



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA



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

POR

**Daniela Analy Carrasco Guerrero**

Tesis para el Programa de Magíster en Ciencias de la Ingeniería con mención en Ingeniería Eléctrica

Dra. Pamela Guevara  
Dra. Cecilia Hernández  
Profesoras guías

Comisión  
Dr. Esteban Pino  
Dra. Mabel Urrutia  
Dr. Alejandro Weinstein

Mayo 2026  
Concepción  
(Chile)

© 2026 Daniela Analy Carrasco Guerrero

© 2026 Daniela Analy Carrasco Guerrero

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

## **Agradecimientos**

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

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

Finalmente, a los regalones de la casa, rayita y canelo.

## Resumen

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

Por otro lado, el avance en el procesamiento de imágenes ha permitido estudiar el cerebelo a través de distintas técnicas aplicadas a imágenes de resonancia magnética por difusión. Entre estas, la tractografía cerebral nos permite observar el recorrido, dirección y orientación en 3D de las fibras cerebelares y analizar la conectividad del cerebelo con otras estructuras. Actualmente, con esta técnica se ha investigado las fibras de las vías de conexión del cerebelo con estructuras específicas, como lo son las ponto-cerebelares o talámo corticales. Sin embargo, este procesamiento es realizado cada vez que se necesite estudiar los tractos del cerebelo, ya que no existe un atlas de fibras que permita segmentar la gran mayoría de conexiones rápidamente.

En esta investigación se propone crear un atlas de fibras de las conexiones del cerebelo a través de la segmentación de estructuras seleccionadas como regiones de interés (ROIs) utilizando los datos de 20 sujetos de la base de datos S1200 del Proyecto del Conectoma Humano.

Se seleccionaron las conexiones principales, como las ponto-cerebelares para incluir en el atlas y se definieron sus ROIs, utilizando las principales estructuras involucradas, luego se realizó la segmentación automática y manual de las ROIs utilizando el software DSI Studio, las cuales fueron validadas por un experto en neuroanatomía. Se calcularon los tractos de cada vía de conexión definida a través de tractografía determinista utilizando las regiones segmentadas y parámetros adaptables. Finalmente se fusionaron los fascículos de cada sujeto por vía de conexión para generar el atlas de fibras del cerebelo.

Como resultado se obtuvieron 20 fascículos de las vías de conexión del cerebelo y al realizar un análisis visual de cada tracto es posible validar que estos cumplen con la anatomía estudiada en la literatura.

Finalmente, se evalúa el desempeño del atlas a través del coeficiente dice, donde se comparan los volúmenes de las segmentaciones manuales y automáticas de los 20 fascículos del atlas para 10 sujetos de prueba. Y como resultado se obtuvo que es necesario realizar una revisión visual de los tractos automáticos debido a la cantidad de fibras ruidosas presentes en las segmentaciones.

## Abstract

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

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

This research proposes to create an atlas of fibers connecting the cerebellum by segmenting selected structures as regions of interest (ROIs) using data from 20 subjects in the HCP S1200 database.

First, the connections to be included in the atlas were selected and their ROIs were defined, using the main structures involved to calculate the tracts. Next, automatic and manual segmentation of the ROIs was achieved using DSI Studio software, which was validated by an expert in neuroanatomy. The tracts of each defined connection pathway were calculated through deterministic tractography using the segmented regions, and finally, the fascicles of each subject were merged by connection pathway to generate the cerebellar fiber atlas.

As a result, 20 fascicles of the cerebellar tracts were obtained for 20 subjects, and a visual analysis of each tract made it possible to verify that they corresponded to the anatomy studied in the literature. On the other hand, there were tracts that showed a high intersubject variability.

Finally, the performance of the atlas is evaluated using the dice coefficient, which compares the volumes of the manual and automatic segmentations of the 20 fascicles of the atlas for 10 test subjects. The result shows that a visual review of the automatic tracts is necessary due to the amount of noisy fibers present in the segmentations.

# Tabla de contenidos

<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1 INTRODUCCIÓN GENERAL .....	1
1.2 HIPÓTESIS .....	3
1.3 OBJETIVOS .....	4
1.3.1 <i>Objetivo General</i> .....	4
1.3.2 <i>Objetivos Específicos</i> .....	4
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES .....	4
<b>CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>5</b>
2.1 INTRODUCCIÓN .....	5
2.2 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	5
2.2.1 <i>Materia blanca y gris</i> .....	5
2.2.2 <i>Fibras cerebrales</i> .....	6
2.3 ANATOMÍA DEL CEREBELO .....	7
2.4 RESONANCIA MAGNÉTICA POR DIFUSIÓN.....	9
2.4.1 <i>Modelo de difusión</i> .....	10
2.5 TRACTOGRAFÍA .....	11
2.5.1 <i>Segmentación de tractos de materia blanca</i> .....	12
2.6 SOFTWARE DE PROCESAMIENTO DE IMÁGENES DMRI .....	13
2.6.1 <i>MRtrix3</i> .....	13
2.6.2 <i>DSI Studio</i> .....	14
2.6.3 <i>Anatomist</i> .....	17
2.7 DISCUSIÓN .....	17
<b>CAPÍTULO 3. ESTADO DEL ARTE.....</b>	<b>18</b>
3.1 INTRODUCCIÓN .....	18
3.1.1 <i>Conexiones del cerebelo</i> .....	18
3.1.2 <i>Estudio cerebelar mediante disección</i> .....	27
3.1.3 <i>Segmentación de estructuras del cerebelo</i> .....	29
3.1.4 <i>Atlas anatómicos del cerebelo y sus conexiones</i> .....	32

3.1.5	<i>Estudios de las conexiones del cerebelo en trastornos neurológicos y cirugías .</i>	34
3.2	DISCUSIÓN .....	40
<b>CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>		<b>41</b>
4.1	INTRODUCCIÓN .....	41
4.2	MATERIALES.....	41
4.2.1	<i>Base de datos Human Connectome Project</i> .....	41
4.3	METODOLOGÍA PARA LA CREACIÓN DEL ATLAS .....	42
4.3.1	<i>Conversión de datos y selección del modelo de dMRI</i> .....	43
4.3.2	<i>Definición de vías de conexión y selección de regiones de interés.....</i>	43
4.3.3	<i>Regiones de interés</i> .....	43
4.3.4	<i>Segmentación de ROIs para tractografía</i> .....	43
4.3.4.1	Segmentación automática .....	43
4.3.4.2	Segmentación manual .....	44
4.3.5	<i>Definición de uso de las estructuras y parámetros para obtener los tractos</i> .....	48
4.3.6	<i>Reconstrucción de tractos mediante tractografía.....</i>	48
4.3.7	<i>Parámetros de la tractografía</i> .....	49
4.3.8	<i>Filtrado de las fibras</i> .....	50
4.3.9	<i>Fusión de tractos</i> .....	51
4.4	MÉTODO DE EVALUACIÓN DEL ATLAS .....	53
4.4.1	<i>Sujetos de Evaluación.....</i>	53
4.4.2	<i>Transformación de datos y espacial.....</i>	53
4.4.3	<i>Identificación de fibras y remuestreo del atlas</i> .....	54
4.4.4	<i>Selección de umbral de distancia.....</i>	54
4.4.5	<i>Segmentación automática</i> .....	55
4.4.6	<i>Coficiente de similitud DICE</i> .....	55
4.4.7	<i>Comparación de resultados</i> .....	56
4.5	DISCUSIÓN .....	57
<b>CAPÍTULO 5. RESULTADOS DE LA TRACTOGRAFÍA DE LAS CONEXIONES DEL CEREBELO .....</b>		<b>58</b>
5.1	INTRODUCCIÓN .....	58
5.2	TRACTOS DEL ATLAS.....	58
5.3	SEGMENTACIÓN MANUAL DE 10 SUJETOS DE PRUEBA .....	62
5.4	EVALUACIÓN DEL ATLAS .....	64

5.5 DISCUSIÓN .....	73
<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>76</b>
6.1 DISCUSIÓN .....	76
6.2 CONCLUSIONES .....	78
6.3 TRABAJO FUTURO .....	80
<b>A ANEXO.....</b>	<b>82</b>
<b>GLOSARIO.....</b>	<b>87</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>88</b>
<b>GLOSARIO.....</b>	<b>97</b>

# Índice de Tablas

4.1	Parámetros de adquisición de las imágenes de difusión.....	41
4.2	Regiones de interés seleccionadas para segmentar. ....	44
4.3	Regiones de interés segmentadas de forma automática usando DSI Studio y el atlas de origen para cada ROI.....	45
4.4	Selección de estructuras y función a partir de la vía de conexión. ....	49
4.5	Selección de estructuras y función a partir de la vía de conexión. ....	50
4.6	Parámetros de obtención de tractos.....	50
5.7	Umbral de distancia (mm) con mejor coeficiente DICE de cada fascículo por sujeto parte 1. ....	66
5.8	Umbral de distancia (mm) con mejor coeficiente DICE de cada fascículo por sujeto parte 2. ....	67
5.9	Umbral seleccionado para la segmentación de cada tracto en mm. ....	68
5.10	Comparación de los valores DICE más altos y bajos por fascículo.....	72
A.1	Valor DICE por fascículo para los 10 sujetos de prueba. ....	84
A.2	Resultados DICE para los 10 sujetos de prueba en segunda iteración, aumentando en 1 unidad el radio. ....	85

# Índice de Figuras

1.1	Estructuras que forman parte del cerebelo. Adaptado de [Betts et al., 2013] .....	2
2.2	Materia blanca y gris en A) hemisferios cerebrales y B) tronco encefálico. Adaptado de [Marfeo, 2010]. .....	6
2.3	Representación aplanada del cerebelo y sus principales fisuras, lóbulos y lobulillos. Adaptado de [Schmahmann, 2019]. .....	8
2.4	Corte Axial del cerebelo y tronco encefálico. Adaptado de [Diedrichsen et al., 2009].	10
2.5	Fibras conectando la ínsula con otras regiones de la corteza cerebral. Adaptado de [Román et al., 2022]. .....	12
3.6	Reconstrucción ipsilateral y contralateral del tracto FPC con (a) código de color de FA y superpuesto a un mapa de FA coronal y (b) en colores convencionales (amarillo: ipsilateral FPC; turquesa: contralateral FPC donde el panel con zoom muestra separadamente las fibras que se cruzan). Adaptado de [Karavasilis et al., 2019]. .....	19
3.7	ROIs seleccionadas para cada uno de los tractos cortico-cerebelares. Los tractos se etiquetan de la siguiente manera: FPC = fronto-ponto-cerebelar; PPC = parieto-ponto-cerebelar; TPC = temporo-ponto-cerebelar; OPC = occipito-ponto-cerebelar. Adaptado de [Karavasilis et al., 2019]. .....	20
3.8	Selección de ROIs para la reconstrucción del tracto CPC. Adaptado de [Jang and Kwon, 2017]. .....	21
3.9	Tractografía de las fibras dentatotalamocorticales (en color) que parten del núcleo dentado y discurren por el pedúnculo cerebeloso superior ipsilateral antes de cruzar la línea media a nivel de la decusación tegmental ventral y terminar en el tálamo ventral, proyectándose a la corteza cerebral a través de los pedúnculos talámicos. Adaptado de [Habas and Manto, 2018]. .....	22
3.10	(A) Corresponde al PCI seleccionado como ROI y (B) al hemisferio cerebelar para obtener el tracto SPNC. Adaptado de [Keser et al., 2015]. .....	22

3.11	Descripción de la vía de conexión del tracto dentado-rubro-tálamo-cortical. Tha: Tálamo; RN: Núcleo Rojo; SCP: Pedúnculo cerebeloso superior; DN: Núcleo dentado. Adaptado de [Keser et al., 2015]. .....	23
3.12	ROI seleccionada y la tractografía obtenida para la vía olivocerebelar. Núcleo olivar inferior (región de interés verde, ROI), corteza cerebelosa (trayectorias de fibras de color verde claro brillante) y el núcleo olivar inferior y el núcleo dentado (trayectorias de fibras de color verde oscuro) Adaptado de [Granziera et al., 2009]. .....	24
3.13	Seis mapas DTI sucesivos codificados por colores en los planos axiales que demuestran la trayectoria del tracto CPH de superior (a) a inferior (f). Las fibras caudales surgen del núcleo hipotalámico anterior (AHN) justo por encima y posterior al quiasma óptico (Och en a) hasta la línea media (fibras rojas en a). A continuación, las fibras CPH se dirigen posteriormente justo por encima y lateralmente al tracto óptico (OT) a lo largo de la cara medial de la circunvolución parahipocampal (b). A continuación, las fibras CPH giran medialmente alejándose del tracto óptico (c) y descienden por la parte más posterior del pedúnculo cerebral en la unión con el tegmentum (d) hasta el nivel de la protuberancia donde cruzan al otro lado a través de las fibras pontinas transversas (TPF) (e). El tracto CPH entra en el pedúnculo cerebeloso medio (MCP) y se proyecta en el cerebelo (f). Adaptado de [Kamali et al., 2018]. .....	25
3.14	La región de interés semilla (ROI) del tracto vestibulocerebeloso primario (VCT) se situó en los núcleos vestibulares superior y medial a nivel de la protuberancia. La ROI objetivo se situó en el nódulo uvular del cerebelo (color rojo). En el caso del VCT secundario bilateral, la ROI semilla se situó en los núcleos vestibulares inferior y medial a nivel del bulbo raquídeo, y las ROI objetivo se situaron en la úvula-nódulo bilateral del cerebelo (color rojo). Adaptado de [Park et al., 2021]. .....	26
3.15	Tracto CPC izquierdo (rojo) y tracto CTC izquierdo (verde) de un sujeto representativo. Adaptado de [Palesi et al., 2017]. .....	27

3.16	Cortes axiales que muestran el curso de los tractos que unen el núcleo dentado (amarillo) y el gris periacueductal (cian). Los tractos salen del núcleo fastigial, atraviesan el pedúnculo cerebeloso superior y alcanzan el gris periacueductal en el mesencéfalo, evitando los colículos superiores. Adaptado de [Cacciola et al., 2019]. .....	27
3.17	Disección en 3D que permite observar las relaciones entre los pedúnculos cerebelosos y el núcleo dentado. (A) Disección en la superficie superior y el borde lateral del cerebelo expone los pedúnculos cerebelosos superiores, los pedúnculos cerebelosos medios y los pedúnculos cerebelosos inferiores. (B-C) Disección avanzada, que permite observar las relaciones entre los pedúnculos cerebelosos y el núcleo dentado (vista lateral y posterolateral, respectivamente). Adaptado de [Rodríguez-Mena et al., 2017]. .....	28
3.18	(A) Vista detallada del ND, preservando un fragmento de fibras superiores del PCM y un pequeño remanente de fibras del PCI, emergiendo proximal al hilio. (D) Vista lateral que revela la posición del ND. La disección progresó, observándose la continuidad del ND con el PCS a través del hilio. Adaptado de [García-Feijoo et al., 2022]. .....	29
3.19	Tractografía de los pedúnculos cerebelosos. Tracto corticoespinal (Café), lemnisco medial (Azul), PCS (Verde), PCM (Cyan), PCI (Rojo) y nervio trigémino (Amarillo). Adaptado de [Nagahama et al., 2021]. .....	29
3.20	Segmentación manual de los lóbulos cerebelares. Adaptado de [Romero et al., 2017].	30
3.21	Ejemplos de segmentaciones manual, SUIT [Diedrichsen, 2006], MAGeT [Chakravarty et al., 2013], RASCAL [Hernandez-Castillo, 2023] y CERES [Romero et al., 2017] con la mejor, la mediana y la peor segmentación de cada una de ellas. Adaptado de [Romero et al., 2017]. .....	31
3.22	Vista coronal, horizontal y sagital de la plantilla infratentorial no sesgada espacialmente (SUIT). Adaptado de [Diedrichsen, 2006]. .....	32
3.23	Superposición de fisuras tras la normalización SUIT. El sombreado verde claro indica que no hay fisuras en ese vóxel, mientras que el azul oscuro indica que las 20 fisuras se solapan en ese vóxel concreto. Adaptado de [Diedrichsen et al., 2009]. .....	33

3.24	Comparación de los resultados de la tractografía con la anatomía descrita en la literatura. A y C: atlas probabilísticos finales que muestran los tres pedúnculos cerebelosos. B: representación de la anatomía de los tres pedúnculos cerebelosos tal como aparece en los libros. Adaptado de [Van Baarsen et al., 2016].	33
3.25	Tractografía de 8 vías de conexión. 1: SCP (pedúnculo cerebeloso superior); 2: MCP (pedúnculo cerebeloso medio); 3: ICP (pedúnculo cerebeloso inferior); 4: FPT (tracto fronto-pontino); 5: CST (tracto corticoespinal); 6: POTPT (tracto parieto-occipito-temporo-pontino); 7: ML (lemniscus medial); 8: STT (tracto spinotálamico); 9: LL (lemniscus lateral). Adaptado de [Tang et al., 2018].	34
3.26	Conexiones dentro del cerebelo (verde) y entre el cerebelo y el cerebro (azul). Adaptado de [Lyu et al., 2024].	35
3.27	Diseño de ROI para el tracto rubroespinal, que define las partes medio-caudales de los núcleos rojos. Adaptado de [Dauleac et al., 2025].	35
3.28	Tractos vistos sagitalmente. A) tracto espinocerebelar. B) tracto rubroespinal. Adaptado de [Dauleac et al., 2025].	36
3.29	Tractos identificados a partir de clustering de fibras en la creación del atlas (FPT: tracto frontopontino; CBT: tracto corticobulbar ;CST: tracto corticoespinal; ML; lemniscus medial; POPT: tracto parieto-occipital-pontino ;SCP: pedúnculo cerebeloso superior; MCP: pedúnculo cerebeloso medio; ICP: pedúnculo cerebeloso inferior. [Li et al., 2025].	37
3.30	Regiones que presentan un volumen en la materia gris inferior en los pacientes con pAVH en comparación con los controles sanos. Adaptado de [Cierpka et al., 2017].	37
3.31	Valores FA de las conexiones cerebro-cerebelosas aferentes (FPC, PPC, TPC, OPC) y eferentes (DRTC) en HC y grupos con polaridad de inicio (OP-D, OP-M) de pacientes con BD. L1L y L1R corresponden al tracto de WM entre el hemisferio cerebeloso izquierdo y las regiones corticales izquierda (ipsilateral) y derecha (contralateral), respectivamente. R1R y R1L corresponden al tracto WM entre el hemisferio cerebeloso derecho y la región cortical derecha (ipsilateral) e izquierda (contralateral), respectivamente. Los valores de FA representan las medias marginales estimadas para las conexiones cerebro-cerebelosas de WM ajustadas por edad y sexo. OP-D: polaridad de inicio depresivo; OP-M: polaridad de inicio maníaco. Adaptado de [Argyropoulos et al., 2021].	38

3.32	Diferencias de grupo en las métricas del Pedúnculo cerebeloso medio, que muestran diferencias significativas en la FA entre los participantes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y los controles neurotípicos. Adaptado de [Parkkinen et al., 2024].	38
3.33	Patrones de adelgazamiento del tracto dentato-tálamo-cortical (DTCT) en imágenes de tractografía de difusión en pacientes con meduloblastoma. (A) Ausencia de adelgazamiento en ambos lados en paciente asintomático. (B,C) Adelgazamiento asimétrico en paciente asintomático. (D) Adelgazamiento bilateral en paciente asintomático. (E,F) DTCT unilateral ausente, sin evidencia de adelgazamiento significativo del DTCT contralateral. Adaptado de [Ji et al., 2024].	39
4.34	Diagrama de la metodología.	42
4.35	Segmentación manual del hipotálamo visto en el eje sagital sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP.	45
4.36	Segmentación manual del núcleo olivar inferior visto en el eje sagital sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP.	46
4.37	Segmentación manual del pedúnculo cerebeloso inferior visto en el eje axial sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP.	46
4.38	Segmentación manual del pedúnculo cerebeloso medio visto en el eje coronal sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP (celeste: PCM_r; verde:PCM_l).	47
4.39	Segmentación manual del pedúnculo cerebeloso superior visto en el eje coronal sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP.	47
4.40	Segmentación manual del tálamo visto en el eje axial sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP.	48
4.41	Comparación del tracto FPC con distintos valores de tracking threshold.	51
4.42	Comparación de tractos sin y con filtrado vistos desde el plano sagital. A) Sin filtrar. B) Filtrado.	51
4.43	Representación visual de los pasos a seguir para la obtención del atlas.	52
4.44	Diagrama de la metodología de evaluación del atlas.	53
4.45	Representación visual del remuestreo de fibras a 21 puntos.	54
5.46	Tracto fronto-ponto-cerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (morado: tracto FPC_L; rojo: tracto FPC_R).	58

5.47	Tracto occipito-ponto-cerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (naranja: tracto OPC_L; verde agua: tracto OPC_R).....	59
5.48	Tracto parieto-ponto-cerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (fucsia: tracto PPC_L; azul: tracto PPC_R).....	59
5.49	Tracto cortico-tálamo-cerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (morado: tracto CTC_L; verde: tracto CTC_R). ....	59
5.50	Tracto denta-rubro-tálamo-cortical mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (cyan: tracto DRTC_L; café: tracto DRTC_R). ....	60
5.51	Tracto espinocerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (verde: tracto SPNC_L; morado: tracto SPNC_R). ....	60
5.52	Tracto CPH visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (naranja: tracto CPH_L; amarillo: tracto CPH_R).....	60
5.53	Tracto Olivocerebelar mostrado en los ejes sagital, coronal y axial de izquierda a derecha con su región de interés. ....	61
5.54	Tracto GPA-cerebelar con sus estructuras relacionadas mostrada en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha y su región de interés.....	61
5.55	Reconstrucción de los tres pedúnculos cerebelosos vistos en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (fucsia: PCS; morado: PCM; azul: PCI). ....	61
5.56	Atlas con las 20 conexiones obtenidas de 20 sujetos. ....	62
5.57	Segmentación manual de los tres pedúnculos cerebelares en un sujeto (rosado: PCM; azul claro: PCI; carmesí: PCS). ....	62
5.58	Segmentación manual de los tractos ponto-cerebelares en un sujeto (morado: PPC; verde: OPC; azul: FPC). ....	63
5.59	Segmentación manual de los tractos cortos en un sujeto (naranja: OVC; verde: PAG; amarillo: SPNC; violeta; CPH).....	63
5.60	Segmentación manual de los 20 fascículos para los 10 sujetos segmentados (colores de los tractos corresponden a los indicados en el atlas). ....	64
5.61	Comparación segmentación automática para el fascículo PPC izquierdo con distintos valores de umbral de distancia. A), B), D) y E) tractos PPC obtenidos con diferentes valores de umbral (R). C) tracto PPC perteneciente al atlas. ....	65
5.62	Vista axial, coronal y sagital de los 20 tractos obtenidos manualmente para un sujeto de prueba. ....	68
5.63	Segmentación automática de los tres pedúnculos cerebelares en los 10 sujetos (morado: ICP; verde: MCP; rosa: SCP). ....	68

5.64	Segmentación automática de los tractos ponto-cerebelares para 10 sujetos (morado: PPC; verde: OCP; azul: FPC). .....	69
5.65	Segmentación automática de los tractos cortos en los 10 sujetos (naranja: OVC; verde: PAG; amarillo: SPNC; violeta; CPH). .....	69
5.66	Segmentación automática de los 20 fascículos (colores de los tractos corresponden a los indicados en el atlas). .....	70
5.67	Comparación visual de segmentación automática y manual para el fascículo SPNC izquierdo. ....	70
5.68	Comparación segmentación automática con umbral de distancia de 5 mm para el PCS con su respectiva segmentación manual. ....	71
5.69	Comparación segmentación automática con umbral de distancia de 4 mm para el fascículo GPA. ....	71
5.70	Comparación de segmentación automática y manual para el fascículo DRTC_L vistos desde el eje sagital y coronal. ....	72
5.71	Comparación visual de segmentación automática y manual para el fascículo DRTC vistos desde el eje sagital y coronal. ....	73
A.1	20 tractos del sujeto 101006 perteneciente al atlas visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Identificación de colores corresponde a la del atlas. ....	82
A.2	20 tractos del sujeto 101007 perteneciente al atlas visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Identificación de colores corresponde a la del atlas. ....	82
A.3	20 tractos del sujeto 100123 perteneciente al atlas visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Identificación de colores corresponde a la del atlas. ....	83
A.4	Vista axial, coronal y sagital de los 20 tractos obtenidos manualmente para un sujeto de prueba. ....	83

## Capítulo 1. Introducción

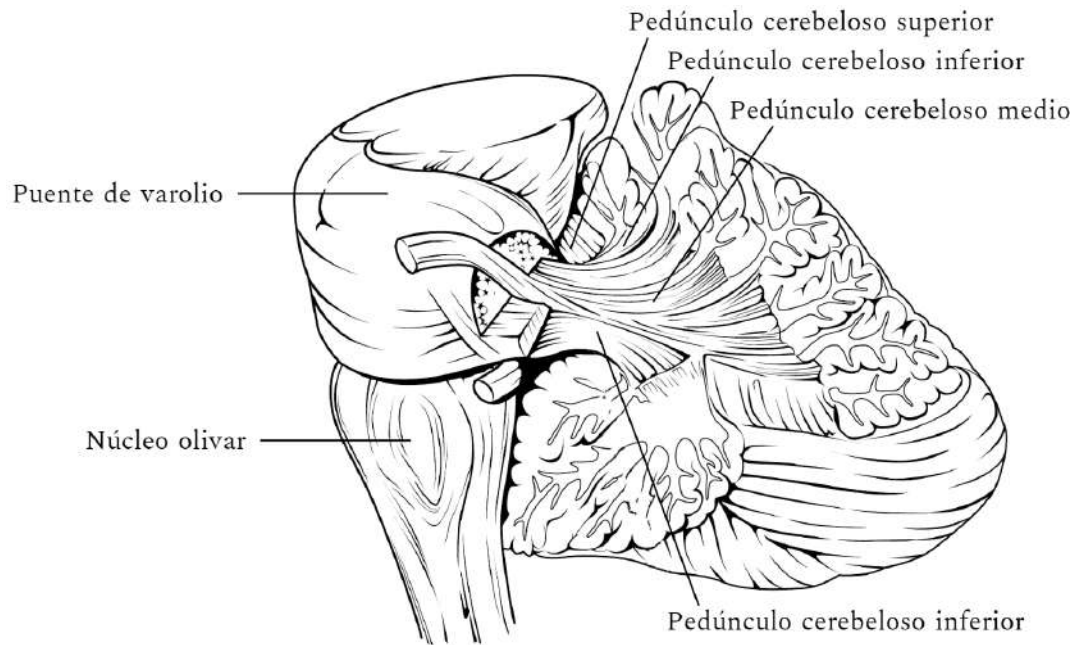
---

### 1.1 Introducción General

El cerebelo recibe información aferente a través de las fibras musgosas y trepadoras. Las fibras musgosas traen información desde el sistema vestibular o de la formación reticular y otras utilizan la conexión entre los hemisferios cerebrales y el cerebelo para entregar información proveniente de la corteza cerebral, es decir, de forma indirecta a través de conexiones pontinas. Estas fibras transmiten información sensorial principalmente de los músculos, las articulaciones y la piel. Por otro lado, las fibras trepadoras se llaman así ya que se conectan con la célula de Purkinje en la base del árbol de dendritas y asciende a lo largo de este. Proviene principalmente del núcleo olivar inferior, pero se desconoce otras estructuras que las originan. La información que reciben estas fibras proviene de distintas áreas, ya que el núcleo olivar inferior recibe aferentes de órganos propioceptivos, el núcleo rojo y el grey periacueductal, por lo que se ve involucrado con diversas funciones y estructuras [Albus, 1971].

Anatómicamente, el cerebelo se encuentra localizado por debajo del cerebro en su parte posterior y está conectado al tronco encefálico y el cerebro [Romero et al., 2017]. Sus principales vías de conexión con las estructuras ya mencionadas son los tres pedúnculos cerebelosos observados en la Fig. 1.1. El pedúnculo cerebeloso superior (PCS), pedúnculo cerebeloso medio (PCM) y pedúnculo cerebeloso inferior (PCI) son los encargados de transmitir la información de manera bidireccional entre el cerebelo y el resto del sistema nervioso central, facilitando el correcto funcionamiento de la actividad motora, cognitiva, sensoriales y autónomas del ser humano.

Las funciones más relevantes y conocidas tradicionalmente del cerebelo son mantener el equilibrio, coordinar los movimientos, la memoria muscular, entre otras, y la mayoría se relacionan a las habilidades motoras de un individuo. Sin embargo, investigaciones recientes se ha descubierto que también tiene participación en funciones cognitivas superiores, como la atención, el control del lenguaje, control de la presión sanguínea, entre otros [Çavdar et al., 2020]. Es por esto que se ha generado un renovado interés en el estudio de la estructura del cerebelo y sus funciones. En particular se han realizado estudios abordando las conexiones entre el cerebro y el cerebelo y sus estructuras involucradas, por ejemplo, logrando demostrar la existencia de conexiones entre el hipotálamo y el cerebelo [Çavdar et al., 2020].



**Fig. 1.1:** Estructuras que forman parte del cerebelo. Adaptado de [Betts et al., 2013]

Históricamente, para poder estudiar las conexiones o estructuras del cerebelo, se utiliza la disección post-mortem o en modelo de animales para analizar las fibras y su orientación [Çavdar et al., 2020]. Actualmente se han utilizado diversas técnicas de procesamiento de imágenes para obtener modelos en distintas dimensiones del cerebelo y obtener las fibras en el estado natural del cerebelo [Habas and Manto, 2018]. A través de resonancia magnética es posible realizar este tipo de análisis, ya que nos entrega imágenes como la T1, T2 y de difusión, estos últimos pueden ser procesados con modelos como el tensor de difusión (DTI) o la deconvolución esférica (CSD) y con los resultados se calcula la tractografía, obteniendo las reconstrucciones de las fibras deseadas.

La tractografía es un método que nos ha permitido observar los tractos del cerebro utilizando imágenes obtenidas de resonancia magnética, así dando la posibilidad de ampliar el conocimiento sobre sus conexiones y estructuras profundas del cerebro a través de su análisis más directo, especialmente en regiones complejas y poco accesibles como el cerebelo.

La importancia de la tractografía cerebelar en el área médica radica en su aplicación para planificar abordajes quirúrgicos cuando el cerebelo se ve comprometido por un tumor o lesión. Dado que las conexiones cerebelosas son difíciles de delimitar con técnicas convencionales, la tractografía puede guiar intervenciones más seguras y precisas. Así, un abordaje quirúrgico en conocimiento de las vías de conexión que tiene el cerebelo ampliaría la comprensión y el cuidado para zonas de este que, hasta hace una década, se desconocían. Asimismo, se ha planteado su utilidad para poder estudiar la relación entre el cerebelo

y trastornos o condiciones neuropsiquiátricas y así poder desarrollar mejores soluciones y aumentar la precisión a estos diagnósticos [Argyropoulos et al., 2021].

Aunque ya existen algunos atlas cerebelosos, estos suelen enfocarse en regiones específicas o en mapas probabilísticos, como el atlas probabilístico de los lóbulos cerebelares [Diedrichsen, 2006]. En contraste, la utilización de un atlas de fibras de la materia blanca (WM) del cerebelo permitiría una mayor rapidez en su segmentación, en comparación a los métodos tradicionales como la segmentación manual y específica de las estructuras, facilitando estudios comparativos en poblaciones clínicas y controles sanos.

Por estas razones, en este estudio se propone la creación de un atlas de las conexiones del cerebelo humano a partir de regiones de interés sobre datos de sujetos sanos. Este atlas permitirá encontrar diferencias o similitudes entre fibras específicas de cada individuo y en grupos, facilitando la detección de patrones o alteraciones asociadas a patologías. Esto es posible a través de análisis estadísticos como la anisotropía fraccional, difusividad axial, radial y media, que han demostrado ser sensibles a cambios de la microestructura de la WM. Es así como esta herramienta contribuirá en el avance del conocimiento funcional y estructural del cerebelo humano.

Así, en este estudio se propone la creación de un atlas de fibras de las conexiones más importantes del cerebelo a partir de regiones de interés y datos de tractografía cerebral, utilizando una base de datos del Proyecto del Conectoma Humano (HCP).

## **1.2 Hipótesis**

La reconstrucción detallada de 20 conexiones cerebelosas relevantes, incluyendo las vías ponto-cerebelares y cerebelo-corticales, mediante la combinación de segmentaciones anatómicas manuales y automáticas de las estructuras involucradas y el uso de parámetros adaptados para el cálculo de tractografía determinista, utilizando datos de 20 sujetos de la base de datos HCP, permitirá generar un atlas superior a los existentes en términos de calidad y cantidad de conexiones representadas, gracias a su enfoque metodológico más preciso y específico.

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo General

Desarrollar un atlas de conexiones del cerebelo a partir de imágenes de difusión provenientes de 20 sujetos de la base de datos del HCP a partir de la segmentación automática y manual de estructuras denominadas regiones de interés y tractografía determinista con parámetros adaptados.

### 1.3.2 Objetivos Específicos

- Definir las conexiones del cerebelo a incluir en el atlas y sus regiones asociadas, considerando aspectos como su relevancia y tamaño.
- Segmentar las regiones de interés relacionadas con las conexiones del cerebelo en un subconjunto de 20 sujetos de la base de datos HCP (HCP1) a partir de imágenes anatómicas de resonancia magnética.
- Reconstruir para cada sujeto las conexiones a incluir en el atlas utilizando tractografía determinista con parámetros adaptados y fusionar los tractos obtenidos para generar el atlas.
- Validar con un experto en neuroanatomía las regiones segmentadas y tractos reconstruidos y comparar el porcentaje de cobertura de las conexiones del atlas respecto a otras existentes.
- Evaluar el rendimiento de la segmentación automática de las conexiones del atlas generado en un subconjunto de 10 sujetos de la base de datos HCP (HCP2).

## 1.4 Alcances y Limitaciones

- i. Las imágenes a utilizar provienen de la base de datos 1200 de HCP [Adult, 2017], la cual incluye imágenes de resonancia magnética T1, T2 y de difusión de 1206 adultos jóvenes sanos.
- ii. A través del programa DSI Studio se realizará la segmentación de las estructuras anatómicas, el cálculo de la tractografía y la fusión de las vías de conexión para obtener el atlas.
- iii. Se contó con la disponibilidad completa de un computador de alta gama en el laboratorio de imágenes para optimizar los tiempos de cálculos.

## Capítulo 2. Marco Teórico

---

### 2.1 Introducción

A continuación, se presenta los conceptos fundamentales en los que se basa el desarrollo de este estudio. Se abordarán las características de las imágenes de resonancia magnética por difusión (dMRI), los modelos de difusión utilizados para representar la orientación de las fibras, y la tractografía como herramienta para la reconstrucción de tractos. Además, se describe la anatomía del cerebelo, así como el software y algoritmos empleados para la segmentación y análisis de las imágenes.

### 2.2 Sistema nervioso central

El sistema nervioso central (SNC) está compuesto por el encéfalo y la médula espinal, los cuales actúan como el centro integrador de la información sensorial y motora [Thau et al., 2022]. El encéfalo está conformado por el cerebro, el cerebelo y el tronco encefálico, y se encuentra protegido por el cráneo; mientras que la médula espinal se extiende desde el encéfalo hasta la región lumbar de la columna vertebral, protegida por las vértebras [Nieuwenhuys et al., 2007].

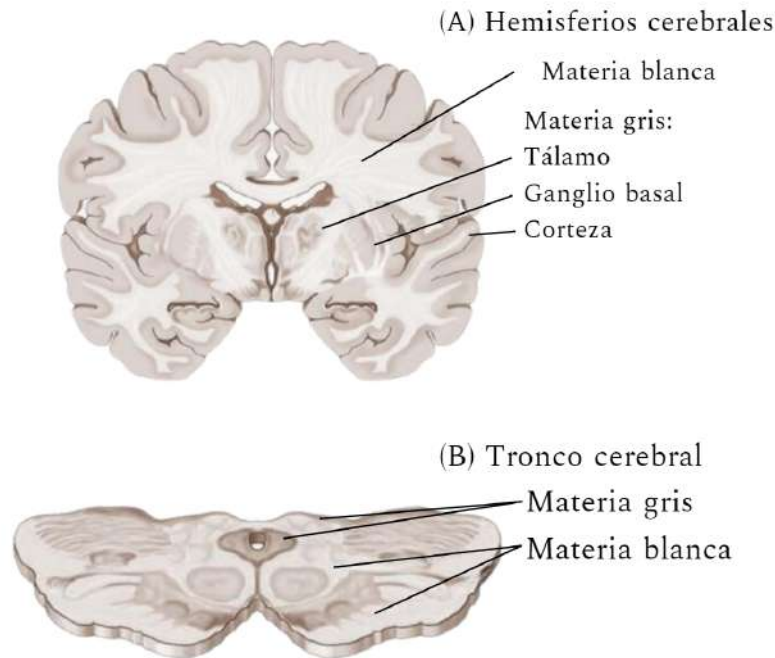
Su unidad esencial son las neuronas. Estas forman redes neuronales complejas y altamente organizadas en el cerebro para la comunicación y el procesamiento de la información [Brodal, 2010].

#### 2.2.1 Materia blanca y gris

A nivel estructural, el SNC está organizado en sustancia blanca y sustancia gris. La materia blanca contiene una alta concentración de axones mielinizados, responsables de la conducción de las señales eléctricas. Por otro lado, la materia gris contiene los somas neuronales y se asocia principalmente con el procesamiento y la integración de información [Buyanova and Arsalidou, 2021]. Está conformada por la corteza cerebral y los núcleos grises y obtiene su color griseado debido a la alta concentración de células neuronales. Es esta materia gris, a través de todo el sistema nervioso central, la que permite a las personas controlar los movimientos, la memoria, y las emociones [Mercadante and Tadi, 2020].

En los hemisferios cerebrales, la materia gris se localiza principalmente en la corteza cerebral, formando

una capa externa que recubre la materia blanca, mientras que esta última se encuentra en el interior, como se puede observar en la Fig. 2.2. En estructuras como el tronco encefálico y la médula espinal, tanto la materia blanca como la gris se distribuyen en el interior y el exterior, así, tiene una organización distinta según la región anatómica [Mercadante and Tadi, 2020].



**Fig. 2.2:** Materia blanca y gris en A) hemisferios cerebrales y B) tronco encefálico. Adaptado de [Marfeo, 2010].

### 2.2.2 Fibras cerebrales

Las fibras nerviosas cerebrales corresponden a axones mielinizados y no mielinizados y son las encargadas de conducir los impulsos nerviosos a través de las estructuras del encéfalo y el resto del SNC. Estas fibras se agrupan en haces o fascículos y pueden clasificarse en tres tipos: fibras de asociación, fibras de proyección y fibras comisurales [Daroff and Aminoff, 2014].

Las fibras de asociación conectan diferentes áreas corticales dentro del mismo hemisferio cerebral. Se subdividen en cortas y largas [Nieuwenhuys et al., 2007]. Entre las fibras de asociación largas se destacan el fascículo longitudinal superior e inferior, que conecta al lóbulo frontal con parietal y occipital y al lóbulo occipital con el temporal respectivamente.

Las fibras de proyección conectan la corteza cerebral con otras estructuras subcorticales del sistema nervioso central, como el tálamo, el tronco encefálico y la médula espinal. Estas fibras pueden ser aferentes

(fibras ascendentes) o eferentes (fibras descendentes) y forman tractos importantes como el pedúnculo cerebral [Nieuwenhuys et al., 2007].

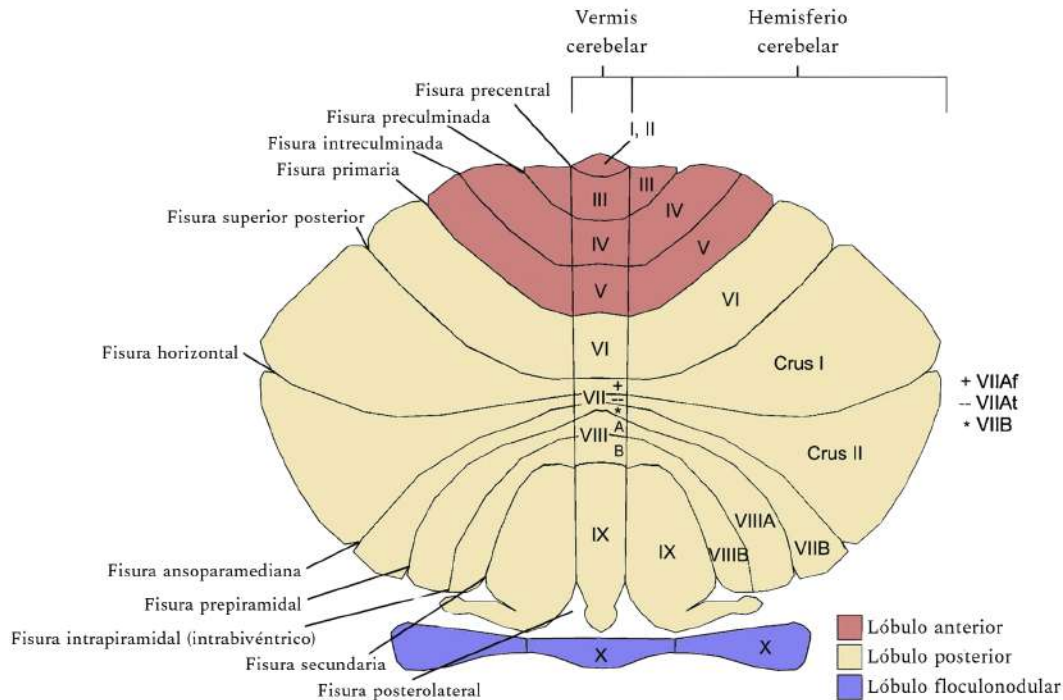
Finalmente las fibras comisurales se encargan de comunicar los dos hemisferios cerebrales. El principal fascículo comisural es el cuerpo calloso, seguido por la comisura anterior que conecta lóbulos temporales y la comisura posterior [Thiebaut de Schotten et al., 2015].

Así, estos tres tipos de fibras forman la base de la conectividad cerebral, la cual es esencial para cumplir las funciones y procesos sensoriales, cognitivos, motores y emocionales del ser humano.

## **2.3 Anatomía del cerebelo**

El cerebelo humano se encuentra localizado debajo del cerebro y conectado al tronco encefálico a través de los pedúnculos cerebelosos [Romero et al., 2017].

Anatómicamente, el cerebelo está conformado por el vermis, que se encuentra al centro, dando la división entre el hemisferio izquierdo y derecho. Asimismo, se puede subdividir en tres lóbulos en base a los surcos y fisuras que lo caracterizan: lóbulo floculonodular, lóbulo anterior y lóbulo posterior. En la Fig. 2.3 se observan las divisiones anatómicas más importantes del cerebelo.



**Fig. 2.3:** Representación aplanada del cerebelo y sus principales fisuras, lóbulos y lobulillos. Adaptado de [Schmahmann, 2019].

Diversos estudios han demostrado que el lóbulo anterior del cerebelo está asociado a la regulación de las funciones motoras y el cerebelo posterior a la regulación cognitivo-emocional [Schmahmann, 2019, Shin et al., 2017, Stoodley et al., 2016]. Esto indicaría que el cerebelo podría dividirse en ditocomías motoras-cognitivas basadas en su anatomía. Además de estas diferencias en funciones para los lóbulos posterior y anterior, el cerebelo también presenta un grado de lateralización en sus procesos cognitivos de sus hemisferios izquierdo y derecho [Zhang et al., 2023].

Estas son las principales vías de conexión y se dividen en tres. El pedúnculo cerebeloso superior (PCS) es la vía principal y está asociado con la coordinación en la actividad muscular y funciones cognitivas. Se desarrolla entre la semana 28 y el 6to mes de vida. Este pedúnculo contiene fibras que emergen desde los núcleos dentado, globoso y emboliforme y que convergen directamente a la corteza cerebral a través del núcleo rojo contralateral y el tálamo.

El pedúnculo cerebeloso medio (PCM), por su parte, está relacionado con la planificación y programación del movimiento mediante las conexiones cerebelopontinas. Se desarrolla entre las 42 semanas de gestación y los 3 años de edad y consiste en fibras aferentes que viajan desde la corteza cerebral a través de los núcleos pontinos hacia el cerebelo. Sus fibras pontocerebelosas discurren lateralmente en la cisura cerebelopontina y en la cisura cerebelomesencefálica e irradian dentro del cuerpo medular blanco,

terminando en todos los lobulillos del cerebelo, excepto el nódulo y el flóculo. Las fibras que discurren por delante del núcleo dentado se dividen en un componente supradentado y otro infradentado, donde este último proporciona conexiones con el pedúnculo amigdalino [De Benedictis et al., 2022].

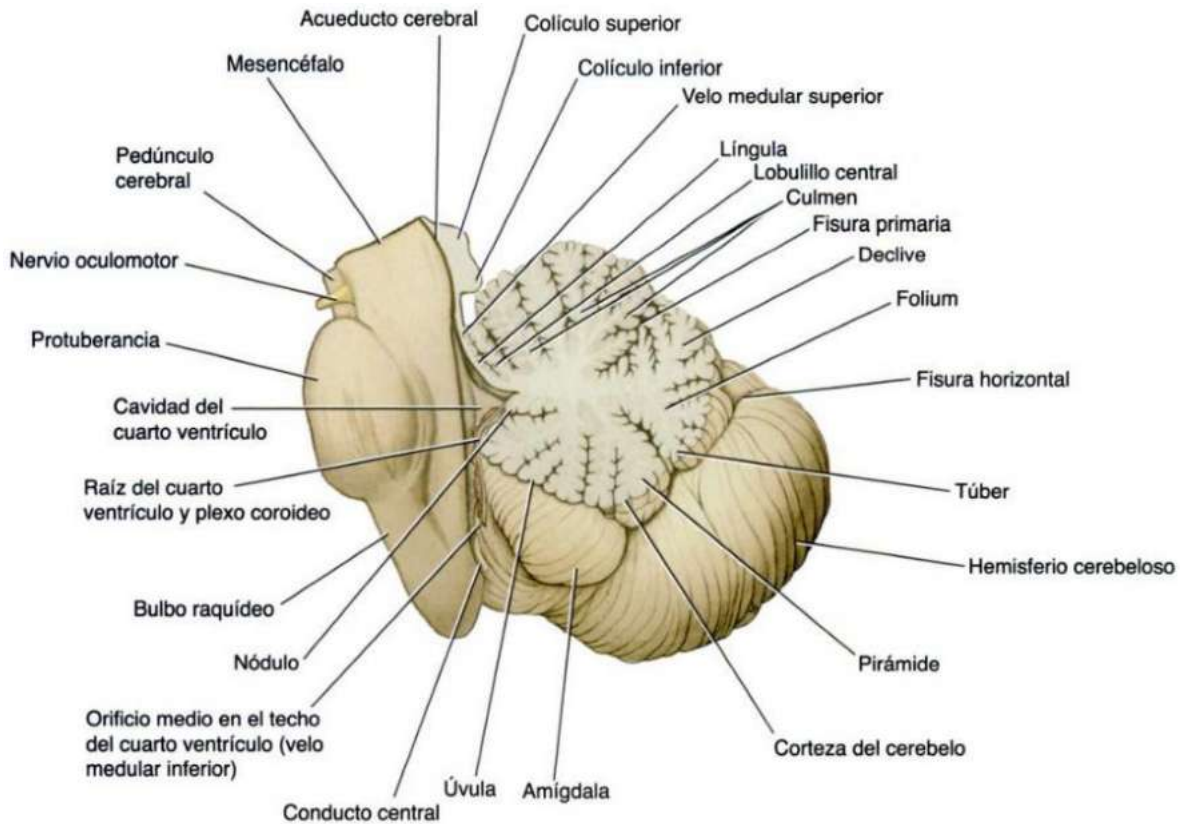
Finalmente, el pedúnculo cerebeloso inferior (PCI) lleva tractos de fibras aferentes y eferentes que conectan el cerebelo con el sistema vestibular y la médula espinal, y proyecciones entrantes (fibras trepadoras) al cerebelo desde la oliva inferior. Aunque, las vías que forman los pedúnculos cerebelosos ya están presentes al nacer, las vías entre los núcleos cerebelosos profundos y la corteza no se observan hasta después de la semana 40 de gestación [De Benedictis et al., 2022, Baran et al., 2022].

Si bien las funciones y vías de conexión previamente descritas son las más conocidas, recientemente se han estudiado conexiones directas entre el cerebelo y otras estructuras cerebrales como la cerebelo-hipotálamo, la cual solo había sido descrita previamente en animales [Çavdar et al., 2020]. Incluso se generó un atlas anatómico y de conectividad del cerebelo de la especie tití, perteneciente a los monos [Zhu et al., 2023]. Sin embargo, hasta el momento, únicamente ha sido posible analizar cerebelos de cadáveres [Çavdar et al., 2020, Baran et al., 2022] y la reconstrucción de fibras en tractos específicos [Park et al., 2021, Karavasilis et al., 2019, Voogd, 2003]. Otro ejemplo es el gris periacueductal (GPA), que es la sustancia gris que rodea el acueducto cerebral del mesencéfalo. En [Cacciola et al., 2019] realizaron un mapeo no invasivo de las conexiones entre estas dos estructuras con cerebelos y cerebros usando métodos no invasivos, obteniendo que la conexión cerebelo-GPA tiene influencia directa en la respuesta nerviosa a estímulos bajo estrés, es decir, su deterioro podría comprometer la respuesta del ser humano a situaciones de peligro [Cacciola et al., 2019].

Estos estudios fueron llevados a cabo usando el modelo DTI y tractografía, obteniendo resultados similares a otras investigaciones relacionadas con técnicas de disección [Habas and Manto, 2018]. En la Fig. 2.4 podemos identificar estructuras que forman parte del cerebelo y el tronco encefálico.

## **2.4 Resonancia magnética por difusión**

La resonancia magnética por difusión (dMRI) nos permite estudiar los tractos de la materia blanca en el cerebro de una manera no invasiva. Mide el movimiento del agua (difusión) que ocurre en los tejidos celulares y su anisotropía. La dMRI hace posible la creación de modelos con la orientación de las fibras para luego calcular la tractografía en 3D. Uno de los primeros modelos es el tensor de difusión (DTI) [Tournier et al., 2007], que solo representa la dirección principal de cada vóxel. Actualmente es posible obtener modelos más complejos que pueden representar más de una población de fibras con



**Fig. 2.4:** Corte Axial del cerebelo y tronco encefálico. Adaptado de [Diedrichsen et al., 2009].

configuraciones denominadas “crossing” o “kissing”. El uso de dMRI no está exento de errores, ya que es posible obtener orientaciones de fibras que no corresponden a la familia de fascículos analizada. Por esto, tener un conocimiento previo de la anatomía que se está estudiando es importante para reconocer este tipo de errores y lograr ajustar los modelos hasta obtener los resultados esperados [Guevara et al., 2020].

### 2.4.1 Modelo de difusión

- Imágenes de tensor de difusión (DTI)

El modelo DTI [Tournier et al., 2011] es una herramienta que nos permite representar la difusión y las medidas cuantitativas de la anisotropía fraccional (FA) y de difusividad, cuya alteración refleja la degeneración de los tractos de la materia blanca. Al utilizar este modelo con la tractografía es factible la extracción de las fibras que pueden ser utilizadas para el estudio de la conectividad cerebral, en este caso, cerebelar [Habas and Manto, 2018].

Esta técnica extrae la dirección principal de la proyección de los axones dentro de un vóxel y permite realizar estudios analizando la FA de distintos cerebros y relacionarlos con trastornos o lesiones

cerebelares. También ha permitido identificar conexiones entre estructuras como el tálamo y el cerebelo, o también a la reorganización de las fibras de estructuras cerebelares [Habas and Manto, 2018].

- Secuencia de imágenes ponderadas de difusión (DWI)

Es el único método no invasivo que permite conocer la arquitectura en las tres dimensiones de la materia blanca. Para obtener los tractos es necesario aplicar tractografía, la que ha permitido la visualización de la mayoría de los tractos de fibras en el cerebro humano a través de su reconstrucción [Van Baarsen et al., 2016]. Para estimar la reconstrucción se utilizan modelos como el DTI o la deconvolución esférica (CSD) [Tournier et al., 2007]. Esta última es usada para determinar la distribución en la orientación de las fibras (FOD) en vez de un conjunto de orientación discreta, y es de gran ayuda al momento de modelar fibras que realizan “crossing” o “kissing” [Tournier et al., 2007].

- Imágenes de muestreo generalizado (GQI)

El modelo GQI [Yeh et al., 2010] estima la función de distribución del espín directamente a partir de las señales de la RM de difusión. Para esto se basa en la relación ente estas señales y la transformada de Fourier [Yeh et al., 2010].

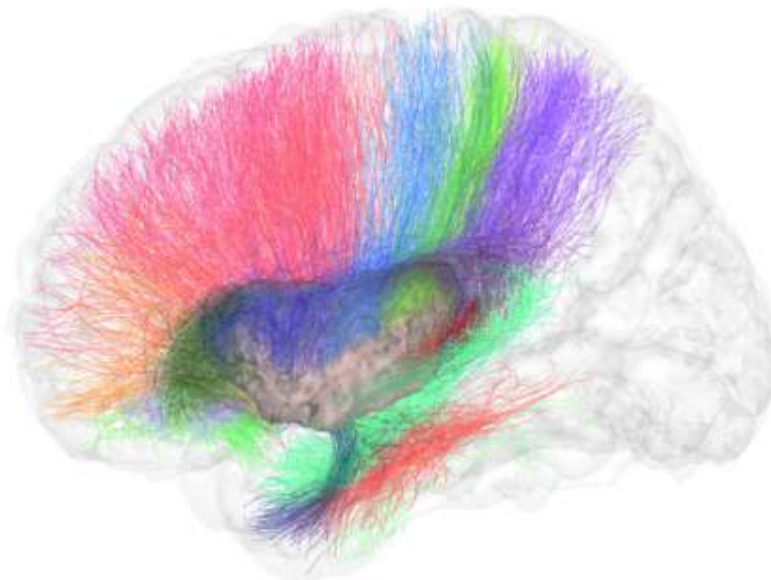
En general este modelo tiene una buena precisión en la resolución de fibras largas y cortas, la reconstrucción de mapas de anisotropía cuantitativa (QA) y sus valores, donde la anisotropía cuantitativa es un índice para cuantificar la población de espín en una dirección específica. También es importante mencionar que no es necesario utilizar procedimientos de deconvolución para el proceso de reconstrucción y se puede utilizar para diversos tipos de adquisición de MRI [Yeh et al., 2010].

## 2.5 Tractografía

La tractografía, a través de la reconstrucción de las vías de conexión en el encéfalo, corteza cerebral y el cerebelo, nos permite obtener la dirección y sentido de los fascículos de fibra de una determinada estructura o de las conexiones entre estas. Existen dos tipos, la tractografía probabilística y determinística. La principal diferencia recae en que en la tractografía determinística las vías de conexión se dirigen según una dirección fija en cada vóxel, esto conlleva a que no toma en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de la orientación de las fibras, siendo sensibles a la dirección principal estimada y susceptibles al ruido [Sarwar et al., 2019].

Por otro lado, los modelos probabilísticos han sido considerados superiores a los determinísticos en la estimación de los tractos [Karavasilis et al., 2019], sin embargo, derivan en resultados con bastantes falsos positivos, sobrestimando las medidas cuantitativas de las conexiones [Cacciola et al., 2019]. La tractografía se basa en la simetría axial de la señal de difusión, lo que impide distinguir las conexiones aferentes de las eferentes. Al mismo tiempo, esta técnica no es capaz de detectar sinapsis, lo que significa en la omisión del reconocimiento de las vías monosinápticas y polisinápticas [Cacciola et al., 2019]. Otra limitación es su dificultad de identificar cruces de fibras.

No obstante, la tractografía es el único método disponible para la reconstrucción de los haces axonales en humanos in vivo y a pesar de sus limitaciones permite investigar la importancia de las características de las vías de conexiones neuronales específicas de los humanos [Palesi et al., 2017], como la mostrada en la Fig.2.5



**Fig. 2.5:** Fibras conectando la ínsula con otras regiones de la corteza cerebral. Adaptado de [Román et al., 2022].

### **2.5.1 Segmentación de tractos de materia blanca**

La segmentación de los tractos de la materia blanca en el cerebro y el cerebelo nos permite un análisis detallado de los fascículos de forma individual, ayuda a identificar las características de un cerebro sano e identificar regiones que contengan alguna anomalía morfológica. Existen 3 métodos de segmentación automáticos: basada en ROIs, segmentación directa y segmentación basada en clusters [Wasserthal et al., 2018].

La segmentación en base a regiones de interés generalmente utiliza un atlas anatómico, funcional, de fibras o un template que contenga parcelaciones de la corteza, núcleos grises o la materia blanca. De esta manera las fibras son filtradas acorde a la relación espacial que tengan con las ROIs. En los casos que no se posea un atlas, se seleccionan dos o más estructuras como ROIs para obtener una conexión que las involucre. Esto implica tener un conocimiento amplio en la anatomía del cerebro, en este caso, del cerebelo.

Es posible realizar una segmentación manual y automática de las ROIs. La técnica manual requiere utilizar un software que le permita al usuario delimitar la zona de la estructura que se requiera extraer. Esto permite al usuario un control total sobre el proceso, sin embargo conlleva mucho tiempo determinar la ROI de una estructura, por lo que en segmentaciones con muchas estructuras resulta tedioso y puede ser propenso a una variabilidad inter e intra observador [Trimpl et al., 2022]. Mientras que la segmentación automática se realiza mediante métodos con machine learning, deep learning o con software que poseen una variedad de atlas, lo que permite una rápida segmentación de las estructuras [Sun et al., 2020]

Con respecto a la segmentación directa, simplifica la cadena de procesos al obtener directamente segmentaciones de tractos a partir de la imagen de entrada, por lo que la calidad de estos tractos es muy limitada [Wasserthal et al., 2018].

## **2.6 Software de procesamiento de imágenes dMRI**

A continuación, se describen brevemente los programas a utilizar para el procesamiento de las imágenes de difusión. Su principal uso recae en obtener la tractografía y mapear las conexiones para encontrar una correlación, obteniendo como resultado métricas que se utilizan, por ejemplo, al comparar sujetos sanos con sujetos que posean algún trastorno neuropsicológicos.

### **2.6.1 MRtrix3**

El software MRtrix3 [Tournier et al., 2012] contiene herramientas para calcular la tractografía utilizando la FOD y la deconvolución esférica restringida, junto a un algoritmo probabilístico y determinístico del seguimiento de las vías de conexión .

Las semillas para las regiones de interés pueden ser imágenes binarias y esto permite que las ROIs sean cubiertas completamente y de manera uniforme por las semillas. También MRtrix3 ofrece diversos

algoritmos para obtener la tractografía. Utilizando la estimación de la densidad de orientación de las fibras existen dos algoritmos, uno determinista y otro probabilístico. El software nos permite realizar un seguimiento a través de las regiones que contienen fibras cruzadas, cubriendo así las limitaciones de otros modelos como el DTI [Tournier et al., 2012]. Incluso se puede aplicar un filtrado informado de tractogramas por deconvolución esférica (SIFT), pero hay que tener en cuenta que, al ser un filtrado, es posible que la densidad en la cantidad de fibras disminuya más allá de lo deseado [Smith et al., 2013]. Para que esto no suceda, el operador puede emplear mecanismos con los que mejora el filtrado:

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

Así, el propósito principal del software MRtrix3 es proporcionar a la comunidad científica con métodos validados y estables para poder aplicar tractografía de difusión [Tournier et al., 2012].

## 2.6.2 DSI Studio

DSI Studio es un software open-source para analizar las conexiones neuronales a través de imágenes MRI de difusión. Utiliza diversos métodos, como DTI, imágenes de muestreo  $q$  generalizado (GQI), reconstrucción dimórfica del espacio  $q$  (QSDR), tractografía determinista generalizada de fibras y la conectometría por MRI de difusión [Yeh, 2021].

Posee la validación más alta para el método de tractografía determinista de fibras, llegando a un 92 % siendo que el promedio de los 96 métodos que participaron en un estudio de competencia abierta alcanzó un 54 %. Esto ha significado su uso en medicina clínica, específicamente en pacientes con tumores cerebrales, sin embargo, aún no posee la aprobación de la FDA [Yeh, 2021].

Para obtener las fibras 3D y conexiones de las estructuras utilizando la tractografía es necesario seleccionar una semilla en el tejido cerebral de interés, ajustando el umbral angular y de anisotropía. Luego de esto se puede realizar la máscara de segmentación de las estructuras deseadas y aplicar tractografía [Yeh, 2021].

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

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

DSI Studio posee templates tanto para cerebros humanos de adulto y neonatos como para animales (marmota, ratón, macacos, etc). Con estos es posible identificar las regiones de interés o semillas de manera más sencilla, ya que se encuentran alineadas las imágenes de los sujetos y del template [Yeh, 2021]. De este modo, DSI Studio permite realizar un proceso automático en la obtención de los tractos con la posibilidad de realizar ajustes manuales de ser necesario y la segmentación de diferentes estructuras cerebrales e incluso del cerebelo a través del template de SUIT (Spatially unbiased infra-tentorial template in respect to the affine normalization to the ICBM152 template) [Diedrichsen, 2006].

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

- **Tracking Index**

Se selecciona qué modelo se utiliza en la reconstrucción de las fibras. GQI, es el método creado para DSI Studio [Yeh et al., 2010] el cual es una transformación de datos procedentes de las imágenes de difusión utilizadas. El umbral de las fibras que utiliza GQI se basa en la anisotropía cuantitativa (QA), que se define para cada orientación de fibra reconstruida.

- **Tracking Threshold**

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

- **Angular Threshold**

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

- **Step size**

El Step size define el tamaño del peso en cada iteración de la tractografía. Su unidad de medida está en escala milimétrica y el valor predeterminado 0 hará una selección aleatoria del Step size de 0,5 a 1,5.

- **Min Length**

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

- **Max length**

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

- **Terminate if**

El número total de fibras o semillas que se desea.

- **Topology Informed Pruning (TIP)**

Número de iteraciones para eliminar conexiones falsas mediante el método TIP, utilizado en la reconstrucción automática de fibras. Su valor estándar es 12.

- **Autotrack tolerance (mm)**

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

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

### 2.6.3 Anatomist

Anatomist permite la visualización y manipulación de objetos para imágenes médicas (T1, MRI, PET, etc). Estas imágenes pueden tener volumen (3D, 4D, mallado, etc). Permite realizar cambios en las coordenadas del sistema, por ejemplo, aplicar una transformada para fusionar un volumen anatómico no normalizado a un mapa con espacio normalizado. También contiene otro tipos de herramientas, como cambiar el color a los tractos que se están visualizando, ajustar regiones de interés, calcular matrices, entre otros [Rivière and Y, 2011].

## 2.7 Discusión

En esta breve contextualización se presentó de manera general la composición del sistema nervioso central, distinguiendo su materia gris y blanca y las fibras que lo conectan. Se detalla la anatomía del cerebelo, ya que es el órgano al cual se le aplicarán los distintos procedimientos mencionados en este capítulo. Asimismo, se describen las técnicas y el tipo de imagen a utilizar para la obtención de datos de tractografía con énfasis en los modelos de difusión y se mencionaron los software con mayor relevancia para la obtención de las segmentaciones de las estructuras cerebelosas. Sin embargo, no todos van a ser utilizados en el desarrollo de la metodología.

Cabe destacar que la segmentación de las estructuras forma un paso previo fundamental para el cálculo de la fibras, ya que, en este estudio, se definen las regiones de interés (ROIs) desde las cuales se generan o filtran los tractos. La selección del método de segmentación automático depende tanto de la disponibilidad de datos (datasets) para poder entrenar los modelos que utilizan machine learning o deep learning como por la representatividad de estructuras del cerebelo. Por esta razón, si bien se mencionaron distintas herramientas y enfoques, no todos serán aplicados en el desarrollo metodológico de este estudio.

## Capítulo 3. Estado del arte

---

### 3.1 Introducción

En este capítulo se hablará sobre investigaciones recientes que involucren al cerebelo y sus conexiones con el resto del sistema nervioso, cómo se ha logrado obtener tractografía de sus estructuras y conexiones, qué tipo de atlas que involucren al cerebelo se encuentran disponibles, los software creados especialmente para segmentar automáticamente estructuras del cerebelo y estudios que busquen alguna relación entre el cerebelo y trastornos neurológicos utilizando alguna de las técnicas mencionadas.

#### 3.1.1 Conexiones del cerebelo

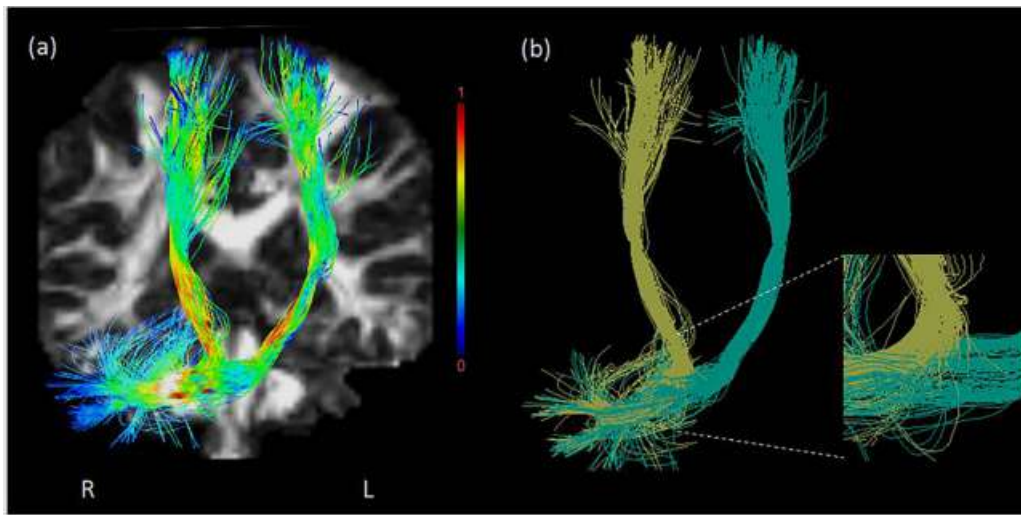
El cerebelo se comunica con el cerebro por 3 vías principales, los pedúnculos cerebelosos superior, medio e inferior. También existen otras conexiones directas con estructuras subcorticales como el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal, entre otras. Se destaca la importancia de estas interconexiones, ya que son cruciales en las funciones cognitivas, motoras y sensoriales del cerebelo y otras regiones cerebrales. Debido al papel funcional y clínico que involucra al cerebelo, es muy importante identificar el recorrido de las fibras involucradas en sus conexiones, ya que esta información puede ser utilizada para aplicaciones clínicas como la planificación neuroquirúrgica, donde el conocimiento exacto de las vías cerebelosas y sus estructuras es de suma importancia en la preservación de funciones que lo involucren.

A partir de estas vías es posible identificar el recorrido de las fibras hacia distintas estructuras del cerebelo y del cerebro, comenzando con los lóbulos cerebrales, donde se describen al menos 4 conexiones con el cerebelo. Por otra parte, también se identifican los tractos más importantes que involucren al cerebelo, anatómicamente y acorde a la literatura.

- Tracto fronto-ponto-cerebelar (FPC)

Este tracto involucra el lóbulo frontal, que forma parte de la corteza premotora [Keser et al., 2015], pasando por el tegmentum y el pons (puente de varolio), entrando al cerebelo por el PCS y el PCM. En la Fig. 3.6 podemos observar una reconstrucción del tracto FPC, donde se utilizaron dos ROIs. Una en el hemisferio derecho del cerebelo, específicamente en el PCM, definido en el plano coronal de la superficie dorsal del tronco encefálico. La segunda ROI (ver Fig. 3.7) fue colocada en el lóbulo

frontal, definida como anterior al surco en el plano axial, justo por encima de la circunvolución cingulada [Karavasilis et al., 2019].



**Fig. 3.6:** Reconstrucción ipsilateral y contralateral del tracto FPC con (a) código de color de FA y superpuesto a un mapa de FA coronal y (b) en colores convencionales (amarillo: ipsilateral FPC; turquesa: contralateral FPC donde el panel con zoom muestra separadamente las fibras que se cruzan). Adaptado de [Karavasilis et al., 2019].

- Tracto parieto-ponto-cerebelar (PPC)

Este tracto se ve involucrado en la corteza de asociación somatosensorial. Esta función de la corteza nos permite tener una localización espacial de los objetos que nos rodean y la propiocepción [Karavasilis et al., 2019], que es la orientación que tenemos de nuestro cuerpo y sus partes.

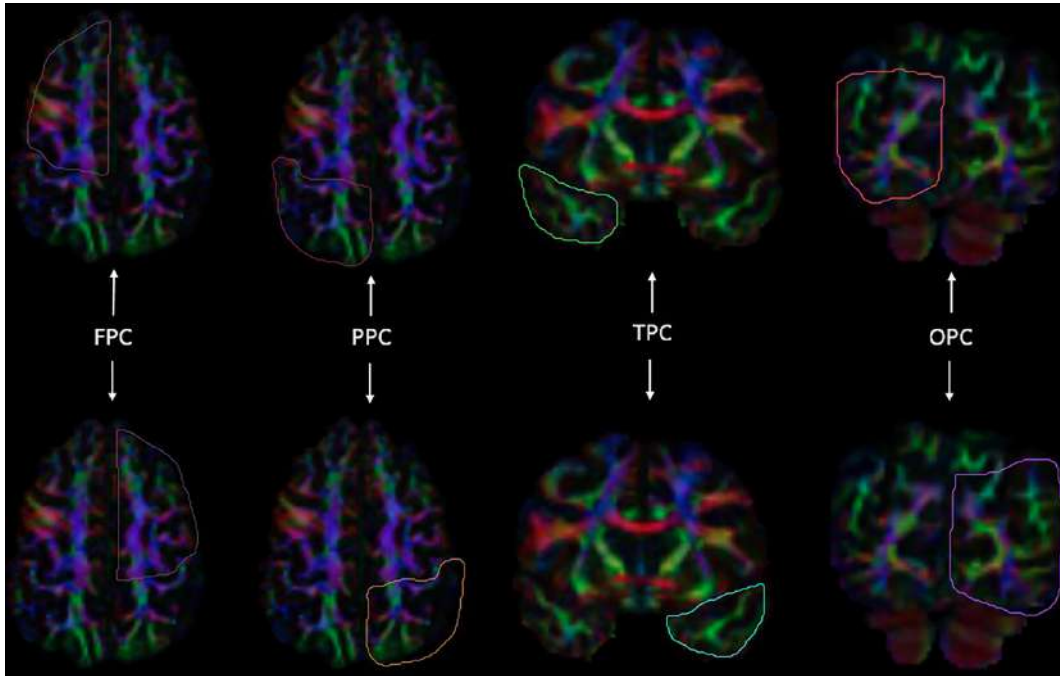
Al igual que el tracto FPC, se utiliza como semilla el pedúnculo cerebeloso medio, ya que es la vía de conexión que se encuentra en gran parte del cerebelo. En la Fig. 3.7 podemos observar las ROIs seleccionadas.

- Tracto occipito-ponto-cerebelar (OPC)

Este tracto se origina desde la corteza occipital posterior al surco parieto-occipital, pasando por la cápsula interna y continuando su curso por la parte dorso lateral del crus cerebri, rodeado del tracto corticoespinal. Luego, sigue descendiendo por las bases pontis, donde cruza hacia el otro lado del puente de varolio y atraviesa de manera contralateral el PCM [Kamali et al., 2010].

En la Fig. 3.7 se observa el área del lóbulo occipital relacionado a este tracto [Karavasilis et al., 2019].

- Tracto temporo-ponto-cerebelar (TPC)



**Fig. 3.7:** ROIs seleccionadas para cada uno de los tractos cortico-cerebelares. Los tractos se etiquetan de la siguiente manera: FPC = fronto-ponto-cerebelar; PPC = parieto-ponto-cerebelar; TPC = temporo-ponto-cerebelar; OPC = occipito-ponto-cerebelar. Adaptado de [Karavasilis et al., 2019].

Los tres tractos anteriores, junto con el temporo-ponto-cerebeloso, pertenecen a la zona anatómica de los tractos cerebro-ponto-cerebelares [Argyropoulos et al., 2021]. Este en particular, surge de la parte antero-inferior del lóbulo temporal, observado en la Fig. 3.7, ascendiendo dorsalmente hasta el fascículo uncinado y ventralmente hasta el ventrículo lateral. Luego, desciende por el margen posterior del crus cerebri, rodeado ventralmente por el tracto OPC hasta el nivel del puente de varolio, situándose dorso-lateralmente al OPC y al tracto corticoespinal. Finalmente, al igual que los otros tractos nombrados, desciende contralateralmente al cerebelo a través del PCM [Kamali et al., 2010].

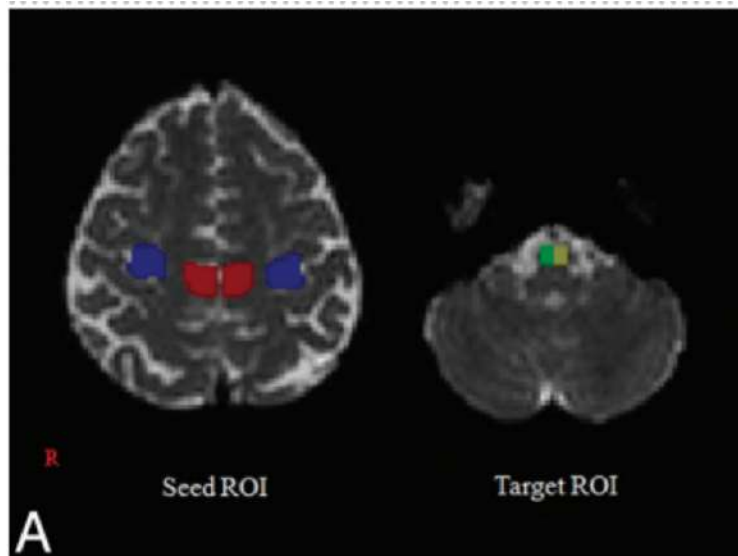
- Tracto corticopontocerebelar (CPC)

Esta vía conecta al cerebro con el cerebelo pasando a través del puente de varolio y contralateralmente al PCM. Su origen proviene de la corteza cerebral y luego de descender a través del pedúnculo cerebral ipsilateralmente, hace sinapsis en los núcleos pontinos anteriores (NPA) y pasa por el PCM contralateral antes de alcanzar la corteza cerebelosa [Palesi et al., 2017].

La mayoría de las fibras pasan por los lóbulos temporal y frontal del cerebro, y en el cerebelo por el lateral del Crus I-II y lóbulos VIIIb/VIII [Palesi et al., 2017].

En la Fig. 3.8 se puede observar que el nodo precentral (color rojo) y la parte dorsal de la corteza

primaria fueron seleccionados como semilla (color azul), mientras que la ROI fue colocada en el tracto corticoespinal [Jang and Kwon, 2017].



**Fig. 3.8:** Selección de ROIs para la reconstrucción del tracto CPC. Adaptado de [Jang and Kwon, 2017].

- Tracto denta-rubro-tálamico (DRTT)

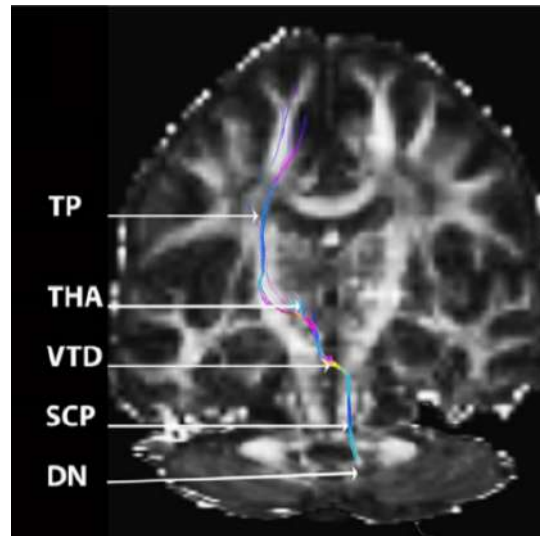
Descrito clásicamente como una vía decusante, ascendiendo hacia el tálamo contralateral. Sin embargo, en estudios recientes donde se aplica tractografía determinista en sujetos sanos y también la micro disección del cerebro, ha mostrado la existencia de una vía no decusante [De Benedictis et al., 2022].

Se origina en el cerebelo, específicamente en el núcleo dentado, ascendiendo a través del tronco encefálico, donde la mayoría de sus axones cruzan la línea media en el PCS para hacer sinapsis con el núcleo rojo contralateral en el mesencéfalo. Técnicamente el DRTT termina en el tálamo, sin embargo, para completar la funcionalidad de esta vía se le extendió la trayectoria para que termine en la corteza motora primaria [Radwan et al., 2022]. Este trayecto se puede observar en la Fig. 3.9.

- Tracto dorsal y ventral espino-cerebeloso (SPNC)

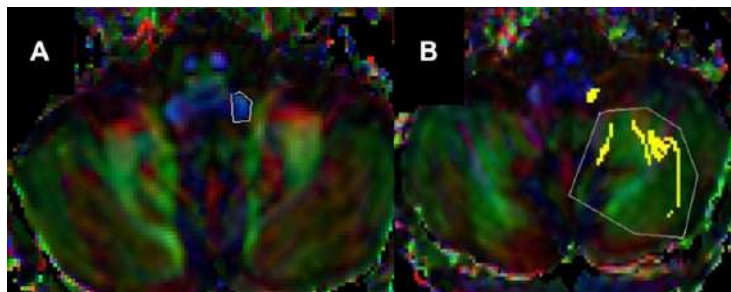
El tracto dorsal espino-cerebelar asciende en la médula oblongata latero dorsal y termina en el vermis y paravermis del lóbulo anterior, aparece plano a la altura del cuerpo restiforme, atraviesa el cerebelo en el interior del PCM y por fuera del PCS en la parte superior del cerebelo, desplegándose preferentemente a las partes de los vermis de los lóbulos I-V (vía aferente) [Habas and Manto, 2018].

Por otro lado, para reconstruir el tracto ventral espino-cerebelar, la primera ROI es colocada en el PCI que puede ser vista desde el corte axial, que se encuentra en el nivel superior de la médula del



**Fig. 3.9:** Tractografía de las fibras dentatotalamocorticales (en color) que parten del núcleo dentado y discurren por el pedúnculo cerebeloso superior ipsilateral antes de cruzar la línea media a nivel de la decusación tegmental ventral y terminar en el tálamo ventral, proyectándose a la corteza cerebral a través de los pedúnculos talámicos. Adaptado de [Habas and Manto, 2018].

cerebro y la segunda ROI es puesta en el hemisferio cerebelar ipsilateralmente [Keser et al., 2015]. Esta selección se puede ver en la Fig. 3.10.

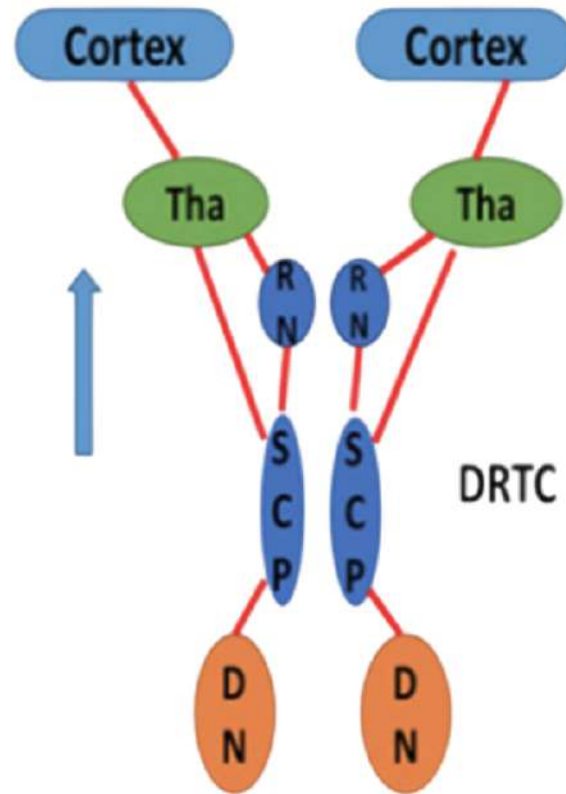


**Fig. 3.10:** (A) Corresponde al PCI seleccionado como ROI y (B) al hemisferio cerebelar para obtener el tracto SPNC. Adaptado de [Keser et al., 2015].

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

Las principales estructuras involucradas en el DRTC son el núcleo dentado y rojo. Como podemos observar en la Fig. 3.11, el tracto DRTC parte en el cerebelo por el núcleo dentado, ascendiendo por el PCS. Una vez en el cerebro, se divide y pasa por el núcleo rojo y el tálamo, para finalmente llegar a la corteza [Keser et al., 2015].

La reconstrucción contralateral de este tracto fue considerada de acuerdo a la primera ROI, siendo esta el núcleo dentado [Karavasilis et al., 2019]. Y su recorrido es similar al del tracto DRTT.



**Fig. 3.11:** Descripción de la vía de conexión del tracto dentado-rubro-tálamo-cortical. Tha: Tálamo; RN: Núcleo Rojo; SCP: Pedúnculo cerebeloso superior; DN: Núcleo dentado. Adaptado de [Keser et al., 2015].

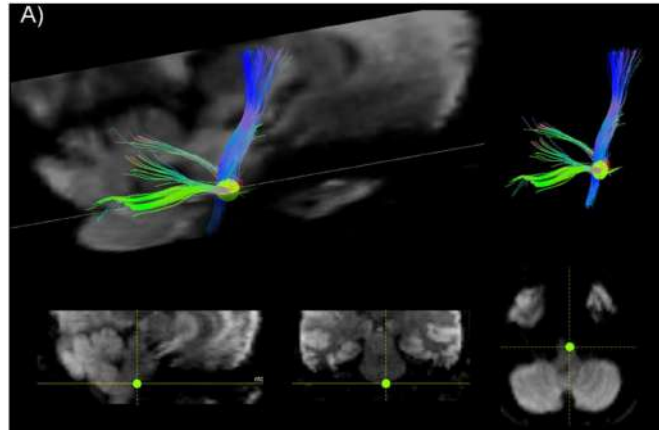
- Tracto olivocerebelar (OVC)

Se ha logrado identificar parcialmente el trayecto de este tracto utilizando como ROI principal el núcleo olivar inferior, observando vías que entran al cerebelo a través del PCI y que conectan al núcleo dentado y la corteza cerebelar [Granziera et al., 2009].

De la Fig. 3.12, podemos observar en las conexiones entre el núcleo olivar inferior (ROI verde) y la corteza cerebelosa (trayectorias de fibras verde claro brillante), el núcleo olivar inferior y el núcleo dentado (trayectorias de fibras verde oscuro).

- Tracto cerebelo-ponto-hipotálamico (CPH)

El CPH entra al puente de Varolio donde se cruza contralateralmente con este a través de las fibras pontinas transversales, luego de cruzar al hemisferio opuesto. El tracto asciende en el puente de Varolio hacia el cerebro medio, donde vuelve a ascender a la unión del pedúnculo cerebral/tegmentum del mesencéfalo. Después, el tracto CPH se proyecta hacia el aspecto posterior del pedúnculo cerebral y asciende junto al tracto temporopontino [Kamali et al., 2018]. Luego, se desvía lateralmente hacia la cara medial del giro parahipocampal. En el margen medial del giro parahipocampal, el CPH



**Fig. 3.12:** ROI seleccionada y la tractografía obtenida para la vía olivocerebelar. Núcleo olivar inferior (región de interés verde, ROI), corteza cerebelosa (trayectorias de fibras de color verde claro brillante) y el núcleo olivar inferior y el núcleo dentado (trayectorias de fibras de color verde oscuro) Adaptado de [Granziera et al., 2009].

cambia su curso y se proyecta ventralmente a lo largo de la cara superior y lateral del tracto óptico. Después, el CPH se proyecta más medialmente en relación con el tracto óptico distalmente. Avanzando el CPH discurre ventralmente a lo largo de los brazos anteriores del fórnix. Finalmente, el tracto CPH termina en la región anterior del núcleo hipotalámico justo posteriormente al quiasma óptico [Kamali et al., 2018].

Este recorrido se observa en la Fig. 3.13.

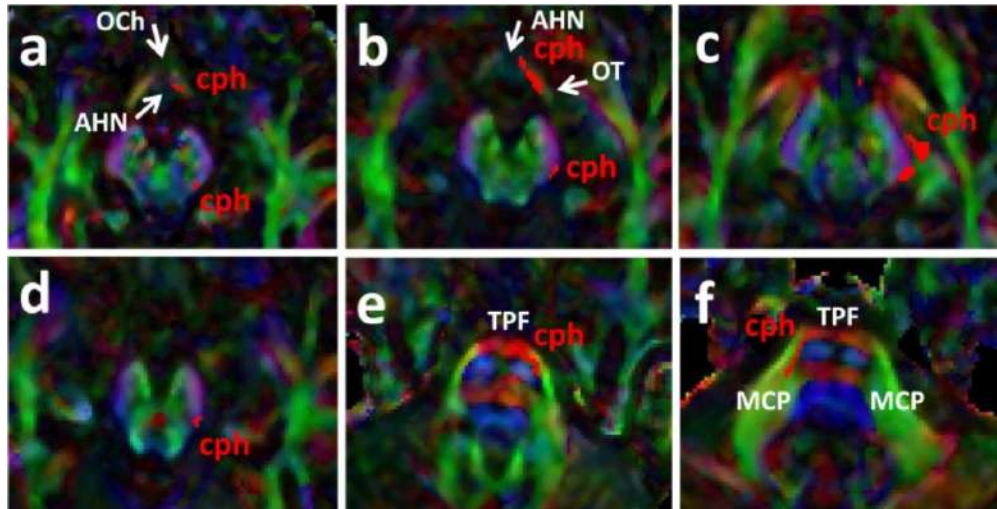
- Tracto Vestíbulo cerebeloso (VCT)

El VCT primario se origina del núcleo vestibular superior y medial al nivel del puente de Varolio, pasando por el PCI y terminando en el uvula-nodulus ipsilateral del cerebelo. El componente secundario del VCT se origina desde el núcleo vestibular inferior y medial al nivel de la médula oblongata, cruzando el vermis del cerebelo en el lado contralateral y terminando bilateralmente en el uvula-nodulus del cerebelo [Park et al., 2021].

En la Fig. 3.14 se observa las ROIs seleccionadas para obtener el tracto VCT, siendo estas los núcleos vestibulares [Park et al., 2021]. Este tracto es importante para el sistema vestibular central y participa en la percepción del movimiento de la cabeza y el cuerpo en la dirección espacial, como en la postura [Yeo et al., 2022].

- Tracto cerebelo-tálamo-cortical (CTC)

Es una vía eferente y conecta al cerebelo con el cerebro pasando por el PCS y el tálamo contralateral [Palesi et al., 2017]. El segmento proximal del tracto CTC es particularmente vulnerable a daños quirúrgicos [Habas and Manto, 2018].



**Fig. 3.13:** Seis mapas DTI sucesivos codificados por colores en los planos axiales que demuestran la trayectoria del tracto CPH de superior (a) a inferior (f). Las fibras caudales surgen del núcleo hipotalámico anterior (AHN) justo por encima y posterior al quiasma óptico (Och en a) hasta la línea media (fibras rojas en a). A continuación, las fibras CPH se dirigen posteriormente justo por encima y lateralmente al tracto óptico (OT) a lo largo de la cara medial de la circunvolución parahipocampal (b). A continuación, las fibras CPH giran medialmente alejándose del tracto óptico (c) y descienden por la parte más posterior del pedúnculo cerebral en la unión con el tegmentum (d) hasta el nivel de la protuberancia donde cruzan al otro lado a través de las fibras pontinas transversas (TPF) (e). El tracto CPH entra en el pedúnculo cerebeloso medio (MCP) y se proyecta en el cerebelo (f). Adaptado de [Kamali et al., 2018].

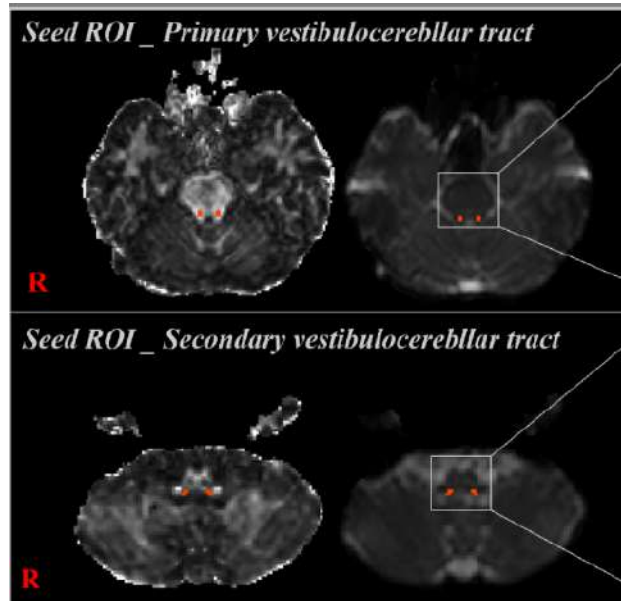
Se han utilizado métodos para reconstruir las fibras del tracto CTC, como el DTI. El principal problema es que este método no logra obtener fibras contralaterales de esta vía, aun si se selecciona una ROI contralateral [Keser et al., 2015], en la Fig. 3.15 se observa el camino del tracto CTC, y como en el cerebelo, está vía ocupa principalmente las crus laterales I-II y los lóbulos VIIIb/VIII [Palesi et al., 2017].

- Conexión cerebelo-gris periacueductal (PAG)

El gris periacueductal cumple la función de una "estación de control" para las respuestas innatas y adquiridas a estímulos estresantes y sus fibras están conectadas con el núcleo fastigial, núcleo interpuesto, núcleo dentado y lóbulos cerebelares [Cacciola et al., 2019]. La Fig. 3.16 muestra el recorrido de esta conexión desde el cerebelo hacia el gris periacueductal.

- Pedúnculo cerebeloso superior

Es la principal vía de conexión entre el cerebelo y el cerebro, se considera tanto una vía aferente como una eferente, lo que indica que no solo recibe información del cerebro, sino que también envía la respuesta del cerebelo. Está involucrado principalmente en funciones cognitivas y la coordinación de la actividad muscular [Baran et al., 2022]. Las principales estructuras por las cuales pasan las fibras del PCS son el tálamo, los núcleos dentados, globoso, emboliforme y rojo.



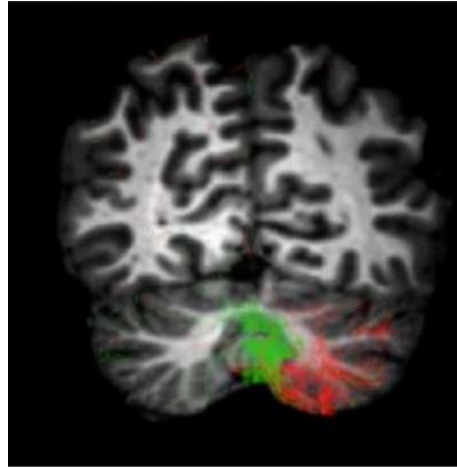
**Fig. 3.14:** La región de interés semilla (ROI) del tracto vestibulocerebeloso primario (VCT) se situó en los núcleos vestibulares superior y medial a nivel de la protuberancia. La ROI objetivo se situó en el nódulo uvular del cerebelo (color rojo). En el caso del VCT secundario bilateral, la ROI semilla se situó en los núcleos vestibulares inferior y medial a nivel del bulbo raquídeo, y las ROI objetivo se situaron en la úvula-nódulo bilateral del cerebelo (color rojo). Adaptado de [Park et al., 2021].

- Pedúnculo cerebeloso medio

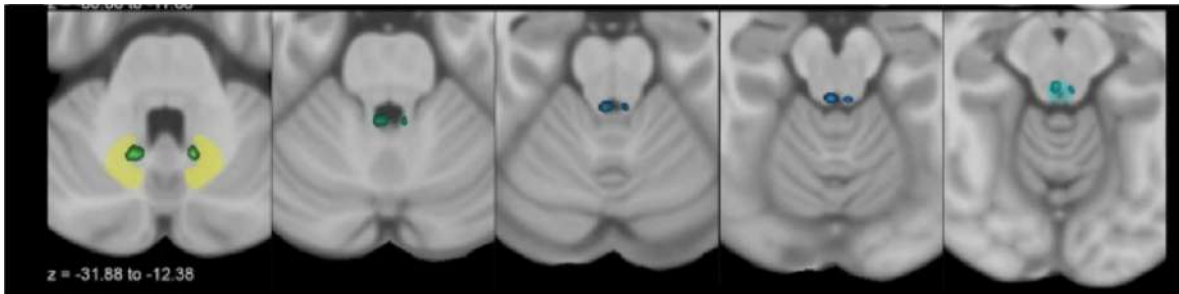
El PCM utiliza las conexiones cerebelopontinas para realizar funciones como la planificación y programación de los movimientos voluntarios de los músculos. Se considera una vía aferente que recibe la información a través de su conexión con la corteza cerebral. Es considerada la estructura cerebelar que contiene la mayor cantidad de proyecciones de fibras y las estructuras involucradas con esta vía son el nervio trigémino, puente de varolio, la mayoría de los lóbulos cerebelares y el núcleo dentado [Baran et al., 2022].

- Pedúnculo cerebeloso inferior

El pedúnculo cerebeloso inferior lleva tractos aferentes y eferentes que conectan con el sistema vestibular y la médula espinal, por lo que tiene participación en mantener al cuerpo consciente de su entorno, ayudándolo a mantener el balance. Además, es el encargado de enviar la información propioceptiva al cerebro. Está involucrado con la médula dorsolateral, la unión ponto medular, la corteza cerebelosa contralateral y el cuarto ventrículo [Baran et al., 2022].



**Fig. 3.15:** Tracto CPC izquierdo (rojo) y tracto CTC izquierdo (verde) de un sujeto representativo. Adaptado de [Palesi et al., 2017].



**Fig. 3.16:** Cortes axiales que muestran el curso de los tractos que unen el núcleo dentado (amarillo) y el gris periacueductal (cian). Los tractos salen del núcleo fastigial, atraviesan el pedúnculo cerebeloso superior y alcanzan el gris periacueductal en el mesencéfalo, evitando los colículos superiores. Adaptado de [Cacciola et al., 2019].

### 3.1.2 Estudio cerebelar mediante disección

La técnica de disección de fibras es un método importante en la práctica quirúrgica para adquirir un conocimiento neuroanatómico preciso, ya que finalmente es el conocimiento anatómico detallado tridimensional lo que guía a un cirujano en el quirófano [Koutsarnakis et al., 2015]

A través de estudios recientes que utilizan la reconstrucción de fibras se ha descubierto que el cerebelo se puede ver afectado cuando se realizan intervenciones quirúrgicas que no necesariamente lo involucran, por lo que es significativo conocer en profundidad la anatomía y funcionalidad a nivel de las fibras, fascículos y otras estructuras cerebrales que tengan conexión con el cerebelo [De Benedictis et al., 2022].

La gran mayoría de los estudios existentes que utilizan la técnica postmortem estudian las vías principales del cerebelo, es decir, los pedúnculos cerebelares. Buscan conocer mejor la anatomía de estas vías para luego reconstruirlas de manera 3D [Rodríguez-Mena et al., 2017], como se observa en la Fig.

3.17 o con el objetivo de exponer sus áreas más importantes quirúrgicamente utilizando diversas técnicas de disección [Baran et al., 2022, Pruthi et al., 2021]. Mientras que otros buscan corroborar la existencia de nuevas vías de conexión como la cerebello-hipotálamico, que fue descubierta utilizando imágenes dMRI basadas en la disección del cerebello [Çavdar et al., 2020].

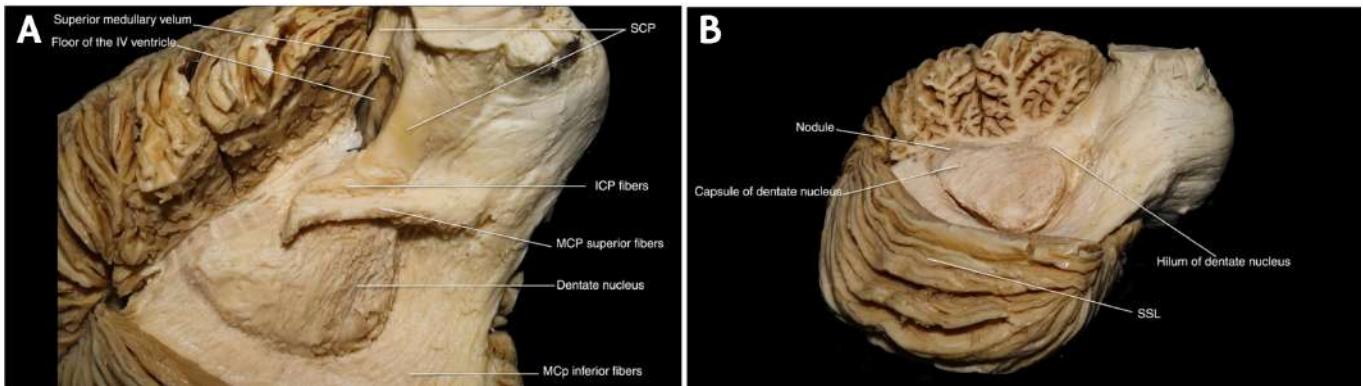


**Fig. 3.17:** Disección en 3D que permite observar las relaciones entre los pedúnculos cerebelosos y el núcleo dentado. (A) Disección en la superficie superior y el borde lateral del cerebello expone los pedúnculos cerebelosos superiores, los pedúnculos cerebelosos medios y los pedúnculos cerebelosos inferiores. (B-C) Disección avanzada, que permite observar las relaciones entre los pedúnculos cerebelosos y el núcleo dentado (vista lateral y posterolateral, respectivamente). Adaptado de [Rodríguez-Mena et al., 2017].

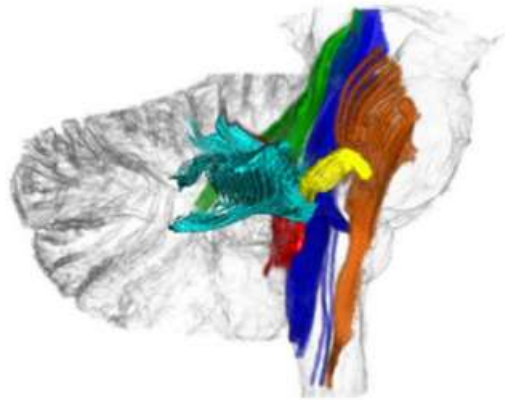
Otro beneficio de utilizar esta técnica es poder describir de manera precisa y localizar estructuras que son de difícil acceso, las cuales se pueden ver en la Fig. 3.18, como el 4to ventrículo o el núcleo dentado. En este estudio crearon un enfoque nuevo, siguiendo una serie de pasos para asegurar un alto grado de aprovechamiento anatómico respetando la integridad de las estructuras mencionadas, entre otras [García-Feijoo et al., 2022].

También se ha logrado combinar el uso de esta técnica con la creación de modelos 3D y simulaciones con realidad aumentada (AR) y realidad virtual (VR) para el cerebello y el tronco encefálico. La gran ventaja de estos modelos es que son más accesibles que los modelos físicos porque pueden utilizarse de manera remota y no requieren tener acceso a un cadáver para observar de manera 3D el cerebello [Gurses et al., 2022].

Si bien, la técnica de disección de fibras representa el mejor método para describir de manera precisa las estructuras internas del cerebro y cerebello, las limitaciones que tiene esta técnica son el costo del tiempo y la conservación de los cerebros, ya que tienen que pasar por un proceso de preparación previo a su uso [Tacyildiz et al., 2021]. Por otro lado, la anatomía de estas vías ha sido parcialmente estudiada en humanos in vivo y el único método no invasivo en la actualidad para obtener los tractos es a través de tractografía basada en imágenes ponderadas de difusión [Palesi et al., 2017].



**Fig. 3.18:** (A) Vista detallada del ND, preservando un fragmento de fibras superiores del PCM y un pequeño remanente de fibras del PCI, emergiendo proximal al hilio. (D) Vista lateral que revela la posición del ND. La disección progresó, observándose la continuidad del ND con el PCS a través del hilio. Adaptado de [García-Feijoo et al., 2022].



**Fig. 3.19:** Tractografía de los pedúnculos cerebelosos. Tracto corticoespinal (Café), lemnisco medial (Azul), PCS (Verde), PCM (Cyan), PCI (Rojo) y nervio trigémino (Amarillo). Adaptado de [Nagahama et al., 2021].

### 3.1.3 Segmentación de estructuras del cerebelo

Uno de los procesos más importantes en el análisis de fibras es la segmentación de los fascículos de fibras. Específicamente en esta investigación, interesa la identificación de las regiones de interés, ya que, a partir de estas se puede calcular la tractografía y obtener las fibras de las conexiones que se están buscando. El criterio para seleccionar las regiones de interés depende del tipo de estudio a realizar [Nagahama et al., 2021]. Por otro lado, si se busca analizar las conexiones dentro del mismo cerebelo, es importante dividir este en sus dos secciones (anterior y posterior) y luego en los lóbulos que lo componen, y así con otras estructuras como el núcleo dentado, el núcleo olivar inferior, entre otras. El criterio para seleccionar qué estructuras segmentar puede ser dividido en dos categorías, anatómicamente o funcionalmente. Para esto, es posible utilizar tres métodos de segmentación, el manual, automático y semiautomático, que consiste en

utilizar un método automático para luego realizar una corrección manual. En la Fig. 3.20 se observa una segmentación de los lóbulos cerebelares realizada manualmente.

Un método creado recientemente es CERES (CEREbellum Segmentation) [Romero et al., 2017], el cual es capaz de parcelar automáticamente los lóbulos cerebelares utilizando una base de parches con múltiples atlas, lo que lo diferencia de SUIT, que solo utiliza la plantilla del atlas generado por ellos mismos para obtener la segmentación de los lóbulos [Diedrichsen, 2006]. CERES utiliza una biblioteca de segmentaciones del cerebelo realizadas manualmente por cada caso, y como referencia para el algoritmo se delinearon 26 estructuras manualmente. Lo más beneficioso de este método es el tiempo que se demora en realizar las parcelaciones de las estructuras, ya que, en menos de 5 minutos y sin necesidad de llevar a cabo algún tipo de corrección manual, se logran obtener los resultados esperados [Romero et al., 2017].

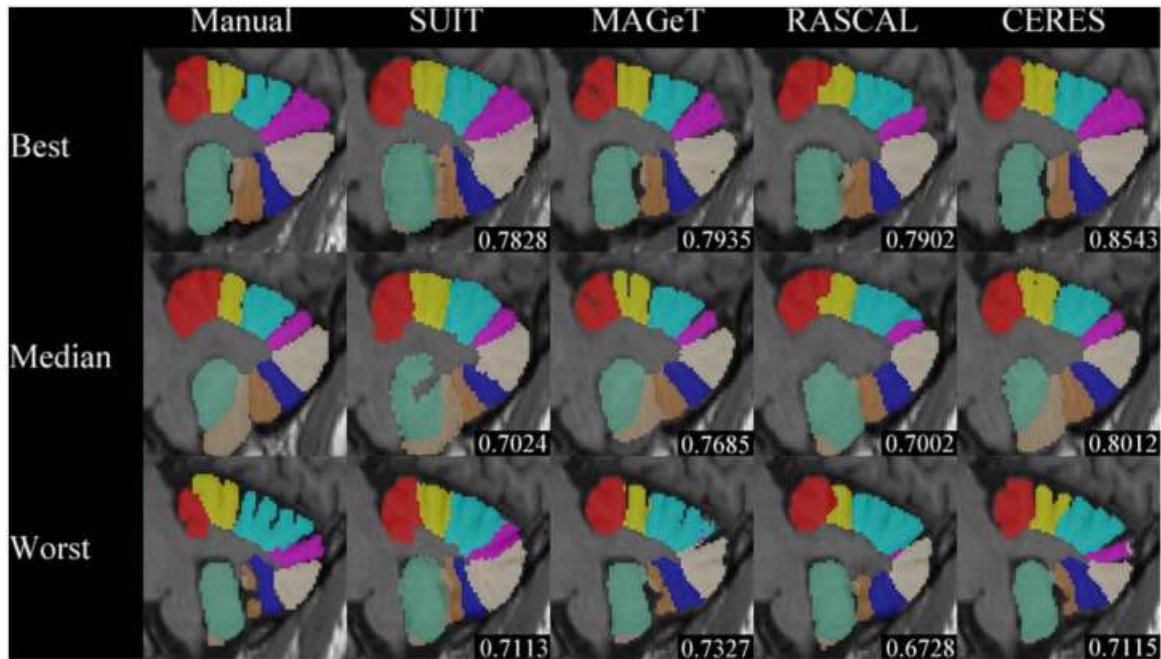
Mientras que SUIT fue uno de los primeros métodos semiautomáticos en ser utilizados para las segmentaciones del cerebelo [Diedrichsen, 2006]. Los autores de este atlas se basaron en el cerebro y cerebelo de 20 sujetos sanos para crear una plantilla del atlas del cerebelo a través de un algoritmo. Los resultados que obtuvieron fueron exitosos para la época en la que fue desarrollado, ya que fue uno de los primeros métodos de segmentación que reflejaban una buena calidad y delimitaciones de todos los lóbulos cerebelosos [Diedrichsen, 2006]. Una de las mayores limitaciones que tiene es que al solo utilizar la plantilla del atlas no logra capturar la variabilidad en la anatomía del cerebelo. También, al ser un método semiautomático es necesario realizar el paso de extraer el cerebelo de la plantilla, lo que conlleva a ajustes manuales para obtener un resultado óptimo [Romero et al., 2017].



**Fig. 3.20:** Segmentación manual de los lóbulos cerebelares. Adaptado de [Romero et al., 2017].

A partir de SUIT se desarrollaron otros algoritmos para segmentar regiones del cerebelo. El método MDGM (Multiple-object geometric-deformable model en inglés) realiza cálculos numéricos sobre curvas y superficies [Hernandez-Castillo, 2023]. MAGeT (Multiple Automatically Generated Templates en inglés) crea plantillas de alta resolución en base a múltiples atlas, obteniendo como resultado numerosas segmentaciones independientes que luego son fusionadas [Hernandez-Castillo, 2023]. RASCAL es un pipeline que realiza rápidas segmentaciones automáticas de los lóbulos cerebelares utilizando una biblioteca que contiene un template de segmentaciones manuales provenientes de 16 sujetos controles de la base de datos

ICBM [Weier et al., 2014]. En la Fig. 3.21 se puede observar una comparación de las segmentaciones realizadas de manera manual, por CERES, SUIT, MAGeT y RASCAL [Romero et al., 2017, Diedrichsen, 2006, Hernandez-Castillo, 2023]. Es posible evidenciar cómo SUIT tiende a sobre segmentar, considerando las fisuras entre los lóbulos como parte de estos mismos. Todos estos software están disponibles en su respectivo repositorio de Github.



**Fig. 3.21:** Ejemplos de segmentaciones manual, SUIT [Diedrichsen, 2006], MAGeT [Chakravarty et al., 2013], RASCAL [Hernandez-Castillo, 2023] y CERES [Romero et al., 2017] con la mejor, la mediana y la peor segmentación de cada una de ellas. Adaptado de [Romero et al., 2017].

Asimismo, a medida que avanza la tecnología también se han desarrollado algoritmos basados en machine learning; uno con redes neuronales y el otro con máquinas de vectores de soporte. El más reciente es CerebNet [Faber et al., 2022], que emplea una arquitectura U-Net compuesta de tres redes neuronales convolucionales 2D, cada una dedicada a un eje axial específico. Se afirma que no es necesario realizar un preprocesamiento a los datos antes de utilizar CerebNet y que su tiempo de ejecución es más rápido que el de los métodos anteriores. También es importante mencionar que es el primer algoritmo evaluado con datos de una población clínica. Finalmente, se compararon estos algoritmos de segmentación ya nombrados y algunos otros con la segmentación manual realizada por un conjunto de médicos especializados, lo que arrojó resultados favorables para la segmentación automática de CERES2, el cual es una mejora de CERES [Carass et al., 2018].

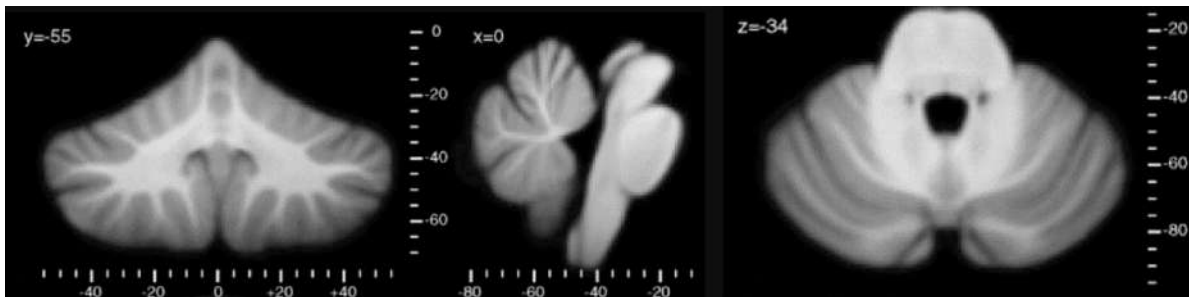
Como se evidencia, se han creado varios algoritmos y software para segmentación, pero este es solo una parte del proceso para obtener un atlas de los fascículos del cerebelo.

### 3.1.4 Atlas anatómicos del cerebelo y sus conexiones

Existen distintos tipos de atlas que involucran estructuras o conexiones del cerebelo. Uno de los primeros fue SUI [Diedrichsen, 2006], donde los autores propusieron un atlas espacial exclusivamente formado por el cerebelo y el tronco encefálico, conservando los detalles anatómicos de las estructuras cerebelosas, como se puede observar en la Fig. 3.22. Luego, los mismos autores crearon un atlas probabilístico de los lóbulos cerebelares (ver Fig. 3.23) [Diedrichsen et al., 2009] utilizando como referencia espacial SUI. El propósito fue identificar las diferencias anatómicas y espaciales que ocupan los lóbulos cerebelares en los distintos sujetos debido al problema de la variabilidad espacial relativamente alta de las estructuras cerebelosas individuales tras la alineación con la normalización del espacio del sujeto. Estos atlas no fueron creados con datos de tractografía y solo utilizan las imágenes MRI para crearlos.

Por otro lado existen dos atlas probabilísticos que fueron creados a partir de la tractografía del cerebelo humano.

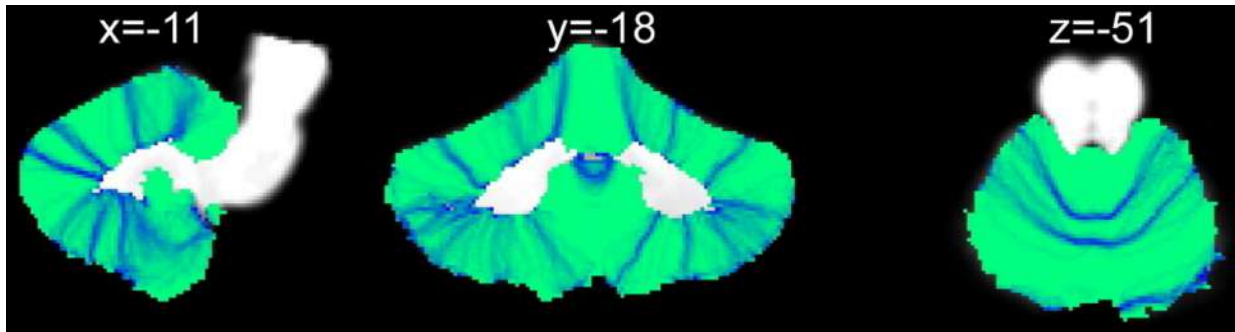
El primero obtuvo la tractografía probabilística de los 3 pedúnculos cerebelosos a partir de imágenes dMRI de 90 sujetos y para calcular la tractografía utilizaron regiones de interés como método de segmentación. Sus resultados concuerdan con lo descrito en la literatura, como se observa en la Fig. 3.24, presentando el atlas como un mapa probabilístico en 3D, así como parcelaciones binarias con diferentes umbrales de probabilidad [Van Baarsen et al., 2016].



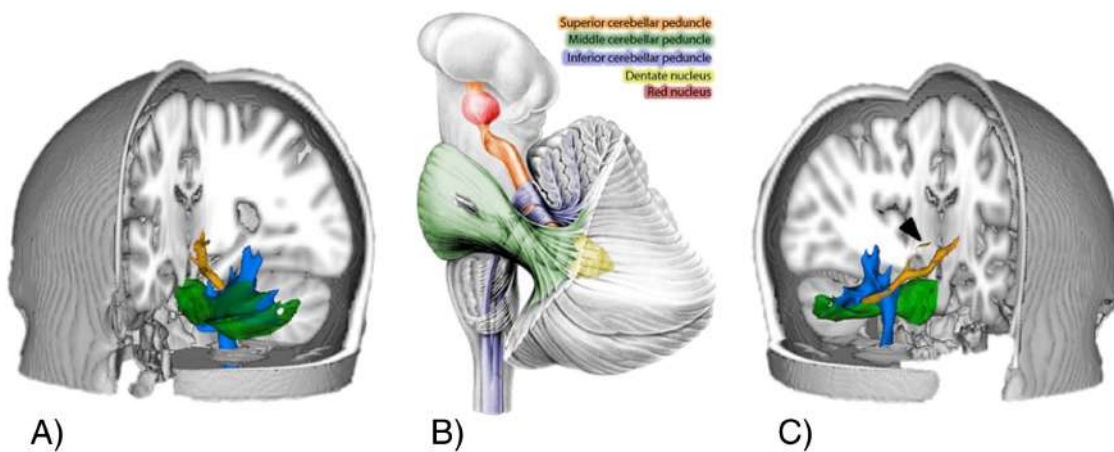
**Fig. 3.22:** Vista coronal, horizontal y sagital de la plantilla infratentorial no sesgada espacialmente (SUI). Adaptado de [Diedrichsen, 2006].

El segundo consiste en un atlas de las vías de conexión del tronco encefálico y para ello utilizaron las imágenes de difusión de 488 sujetos provenientes de la base de datos de HCP. Para la obtención de los tractos aplicaron un algoritmo que utiliza la FOD para datos de imágenes multi-shell y luego a través del cálculo de datos de imágenes de densidad de tracto (TDI) obtuvieron mapas de colores y una alta resolución anatómica para segmentar manualmente las regiones de interés.

Como se puede observar en la Fig. 3.25, obtuvieron la tractografía de un total de 23 vías de conexión



**Fig. 3.23:** Superposición de fisuras tras la normalización SUIT. El sombreado verde claro indica que no hay fisuras en ese vóxel, mientras que el azul oscuro indica que las 20 fisuras se solapan en ese vóxel concreto. Adaptado de [Diedrichsen et al., 2009].

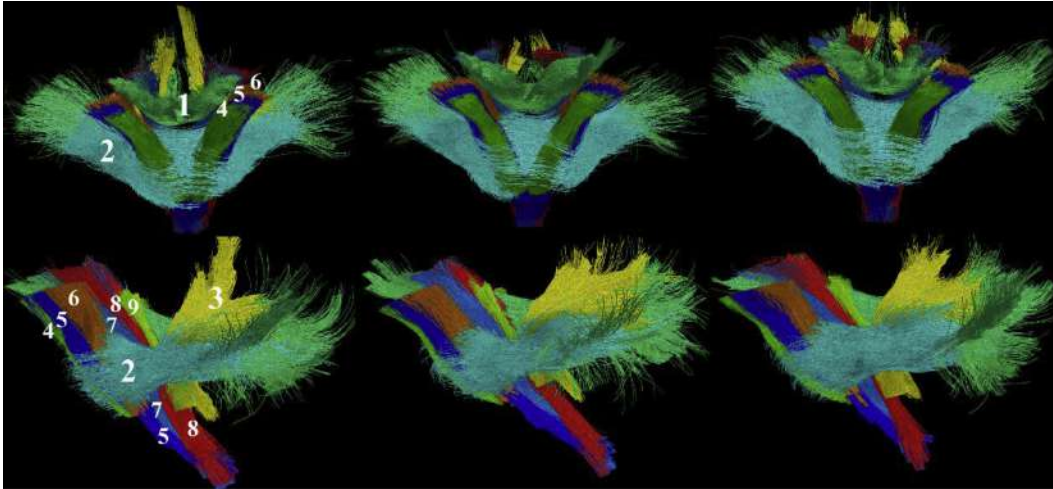


**Fig. 3.24:** Comparación de los resultados de la tractografía con la anatomía descrita en la literatura. A y C: atlas probabilísticos finales que muestran los tres pedúnculos cerebelosos. B: representación de la anatomía de los tres pedúnculos cerebelosos tal como aparece en los libros. Adaptado de [Van Baarsen et al., 2016].

principales, las cuales fueron agrupadas dentro de 3 importantes divisiones: tractos motores, sensoriales y los pedúnculos cerebelares, ya que varias vías comparten recorrido dentro del cerebelo y el tronco encefálico.

Por otra parte, un estudio del 2024 basado en 1 sujeto reconstruyó un total de 49 conexiones a partir de las imágenes T1 y T2 de un sujeto, observadas en la Fig. 3.26, incluidos 9 tractos hacia el puente y la médula, 12 hacia estructuras subcorticales, 6 hacia la corteza motora, 13 hacia la corteza frontal, 3 hacia la corteza parietal, 3 hacia la corteza occipital y 3 que se proyectan simultáneamente hacia las cortezas occipital y temporal [Lyu et al., 2024].

También se tiene un atlas de las proyecciones del cerebro obtenido a partir de regiones de interés. Se utilizaron un total de 49 sujetos y las ROIs fueron delineadas en imágenes T2w, como se observa en la Fig. 3.27. A través de DSI Studio se calcularon los datos de tractografía, obteniendo un total de 6 tractos



**Fig. 3.25:** Tractografía de 8 vías de conexión. 1: SCP (pedúnculo cerebeloso superior); 2: MCP (pedúnculo cerebeloso medio); 3: ICP (pedúnculo cerebeloso inferior); 4: FPT (tracto fronto-pontino); 5: CST (tracto corticoespinal); 6: POTPT (tracto parieto-occipito-temporo-pontino); 7: ML (lemniscus medial); 8: STT (tracto spinotálamico); 9: LL (lemniscus lateral). Adaptado de [Tang et al., 2018].

proyectados, de los cuales se destacan el tracto espinocerebelar y rubroespinal (ver Fig. 3.28), ya que están mayormente relacionados con el cerebelo [Dauleac et al., 2025].

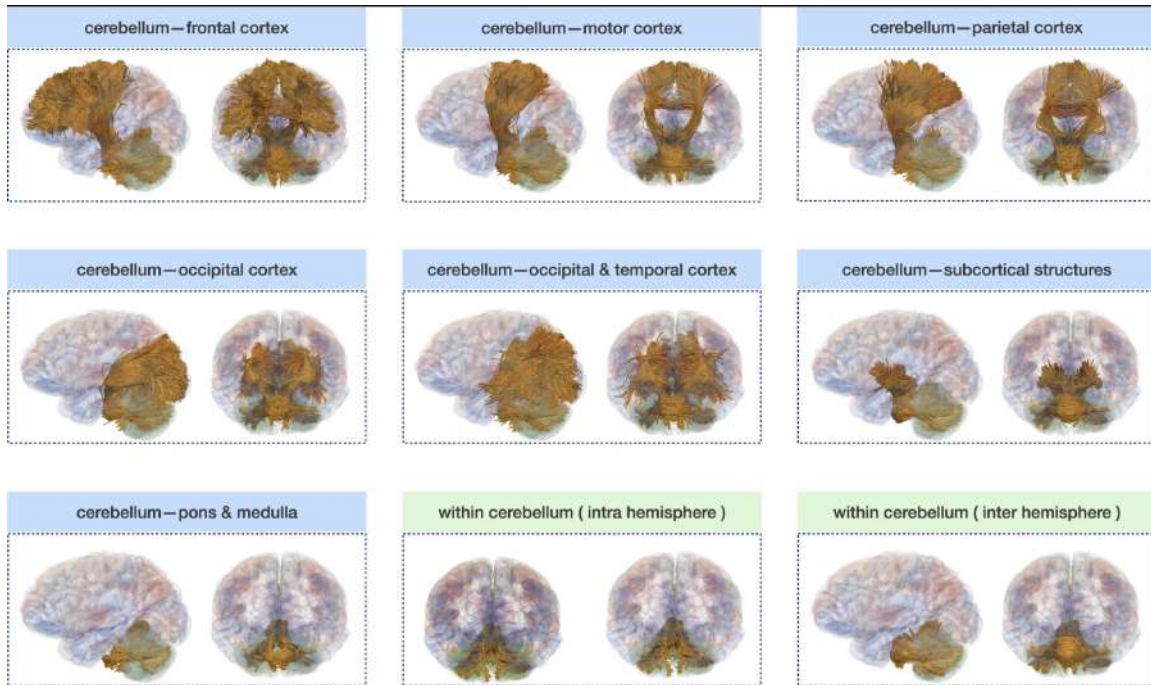
Se considera también un atlas que incluye al cerebelo con alguna de sus conexiones, como los pedúnculos cerebelosos [Li et al., 2025]. El atlas se creó en base a la parcelación cortical de los datos de 40 sujetos de la base de datos de HCP y se comparó los resultados de la segmentación automática utilizando el atlas y la segmentación manual en un conjunto distinto de sujetos, obteniendo el coeficiente DICE. Así lograron identificar un total de 8 conexiones del cerebelo que se pueden observar en la Fig. 3.29.

Es así como existen muy pocos atlas de conexiones que contengan un buen nivel de detalle del cerebelo humano, ya que la gran mayoría de los disponibles solo segmentan al cerebelo completo y no dividido en estructuras o vías de conexión [Radwan et al., 2022, Román et al., 2022].

### 3.1.5 Estudios de las conexiones del cerebelo en trastornos neurológicos y cirugías

Diversos estudios han reportado una relación significativa entre las anomalías estructurales y funcionales del cerebelo y los trastornos psiquiátricos, especialmente en la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el trastorno del espectro autista (TEA) [Phillips et al., 2015].

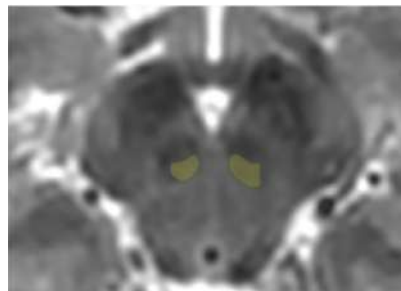
Respecto al autismo, se ha encontrado una relación entre la disminución en la actividad a través de



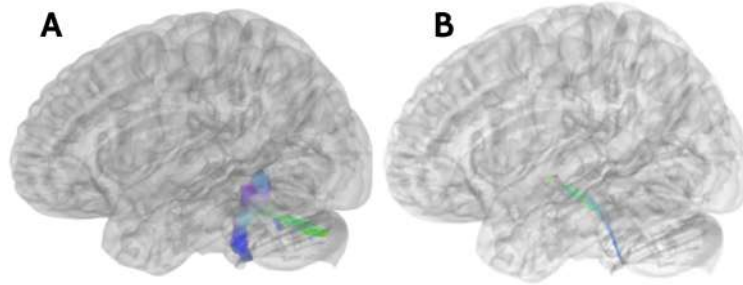
**Fig. 3.26:** Conexiones dentro del cerebelo (verde) y entre el cerebelo y el cerebro (azul). Adaptado de [Lyu et al., 2024].

índices cuantitativos (FA, AD, RD) en las regiones de los pedúnculos y un mal funcionamiento en las capacidades motoras en pacientes con TEA, a través del uso de tractografía en imágenes de dMRI [Hanaie et al., 2013].

Por otro lado, utilizando imágenes de MRI en algunos pacientes con esquizofrenia que presenten dificultad cognitiva, se observó unas disfunciones cerebelares, particularmente con conexiones cortico-cerebelosas [Phillips et al., 2015]. También, los estudios con datos estructurales han identificado una reducción en el volumen del cerebelo en pacientes con esquizofrenia, incluyendo una disminución en el tamaño del vermis cerebeloso [Phillips et al., 2015]. A su vez, se ha encontrado una reducción en



**Fig. 3.27:** Diseño de ROI para el tracto rubroespinal, que define las partes medio-caudales de los núcleos rojos. Adaptado de [Dauleac et al., 2025].

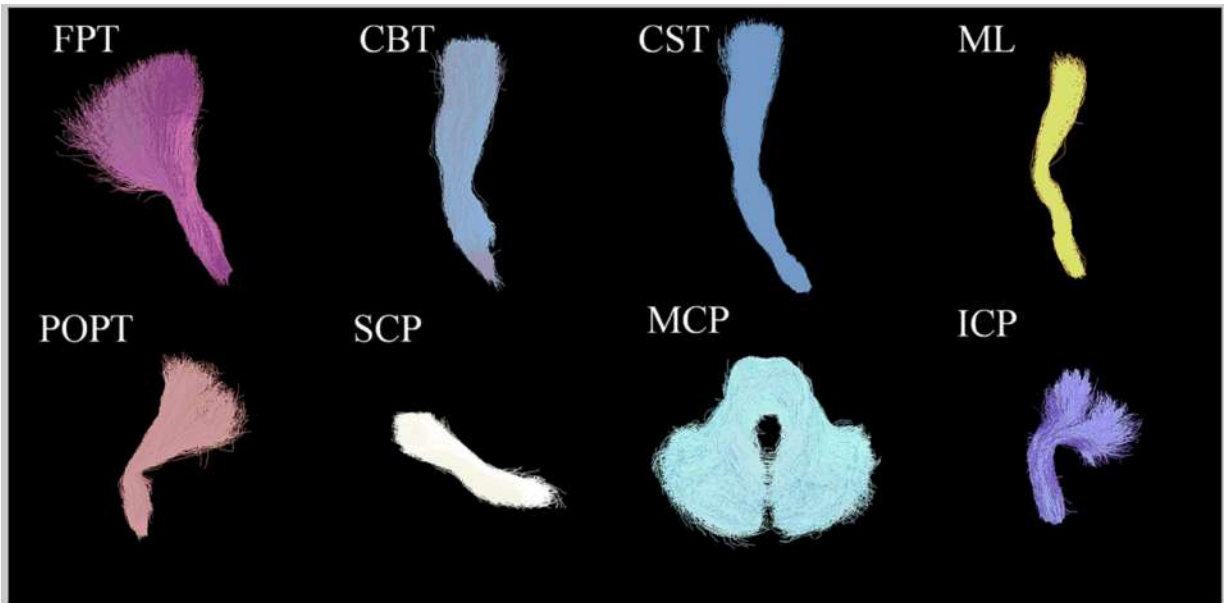


**Fig. 3.28:** Tractos vistos sagitalmente. A) tracto espinocerebelar. B) tracto rubroespinal. Adaptado de [Dauleac et al., 2025].

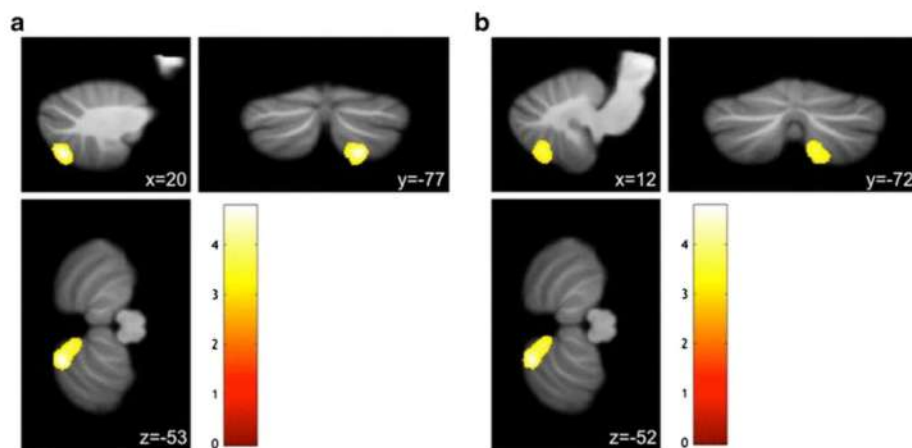
el volumen de la materia gris de los lóbulos VIIIb y VIIIa para pacientes con alucinaciones verbales auditivas crónicas (pAVH) [Cierpka et al., 2017], como se observa en la Fig. 3.30. Por otro lado, se ha detectado una mayor anisotropía fraccional (FA) en pacientes con desorden bipolar (BD) en los tractos ponto-cerebelosos en comparación con sujetos control (HC) [Argyropoulos et al., 2021]. En la Fig. 3.31 se observan los niveles de FA en sujetos control y con desorden bipolar para las vías ponto-cerebelares y el tracto dentarubrotalamico cortical (DRTC).

Un nuevo estudio sobre el trastorno de déficit atencional e hiperactividad (TDAH) ha mostrado reducciones significativas en las medidas de FA del pedúnculo cerebeloso medio [Parkkinen et al., 2024], como se observa en la Fig. 3.32. Este estudio estaba enfocado en el uso de DWI en sujetos adultos, ya que, muy pocos estudios que involucren DWI han investigado algún tipo de asociación entre la materia blanca del cerebelo y los perfiles cliniconeuropsicológicos [Parlatini et al., 2023]. Además, la mayoría de las investigaciones relacionadas con el TDAH son en base a sujetos infantiles y ha sido difícil encontrar un consenso entre los resultados de distintas investigaciones, siendo todos inconsistentes.

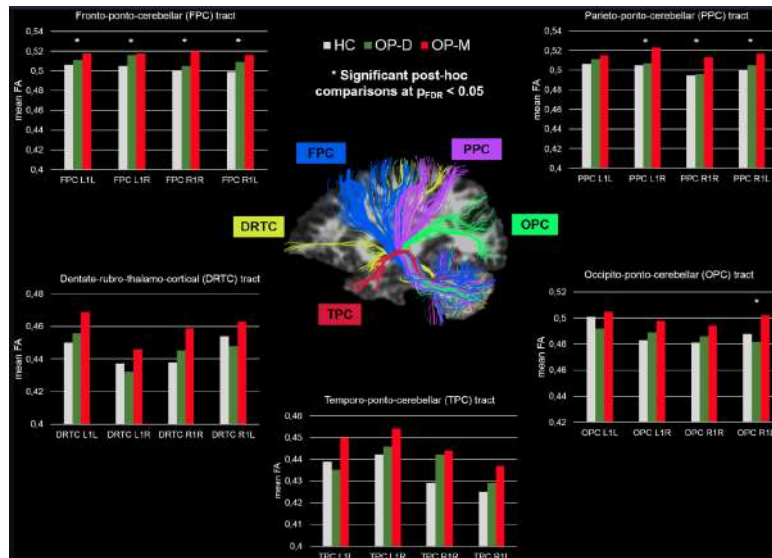
Por otro lado, existen complicaciones al momento de remover tumores quirúrgicamente ubicados en el cerebelo. Esto se debe a la anatomía compacta y las diversas conexiones que tiene. Se ha encontrado que existe una correlación entre los patrones de adelgazamiento del tracto dentato-tálamo-cortical (DTCT) en pacientes con meduloblastoma y la gravedad de los síntomas presentados como mutismo, ataxia y dísmetría [Ji et al., 2024]. En la Fig. 3.33 se observa los tipos de adelgazamiento en el volumen del tracto DRTC para pacientes con meduloblastoma. Por otro lado, también se ha logrado identificar que la integridad microestructural del tracto DRTC se ve afectada de distinta manera en sus segmentos. Específicamente la región del fascículo que conecta el núcleo dentado y el tálamo se vio más afectada en la ataxia de Friedreich, que sus segmentos que van del tálamo a la corteza [Cocozza et al., 2024].



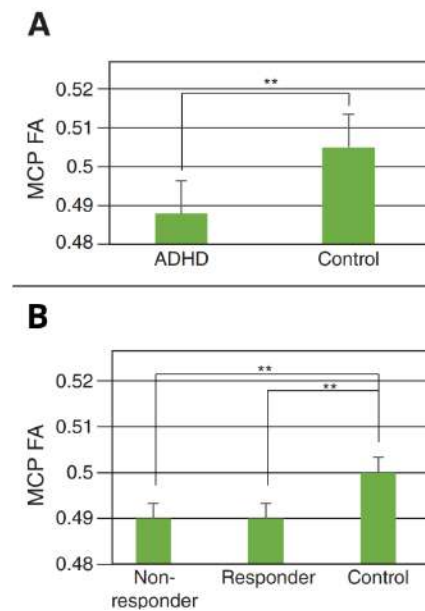
**Fig. 3.29:** Tractos identificados a partir de clustering de fibras en la creación del atlas (FPT: tracto frontopontino; CBT: tracto corticobulbar; CST: tracto corticoespinal; ML: lemnisco medial; POPT: tracto parieto-occipital-pontino; SCP: pedúnculo cerebeloso superior; MCP: pedúnculo cerebeloso medio; ICP: pedúnculo cerebeloso inferior. [Li et al., 2025].



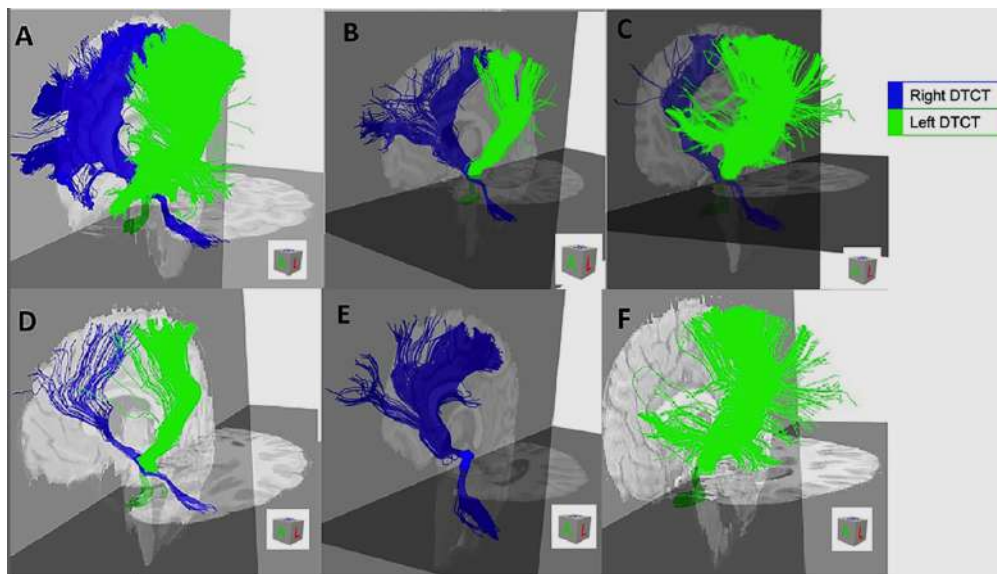
**Fig. 3.30:** Regiones que presentan un volumen en la materia gris inferior en los pacientes con pAVH en comparación con los controles sanos. Adaptado de [Cierpka et al., 2017].



**Fig. 3.31:** Valores FA de las conexiones cerebro-cerebelosas aferentes (FPC, PPC, TPC, OPC) y eferentes (DRTC) en HC y grupos con polaridad de inicio (OP-D, OP-M) de pacientes con BD. L1L y L1R corresponden al tracto de WM entre el hemisferio cerebeloso izquierdo y las regiones corticales izquierda (ipsilateral) y derecha (contralateral), respectivamente. R1R y R1L corresponden al tracto WM entre el hemisferio cerebeloso derecho y la región cortical derecha (ipsilateral) e izquierda (contralateral), respectivamente. Los valores de FA representan las medias marginales estimadas para las conexiones cerebro-cerebelosas de WM ajustadas por edad y sexo. OP-D: polaridad de inicio depresivo; OP-M: polaridad de inicio maníaco. Adaptado de [Argyropoulos et al., 2021].



**Fig. 3.32:** Diferencias de grupo en las métricas del Pedúnculo cerebeloso medio, que muestran diferencias significativas en la FA entre los participantes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y los controles neurotípicos. Adaptado de [Parkkinen et al., 2024].



**Fig. 3.33:** Patrones de adelgazamiento del tracto dentato-tálamo-cortical (DTCT) en imágenes de tractografía de difusión en pacientes con meduloblastoma. (A) Ausencia de adelgazamiento en ambos lados en paciente asintomático. (B,C) Adelgazamiento asimétrico en paciente asintomático. (D) Adelgazamiento bilateral en paciente asintomático. (E,F) DTCT unilateral ausente, sin evidencia de adelgazamiento significativo del DTCT contralateral. Adaptado de [Ji et al., 2024].

## 3.2 Discusión

Se ha podido identificar cuáles son los puntos fuertes de utilizar las fibras del cerebelo en estudios de estructuras más específicas [Karavasilis et al., 2019] y en casos donde se busca encontrar un tipo de relación entre estructuras cerebelo-cerebro [Çavdar et al., 2020]. En la literatura se discute de menor manera las funciones que tienen las estructuras del cerebelo en general, como por ejemplo, los núcleos que este posee y a qué tipo de vías pertenecen (aférentes o eférentes) [Baran et al., 2022]. La falta de estudios se debe a que las investigaciones se siguen enfocando en las estructuras más conocidas (pedúnculos, hipotálamo o lóbulos cerebelares) buscando nuevas funcionalidades que involucren actividad cerebelar. Por eso no existe certeza de la completa participación del cerebelo y su relación en la homeostasis del cuerpo humano.

Por otro lado, los estudios mencionados han identificado las relaciones que tiene el cerebelo con trastornos psiquiátricos como TEA, esquizofrenia y TDAH, junto con los software que han sido creados específicamente para segmentar estructuras muy conocidas del cerebelo. También, como es posible observar, existen diversas estructuras que están involucradas en la gran mayoría de las vías de conexión vistas. Esto revela la importancia anatómica y funcional de las conexiones del cerebelo, especialmente si se ven involucradas en algún tipo de lesión o tumor del cerebelo.

Finalmente, se describieron los atlas anatómicos existentes en relación al cerebelo, destacando la baja cantidad de conexiones distintas que contienen, especialmente al involucrar solo las vías principales de conexión como los pedúnculos o los tractos ponto-cerebelares.

Es por esto que la generación de un atlas detallado de las conexiones del cerebelo constituye una contribución relevante para el análisis específico y preciso de sus funciones y de la delimitación anatómica de sus estructuras mediante regiones de interés. A diferencia de los atlas actualmente disponibles, que se centran en regiones específicas del cerebelo o en la reconstrucción de vías específicas, como los pedúnculos cerebelosos.

El presente estudio propone un atlas de fibras que integra un amplio conjunto de conexiones cerebelosas. Este atlas fue construido a partir de datos de difusión de alta calidad y de regiones de interés segmentadas de forma manual y automática en múltiples sujetos, y validado mediante la revisión de un experto en neuroanatomía. Asimismo, la disponibilidad de este atlas, junto con un método de segmentación automática asociado, habilita la realización de estudios posteriores orientados al análisis anatómico y funcional de las conexiones cerebelosas, así como a la evaluación de sus posibles alteraciones en diferentes condiciones.

## Capítulo 4. Materiales y métodos

---

### 4.1 Introducción

En esta sección se detalla la base de datos utilizada, seleccionada por la buena calidad de sus imágenes, específicamente las de dMRI. Asimismo, se presenta en detalle la metodología propuesta en la investigación, que abarca desde la selección de las conexiones a incluir en el atlas hasta la evaluación final de este mismo.

Específicamente, se describe cómo se obtuvieron las segmentaciones automáticas y manuales de las regiones de interés previamente seleccionadas para 20 sujetos de la base de datos 1200 de HCP. A su vez, se describe el procedimiento para obtener la reconstrucción de las conexiones del cerebelo, los parámetros definidos, de qué manera fueron utilizadas las segmentaciones (Como ROA, ROI o SEED) de las estructuras y para que vías de conexión. Luego, se describe el proceso para generar el atlas con las conexiones y el método de evaluación de este mismo, desde la transformación de archivos hasta los valores del coeficiente DICE.

### 4.2 Materiales

#### 4.2.1 Base de datos Human Connectome Project

La base de datos disponible del Human Connectome Project S1200 contiene 1206 imágenes MR 3T de adultos jóvenes sanos entre 22 y 35 años de edad. El tiempo de adquisición tanto para las imágenes

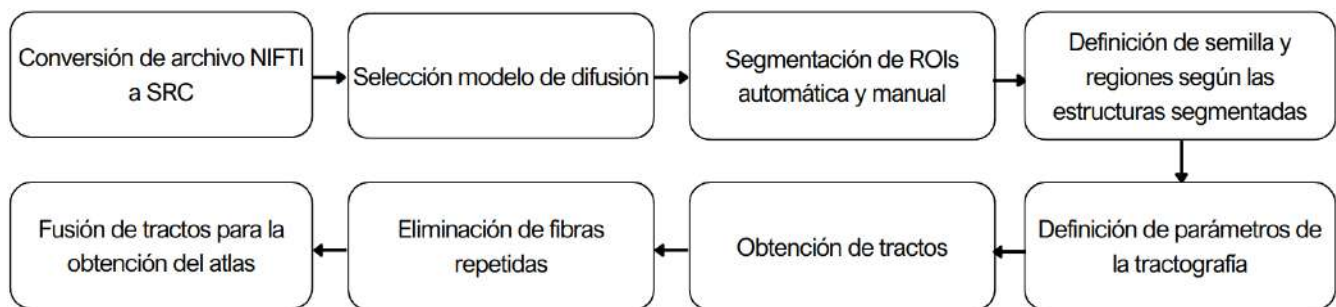
**Tabla 4.1:** Parámetros de adquisición de las imágenes de difusión.

Parámetros	Valores
Muestreo	Multi-Shell
Matriz	168x144
Secuencia	Spin-Echo EPI
Vóxeles	1.25 mm vóxeles isotrópicos, 111 cortes
b-values	1000, 2000 y 3000 $s/m^2$
Nº de direcciones de difusión	$\approx 90 + 6$
Método de reconstrucción utilizado	GQI

T1 y T2 fue aproximadamente de 8 minutos, el FOV fue de 256x256mm y las imágenes a utilizar ya se encuentran preprocesadas con el pipeline de HPC [Adult, 2017]. En la tabla 4.1 se observan los parámetros de adquisición de las imágenes de dMRI.

### 4.3 Metodología para la creación del atlas

Cada paso será ejecutado a través del software DSI Studio a excepción de la evaluación del atlas. Estos se organizaron de manera secuencial para cumplir con el objetivo general del proyecto. Los pasos se muestran en el diagrama de la Fig. 4.34.



**Fig. 4.34:** Diagrama general del proceso de creación del atlas de las conexiones del cerebelo.

Los datos de dMRI del HCP fueron transformados a un formato compatible con el software, permitiendo la reconstrucción de tractos mediante el modelo de difusión GQI, seleccionado por su mejor desempeño en la obtención de fibras dadas las características de los datos disponibles.

Se definieron las vías de interés y se seleccionaron las regiones de inicio y término de los tractos en función del recorrido anatómico de las fibras. Las estructuras anatómicas involucradas fueron segmentadas combinando métodos automáticos, mediante atlas disponibles en DSI Studio, y segmentación manual para aquellas regiones no incluidas.

La reconstrucción de los fascículos se realizó mediante tractografía determinística, ajustando parámetros de tracking en función de la anatomía individual de cada sujeto y de la conexión estudiada. Los fascículos obtenidos fueron fusionados entre sujetos para cada conexión, con el fin de construir conexiones representativas. Posteriormente, se aplicó un proceso de filtrado para eliminar fibras repetidas y trayectorias anatómicamente incorrectas, lo que permitió reducir redundancias. La fusión final de todos los fascículos dio origen al atlas de conexiones cerebelosas. Además, se evaluó el desempeño del atlas calculando el índice DICE para sujetos de prueba.

### **4.3.1 Conversión de datos y selección del modelo de dMRI**

Las imágenes provenientes de la base de datos se encuentran en formato NIFTI, por lo que fue necesario convertir los archivos al formato SRC, compatible con el software DSI Studio. Posteriormente, se seleccionó el modelo de dMRI GQI [Yeh et al., 2010]. Este modelo fue elegido dentro de tres opciones disponibles en DSI Studio, ya que presenta mejor calidad en la obtención de tractos en comparación con el modelo DTI. Además, el modelo QSDR fue descartado debido al tipo de archivo disponible en la base de datos.

### **4.3.2 Definición de vías de conexión y selección de regiones de interés**

Una vez definidas las vías de conexión a incluir en el atlas y las estructuras anatómicas involucradas, se procedió a la selección de las regiones de interés (ROIs) y semillas. Se consideró como semilla aquella estructura desde la cual se inicia la reconstrucción de los tractos y como ROI final la estructura que define la región a conectar mediante las fibras.

### **4.3.3 Regiones de interés**

Acorde a las conexiones seleccionadas y las estructuras anatómicas involucradas, se determinaron las regiones de interés para cada tracto. Estas regiones se pueden observar en la Tabla 4.2.

### **4.3.4 Segmentación de ROIs para tractografía**

La segmentación de las estructuras se realizó de forma automática y manual. DSI Studio incluye atlas con estructuras previamente segmentadas de manera automática, sin embargo, aquellas estructuras no disponibles en estos atlas fueron segmentadas manualmente.

#### **4.3.4.1 Segmentación automática**

Se extrajeron 13 ROIs a partir de los atlas disponibles en DSI Studio. En la Tabla 4.3 se indica el atlas al que pertenecen y el nombre asignado.

**Tabla 4.2:** Regiones de interés seleccionadas para segmentar.

<b>Nombre de región</b>	<b>Conexiones involucradas</b>
Gris periacueductal	Conexión cerebelo-gris periacueductal
Hipotálamo	Tracto cerebelo-ponto-hipotalámico, vía cerebelo hipotalámica
Lóbulo frontal	Tracto fronto-ponto-cerebelar, tracto cortico-ponto-cerebelar
Lóbulo parietal	Tracto parieto-ponto-cerebelar
Lóbulo occipital	Tracto occipito-ponto-cerebelar
Lóbulo temporal	Tracto temporo-ponto-cerebelar, tracto cortico-ponto-cerebeloso
Núcleo dentado	Tracto dentado-rubro-tálamo-cortical
Núcleo olivar	Tracto olivocerebelar
Núcleo rojo	Tracto cerebelo-tálamo-cortical, tracto dentado-rubro-tálamo-cortical
Pedúnculo cerebeloso inferior	tracto dorsal y ventral espino-cerebelar, tracto olivocerebelar, tracto vestibulocerebelar
Pedúnculo cerebeloso medio	Tracto fronto-ponto-cerebelar, tracto parieto-ponto-cerebelar, tracto occipito-ponto-cerebelar, tracto temporo-ponto-cerebelar, tracto dorsal y ventral espino-cerebelar
Pedúnculo cerebeloso superior	Tracto cerebelo-talamocortical, tracto denta-rubro-talámico, tracto dorsal y ventral espino-cerebelar
Tálamo	Tracto dentado-rubro-tálamo-cortical, tracto cerebelo-talamocortical

#### 4.3.4.2 Segmentación manual

Se realizó la segmentación manual de 10 regiones. Las ROIs manuales se definieron a partir de las imágenes de un sujeto arbitrario, considerando el tiempo que implica la segmentación manual de cada región.

A continuación se describen las estructuras segmentadas manualmente.

- *Hipotálamo*

El hipotálamo fue delineado en el eje sagital, basándose en la literatura y anatomía [Çavdar et al., 2020]. Se seleccionó un rectángulo de tal manera que la ROI quedara como un óvalo en la vista 3D. Finalmente la ROI quedo definida como *Hipotalamo* y se puede observar en la Fig. 4.35.

- *Núcleo olivar inferior*

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

**Tabla 4.3:** Regiones de interés segmentadas de forma automática usando DSI Studio y el atlas de origen para cada ROI.

Estructuras	Atlas
frontal_L frontal_R parietal_R parietal_L	Campbell [Yeh, 2021]
Red_Nucleus_L Red_Nucleus_R PAG_prob_mni_linear_young	ATAG_basal_ganglia [Keuken et al., 2014]
left_lateral_occipital right_lateral_occipital	FreeSurferDKT_Cortical [Fischl, 2012]
Cerebellum_R Cerebellum_L	HCP842_tractography [Yeh et al., 2018]
Ventral_Dentate_Nucleus_L Ventral_Dentate_Nucleus_R	JulichBrain [Amunts et al., 2020]



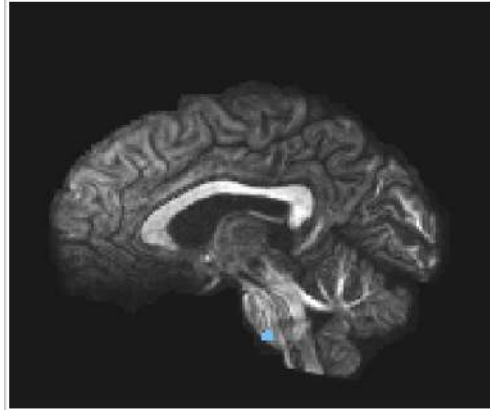
**Fig. 4.35:** Segmentación manual del hipotálamo visto en el eje sagital sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP.

nombrada *NOI* fue utilizada como semilla para obtener el tracto SPNC y se puede observar en la Fig. 4.36.

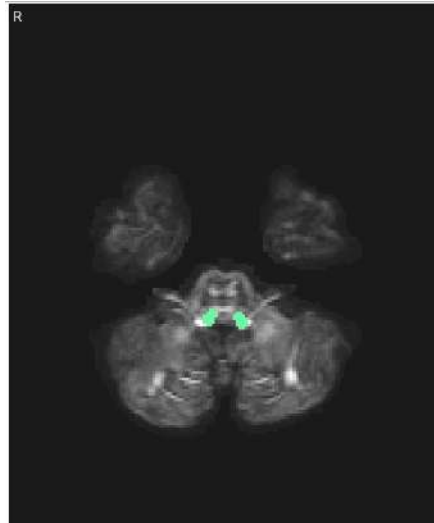
- *Pedúnculo cerebeloso inferior*

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

Se obtuvieron 2 regiones separadas, el *PCI\_L*, que corresponde al lado izquierdo del cerebelo y *PCI\_R*, la cual fue usada como semilla en el hemisferio derecho del cerebelo. Para cada hemisferio se utilizan ambas regiones y sus segmentaciones se observan en la Fig. 4.37.



**Fig. 4.36:** Segmentación manual del núcleo olivar inferior visto en el eje sagital sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP.



**Fig. 4.37:** Segmentación manual del pedúnculo cerebeloso inferior visto en el eje axial sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP.

- *Pedúnculo cerebeloso medio*

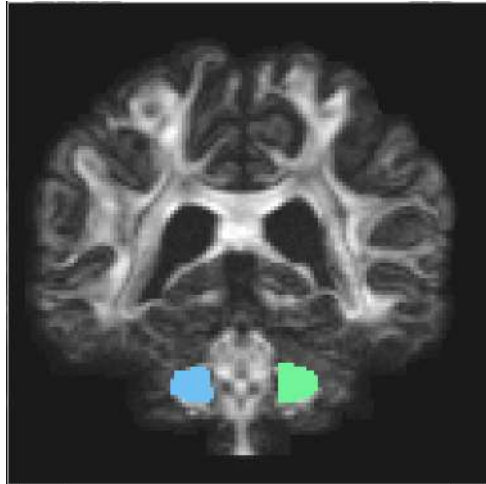
Para las conexiones cerebelo-pontinas se seleccionó al pedúnculo cerebeloso medio como semilla.

Esta región, que se observa en la Fig. 4.38 fue nombrada *PCM\_r* y fue usada como semilla para definir los tractos contralaterales e ipsilaterales de las conexiones cerebelo-pontinas del hemisferio derecho.

Asimismo, se creó la región *PCM\_l*, la cual fue usada como región excluyente para calcular el tracto occito-ponto-cerebelar del hemisferio derecho.

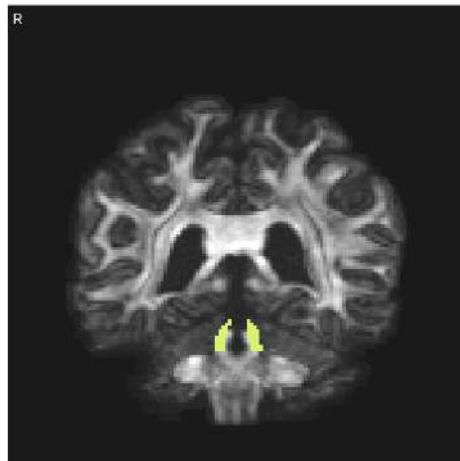
- *Pedúnculo cerebeloso superior*

El PCS fue segmentado en caso de ser necesario para el cálculo del tracto cerebelo-hipotálamico



**Fig. 4.38:** Segmentación manual del pedúnculo cerebeloso medio visto en el eje coronal sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP (celeste: PCM\_r; verde:PCM\_l).

(CPH), ya que durante la obtención de este tracto, en algunos casos era necesario utilizar este pedúnculo. En la Fig. 4.39 se observa la definición del PCS en el hemisferio derecho (PCS\_r) e izquierdo (PCS\_l).

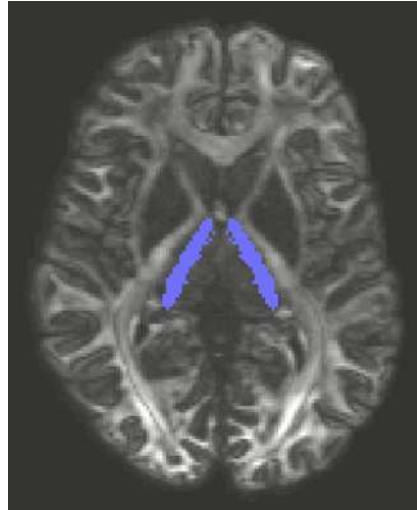


**Fig. 4.39:** Segmentación manual del pedúnculo cerebeloso superior visto en el eje coronal sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP.

- *Tálamo*

Debido a la dificultad de calcular el tracto dento-rubro-tálamico-cortical (DRTC) con la segmentación del tálamo que se encuentra incluida en DSI Studio, este último se segmentó manualmente. Para cada hemisferio, se obtuvo el tálamo derecho (Thalamus\_Lat\_R) e izquierdo (Thalamus\_Lat\_L)

vistos en la Fig. 4.40.



**Fig. 4.40:** Segmentación manual del tálamo visto en el eje axial sobre la imagen de dMRI de un sujeto de la base de datos de HCP.

### 4.3.5 Definición de uso de las estructuras y parámetros para obtener los tractos

En las Tablas 4.4 y 4.5 se observan las conexiones que se reconstruyeron, las estructuras involucradas y el rol de las regiones (SEED, ROI y ROA), las cuales fueron descritas previamente.

A cada tracto se le asignó el nombre acorde a su acrónimo (por ejemplo "*FPC*" para el tracto frontopontocerebelar), acompañado con el hemisferio al que pertenece, "*\_R*" y "*\_L*", si corresponde al hemisferio derecho o izquierdo respectivamente. Las excepciones son el tracto olivocerebelar, PAG-cerebelar, PCS y PCM, ya que son ipsilaterales a la estructura involucrada, es decir, no poseen fibras que se crucen contralateralmente, por lo tanto, no tienen división por hemisferio.

### 4.3.6 Reconstrucción de tractos mediante tractografía

Luego del procesamiento de las imágenes y la segmentación de las estructuras, se reconstruyeron los tractos correspondientes a las conexiones cerebelosas de cada sujeto mediante tractografía determinística utilizando DSI Studio. La reconstrucción se realizó en base a las regiones de interés previamente definidas.

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

Conexión	Nombre	Selección
CPH_L	Hipotalamo	ROI
	Ventral_Dentate_Nucleus_L	SEED
CPH_R	Hipotalamo	ROI
	Ventral_Dentate_Nucleus_R	SEED
CTC_L	Ventral_Dentate_Nucleus_L	SEED
	Red_Nucleus_L	ROI
	Ventral_Dentate_Nucleus_R	ROA
CTC_R	Ventral_Dentate_Nucleus_R	SEED
	Red_Nucleus_R	ROI
	Ventral_Dentate_Nucleus_L	ROA
DRTC_L	Ventral_Dentate_Nucleus_R	SEED
	Thalamus_Lat_L	ROI
DRTC_R	Ventral_Dentate_Nucleus_L	SEED
	Thalamus_Lat_R	ROI
SPNC_L	PCI_1	SEED
	cerebellum_L	ROI

### 4.3.7 Parámetros de la tractografía

Los parámetros utilizados para la obtención de los tractos fueron definidos como valores adaptables, considerando principalmente las características anatómicas individuales de cada sujeto y el tipo de conexión analizada. En la Tabla 4.6 se observan los parámetros utilizados para la obtención de los tractos.

El parámetro *max length* fue modificado desde su valor predeterminado a 200 mm para la mayoría de los tractos y a 100 mm para conexiones más internas o compuestas únicamente por fibras cortas, como el gris periacueductal, el tracto espinocerebelar y los pedúnculos cerebelosos.

Se definió un valor estándar de 4000 fibras por conexión, de modo que la reconstrucción se detuvo al alcanzar dicho número. En el caso del *angular threshold*, al no definir un valor específico, el software asigna un valor por defecto de 0, correspondiente a un rango aleatorio entre 45 y 90 grados.

El *tracking threshold* fue definido en un rango entre 0,06 y 0,1. En la Fig. 4.41 se compara el mismo tracto obtenido con distintos valores de *tracking threshold*. Valores cercanos a 0 permitieron un rango de búsqueda más amplio, mientras que valores más altos reducen dicho rango, disminuyendo la cantidad de fibras falsas, pero con el riesgo de eliminar fibras pertenecientes a la conexión.

Finalmente, el último parámetro que fue modificado correspondió al *Step size*. El valor 0 hace una

**Tabla 4.5:** Selección de estructuras y función a partir de la vía de conexión.

Conexión	Nombre	Selección
SPNC_R	PCI_r cerebellum_R	SEED ROI
FPC_L	PCM_r frontal_L	SEED ROI
FPC_R	PCM_l frontal_R	SEED ROI
GPA	PAG_prob_mni_linear_young	SEED
OVC	NOI	SEED
OPC_L	PCM_r left_lateral_occipital	SEED ROI
	PCM_l	ROA
OPC_R	PCM_r right_lateral_occipital	ROA ROI
	PCM_l	SEED
PPC_L	PCM_r parietal_L	SEED ROI
	PCM_r parietal_R	SEED ROI

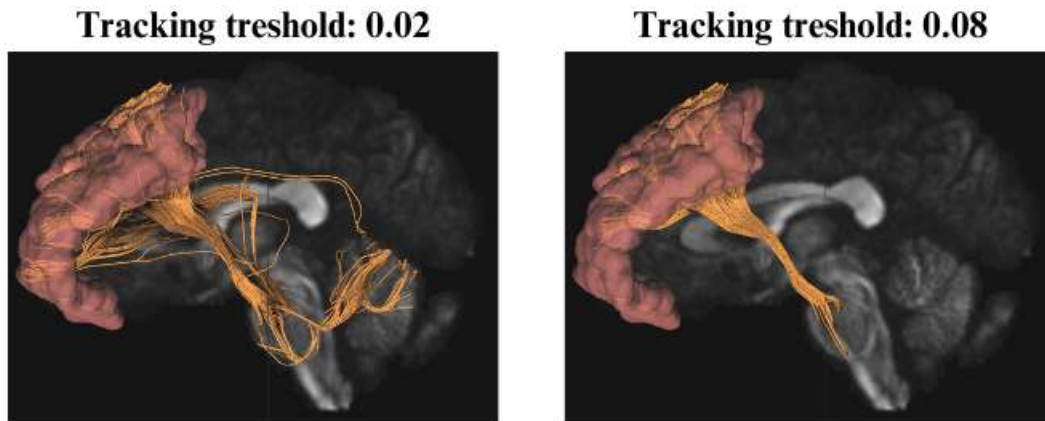
**Tabla 4.6:** Parámetros de obtención de tractos.

Parámetros	Valores
Tracking Threshold	0.06 - 0.1
Step Size	0 ; 0.1 mm
Min length	30 mm
Max length	100 - 200 mm
Terminate if	4000 fibras
Angular Threshold	0°

selección aleatoria del *Step size* de 0,5 a 1,5. El tracto cerebelo–ponto–hipotalámico fue el único al cual se le asignó un valor distinto de 0, ya que al variar los otros parámetros se observó que un *Step size* igual a 0.1 entregó la menor cantidad de fibras con falsos positivos.

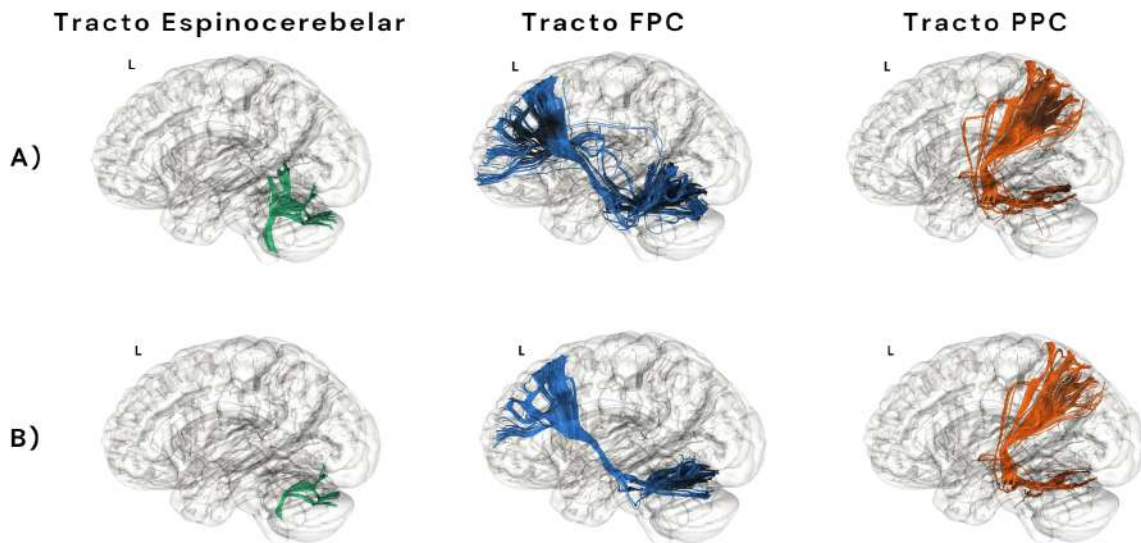
#### 4.3.8 Filtrado de las fibras

Se obtuvo un total de 400 fascículos, correspondientes a 16 conexiones con tractos en ambos hemisferios, y 4 conexiones sin división hemisférica, resultando en 20 tractos por sujeto. Cada fascículo fue revisado individualmente para determinar la necesidad de aplicar filtrado manual o semiautomático. En la



**Fig. 4.41:** Comparación del tracto FPC con distintos valores de tracking threshold.

Fig. 4.42 se compara una conexión antes y luego de filtrar y se observa una cantidad considerable de falsos positivos en el tracto sin filtrar. El criterio de filtrado consideró la presencia de fibras fuera del recorrido anatómicamente esperado y si el tracto contenía un alto número de fibras repetidas. Para este último caso, se utilizó el comando "Delete Repeated Tracts" (Eliminar fibras repetidas en español) disponible en DSI Studio, reduciendo la redundancia y los falsos positivos.



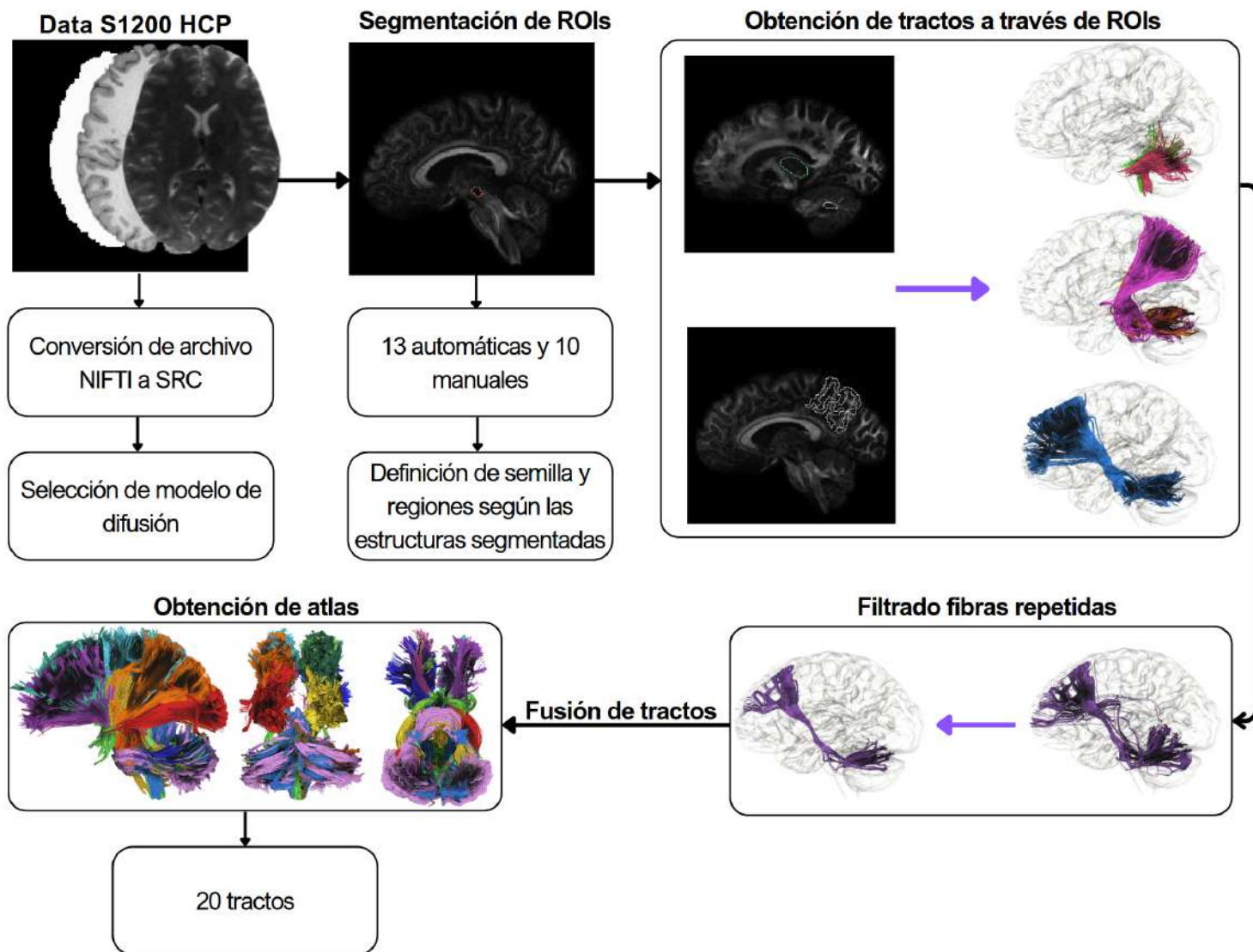
**Fig. 4.42:** Comparación de tractos sin y con filtrado vistos desde el plano sagital. A) Sin filtrar. B) Filtrado.

### 4.3.9 Fusión de tractos

Como paso final para la generación del atlas de fibras cerebelosas, se realizó la fusión de los tractos. Inicialmente, los fascículos fueron etiquetados por sujeto y agrupados según la conexión correspondiente, con el fin de asegurar una correcta fusión y evitar errores.

La fusión se realizó utilizando la herramienta "Merge All" (Fusionar todo en español) de DSI Studio, que combinó los fascículos seleccionados a través del software. Este proceso se repitió hasta obtener un único tracto final por conexión, representativo de los fascículos provenientes de los 20 sujetos.

En la Fig 4.43 se observa de manera ilustrada los pasos a seguir en la metodología hasta la obtención del atlas.



**Fig. 4.43:** Representación visual de los pasos a seguir para la obtención del atlas.

## 4.4 Método de evaluación del atlas

### 4.4.1 Sujetos de Evaluación

Para evaluar la reproducibilidad del atlas, se obtuvieron los datos de tractografía de las 20 conexiones cerebelosas en 10 sujetos distintos a los utilizados para la construcción del atlas, pertenecientes a la misma base de datos HCP. Estos sujetos fueron segmentados tanto de manera manual como automática con el fin de comparar los resultados, para esto, se siguieron los pasos de la Fig. 4.44.

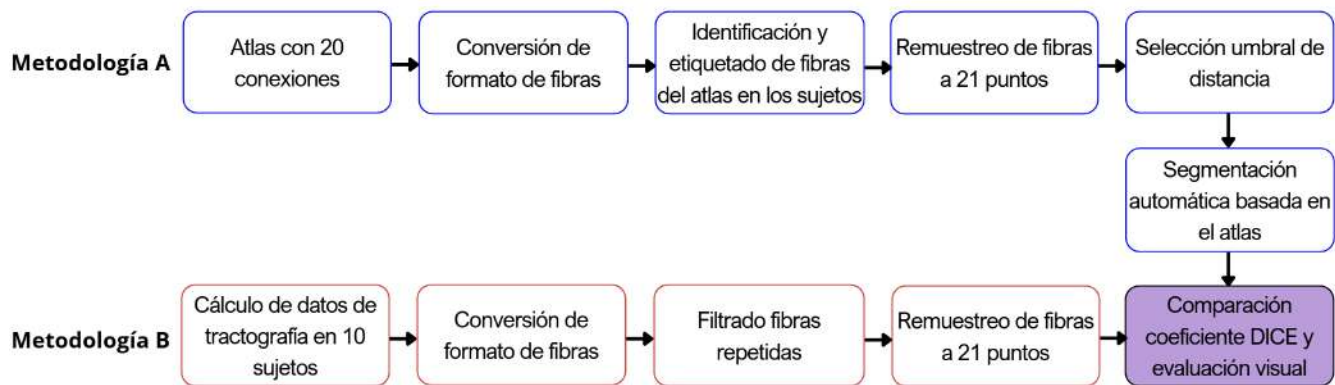


Fig. 4.44: Diagrama de la metodología de evaluación del atlas.

### 4.4.2 Transformación de datos y espacial

Los datos de tractografía del atlas, de los 20 sujetos utilizados en su construcción y de los 10 sujetos de evaluación fueron transformados desde el formato .tck al formato .bundles, con el fin de asegurar compatibilidad con Python y otros software como Anatomist. La estudiante de doctorado del laboratorio, Natalia Vidal, se dedicó a procesar los datos del método de evaluación.

Estas transformaciones se realizaron para la aplicación del método de segmentación de fascículos utilizado en la evaluación del atlas [Vázquez et al., 2019]. Asimismo, fue necesario remuestrear el atlas y cada uno de los fascículos utilizados a 21 puntos (ver Fig. 4.45), ya que este es un requisito del método de segmentación y permite obtener una distribución equidistante de los puntos, asegurando la homogeneidad entre los tractos.

Todos los fascículos (20 del atlas, 400 de los sujetos utilizados en su construcción y 200 de los sujetos de evaluación) fueron transformados desde el espacio nativo al espacio estándar MNI, con el fin de permitir la aplicación del atlas en otras bases de datos.

### Remuestreo de fibras a 21 puntos equidistantes

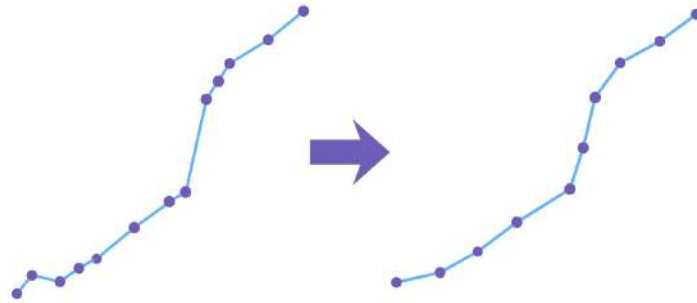


Fig. 4.45: Representación visual del remuestreo de fibras a 21 puntos.

#### 4.4.3 Identificación de fibras y remuestreo del atlas

Se almacenaron las coordenadas de cada fibra del atlas y se eliminaron aquellas que presentaban menos de dos coordenadas, ya que no eran fibras. A continuación, se identificó a qué sujeto pertenecía cada fibra del atlas, recorriendo los fascículos correspondientes en los 20 sujetos utilizados para su construcción y almacenando los índices de las fibras identificadas que luego fueron utilizados en el modelo de segmentación automática de los fascículos. Esto con el fin de utilizar el método **leave one out**, así en vez de ir creando y almacenando 19 atlas distintos, se fueron eliminando las fibras de cada sujeto respectivamente en cada iteración.

Además, se generó una versión del atlas sin remuestreo para conservar la información geométrica completa de los tractos para análisis posteriores, dado que el remuestreo modificó la forma original de las fibras. Por ellos se crearon 2 archivos separados para el atlas.

#### 4.4.4 Selección de umbral de distancia

Para el método de segmentación de las conexiones del cerebelo a partir del atlas generado, usando datos de tractografía de cerebro completo, fue necesario definir un umbral de distancia entre fibras. Se buscó el valor mínimo del umbral de distancia que permita obtener una segmentación con menor ruido y que al mismo tiempo incluya la mayor cantidad de fibras que pertenecen al atlas.

Con este objetivo, se generaron 19 sub-atlas utilizando la técnica leave-one-out, excluyendo un sujeto distinto en cada caso. Para cada fascículo se evaluaron 10 valores de umbral, seleccionando aquel con mayor índice DICE en comparación con la segmentación manual correspondiente, ya que compara los

volúmenes del fascículo obtenido con la segmentación manual del mismo tracto y sujeto.

Adicionalmente, se realizó una validación visual de los resultados, ya que en algunos casos se observaron valores DICE altos asociados a un bajo número de fibras. Finalmente, para cada tracto se seleccionó el valor máximo del umbral de distancia, ya que este permitió obtener segmentaciones consistentes para todos los sujetos, manteniendo un equilibrio entre la cantidad de fibras relevantes y la reducción de ruido.

#### **4.4.5 Segmentación automática**

La segmentación automática de los fascículos se realizó utilizando el método propuesto por Vázquez [Vázquez et al., 2019], el cual permite identificar y asignar fibras individuales de los datos de tractografía de cerebro completo a un atlas de referencia, mediante criterios geométricos basados en la similitud entre trayectorias. Este método se fundamenta en la representación de cada fibra como una curva discreta en el espacio tridimensional, permitiendo realizar comparaciones directas entre las fibras del sujeto y las fibras que componen el atlas.

A partir del remuestreo de fibras, se calcula una distancia promedio entre cada fibra a analizar y las fibras del fascículo correspondiente en el atlas, utilizando la distancia Euclidiana máxima entre puntos correspondientes.

Una fibra es asignada a un fascículo específico cuando la distancia promedio calculada se encuentra por debajo de un umbral definido para dicho tracto. Este umbral de distancia controla el compromiso entre incluir fibras que siguen el recorrido anatómico esperado y excluir aquellas que se desvían significativamente del fascículo del atlas.

El método de segmentación automática basada en el atlas, requirió datos de tractografía de cerebro completo, los cuales fueron calculados para los 30 sujetos con un total de 3 millones de fibras y parámetros estándar utilizando DSI Studio. Posteriormente, se aplicó el método utilizando el atlas y el umbral de distancia con valor entre 4-11 mm definido para cada fascículo.

#### **4.4.6 Coeficiente de similitud DICE**

Para evaluar cuantitativamente la similitud entre los fascículos obtenidos mediante segmentación manual y automática, se utilizó el coeficiente de similitud de DICE (Dice Similarity Coefficient, DSC

en inglés), una métrica ampliamente empleada en estudios de segmentación de imágenes médicas y tractografía.

El coeficiente DICE cuantifica el grado de solapamiento entre dos volúmenes binarios, en este caso, el fascículo obtenido mediante segmentación manual y el fascículo segmentado automáticamente a partir del atlas. En la formula 4.4.1 se observa matemáticamente.

$$DSC = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (4.4.1)$$

Donde  $A$  y  $B$  representan los conjuntos de voxels correspondientes a cada segmentación. El valor del coeficiente varía entre 0 y 1, donde 0 indica ausencia total de solapamiento y 1 corresponde a una coincidencia perfecta [Schilling et al., 2019].

Estudios recientes recomiendan interpretar esta métrica de manera complementaria con evaluaciones visuales y anatómicas cualitativas, especialmente en fascículos con alta variabilidad geométrica [Schilling et al., 2019].

A pesar de estas limitaciones, el coeficiente DICE continúa siendo una métrica estándar para la comparación de segmentaciones basadas en atlas y para la evaluación de la reproducibilidad de métodos automáticos de segmentación de fascículos.

#### 4.4.7 Comparación de resultados

A partir de los fascículos de fibras segmentadas es posible obtener máscaras y calcular el volumen de cada fascículo y comparar con el volumen correspondiente de la segmentación manual mediante el cálculo del coeficiente DICE, el cual permitió cuantificar el grado de similitud entre ambos volúmenes. Cada fascículo fue evaluado utilizando dos valores de umbral con el fin de analizar la variabilidad del coeficiente DICE ante cambios mínimos en el umbral.

También se realizó una comparación visual de los resultados a través de Anatomist, ya que el número de fibras y la forma del fascículo pueden ser factores determinantes al obtener el valor DICE.

## 4.5 Discusión

El paso más complejo de determinar fue la elección de utilizar segmentaciones automáticas, ya que, al ser segmentaciones de otros sujetos provenientes de atlas implementados en DSI Studio, existió la posibilidad de que las estructuras no quedaran completamente alineadas con los sujetos analizados, a diferencia de la segmentación manual, que presenta una mayor precisión anatómica. Sin embargo, el tiempo requerido para segmentar manualmente cada estructura en múltiples sujetos fue un factor determinante para optar por la inclusión de segmentaciones automáticas.

Por otro lado, el proceso de fusión de los tractos no se realizó en un único paso para los 20 sujetos, ya que fue necesario revisar individualmente que cada fascículo presentara un recorrido similar entre ellos antes de ser fusionado.

Asimismo, la definición de las regiones de interés se consideró un paso crítico, dado que estas regiones se utilizaron para el cálculo de la tractografía. La inclusión de una región incorrecta podría haber generado una propagación de errores, dando lugar a resultados anatómicamente incorrectos o inconsistentes con la vía de conexión analizada.

La evaluación del atlas se basó en la comparación entre segmentaciones automáticas obtenidas a partir del atlas y segmentaciones manuales realizadas en un conjunto independiente de sujetos. Esto permitió analizar la reproducibilidad del atlas y su capacidad para segmentar fascículos de manera consistente en datos no utilizados para su creación. Asimismo, la transformación de todos los datos al espacio MNI facilitó la comparación inter-sujeto y permitió estandarizar el proceso de evaluación.

La selección del umbral de distancia fue un aspecto central de la metodología de evaluación, dado que este parámetro influyó directamente en la calidad de la segmentación automática de los fascículos. No obstante, los resultados mostraron que valores altos del coeficiente DICE no siempre se correspondieron con una segmentación anatómicamente adecuada, lo que justificó la evaluación visual complementaria.

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

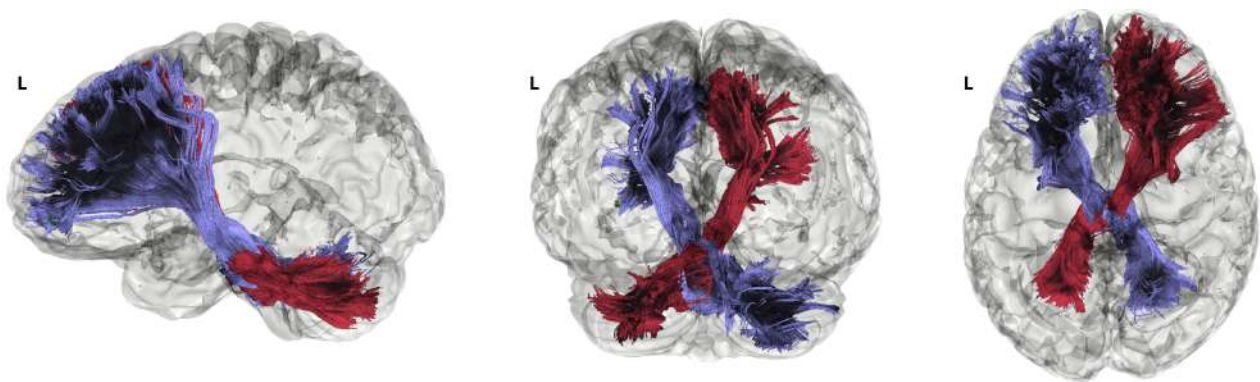
### 5.1 Introducción

En este capítulo se muestran los fascículos del atlas a partir de los 20 sujetos seleccionados y el atlas final. También se presentan los resultados obtenidos manual y automáticamente de la evaluación en la reproducibilidad del atlas con 10 sujetos.

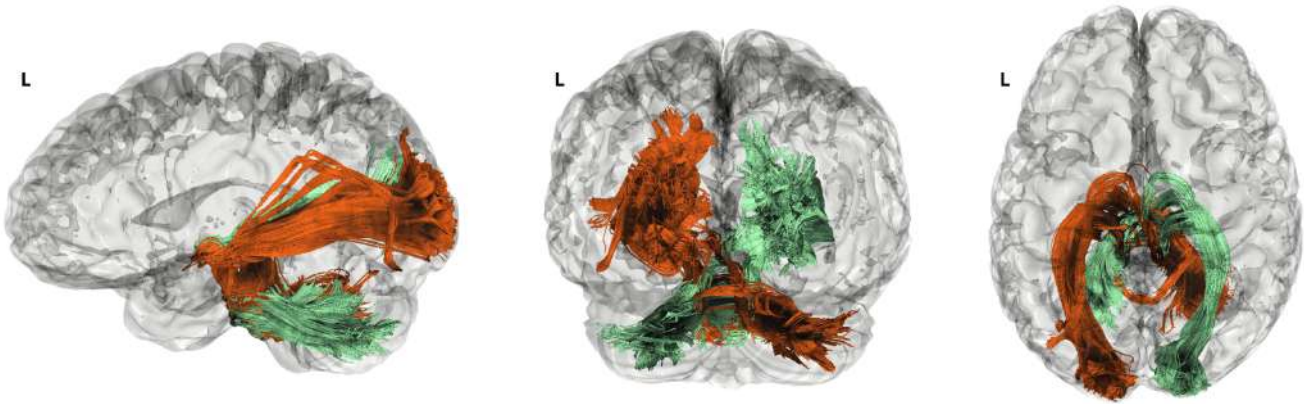
### 5.2 Tractos del atlas

Primeramente se muestran los tractos ponto-cerebelares en las Figs. 5.46, 5.47 y 5.48 se tienen a los tractos FPC, OPC y PPC respectivamente. Los cuales involucran al PCM y los lóbulos cerebrales. Luego los tractos CTC y DRTC que llegan hasta la corteza e involucran en su recorrido al tálamo, que se observan en las Figs. 5.49 y 5.50 respectivamente. Asimismo, podemos observar los tractos sSPNC, CPH, OVC y GPA en las Figs.5.51, 5.52, 5.53 y 5.54 respectivamente. Se muestran las conexiones obtenidas mediante los pasos que se detallaron en el capítulo anterior y las cuales pertenecen a conexiones más internas del encéfalo, destacando las principales vías de conexión del cerebelo (los pedúnculos cerebelosos) observados en la Fig. 5.55 y la proximidad que tienen entre sí. En el anexo se observan en las Figs. A.1, A.2 y A.3 los tractos que fueron incluidos en el atlas de 3 sujetos.

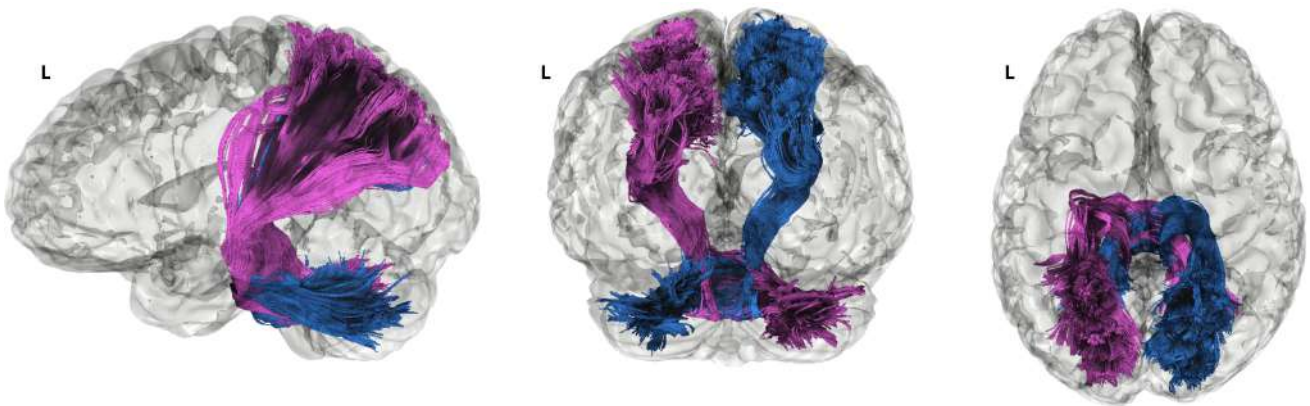
Finalmente, se muestra el atlas con los 20 tractos en la Fig.5.56.



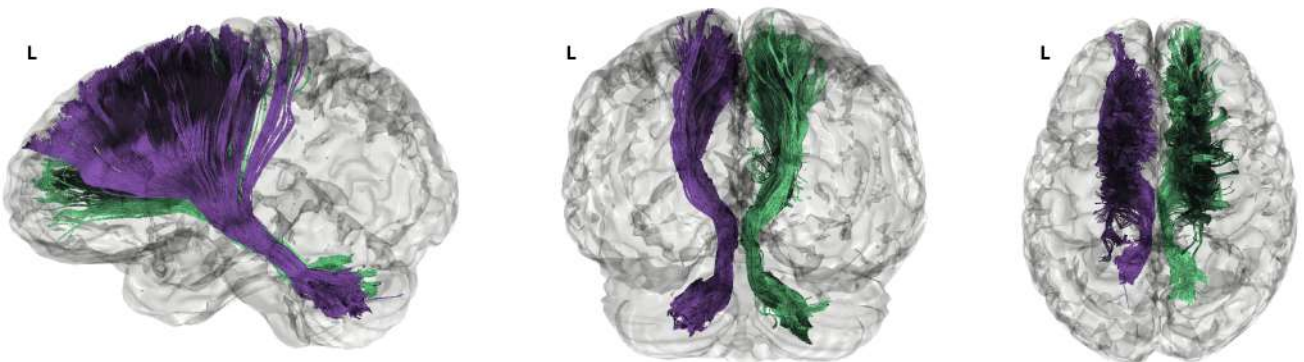
**Fig. 5.46:** Tracto fronto-ponto-cerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (morado: tracto FPC\_L; rojo: tracto FPC\_R).



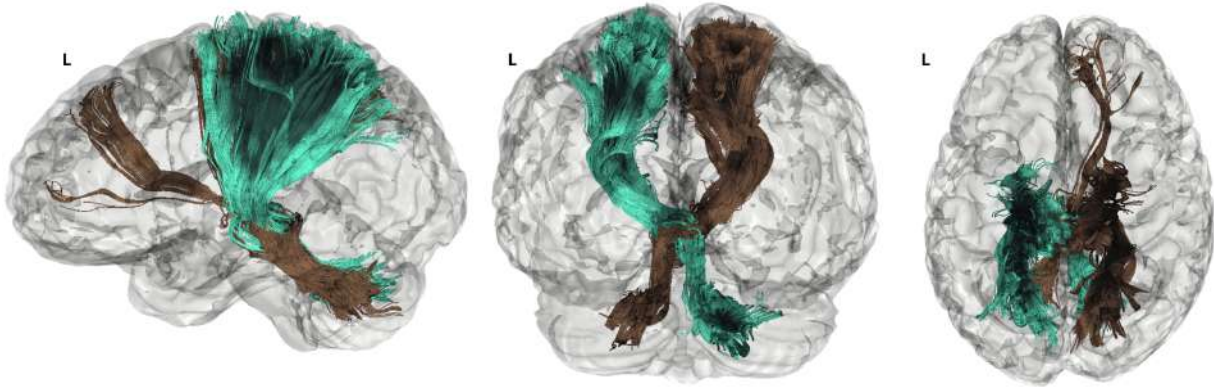
**Fig. 5.47:** Tracto occipito-ponto-cerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (naranja: tracto OPC\_L; verde agua: tracto OPC\_R).



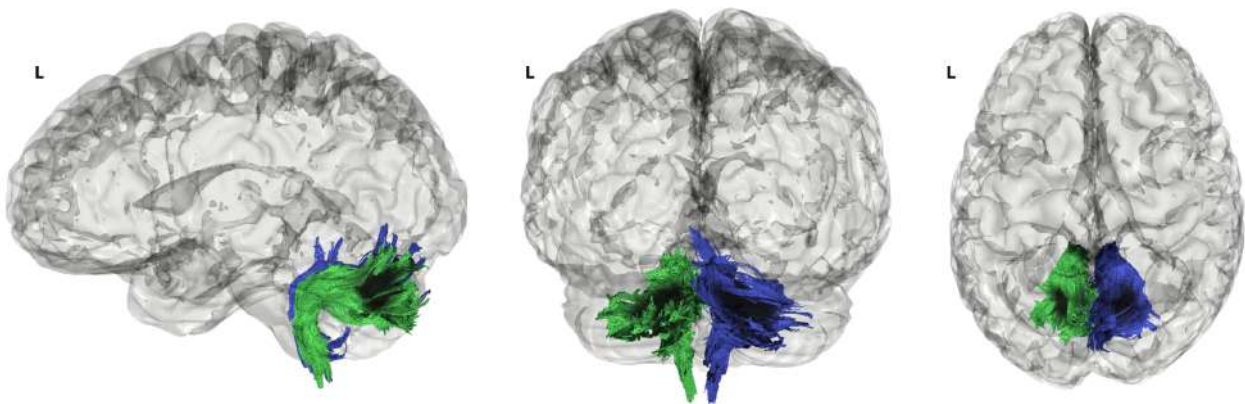
**Fig. 5.48:** Tracto parieto-ponto-cerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (fucsia: tracto PPC\_L; azul: tracto PPC\_R).



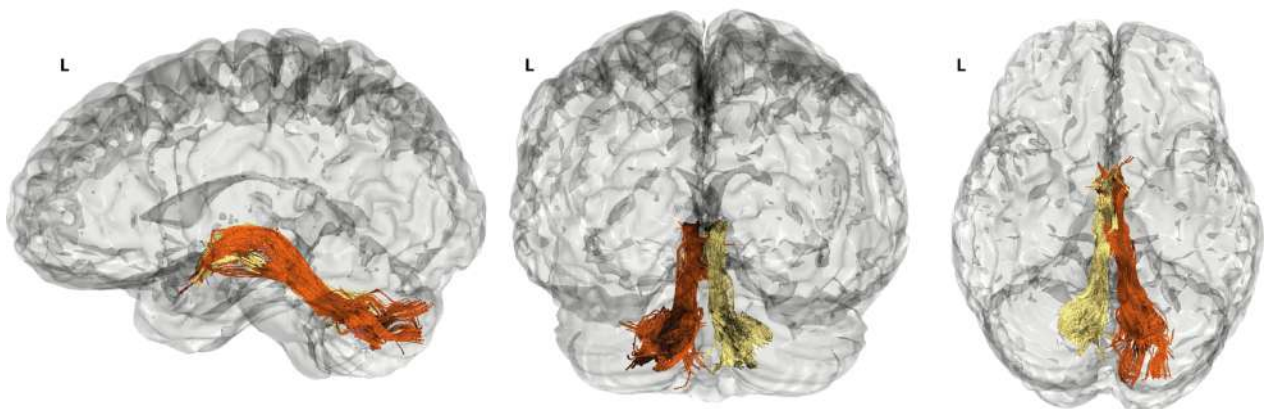
**Fig. 5.49:** Tracto cortico-tálamo-cerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (morado: tracto CTC\_L; verde: tracto CTC\_R).



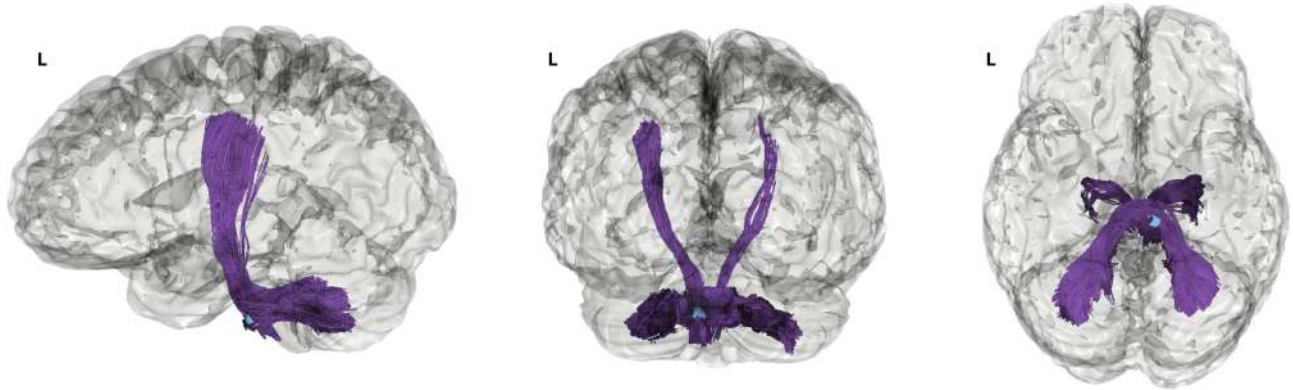
**Fig. 5.50:** Tracto denta-rubro-tálamo-cortical mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (cyan: tracto DRTC\_L; café: tracto DRTC\_R).



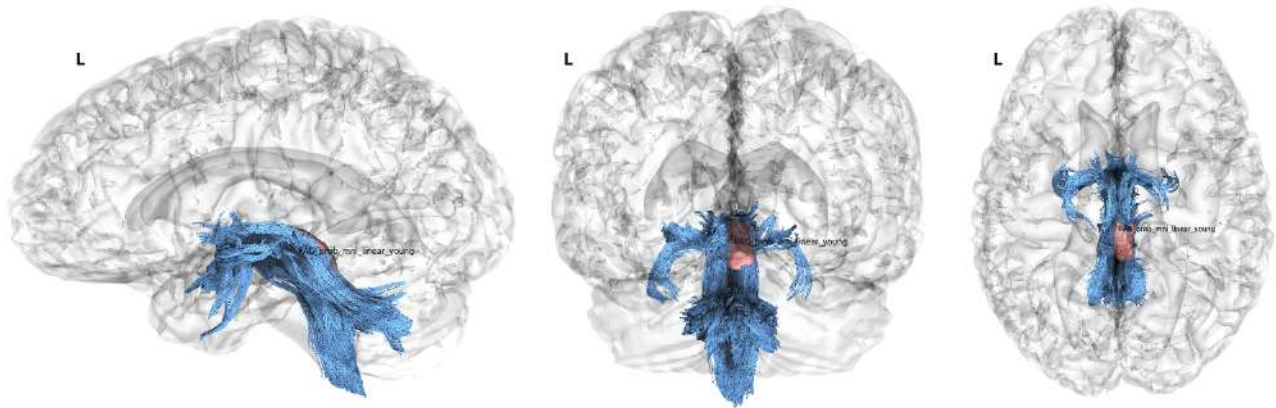
**Fig. 5.51:** Tracto espinocerebelar mostrado en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (verde: tracto SPNC\_L; morado: tracto SPNC\_R).



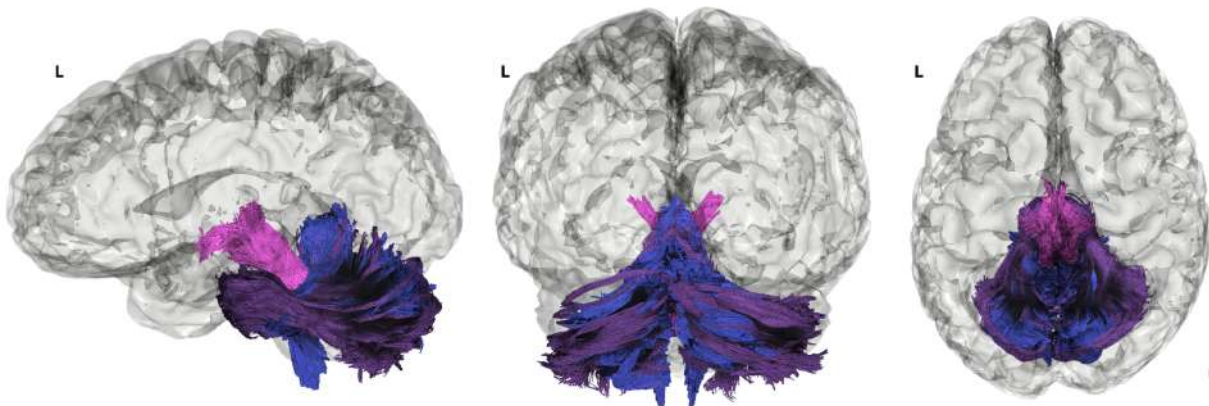
**Fig. 5.52:** Tracto CPH visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (naranja: tracto CPH\_L; amarillo: tracto CPH\_R).



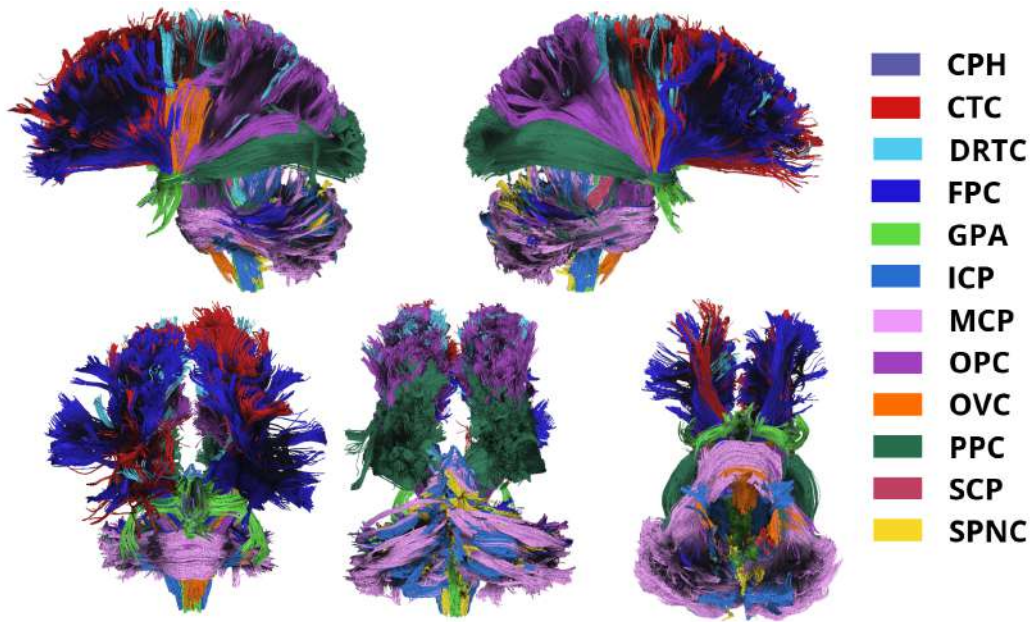
**Fig. 5.53:** Tracto Olivocerebelar mostrado en los ejes sagital, coronal y axial de izquierda a derecha con su región de interés.



**Fig. 5.54:** Tracto GPA-cerebelar con sus estructuras relacionadas mostrada en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha y su región de interés.



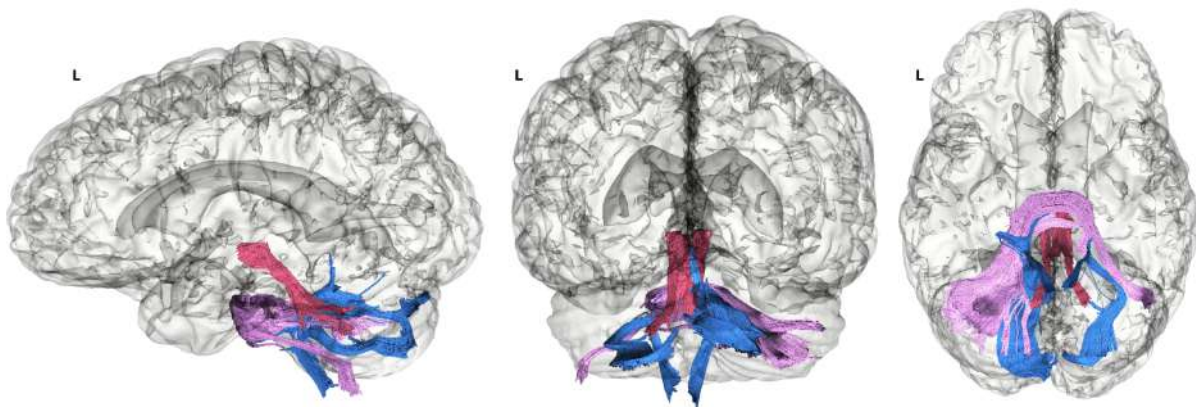
**Fig. 5.55:** Reconstrucción de los tres pedúnculos cerebelosos vistos en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha (fucsia: PCS; morado: PCM; azul: PCI).



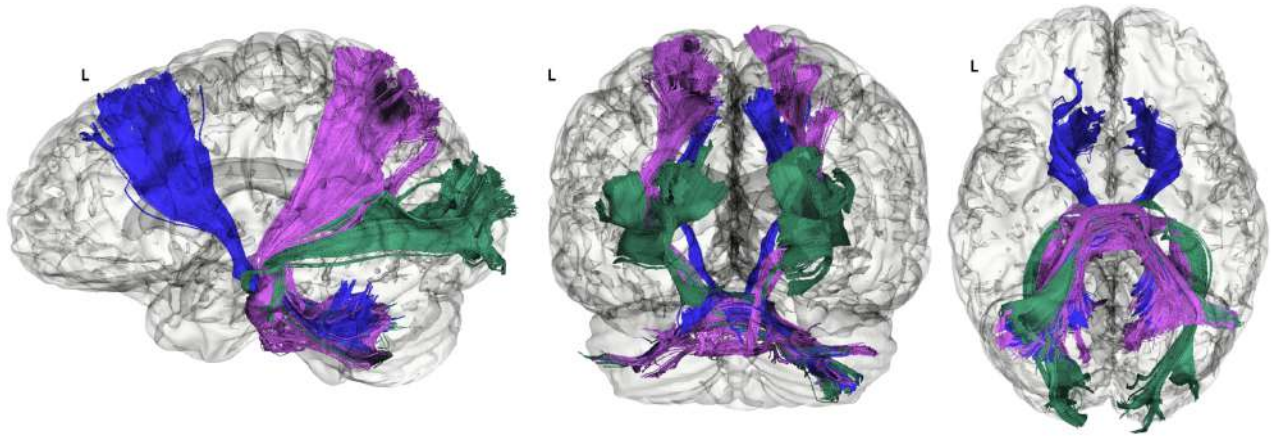
**Fig. 5.56:** Atlas con las 20 conexiones obtenidas de 20 sujetos.

### 5.3 Segmentación manual de 10 sujetos de prueba

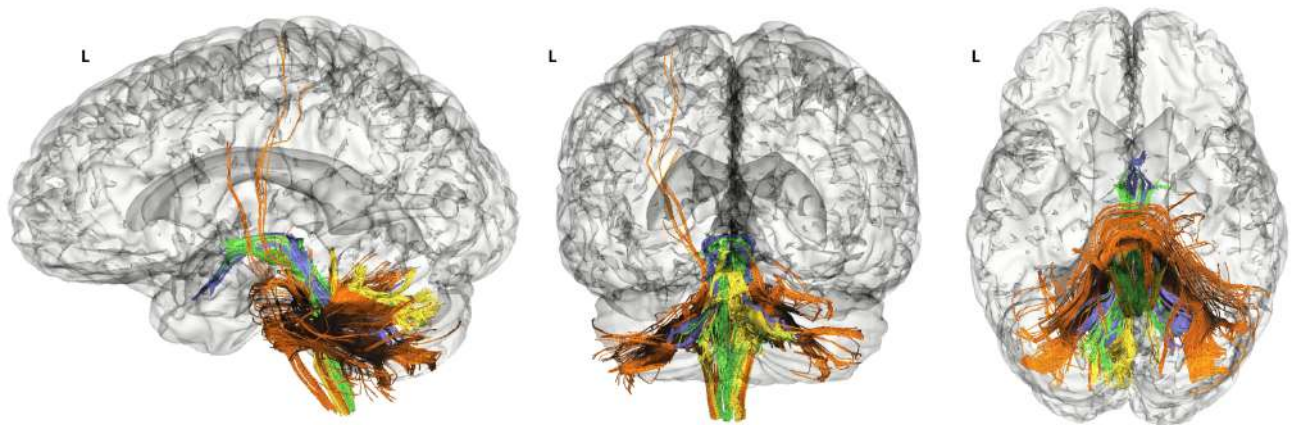
En las Figs. 5.57, 5.58 y 5.59 se muestran, respectivamente, los tres pedúnculos cerebelosos, los tractos ponto-cerebelares y las conexiones más internas del cerebelo. Por su parte, en la Fig. 5.60 se observa la segmentación manual de los 20 fascículos correspondientes a los 10 sujetos de evaluación.



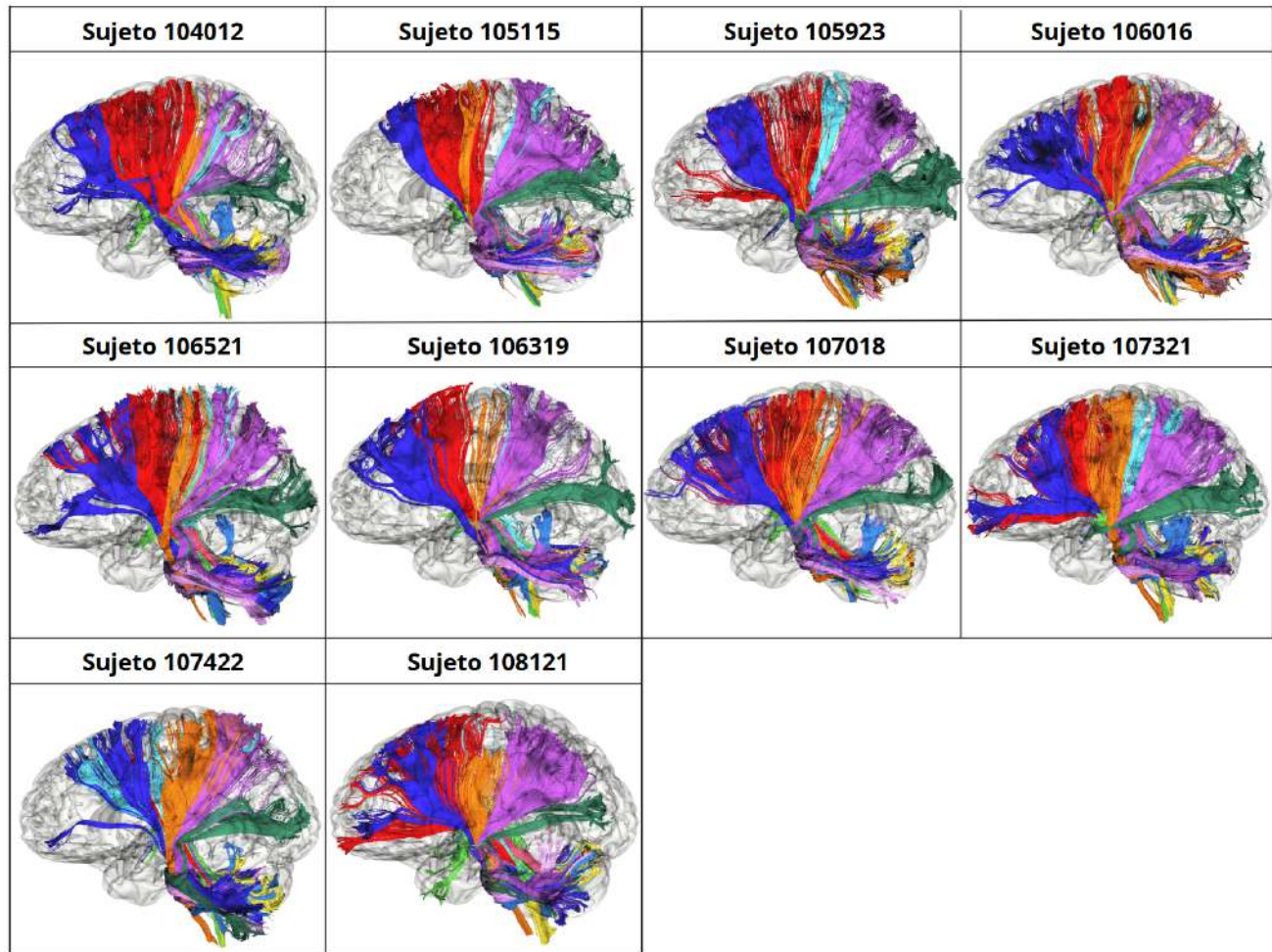
**Fig. 5.57:** Segmentación manual de los tres pedúnculos cerebelares en un sujeto (rosado: PCM; azul claro: PCI; carmesí: PCS).



**Fig. 5.58:** Segmentación manual de los tractos ponto-cerebelares en un sujeto (morado: PPC; verde: OPC; azul: FPC).



**Fig. 5.59:** Segmentación manual de los tractos cortos en un sujeto (naranja: OVC; verde: PAG; amarillo: SPNC; violeta; CPH).



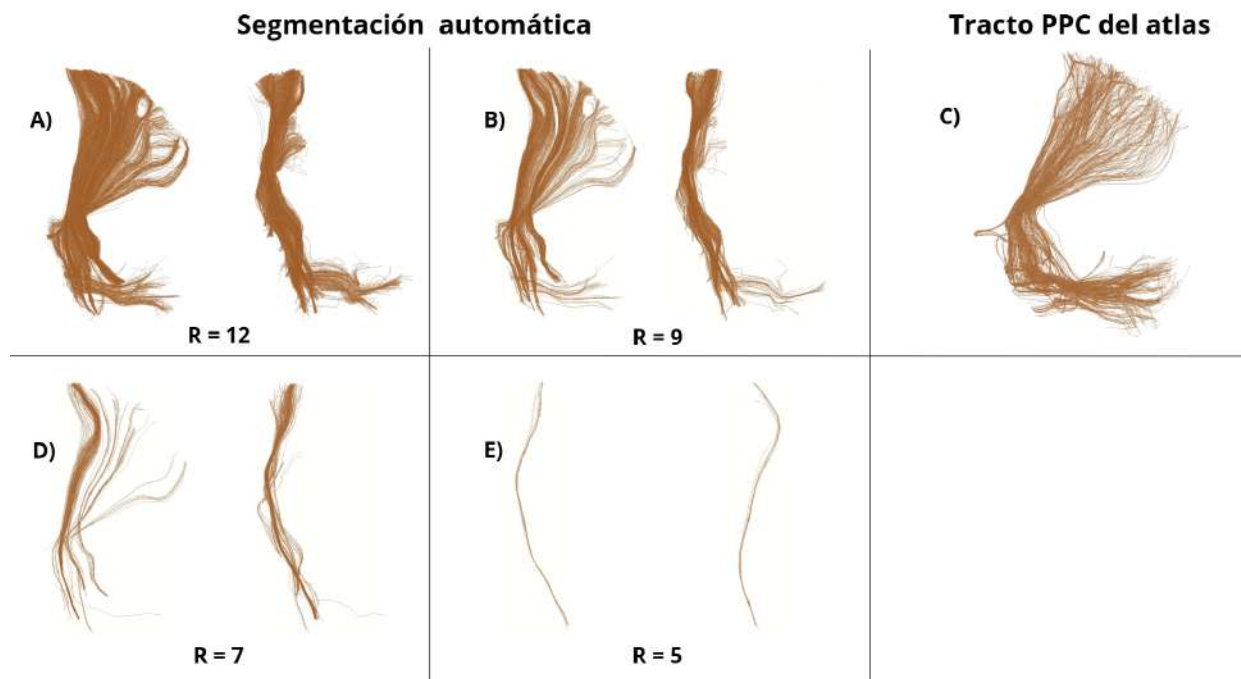
**Fig. 5.60:** Segmentación manual de los 20 fascículos para los 10 sujetos segmentados (colores de los tractos corresponden a los indicados en el atlas).

## 5.4 Evaluación del atlas

Para la selección del umbral de distancia, los fascículos utilizados en la creación del atlas fueron segmentados automáticamente mediante el método de Vazquez [Vázquez et al., 2019]. Se consideraron inicialmente aquellos umbrales de distancia que presentaron los valores DICE más altos y, posteriormente, se realizó una evaluación visual comparativa de los fascículos obtenidos con distintos umbrales, junto con sus respectivos valores DICE, como se muestra en la Fig. 5.61. Donde A) y D) presentan valores DICE de 0,41825 y 0,00450, respectivamente. A partir de este análisis cuantitativo y visual, se realizó la selección final de los umbrales de distancia, cuyos valores se encuentran en las Tablas 5.7 y 5.8. En el anexo se encuentran las Tablas A.1 y A.2 que muestran todos los valores DICE de los 10 sujetos de prueba.

Una vez seleccionado el umbral de distancia óptimo, tal como se resume en la Tabla 5.9, se segmentaron los fascículos utilizando el método de segmentación automático. En las Figs. 5.63, 5.64 y 5.65 se muestran, respectivamente, los tres pedúnculos cerebelosos, los tractos ponto-cerebelares y las conexiones internas del cerebelo. Asimismo, en la Fig. 5.66 se presenta la segmentación automática de los 20 fascículos para los 10 sujetos de evaluación.

Por otra parte, en la Fig. 5.67 se muestra el tracto espinocerebelar (SPNC) en dos sujetos, obtenido mediante segmentación manual y automática. Este tracto fue seleccionado debido a la alta variabilidad observada en su representación, lo cual se refleja en los valores DICE reportados en la Tabla 5.10.



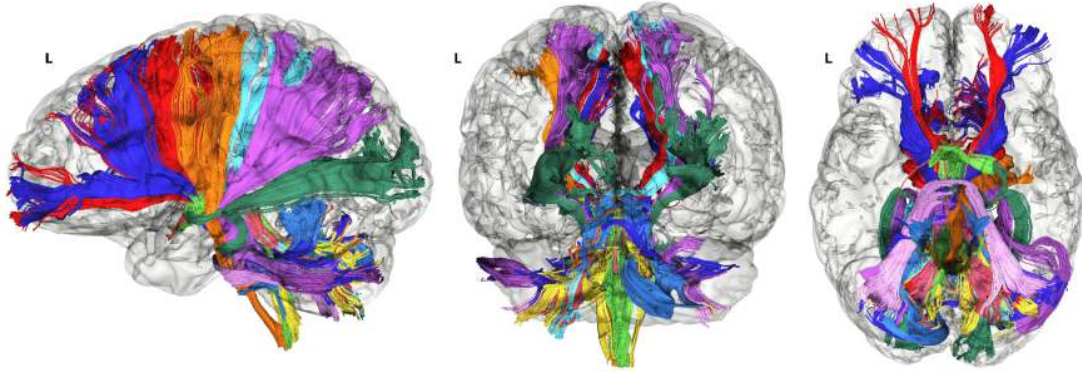
**Fig. 5.61:** Comparación segmentación automática para el fascículo PPC izquierdo con distintos valores de umbral de distancia. A), B), D) y E) tractos PPC obtenidos con diferentes valores de umbral (R). C) tracto PPC perteneciente al atlas.

**Tabla 5.7:** Umbral de distancia (mm) con mejor coeficiente DICE de cada fascículo por sujeto parte 1.

Fascículo	Sj. 101006	Sj. 101915	Sj. 102008	Sj. 102311	Sj. 102614	Sj. 102715	Sj. 103212	Sj. 104820	Sj. 105014	Sj. 105216
CPH_L	5	5	5	5	5	5	6	4	4	5
CPH_R	5	7	3	7	5	7	9	5	5	5
CTC_L	6	7	5	5	9	7	7	7	5	7
CTC_R	6	5	7	7	7	7	7	5	5	7
DRTC_L	10	13	9	11	13	13	7	11	13	15
DRTC_R	10	6	9	9	11	13	9	11	13	11
FPC_L	8	9	8	7	11	11	8	8	9	13
FPC_R	10	10	10	9	9	11	11	8	11	11
ICP_L	7	6	6	6	5	6	5	5	5	6
ICP_R	6	7	7	6	5	7	5	5	5	7
MCP	5	6	6	5	7	7	5	4	6	6
OPC_L	13	7	9	7	9	9	8	11	7	9
OPC_R	13	15	11	11	13	11	15	13	9	13
OVC	13	9	5	5	5	7	5	5	5	7
PAG	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4
PPC_L	9	7	7	7	9	11	9	8	9	10
PPC_R	9	7	7	7	7	11	9	9	8	9
SCP	5	9	9	8	5	9	5	6	5	5
SPNC_L	4	6	8	5	6	9	5	4	5	7
SPNC_R	5	4	4	4	5	7	5	4	5	5

**Tabla 5.8:** Umbral de distancia (mm) con mejor coeficiente DICE de cada fascículo por sujeto parte 2.

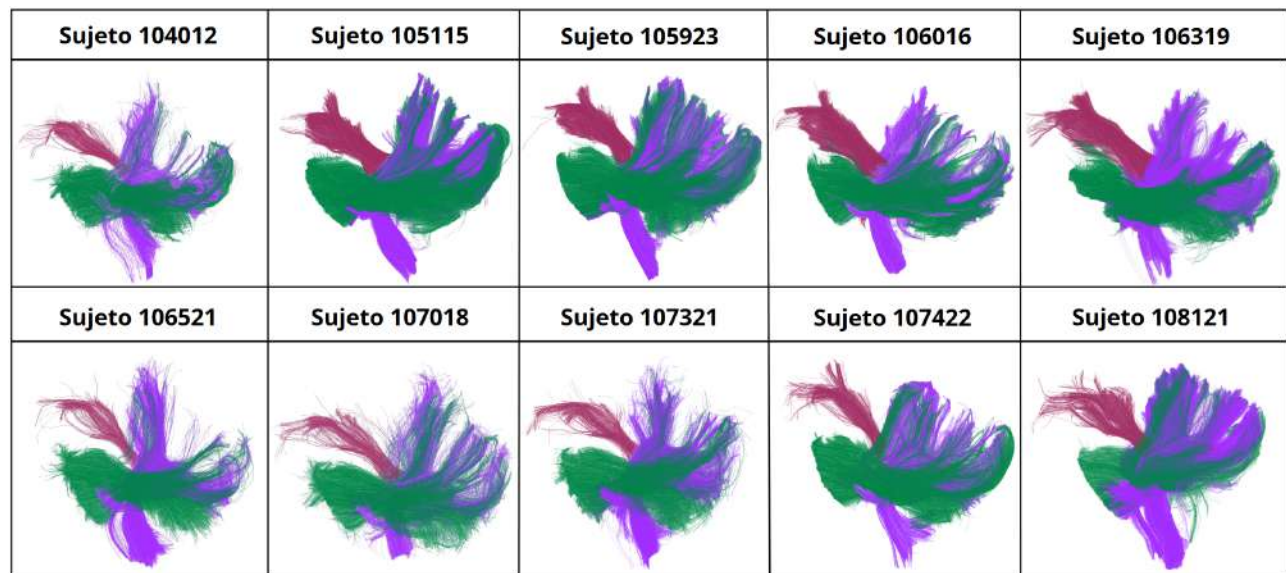
Fascículo	Sj. 108222	Sj. 108323	Sj. 108525	Sj. 108828	Sj. 109123	Sj. 109830	Sj. 110007	Sj. 110411	Sj. 110613	Sj. 111009
CPH_L	5	9	5	7	6	5	3	5	4	5
CPH_R	9	13	5	7	6	5	7	5	7	5
CTC_L	7	7	5	7	9	7	7	5	7	7
CTC_R	9	5	5	6	7	7	5	5	9	7
DRTC_L	11	9	9	9	13	11	11	11	11	11
DRTC_R	11	15	10	13	11	15	13	9	13	7
FPC_L	9	9	8	9	7	7	6	5	13	9
FPC_R	11	11	12	11	9	9	9	9	9	11
ICP_L	3	5	3	4	5	3	4	5	7	4
ICP_R	3	3	5	5	5	3	5	3	7	5
MCP	4	7	5	5	5	5	5	5	5	5
OPC_L	9	11	10	9	11	10	9	8	9	12
OPC_R	11	9	13	11	13	11	11	9	9	11
OVC	7	7	5	9	5	7	7	7	5	5
PAG	5	5	3	5	4	4	4	4	3	4
PPC_L	8	7	9	6	9	8	7	8	9	8
PPC_R	9	7	11	7	12	5	8	9	11	8
SCP	5	7	7	7	9	6	4	7	7	5
SPNC_L	13	5	7	7	11	7	6	7	10	6
SPNC_R	4	5	3	6	4	3	3	5	5	5



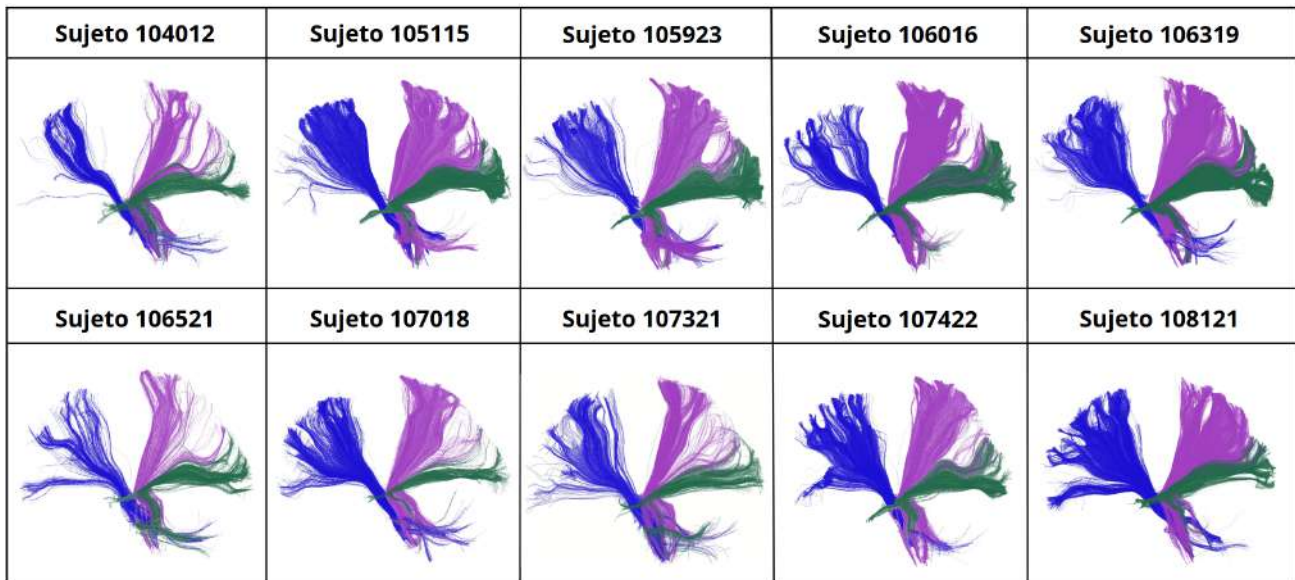
**Fig. 5.62:** Vista axial, coronal y sagital de los 20 tractos obtenidos manualmente para un sujeto de prueba.

**Tabla 5.9:** Umbrales seleccionados para la segmentación de cada tracto en mm.

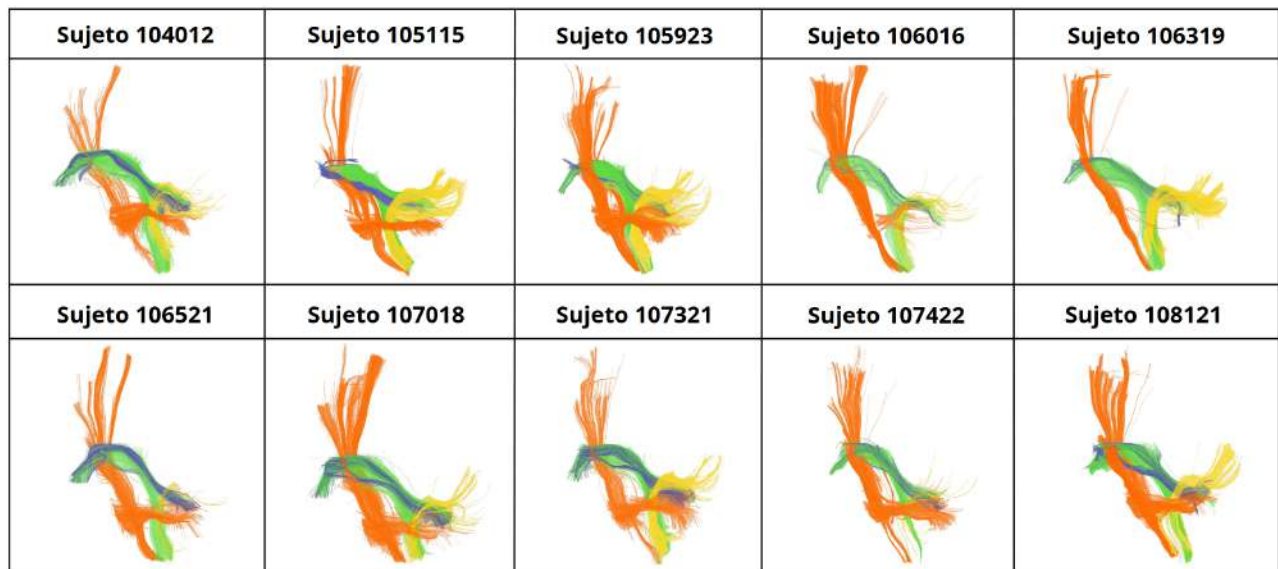
Fascículo	Umbral de distancia (mm)	Fascículo	Umbral de distancia (mm)
CPH_L / CPH_R	6	OPC_L / OPC_R	11
CTC_L / CTC_R	7	OVC	11
DRTC_L / DRTC_R	10	PAG	4
FPC_L / FPC_R	10	PPC_L / PPC_R	8
ICP_L / ICP_R	8	SCP	5
MCP	8	SPNC_L / SPNC_R	6



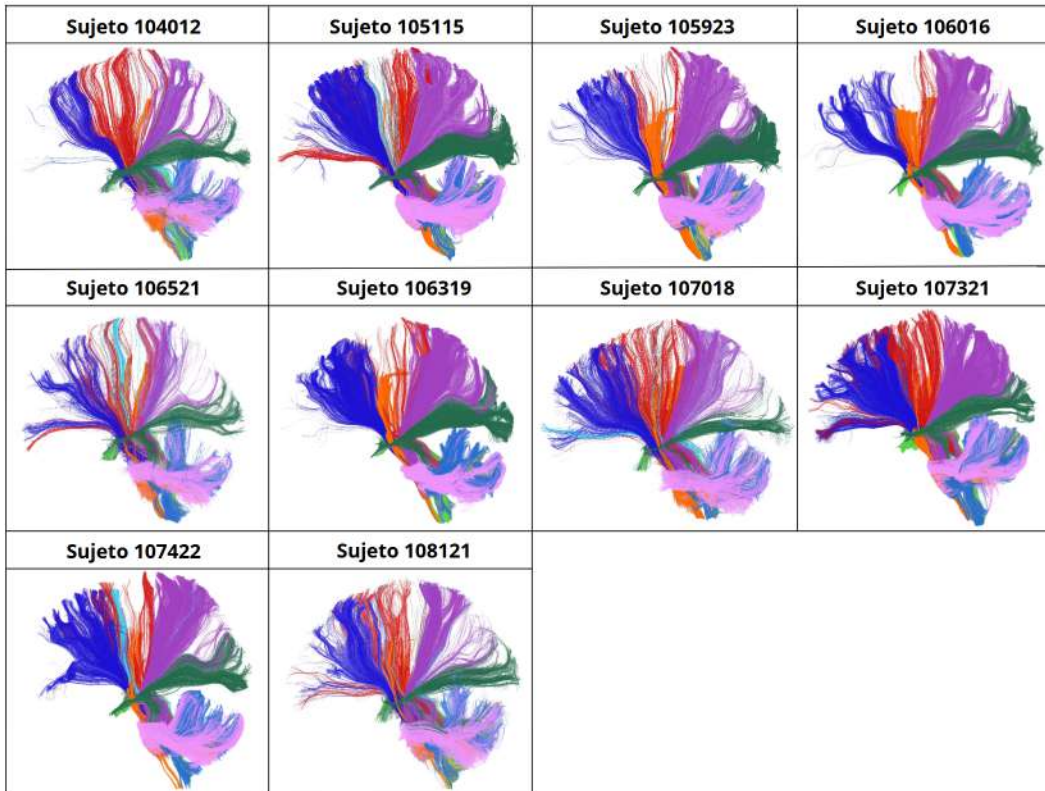
**Fig. 5.63:** Segmentación automática de los tres pedúnculos cerebelares en los 10 sujetos (morado: ICP; verde: MCP; rosa: SCP).



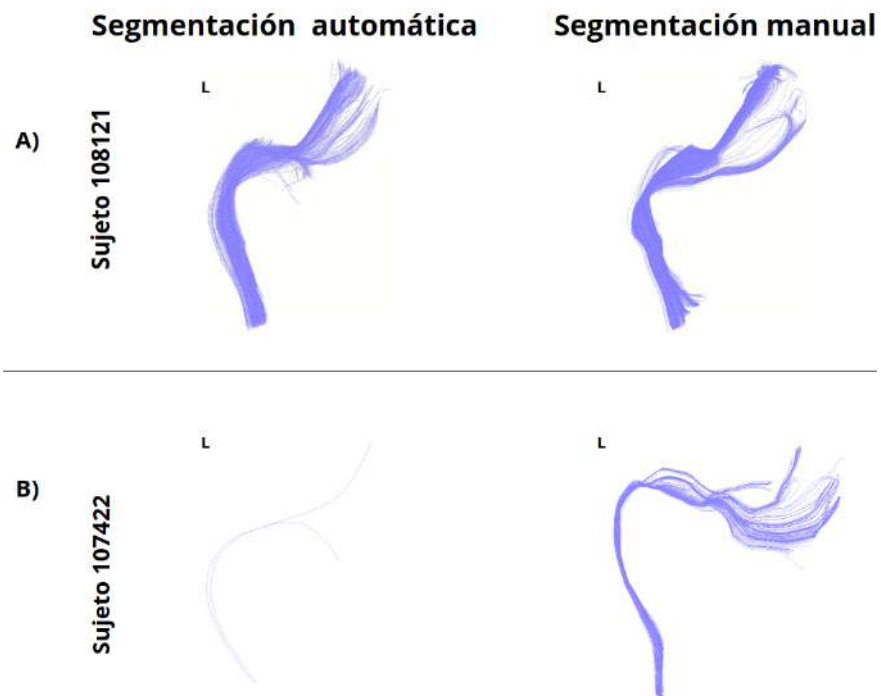
**Fig. 5.64:** Segmentación automática de los tractos ponto-cerebelares para 10 sujetos (morado: PPC; verde: OCP; azul: FPC).



**Fig. 5.65:** Segmentación automática de los tractos cortos en los 10 sujetos (naranja: OVC; verde: PAG; amarillo: SPNC; violeta; CPH).



**Fig. 5.66:** Segmentación automática de los 20 fascículos (colores de los tractos corresponden a los indicados en el atlas).

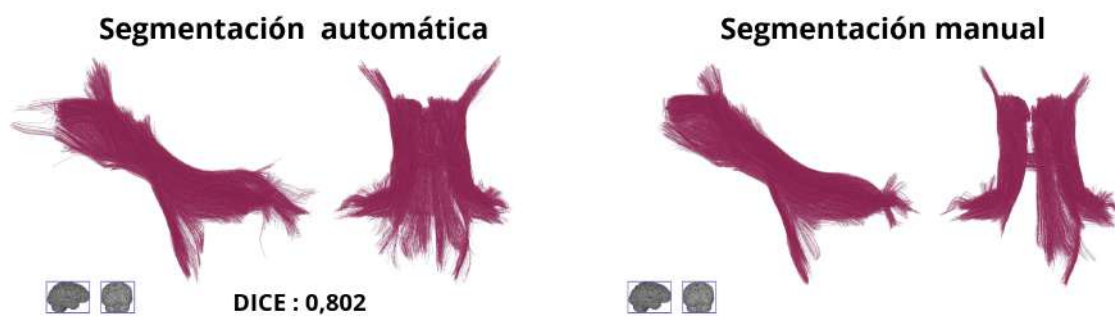


**Fig. 5.67:** Comparación visual de segmentación automática y manual para el fascículo SPNC izquierdo.

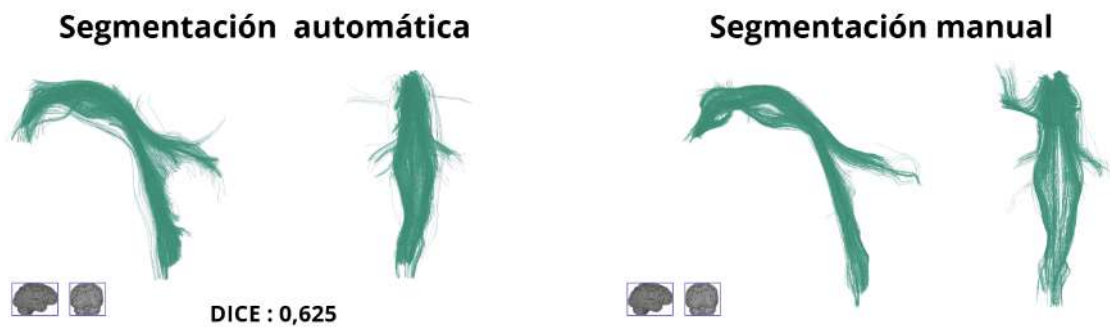
En la Tabla 5.10 se observan los valores DICE más altos y bajos para cada uno de los 20 fascículos. En la Fig 5.68 observamos la segmentación automática con el mayor coeficiente DICE, el cual corresponde al PCS. También, se destaca el tracto PAG en la Fig. 5.69, ya que, como se puede observar en la tabla A.2, tiene valores DICE similares entre sujetos, a diferencia del tracto DRTC.

Los resultados con un DICE promedio menor a 0,1 pertenecen al tracto DRTC\_L, y se puede observar las diferencias visuales con la segmentación manual en la Fig.5.70.

Existieron 2 casos en los cuales el DICE dio 0, pero al observar la Fig. 5.71, se puede ver que sí hay similitudes en su recorrido con la segmentación manual.



**Fig. 5.68:** Comparación segmentación automática con umbral de distancia de 5 mm para el PCS con su respectiva segmentación manual.

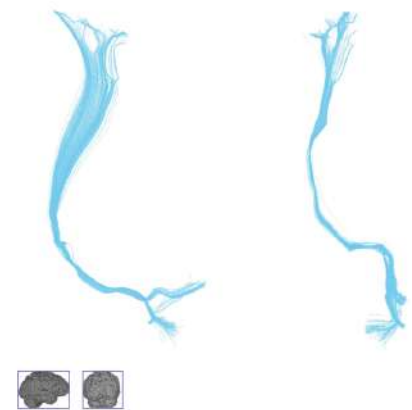


**Fig. 5.69:** Comparación segmentación automática con umbral de distancia de 4 mm para el fascículo GPA.

**Tabla 5.10:** Comparación de los valores DICE más altos y bajos por fascículo.

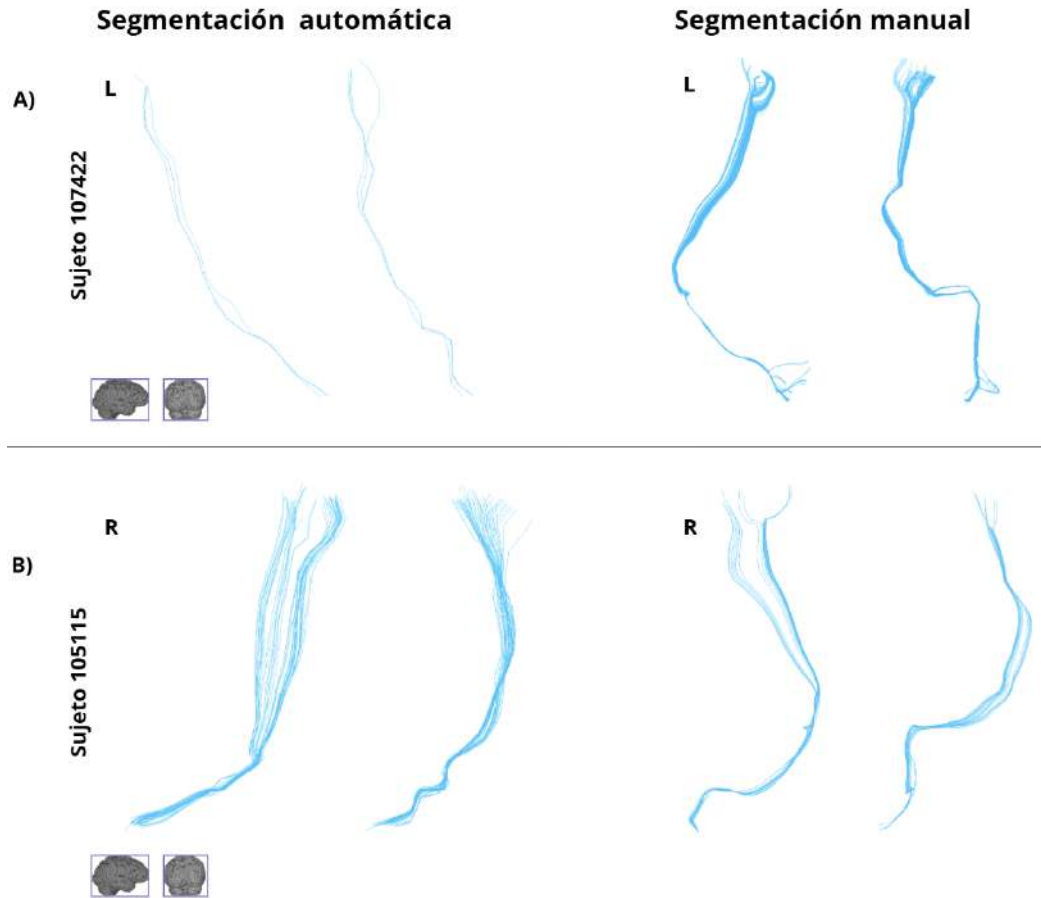
Fascículo	DICE Alto	DICE bajo
CPH_L	0,548	0,036
CPH_R	0,533	0,096
CTC_L	0,644	0,060
CTC_R	0,568	0,135
DRTC_L	0,222	0
DRTC_R	0,299	0
FPC_L	0,584	0,169
FPC_R	0,545	0,348
ICP_L	0,434	0,109
ICP_R	0,571	0,132

Fascículo	DICE Alto	DICE bajo
MCP	0,402	0,145
OPC_L	0,396	0,014
OPC_R	0,416	0,166
OVC	0,266	0,067
PAG	0,671	0,453
PPC_L	0,580	0,269
PPC_R	0,523	0,280
SCP	0,803	0,235
SPNC_L	0,599	0,007
SPNC_R	0,579	0,120

**Segmentación automática****Segmentación manual**

Sujeto 105115

**Fig. 5.70:** Comparación de segmentación automática y manual para el fascículo DRTC\_L vistos desde el eje sagital y coronal.



**Fig. 5.71:** Comparación visual de segmentación automática y manual para el fascículo DRTC vistos desde el eje sagital y coronal.

## 5.5 Discusión

Para la obtención de las segmentaciones manuales fue necesario realizar un estudio detallado de la anatomía del cerebelo. Sin embargo, existe una diferencia significativa entre la visualización de estructuras anatómicas a través de cirugías y disecciones frente a su representación mediante imágenes de resonancia magnética por difusión. En este contexto, las segmentaciones se realizaron tomando como referencia reconstrucciones de tractografía reportadas en estudios previos que utilizaron las mismas estructuras anatómicas consideradas en esta investigación. Además, las regiones de interés definidas fueron validadas por un tecnólogo médico experto en neuroanatomía, lo que permitió asegurar la coherencia anatómica de las segmentaciones empleadas.

Los parámetros utilizados para la reconstrucción de la tractografía fueron definidos a partir del análisis de los resultados obtenidos durante las etapas de prueba. Esta estrategia permitió ajustar los valores de

acuerdo con las características de cada conexión, aunque implicó un proceso repetitivo que requirió una evaluación constante de la calidad anatómica de los tractos reconstruidos.

En la mayoría de los fascículos se observó una alta cantidad de fibras repetidas antes del proceso de filtrado. Una vez aplicado este paso, la cantidad de fibras disminuyó de manera considerable. Esto puede ocurrir por la decisión metodológica de fijar un número máximo de fibras por conexión (4000 fibras), en lugar de definir un número determinado de semillas, lo que incrementa la probabilidad de generar falsos positivos. Para los 20 fascículos se utilizó el valor mínimo del umbral de distancia (1 mm entre vóxeles) para eliminar fibras repetidas, lo que implica que aún se mantuvo una cantidad considerable de fibras redundantes en los tractos finales.

Durante la identificación de fibras, algunas pertenecientes al atlas no fueron reconocidas en ninguno de los 20 sujetos utilizados para su construcción. Esto ocurrió debido a que ciertas fibras, en lugar de ser completamente eliminadas, fueron recortadas durante etapas previas del procesamiento. Dichas fibras no identificadas fueron eliminadas posteriormente, con el fin de mantener la coherencia del atlas respecto a los índices de las fibras y evitar inconsistencias en los análisis posteriores.

Para la selección del umbral de distancia utilizado en la segmentación automática se empleó el método *leave one out*, el cual resulta adecuado cuando se utilizan conjuntos de datos reducidos. En este estudio, permitió validar los valores de umbral empleados en la segmentación automática de los fascículos. Sin embargo, tanto el tiempo de ejecución del método como el análisis posterior de los resultados implicaron un alto costo computacional.

En relación con los resultados cuantitativos, la mayoría de los valores del coeficiente DICE fueron bajos, con un promedio de 0,33 para los 20 fascículos. Los tractos *SCP* y *PAG* presentaron los valores promedio más altos, cercanos a 0,55. Esto se puede deber, en parte, al tamaño reducido de la muestra utilizada para la construcción del atlas, limitada a 20 sujetos, lo que hace que pequeñas variaciones anatómicas tengan un impacto considerable en el valor del coeficiente DICE. Además, el número de fibras influye de gran manera en su cálculo.

Finalmente, se observó que en uno de los sujetos no fue posible segmentar el tracto denta-rubro-tálamo-cortical (DRTC). Esto podría explicarse por el hecho de que los umbrales de distancia seleccionados para este tracto presentaban valores bajos, lo que impidió identificar fibras coincidentes con la segmentación manual utilizada para la comparación. Eso iría en concordancia con el leve incremento general observado en el valor DICE al aumentar el umbral de distancia en una unidad.

El proceso más lento fue la evaluación del atlas, ya que fue necesario determinar de manera precisa

el umbral de distancia para la segmentación automática, Para ello, se obtuvieron aproximadamente 200 valores del coeficiente DICE por sujeto, los cuales debieron ser analizados y comparados visualmente con las segmentaciones manuales. Una vez definido el umbral adecuado, se logró realizar la segmentación automática de los 10 sujetos de prueba y su posterior comparación con las segmentaciones manuales correspondientes.

## Capítulo 6. Conclusiones

---

### 6.1 Discusión

Este proyecto presentó una serie de desafíos, comenzando por el proceso de aprendizaje en áreas interdisciplinarias como la neurociencia, el procesamiento de imágenes médicas y el uso de nuevas herramientas. La aplicación en conjunto de estos conocimientos permitió abordar los distintos procesos metodológicos y alcanzar el objetivo propuesto.

Durante el desarrollo de la investigación se presentaron diversos contratiempos que influyeron tanto en el proceso de aprendizaje como en la correcta ejecución del estudio. El principal desafío estuvo asociado a la instalación de software especializado para el estudio del cerebelo y a la familiarización con el sistema operativo Ubuntu, lo que implicó múltiples intentos fallidos antes de lograr un entorno de trabajo estable.

No obstante, se contó con los medios apropiados para la ejecución del proyecto, en particular un computador de alto rendimiento que permitió la ejecución de los algoritmos requeridos y la capacidad de almacenamiento necesaria para conservar los resultados obtenidos y mantener un acceso constante a la base de datos utilizada.

Se logró identificar diversas estructuras presentes en las vías de los tractos cerebelosos, destacándose principalmente los núcleos internos del cerebelo. Asimismo, se observó una participación recurrente del pedúnculo cerebeloso medio, el cual estuvo involucrado en la mayoría de los tractos definidos. Esto implicó una dificultad adicional durante su segmentación, ya que, debido a su reducido tamaño, resulta complejo delimitar con precisión sus límites respecto de estructuras adyacentes.

En la segunda etapa del estudio se validaron las estructuras segmentadas manualmente, lo que permitió confirmar su coherencia anatómica. Sin embargo, debido al tiempo considerable que requiere la segmentación manual de diez estructuras anatómicas para cada sujeto, no fue posible disponer de regiones de interés específicas para todos los sujetos. En consecuencia, se utilizaron ROIs basadas en las imágenes de un único sujeto como referencia para el resto de los datos.

Los resultados obtenidos presentaron variaciones en calidad y representatividad según la vía de conexión analizada. En el caso del tracto temporo-ponto-occipital, se utilizó principalmente el atlas FreeSurferDKT\_Cortical para obtener las segmentaciones automáticas del lóbulo temporal. A pesar

de ello, una proporción importante de las fibras reconstruidas no resultó anatómicamente correcta o correspondió a un número bajo de fibras por sujeto, lo que limitó su representatividad.

En relación con el tracto cerebelo-tálamo-cortical, investigaciones previas reportaron variabilidad en el recorrido de esta vía, aunque coincidieron en las estructuras anatómicas involucradas. Considerando estos antecedentes, el tracto obtenido en este proyecto fue consistente con la literatura, ya que su visualización permitió confirmar que atravesaba las estructuras descritas previamente.

Los tractos PCS, PCM y PCI fueron obtenidos de manera automática mediante la herramienta de auto tracking incluida en el software DSI Studio. Por su parte, la reconstrucción del tracto olivo-cerebelar debió ser interpretada con cautela, dado que la información disponible sobre su representación en reconstrucciones tridimensionales es limitada. Aun así, los resultados obtenidos mostraron concordancia con lo reportado en la literatura.

De manera general, las vías de conexión reconstruidas resultaron anatómicamente correctas en relación con las estructuras que atraviesan, delimitan o rodean. No obstante, sería necesario ampliar el número de sujetos incluidos en el estudio para capturar una mayor variabilidad inter-sujeto y obtener conclusiones más robustas. Parte de la variabilidad observada entre sujetos podría atribuirse a los procesos automáticos implementados por el software utilizado para la reconstrucción de los tractos.

En el contexto de la construcción del atlas, un factor determinante en los resultados fue la segmentación manual de un número significativo de regiones de interés, ya que la precisión anatómica de estas segmentaciones influyó directamente en la obtención de las fibras que conformaron los tractos.

Previo a la segmentación automática de los fascículos, fue necesario determinar el umbral de distancia adecuado para cada tracto, lo que implicó la creación de 19 sub-atlas y la evaluación de 10 valores de umbral para cada uno de los 20 fascículos. Durante este proceso se observó que el umbral óptimo podía variar entre 3 mm y 9 mm para un mismo tracto. Sin embargo, debido al alto costo computacional y al tiempo requerido para cada segmentación automática, se seleccionó el valor promedio de los umbrales como valor final para cada fascículo.

Posteriormente, se calculó la tractografía de cerebro completo para los 30 sujetos, utilizando los mismos parámetros en todos los casos, con el fin de evitar que las diferencias observadas dependieran de esta variable.

Para evaluar el rendimiento del atlas fue necesario realizar múltiples transformaciones sobre los archivos originales de tractografía, dado que el método de segmentación automática se implementó

mediante código en Python y utilizando el software Anatomist. Una de las transformaciones a destacar fue el remuestreo de todos los fascículos a 21 puntos, incluyendo el atlas y los tractos de los sujetos de prueba. Este paso, requerido por el método de segmentación empleado, implicó una interpolación de los vértices de las fibras, lo que probablemente conllevó una pérdida de información espacial fina y, por ende, una reducción en la precisión geométrica de los tractos.

Respecto a los 10 sujetos segmentados con el atlas, en general se logró obtener correctamente los fascículos. Sin embargo, la cantidad de fibras obtenidas fue significativamente menor en comparación con las segmentaciones manuales y con los fascículos presentes en el atlas. Esta diferencia fue más evidente en los tractos *CPH* y *OPC*, y en algunos casos en el fascículo *OVC*, lo que se relacionó con la dificultad inherente a la reconstrucción de estas vías y con la necesidad de ajustar parámetros distintos a los utilizados en la construcción del atlas.

Finalmente, se observaron casos como los fascículos *OVC*, *FPC* y *CTC*, en los cuales se obtuvieron fibras que no pertenecen al recorrido anatómico esperado. En estos casos, las segmentaciones manuales diferían considerablemente de las segmentaciones automáticas; sin embargo, estas últimas coincidieron con los fascículos definidos en el atlas. A pesar de estas discrepancias, no se identificaron resultados anatómicamente erróneos en ninguno de los 200 tractos segmentados automáticamente, lo que indica que el atlas permitió una identificación consistente de las principales vías de conexión, aunque con diferencias.

## 6.2 Conclusiones

Las segmentaciones manuales y automáticas de regiones de interés (ROIs) constituyen uno de los pasos fundamentales para la obtención de conexiones mediante datos de tractografía. No obstante, su implementación manual es altamente demandante en términos de tiempo y esfuerzo, especialmente cuando se requiere segmentar múltiples estructuras en un número elevado de sujetos. En este contexto, la existencia de atlas anatómicos y de conectividad permite acelerar este proceso, facilitando la segmentación reproducible de estructuras en distintos sujetos y habilitando análisis a mayor escala.

La creación de un atlas especializado de conexiones cerebelosas facilitaría un análisis sistemático de su conectividad y límites estructurales. Los atlas actuales, como el de [Diedrichsen et al., 2009], se enfocan principalmente en la parcelación anatómica cerebelosa, omitiendo información explícita sobre fibras. Asimismo, los atlas que incluyen vías cerebelosas suelen restringirse a tractos específicos [Lyu et al., 2024] o integran al cerebelo solo de forma parcial en mapas del tronco encefálico o del cerebro completo [Tang et al., 2018]. Por tanto, sigue existiendo una carencia de un atlas de fibras que describa

de forma integrada las conexiones dentro del circuito cerebeloso y entre el cerebelo y otras estructuras cerebrales.

En este contexto, la presente investigación propuso la creación de un atlas de las principales conexiones del cerebelo humano, definido a partir de regiones de interés seleccionadas según descripciones anatómicas reportadas en la literatura y validadas por profesionales médicos especializados. Para ello, se utilizaron datos de 20 sujetos jóvenes adultos provenientes de la base de datos HCP1200, lo que permitió construir un atlas basado en datos de alta calidad y con un nivel de resolución adecuado para estudios de conectividad.

La relevancia de este atlas radica principalmente en su potencial aplicación clínica, particularmente en la planificación de abordajes quirúrgicos. Incluso cuando el cerebelo no se encuentra directamente comprometido, sus complejas asociaciones con estructuras corticales y subcorticales pueden verse afectadas. Un atlas de conectividad cerebelosa podría contribuir a una mejor comprensión de estas relaciones y a un mayor cuidado de regiones que tradicionalmente han sido subestimadas en el contexto funcional y quirúrgico. Asimismo, el atlas podría facilitar el estudio del rol del cerebelo en trastornos psiquiátricos y neurológicos, apoyando su integración en el análisis de circuitos cerebrales [Argyropoulos et al., 2021].

Los resultados obtenidos indican que es necesario aumentar el número de sujetos incluidos en la construcción del atlas o, alternativamente, incrementar el número de fibras por fascículo. En promedio, cada tracto presentó entre 1000 y 1500 fibras luego del proceso de filtrado. Además del tamaño de la muestra, existen otros factores que influyen directamente en el valor del coeficiente dice, tales como la variabilidad anatómica inter-sujeto, el tamaño relativo del fascículo, el número total de fibras que lo componen, el grado de solapamiento espacial entre segmentaciones y la sensibilidad del método a pequeñas diferencias geométricas [Müller et al., 2022].

Al comparar visualmente los fascículos obtenidos mediante segmentación manual y automática, se observó que ambos compartían un recorrido anatómico coherente y eran consistentes con la literatura. Sin embargo, al calcular el coeficiente dice, la similitud volumétrica resultó baja en la mayoría de los casos. Esto puede explicarse porque las fibras obtenidas automáticamente no coinciden necesariamente con las fibras seleccionadas manualmente, aunque ambas pertenezcan al mismo fascículo anatómico. Adicionalmente, aunque se utilizaron los mismos parámetros de tractografía para un mismo tracto, los procesos de filtrado y eliminación de fibras introdujeron un componente de variabilidad, ya que pequeñas diferencias en estos pasos determinan qué fibras son finalmente conservadas o descartadas.

Durante la selección del umbral de distancia para la segmentación automática se identificó un patrón consistente en los valores del coeficiente dice a través de los sub-atlas. En particular, los tractos OVC,

DRTC\_R y DRTC\_L presentaron sistemáticamente los valores más bajos. Esto se atribuye a que cada tracto del atlas es una fusión de 20 fascículos individuales y, en estas conexiones específicas, se observó una alta variabilidad inter-sujeto, lo que redujo la similitud volumétrica entre las segmentaciones manuales y automáticas.

Finalmente, los resultados del coeficiente dice indican que es necesario realizar una revisión manual de los tractos obtenidos automáticamente a través del atlas, para aplicar un filtro manual de estas fibras y eliminarlas. Mejorando la precisión final de las segmentaciones automáticas.

En relación con los objetivos planteados al inicio de este proyecto, es posible afirmar que fueron cumplidos satisfactoriamente. Se realizó un estudio exhaustivo de la anatomía del cerebelo y de sus conexiones, se definieron las regiones de interés más relevantes a incluir en el atlas, se implementaron métodos de segmentación manual y automática, y se reconstruyeron las fibras a partir de imágenes de dMRI. Posteriormente, los tractos fueron fusionados para generar el atlas de fascículos, el cual fue evaluado mediante segmentación automática en 10 sujetos independientes de la misma base de datos, permitiendo analizar su reproducibilidad.

En conjunto, los resultados muestran que la mayoría de las fibras obtenidas, tanto en el atlas como en los sujetos de evaluación, fueron anatómicamente correctas, aunque se observaron discrepancias en tractos con geometrías complejas o con fibras que presentan múltiples direcciones. No obstante, considerando los valores del coeficiente DICE, la precisión del atlas aún se encuentra por debajo de lo reportado como aceptable para atlas espaciales de referencia [Diedrichsen, 2006], lo que refuerza la necesidad de incorporar revisiones manuales y de ampliar el conjunto de datos para futuras versiones del atlas.

### **6.3 Trabajo Futuro**

Con este estudio se lograron avances relevantes en la segmentación y reconstrucción de tractos correspondientes a las principales vías de conexión del cerebelo. No obstante, existen diversas proyecciones que podrían fortalecer y ampliar el alcance de este trabajo en investigaciones futuras.

Como línea principal de trabajo futuro, se sugiere ampliar el tamaño de la muestra de sujetos, de modo que los resultados obtenidos sean más representativos y generalizables. Un mayor número de sujetos permitiría confirmar que las fibras reconstruidas pertenecen efectivamente a cada tracto y que la variabilidad observada no esté dominada por el reducido tamaño muestral utilizado en este estudio. Sin embargo, dado el alto costo temporal asociado a la segmentación manual de los 20 fascículos en cada

sujeto, continuar con esta estrategia no resulta viable para ampliar el atlas. Por ello, se propone considerar el uso de software alternativo, como Python o MRtrix3. Este último, permite procesos de segmentación más automatizados basados en ROIs, lo que agilizaría la reconstrucción de tractos y facilitaría la inclusión de un mayor número de sujetos en un menor tiempo.

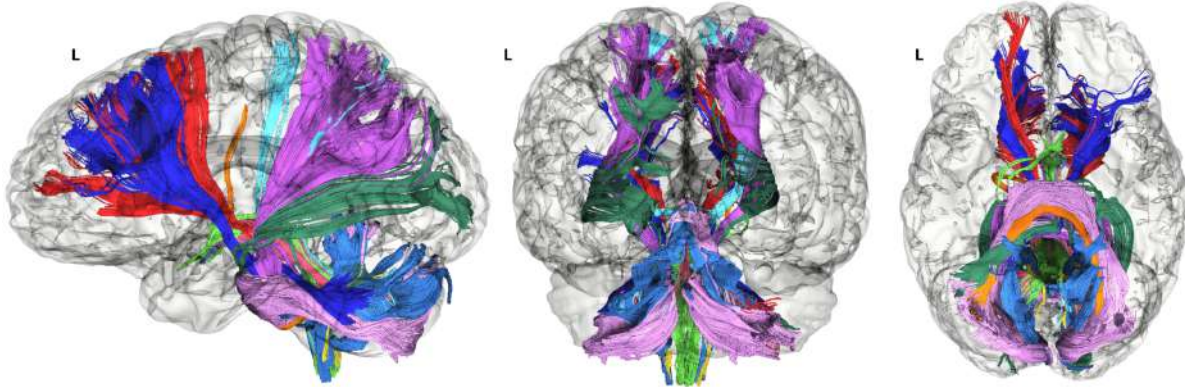
En segundo lugar, se propone incorporar métricas cuantitativas adicionales, tales como anisotropía fraccional, difusividad media, volumen de fascículos y matrices de conectividad. Estas métricas permitirían realizar análisis intersujeto más detallados, comparar resultados con otras bases de datos y explorar posibles asociaciones entre las vías cerebelosas y trastornos neurológicos, analizando cambios en su recorrido, integridad o conectividad en distintas patologías. Asimismo, la inclusión de métricas basadas en distancia entre fibras o similitud geométrica podría complementar el coeficiente dice, entregando una evaluación más robusta de la segmentación automática.

Respecto a la evaluación del rendimiento del atlas, se considera segmentar cada fascículo de manera individual utilizando su umbral de distancia óptimo específico, en lugar de utilizar un valor promedio. Este enfoque permitiría obtener coeficientes dice más representativos para cada tracto y reducir la dependencia del resultado respecto al número de fibras reconstruidas.

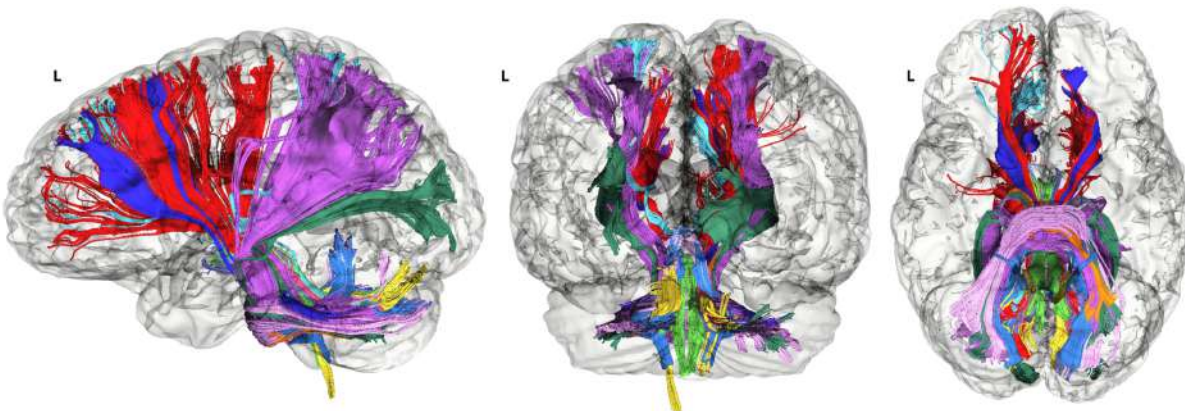
Finalmente, se plantea como trabajo futuro la incorporación de nuevas vías de conexión que no fue posible reconstruir o validar en este estudio, como los tractos TPC y VCT, así como otras conexiones de interés según el contexto clínico o investigativo en el que el atlas sea utilizado. La inclusión progresiva de estas vías permitiría consolidar el atlas como una herramienta más completa para el estudio de la conectividad cerebelosa humana.

## Apéndice A Anexo

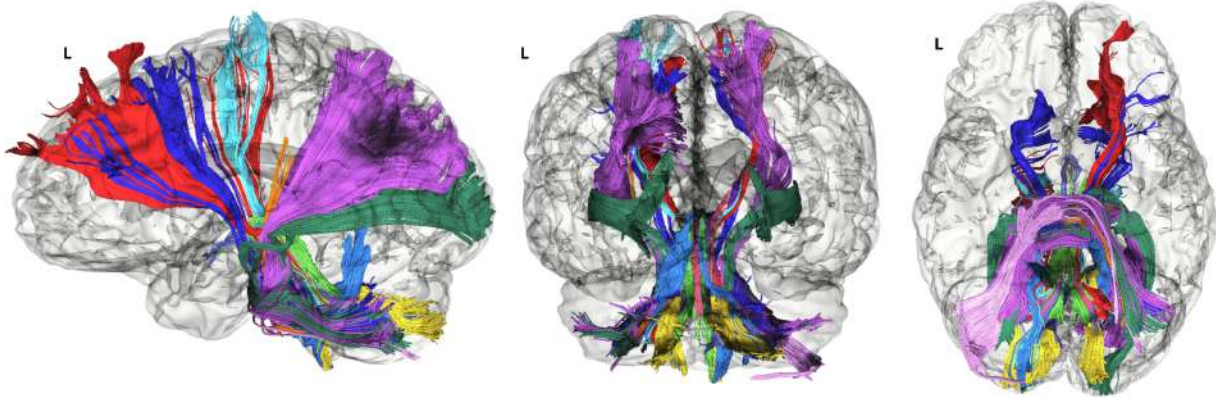
---



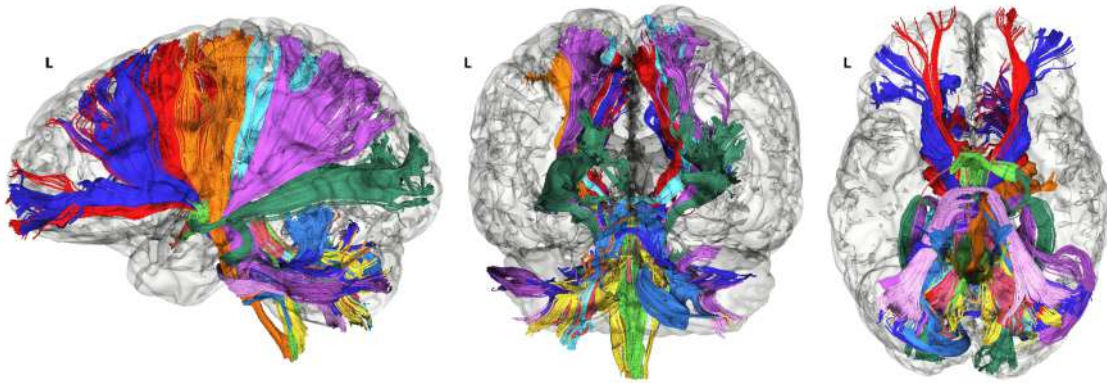
**Fig. A.1:** 20 tractos del sujeto 101006 perteneciente al atlas visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Identificación de colores corresponde a la del atlas.



**Fig. A.2:** 20 tractos del sujeto 101007 perteneciente al atlas visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Identificación de colores corresponde a la del atlas.



**Fig. A.3:** 20 tractos del sujeto 100123 perteneciente al atlas visto en el eje sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Identificación de colores corresponde a la del atlas.



**Fig. A.4:** Vista axial, coronal y sagital de los 20 tractos obtenidos manualmente para un sujeto de prueba.

**Tabla A.1:** Valor DICE por fascículo para los 10 sujetos de prueba.

	104012	105115	105923	106016	106319	106521	107018	107321	107422	108121
CPH_L	0,370	0,095	0,187	0,048	0,199	0,263	0,446	0,245	0,377	<b>0,552</b>
CPH_R	0,253	0,275	0,259	0,185	0,325	0,143	<b>0,433</b>	0,109	0,314	0,290
CTC_L	0,567	0,474	0,325	0,229	0,298	0,410	<b>0,625</b>	0,313	0,233	0,464
CTC_R	0,460	0,438	0,260	0,281	0,276	0,300	<b>0,545</b>	0,429	0,161	0,494
DRTC_L	0,250	0,091	0,042	0,036	-	<b>0,256</b>	0,044	0,048	0,116	0,086
DRTC_R	0,072	0	0,014	0,098	-	0,230	0,058	<b>0,331</b>	0,249	0,211
FPC_L	0,413	0,151	<b>0,564</b>	0,308	0,443	0,382	0,351	0,427	0,337	0,277
FPC_R	0,435	0,408	0,435	<b>0,524</b>	0,476	0,320	0,371	0,443	0,347	0,404
ICP_L	0,421	0,199	0,183	0,124	0,217	0,432	<b>0,497</b>	0,370	0,269	0,216
ICP_R	0,455	0,240	0,409	0,408	0,148	<b>0,621</b>	0,467	0,378	0,494	0,416
MCP	0,277	0,437	0,335	<b>0,455</b>	0,164	0,420	0,261	0,198	0,216	0,315
OPC_L	0,013	0,381	<b>0,407</b>	0,193	0,353	0,213	0,274	0,399	0,243	0,268
OPC_R	0,355	0,329	0,395	0,262	0,156	0,378	0,255	<b>0,416</b>	0,269	0,222
OVC	0,102	0,113	<b>0,284</b>	0,194	0,078	0,126	0,155	0,209	0,186	0,201
PAG	0,601	0,555	0,474	<b>0,611</b>	0,437	0,508	0,430	0,564	0,430	0,563
PPC_L	0,295	0,450	<b>0,547</b>	0,367	0,359	0,288	0,405	0,433	0,376	0,491
PPC_R	0,440	0,400	0,452	0,418	0,278	0,391	0,433	0,390	0,312	<b>0,518</b>
SCP	0,706	<b>0,781</b>	0,386	0,639	0,329	0,464	0,592	0,612	0,530	0,235
SPNC_L	0,502	0,478	0,294	0,523	0,440	0,324	0,494	0,512	0,172	<b>0,583</b>
SPNC_R	0,361	0,384	0,379	0,509	0,410	0,302	<b>0,584</b>	0,316	0,239	0,461

**Tabla A.2:** Resultados DICE para los 10 sujetos de prueba en segunda iteración, aumentando en 1 unidad el radio.

	104012	105115	105923	106016	106319	106521	107018	107321	107422	108121
CPH_L	0,348	0,068	0,188	0,036	0,228	0,380	0,469	0,224	0,280	<b>0,548</b>
CPH_R	0,244	0,263	0,259	0,218	0,352	0,183	<b>0,533</b>	0,096	0,268	0,265
CTC_L	0,599	0,487	0,319	0,246	0,250	0,410	<b>0,644</b>	0,339	0,060	0,475
CTC_R	0,490	0,419	0,244	0,135	0,310	0,219	<b>0,568</b>	0,468	0,199	0,542
DRTC_L	<b>0,222</b>	0,022	0,010	0,036	-	0,197	0,055	0,016	0	0,086
DRTC_R	0,026	0	0,017	0,019	-	0,133	0,076	<b>0,299</b>	0,242	0,116
FPC_L	0,445	0,169	<b>0,584</b>	0,315	0,477	0,335	0,380	0,422	0,346	0,271
FPC_R	0,446	0,420	0,467	<b>0,545</b>	0,490	0,348	0,399	0,461	0,362	0,419
ICP_L	0,333	0,170	0,165	0,109	0,200	0,402	<b>0,434</b>	0,309	0,257	0,176
ICP_R	0,379	0,212	0,373	0,353	0,132	<b>0,571</b>	0,404	0,338	0,457	0,393
MCP	0,234	0,402	0,304	<b>0,417</b>	0,145	0,362	0,214	0,158	0,184	0,273
OPC_L	0,014	0,392	0,382	0,196	0,378	0,224	0,254	<b>0,396</b>	0,238	0,256
OPC_R	0,368	0,338	0,411	0,278	0,166	0,400	0,246	<b>0,416</b>	0,281	0,241
OVC	0,116	0,116	<b>0,266</b>	0,162	0,067	0,132	0,157	0,231	0,198	0,235
PAG	0,601	0,584	0,514	<b>0,671</b>	0,478	0,584	0,453	0,625	0,479	0,585
PPC_L	0,317	0,473	<b>0,580</b>	0,383	0,390	0,269	0,436	0,447	0,368	0,512
PPC_R	0,436	0,401	0,464	0,437	0,280	0,348	0,470	0,381	0,339	<b>0,523</b>
SCP	0,719	<b>0,803</b>	0,406	0,687	0,352	0,497	0,598	0,630	0,600	0,235
SPNC_L	0,390	0,480	0,228	0,498	0,464	0,304	0,489	0,502	0,007	<b>0,599</b>
SPNC_R	0,373	0,413	0,371	0,461	0,419	0,264	<b>0,579</b>	0,335	0,120	0,385

## Glosario

---

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

- NPA** Núcleos pontinos anteriores (Anterior pontine core.)
- OPC** Occito-ponto-cerebelar (Occito-ponto-cerebellar.)
- pAVH** alucinaciones verbales auditivas crónicas (chronic and treatment resistant AVH.)
- PCI** Pedúnculo Cerebeloso Inferior (Inferior cerebellar peduncle.)
- PCM** Pedúnculo Cerebeloso Medio (Middle cerebellar peduncle.)
- PCS** Pedúnculo Cerebeloso Superior (Superior cerebellar peduncle.)
- PPC** Parieto-ponto-cerebelar (Parietal-ponto-cerebellar.)
- QSDR** Reconstrucción difeomórfico del espacio  $q$  (q-space diffeomorphic reconstruction.)
- RASCAL** Segmentación automática rápida del cerebelo humano y sus lóbulos (Rapid automatic segmentation of the human cerebellum and its lobules.)
- SIFT** filtrado informado de tractogramas por deconvolución (Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms.)
- SNC** Sistema Nervioso Central (central nervous system.)
- SUIT** Plantilla infratentorial espacialmente insesgada con respecto a la normalización afín a la plantilla ICBM152 (Spatially unbiased infra-tentorial template in respect to the affine normalization to the ICBM152 template.)
- TDAH** Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad (Attention Deficit and Hiperactivity Disorder.)
- TEA** Trastorno del Espectro Autista (autism spectrum disorder.)
- TPC** Temporo-ponto-cerebelar (temporal-ponto-cerebellar.)
- VCT** Tracto vestíbulo cerebeloso (Vestibulocerebellar tract.)

## Referencias

---

- [Adult, 2017] Adult, H. Y. (2017). HCP Young Adult - Connectome - Publications.
- [Albus, 1971] Albus, J. S. (1971). A theory of cerebellar function. *Mathematical Biosciences*, 10(1):25–61.
- [Amunts et al., 2020] Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S., and Zilles, K. (2020). Julich-brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain’s cytoarchitecture. *Science*, 369(6506):988–992.
- [Argyropoulos et al., 2021] Argyropoulos, G. D., Christidi, F., Karavasilis, E., Velonakis, G., Antoniou, A., Bede, P., Seimenis, I., Kelekis, N., Douzenis, A., Papakonstantinou, O., et al. (2021). Cerebro-cerebellar white matter connectivity in bipolar disorder and associated polarity subphenotypes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 104:110034.
- [Baran et al., 2022] Baran, O., Baydin, S., Mirkhasilova, M., Bayramli, N., Bilgin, B., Middlebrooks, E., Ozlen, F., and Tanriover, N. (2022). Microsurgical anatomy and surgical exposure of the cerebellar peduncles. *Neurosurgical Review*, pages 1–23.
- [Betts et al., 2013] Betts, J. G., Young, K. A., Wise, J. A., Johnson, E., Poe, B., Kruse, D. H., Korol, O., Johnson, J. E., Womble, M., and DeSaix, P. (2013). Ch. 1 Introduction - Anatomy and Physiology | Openstax.
- [Brodal, 2010] Brodal, P. (2010). *The central nervous system: structure and function*. Oxford University Press, fourth edition.
- [Buyanova and Arsalidou, 2021] Buyanova, I. S. and Arsalidou, M. (2021). Cerebral white matter myelination and relations to age, gender, and cognition: a selective review. *Frontiers in human neuroscience*, 15:662031.
- [Cacciola et al., 2019] Cacciola, A., Bertino, S., Basile, G. A., Di Mauro, D., Calamuneri, A., Chillemi, G., Duca, A., Bruschetta, D., Flace, P., Favaloro, A., et al. (2019). Mapping the structural connectivity between the periaqueductal gray and the cerebellum in humans. *Brain Structure and Function*, 224:2153–2165.
- [Carass et al., 2018] Carass, A., Cuzzocreo, J. L., Han, S., Hernandez-Castillo, C. R., Rasser, P. E., Ganz, M., Beliveau, V., Dolz, J., Ayed, I. B., Desrosiers, C., et al. (2018). Comparing fully automated state-of-the-art cerebellum parcellation from magnetic resonance images. *Neuroimage*, 183:150–172.

- [Çavdar et al., 2020] Çavdar, S., Esen Aydın, A., Algin, O., and Aydoğmuş, E. (2020). Fiber dissection and 3-tesla diffusion tensor tractography of the superior cerebellar peduncle in the human brain: emphasize on the cerebello-hypthalamic fibers. *Brain Structure and Function*, 225:121–128.
- [Chakravarty et al., 2013] Chakravarty, M. M., Steadman, P., Van Eede, M. C., Calcott, R. D., Gu, V., Shaw, P., Raznahan, A., Collins, D. L., and Lerch, J. P. (2013). Performing label-fusion-based segmentation using multiple automatically generated templates. *Human brain mapping*, 34(10):2635–2654.
- [Cierpka et al., 2017] Cierpka, M., Wolf, N. D., Kubera, K. M., Schmitgen, M. M., Vasic, N., Frasch, K., and Wolf, R. C. (2017). Cerebellar contributions to persistent auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *The Cerebellum*, 16(5–6):964–972.
- [Cocoza et al., 2024] Cocoza, S., Bosticardo, S., Battocchio, M., Corben, L., Delatycki, M., Egan, G., Georgiou-Karistianis, N., Monti, S., Palma, G., Pane, C., et al. (2024). Gradient of microstructural damage along the dentato-thalamo-cortical tract in Friedreich ataxia. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 11(7):1691–1702.
- [Daroff and Aminoff, 2014] Daroff, R. B. and Aminoff, M. J. (2014). *Encyclopedia of the neurological sciences*. Academic press.
- [Dauleac et al., 2025] Dauleac, C., Mertens, P., Frindel, C., Jacquesson, T., and Cotton, F. (2025). Atlas-guided brain projection tracts: From regions of interest to tractography 3D rendering. *Journal of Anatomy*, 246(5):732–744.
- [De Benedictis et al., 2022] De Benedictis, A., Rossi-Espagnet, M. C., de Palma, L., Carai, A., and Marras, C. E. (2022). Networking of the human cerebellum: From anatomo-functional development to neurosurgical implications. *Frontiers in neurology*, 13:806298.
- [Diedrichsen, 2006] Diedrichsen, J. (2006). A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *Neuroimage*, 33(1):127–138.
- [Diedrichsen et al., 2009] Diedrichsen, J., Balsters, J. H., Flavell, J., Cussans, E., and Ramnani, N. (2009). A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage*, 46(1):39–46.
- [Faber et al., 2022] Faber, J., Kügler, D., Bahrami, E., Heinz, L.-S., Timmann, D., Ernst, T. M., Deike-Hofmann, K., Klockgether, T., van de Warrenburg, B., van Gaalen, J., et al. (2022). CerebNet: A fast and reliable deep-learning pipeline for detailed cerebellum sub-segmentation. *Neuroimage*, 264:119703.
- [Fischl, 2012] Fischl, B. (2012). Freesurfer. *Neuroimage*, 62(2):774–781.

- [García-Feijoo et al., 2022] García-Feijoo, P., Reghin-Neto, M., Holanda, V., Rassi, M. S., Saceda-Gutierrez, J. M., Carceller-Benito, F. E., and De Oliveira, E. (2022). 3-step didactic white matter dissection of human cerebellum: Micro-neuroanatomical training. *Neurocirugia (English Edition)*, 33(2):61–70.
- [Granziera et al., 2009] Granziera, C., Schmähmann, J. D., Hadjikhani, N., Meyer, H., Meuli, R., Wedeen, V., and Krueger, G. (2009). Diffusion spectrum imaging shows the structural basis of functional cerebellar circuits in the human cerebellum in vivo. *PloS one*, 4(4):e5101.
- [Guevara et al., 2020] 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.
- [Gurses et al., 2022] Gurses, M. E., Gungor, A., Rahmanov, S., Gökalp, E., Hanalioglu, S., Berker, M., Cohen-Gadol, A. A., and Türe, U. (2022). Three-dimensional modeling and augmented reality and virtual reality simulation of fiber dissection of the cerebellum and brainstem. *Operative Neurosurgery*, 23(5):345–354.
- [Habas and Manto, 2018] Habas, C. and Manto, M. (2018). Probing the neuroanatomy of the cerebellum using tractography. *Handbook of clinical neurology*, 154:235–249.
- [Hanaie et al., 2013] Hanaie, R., Mohri, I., Kagitani-Shimono, K., Tachibana, M., Azuma, J., Matsuzaki, J., Watanabe, Y., Fujita, N., and Taniike, M. (2013). Altered microstructural connectivity of the superior cerebellar peduncle is related to motor dysfunction in children with autistic spectrum disorders. *The cerebellum*, 12:645–656.
- [Hernandez-Castillo, 2023] Hernandez-Castillo, C. R. (2023). Methods for cerebellar imaging: cerebellar subdivision. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 53:101302.
- [Jang and Kwon, 2017] Jang, S. H. and Kwon, H. G. (2017). Injury of the cortico-ponto-cerebellar tract in a patient with mild traumatic brain injury: A case report. *Medicine*, 96(49):e8749.
- [Ji et al., 2024] Ji, Q., McAfee, S. S., Scoggins, M., Holtrop, J., Glass, J. O., Yuan, X., Liang, J., Li, Y., Chiang, J., Orr, B. A., et al. (2024). Cerebellar mutism syndrome and dentato-thalamo-cortical tract disruption in diffusion tractography following surgery for medulloblastoma. *Radiology*, 311(2):e232521.
- [Kamali et al., 2018] Kamali, A., Karbasian, N., Rabiei, P., Cano, A., Riascos, R. F., Tandon, N., Arevalo, O., Ocasio, L., Younes, K., Khayat-Khoei, M., et al. (2018). Revealing the cerebello-ponto-hypothalamic pathway in the human brain. *Neuroscience Letters*, 677:1–5.

- [Kamali et al., 2010] Kamali, A., Kramer, L. A., Frye, R. E., Butler, I. J., and Hasan, K. M. (2010). Diffusion tensor tractography of the human brain cortico-ponto-cerebellar pathways: a quantitative preliminary study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 32(4):809–817.
- [Karavasilis et al., 2019] Karavasilis, E., Christidi, F., Velonakis, G., Giavri, Z., Kelekis, N. L., Efstathiopoulos, E. P., Evdokimidis, I., and Dellatolas, G. (2019). Ipsilateral and contralateral cerebro-cerebellar white matter connections: a diffusion tensor imaging study in healthy adults. *Journal of Neuroradiology*, 46(1):52–60.
- [Keser et al., 2015] Keser, Z., Hasan, K. M., Mwangi, B. I., Kamali, A., Ucisik-Keser, F. E., Riascos, R. F., Yozbatiran, N., Francisco, G. E., and Narayana, P. A. (2015). Diffusion tensor imaging of the human cerebellar pathways and their interplay with cerebral macrostructure. *Frontiers in neuroanatomy*, 9:41.
- [Keuken et al., 2014] Keuken, M. C., Bazin, P.-L., Crown, L., Hootsmans, J., Laufer, A., Müller-Axt, C., Sier, R., van der Putten, E., Schäfer, A., Turner, R., et al. (2014). Quantifying inter-individual anatomical variability in the subcortex using 7 T structural MRI. *NeuroImage*, 94:40–46.
- [Koutsarnakis et al., 2015] Koutsarnakis, C., Liakos, F., Kalyvas, A. V., Sakas, D. E., and Stranjalis, G. (2015). A laboratory manual for stepwise cerebral white matter fiber dissection. *World neurosurgery*, 84(2):483–493.
- [Li et al., 2025] Li, M., Zeng, Q., Zhang, J., Huang, Y., Wang, X., Ribas, E. C., Wu, X., Liu, X., Liang, J., Chen, G., et al. (2025). Automated White Matter Fiber Tract Segmentation for the Brainstem. *NMR in Biomedicine*, 38(2):e5312.
- [Lyu et al., 2024] Lyu, W., Wu, Y., Huynh, K. M., Ahmad, S., and Yap, P.-T. (2024). A multimodal submillimeter MRI atlas of the human cerebellum. *Scientific Reports*, 14(1):5622.
- [Marfeo, 2010] Marfeo, A. (2010). Neuroanatomy through clinical cases. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 83(3):165.
- [Mercadante and Tadi, 2020] Mercadante, A. A. and Tadi, P. (2020). Neuroanatomy, gray matter.
- [Müller et al., 2022] Müller, D., Soto-Rey, I., and Kramer, F. (2022). Towards a guideline for evaluation metrics in medical image segmentation. *BMC Research Notes*, 15(1):210.
- [Nagahama et al., 2021] Nagahama, H., Wanibuchi, M., Hirano, T., Nakanishi, M., and Takashima, H. (2021). Visualization of cerebellar peduncles using diffusion tensor imaging. *Acta Neurochirurgica*, 163:619–624.

- [Nieuwenhuys et al., 2007] Nieuwenhuys, R., Voogd, J., and Van Huijzen, C. (2007). *The human central nervous system: a synopsis and atlas*. Springer Science & Business Media.
- [Palesi et al., 2017] Palesi, F., De Rinaldis, A., Castellazzi, G., Calamante, F., Muhlert, N., Chard, D., Tournier, J. D., Magenes, G., D’Angelo, E., and Gandini Wheeler-Kingshott, C. A. (2017). Contralateral cortico-ponto-cerebellar pathways reconstruction in humans in vivo: implications for reciprocal cerebro-cerebellar structural connectivity in motor and non-motor areas. *Scientific reports*, 7(1):12841.
- [Park et al., 2021] Park, S. Y., Yeo, S. S., Jang, S. H., and Cho, I. H. (2021). Anatomical location of the vestibulocerebellar tract in the healthy human brain: a diffusion tensor imaging study. *Brain Sciences*, 11(2):199.
- [Parkkinen et al., 2024] Parkkinen, S., Radua, J., Andrews, D. S., Murphy, D., Dell’Acqua, F., and Parlatini, V. (2024). Cerebellar network alterations in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 49(4):E233–E241.
- [Parlatini et al., 2023] Parlatini, V., Itahashi, T., Lee, Y., Liu, S., Nguyen, T. T., Aoki, Y. Y., Forkel, S. J., Catani, M., Rubia, K., Zhou, J. H., et al. (2023). White matter alterations in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review of 129 diffusion imaging studies with meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 28(10):4098–4123.
- [Phillips et al., 2015] Phillips, J. R., Hewedi, D. H., Eissa, A. M., and Moustafa, A. A. (2015). The cerebellum and psychiatric disorders. *Frontiers in public health*, 3:66.
- [Pruthi et al., 2021] Pruthi, N., Kadri, P. A., and Türe, U. (2021). Fiber microdissection technique for demonstrating the deep cerebellar nuclei and cerebellar peduncles. *Operative Neurosurgery*, 20(2):E118–E125.
- [Radwan et al., 2022] 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.
- [Rivière and Y, 2011] Rivière, D. Geffroy, I. D. N. S. and Y (2011). Cointepas: Anatomist: a python framework for interactive 3D visualization of neuroimaging data. *In Python in Neuroscience workshop*.
- [Rodríguez-Mena et al., 2017] Rodríguez-Mena, R., Piquer-Belloch, J., Llácer-Ortega, J. L., Riesgo-Suárez, P., and Rovira-Lillo, V. (2017). 3D anatomy of cerebellar peduncles based on fibre microdissection and a demonstration with tractography. *Neurocirugía (English Edition)*, 28(3):111–123.

- [Román et al., 2022] 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.
- [Romero et al., 2017] Romero, J. E., Coupé, P., Giraud, R., Ta, V.-T., Fonov, V., Park, M. T. M., Chakravarty, M. M., Voineskos, A. N., and Manjón, J. V. (2017). CERES: A new cerebellum lobule segmentation method. *NeuroImage*, 147:916–924.
- [Sarwar et al., 2019] Sarwar, T., Ramamohanarao, K., and Zalesky, A. (2019). Mapping connectomes with diffusion MRI: deterministic or probabilistic tractography?. *Magnetic resonance in medicine*, 81(2):1368–1384.
- [Schilling et al., 2019] Schilling, K. G., Nath, V., Hansen, C., Parvathaneni, P., Blaber, J., Gao, Y., Neher, P., Aydogan, D. B., Shi, Y., Ocampo-Pineda, M., et al. (2019). Limits to anatomical accuracy of diffusion tractography using modern approaches. *Neuroimage*, 185:1–11.
- [Schmahmann, 2019] Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellum and cognition. *Neuroscience letters*, 688:62–75.
- [Shin et al., 2017] Shin, M. A., Park, O. T., and Shin, J.-H. (2017). Anatomical correlates of neuropsychological deficits among patients with the cerebellar stroke. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 41(6):924–934.
- [Smith et al., 2013] Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., and Connelly, A. (2013). SIFT: Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms. *Neuroimage*, 67:298–312.
- [Stoodley et al., 2016] Stoodley, C. J., MacMore, J. P., Makris, N., Sherman, J. C., and Schmahmann, J. D. (2016). Location of lesion determines motor vs. cognitive consequences in patients with cerebellar stroke. *NeuroImage: Clinical*, 12:765–775.
- [Sun et al., 2020] Sun, L., Shao, W., Zhang, D., and Liu, M. (2020). Anatomical Attention Guided Deep Networks for ROI Segmentation of Brain MR Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 39(6):2000–2012.
- [Tacyildiz et al., 2021] Tacyildiz, A. E., Bilgin, B., Gungor, A., Ucer, M., Karadag, A., and Tanriover, N. (2021). Dentate nucleus: connectivity-based anatomic parcellation based on superior cerebellar peduncle projections. *World Neurosurgery*, 152:e408–e428.
- [Tang et al., 2018] Tang, Y., Sun, W., Toga, A. W., Ringman, J. M., and Shi, Y. (2018). A probabilistic atlas of human brainstem pathways based on connectome imaging data. *Neuroimage*, 169:227–239.

- [Thau et al., 2022] Thau, L., Reddy, V., and Singh, P. (2022). Anatomy, central nervous system.
- [Thiebaut de Schotten et al., 2015] Thiebaut de Schotten, M., Dell’Acqua, F., Ratiu, P., Leslie, A., Howells, H., Cabanis, E., Iba-Zizen, M., Plaisant, O., Simmons, A., Dronkers, N., et al. (2015). From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to HM: revisiting disconnection syndromes. *Cerebral Cortex*, 25(12):4812–4827.
- [Tournier et al., 2007] Tournier, J.-D., Calamante, F., and Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage*, 35(4):1459–1472.
- [Tournier et al., 2012] 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 et al., 2011] Tournier, J.-D., Mori, S., and Leemans, A. (2011). Diffusion tensor imaging and beyond. *Magnetic resonance in medicine*, 65(6):1532.
- [Trimpl et al., 2022] Trimpl, M. J., Primakov, S., Lambin, P., Stride, E. P., Vallis, K. A., and Gooding, M. J. (2022). Beyond automatic medical image segmentation—the spectrum between fully manual and fully automatic delineation. *Physics in Medicine & Biology*, 67(12):12TR01.
- [Van Baarsen et al., 2016] Van Baarsen, K., Kleinnijenhuis, M., Jbabdi, S., Sotiropoulos, S. N., Grotenhuis, J., and van Walsum, A. v. C. (2016). A probabilistic atlas of the cerebellar white matter. *Neuroimage*, 124:724–732.
- [Vázquez et al., 2019] 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. pages 178–181.
- [Voogd, 2003] Voogd, J. (2003). The human cerebellum. *Journal of chemical neuroanatomy*, 26(4):243–252.
- [Wasserthal et al., 2018] Wasserthal, J., Neher, P., and Maier-Hein, K. H. (2018). TractSeg-Fast and accurate white matter tract segmentation. *NeuroImage*, 183:239–253.
- [Weier et al., 2014] Weier, K., Fonov, V., Lavoie, K., Doyon, J., and Collins, D. L. (2014). Rapid Automatic Segmentation of the human Cerebellum And its Lobules (RASCAL)—implementation and application of the patch-based label-fusion technique with a template library to segment the human cerebellum. *Human brain mapping*, 35(10):5026–5039.

- [Yeh et al., 2018] Yeh, F.-C., Panesar, S., Fernandes, D., Meola, A., Yoshino, M., Fernandez-Miranda, J. C., Vettel, J. M., and Verstynen, T. (2018). Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *Neuroimage*, 178:57–68.
- [Yeh et al., 2010] Yeh, F.-C., Wedeen, V. J., and Tseng, W.-Y. I. (2010). Generalized  $q$ -sampling imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 29(9):1626–1635.
- [Yeh, 2021] Yeh, F.-C. F. (2021). DSI Studio Software.
- [Yeo et al., 2022] Yeo, S. S., Park, S. Y., and Cho, I. H. (2022). Injury of the vestibulocerebellar tract in a patient with intracerebral hemorrhage: A case report. *Neuroscience Letters*, 783:136723.
- [Zhang et al., 2023] Zhang, P., Duan, L., Ou, Y., Ling, Q., Cao, L., Qian, H., Zhang, J., Wang, J., and Yuan, X. (2023). The cerebellum and cognitive neural networks. *Frontiers in human neuroscience*, 17:1197459.
- [Zhu et al., 2023] Zhu, X., Yan, H., Zhan, Y., Feng, F., Wei, C., Yao, Y.-G., and Liu, C. (2023). An anatomical and connectivity atlas of the marmoset cerebellum. *Cell Reports*, 42(5).

## Glosario

---

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

- NPA** Núcleos pontinos anteriores (Anterior pontine core.)
- OPC** Occito-ponto-cerebelar (Occito-ponto-cerebellar.)
- pAVH** alucinaciones verbales auditivas crónicas (chronic and treatment resistant AVH.)
- PCI** Pedúnculo Cerebeloso Inferior (Inferior cerebellar peduncle.)
- PCM** Pedúnculo Cerebeloso Medio (Middle cerebellar peduncle.)
- PCS** Pedúnculo Cerebeloso Superior (Superior cerebellar peduncle.)
- PPC** Parieto-ponto-cerebelar (Parietal-ponto-cerebellar.)
- QSDR** Reconstrucción difeomórfico del espacio  $q$  (q-space diffeomorphic reconstruction.)
- RASCAL** Segmentación automática rápida del cerebelo humano y sus lóbulos (Rapid automatic segmentation of the human cerebellum and its lobules.)
- SIFT** filtrado informado de tractogramas por deconvolución (Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms.)
- SNC** Sistema Nervioso Central (central nervous system.)
- SUIT** Plantilla infratentorial espacialmente insesgada con respecto a la normalización afín a la plantilla ICBM152 (Spatially unbiased infra-tentorial template in respect to the affine normalization to the ICBM152 template.)
- TDAH** Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad (Attention Deficit and Hiperactivity Disorder.)
- TEA** Trastorno del Espectro Autista (autism spectrum disorder.)
- TPC** Temporo-ponto-cerebelar (temporal-ponto-cerebellar.)
- VCT** Tracto vestíbulo cerebeloso (Vestibulocerebellar tract.)