Hajak, G. (2011). Tinnitus and depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 12(7):489–500.
- Le Bihan, D. and Breton, E. (1985). Imagerie de diffusion in-vivo par résonance magnétique nucléaire. *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences*, 93(5):27–34.
- Le Bihan, D., Mangin, J., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., and Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4):534–546.
- Lebedev, A. V., Westman, E., Van Westen, G. J., Kramberger, M. G., Lundervold, A., Aarsland, D., Soininen, H., Kłoszewska, I., Mecocci, P., Tsolaki, M., Vellas, B., Lovestone, S., and Simmons, A. (2014). Random Forest ensembles for detection and prediction of Alzheimer’s disease with a good between-cohort robustness. *NeuroImage: Clinical*, 6:115–125.
- Lebel, C., Treit, S., and Beaulieu, C. (2019). A review of diffusion MRI of typical white matter development from early childhood to young adulthood. *NMR in Biomedicine*, 32(4):e3778.
- Lee, Sang-Yeon and Lee, Jun Young and Han, Sang-Yoon and Seo, Yuju and Shim, Ye Ji and Kim, Young Ho (2020). Neurocognition of Aged Patients

- With Chronic Tinnitus: Focus on Mild Cognitive Impairment. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 13(1):8–14.
- Leemans, A., Jeurissen, B., Sijbers, J., and Jones, D. K. (2009). ExploreDTI: A graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data. *17th Annual Meeting of Intl Soc Mag Reson Med*, 17.
- Li, X., Wang, Y., Wang, W., Huang, W., Chen, K., Xu, K., Zhang, J., Chen, Y., Li, H., and Wei, D. (2020). Age-related decline in the topological efficiency of the brain structural connectome and cognitive aging. *Cerebral cortex*, 30(8):4651–4661.
- Liaw, A. and Wiener, M. (2001). Classification and regression by randomforest. *Forest*, 23.
- Lin, Y., Wang, J., Wu, C., Wai, Y., Yu, J., and Ng, S. (2008). Diffusion tensor imaging of the auditory pathway in sensorineural hearing loss: Changes in radial diffusivity and diffusion anisotropy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 28(3):598–603.
- López-López, N., Vázquez, A., Houenou, J., Poupon, C., Mangin, J.-F., Ladra, S., and Guevara, P. (2020). From Coarse to Fine-Grained Parcellation of the Cortical Surface Using a Fiber-Bundle Atlas. *Frontiers in Neuroinformatics*, 14.
- Malcolm, J. G., Shenton, M. E., and Rathi, Y. (2010). Filtered Multitensor Tractography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(9):1664–1675.
- Malesci, R., Brigato, F., Di Cesare, T., Del Vecchio, V., Laria, C., De Corso, E., and Fetoni, A. (2021). Tinnitus and Neuropsychological Dysfunction in the Elderly: A Systematic Review on Possible Links. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9):1881.
- Mendoza, C., Román, C., Vázquez, A., Poupon, C., Mangin, J. F., Hernández, C., and Guevara, P. (2021). Enhanced Automatic Segmentation for Superficial White Matter Fiber Bundles for Probabilistic Tractography Datasets. In *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, pages 3654–3658.
- Müller, A. C. and Guido, S. (2017). *Introduction to machine learning with Python: a guide for data scientists*. O’Reilly Media, Sebastopol, CA, first edition. edition. OCLC: 960211579.
- Neff, P., Simões, J., Psatha, S., Nyamaa, A., Boecking, B., Rausch, L., Dettling-Papargyris, J., Funk, C., Brueggemann, P., and Mazurek, B. (2021). The impact of tinnitus distress on cognition. *Scientific Reports*, 11(1):2243.
- Norton, I., Essayed, I., Zhang, F., Pujol, S., Yarmarkovich, A., Golby, A., Kindlmann, G., Wassermann, D., Estepar, R., Rathi, Y., Pieper, S., Kikinis, R., Johnson, H., Westin, C.-F., and O’Donnell, L. (2017). SlicerDMRI: Open source diffusion MRI software for brain cancer research. *Cancer Research*, 77.

- Ontivero-Ortega, M., Lage-Castellanos, A., Valente, G., Goebel, R., and Valdes-Sosa, M. (2017). Fast Gaussian Naïve Bayes for searchlight classification analysis. *NeuroImage*, 163:471–479.
- Oosterloo, B. C., De Feijter, M., Croll, P. H., Baatenburg De Jong, R. J., Luik, A. I., and Goedegebure, A. (2021). Cross-sectional and Longitudinal Associations Between Tinnitus and Mental Health in a Population-Based Sample of Middle-aged and Elderly Persons. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 147(8):708.
- Osorio, I., Guevara, M., Bonometti, D., Carrasco, D., Descoteaux, M., Poupon, C., Mangin, J. F., Hernández, C., and Guevara, P. (2021). ABrainVis: an android brain image visualization tool. *Biomed Eng Online*, 20(1):72.
- Quinlan, J. R. (1986). Induction of decision trees. *Machine Learning*, 1(1):81–106.
- Radwan, A. M., Sunaert, S., Schilling, K., Descoteaux, M., Landman, B. A., Vandenbulcke, M., Theys, T., Dupont, P., and Emsell, L. (2022). An atlas of white matter anatomy, its variability, and reproducibility based on constrained spherical deconvolution of diffusion MRI. *NeuroImage*, 254:119029.
- Raffelt, D. A., Tournier, J.-D., Smith, R. E., Vaughan, D. N., Jackson, G., Ridgway, G. R., and Connelly, A. (2017). Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis. *NeuroImage*, 144:58–73.
- Rokach, L. and Maimon, O. (2005). Decision Trees. In Maimon, O. and Rokach, L., editors, *Data Mining and Knowledge Discovery Handbook*, pages 165–192. Springer-Verlag, New York.
- Román, C., Guevara, M., Valenzuela, R., Figueroa, M., Houenou, J., Duclap, D., Poupon, C., Mangin, J.-F., and Guevara, P. (2017). Clustering of Whole-Brain White Matter Short Association Bundles Using HARDI Data. *Frontiers in Neuroinformatics*, 11:73.
- Román, C., Hernández, C., Figueroa, M., Houenou, J., Poupon, C., Mangin, J.-F., and Guevara, P. (2022). Superficial white matter bundle atlas based on hierarchical fiber clustering over probabilistic tractography data. *NeuroImage*, 262:119550.
- Rosemann, S. and Rauschecker, J. P. (2023). Increased fiber density of the fornix in patients with chronic tinnitus revealed by diffusion-weighted MRI. *Frontiers in Neuroscience*, 17:1293133.
- Rosenholtz, R. (2020). Capacities and limits in preattentive processing. *Science*, 368:eaaz3830.
- Sarica, A., Cerasa, A., and Quattrone, A. (2017). Random Forest Algorithm for the Classification of Neuroimaging Data in Alzheimer’s Disease: A Systematic Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9:329.
- Savastano, M. (2008). Tinnitus with or without hearing loss: are its characteristics

- different? *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 265(11):1295–1300.
- Schilling, K. G., Rheault, F., Petit, L., Hansen, C. B., Nath, V., Yeh, F.-C., Girard, G., Barakovic, M., Rafael-Patino, J., Yu, T., Fisch-Gomez, E., Pizzolato, M., Ocampo-Pineda, M., Schiavi, S., Canales-Rodríguez, E. J., Daducci, A., Granziera, C., Innocenti, G., Thiran, J.-P., Mancini, L., Wastling, S., Cocozza, S., Petracca, M., Pontillo, G., Mancini, M., Vos, S. B., Vakharia, V. N., Duncan, J. S., Melero, H., Manzanedo, L., Sanz-Morales, E., Peña-Melián, A., Calamante, F., Attyé, A., Cabeen, R. P., Korobova, L., Toga, A. W., Vijayakumari, A. A., Parker, D., Verma, R., Radwan, A., Sunaert, S., Emsell, L., De Luca, A., Leemans, A., Bajada, C. J., Haroon, H., Azadbakht, H., Chamberland, M., Genc, S., Tax, C. M. W., Yeh, P.-H., Srikanthana, R., McKnight, C. D., Yang, J. Y.-M., Chen, J., Kelly, C. E., Yeh, C.-H., Cochereau, J., Maller, J. J., Welton, T., Almairac, F., Seunarine, K. K., Clark, C. A., Zhang, F., Makris, N., Golby, A., Rathi, Y., O'Donnell, L. J., Xia, Y., Aydogan, D. B., Shi, Y., Fernandes, F. G., Raemaekers, M., Warrington, S., Michielse, S., Ramírez-Manzanares, A., Concha, L., Aranda, R., Meraz, M. R., Lerma-Usabiaga, G., Roitman, L., Fekonja, L. S., Calarco, N., Joseph, M., Nakua, H., Voineskos, A. N., Karan, P., Grenier, G., Legarreta, J. H., Adluru, N., Nair, V. A., Prabhakaran, V., Alexander, A. L., Kamagata, K., Saito, Y., Uchida, W., Andica, C., Abe, M., Bayrak, R. G., et al. (2021). Tractography dissection variability: What happens when 42 groups dissect 14 white matter bundles on the same dataset? *NeuroImage*, 243:118502.
- Schooten, S. V., Harel, R., Ercan, S., and Groot, E. D. (2014). Applying feature selection methods on fMRI data. In *Computer Science, Medicine*.
- Seydell-Greenwald, A., Raven, E. P., Leaver, A. M., Turesky, T. K., and Rauschecker, J. P. (2014). Diffusion Imaging of Auditory and Auditory-Limbic Connectivity in Tinnitus: Preliminary Evidence and Methodological Challenges. *Neural Plasticity*, 2014:e145943.
- Shargorodsky, J., Curhan, G. C., and Farwell, W. R. (2010). Prevalence and Characteristics of Tinnitus among US Adults. *The American Journal of Medicine*, 123(8):711–718.
- Shattuck, D. W. and Leahy, R. M. (2002). BrainSuite: An automated cortical surface identification tool. *Medical Image Analysis*, 6(2):129–142.
- Shulman, G. L., Corbetta, M., Buckner, R. L., Fiez, J. A., Miezin, F. M., Raichle, M. E., and Petersen, S. E. (2003). Top-down modulation of early sensory cortex. *Cerebral Cortex*, 9:333–343.
- Siless, V., Chang, K., Fischl, B., and Yendiki, A. (2018). AnatomicCuts: Hierarchical clustering of tractography streamlines based on anatomical similarity. *NeuroImage*, 166:32–45.

- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M., and Behrens, T. E. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4):1487–1505.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M., and Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23:S208–S219.
- Smith, S. M., Kindlmann, G., and Jbabdi, S. (2014). Chapter 10 - Cross-Subject Comparison of Local Diffusion MRI Parameters. In Johansen-Berg, H. and Behrens, T. E., editors, *Diffusion MRI (Second Edition)*, pages 209 – 239. Academic Press, San Diego, second edition edition.
- Stohler, N. A., Reinau, D., Jick, S. S., Bodmer, D., and Meier, C. R. (2019). A study on the epidemiology of tinnitus in the United Kingdom. *Clinical Epidemiology*, 11:855–871.
- Svobodová, V., Profant, O., Škoch, A., Tintěra, J., Tóthová, D., Chovanec, M., Čapková, D., and Syka, J. (2024). The effect of aging, hearing loss, and tinnitus on white matter in the human auditory system revealed with fixel-based analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15:1283660.
- Torlay, L., Perrone-Bertolotti, M., Thomas, E., and Baciú, M. (2017). Machine learning—XGBoost analysis of language networks to classify patients with epilepsy. *Brain Informatics*, 4(3):159–169.
- Tournier, J.-D., Calamante, F., and Connelly, A. (2012). MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 22(1):53–66.
- Tournier, J. D., Smith, R., Raffelt, D., Tabbara, R., Dhollander, T., Pietsch, M., Christiaens, D., Jeurissen, B., Yeh, C. H., and Connelly, A. (2019). MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage*, 202:116137.
- Tuch, D. S. (2004). Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(6):1358–1372.
- Vandenberghe, R. and Gillebert, C. R. (2009). Dissociations between spatial-attention functions in the human parietal cortex: Insights from functional-imaging studies. *The Royal Society*, 364:1239–1248.
- Vrooman, H. A., Cocosco, C. A., Van Der Lijn, F., Stokking, R., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., Breteler, M. M., and Niessen, W. J. (2007). Multi-spectral brain tissue segmentation using automatically trained k-Nearest-Neighbor classification. *NeuroImage*, 37(1):71–81.

- Vázquez, A., López-López, N., Labra, N., Figueroa, M., Poupon, C., Mangin, J.-F., Hernández, C., and Guevara, P. (2019). Parallel optimization of fiber bundle segmentation for massive tractography datasets. In *2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019)*, pages 178–181. IEEE.
- Vázquez, A., López-López, N., Sánchez, A., Houenou, J., Poupon, C., Mangin, J. F., Hernández, C., and Guevara, P. (2020). FFClust: Fast fiber clustering for large tractography datasets for a detailed study of brain connectivity. *NeuroImage*, 220:117070.
- Wang, R., Benner, T., Sorensen, A. G., and Wedeen, V. J. (2007). Diffusion toolkit: a software package for diffusion imaging data processing and tractography. In *Proc Intl Soc Mag Reson Med*, volume 15, page 3720. Berlin.
- Wassenaar, T. M., Yaffe, K., Van Der Werf, Y. D., and Sexton, C. E. (2019). Associations between modifiable risk factors and white matter of the aging brain: insights from diffusion tensor imaging studies. *Neurobiology of Aging*, 80:56–70.
- Wasserthal, J., Neher, P., and Maier-Hein, K. H. (2018). TractSeg - Fast and accurate white matter tract segmentation. *NeuroImage*, 183:239–253.
- Wasserthal, J., Neher, P. F., Hirjak, D., and Maier-Hein, K. H. (2019). Combined tract segmentation and orientation mapping for bundle-specific tractography. *Medical Image Analysis*, 58:101559.
- Wedeen, V. J., Hagmann, P., Tseng, W.-Y. I., Reese, T. G., and Weisskoff, R. M. (2005). Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum Magnetic Resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(6):1377–1386.
- Wehenkel, M., Suter, A., Bastin, C., Geurts, P., and Phillips, C. (2018). Random Forests Based Group Importance Scores and Their Statistical Interpretation: Application for Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12:411.
- Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., Beckmann, C., Jenkinson, M., and Smith, S. M. (2009). Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*, 45(1, Supplement 1):S173–S186.
- Xie, S., Chen, L., Zuo, N., and Jiang, T. (2016). DiffusionKit: A light one-stop solution for diffusion MRI data analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 273:107–119.
- Yeh, F.-C., Verstynen, T. D., Wang, Y., Fernández-Miranda, J. C., and Tseng, W.-Y. I. (2013). Deterministic Diffusion Fiber Tracking Improved by Quantitative Anisotropy. *PLOS ONE*, 8(11):e80713.
- Yi, F., Yang, H., Chen, D., Qin, Y., Han, H., Cui, J., Bai, W., Ma, Y., Zhang, R., and Yu, H. (2023). XGBoost-SHAP-based interpretable diagnostic framework for alzheimer’s disease. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 23(1):137.

- Zekelman, L. R., Zhang, F., Makris, N., He, J., Chen, Y., Xue, T., Liera, D., Drane, D. L., Rathi, Y., Golby, A. J., and O'Donnell, L. J. (2022). White matter association tracts underlying language and theory of mind: An investigation of 809 brains from the Human Connectome Project. *NeuroImage*, 246:118739.
- Zhang, F., Cetin Karayumak, S., Hoffmann, N., Rathi, Y., Golby, A. J., and O'Donnell, L. J. (2020a). Deep white matter analysis (DeepWMA): Fast and consistent tractography segmentation. *Medical Image Analysis*, 65:101761.
- Zhang, F., Noh, T., Juvekar, P., Frisken, S., Rigolo, L., Norton, I., Kapur, T., Pujol, S., Iii, W., Yarmarkovich, A., Kindlmann, G., Wassermann, D., San, R., Estepar, J., Rathi, Y., Kikinis, R., Johnson, H., Westin, C.-F., Pieper, S., and O'Donnell, L. (2020b). SlicerDMRI: a suite of clinician-accessible tools for neurosurgical planning research using diffusion MRI and tractography. In *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, page 4489.
- Zhang, F., Wu, Y., Norton, I., Rigolo, L., Rathi, Y., Makris, N., and O'Donnell, L. J. (2018). An anatomically curated fiber clustering white matter atlas for consistent white matter tract parcellation across the lifespan. *NeuroImage*, 179:429–447.
- Çetingül, H. E., Wright, M. J., Thompson, P. M., and Vidal, R. (2014). Segmentation of High Angular Resolution Diffusion MRI Using Sparse Riemannian Manifold Clustering. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 33(2):301–317.

Apéndice A

Tablas y Figuras

En el presente material anexo se muestran tablas y figuras adicionales. Este se divide en dos secciones: la primera está destinada al diseño e implementación de la biblioteca, y la segunda sección corresponde a los análisis de conectividad cerebral en pacientes con tinnitus.

A1. Diseño e implementación de la Biblioteca Phybers

En esta sección presentamos la Tabla A1.1 y la Tabla A1.2, que corresponden a la revisión bibliográfica de los principales software utilizados para el estudio de las imágenes de resonancia magnética por difusión (dMRI). A continuación, se muestra la representación esquemática de las principales etapas de los algoritmos de segmentación y clustering de fibras cerebrales disponibles en Phybers. La Figura A1.1 muestra el diagrama de flujo de FiberSeg, la Figura A1.2 muestra el diagrama de flujo de HClust, y la Figura A1.3 muestra el diagrama de flujo de FFClust. Por otra parte, la Figura A1.3 muestra un fragmento de la página web de Phybers, disponible en GitHub.

Software	Lenguaje	OS	Licencia de Distribución	Formato de dMRI	Formato de Tractografía
BrainSUITE	C++, Matlab	Multi.	open-source	DICOM, NIfTI, Analyze	TRK
Camino	Java	Linux MacOs	open-source	DICOM, NIfTI	VTK
Diffusion toolkit	C++	Multi.	open-source	DICOM, NIfTI, Analyze	TRK
ExploreDTI	Matlab	Multi.	non-commercial package	DICOM, NIfTI, Analyze, Matlab formats	MAT
FSL	C++/Unix	Linux MacOs Windows	non-commercial package	NIfTI	NIfTI
MRtrix	C++, OpenGL	Linux MacOs	open-source	DICOM, Analyze, NIfTI, MGH, MRtrix formats	TCK
FreeSurfer	C/C++, Python, Matlab	Linux	open-source	DICOM, Analyze, NIfTI, MINC	-
DSI Studio	C++	Multi.	open-source	DICOM, NIfTI	TRK
Dipy	Python, Cython	Multi.	open-source	Analyze, NIfTI, DICOM	TCK, TRK
DiffusionKit	C/C++	Windows Linux	freely available	DICOM, NIfTI	TRK
SlicerDMRI	C++, Python	Multi.	open-source	DICOM, Analyze, NIfTI, nrrd/nhdr	VTK

Tabla A1.1: Resumen de los principales software utilizados para el estudio de las imágenes de resonancia magnética por difusión (dMRI). El orden de las columnas es el siguiente: Software, Lenguaje, OS (Sistema operativo), Licencia de Distribución, Formato de dMRI, Formato de tractografía. Las abreviaturas utilizadas se enumeran a continuación: OpenGL, Open graphics library; **Multi.**, Multiplataforma; **NIfTI**, neuroimaging informatics technology initiative; **DICOM**, digital imaging and communications in Medicine; **MGH**, FreeSurfer format; **MINC**, FreeSurfer format; **VTK**, visualization ToolKit; **TRK**, track file; **Analyze**, image data format; **TCK**, tracks file format; **MAT**, Matlab file.

Software	Modelo de Reconst.	Seg. de la fibra	Clustering de fibras	Segment. de fibras	Visualización	Medida de fibra
BrainSUITE	DTI	Det.	-	-	Corte/Volumen, Modelo de dif., tractografía	-
Camino	DTI/ multifiber HARDI, QBall, PASMRI	Det. Prob.	-	-	Corte/Volumen, Modelo de dif., tractografía	-
Diffusion toolkit	DTI, DSI, QBI	Det.	-	-	Uses TrackVis	-
ExploreDTI	DTI, QBI, CSD	Det. Prob.	-	ROIs	Corte/Volumen, Modelo de dif., tractografía	Promedio, largo
FSL	DTI	Prob.	-	-	Corte/Volumen, Mallado	-
MRtrix	DTI, Single-tissueCSD, Multi-tissue CSD	Det. Prob.	-	-	Corte/Volumen, Modelo de dif., tractografía	-
FreeSurfer	TRACULA	Prob.	AnatomiCuts	TRACULA	Corte/Volumen, Mallado	-
DSI Studio	DTI, DSI, QBI	Det.	-	ROIs	Corte/Volumen, Modelo de dif., Tractografía, Mallado	Cantidad, promedio, largo
Dipy	DTI, DSI, QBI, CSD	Det. Prob.	Quick-Bundles	Reco-Bundles	Corte/Volumen, Modelo de dif., Tractografía, mallado	Cantidad, promedio, largo
DiffusionKit	DTI, CSD, dec.-based SPFI	Det.	-	-	Corte/Volumen, Modelo de dif., Tractografía	-
SlicerDMRI	DTI, Multi-tensor UKF	Det.	-	ROIs	Corte/Volumen, Modelo de dif., Tractografía	Número de puntos, cantidad, promedio, largo

Tabla A1.2: Resumen de los principales software utilizados para el estudio de las dMRI. El orden de las columnas es el siguiente: Software, Modelo de Reconstrucción, Seguimiento de la fibra, Clustering, Segmentación de fibras, Visualización, y medidas de fibra. Las abreviaturas utilizadas se enumeran a continuación: **DTI**, diffusion tensor imaging; **HARDI**, high angular resolution diffusion Imaging; **DSI**, diffusion spectrum imaging; **QBI**, Q-Ball imaging; **CSD**, constrained spherical deconvolution; **SPFI**, Spherical polar Fourier imaging; **TRACULA**, TRActs Constrained by UnderLying Anatomy; **Det.**, deterministic; **Prob.**, probabilistic; **ROIs**, regions of interest; QuickBundles (Garyfallidis et al., 2012); AnatomicalCuts (Siless et al., 2018), RecoBundles (Garyfallidis et al., 2018); textbfUKF, unscented Kalman filter Malcolm et al. (2010); y **dif.**, difusión.

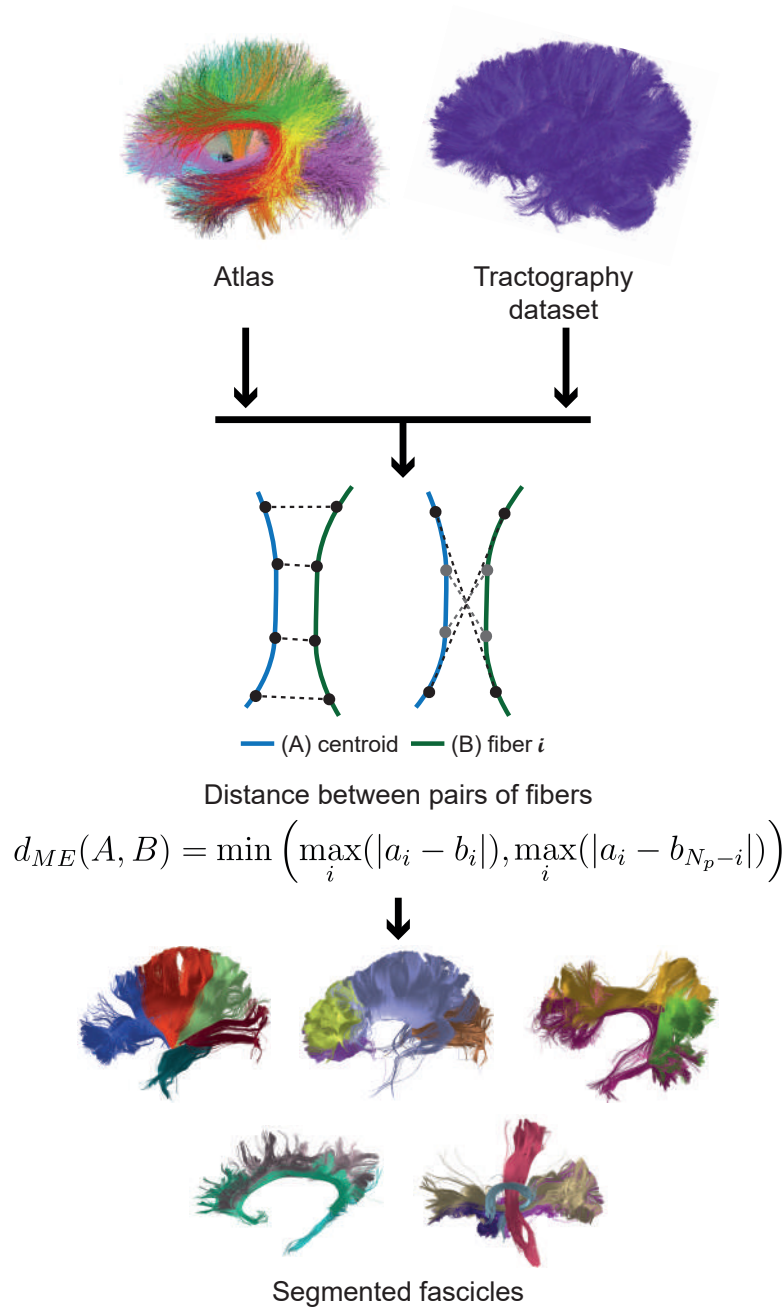


Figura A1.1: Esquema del algoritmo FiberSeg. Este algoritmo necesita dos entradas: el atlas de fibras cerebrales y los datos de tractografía de un sujeto. El atlas de fibras cerebrales consiste en un conjunto de fascículos de fibras conocidas. El objetivo final del método es clasificar los datos de tractografía de un sujeto según el atlas de fibras. Para ello, se calcula la mínima distancia euclidiana (d_{ME}), tanto directa ($\max_i (|a_i - b_i|)$) como inversa ($\max_i (|a_i - b_{N_p-i}|)$), entre los puntos correspondientes de la fibra centroide del atlas (A) y cada una de las fibras del sujeto (B). El centroide es una fibra promedio que representa un fascículo del atlas. Si la máxima distancia euclidiana se encuentra por debajo del umbral definido en el atlas, la fibra se clasifica como perteneciente al fascículo. Este proceso se repite para todas las fibras del sujeto y cada fibra centroide del atlas. De esta manera, las fibras que están por encima del umbral se descartan.

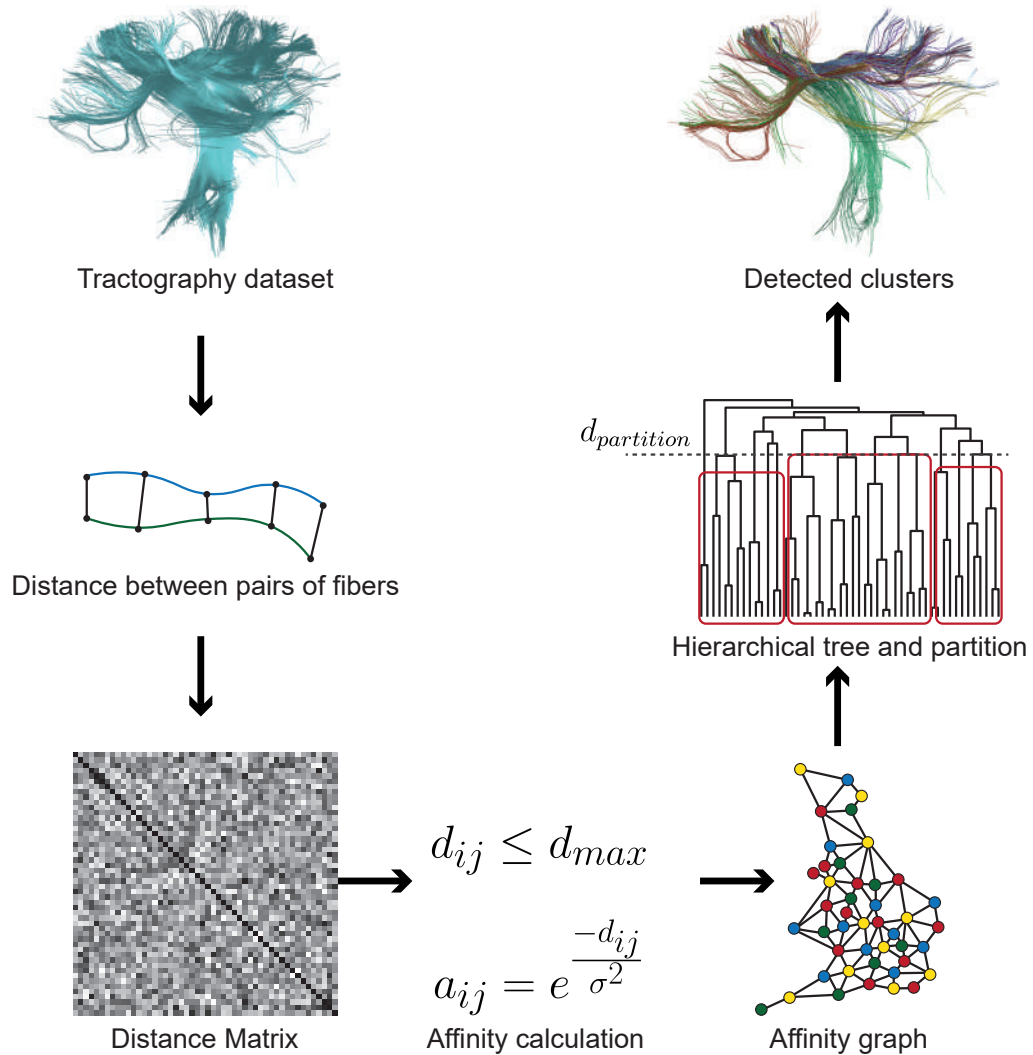


Figura A1.2: Esquema del algoritmo HClust. Este algoritmo requiere como entrada los datos de tractografía de un sujeto. Primero, se calcula la distancia euclidiana entre pares de fibras de todos con todos, obteniendo así la matriz de distancia (d_{ij}). Luego, antes de calcular la afinidad, se aplica un umbral de distancia máxima (d_{max}) sobre la matriz de distancia. Se seleccionan las distancias que se encuentran por debajo del umbral definido, recomendando ajustarlo a 30 mm. De esta manera, se eliminan las fibras que están por encima del umbral porque se consideran demasiado lejanas. Después, se aplica la fórmula de afinidad sobre los pares de fibras que permanecen, donde σ es la variancia al cuadrado y proporciona una escala de similitud en mm, recomendando usar 3600. Los valores de afinidad se encuentran entre 0 y 1, donde 0 indica que las fibras están más alejadas (menos similares) y 1 indica que las fibras están más cercanas (más similares). Con esta información, se obtiene el grafo de afinidad, que se utiliza para construir el dendrograma usando un algoritmo de clustering aglomerativo basado en average link. Finalmente, para obtener los grupos de fibras detectados, se aplica un umbral de distancia de partición ($d_{partition}$), recomendando definirlo en 40 mm.

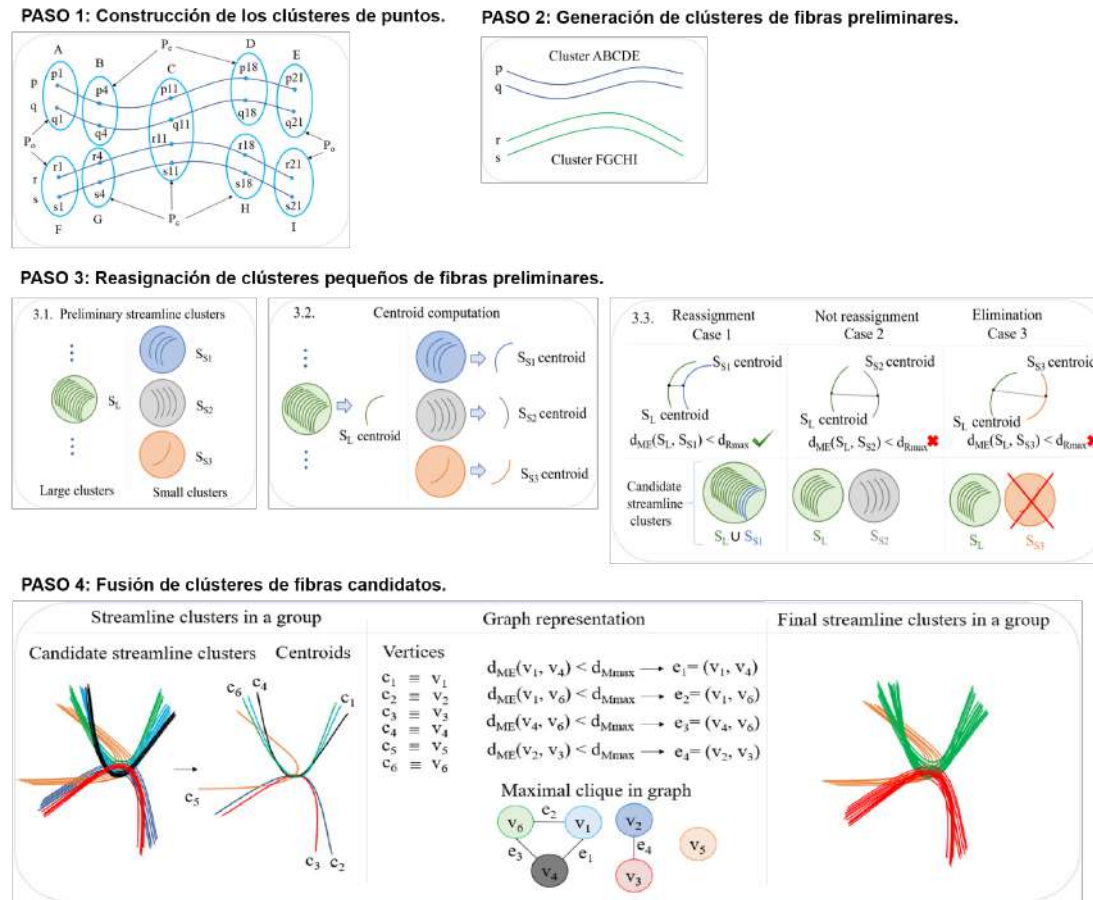
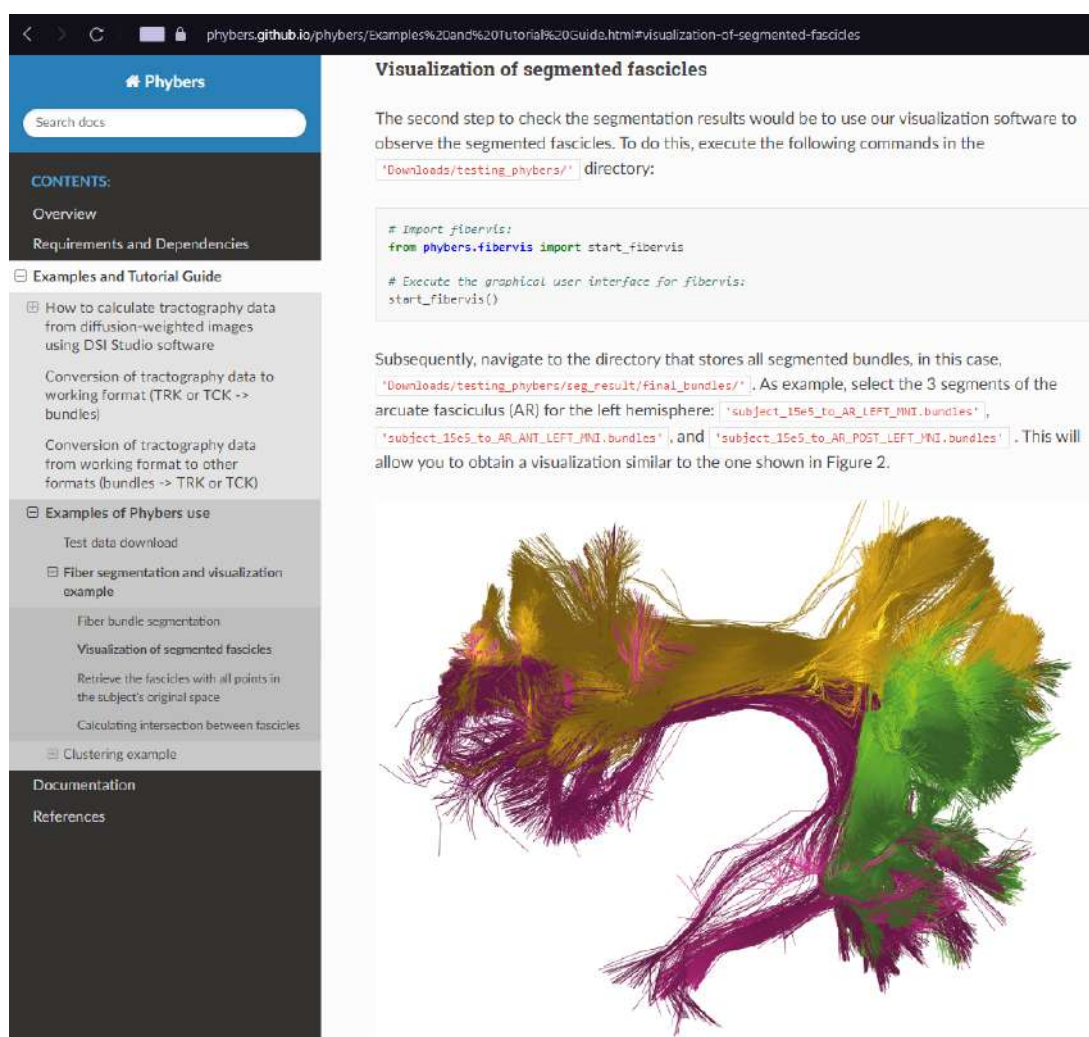


Figura A1.3: Representación esquemática del algoritmo *FFClust*. **PASO 1:** Sean p, q, r y s cuatro fibra cerebrales con 21 puntos cada una. El punto central e intermedio de los grupos se marca como P_c y los puntos extremos como P_0 . Los grupos de puntos central e intermedio se identifican por las etiquetas de membresía C, B, G, D y H . Los puntos extremos se agrupan por las etiquetas A, F, E e I . **PASO 2:** Se visualizan dos grupos preliminares de fibras, uno está formado por las fibras (p, q) y el otro por (r, s) . Como se muestra en el paso anterior, los puntos 1, 4, 11, 18 y 21 de las fibras p y q pertenecen a los mismos grupos de puntos. Entonces este grupo de fibras preliminares se define por las etiquetas de grupo de puntos correspondientes (A, B, C, D, E) . De igual forma, las fibras (r, s) forman un segundo grupo, identificado por las etiquetas (F, G, C, H, I) . **PASO 3:** (3.1.) Los clústeres se separan en conjuntos grandes (S_L , contiene todos los grupos que poseen seis o más fibras) y pequeños (S_L tiene los grupos con cinco o menos fibras). (3.2.) Se calculan los centroides. En (3.3), se producen 3 casos: se reasignan, no se reasignan o se eliminan. **PASO 4:** Se muestra que los grupos candidatos representados por los centroides c_1, c_4 y c_6 se fusionan en el grupo verde final, los grupos candidatos representados por los centroides c_2 y c_3 se fusionan en el grupo rojo final y el grupo candidato representado por el centroide c_5 se convierte en el grupo naranja final.



The screenshot shows the Phybers website interface. On the left is a navigation sidebar with sections: "Phybers" (with a search bar), "CONTENTS:", "Overview", "Requirements and Dependencies", "Examples and Tutorial Guide" (with sub-items like "How to calculate tractography data...", "Conversion of tractography data to working format...", "Examples of Phybers use" (including "Fiber segmentation and visualization example" and "Clustering example"), "Documentation", and "References".

The main content area is titled "Visualization of segmented fascicles". It contains the following text: "The second step to check the segmentation results would be to use our visualization software to observe the segmented fascicles. To do this, execute the following commands in the 'Downloads/testing_phybers/' directory:"

```
# Import fiberVis:
from phybers.fiberVis import start_fiberVis

# Execute the graphical user interface for fiberVis:
start_fiberVis()
```

Subsequently, navigate to the directory that stores all segmented bundles, in this case, 'Downloads/testing_phybers/seg_result/final_bundles/'. As example, select the 3 segments of the arcuate fasciculus (AR) for the left hemisphere: 'subject_15e5_to_AR_LEFT_MNI.bundles', 'subject_15e5_to_AR_ANT_LEFT_MNI.bundles', and 'subject_15e5_to_AR_POST_LEFT_MNI.bundles'. This will allow you to obtain a visualization similar to the one shown in Figure 2.

Below the text is a 3D visualization of fiber bundles. The bundles are colored in three distinct segments: purple (representing the direct segment), yellow (representing the anterior segment), and green (representing the posterior segment). The bundles are shown as a dense network of fibers originating from a central point and spreading outwards.

Figura A1.4: Fragmento de la página web de Phybers. A la izquierda se muestran las principales secciones y subsecciones de la información compartida. Entre ellas, se destaca el *Examples and Tutorial Guide*, que contiene scripts de ejemplos y datos de prueba. A la derecha se observan los procedimientos necesarios para visualizar, con nuestro software FiberVis, los resultados de la segmentación del fascículo arqueado para un sujeto de la base de datos HCP, utilizando el atlas de materia blanca profunda de (Guevara et al., 2012). Se muestran los tres segmentos del fascículo arqueado en el hemisferio izquierdo: segmento directo (morado), segmento anterior (amarillo) y segmento posterior (verde).

A2. Análisis de conectividad cerebral en pacientes con Tinnitus

Estudios	Cohorte	Mét. de Análisis	Métricas de WM	ROI o FOI
Seydell-Greenwald et al. 2014	CON: 19, 48.32 \pm 12.04; TIN: 24, 50.13 \pm 14.64	VWA	FA, MD	DWM
Benson et al. 2014	CON-NIHL: 13, 58 (22-88) TIN-NIHL: 13, 54 (28-80)	VWA	FA	Whole-brain approach
Gunbey et al. 2015	CON: 20, 48.32 \pm 12.04; TIN: 36 , 50.13 \pm 14.64	VBM	FA, ADC	AC, IC, LL, MGB, TRN, AMG, HIP, PHIP, PFC
Ahmed et al. 2021	TIN: 58, 52.66 \pm 11.66; CON: 65, 49.28 \pm 8.74	VBM	FA, AD, RD, TD	AF, AR bilateral
Jaroszynski et al. 2021	CON: 19, 42.5 \pm 11.9; CNBATIN: 19, 42.5 \pm 11.6	TBA	AFD, FA, FOD, AD, PA	27 DWM tracts related to AR
Khan et al. 2021	Groups: TIN: 60, 51.65 \pm 11.37; CON: 36, 47.78 \pm 10.86	VWA	FA, MD	DWM
Eltabbakh & Nada, 2023	CONNH: 14 37 \pm 9; BTINHL: 14 38 \pm 13	VBM	FA, MD	CC, IC, AC, AF, MGB LL, AMG, HIP, PHIP
Rosemann & Rauschecker 2023	CON: 20, 57.7 \pm 10.7; TIN: 20, 57.7 \pm 10.7	FBA	FD, FC, FDC	AC, thalamic, limbic, prefrontal
Svobodová et al. 2024	CON: 49; TIN: 30 (19-87)	FBA	FD, FC, FDC	IC, HG, PT, AI, HIP, AMG

Tabla A2.1: Resumen de los estudios previos sobre Tinnitus que utilizaron medidas derivadas de las imágenes de tensor de difusión. Los términos de comparación fueron: cohorte, métodos de análisis, Métodos de Análisis de materia blanca (**WM**), regiones de interés (**ROIs**) o fascículos de fibras de interés (**FOI**) y hallazgos destacados. Las abreviaturas utilizadas son: **CON**, pacientes de control; **TIN**, pacientes con tinnitus; **CONNH**, controles sin tinnitus con audición normal; **CONHL**, controles con pérdida auditiva; **TINNH**, pacientes con tinnitus y audición normal; **TINHL**, pacientes con tinnitus y pérdida auditiva; **CNBATIN**, tinnitus acústico crónico no molesto; **BTINHL**, tinnitus bilateral con audición normal; **TBA**, enfoque basado-tractografía; **VWA**, análisis basado en voxel-wise; **FBA**, análisis basado en fíxeles; **FA**, anisotropía fraccional; **MD**, difusividad media; **ADC**, coeficiente de difusión aparente; **AD**, difusividad axial; **RD**, difusividad radial; **AFD**, densidad aparente de la fibra; **PA**, peak amplitude; **FOD**, distribución de orientación; **FD**, densidad de fibras; **FC**, densidad axonal o densidad de neuritas; **FDC** es una combinación de FD y FC; **AC**, corteza auditiva; **IC**, colículos inferiores; **vmPFC**, corteza prefrontal ventromedial; **AF**, fascículo arqueado; **CC**, cuerpo calloso; **LL**, lemnisco lateral; **MGB**, cuerpo geniculado medial; **PT**, planum temporale; **AI**, ínsula anterior; **HG**, Heschl's gyrus; **TRN**, núcleo reticular talámico; **PFC**, corteza prefrontal; **HIP**, hipocampo; **PHIP**, parahipocampo; **AMG**, amígdala; **IFO**, fascículo fronto-occipital inferior; **IL**, fascículo longitudinal inferior; **SL**, fascículo longitudinal superior; **ATR**, radiaciones talámicas anteriores; **ITR**, radiaciones talámicas inferiores; **ACR**, corona radiata anterior; **SCR**, corona radiata superior; **CG**, cíngulo; **AR**, radiación acústica; **UF**, fascículo uncinado; **POPT**, tracto pontino parieto-occipital; **T-PAR**, talamo-parietal.

Estudios	Hallazgos destacados
Seydell-Greenwald et al. 2014	Aumento de la FA y reducción de la MD en los tractos bajo las AC y los IC en el grupo con TIN. Correlación positiva de la FA y negativa de la MD con la intensidad del TIN en ROIs del vmPFC. La FA y la MD, se correlacionan inversamente con la edad y la pérdida auditiva.
Benson et al. 2014	Aumento de la FA en el grupo de TIN en el hemisferio izquierdo, en las regiones talámica, frontal y parietal (incluyendo ATR, ITR, ILF y SLF). Disminución de la FA en el SF del lóbulo parietal izquierdo.
Gunbey et al. 2015	En el grupo de TIN, disminución de la FA en las regiones de IC, MGB, TRN, AMG y HIP, mientras que el ADC aumentó en las mismas regiones, incluyendo PHIP. La FA correlaciona negativamente con la pérdida auditiva en los IC-LL contralateral y MGB bilaterales, y con los valores de THI y VAS en AMG-HIP.
Ahmed et al. 2021	En el grupo de TIN, disminución en la AFD en el AF y los AR, con un aumento en AD en el AR izquierdo, y en RD tanto en el AF izquierdo como en los AR de ambos hemisferios. La FA disminuye en el AF izquierdo y en los AR de ambos hemisferios. Correlación positiva entre el RD del AF izquierdo y la angustia del TIN, y entre el RD de las AR izquierdo y derecho con la pérdida auditiva; mientras que la FA del AF izquierdo correlaciona negativamente con la angustia del TIN.
Jaroszynski et al. 2021	Aumento en AFD y FA en el grupo de TIN en el UF derecho, IFO derecho, T-PA izquierdo y POPT izquierdo.
Khan et al. 2021	Disminución de la FA en el grupo TIN para regiones del IFO derecho, SCR derecho, fórceps menor, SLF bilateral, genu y body del CC, IL izquierdo, ACR izquierdo y ATR izquierdo. Aumento de la MD en regiones de SCR, fórnix menor, IFO y ACR.
Eltabbakh & Nada, 2023	Disminución de FA en el grupo BTINHL en regiones como LL, IC, AF frontal y PHIP. Aumento de MD en el grupo BTINHL en AC, AMG y AF.
Rosemann & Rauschecker 2023	Aumento de FD en el fórnix en el grupo de TIN. No encontraron correlación entre las métricas de FD, FC y FDC en el grupo de TIN con las habilidades cognitivas (MoCA y rendimiento en la tarea n-back), la angustia del tinnitus y la duración del tinnitus.
Svobodová et al. 2024	Cambios significativos relacionados con el envejecimiento. La audición y el tinnitus no alcanzaron significancia.

Tabla A2.2: Resumen de los estudios previos sobre Tinnitus que utilizaron medidas derivadas de las imágenes de tensor de difusión. La presente tabla se resumen para cada estudio los hallazgos destacados. Las abreviaturas utilizadas son: **FA**, anisotropía fraccional; **MD**, difusividad media; **ADC**, coeficiente de difusión aparente; **AD**, difusividad axial; **RD**, difusividad radial; **AFD**, densidad aparente de la fibra; **PA**, peak amplitude; **FOD**, distribución de orientación; **FD**, densidad de fibras; **FC**, densidad axonal o densidad de neuritas; **FDC** es una combinación de **FD** y **FC**; **TIN**, pacientes con tinnitus; **BTINHL**, tinnitus bilateral con audición normal; **AC**, corteza auditiva; **IC**, colículos inferiores; **vmPFC**, corteza prefrontal ventromedial; **AF**, fascículo arqueado; **CC**, cuerpo caloso; **LL**, lemnisco lateral; **MGB**, cuerpo geniculado medial; **PT**, planum temporale; **AI**, ínsula anterior; **HG**, Heschl's gyrus; **TRN**, núcleo reticular talámico; **PFC**, corteza prefrontal; **HIP**, hipocampo; **PHIP**, parahipocampo; **AMG**, amígdala; **IFO**, fascículo fronto-occipital inferior; **IL**, fascículo longitudinal inferior; **SL**, fascículo longitudinal superior; **ATR**, radiaciones talámicas anteriores; **ITR**, radiaciones talámicas inferiores; **ACR**, corona radiata anterior; **SCR**, corona radiata superior; **CG**, cíngulo; **AR**, radiación acústica; **UF**, fascículo uncinado; **POPT**, tracto pontino parieto-occipital; **T-PAR**, talamo-parietal; **THI**, inventario de discapacidad por tinnitus; **MoCA**, puntuaciones en el estado cognitivo general.

Nombres de los FOI del atlas de fibras de DWM	
Fascículo arqueado directo (Direct AF)	Fibras largas del cíngulo (CG Long)
Fascículo arqueado posterior (Posterior AF)	Fibras cortas del cíngulo (CG Short)
Fascículo arqueado anterior (Anterior AF)	Fibras temporales del cíngulo (CG Temporal)
Radiaciones talámicas anteriores (Anterior TR)	Fascículo uncinado (UF)
Radiaciones talámicas motoras superiores (Superior MTR)	Tracto corticoespinal (CST)
Radiaciones talámicas parietales superiores (Superior PTR)	Fascículo del fórnix (FF)
Radiaciones talámicas posteriores (Posterior TR)	Body del cuerpo calloso* (CC Body)
Radiaciones talámicas inferiores (Inferior TR)	Genu del cuerpo calloso* (CC Genu)
Fascículo longitudinal inferior (IL)	Rostrum del cuerpo calloso* (CC Rostrum)
Fascículo fronto-occipital inferior (IFO)	Splenium del cuerpo calloso* (CC Splenium)

Tabla A2.3: Nombres de los fascículos de fibras de interés (**FOI**) del atlas de fibras de materia blanca profunda (**DWM**). Los predictores sin asterisco corresponden a fascículos presentes en ambos hemisferios (derecho e izquierdo), mientras que los predictores marcados con un asterisco representan conexiones inter-hemisféricas.

Nombres de los FOI del atlas de fibras de SWM			
MT-MT-0	CMF-Op-0	IT-IT-1*	SM-SM-1
MT-MT-1	Tr-RoMF-0	PreCu-PreCu-0*	SM-SM-2
MT-MT-1*	Tr-SF-0	PreC-SF-0	IP-SF-0
MT-MT-0**	Tr-Tr-0**	PreC-SM-1	IP-LO-0**
MT-ST-0	Tr-Ins-0**	PreC-SM-0	IP-IP-0**
RoMF-RoMF-0	Tr_SF-1**	PreC-PreC-0**	Fu-Fu-0
RoMF-RoMF-1	LO_LO-0	PreC-Ins-0**	Fu-IT-0
RoMF-SF-1	LO-LO-1	PoC-PreC-0	Fu-Fu-1*
RoMF-SF-0	LO-LO-2*	PoC-PreC-1	SF-SF-0*
RoMF-RoMF_0**	ST-ST-0	PoC-PreC-2	SF-SF-2**
RoMF-RoMF-1**	ST-ST-1*	PoC-PreC-3	SF-SF-1**
RoMF-SF-0**	LORF-LORF-0	PoC-SM-0	Op-SF-0
CMF-CMF-0	LORF-LORF-1**	PoC-PoC-1**	SP-SP-0
CMF-PreC-0	PreCu-PreCu-0**	PoC-PreC-1**	SP-SP-0**
CMF-PreC-1	IT-IT-0*	SM-SM-0	Cu-Lg-0*

Tabla A2.4: Nombres de los fascículos de fibras de interés (**FOI**) del atlas de fibras de materia blanca superficial (**SWM**), derivados de las dos regiones de interés (**ROIs**) que conectan según el atlas anatómico de Desikan et al., 2006. Cada fascículo se nombra siguiendo la nomenclatura: **ROI1-ROI2-n**, donde **n** indica el número de conexión entre el par de ROIs. Por ejemplo, un fascículo que conecta el postcentral (**PoC**) con el supramarginal (**SM**) en el hemisferio derecho se etiqueta como **rh-PoC-SM-0**. En este sistema, **n** toma valores de 0 a 3, asignando el 0 a la primera conexión, el 1 a la segunda, y así sucesivamente. Los prefijos **rh** y **lh** denotan la lateralidad, correspondiendo a hemisferio derecho e izquierdo, respectivamente. Los fascículos sin asteriscos están presentes en ambos hemisferios; los marcados con un asterisco solo en el izquierdo, y aquellos con dos asteriscos, solo en el derecho. Los fascículos marcados en azul no se detectaron en algunos sujetos y fueron excluidos del análisis. Las ROIs involucradas incluyen: **MT**, Temporal medio; **ST**, Temporal superior; **PreC**, Precentral; **SF**, Frontal superior; **SM**, Supramarginal; **Ins**, Insula; **CMF**, Frontal medio caudal; **Op**, Pars Opercularis; **PoC**, Postcentral; **RoMF**, Frontal medio rostral; **Tr**, Pars triangularis; **LO**, Occipital lateral; **Fu**, Fusiforme; **IT**, Temporal inferior; **Cu**, Cuneus; **Lg**, Lingual; **PreCu**, Precúneo; **SP**, Parietal superior; **IP**, Parietal inferior; y **LORF**, Orbitofrontal lateral.

AD			MD		
<i>FOI</i>	<i>p-value</i>	<i>d-Cohen</i>	<i>FOI</i>	<i>p-value</i>	<i>d-Cohen</i>
rh-Anterior AF	0.002782	0.64	lh-CST	0.001931	0.66
lh-CST	0.004487	0.60	lh-Posterior AF	0.002659	0.64
rh-CG Short	0.007489	0.57	rh-CG Short	0.004995	0.60
lh-CG Short	0.008291	0.56	lh-CST	0.008286	0.56
rh-IL	0.011530	0.53	rh-IL	0.008673	0.55
lh-Anterior AF	0.012007	0.53	lh-CG Short	0.012528	0.53
lh-Superior MTR	0.014099	0.52	lh-Superior MTR	0.013402	0.52
-	-	-	rh-Anterior AF	0.013605	0.52
-	-	-	rh-Posterior AF	0.015222	0.51
RD			FA		
<i>FOI</i>	<i>p-value</i>	<i>d-Cohen</i>	<i>FOI</i>	<i>p-value</i>	<i>d-cohen</i>
lh-Posterior AF			CC Rostrum	0.001767	0.67
rh-CG Short			lh-Posterior AF	0.002653	0.64
lh-CST			lh-UN	0.004475	0.60
rh-Posterior AF			rh-Posterior AF	0.006278	0.58
rh-IL			lh-IL	0.007186	0.57
CC Body			CC Genu	0.008343	0.56
CC Rostrum			CC Body	0.013951	0.52
lh-CG Long			lh-CG Long	0.016045	0.51
CC Genu			rh-CG Short	0.017887	0.50
lh-Superior MTR			-	-	-

Tabla A2.5: Prueba t-estadística para los fascículos de fibras de interés (FOI) de la materia blanca profunda para las medidas derivadas del modelo de tensor de difusión: AD, difusividad axial; MD, difusividad media, RD, difusividad radial y FA, anisotropía fraccional. Se presentan únicamente los FOI que muestran una significancia estadística ($p\text{-value} < 0.05$) y un tamaño de efecto mayor (d-Cohen) a 0.5.

AD			MD		
<i>FOI</i>	<i>p-value</i>	<i>d-Cohen</i>	<i>FOI</i>	<i>p-value</i>	<i>d-Cohen</i>
rh-Fu-Fu-0	0.000277	0.78	rh-Fu-Fu-0	0.000381	0.76
rh-SP-SP-0	0.001503	0.68	lh-LO-LO-0	0.001817	0.66
rh-IP-SP-0	0.001690	0.67	lh-SM-SM-0	0.003007	0.63
rh-SM-SM-2	0.001806	0.66	lh-CMF-PreC-0	0.003873	0.61
rh-PoC-SM-0	0.002994	0.63	rh-PoC-SM-0	0.004113	0.61
rh-SM-SM-0	0.003442	0.62	rh-MT-MT-1	0.004732	0.60
lh-SM-SM-0	0.003519	0.62	lh-MT-ST-0	0.004810	0.60
lh-ST-ST-0	0.003740	0.62	lh-SM-SM-1	0.005073	0.59
rh-IP-IP-0	0.004208	0.61	lh-IP-SP-0	0.006287	0.58
rh-PreC-SM-0	0.004348	0.61	rh-SM-SM-2	0.006977	0.57
rh-SP-SP-0	0.005470	0.59	lh-LOrF-LOrF-0	0.008322	0.56
lh-PoC-PreC-1	0.006047	0.58	lh-ST-ST-0	0.009657	0.55
lh-MT-ST-0	0.007112	0.57	rh-IP-SP-0	0.009990	0.54
rh-PoC-PoC-1	0.010333	0.54	rh-SP-SP-0	0.010166	0.54
rh-SM-SM-1	0.010853	0.54	lh-PreC-SM-1	0.010619	0.54
lh-IP-SP-0	0.010950	0.54	rh-RoMF-SF-0	0.011633	0.53
lh-SM-SM-1	0.011266	0.54	rh-PoC-PreC-1	0.011727	0.53
lh-CMF-PreC-0	0.012051	0.53	lh-PoC-PreC-1	0.011993	0.53
lh-Tr-RoMF-0	0.012907	0.52	rh-MT-ST-0	0.012036	0.53
rh-PoC-PreC-1	0.015363	0.51	rh-RoMF-RoMF-1	0.013478	0.52
lh-PreCu-PreCu-0	0.015406	0.51	rh-PoC-PoC-1	0.013608	0.52
rh-PoC-PreC-3	0.016249	0.51	rh-LO-LO-0	0.014966	0.51
lh-SM-SM-2	0.016525	0.51	lh-SM-SM-2	0.017910	0.50
rh-PoC-PreC-1	0.016594	0.50	lh-SF-SF-0	0.018304	0.50
rh-MT-MT-0	0.018695	0.50	-	-	-

Tabla A2.6: Prueba t-estadística para los fascículos de fibras de interés (FOI) de la materia blanca superficial para las medidas derivadas del modelo de tensor de difusión: AD, difusividad axial y MD, difusividad media. Se presentan únicamente los FOI que muestran una significancia estadística ($p\text{-value} < 0.05$) y un tamaño de efecto mayor ($d\text{-Cohen}$) a 0.5.

RD			FA		
FOI	<i>p-value</i>	<i>d-Cohen</i>	FOI	<i>p-value</i>	<i>d-Cohen</i>
rh-Fu-Fu-0	0.000822	0.72	rh-LO-LO-0	0.002395	0.65
lh-LO-LO-0	0.002716	0.64	lh-PreC-SM-1	0.003241	0.63
lh-CMF-PreC-0	0.002944	0.63	rh-RoMF-SF-0	0.005721	0.59
lh-SM-SM-0	0.004684	0.60	rh-LOrF-LOrF-0	0.011345	0.53
lh-SM-SM-1	0.005085	0.59	rh-Tr-Tr-0	0.015890	0.51
rh-PoC-SM-0	0.006449	0.58	lh-SM-SM-1	0.016372	0.51
lh-PreC-SM-1	0.006660	0.57	-	-	-
lh-IP-SP-0	0.006850	0.57	-	-	-
rh-LO-LO-0	0.007004	0.57	-	-	-
rh-RoMF-SF-0	0.007670	0.56	-	-	-
lh-LOrF-LOrF-0	0.010124	0.54	-	-	-
lh-MT-ST-0	0.010684	0.54	-	-	-
rh-RoMF-RoMF-1	0.010773	0.54	-	-	-
rh-MT-MT-1	0.011580	0.53	-	-	-
rh-PoC-PreC-1	0.012443	0.53	-	-	-
rh-SM-SM-2	0.014105	0.52	-	-	-
rh-MT-ST-0	0.014400	0.52	-	-	-
lh-SF-SF-0	0.016803	0.50	-	-	-
rh-PoC-PoC-1	0.018449	0.50	-	-	-

Tabla A2.7: Prueba t-estadística para los fascículos de fibras de interés (FOI) de la materia blanca superficial para las medidas derivadas del modelo de tensor de difusión: RD, difusividad radial y FA, anisotropía fraccional. Se presentan únicamente los FOI que muestran una significancia estadística ($p\text{-value} < 0.05$) y un tamaño de efecto mayor ($d\text{-Cohen}$) a 0.5.

Reporte	AD	MD	RD	FA
Clasificador	<i>Decision Tree</i>	<i>K-Neighbors</i>	<i>Decision Tree</i>	<i>K-Neighbors</i>
Exactitud	85.67	77.30	75.30	77.10
FOI	rh-Anterior AF	rh-Anterior AF	rh-Anterior AF	rh-Posterior AF
	lh-AF	rh-Posterior AF	rh-Posterior AF	CC Splenium
	CC Body	rh-AF	rh-AF	lh-CST
	CC Rostrum	rh-CG Short	CC Rostrum	rh-CST
	lh-CG Short	lh-CG Long	lh-CG Short	rh-IFO
	lh-CST	lh-CST	lh-CG Long	rh-IL
	rh-FF	lh-IFO	rh-IL	lh-Anterior TR
	rh-Superior MTR	rh-IL	lh-Anterior TR	lh-Superior MTR
	rh-Superior PTR	-	rh-Anterior TR	rh-Superior PTR
	lh-Inferior TR	-	lh-Superior MTR	rh-UF
	rh-Inferior TR	-	lh-Posterior TR	-
	-	-	rh-Posterior TR	-
	-	-	lh-Inferior TR	-
-	-	rh-UF	-	

Tabla A2.8: Resumen de los clasificadores que presentan el mejor valor de exactitud con el atlas de fascículos de fibras de materia blanca profunda (**DWM**) por cada índice del modelo del tensor de difusión (**DTI**). Además, por cada índice **AD**, difusividad axial; **MD**, difusividad media; **RD**, difusividad radial y **FA**, anisotropía fraccional, se presentan las **FOI** (fascículos de fibras de interés) que fueron más significativas para alcanzar dicho rendimiento.

Reporte	AD	MD	RD	FA
Clasificador	<i>Decision Tree</i>	<i>Random Forest</i>	<i>Random Forest</i>	<i>XGB</i>
Exactitud	85.44	80.44	76.44	84.67
FOI	lh-CMF-PreC-0	lh-CMF-PreC-0	lh-LO-LO-0	lh-LO-LO-1
	lh-CMF-PreC-1	lh-Cu-Lg-0	lh-SM-SM-0	lh-PreC-SM-1
	lh-Cu-Lg-0	lh-PoC-SM-0	lh-SP-SP-0	lh-SM-SM-1
	lh-Fu-Fu-0	lh-SM-SM-0	rh-LO-LO-0	lh-Tr-SF-0
	lh-PoC-PreC-1	rh-Fu-Fu-0	rh-MT-MT-0	rh-IP-LO-0
	lh-PreC-PreC-0	rh-PoC-PreC-1	rh-MT-MT-0	rh-IP-SP-0
	lh-PreC-SM-0	rh-PreC-SM-0	rh-SF-SF-2	rh-PoC-PreC-0
	lh-RoMF-SF-0	rh-RoMF-RoMF-0	-	rh-PreC-SM-0
	lh-RoMF-SF-1	-	-	rh-RoMF-SF-0
	lh-SF-SF-0	-	-	rh-Tr-RoMF-0
	rh-PoC-SM-0	-	-	rh-Tr-SF-0
	rh-SP-SP-0	-	-	-
	rh-ST-ST-0	-	-	-
	rh-Tr-RoMF-0	-	-	-

Tabla A2.9: Resumen de los clasificadores que presentan el mejor valor de exactitud con el atlas de fascículos de fibras de materia blanca superficial (**SWM**) por cada índice del modelo del tensor de difusión (**DTI**). Además, por cada índice **AD**, difusividad axial; **MD**, difusividad media; **RD**, difusividad radial y **FA**, anisotropía fraccional, se presentan las **FOI** (fascículos de fibras de interés) que fueron más significativas para alcanzar dicho rendimiento.