



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
FACULTAD DE INGENIERÍA - DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA
INGENIERÍA CON MENCIÓN EN INGENIERÍA ELÉCTRICA

Estudio de fibras de la materia blanca superficial en datos del Proyecto Conectoma Humano

Profesora guía: Dra. Pamela Beatriz Guevara Álvez
Departamento de Ingeniería Eléctrica
Facultad de Ingeniería
Universidad de Concepción

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

CLAUDIO ESTEBAN ROMÁN GODOY
CONCEPCIÓN-CHILE

2021

© 2021, Claudio Esteban Román Godoy

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



Resumen

El estudio del conectoma humano busca definir las principales estructuras y conexiones cerebrales, junto con su función. Este, en el futuro generará un impacto en la neurociencia y el campo clínico. Con la resonancia magnética de difusión es posible explorar la estructura de la materia blanca, dada por organización de las fibras que la componen. Los fascículos largos de asociación han sido estudiados en profundidad. Sin embargo, existen pocos estudios acerca de los fascículos cortos de asociación de la materia blanca superficial, debido a su menor tamaño, estructura desconocida y mayor variabilidad entre sujetos. Su estudio es de gran importancia para entender la funcionalidad del cerebro humano y estudiar patologías asociadas a una conectividad anormal de estas fibras.

Para abordar el estudio de las fibras de la materia blanca superficial se trabajó con imágenes de resonancia magnética de difusión provenientes del Human Connectome Project (HCP), una base de datos grande y de muy buena calidad. Se aplicaron algoritmos para reconstruir las trayectorias principales de las fibras cerebrales y se evaluaron sus parámetros para lograr una reconstrucción de buena calidad en las zonas superficiales de la corteza. Una vez aplicado el algoritmo de tractografía adecuado sobre los modelos de difusión, se adaptó y aplicó un método automático, basado en clustering jerárquico inter-sujeto, sobre el cerebro completo. De esta forma, se logró identificar aquellos fascículos superficiales de la materia blanca de mayor reproducibilidad, dando como resultado un nuevo atlas.

El atlas obtenido está compuesto por 501 fascículos de fibras de asociación cortas superficiales en todo el cerebro. Los fascículos que conforman el atlas fueron etiquetados y jerarquizados de acuerdo a las regiones que conectan y lóbulo al que pertenecen. Este fue validado segmentando automáticamente datos de tractografía determinística y probabilística provenientes de diferentes bases de datos, donde se obtuvo una reproducibilidad muy alta, en especial para el caso de tractografía probabilística en datos del HCP. El uso de tractografía probabilística calculada a partir de imágenes de difusión de alta calidad registradas no linealmente, en conjunto con la aplicación de técnicas como clustering inter-sujeto, permitió la construcción de un atlas robusto de fibras superficiales, compuesto por fascículos bien definidos a lo largo de toda la superficie del cerebro. Comparado con trabajos previos, contiene un mayor número de fascículos y mayor cobertura del cerebro, donde algunos fascículos funcionales han sido descritos en la literatura, y una cantidad importante de fascículos no está presente en atlas previos.

“Lo recuerdo claramente, estaba parado en la orilla del sanitario colgando un reloj, la porcelana estaba húmeda, me deslicé, golpeó mi cabeza contra el lavamanos y al despertar tuve una revelación, una visión, una pintura, una imagen en la cabeza, ¡Una imagen de esto! Esto es lo que hace posible viajar por el tiempo: El condensador de flujos”.

Dr. Emmett Lathrop Brown

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis fue apoyada por:

- Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID), beca CONICYT-PCHA/Doctorado Nacional/2016-21160991
- Proyecto ANID FONDECYT 1190701
- ANID PIA/Anillo de Investigación en Ciencia y Tecnología ACT172121
- Proyecto ANID-Basal FB0008 (AC3E)
- Proyecto ANID-Basal FB0001 (CeBiB)



Índice General

Resumen	I
AGRADECIMIENTOS	III
Índice de Figuras	VII
Índice de Tablas	XII
1. Introducción	1
1.1. Introducción general	1
1.2. Estado del arte	2
1.2.1. Resonancia magnética de difusión	2
1.2.2. Importancia clínica	3
1.2.3. Estudio de fascículos de fibras de la materia blanca	4
1.3. Hipótesis	9
1.4. Objetivos	9
1.4.1. Objetivo general	9
1.4.2. Objetivos específicos	9
1.5. Alcances y limitaciones	10
2. Fundamentos Teóricos	11
2.1. Anatomía del cerebro	11
2.1.1. Estructura de la WM	11
2.2. Estudio de la WM mediante dMRI	12
2.2.1. Métodos basados en modelos	13
2.2.2. Métodos sin modelo	15
2.2.2.1. Imágenes de alta resolución angular	15
2.2.2.2. Diffusion spectrum imaging (DSI)	16
2.2.2.3. q-ball imaging (QBI)	16
2.2.2.4. Generalized q-sampling imaging (GQI)	17
2.2.2.5. Deconvolución esférica restringida (CSD)	17
2.2.3. Tractografía de la WM	17
2.3. Métodos de modelación para comparación de fascículos de fibras	20

2.4. Clustering de fibras cerebrales	23
3. Materiales y Métodos	27
3.1. Materiales	27
3.1.1. Datos ARCHI	27
3.1.2. Datos Human Connectome Project	27
3.2. Métodos	28
3.2.1. Método de identificación de fascículos cortos y cálculo de atlas preliminar	29
3.2.1.1. Clustering de fibras cerebrales	30
3.2.1.2. Etiquetación automática	31
3.2.1.3. Segmentación de fibras guiada por atlas preliminar	32
3.2.2. Análisis de métodos de tractografía	32
3.2.2.1. Cálculo de tractografía probabilística	34
3.2.3. Identificación de fascículos cortos basada en clustering jerárquico sobre datos del HCP	36
3.2.3.1. Preprocesamiento de fibras cerebrales	38
3.2.3.2. Clustering de fibras cerebrales	41
3.2.3.3. Etiquetación automática	41
3.2.3.4. Creación de fascículos a partir de clústeres finales	42
3.2.3.5. Jerarquía y atlas final	43
3.2.3.6. Segmentación de fibras guiada por atlas final	45
3.2.4. Cobertura de Atlas y comparación con otros atlas	45
4. Resultados	46
4.1. Atlas preliminar	46
4.2. Análisis software de tractografía	47
4.3. Atlas Final de fascículos de la SWM	48
4.3.1. Evaluación de reproducibilidad	51
4.3.2. Cobertura de Atlas y comparación con otros atlas	52
5. Discusión	64
5.1. Sumario	64
5.2. Discusión y Conclusiones	64
5.3. Trabajo Futuro	66
5.4. Publicaciones	67
5.4.1. Journal WOS	67

	VI
5.4.2. Conferencias Internacionales	68
A. Anexo	79



Índice de Figuras

2.1. Tipos de fibras presentes en la materia blanca, señalándose en amarillo las fibras de asociación cortas [1].	12
2.2. Configuración de elipsoides formados por vectores propios en DTI y su relación con la Anisotropía Fraccional [2].	14
2.3. Diagramas que ilustran como neuropatologías afectan resultados en DTI. (a) Axones normalmente mielinizados. (b,c) Axones y mielina dañados. (d,e) Axones y mielina dañados con pérdida axonal [3].	14
2.4. Esquemas de muestreo en q-space. Muestreo cartesiano dedicado a imágenes de espectro de difusión (DSI), muestreo esférico de tipo Single-shell dedicado a imágenes HARDI, Multiple Shell y muestreo radial dedicado a imágenes de propagador de difusión [4].	16
2.5. Deconvolución esférica para mejorar resolución angular de reconstrucción ODF [4].	18
2.6. Algoritmo de tractografía. (A) Trayectorias reconstruidas a partir de 5 semillas. (B) Tractografía determinística de cerebro completo a partir de DTI. (C) Configuraciones complejas de fibras y su reconstrucción a partir de fODF utilizando deconvolución esférica [5].	19
2.7. Mapas de superposición que muestran el acuerdo espacial entre tres métodos de segmentación aplicado al fascículo arqueado (AF), fascículo longitudinal medio (MdLF) y fascículo uncinado (UF) [6].	20
2.8. (a) Trayectoria de cinco clústeres: splenium (amarillo), corticoespinal (rojo), corticobulbar (verde), pedúnculo cerebral medio (azul) y genu (magenta). (b) Modelo de representación de fascículos usando trayectoria media y superficies correspondientes a la variación espacial de los clústeres [7].	21
2.9. Mapa de probabilidades de cuatro tractos de fibras (a-d) y el fascículo calculado a partir de la media entre los cuatro tractos, basado en Procesos Gaussianos [8].	22

2.10. Ejemplo de producto interno entre diferentes pares de fibras y producto interno normalizado utilizado como medida de similitud para clustering jerárquico. El producto interno cuantifica la superposición entre fibras, un valor (normalizado) cercano a 1 muestra fibras muy similares en relación al volumen de superposición. [8].	22
2.11. FFClust. Clustering sobre distribución de puntos dividido en cuatro etapas. 1. Clustering kmeans para formar clústeres de puntos paralelos. 2. Generación de clústeres de fibras preliminares. 3. Reasignación de clústeres pequeños preliminares. 4. Fusión de clústeres candidatos [9].	25
2.12. Diagrama de método de clustering jerárquico inter-sujeto usado para calcular fascículos de fibras superficiales.	26
3.1. Diagrama general del proceso de identificación de fascículos cortos superficiales, desde los datos de entrada del clustering (centroides de un grupo de sujetos), hasta la etiquetación de los fascículos utilizando información anatómica. [Elaboración Propia].	30
3.2. Factor de penalización (dlf) que permite discriminar fibras que tengan grandes diferencias en longitud. Adaptado de [10].	33
3.3. Mapeo de coordenadas de fibras para la construcción de imágenes de densidad de los fascículos (ejemplo en dos dimensiones). A: Tres fibras compuestas por 21 puntos, mapeadas en los píxeles de una imagen. B: Imagen de densidad, donde cada número indica la cantidad de fibras que pasa por ese píxel. C: Imagen binarizada con umbral 1 para el cálculo de volumen. [Elaboración Propia].	37
3.4. Diagrama general del proceso de identificación de fascículos cortos superficiales a partir de 100 sujetos de la base de datos HCP. Este abarca desde los cálculos de tractografía, hasta los fascículos etiquetados que componen el atlas de fibras. [Elaboración Propia].	37
3.5. Fibra procesada con filtro media móvil en tres dimensiones de largo 3 (rojo), aplicado a una fibra de 21 puntos equidistantes (azul). [Elaboración Propia].	39
3.6. Clúster de fibras similares calculadas con FFClust [9] sobre un sujeto (azul) y el centroide que lo representa (rojo). [Elaboración Propia].	39

3.7. A: Imagen estructural etiquetada con 34 ROIs. B: Fibras que pasan por la región postcentral. C: Fibras que pasan por la región parsopercularis. D: Fibras que pasan por la ínsula. [Elaboración Propia].	40
3.8. Clúster de fibras que conecta principalmente las regiones SP (morado) y SM (verde), con un subgrupo de fibras que conectan las regiones PoC (amarillo) y IP (rojo). [Elaboración Propia].	42
3.9. Estructura general de la jerarquía de fascículos pertenecientes al atlas. A: Niveles de jerarquía. B: Ejemplo de ramificación para el caso de algunos fascículos del hemisferio izquierdo. [Elaboración Propia].	44
4.1. Atlas preliminar de la materia blanca superficial, compuesto por 44 fascículos en el hemisferio izquierdo y 49 en el hemisferio derecho.	46
4.2. Segmentación de fascículos de la SWM que conectan las regiones pre y postcentral usando DSI Studio.	48
4.3. Segmentación de fascículos de la SWM que conectan las regiones pre y postcentral usando MRtrix.	49
4.4. Segmentación del fascículo longitudinal inferior izquierdo usando DSI Studio.	50
4.5. Segmentación del fascículo longitudinal inferior izquierdo usando MRtrix.	51
4.6. Superposición de volumen respecto al conjunto de fibras más grande para el fascículo PreC_Ins_01, para DSI Studio (primera fila) y MRtrix (segunda fila). El color azul corresponde al fascículo del conjunto de fibras más grande, el color rojo corresponde a los fascículos provenientes de conjuntos de datos con menos fibras sin superposición de volumen y color morado indica superposición entre los dos fascículos comparados (rojo+azul).	52
4.7. Atlas de fibras de la materia blanca superficial, fascículos que conectan partes de una misma región. A: Vista superior. B: Vista frontal. L: Vista externa e interna del hemisferio izquierdo. R: Vista externa e interna del hemisferio derecho.	53
4.8. Atlas de fibras de la materia blanca superficial, fascículos que conectan diferentes regiones. A: Vista superior. B: Vista frontal. L: Vista externa e interna del hemisferio izquierdo. R: Vista externa e interna del hemisferio derecho.	54

4.9. Imágenes de volumen para diferentes atlas en vistas coronal, axial y sagital. A: AtlasC. B: Atlas1 [11]. C: Atlas2 [12]. D: Atlas3 [13]. [Elaboración Propia].	55
4.10. A: Fascículos del atlas final obtenido que presentan una intersección menor al 50 % con los fascículos de los Atlas1 [11] (A), Atlas2 [12] (B) y Atlas3 [13] (C). [Elaboración Propia].	56
4.11. Fascículos que conectan las regiones postcentral y precentral de cuatro atlas de fibras. AtlasC (primera fila), Atlas1[11] (segunda fila), Atlas2[12] (tercera fila) y Atlas3[13] (cuarta fila). [Elaboración Propia].	60
4.12. Fascículos PoC-PrC (hemisferio derecho) no presentes en atlas previos. A: Fascículos en Atlas1. B: Fascículo <i>rh_PoC-PrC_-0</i> del AtlasC no presente en Atlas1. C: Fascículos PoC-PrC del Atlas1 más el fascículo <i>rh_PoC-PrC_-0</i> . D: Fascículos en Atlas2. E: Fascículo <i>rh_PoC-PrC_0</i> del AtlasC no presente en Atlas2. F: Fascículos PoC-PrC del Atlas2 más el fascículo <i>rh_PoC-PrC_0</i> . [Elaboración Propia].	61
4.13. Fascículos PoC-PrC del Atlas3[13] junto con el fascículo PoC-PrC del AtlasC más cercano para ambos hemisferios. [Elaboración Propia].	61
4.14. Fascículos PoC-PrC del hemisferio izquierdo del AtlasC y los atlas previos (primera fila). Intersección entre fascículos PoC-PrC del AtlasC y los atlas previos (segunda fila). [Elaboración Propia].	62
4.15. Fascículos PoC-PrC del hemisferio derecho del AtlasC y los atlas previos (primera fila). Intersección entre fascículos PoC-PrC del AtlasC y los atlas previos (segunda fila). [Elaboración Propia].	63
4.16. Fascículos PoC-PrC del AtlasC segmentados en un sujeto de la base de datos HCP. [Elaboración Propia].	63
A.1. Fascículos del AtlasC agrupados según la conexión a la que pertenecen.	79
A.2. Fascículos del AtlasC (continuación).	80
A.3. Fascículos del AtlasC (continuación).	81
A.4. Fascículos del AtlasC (continuación).	82

A.5. Fascículos del AtlasC (continuación).	83
A.6. Fascículos del AtlasC (continuación).	84
A.7. Fascículos del AtlasC (continuación).	85
A.8. Fascículos del AtlasC (continuación).	86
A.9. Fascículos del AtlasC (continuación).	87
A.10.Fascículos del AtlasC (continuación).	88
A.11.Fascículos del AtlasC (continuación).	89
A.12.Fascículos del AtlasC (continuación).	90
A.13.Fascículos del AtlasC (continuación).	91
A.14.Fascículos del AtlasC (continuación).	92
A.15.Fascículos del AtlasC (continuación).	93
A.16.Fascículos del AtlasC (continuación).	94
A.17.Fascículos del AtlasC (continuación).	95
A.18.Fascículos del AtlasC (continuación).	96



Índice de Tablas

3.1. Comparación de imágenes de difusión provenientes de ARCHI [14] y HCP [15].	28
3.2. Abreviaciones de cada región de la parcelación cortical, de acuerdo al atlas de Desikan-Killiany [16]. Ambos hemisferios contienen las mismas regiones.	33
4.1. Porcentaje de superposición de volumen entre el conjunto de fibras de mayor tamaño (1.5 millones) y los otros conjuntos de fibras, para el caso de DSI Studio.	57
4.2. Porcentaje de superposición de volumen entre el conjunto de fibras de mayor tamaño (3 millones) y los otros conjuntos de fibras, para el caso de MRtrix.	58
4.3. Número total de fascículos del atlas final de fibras de la materia blanca superficial para cada hemisferio. Número total de fascículos que conectan partes de una misma ROI (intra) y fascículos que conectan diferentes ROIs (inter).	58
4.4. Volumen total del atlas calculado (AtlasC) y atlas previos de la SWM.	59
A.1. Resultados de la segmentación de fascículos del AtlasC en datos ARCHI. Fascículos del atlas y porcentaje de sujetos segmentados.	97
A.2. Resultados de la segmentación de fascículos del AtlasC en datos HCP. Fascículos del atlas y porcentaje de sujetos segmentados.	103
A.3. Fascículos del AtlasC no presentes en el Atlas1 [11].	109
A.4. Fascículos del AtlasC no presentes en el Atlas2 [12].	111
A.5. Fascículos del AtlasC no presentes en el Atlas3 [13].	113

Siglas

Mayúsculas

ACT : Tractografía Anatómica Restringida, Anatomically-Constrained Tractography.

CSD : Deconvolución Esférica Restringida, Constrained Spherical Deconvolution.

DSI : Imágenes de Espectro de Difusión, Diffusion Spectrum Imaging.

DTI : Imágenes de Tensor de Difusión, Diffusion Tensor Imaging.

DWM : Materia Blanca Profunda, Deep White Matter.

FA : Anisotropía Fraccional, Fractional Anisotropy.

GM : Materia Gris, Grey Matter.

GQI : Imágenes de muestreo en q generalizada, Generalized q-sampling imaging.

HARDI : Imágenes de Difusión de Alta Resolución Angular, High Angular Resolution Diffusion Imaging.

HCP : Proyecto Conectoma Humano, Human Connectome Project.

MRI : Imágenes de Resonancia Magnética, Magnetic Resonance Imaging.

ODF : Función de Distribución de Orientación, Orientation Distribution Function.

QA : Anisotropía Cuantitativa, Quantitative Anisotropy.

QBI : Imágenes q-ball, q-ball Imaging.

ROI : Región de Interés, Region of Interest.

SDF : Función de Distribución de Spin, Spin Distribution Function.

SIFT : Filtrado de Tractogramas Informado por Deconvolución Esférica, Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms.

SWM : Materia Blanca Superficial, Superficial White Matter.

WM : Materia Blanca, White Matter.

Minúsculas

dMRI : Imágenes de Resonancia Magnética de Difusión, Diffusion Magnetic Resonance Imaging.

dODF : Función de Distribución de Orientación de la Difusión, Diffusion Orientation Distribution Function.

fMRI : Imágenes de Resonancia Magnética Funcional, Functional Magnetic Resonance Imaging.

fODF : Función de Distribución de Orientación de la Fibra, Fiber Orientation Distribution Function.



1. Introducción

1.1. Introducción general

Dentro de nuestro sistema nervioso tenemos el cerebro, el cual es el órgano más complejo e importante de este sistema ya que afecta a casi la totalidad de las funciones corporales. Debido a que su conectividad es extremadamente compleja y variable entre sujetos, existen muchos aspectos que se desconocen, como una descripción detallada de su estructura, conectividad y funciones. Para satisfacer esta necesidad la comunidad científica busca crear un conectoma o modelo de la conectividad cerebral [17, 18]. Para ello es necesario determinar la estructura de la materia blanca (WM), la cual está compuesta mayoritariamente por fibras cerebrales. Las fibras cerebrales corresponden a axones neuronales que conectan distintas zonas de la materia gris (GM), donde cada una de estas conexiones está asociada a funciones específicas. Estas fibras pueden ser agrupadas en fascículos, los cuales se componen de fibras similares en cuanto a forma y posición.

La WM se puede estudiar de diversas formas, como por ejemplo, con métodos manuales que analizan tejidos postmortem, extrayendo mediante disecciones fascículos largos y compactos. Otras tecnologías como la microscopía electrónica permiten visualizar células y componentes celulares como neuronas y axones [19]. Los fascículos de fibras se pueden clasificar en fascículos de asociación, comisurales y de proyección dependiendo de las regiones que conectan. Los fascículos comisurales conectan áreas de la GM entre ambos hemisferios, los fascículos de proyección conectan la corteza cerebral con otras estructuras, como los centros subcorticales, y los fascículos de asociación conectan áreas de la GM cortical de un mismo hemisferio. Los métodos manuales como disecciones solo sirven para extracción de fascículos altamente compactos y de tamaño considerable como las fibras de la materia blanca profunda (DWM) o fibras de asociación largas. Las fibras cortas de asociación o fibras de la materia blanca superficial (SWM) son fibras igualmente importantes, pero de menor tamaño y mayor variabilidad entre sujetos, lo que hace que su estudio sea muy difícil de desarrollar con métodos manuales. El presente estudio se centra en este tipo de fibras con el fin de lograr una mejor descripción de ellas.

A mediados de 1980 surgió una modalidad de Imágenes de Resonancia Magnética (MRI) denominada Resonancia Magnética de Difusión (dMRI) [20], técnica que permite obtener imá-

genes de la estructura del tejido cerebral y su conectividad [21] en base a la difusión de las moléculas de agua en el tejido, permitiendo hacer reconstrucciones de fibras por medio de la tractografía. Los avances en dMRI han permitido el desarrollo de nuevas adquisiciones y modelos de difusión de alta calidad, lo que permite resultados más precisos respecto a los primeros modelos de difusión.

Al estimar y reconstruir la trayectoria de las fibras por medio de un algoritmo de tractografía es posible utilizar métodos de segmentación para establecer cómo se agrupan estas fibras en fascículos y determinar la conectividad. Estos métodos de segmentación a partir de dMRI han demostrado que es posible la obtención de fascículos, realizando reconstrucciones de buena calidad de la forma y trayectoria de estos [22]. Por otra parte, se tiene que hay mucho por investigar en relación a la materia blanca superficial, ya que existen pocos trabajos que se han dedicado al estudio de las fibras cortas superficiales. Algunos trabajos han desarrollado métodos para obtener atlas de fascículos de fibras superficiales para analizar la estructura de este tipo de fibras. Sin embargo, estos están lejos de abarcar la totalidad de las fibras cortas superficiales y de proveer una descripción detallada y validación de cada uno de ellos. Por este motivo, en este trabajo de tesis, por medio de métodos basados en clustering inter-sujeto aplicados a una base de datos de gran calidad, se busca calcular un atlas compuesto por una cantidad mayor de fascículos bien definidos y que logren una cobertura mayor de la superficie cerebral, que el estado del arte. Esto será un gran aporte, ya que nuevos fascículos podrán ser considerados en estudios clínicos y se podrá conocer más detalle de cómo el cerebro se conecta.

1.2. Estado del arte

1.2.1. Resonancia magnética de difusión

La resonancia magnética de difusión (dMRI) es de las técnicas más utilizadas para el estudio de la estructura de la materia blanca del cerebro humano. Esta es una técnica *in vivo* que se realiza a través de la medición de la difusión restringida de las moléculas de agua [23]. A partir de dMRI se puede calcular un modelo local de difusión que representa las principales direcciones de difusión o la orientación local de las fibras en cada vóxel. Los algoritmos de tractografía determinista permiten la reconstrucción de la trayectoria más probable de las fibras por medio del modelo local de difusión [24]. El modelo local más utilizado corresponde al tensor de difusión (DTI), sobre todo clínicamente. Esta técnica ha permitido el estudio de fascículos largos y

su relación con varias enfermedades neurológicas, pero el DTI presenta algunas limitaciones respecto a la representación de fibras que contienen diferentes direcciones en un mismo vóxel. En los últimos diez años se han desarrollado nuevas técnicas de dMRI con una alta resolución angular (HARDI) usadas especialmente para propósitos de investigación. Estas imágenes se caracterizan por tener una mejor calidad, que junto con el uso de un modelo local de difusión de mayor orden [25, 26], permiten la identificación de cruces de fibras en un vóxel y por lo tanto, mejoran resultados de tractografía. Con la aplicación de algoritmos adecuados se puede obtener una tractografía a partir de HARDI que tenga una buena representación de los fascículos de fibras de la materia blanca, incluidas las fibras de asociación cortas las cuales han sido poco estudiadas. Las fibras obtenidas luego de una tractografía no representan las fibras neuronales reales, sino una estimación de las principales vías de las fibras de la materia blanca.

Por medio de la dMRI es posible extraer información acerca de la integridad de la WM mediante el cálculo de la anisotropía fraccional (FA). Este índice, junto con otros índices relacionados a la difusión, como difusividad media o difusividad radial, permiten la detección de anomalías en la estructura de la WM, pudiendo inferir información sobre la conectividad en casos de enfermedades neurológicas o desordenes psiquiátricos. Con estos índices, los fascículos conocidos de la WM pueden ser segmentados en sujetos para realizar análisis cuantitativos en la WM [27]. Sarrazin et al. encontraron diferencias en el cuerpo caloso, el cíngulo y el fascículo arqueado en pacientes con trastorno bipolar [28], otros estudios han descrito cambios en el cíngulo en relación a la esquizofrenia [29] o las radiaciones talámicas en relación a la enfermedad de Alzheimer [30].

1.2.2. Importancia clínica

Los fascículos largos de asociación y de proyección han sido profundamente estudiados debido a su gran tamaño e invariabilidad entre sujetos. Esto ha permitido una gran cantidad de estudios dedicados a describir, segmentar y analizar estos fascículos. Existen trabajos que utilizan información de la estructura de la materia blanca para estudiar distintas enfermedades. En el trabajo de A. Bénézit [31] se estudia la disgenesia aislada del cuerpo caloso, esto corresponde a una malformación congénita producida durante el desarrollo temprano del cerebro. Para el estudio se usaron datos de siete niños con edades entre 9 y 13 años y siete niños control. Se estudiaron fascículos conocidos como el cuerpo caloso, fascículo longitudinal y cíngulo. Como resultado se encontró que, a pesar de los efectos propios de la disgenesia del cuerpo caloso, como la falta de fibras en dicha zona, los principales fascículos de la materia blanca contaron

con una integridad relativamente normal, esto medido con índices como anisotropía fraccional y difusividad media. En el trabajo de O. Odish [32] se estudia el conectoma en diferentes etapas de la enfermedad de Huntington, demostrando cambios longitudinales divergentes en el conectoma en sujetos con esta enfermedad en comparación a individuos sanos. Estos estudios proporcionan información que relaciona la parte estructural con funciones clínicas y cognitivas. En el trabajo de T. Wise [33] se realizó un estudio de la desconectividad estructural en casos de depresión mayor y trastorno bipolar. Se mostró que ambas condiciones cuentan con una disminución significativa de la anisotropía fraccional en el genu del cuerpo caloso. Al comparar ambas condiciones se encontró una mayor disminución de la anisotropía fraccional (FA) en el cíngulo posterior izquierdo en el caso del trastorno bipolar, donde la FA corresponde a un indicador de la integridad de la materia blanca. Este tipo de estudio apunta a una mejor comprensión de las anomalías cerebrales para así poder desarrollar tratamientos más efectivos.

Por otro lado, existen pocos estudios en relación a los fascículos cortos de asociación de la materia blanca superficial. Existe una mayor dificultad en el estudio de estos fascículos debido a la presencia de fibras de menor tamaño y de mayor variabilidad entre sujetos [34]. El estudio de las fibras superficiales permitirá tener conocimiento de conexiones específicas que puedan ayudar a entender funciones y características que puedan ser alteradas en patologías neurológicas o desordenes psiquiátricos [18]. Existen trabajos que estudian patologías midiendo integridad en las zonas superficiales de la materia blanca pero no usan fascículos en específico, trabajos que miden por ejemplo FA para trastorno del espectro autista [35], Esquizofrenia [36] o deterioro cognitivo relacionado al envejecimiento [37]. Otra aplicación es la planificación preoperatoria cerebral, donde la segmentación de fascículos de fibras puede permitir delimitar de forma más segura las zonas de intervención. El trabajo de Sunaert realiza una planificación preoperatoria utilizando MRI funcional en conjunto con DTI [38].

1.2.3. Estudio de fascículos de fibras de la materia blanca

En el estudio de la SWM para identificar fascículos de interés existen principalmente dos enfoques. El primero consiste en posicionamiento de regiones de interés (ROI) ya sea de forma automática o manual. El segundo enfoque consiste en el uso de clustering de fibras usando una medida de distancia entre fibras. Dentro del primer enfoque destaca el trabajo de Zhang et al. [39] quienes utilizaron una deformación no lineal del cerebro y un atlas de ROI de la WM para extraer fibras que conectan dos circunvoluciones. Este trabajo fue el primero de este tipo, realizado a partir de una base de datos DTI, pero no se efectuó un análisis muy profundo de los

fascículos resultantes. Posteriormente en otros estudios [40] se aplicó este método con una base de datos HARDI de 30 sujetos [14], estudiando la variabilidad de los fascículos obtenidos.

Otros trabajos aplican posicionamiento manual de ROIs a través de un experto. Catani et al. [41] usan este enfoque para realizar un estudio detallado de las conexiones frontoparietales usando datos HARDI. Rojkova et al. [42] aplicaron el mismo método para segmentar los fascículos descritos en ese estudio, utilizando 47 sujetos. Se usó una representación probabilística de los fascículos para estudiar diferencias en la WM en relación a la edad y educación. Magro et al. [43] estudiaron las fibras cortas del área central a través de seis ROIs, realizando una subdivisión de las circunvoluciones precentral y postcentral. Luego las fibras que conectaran cada par de regiones fueron extraídas de una tractografía de cerebro completo, para 20 sujetos. Más recientemente, los autores usaron una estrategia similar para estudiar las conexiones dentro de la corteza motor primaria [44]. Como técnica de validación se tiene el trabajo de Vergani [45], el cual estudió conexiones del área motora suplementaria usando disecciones postmortem y dMRI. Extraer fascículos cortos usando una delineación manual de ROIs puede tener resultados muy precisos, sin embargo, esto requiere de un experto y tiene la desventaja de ser un proceso que consume mucho tiempo. Por esta razón esta técnica se restringe en la cantidad de sujetos y regiones a utilizar. Por otro lado, parcelaciones automáticas de la corteza permiten el estudio de conexiones del cerebro completo por medio de extracción de fibras que conectan ciertas regiones. En este caso la desventaja de usar regiones más grandes produce la extracción de grupos de fibras no homogéneas y con una alta variabilidad entre sujetos. Por otro lado, las regiones etiquetadas de forma automática pueden presentar errores.

El segundo enfoque para estudio de fibras de la SWM consiste en el uso de clustering de fibras usando una medida de distancia entre fibras. Esta estrategia ha sido usada ampliamente para estudios de fascículos conocidos de la materia blanca. El trabajo de O'Donnell y Westin [46] fue de los primeros en utilizar clustering sobre una tractografía de cerebro completo. El método consistió en aplicar clustering espectral sobre una matriz de afinidad basada en la distancia media de los puntos más cercanos entre fibras. En el trabajo de Wassermann [8] se propone un enfoque híbrido, mezclando clustering con información anatómica, para extraer fascículos conocidos de la materia blanca. Las fibras de la WM son modeladas con procesos Gaussianos y son agrupadas usando como medida de distancia un producto interno entre fibras. Una vez generado el dendrograma y combinado con información a priori dado por un atlas anatómico, se produce una extracción de los fascículos más probables. Visser et al. [47] proponen un clustering jerárquico aplicado a un subconjunto de datos para lograr una buena escalabilidad. En el trabajo de Guevara [48] se aplicó clustering intrasujeto seguido de un clustering intersujeto sobre 12

sujetos de una base de datos HARDI. Los clústeres presentes en al menos la mitad de los sujetos fueron seleccionados y sometidos a un etiquetado manual, generando un atlas multisujeto de fibras de la materia blanca profunda. En el trabajo de Garifallidis se propone un método llamado QuickBundles, el cual utiliza clustering inspirado en kmeans para representar clústeres de fibras mediante un centroide [49]. Este trabajo tiene por objetivo reducir de forma rápida grandes cantidades de datos entregados por dMRI e interpretarlos clínicamente en un tiempo menor. En QuickBundles se utiliza como medida de distancia entre fibras el promedio de la distancia Euclidiana entre puntos correspondientes de dos fibras.

Los trabajos mencionados anteriormente fueron diseñados para analizar fascículos de la materia blanca profunda. El primer trabajo dedicado a agrupar fibras de asociación cortas fue realizado por Guevara [48] resultando en un atlas de fibras cortas del hemisferio izquierdo. Se encontraron 47 fascículos cortos con una reproducibilidad desde mediana a alta, sin embargo, los resultados fueron preliminares ya que no se exigió una reproducibilidad alta en todos los fascículos, fue realizado en solo un hemisferio, se realizó un etiquetado manual y fueron obtenidos de sólo 12 sujetos.

Recientemente, en el trabajo de Guevara [11] se propuso un método híbrido para un estudio de reproducibilidad de fascículos de asociación cortos. Para cada sujeto se extrajeron subtractogramas que conectaran pares de regiones a partir de una parcelación de la corteza cerebral. Luego se aplicó un clustering de fibras intrasujeto para dividir cada subtractograma en un conjunto de fascículos. Finalmente, para cada conexión se buscó una correspondencia de fascículos entre sujetos mediante un clustering intersujeto. Con los resultados se generó un atlas de 100 fascículos en todo el cerebro con una reproducibilidad de media a alta entre sujetos, entendiendo por reproducibilidad media, alrededor de 50 % de los sujetos y reproducibilidad alta, sobre 70 %. En este trabajo se usó tractografía determinística calculada sobre una base de datos HARDI de 79 sujetos registrados linealmente y se realizó una validación utilizando 26 sujetos adicionales. La desventaja de este método es que depende mucho de la parcelación cortical inicial, los pasos posteriores basados en agrupamiento de fibras, se aplican a las fibras que conectan las circunvoluciones. Errores en la parcelación cortical y registro entre sujetos afectarán los fascículos finales, sobre todo aquellos localizados en las fronteras de la circunvolución. Para superar este problema, fue necesario un método para el estudio de la SWM basado en un clustering intersujeto sobre las fibras cortas de todo el cerebro, como lo realizado en la primera parte de este trabajo de tesis [12]. En este trabajo se utilizó tractografía determinística y los sujetos fueron alineados con un registro no-lineal. Este enfoque tiene la ventaja de incluir también conexiones dentro de una misma región, a diferencia del estudio de [11]. El método basado en clustering

intersujeto [12] fue probado en una base de datos de alta calidad [14] utilizando 74 sujetos.

En la actualidad se han desarrollado atlas de fibras a partir de una gran cantidad de sujetos. En el trabajo de Yeh [50] se presenta un atlas promedio de población, revisado por expertos. Este corresponde a un atlas estructural del conectoma derivado de datos dMRI, utilizando 842 sujetos de la base de datos del Conectoma Humano HCP (Human Connectome Project) [51]. El atlas se obtuvo mediante la creación de una plantilla de alta resolución de patrones de difusión promediados de sujetos individuales. Se utilizó tractografía para generar 550 mil trayectorias de fascículos representativos de la materia blanca denotados por 80 etiquetas anatómicas. Las fibras fueron agrupadas con un clustering jerárquico single-link y etiquetadas por neuroanatomistas experimentados. En el trabajo de Zhang [13] se presenta un atlas de la materia blanca curado anatómicamente. El atlas de fibras de la materia blanca incluye información de 100 sujetos registrados no linealmente de la base de datos HCP, donde el método de tractografía utilizado fue two-tensor unscented Kalman filter method. El trabajo propone un método de anotación que utiliza información anatómica proveniente de un cerebro derivado de una población y el conocimiento neuroanatómico de expertos para categorizar los clústeres de fibras. Para generar los fascículos de fibras se aplicó clustering espectral. El atlas obtenido está compuesto por 58 tractos de la materia blanca profunda y 198 tractos superficiales de distancia corta y mediana. Más recientemente en el trabajo de Kai [52] (preprint) se utilizaron 100 sujetos de la base de datos HCP, más otros 15 sujetos para evaluar la reproducibilidad entre sujetos. Se utilizó tractografía probabilística y clustering espectral para identificar fascículos superficiales en forma de U. Los 100 sujetos del HCP fueron utilizados como plantilla en la cual se aplicó clustering intrasujeto. La reproducibilidad intersujeto de los fascículos se analizó utilizando una segunda base de datos de 15 sujetos en conjunto con mediciones de anisotropía fraccional. Este trabajo dio como resultado un total de 125 fascículos en forma de U, sin embargo no parecen abarcar la totalidad de la superficie cerebral.

Además de trabajos que buscan la formación de atlas, dedicados a definir fascículos cortos de asociación, existen trabajos que realizan un análisis local de conexiones, complementando con información funcional o disecciones. En el trabajo de Deen [53] se utilizan imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) en estado de reposo, para estudiar el lóbulo insular. En este trabajo se encontraron tres subregiones insulares (posterior, dorsal, ventral) con distintos patrones de conectividad, conectando con zonas como el área somatomotora y diferentes zonas de la corteza cingulada. Más recientemente, en el trabajo de Jitsuishi [54], se estudia con ayuda de disecciones post-mortem, el fascículo occipital vertical, fascículo de asociación que recorre de manera vertical la esquina posterolateral del cerebro. En el trabajo de [55], se estudiaron

conexiones relacionadas al surco temporal superior a partir de 90 sujetos de la base de datos HCP, encontrando fibras en forma de U entre los bordes del surco.

Se destaca la necesidad del estudio de las fibras cortas de asociación sobre bases de datos de buena calidad y una gran cantidad de sujetos. Esto implica en primera instancia, determinar de forma adecuada los parámetros a utilizar en la tractografía de fibras cortas superficiales, lo cual no ha recibido la atención necesaria. Una mala reconstrucción implicará la ausencia de muchos fascículos y una mayor variabilidad, impidiendo un análisis de buena calidad. Por otro lado, el cálculo desmedido de fibras para garantizar calidad, involucrará un tamaño de los conjuntos de datos difícil de procesar. Para resolver este problema, es necesario analizar los resultados de la tractografía y garantizar una buena reconstrucción de las fibras de la materia blanca superficial sin sobrecalcular.

Luego, es necesario la adaptación y validación de un método dedicado a identificar fascículos cortos de asociación reproducibles para la formación de un nuevo atlas. Si bien existe un método de clustering de fibras cortas, este debió ser adaptado para ser aplicado a una base de datos de mayor tamaño y complejidad. Dificultades a enfrentar fueron el tiempo de procesamiento, la limitación propia de los algoritmos jerárquicos ante un número elevado de elementos, y la estructura más compleja de las fibras. Cabe destacar que existe un creciente interés por la comunidad de contar con este tipo de atlas.

Existen pocos trabajos que estudien las fibras de la materia blanca superficial, donde los estudios y atlas existentes no logran abarcar la totalidad de las fibras superficiales. Esto motivó la creación de un nuevo atlas de fascículos, basado en algoritmos adaptados a datos de mejor calidad. En este trabajo de tesis, se propone la creación de un atlas de fascículos de fibras cortas de la materia blanca superficial, compuesto por un mayor número de fascículos que los existentes. Además hasta el momento, se observa que los atlas no poseen una cobertura completa de la superficie cerebral, existiendo espacios alrededor de los surcos, sobre todo en las regiones más variables del cerebro, donde no se han identificado fibras reproducibles. Por lo tanto, se propone lograr una mayor cobertura, manteniendo una buena definición de los fascículos, e idealmente mejor, que en los atlas previos de fibras cortas. Esto da la posibilidad de que fascículos que antes no han sido considerados, ahora puedan ser aplicados a estudios clínicos, ya sea para el estudio de patologías neurodegenerativas o para estudiar cómo el cerebro se conecta y la relación de estas conexiones con las funciones cerebrales.

1.3. Hipótesis

Es posible analizar datos de tractografía cerebral para crear un atlas de los fascículos de fibras cortas localizados en la materia blanca superficial del cerebro, mediante el desarrollo de métodos automáticos basados en clustering jerárquico y aplicados a una base de datos de buena calidad y gran tamaño, logrando mayor cantidad de fascículos y mayor cobertura que los atlas existentes.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

- Crear un atlas de fascículos de fibras superficiales por medio de un algoritmo basado en clustering jerárquico, a partir de una base de datos de buena calidad y de gran tamaño, que permita un estudio de las fibras cortas de asociación del cerebro humano, más detallado que los atlas actuales.

1.4.2. Objetivos específicos

1. Validar un método de clustering de fibras de asociación cortas y crear un atlas de fascículos multisujeto, aplicado a base de datos ARCHI.
2. Determinar parámetros adecuados para la tractografía determinista aplicada a los datos del Human Connectome Project, de tal forma de no perder información útil o sobrecalcular fibras. Esto implica comparar densidades de fibras en fascículos segmentados y fibras de cerebro completo, resultantes de tractografía. En particular se estudiará el efecto en las fibras superficiales.
3. Adaptar el algoritmo de clustering a una base de datos de mayor complejidad y tamaño, en particular la del Human Connectome Project. Aspectos a considerar serán el tiempo de procesamiento, la limitación propia de los algoritmos jerárquicos ante un número elevado de elementos, y la estructura más compleja de las fibras, lo que dificultará su identificación.

4. Aplicar el método de clustering e identificar fascículos cortos de asociación reproducibles en datos del Human Connectome Project, en una cantidad grande de sujetos, con un mínimo de 100 sujetos.
5. Construir un atlas de fibras cortas de asociación sobre la base de datos del Human Connectome Project, y validarlo mediante la segmentación de otros sujetos, verificando la reproducibilidad de los fascículos del atlas.

1.5. Alcances y limitaciones

Se utilizaron datos existentes de una base de datos HARDI denominada ARCHI [14]. También se utilizaron datos preprocesados de imágenes de difusión provenientes del Human Connectome Project (HCP) [15]. Estos datos fueron adquiridos de la publicación de 1200 sujetos (S1200 Data), la cual incluye datos de imágenes de MR 3T de 1206 adultos jóvenes sanos recolectados entre los años 2012 y 2015. Se utilizó un subconjunto de 100 sujetos.

Para cálculos de tractografía, se usaron los software BrainVisa/Connectomist-2.0 [56], DSI Studio [57] y MRtrix3 [58].



2. Fundamentos Teóricos

2.1. Anatomía del cerebro

El cerebro es el principal órgano del sistema nervioso. Controla el sistema nervioso central y periférico. Este órgano se compone de elementos fundamentales como líquido cefalorraquídeo, sangre, materia gris (GM) y materia blanca (WM) [59]. La GM es un tejido compuesto por áreas ricas en cuerpos neuronales, dendritas y rodeada de células gliales. Por otra parte, la WM está compuesta en su mayoría por axones mielinizados o amielínicos y células gliales como oligodendrocitos. Los axones mielinizados corresponden a las fibras cerebrales, las cuales conectan diversas áreas de la GM del cerebro, transmitiendo impulsos nerviosos entre neuronas.

La materia gris y materia blanca forman los hemisferios cerebrales, en los cuales la GM se encuentra mayoritariamente en la parte más superficial del cerebro y la WM en la parte más profunda. Cada hemisferio se divide en cinco lóbulos: lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo temporal, lóbulo occipital y lóbulo insular. Estos lóbulos poseen surcos en su superficie que delimitan las diversas circunvoluciones.

2.1.1. Estructura de la WM

Los axones o fibras cerebrales que componen la WM pueden ser de diferentes longitudes. Estos pueden realizar conexiones de corta distancia ($\approx 35 - 80mm$), ubicándose en su mayoría en la parte más superficial y conexiones de larga distancia ($\approx 80 - 200mm$), en la parte más profunda de la WM.

Las fibras cerebrales están agrupadas en tractos o fascículos de fibras, compuestos de fibras que conectan dos zonas cerebrales. De acuerdo a su conectividad, se pueden dividir en tres tipos. Los fascículos comisurales, los cuales conectan áreas de la GM entre ambos hemisferios cerebrales, dentro de estos el más voluminoso es el cuerpo calloso. Los fascículos de proyección conectan la corteza cerebral con centros subcorticales como ganglios basales, tálamo y médula espinal. Dentro de estos tenemos el tracto corticoespinal y proyecciones talámicas. Finalmente están los fascículos de asociación, los que conectan áreas de la GM de un mismo hemisferio.

Estos se pueden dividir en fibras de asociación largas y cortas. Las fibras largas de asociación conectan regiones de la corteza de diferentes regiones y lóbulos. Entre estas se encuentra el fascículo arqueado, fascículo longitudinal inferior, fascículo fronto-occipital, fascículo uncinado y cíngulo. Por otra parte, las fibras cortas de asociación están vinculadas a circunvoluciones cercanas conectando superficialmente la GM. Estas fibras son llamadas fibras en U o “U-fibers” por la forma de su trayectoria (Fig. 2.1). Estas fibras cortas no están completamente descritas en la literatura, por lo que la ubicación, trayectoria y funciones de estas son desconocidas o poco estudiadas.

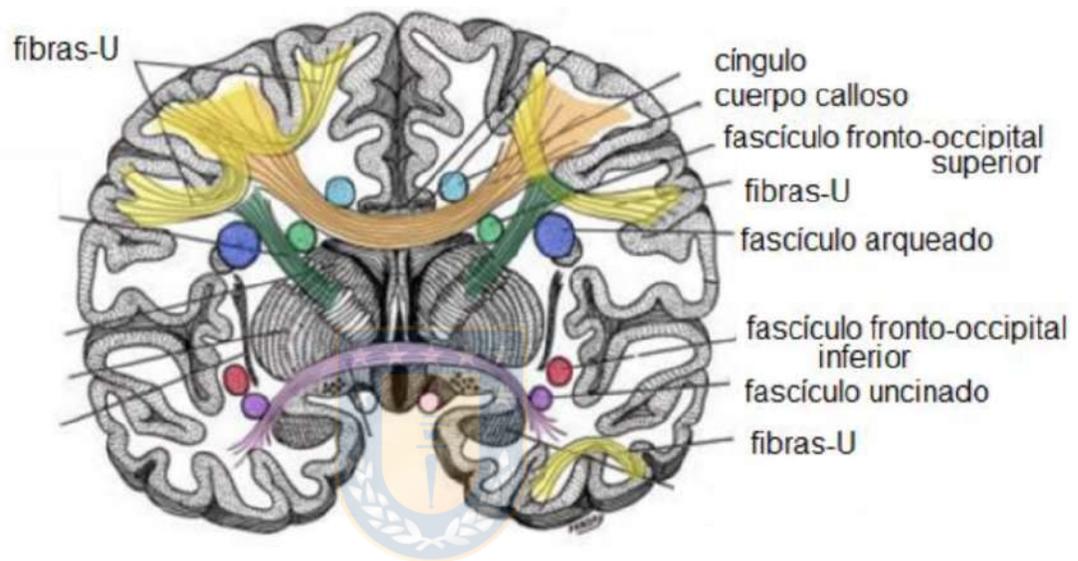


Fig. 2.1: Tipos de fibras presentes en la materia blanca, señalándose en amarillo las fibras de asociación cortas [1].

2.2. Estudio de la WM mediante dMRI

Los estudios más importantes que describen la estructura de la materia blanca están basados principalmente en dMRI, técnica no invasiva para obtener imágenes del cerebro in vivo. Los principios básicos de esta técnica están relacionados con el fenómeno de difusión molecular, más específicamente con el movimiento aleatorio de las moléculas de agua o movimiento Browniano [60]. Las moléculas de agua, al encontrarse en un medio restringido o anisotrópico, toman una trayectoria que depende de la forma de los cuerpos que restringen su difusión. En la WM la difusión del agua está restringida por los axones mielinizados, lo que permite estimar la trayectoria de las fibras por medio de la difusión de las moléculas de agua.

Para calcular la orientación de la trayectoria de las fibras a partir de dMRI, es necesario apli-

car un método de modelación local de la difusión. Esta reconstrucción se realiza en función de las imágenes de difusión en determinadas direcciones, calculando para cada vóxel la distribución de la dirección o las direcciones principales de las fibras contenidas en el vóxel. Estas direcciones principales dependerán de las poblaciones de fibras más predominantes. La calidad de la reconstrucción dependerá en gran medida del tipo de método utilizado. Existen diferentes métodos de reconstrucción, diferenciándose en la cantidad y calidad de datos de entrada requeridos y en la calidad de la estimación de la dirección de las fibras. Clínicamente se utilizan con mayor frecuencia modelos más básicos, como imágenes de tensor de difusión (DTI) [61] por su rápida adquisición. Por otra parte, para investigación se suelen utilizar métodos de reconstrucción más complejos que involucran imágenes de alta resolución angular o multi-shell.

Los métodos de reconstrucción se pueden categorizar en métodos basados en modelos (Model-based methods) y métodos libres de modelo (Model-free methods). Esta categorización es similar a la clasificación de métodos paramétricos y no paramétricos en estadística.

2.2.1. Métodos basados en modelos

Los métodos basados en modelos incluyen a DTI y al modelo ball-and-sticks [62], entre otros. Estos métodos asumen una función de distribución particular con los parámetros calculados, ajustando la señal de difusión con el modelo. En el caso de DTI, se asume que la difusión del agua sigue una distribución Gaussiana en 3D, calculando el tensor como una matriz de covarianza de la Gaussiana.

El tensor de difusión propuesto por Basser [61], es el modelo más simple y utilizado en clínica. A partir de este modelo se puede cuantificar el grado de anisotropía en un tejido como la WM, por medio de la Anisotropía Fraccional (FA). Este índice es calculado a partir de los valores propios λ_1 , λ_2 y λ_3 asociados a los tres vectores propios ortogonales que representan la distribución Gaussiana en 3D, como se muestra en la ecuación 2.1, donde $\lambda = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$. El valor propio λ_1 corresponde al valor propio de mayor valor, representando la difusión del agua a lo largo de la longitud de la fibra, mientras que λ_2 y λ_3 representan la difusión perpendicular a las fibras. La FA alcanzará valores cercanos a cero en caso de difusión isotrópica y valores cercanos a uno en difusión anisotrópica, como se muestra en la Fig. 2.2. La WM posee un medio altamente anisotrópico debido a la presencia de axones mielinizados, sin embargo la difusión no es homogénea en toda la WM, ya que esta se ve afectada por la presencia o no de la vaina de mielina, espesor de la vaina de mielina, diámetro axonal, espacios entre axones y variabilidad

entre distintas microestructuras. Todos estos factores influyen en la difusión, lo que permite determinar el nivel de integridad de la WM por medio de la FA. La Fig. 2.3 muestra cómo neuropatologías varían los resultados en DTI y por lo tanto, las mediciones de FA.

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.1)$$

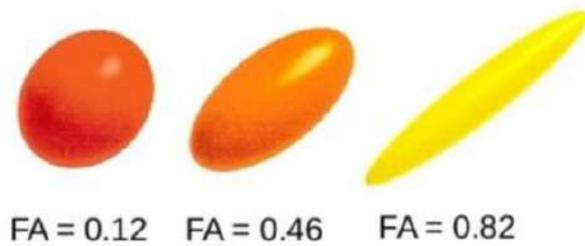


Fig. 2.2: Configuración de elipsoides formados por vectores propios en DTI y su relación con la Anisotropía Fraccional [2].

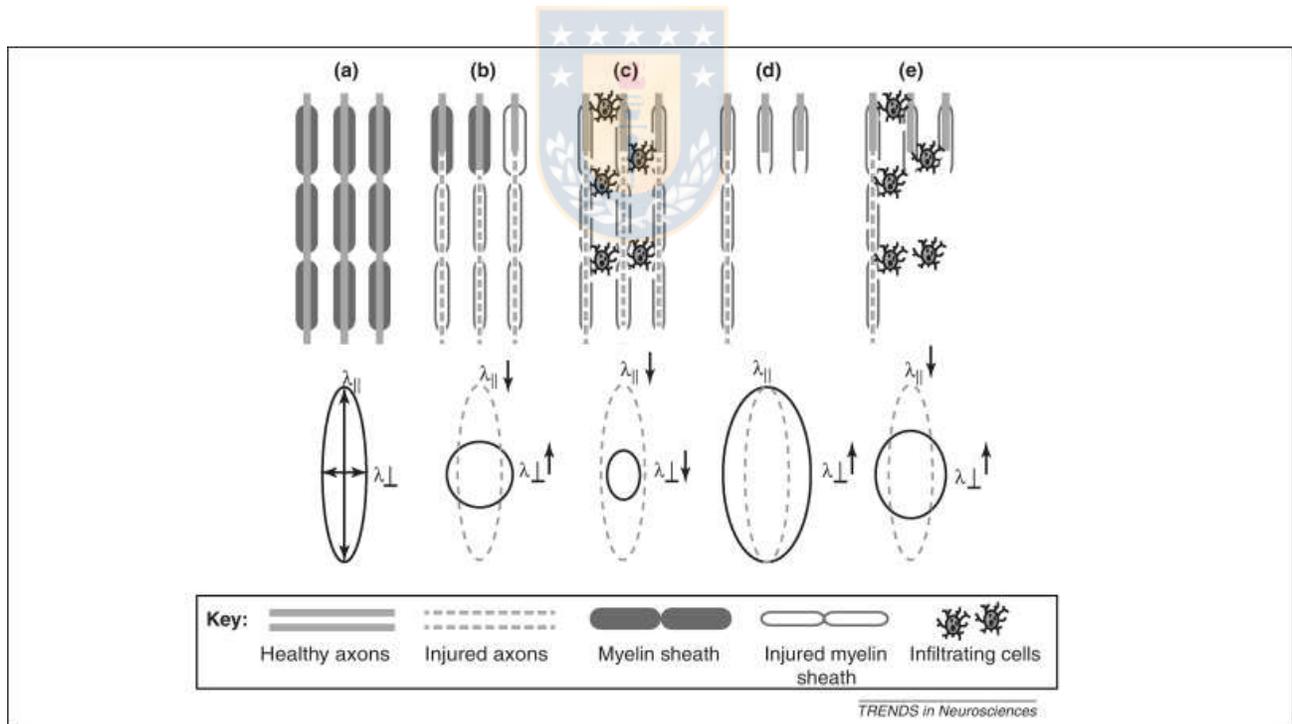


Fig. 2.3: Diagramas que ilustran cómo neuropatologías afectan resultados en DTI. (a) Axones normalmente mielinizados. (b,c) Axones y mielina dañados. (d,e) Axones y mielina dañados con pérdida axonal [3].

2.2.2. Métodos sin modelo

En este caso, no se asume una distribución específica, sino que se estima una distribución empírica de la difusión del agua. El no estar limitados por un modelo entrega una ventaja ya que no hay problema de sobreajuste del método basado en modelo y no se ve tan afectado por valores atípicos en comparación a los métodos basados en modelos. La desventaja en este caso es que los métodos libres de modelo necesitan más muestras de difusión, por lo menos 60 para una estimación robusta, a diferencia de un modelo DTI, el cual solo necesita un mínimo de seis muestras más una imagen de referencia b_0 . Estos métodos incluyen diffusion spectrum imaging (DSI), q-ball imaging (QBI), generalized q-sampling imaging (GQI) y deconvolución esférica restringida (CSD).

2.2.2.1. Imágenes de alta resolución angular

Se han desarrollado métodos de reconstrucción, usando imágenes de alta resolución angular (HARDI). Estas imágenes fueron desarrolladas principalmente para superar las limitaciones de DTI, solucionando el problema de poder representar de buena forma zonas con cruces de fibras (DTI puede representar solo una dirección principal) para generar tractografías más robustas y entregar nuevas medidas de anisotropía más allá de la clásica FA de DTI. Las imágenes HARDI necesitan mayor cantidad de imágenes ponderadas en difusión que DTI, además de un particular esquema de muestreo. En las imágenes HARDI el q-space o espacio de difusión en 3D es muestreado a lo largo de una gran cantidad de direcciones para una mejor reconstrucción.

Single-Shell HARDI La señal de difusión se mide en las direcciones de gradiente distribuidas en el q-space (Fig. 2.4). Este esquema de muestreo evita tener que medir la cuadrícula tridimensional completa del q-space. Como la función de distribución de la orientación (ODF) se calcula a partir de la integral radial del propagador de difusión (el cual entrega información de la probabilidad de desplazamiento durante un determinado tiempo) en coordenadas esféricas, se puede realizar una adquisición sobre una shell (single-shell HARDI) donde se realizan mediciones de difusión para direcciones adquiridas por un solo b-value (el b-value indica fuerza y duración del gradiente de difusión), es decir, las muestras se sacan a partir de una esfera en el q-space. Esto permite que el tiempo de adquisición sea mucho menor que en el caso de imágenes de espectro de difusión (DSI). En Single-Shell se suele utilizar sesenta mediciones o más y un b-value entre 1000 y 4500 s/mm^2 [4].

Multi-Shell HARDI Para aplicaciones de tractografía a partir de dMRI single-shell se suele utilizar un b-value cercano a 1000 s/mm^2 . Al incrementar el b-value se reduce la relación señal-ruido pero mejora el contraste angular. Aumentar el contraste angular ayuda a distinguir fibras que se cruzan en ángulos agudos. Como con un alto b-value se obtiene un buen contraste y con un bajo b-value se obtiene una buena señal, se pueden combinar múltiples shells en la misma adquisición con diferentes b-values para obtener estimaciones locales más precisas de las orientaciones de las fibras (multi-shell HARDI) [63], sin embargo esto requiere una mayor cantidad de imágenes.

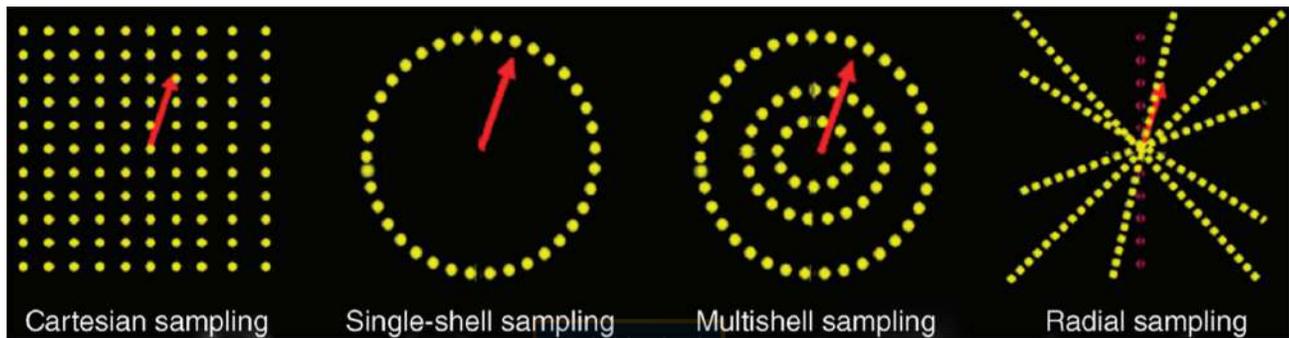


Fig. 2.4: Esquemas de muestreo en q-space. Muestreo cartesiano dedicado a imágenes de espectro de difusión (DSI), muestreo esférico de tipo Single-shell dedicado a imágenes HARDI, Multiple Shell y muestreo radial dedicado a imágenes de propagador de difusión [4].

2.2.2.2. Diffusion spectrum imaging (DSI)

En el caso de DSI [64], se usa la transformada de Fourier e integración numérica para calcular la ODF. La transformada de Fourier requiere de un esquema de muestreo sobre la rejilla de difusión donde habrá múltiples b-values y múltiples direcciones. Se realiza una estimación numérica, la cual incluye la transformada de Fourier seguida de un filtro para remover ruido y una integración radial con interpolación numérica. Realiza un muestreo completo del espacio-q, sin embargo requiere una gran cantidad de imágenes.

2.2.2.3. q-ball imaging (QBI)

Las imágenes QBI [26] usan la transformada de Funk-Randon para calcular la ODF, esto requiere un esquema de muestreo de difusión con forma de Shell, como una adquisición HARDI con un b-value y múltiples direcciones. La q-ball ODF también puede ser calculada analíticamente a partir de la estimación de armónicos esféricos.

2.2.2.4. Generalized q-sampling imaging (GQI)

Las imágenes GQI [65] buscan una relación entre la señal de difusión y la función de distribución de spin (SDF) y se puede aplicar a cualquier esquema de muestreo de difusión. La SDF representa la densidad de difusión del agua en diferentes direcciones y es un tipo de función de distribución de orientación de la difusión (dODF). Esta relación permite que se calcule de forma directa la SDF, teniendo más precisión debido a su forma matemática, evitando errores que otorgarían una estimación numérica. En este caso se utiliza un método analítico a diferencia de las imágenes DSI y QBI que usan estimación numérica [65].

Otro importante beneficio de las imágenes GQI es que pueden ser aplicadas a esquemas de muestreo tipo rejilla, shell, multi-shell y non-grid-non-shell, a diferencia de DSI que solo funciona con esquemas tipo rejilla y QBI que solo funciona con Shell.

2.2.2.5. Deconvolución esférica restringida (CSD)

En esta técnica la señal de difusión se asume como la convolución entre la función de distribución de orientación de las fibras (fODF) y la función de respuesta de una sola fibra. Entonces, el método comienza calculando la función de respuesta de la fibra y posteriormente se realiza una deconvolución entre la señal medida y la señal de respuesta de la fibra para obtener la fODF, logrando una mejor resolución angular (Fig. 2.5).

2.2.3. Tractografía de la WM

La tractografía de la materia blanca corresponde a un conjunto de algoritmos dedicados a estimar la trayectoria de las fibras neuronales de la WM. Con la información de difusión del agua en cada vóxel, se estiman las trayectorias principales de los tractos de fibras.

Los algoritmos de tipo “streamline” estiman la trayectoria de las fibras calculando líneas de flujo (o streamlines) a partir de un método de reconstrucción como DTI, DSI, QBI o GQI. Las streamlines se calculan a partir de una o más semillas iniciales situadas en un vóxel, siguiendo la dirección principal a través de los vóxeles formando una trayectoria tridimensional. En el caso de DTI, los tensores que representan la difusión en cada vóxel permiten calcular la dirección más probable de las vías neuronales. La Fig 2.6 muestra una tractografía realizada a partir de DTI y cómo a través de la fODF se puede lograr una mejor representación de la trayectoria de las fibras

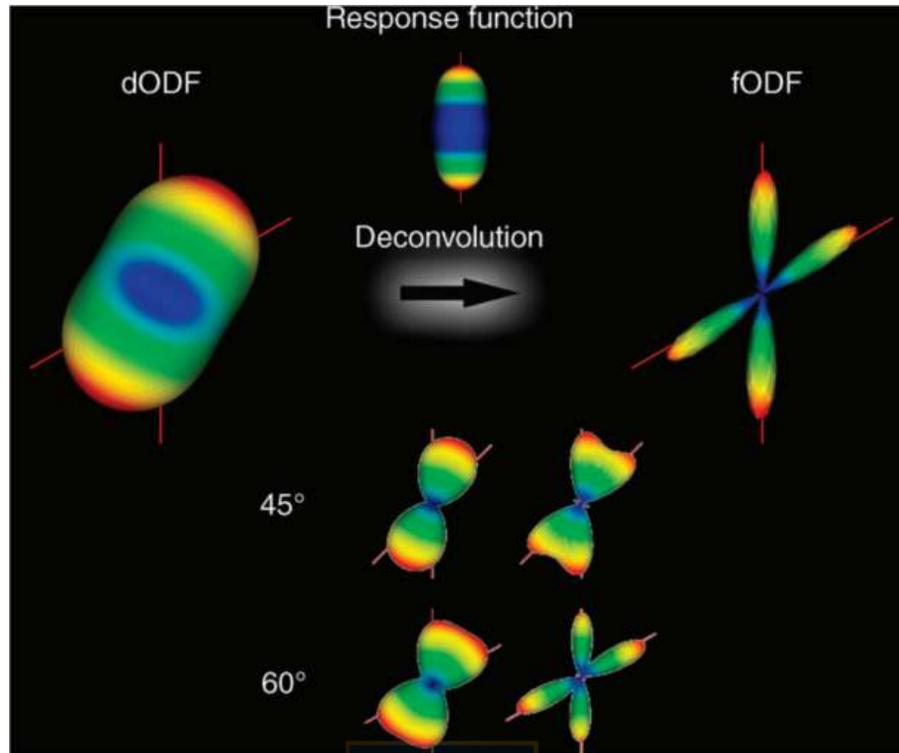


Fig. 2.5: Deconvolución esférica para mejorar resolución angular de reconstrucción ODF [4].

en casos de cruce de fibras, superando limitaciones de DTI. El algoritmo de tractografía se puede aplicar al cerebro completo usando todos los vóxeles de la WM como semilla, representando las vías neuronales más importantes.

Los algoritmos de tractografía (o fiber tracking), se pueden categorizar en tractografía determinística y tractografía probabilística [5]. En la tractografía determinística, el seguimiento de las fibras se realiza a partir de una semilla que se propaga en la dirección principal (o más probable) de difusión, con un tamaño de paso dado, luego se estima la siguiente dirección de propagación y se sigue propagando hasta cumplir criterios de terminación. En una tractografía probabilística, se modela la dirección de propagación como una distribución. En cada etapa se toma una muestra de la distribución para propagar la trayectoria y la terminación se define por un umbral angular.

La calidad de las fibras reconstruidas por un algoritmo de tractografía, se verá directamente afectada por la forma de cómo se aplicó este algoritmo. Es importante por ejemplo, saber el número de fibras que se quiere reconstruir. Al realizar tractografía de cerebro completo, utilizando un número bajo de fibras podría producir un conjunto de datos con una baja densidad de fibras principalmente en zonas superficiales. Estas fibras superficiales podrían verse también afectadas por la máscara utilizada en la tractografía, ya que de esta dependerá la distribución

de las semillas en los vóxeles y su propagación. Además, tenemos los parámetros de tractografía, que definen criterios de término, como ángulo máximo, umbral de FA, umbral de Otsu o largo de la fibra. Otros parámetros afectan el seguimiento, tales como la dirección inicial, la posición de semillas dentro de un vóxel y el tamaño de paso. Por lo anteriormente mencionado, es necesario establecer una forma adecuada de aplicar un algoritmo de tractografía, seleccionando parámetros apropiados para la base de datos a utilizar, sobre todo si se quiere enfocar el estudio en fibras superficiales.

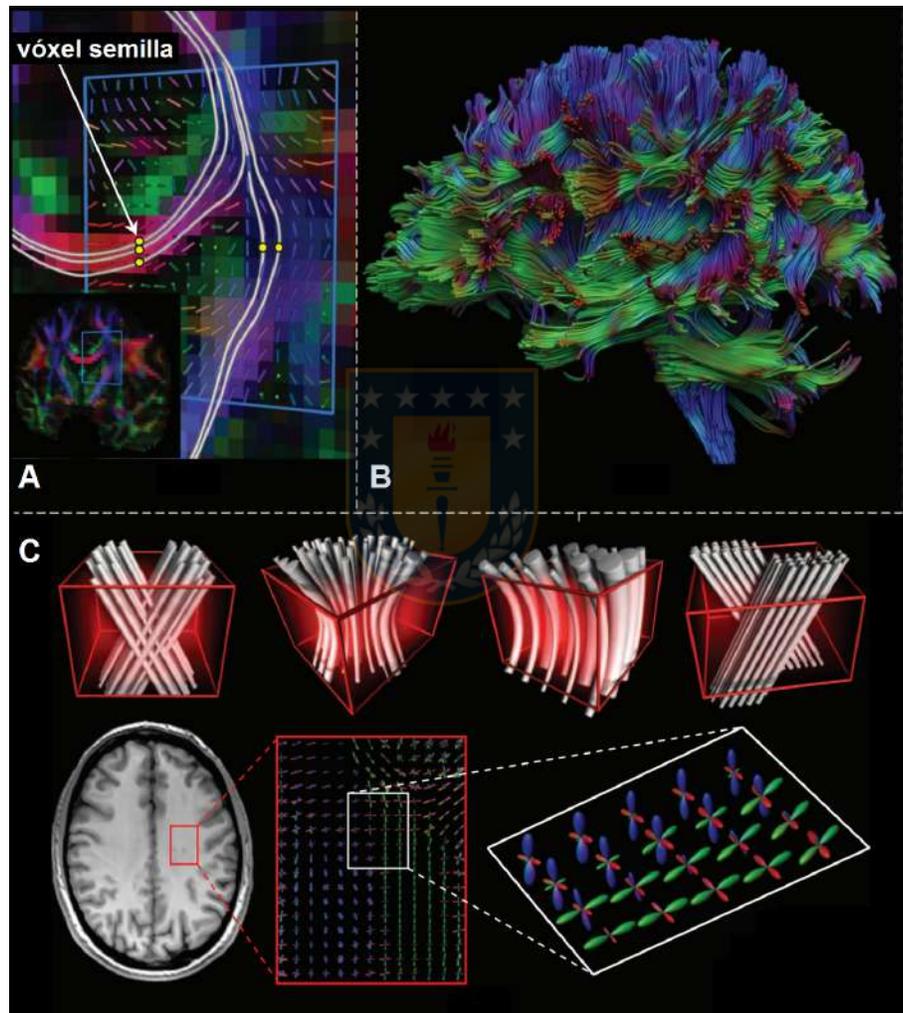


Fig. 2.6: Algoritmo de tractografía. (A) Trayectorias reconstruidas a partir de 5 semillas. (B) Tractografía determinística de cerebro completo a partir de DTI. (C) Configuraciones complejas de fibras y su reconstrucción a partir de fODF utilizando deconvolución esférica [5].

2.3. Métodos de modelación para comparación de fascículos de fibras

A continuación se mencionan algunos trabajos que utilizan distintos modelos para representar y comparar fascículos de fibras.

En el trabajo de Sydnor [6] se comparan tres enfoques dedicados a segmentar tractos de fibras. El primer enfoque basado en posicionamiento manual de regiones de interés, el segundo enfoque basado en un atlas y el tercero corresponde a un enfoque basado en clustering. El trabajo se centró en la segmentación de tres fascículos: fascículo arqueado, fascículo longitudinal medio y el fascículo uncinado. Para comparar los distintos métodos, se utilizaron dos formas de comparar la superposición entre los tractos. En primer lugar, para comparación intra-método se crearon mapas de superposición, los cuales se generaron a partir de máscaras obtenidas de los tractos de fibras en las cuales se les asignó un valor 1 a todos los vóxeles que contuvieran streamlines (ver Fig. 2.7). Para comparación inter-método se generaron mapas de calor construidos a partir de los mapas de superposición anteriormente mencionados.

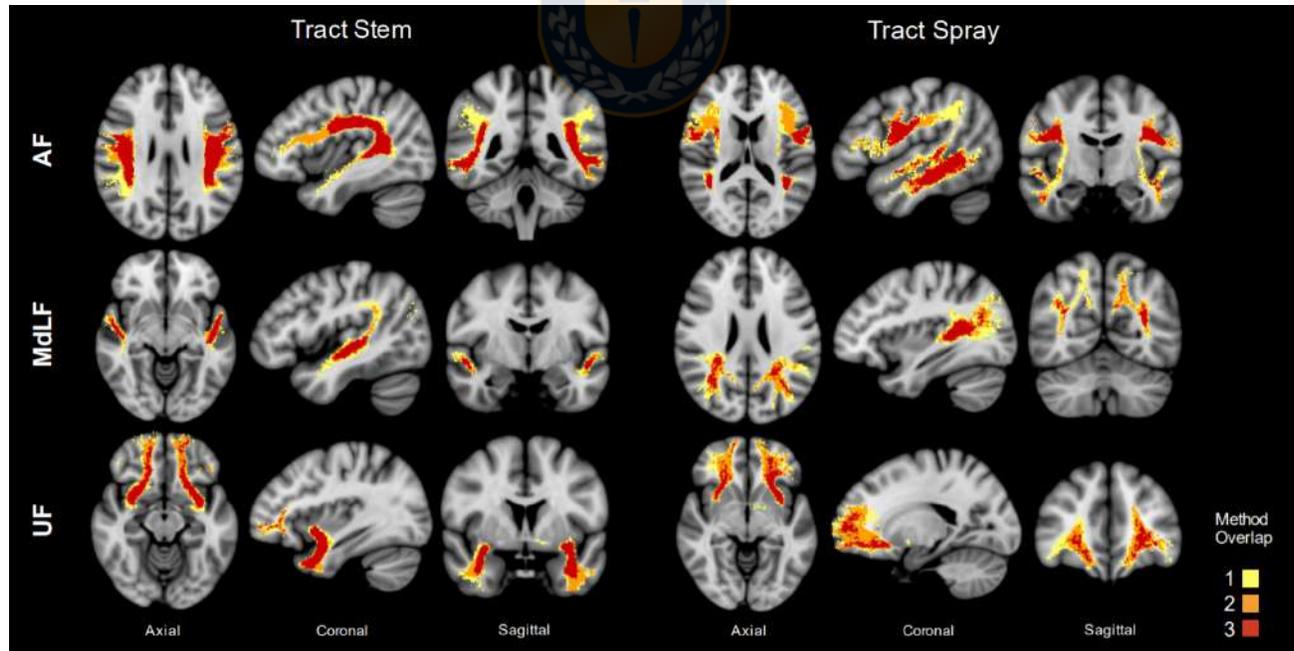


Fig. 2.7: Mapas de superposición que muestran el acuerdo espacial entre tres métodos de segmentación aplicado al fascículo arqueado (AF), fascículo longitudinal medio (MdLF) y fascículo uncinado (UF) [6].

El trabajo de Maddah [7] propone un enfoque dedicado al estudio de tractos de fibras de la

materia blanca mediante un análisis cuantitativo y clustering. Se propone un algoritmo de maximización de expectativas para agrupar tractos de fibras, de acuerdo a un modelo de distribución gamma. El método da como resultado una asignación probabilística sobre las trayectorias de las fibras de cada clúster, calculando una media espacial, varianza y correspondencia entre puntos. Los tractos de fibras se modelan utilizando la trayectoria media o centroide y su variación espacial. La correspondencia punto a punto de las trayectorias de las fibras de un clúster se obtienen calculando un mapa de distancias, el cual es calculado midiendo la distancia entre los puntos de las fibras y el punto más cercano del centroide, y un mapa de etiquetas para cada centroide. El modelo ofrece una alternativa eficiente al momento de emparejar trayectorias de fibras con los centroides de cada clúster. El modelo de representación de fascículos se muestra en la Fig. 2.8.

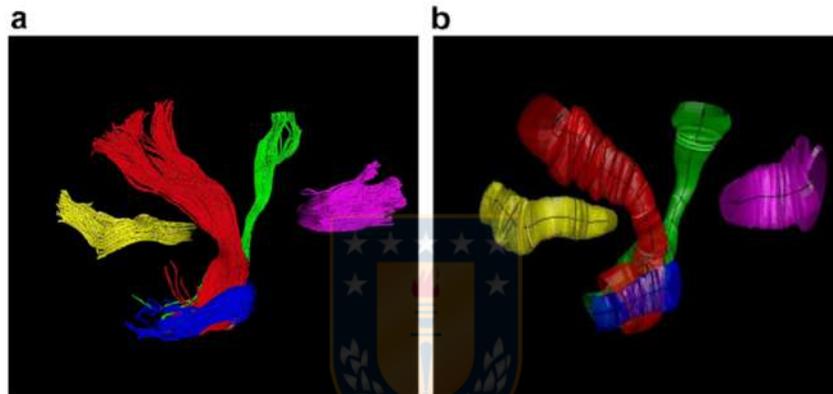


Fig. 2.8: (a) Trayectoria de cinco clústeres: splenium (amarillo), corticoespal (rojo), cortico-bulbar (verde), pedúnculo cerebral medio (azul) y genu (magenta). (b) Modelo de representación de fascículos usando trayectoria media y superficies correspondientes a la variación espacial de los clústeres [7].

En el trabajo de Wassermann [8] se propone un mapa de probabilidades para representar fibras de la materia blanca. Estos mapas son calculados usando procesos Gaussianos. Utilizar mapas de probabilidades facilita la combinación de fibras, calcular el nivel de pertenencia de la fibra en un fascículo o detectar similitud entre fascículos, como se muestra en la Fig. 2.9. En este trabajo se aplica un clustering jerárquico utilizando como medida de similitud la superposición entre fibras basado en un producto interno que resulta 1 cuando ambas fibras son iguales y 0 cuando no hay intersección (ver Fig. 2.10). A partir de cada clúster de fibras se calcula un nuevo mapa de probabilidades correspondiente a una media de procesos Gaussianos, el cual identificará el fascículo.

Otra forma de comparar fascículos de fibras, es mediante cálculo de intersección entre pares de fascículos. Este método mide la distancia máxima o media, entre cada fibra de un fascículo con

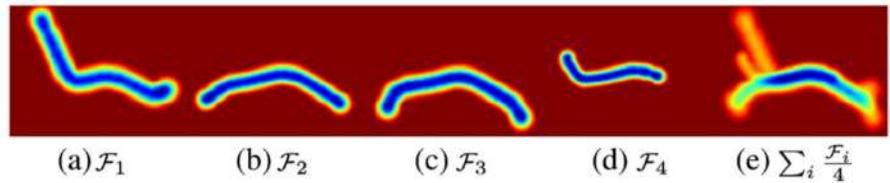


Fig. 2.9: Mapa de probabilidades de cuatro tractos de fibras (a-d) y el fascículo calculado a partir de la media entre los cuatro tractos, basado en Procesos Gaussianos [8].

	FF & UNC	FF & FF	FF & FF	CgC & CgC
$y_{\mathcal{F}}^*(\mathbf{p})$				
$y_{\mathcal{F}'}^*(\mathbf{p})$				
$y_{\mathcal{F}}^*(\mathbf{p})y_{\mathcal{F}'}^*(\mathbf{p})$				
$\langle \mathcal{F}, \mathcal{F}' \rangle$	4.26	115.61	48.03	2089.
$\frac{\langle \mathcal{F}, \mathcal{F}' \rangle}{\ \mathcal{F}\ \ \mathcal{F}'\ }$	0.093	0.800	0.474	0.600

Fig. 2.10: Ejemplo de producto interno entre diferentes pares de fibras y producto interno normalizado utilizado como medida de similitud para clustering jerárquico. El producto interno cuantifica la superposición entre fibras, un valor (normalizado) cercano a 1 muestra fibras muy similares en relación al volumen de superposición. [8].

cada fibra del otro fascículo. Dos fibras con una distancia menor o igual a una distancia umbral son consideradas como similares, con lo que se puede determinar el porcentaje de intersección con la cantidad de fibras de un fascículo, similares a alguna fibra del otro fascículo. Con este método, dos fascículos pueden ser considerados como similares, si ambos logran un porcentaje determinado de fibras similares. Por otra parte, este método también es útil para determinar si un fascículo es parte, o está contenido dentro de otro fascículo más grande, si se considera un porcentaje de intersección de solo uno de los fascículos. Este método ha mostrado buenos resultados y tiene como ventaja lo simple de su implementación [12].

2.4. Clustering de fibras cerebrales

El clustering es un algoritmo de aprendizaje no supervisado dedicado al agrupamiento de elementos en función de un criterio de similitud. En el caso de las fibras cerebrales, se busca agrupar fibras en clústeres o fascículos de fibras que ayuden a representar la estructura de la conectividad cerebral [66]. Como medida de similitud en la WM generalmente se utiliza una distancia entre fibras. Al agrupar una gran cantidad de fibras obtenidas por un algoritmo de tractografía y estudiar aquellas presentes en la mayoría de los sujetos, se logra describir de manera más comprensible la información sobre la conectividad de la WM en el cerebro humano.

Los distintos métodos de clustering están dedicados a encontrar diferentes tipos de estructuras de clústeres [67]. Existen dos categorías principales de clustering: jerárquico y particional. Los algoritmos de clustering jerárquico generalmente son de aglomeración, donde en un principio cada elemento se considera un clúster individual y en cada etapa los dos grupos más similares se van uniendo, formando un árbol jerárquico o dendrograma. En el clustering particional un conjunto de datos se descompone directamente en un conjunto de k grupos, bajo un cierto criterio de distancia, como en el caso del algoritmo k-means.

Existen variados estudios que aplican algoritmos de clustering sobre tractos de fibras. Un punto importante a considerar es la medida de similitud entre fibras utilizada. En el trabajo de O'Donnell [68] se utiliza un clustering espectral para encontrar correspondencia entre distintos cerebros, utilizando como medida de similitud, la distancia de Hausdorff, distancia útil para rechazar valores atípicos. En el algoritmo QuickBundles [49] se utiliza un clustering inspirado en kmeans para reducir la dimensionalidad de grandes conjuntos de fibras, utilizando como medida de distancia, el promedio de distancias entre puntos correspondientes. En el trabajo de Guevara [48] se realiza una segmentación de fascículos obtenidos a partir de un clustering intra-sujeto e inter-sujeto. En este caso se utiliza como medida de distancia entre fibras, la distancia máxima entre puntos correspondientes, como se indica en 2.2, donde a_i y b_i son las posiciones de los puntos correspondientes de un par de fibras A and B . Para medir la distancia en el sentido correcto, se calcula la distancia euclidiana en sentido directo ($\|a_i - b_i\|$) y en sentido inverso ($\|a_i - b_{(N_p - i)}\|$), donde N_p corresponde al número de puntos de la fibra B). Esta distancia fue elegida por ser más restrictiva que una distancia promedio entre puntos correspondientes. Recientemente se han estudiado formas para hacer más restrictiva esta distancia para la aplicación sobre fibras cortas, agregando a la distancia d_{ME} otros criterios de restricción como largo de la fibra y diferencias en ángulos [69]. En el trabajo de Kai [52] se utilizó clustering espectral junto con

una medida de distancia restrictiva que considera la distancia entre los extremos de las fibras, para identificar fascículos en forma de U. Mas recientemente, en el trabajo de Pron [70] se utilizó clustering basado en densidad (DBSCAN) para estudiar fascículos a lo largo del surco central.

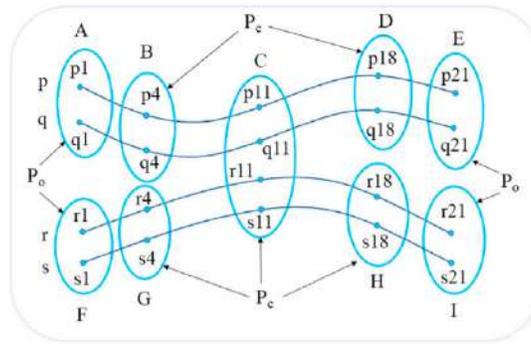
$$d_{ME}(A, B) = \min(\max_i ||a_i - b_i||, \max_i ||a_i - b_{(N_p-i)}||) \quad (2.2)$$

En el trabajo de Vázquez [9] se propuso el algoritmo de clustering FFClust, compuesto por varias etapas, utilizando clustering Minibatch k-means sobre los puntos de las fibras, como se muestra en la Fig. 2.11. Ese trabajo tiene el objetivo de representar todo un conjunto de fibras con un reducido número de centroides de clústeres. El algoritmo da como resultado clústeres de fibras similares con una forma tubular, útil para reducir la dimensionalidad de grandes conjuntos de fibras.

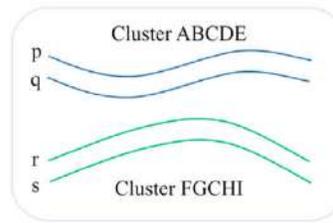
Durante mis estudios de Magíster desarrollamos un método automático para calcular un atlas de fibras, el cual está basado en un clustering jerárquico inter-sujeto, ejecutado como se indica en la Fig. 2.12. Este método fue capaz de identificar fascículos de asociación cortos reproducibles de la materia blanca superficial [71]. El método fue aplicado a todo el cerebro en 74 sujetos de la base de datos ARCHI encontrando clústeres representativos compuestos de fibras similares pertenecientes a los diferentes sujetos, de acuerdo a una medida de distancia entre fibras. Se experimentó con dos métodos de registro (lineal y no lineal), donde se obtuvieron mejores resultados usando registro no lineal.

Una vez calculado el clustering, el método realiza un etiquetado automático de los fascículos con las conexiones más estables, basado en una parcelación cortical [16]. Se compararon los resultados entre dos grupos independientes de sujetos de la base de datos ARCHI para detectar conexiones reproducibles y con ellas generar un atlas de fibras.

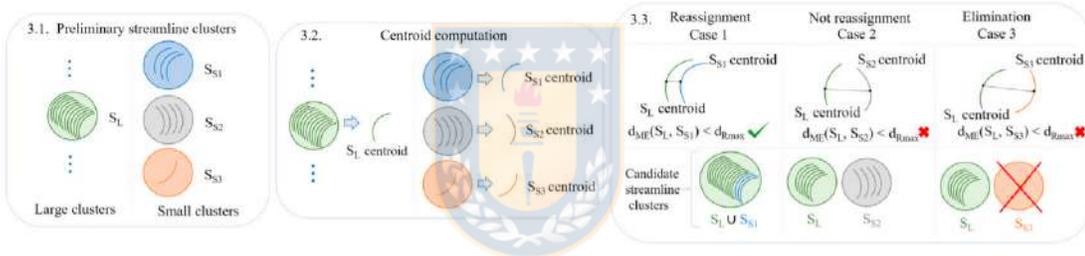
En el presente trabajo de tesis se utilizó clustering jerárquico con partición adaptativa, de acuerdo a una distancia Euclidiana máxima entre fibras, aplicado a los datos del HCP, base de datos de buena calidad que permite un estudio más acertado de los fascículos de la materia blanca superficial. Se utilizó un atlas de ROIs obtenido mediante FreeSurfer [72] para etiquetar los fascículos resultantes de acuerdo a su anatomía. Estos se compararon en función a la densidad de fibras utilizando imágenes.



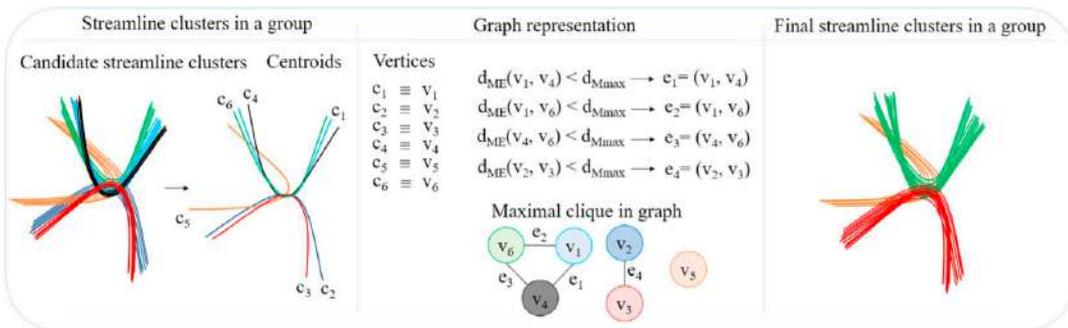
(a) STEP 1: Building point clusters.



(b) STEP 2: Generating preliminary streamline clusters.



(c) STEP 3: Reassigning small preliminary streamline clusters.



(d) STEP 4: Merging candidate streamline clusters.

Fig. 2.11: FFClust. Clustering sobre distribución de puntos dividido en cuatro etapas. 1. Clustering kmeans para formar clústeres de puntos paralelos. 2. Generación de clústeres de fibras preliminares. 3. Reasignación de clústeres pequeños preliminares. 4. Fusión de clústeres candidatos [9].

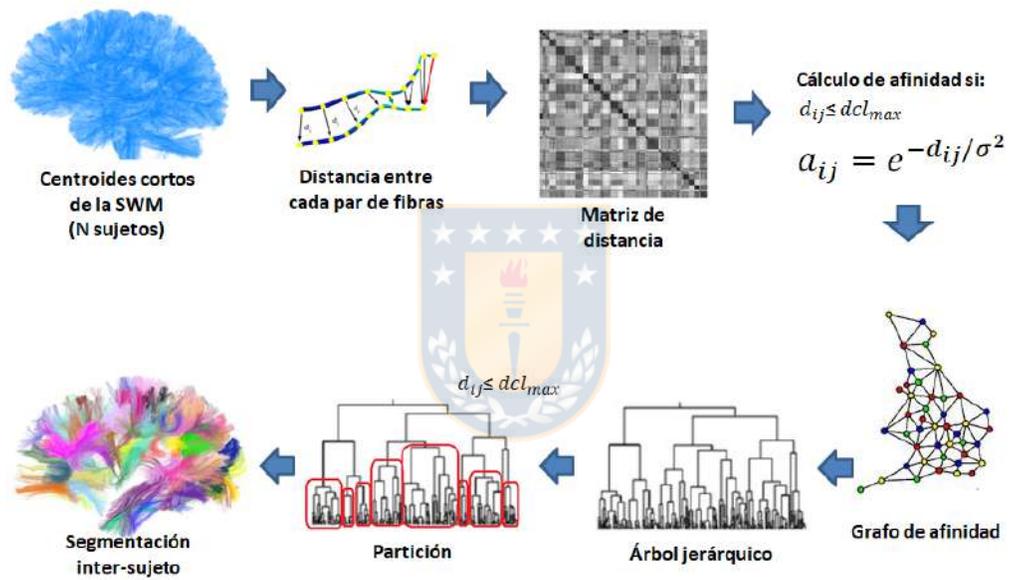


Fig. 2.12: Diagrama de método de clustering jerárquico inter-sujeto usado para calcular fascículos de fibras superficiales.

3. Materiales y Métodos

3.1. Materiales

3.1.1. Datos ARCHI

Se cuenta con datos de dMRI de 79 sujetos sanos, que corresponden a datos HARDI de la base de datos ARCHI [14]. El protocolo de adquisición incluye imágenes anatómicas T1 y una adquisición HARDI SS-EPI single-shell HARDI. La Tabla 3.1 muestra características de esta base de datos, en comparación a la base de datos HCP.

Los datos fueron procesados con el software BrainVISA/Connectomist-2.0 [56]. Se corrigieron los principales artefactos como corrientes eddy, efectos de susceptibilidad, distorsiones geométricas y ruido, y se eliminaron los cortes defectuosos. Luego se calculó el modelo de difusión q-ball analítico [26]. Se calculó tractografía determinística de tipo streamline sobre una máscara de propagación del cerebro completo, basada en T1 [73], usando una semilla por vóxel (a resolución T1) y un paso de 0.1 mm. Esto generó un conjunto de datos de tractografía con un promedio de un millón de fibras para cada sujeto.

Además de los datos de tractografía, se dispone de las transformaciones afines, necesarias para la normalización T1-Talairach y T2-T1.

3.1.2. Datos Human Connectome Project

Se dispone de un conjunto de datos proveniente del Human Connectome Project (HCP), proyecto dedicado a mapear el cerebro humano [15]. Estos corresponden a la publicación de 1200 sujetos (S1200 Data), la cual incluye datos de imágenes de MR 3T de 1206 sujetos adultos jóvenes sanos recolectados ente los años 2012 y 2015.

En cuanto a las imágenes de difusión, estas fueron adquiridas en un escáner Siemens Skyra con un protocolo personalizado. Los datos de dMRI multi-shell fueron adquiridos con tres b-values (1000, 2000, 3000 s/mm^2), con un tamaño de voxel isotrópico de 1.25 mm. El al-

goritmo de reconstrucción proviene de un estudio que propone un método de reconstrucción basado en una codificación de sensibilidad (SENSE) el cual entrega mejores resultados que una reconstrucción por suma de cuadrados [74]. Principalmente se utilizaron datos preprocesados de dMRI donde se corrigieron distorsiones de susceptibilidad [75], se aplicó una representación no paramétrica y predicción de imágenes single y multi-shell usando Procesos Gaussianos para solucionar problemas técnicos como distorsiones de imagen [76]. Además se aplicó un método para estimación y corrección de distorsiones inducidas por corrientes de Eddy y movimiento del sujeto [77].

Se cuenta también con imágenes estructurales de MRI (imágenes ponderadas en T1). Las imágenes de difusión fueron normalizadas al espacio estructural. Además las imágenes estructurales fueron normalizadas al espacio MNI152 (también llamado MNI estándar), mediante un registro no lineal FNIRT [78].

Cabe mencionar que no se dispone de la información de lateralidad de los sujetos, por lo que no se están considerando estos datos en el análisis.

La base de datos HCP, además de contar con más sujetos, cuenta con datos de mayor calidad, aportando más información, debido a su estructura más compleja. En la Tabla 3.1 se muestra una comparación relativa a las características de las imágenes de difusión de ambas bases de datos (ARCHI y HCP).

Tabla 3.1: Comparación de imágenes de difusión provenientes de ARCHI [14] y HCP [15].

	Muestreo	Matriz	Vóxeles	b-values	n° de direcciones de difusión	Método de reconstrucción utilizado
ARCHI	Single-Shell	128x128	1.7 mm vóxeles isotrópicos, 70 cortes	1500s/mm ²	60	QBI
HCP	Multi-Shell	168x144	1.25 mm vóxeles isotrópicos, 111 cortes	1000, 2000y3000s/mm ²	≈ 90 + 6	GQI

3.2. Métodos

Se validó y adaptó un método automático para identificación de fibras cortas superficiales basado en clustering jerárquico, el cual se probó inicialmente en la base de datos ARCHI.

Sobre los datos de HCP se realizó un análisis de algoritmos de tractografía revisando aspectos relevantes al momento de reconstruir fibras superficiales. Entre los factores que pueden afectar la reconstrucción de las fibras superficiales están el número final de fibras y tamaño de máscara de WM. Además existen parámetros de tracking que definen un criterio de término como por

ejemplo el ángulo máximo. También está el algoritmo de tractografía en sí, que puede ser determinístico o probabilístico.

Para evaluar que los conjuntos de fibras resultantes tengan una buena reconstrucción en zonas superficiales, se compararon las densidades de fibras en estas zonas utilizando fascículos de fibras de la SWM segmentados a partir de un atlas preliminar, creado con la base de datos ARCHI.

Una vez establecidos el algoritmo y parámetros de tracking que puedan corroborar una adecuada reconstrucción de fibras en datos del HCP, se adaptó y aplicó un método de identificación de fascículos cortos superficiales basado en clustering jerárquico inter-sujeto. Se encontraron aquellos fascículos más reproducibles con lo que se formó un atlas de fibras cortas de asociación más detallado que los existentes. Para esto fue necesario adaptar el algoritmo de clustering a los datos de HCP, ya que estos presentan una estructura más compleja en comparación a los datos ARCHI. Esto implica mejoras en el código, ya sea para soportar más información, como para ejecutarse en un tiempo razonable. El atlas obtenido fue validado realizando una segmentación automática sobre otro conjunto de sujetos del HCP y también sobre la base de datos ARCHI. Finalmente, el atlas resultante fue comparado con otros atlas existentes relacionados a las fibras cortas de asociación. Para esto se utilizó un cálculo de intersección entre fascículos para determinar aquellos fascículos existentes en el método propuesto y que no estén presentes en otros atlas. Además se evaluó la cobertura de los fascículos.

3.2.1. Método de identificación de fascículos cortos y cálculo de atlas preliminar

Para elaborar un atlas preliminar de fibras cortas de asociación se aplicó un método de identificación de fibras cortas basado en clustering jerárquico inter-sujeto. Esto se realizó sobre 74 sujetos de una base de datos HARDI (sección 3.1.1) a la cual previamente se le aplicó un clustering intra-sujeto [79], obteniendo clústeres compactos, representados por centroides. Para aplicar el clustering, se seleccionaron aquellos centroides con una longitud de entre 35 y 85 mm. Además fueron descartadas fibras pertenecientes a fascículos conocidos de la DWM, comparando los centroides con las fibras de un atlas de la DWM[48].

La Fig. 3.1 muestra un esquema general del método usado para identificar fascículos cortos superficiales para la formación del atlas preliminar. Este proceso fue aplicado sobre subconjuntos

aleatorios compuestos por dos grupos de 27 sujetos de un total de 74 sujetos. Estos datos fueron alineados con un algoritmo de registro no-lineal basado en el tensor de difusión, llamado DTI-TK [80]. Para una mejor validación de los resultados, se efectuaron 10 test, de los cuales se calcularon 10 atlas, los que fueron fusionados para obtener el atlas preliminar. A continuación se detalla cada etapa realizada para el cálculo del atlas.

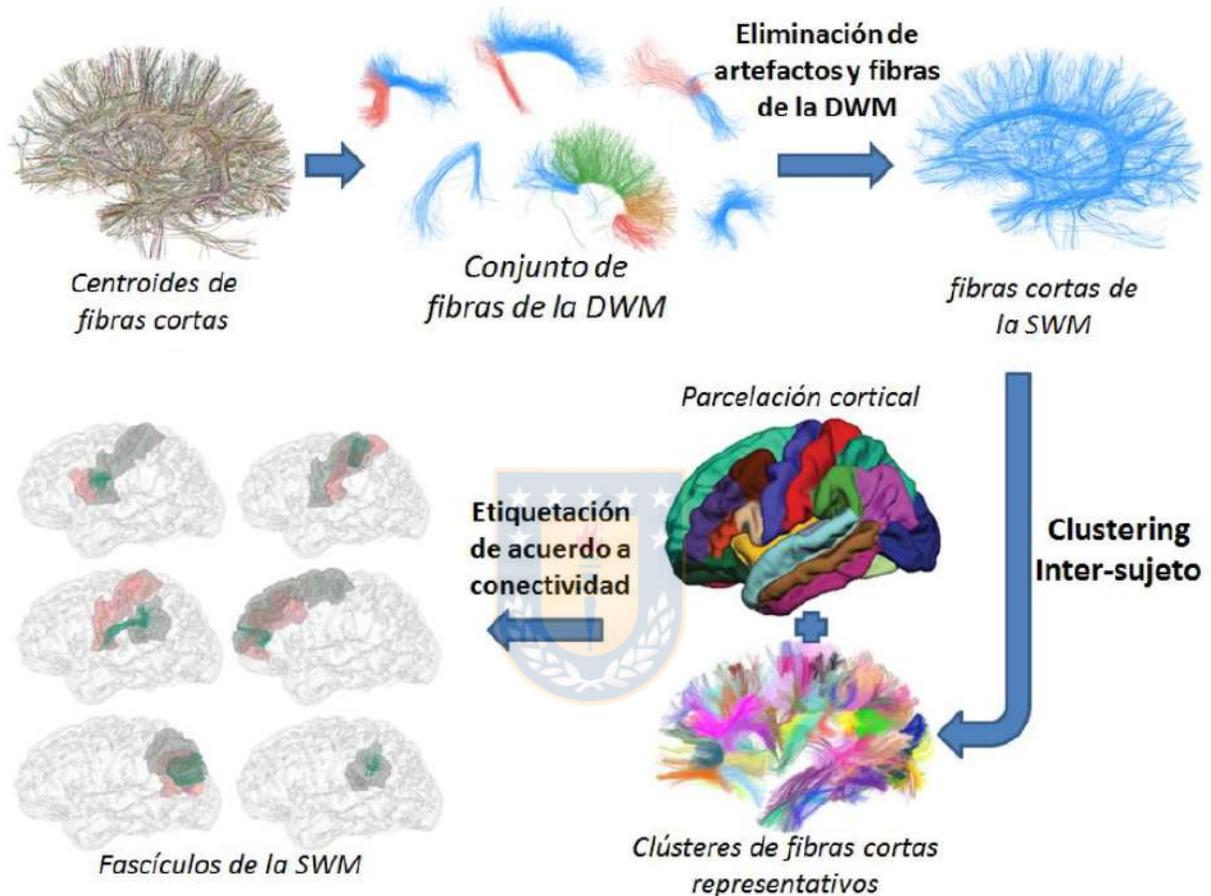


Fig. 3.1: Diagrama general del proceso de identificación de fascículos cortos superficiales, desde los datos de entrada del clustering (centroides de un grupo de sujetos), hasta la etiquetación de los fascículos utilizando información anatómica. [Elaboración Propia].

3.2.1.1. Clustering de fibras cerebrales

Luego de normalizar con un registro no-lineal los centroides resultantes del clustering intra-sujeto, se dividió el proceso en 10 test, donde en cada test se seleccionó un grupo aleatorio de 54 sujetos. Para cada test se calculó una matriz de distancia entre pares de fibras, la distancia utilizada corresponde a la distancia euclidiana máxima entre puntos correspondientes (distancia d_{ME} mencionada en la ecuación 2.2). A partir de esta matriz se construyó un grafo de afinidad.

El valor de afinidad está definido por $a_{ij} = e^{-d_{ij}/\sigma^2}$ [46], donde d_{ij} es la distancia entre los elementos i y j , y σ^2 un parámetro que define la escala de similitud (60 mm). Se consideró un umbral de distancia $d_{th} = 30$ mm, conservando solo los pares de fibras con una distancia menor a d_{th} . Sobre el grafo de afinidad se aplicó un clustering jerárquico average-link (HC), generando el dendrograma.

Los clústeres fueron calculados con una partición adaptativa del dendrograma, considerando también una distancia umbral o distancia máxima entre elementos de un clúster. Esta partición se genera recorriendo el dendrograma desde el nodo superior hasta, encontrar grupos de fibras que cumplan este criterio.

Los clústeres resultantes son analizados para verificar la cantidad de sujetos involucrados en cada uno, para así seleccionar los fascículos más representativos de la población. Se consideraron como representativos los fascículos presentes en al menos el 75 % de los sujetos.

Para lograr un atlas robusto, luego de aplicar el método a dos grupos de sujetos independientes, fueron seleccionados aquellos fascículos similares entre grupos. Para esto se calculó el porcentaje de intersección entre fascículos de distintos grupos. El porcentaje de intersección depende de la cantidad de fibras similares entre los fascículos comparados. Se consideraron como similares, aquellas fibras con una distancia d_{ME} menor a 5 mm. Los fascículos con una intersección mayor al 50 % para ambos fascículos, fueron considerados similares, debido a su superposición y por lo tanto fueron fusionados.

Se calculó una correspondencia interhemisferio para determinar los fascículos comunes entre hemisferio. Para esto los fascículos del hemisferio derecho fueron reflejados horizontalmente para situarlos en el hemisferio izquierdo. Se calculó el porcentaje de intersección entre fascículos, donde los pares de fascículos de diferentes hemisferios con una intersección mayor al 50 % fueron considerados comunes entre hemisferios.

3.2.1.2. Etiquetación automática

Los fascículos obtenidos fueron etiquetados de acuerdo a las regiones que conectan. Se utilizó una parcelación cortical para cada sujeto, calculada con FreeSurfer [81]. Esta parcelación está basada en el atlas Desikan-Killiany [16], el cual está compuesto por 34 parcelas o regiones de interés (ROIs) por hemisferio, las cuales se mencionan en la Tabla 3.2. Las parcelas fueron transformadas a imágenes etiquetadas y las fibras de cada fascículo fueron sobremuestreadas

para asegurar que los puntos en los extremos se ubicaran dentro de las regiones etiquetadas. El algoritmo detecta qué ROI conecta cada extremo de cada fibra. En la mayoría de los casos los fascículos poseen una conexión principal entre dos ROIs. De acuerdo a esto se seleccionaron los fascículos con las conexiones más estables, los cuales fueron etiquetados para la construcción del atlas. También fueron considerados fascículos que conectan dos partes dentro de una misma ROI.

3.2.1.3. Segmentación de fibras guiada por atlas preliminar

Para evaluar la reproducibilidad de los fascículos del atlas preliminar, estos fueron usados para segmentar automáticamente 78 nuevos sujetos de otra base de datos HARDI. El método de segmentación [10] calcula la distancia d_{ME} entre un par de fibras A y B , donde la fibra A pertenece a un fascículo del atlas y la fibra B pertenece al sujeto a segmentar. Esta distancia es penalizada por la diferencia entre el largo de las fibras A y B , formando la distancia d_{ME_i} . Esta distancia se muestra en la ecuación 3.1, donde dlf es un factor de penalización que aumenta la distancia con la diferencia entre la longitud de la fibra A (l_A) y la longitud de la fibra B (l_B).

$$d_{ME_i}(A, B) = d_{ME}(A, B) + dlf$$

$$\text{con } dlf = \left(\frac{\text{abs}(l_A - l_B)}{\text{max}(l_A, l_B)} + 1 \right)^2 - 1, \quad (3.1)$$

La Fig. 3.2 ilustra cómo se calcula el factor de penalización dlf a partir de la longitud de dos fibras. Esta penalización produce que dos fibras que tengan una diferencia de forma y posición cercana al umbral, si además tienen una diferencia significativa en su longitud, no sean agrupadas, ya que esta diferencia puede significar que pertenezcan a fascículos diferentes.

3.2.2. Análisis de métodos de tractografía

Antes de implementar el método basado en clustering sobre la base de datos HCP, se realizaron distintas pruebas tanto para determinar el algoritmo de tractografía a utilizar y la cantidad de fibras que se necesitan calcular. El objetivo es no tener un exceso de fibras que dificulten más el proceso de clustering, ni tener una pérdida de información que cause una pobre reconstrucción de fibras cortas superficiales.

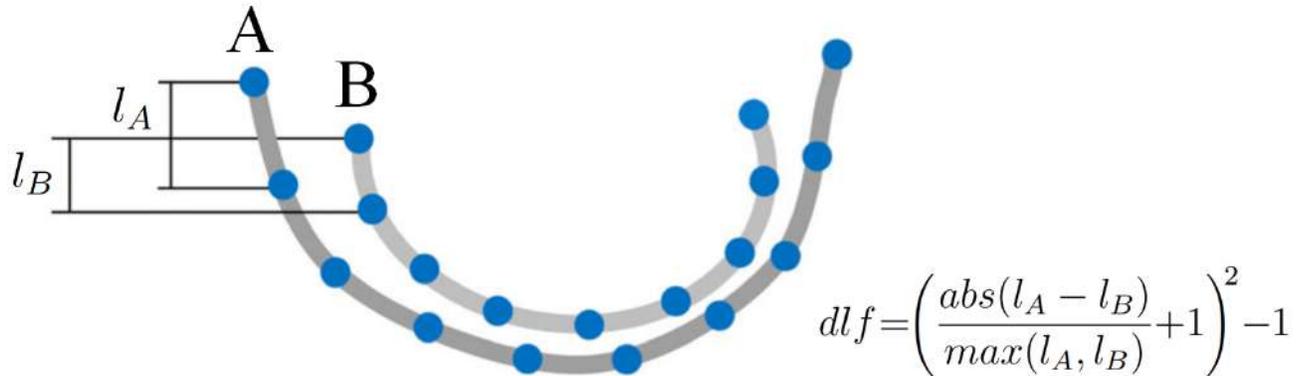


Fig. 3.2: Factor de penalización (dlf) que permite discriminar fibras que tengan grandes diferencias en longitud. Adaptado de [10].

Tabla 3.2: Abreviaciones de cada región de la parcelación cortical, de acuerdo al atlas de Desikan-Killiany [16]. Ambos hemisferios contienen las mismas regiones.

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

Sobre los datos de HCP se probaron dos algoritmos de tractografía, uno de tractografía determinística (utilizando el software DSI Studio [57]) y uno de tractografía probabilística (por medio del software MRtrix [58]). Ambos software fueron probados calculando distinto número

de fibras, de 100 mil a 1.5 millones de fibras para el caso de DSI Studio y de 500 mil a 3 millones para MRtrix.

Por medio de DSI Studio, basado en el método de reconstrucción Generalized Q-sampling Imaging (GQI) [65], se calcularon fibras con tractografía determinística [82] usando los siguientes parámetros: umbral angular = 90° , tamaño de paso = 0.25 mm, longitud mínima = 30 mm, longitud máxima = 250 mm, suavizado = 0.5, y umbral de anisotropía cuantitativa (QA) = 0. Cabe mencionar que para esta parte del trabajo, la intención principal fue evaluar el impacto del número de fibras, ya lo que habíamos detectado como un parámetro determinante para lograr una buena reconstrucción, que también afecta el desempeño de los algoritmos. Otros parámetros fueron ajustados de forma empírica, para una buena reconstrucción de las fibras de la SWM, gracias a que el efecto de estos se puede ver de forma rápida, configurando los parámetros manualmente en el software. En particular, se observó que el umbral de QA, el suavizado, el umbral angular y la longitud mínima, tuvieron un efecto positivo en los resultados, logrando la reconstrucción de fibras cortas a lo largo de la superficie cerebral. Con MRtrix, basado en un modelo de deconvolución esférica [83], se calcularon fibras por medio de tractografía probabilística [84] sobre imágenes multi-shell usando un modelo multi-capa, con los siguientes parámetros: tamaño de paso = $0,1 \cdot \text{tamaño de vóxel}$, umbral angular = 90° , longitud mínima = 30 mm, longitud máxima = 250 mm y valor de corte = 0.06.

3.2.2.1. Cálculo de tractografía probabilística

Para llevar a cabo el cálculo de fibras cerebrales utilizando tractografía probabilística con MRtrix, se ejecutaron los siguientes pasos:

- Segmentación de imagen estructural en 5 tipos de tejidos para posteriormente guiar la tractografía.
- Cálculo de máscara del cerebro a partir de la imagen de difusión.
- Corrección de inhomogeneidad del campo B1 para volúmenes dMRI.
- Estimación de función de respuesta para deconvolución esférica.
- Cálculo de deconvolución esférica restringida multi-shell multi-tejido (Multi-Shell Multi-Tissue Constrained Spherical Deconvolution (MSMT-CSD)) para estimación de función de distribución de la orientación (ODF) [85].

- Normalización de intensidad para corregir inhomogeneidades a partir de CSD.
- Generación de tractos por medio de algoritmo Anatomically-Constrained Tractography (ACT) [86]. Este algoritmo al calcular las streamlines por medio de la tractografía, además de usar imágenes anatómicas segmentadas como máscara de propagación, utiliza limitaciones anatómicas basadas en propiedades conocidas de los axones neuronales, para aplicar prioridades realistas biológicamente al momento de generar las streamlines, con el fin de reducir falsos positivos.
- Finalmente, a las fibras resultantes se les aplicó un filtro guiado por los resultados de la deconvolución esférica (Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms (SIFT)) [87]. Este es un filtro selectivo que reduce sesgos producidos por la tractografía, buscando que coincida la densidad de las streamlines con las integrales de la distribución de orientación de las fibras de los lóbulos.

Luego de calcular fibras con los distintos algoritmos, se utilizó el atlas preliminar de la SWM para segmentar los fascículos cortos y de acuerdo a esto verificar si estos fascículos fueron bien reconstruidos en los datos del HCP, basándose en aspectos como superposición de volumen, como se detalla en la sección 4.2. También se segmentó con un atlas de la materia blanca profunda para ver cómo influye el número de fibras calculadas en este tipo de fascículos. Del atlas de fibras de la DWM se seleccionaron los fascículos más largos y grandes: fascículo arqueado, fronto-occipital inferior, longitudinal inferior y tracto corticoespinal.

El atlas de fibras de la SWM y el atlas de fibras de la DWM se encuentran disponibles en el espacio de Talairach. El espacio de Talairach se caracteriza por estar centrado en el origen (coordenadas $x,y,z=0,0,0$), a diferencia del espacio MNI, el cual toma sólo coordenadas positivas. Los datos del HCP cuentan con un registro no lineal al espacio MNI, por lo que fue necesario calcular una transformación afín de Talairach a MNI. Para calcular esta transformación, se utilizaron cerebros de referencia para cada espacio ((x, y, z) para Talairach y (x', y', z') para MNI), de los cuales se tomaron n puntos de cada espacio, según sus coordenadas mínimas y máximas en cada uno de los tres ejes. Se aplicó la ecuación 3.2 para calcular la matriz afín (A). Esta, posteriormente se aplicó a las fibras de los atlas en Talairach, según la ecuación 3.3.

$$A = YX^T(XX^T)^{-1}$$

$$\text{donde: } X = \begin{bmatrix} x_1 & x_2 & \dots & x_n \\ y_1 & y_2 & \dots & y_n \\ z_1 & z_2 & \dots & z_n \\ 1 & 1 & \dots & 1 \end{bmatrix}, Y = \begin{bmatrix} x'_1 & x'_2 & \dots & x'_n \\ y'_1 & y'_2 & \dots & y'_n \\ z'_1 & z'_2 & \dots & z'_n \\ 1 & 1 & \dots & 1 \end{bmatrix} \quad (3.2)$$

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = A \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad (3.3)$$

A partir de la segmentación se calcularon diferentes indicadores, como la cantidad de fascículos segmentados y similitud de fascículos basado en la superposición de volumen, para analizar la reconstrucción de los fascículos, según los distintos métodos. Para calcular la superposición de volumen, los fascículos de fibras segmentados fueron transformados a imágenes con vóxeles isométricos de 0.3 mm. Para esto, se sobremuestraron las fibras para obtener imágenes de densidad sin presencia de espacios entre la trayectoria de las fibras. Las imágenes se construyeron calculando la cantidad de fibras que pasan por cada vóxel. En otras palabras, las imágenes corresponden a un mapeo de las coordenadas de las fibras en una grilla, que en este caso serían los vóxeles de la imagen, como se aprecia en la Fig. 3.3, para un ejemplo en dos dimensiones. Posteriormente las imágenes fueron binarizadas con un umbral igual a 1 para considerar todos los vóxeles que contengan por lo menos una fibra. Así se consideran todas las fibras al calcular el volumen, pero a una resolución muy fina, con el objetivo de mostrar la superposición de volúmenes entre fascículos.

Finalmente, en función de los resultados del análisis de los métodos de tractografía, se seleccionó la tractografía probabilística con los parámetros indicados al inicio de la sección 3.2.2 y con un total de 3 millones de fibras filtradas por sujeto, para utilizar en la base de datos HCP.

3.2.3. Identificación de fascículos cortos basada en clustering jerárquico sobre datos del HCP

Para obtener fascículos cortos de la materia blanca superficial a partir de cálculos de tractografía calculadas con datos del HCP, se realizaron una serie de pasos, los cuales están esque-

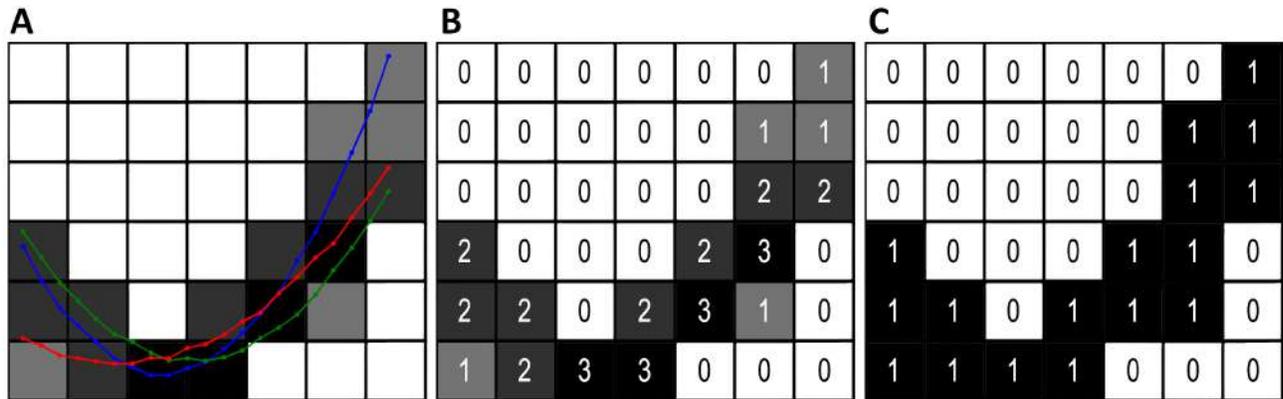


Fig. 3.3: Mapeo de coordenadas de fibras para la construcción de imágenes de densidad de los fascículos (ejemplo en dos dimensiones). A: Tres fibras compuestas por 21 puntos, mapeadas en los píxeles de una imagen. B: Imagen de densidad, donde cada número indica la cantidad de fibras que pasa por ese píxel. C: Imagen binarizada con umbral 1 para el cálculo de volumen. [Elaboración Propia].

matizados en la Fig. 3.4. A continuación se describen cada uno de los pasos ejecutados.

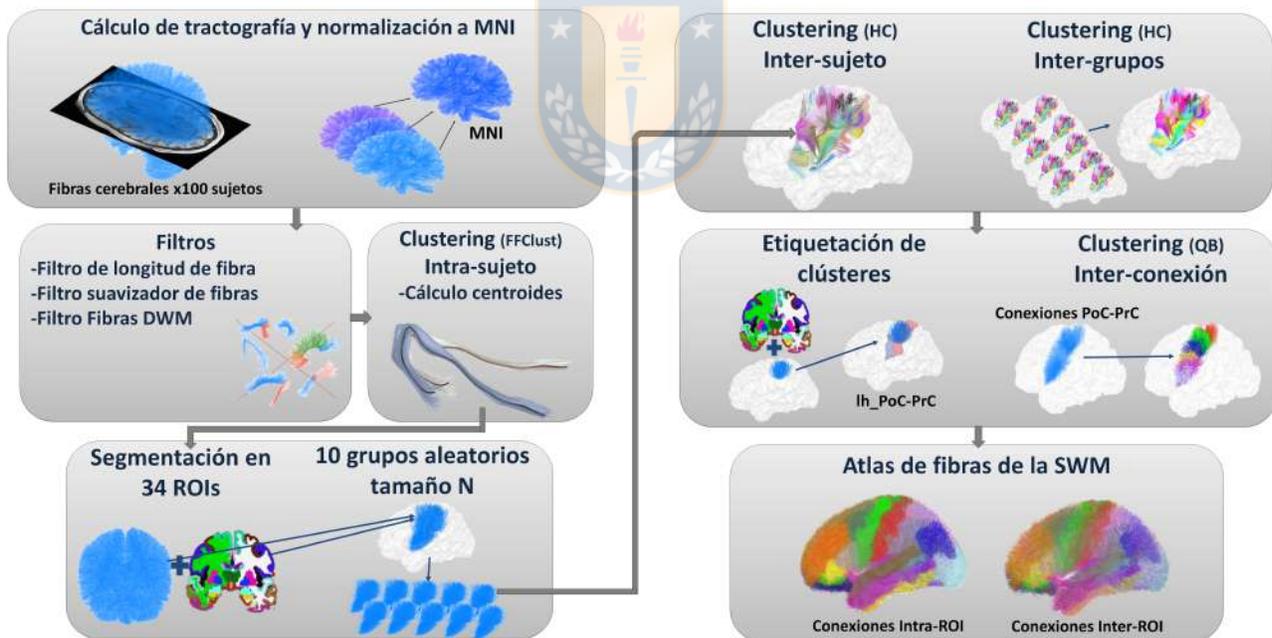


Fig. 3.4: Diagrama general del proceso de identificación de fascículos cortos superficiales a partir de 100 sujetos de la base de datos HCP. Este abarca desde los cálculos de tractografía, hasta los fascículos etiquetados que componen el atlas de fibras. [Elaboración Propia].

3.2.3.1. Preprocesamiento de fibras cerebrales

Luego de aplicar el algoritmo de tractografía ACT y el filtro SIFT, es necesario llevar las fibras de cada sujeto a un espacio común. La base de datos HCP1200 proporciona para cada sujeto un mapa de deformación para realizar transformaciones entre el espacio estructural y el espacio común MNI152. Estos mapas de deformación fueron calculados a partir de un registro no-lineal utilizando el software FNIRT [88]. Los mapas de deformación otorgados por la base de datos HCP fueron aplicados a las fibras de cada sujeto para transformarlas al espacio MNI.

Primero las fibras de cada sujeto fueron remuestreadas a 21 puntos equidistantes para poder realizar cálculos de distancia entre fibras [48]. Además solo se conservaron aquellas fibras con una longitud entre 30 y 85 mm, debido a que se busca estudiar las fibras cortas de asociación. Además, al igual que en [12], se utilizó una selección de fibras del atlas de la DWM [48] para descartar fibras pertenecientes a fascículos conocidos de la DWM.

El algoritmo de tractografía probabilística produce fibras con trayectorias irregulares, a diferencia de la tractografía determinística. Esto puede causar dificultades al momento de medir distancia entre fibras. Por esta razón a cada fibra se le aplicó un filtro media móvil en tres dimensiones de largo 3, conservando el punto inicial y final de la fibra para evitar errores al momento de etiquetar las conexiones. Se utilizó un filtro media móvil de largo 3 ya que con esto se logra un suavizado de la fibra, sin producir un cambio en la forma de esta a gran escala. Solo se producen cambios de manera localizada sobre puntos irregulares. Un ejemplo de fibra suavizada con este filtro se muestra en la Fig. 3.5 , donde se aprecia que el filtro logra el efecto deseado, suavizando la fibra, pero sin modificar su forma ni longitud a gran escala.

Al filtrar las fibras de acuerdo a su longitud, se conservan cerca de 33% de las fibras por sujeto. Para posteriormente poder aplicar un clustering inter-sujeto, es necesario reducir la dimensión de los datos de entrada. Para esto, las fibras fueron sometidas a un clustering intra-sujeto (FFClust) basado en distribución de puntos, que utiliza clustering mini batch K-means, entre otros algoritmos [9]. Este algoritmo calcula de manera automática la cantidad final de clústeres, los cuales están compuestos por fibras de forma muy similar. Para ejecutar el algoritmo es necesario señalar los cinco puntos sobre los cuales se aplicarán los clustering y la cantidad de clústeres a usar para cada punto en el clustering k-means. Para el caso de fibras muestreadas a 21 puntos equidistantes, estos 5 puntos corresponden a los puntos: 0, 3, 10, 17 y 20. Estos puntos fueron validados como puntos representativos de la forma de las fibras en [10]. A estos puntos, se les asignaron los siguientes números de clústeres: 300, 200, 200, 200 y 300, configuración descrita

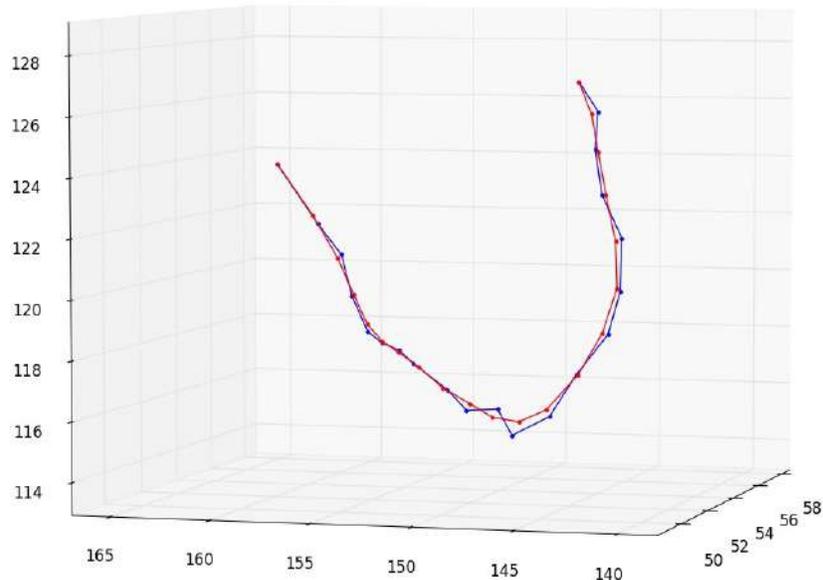


Fig. 3.5: Fibra procesada con filtro media móvil en tres dimensiones de largo 3 (rojo), aplicado a una fibra de 21 puntos equidistantes (azul). [Elaboración Propia].

por los autores del algoritmo, como la mejor para tractografía del cerebro completo. Con los parámetros descritos previamente, se genera un total aproximado de 40 mil clústeres por sujeto. Finalmente, para cada clúster se calcula un centroide que lo representa, como se muestra en la Fig. 3.6. Estos centroides serán los datos de entrada para el clustering jerárquico inter-sujeto.

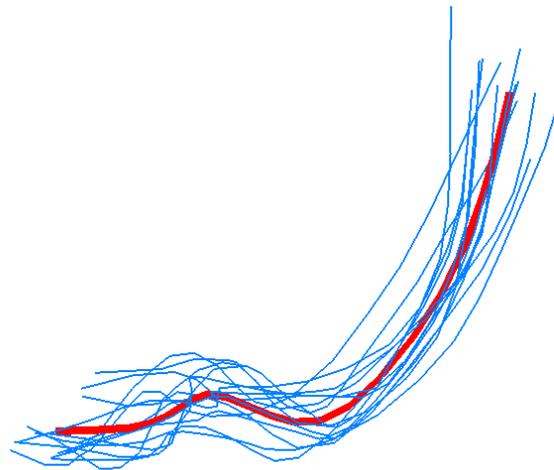


Fig. 3.6: Clúster de fibras similares calculadas con FFClust [9] sobre un sujeto (azul) y el centroide que lo representa (rojo). [Elaboración Propia].

El clustering jerárquico inter-sujeto [79], es usado para calcular clústeres de fibras representativas y reproducibles en una población de sujetos. Debido al uso de datos de 100 sujetos, calculados con tractografía probabilística, aplicar este algoritmo sobre los 100 sujetos y sobre

el cerebro completo, no fue una opción, debido al alto gasto computacional. Este gasto computacional, comprende un elevado tiempo de procesamiento y memoria requerida por la cantidad elevada de datos de entrada. Como referencia se tiene que para un número aproximado de 20 mil fibras, el tiempo de cálculo del dendrograma es de cerca de 20 horas, ocupando 2 GB de memoria RAM (13% del total). Además, este proceso requiere del cálculo previo de archivos que ocupan una importante cantidad de memoria de almacenamiento, donde para un grupo de 20 mil fibras se requiere 3.5 GB para la matriz de distancia y 2.7 GB para el grafo de afinidades. Por esto es necesario dividir el conjunto de fibras en regiones y grupos.

Las fibras de cada sujeto fueron divididas en 34 regiones según el atlas Desikan-Killiany [16], con el objetivo de aplicar el clustering jerárquico sobre una cantidad menor de fibras. Para determinar las fibras pertenecientes a cada región, estas fueron segmentadas a partir de imágenes estructurales etiquetadas en MNI mediante el software FreeSurfer [81] basado en el atlas de Desikan-Killiani [16], proporcionadas por la base de datos HCP1200. Para cada región se seleccionaron aquellas fibras que tuvieran al menos un extremo dentro de esta. Para evitar descartar fibras que en sus extremos no coincidieran con un vóxel etiquetado, se agregó un margen de error, el cual considera los vóxeles vecinos de la región como parte de la misma. Con esto se obtiene un promedio de 65291 centroides por región. La Fig. 3.7 muestra la imagen con las ROIs etiquetadas y tres ejemplos de grupos de fibras que tienen al menos un extremo dentro de una región específica.

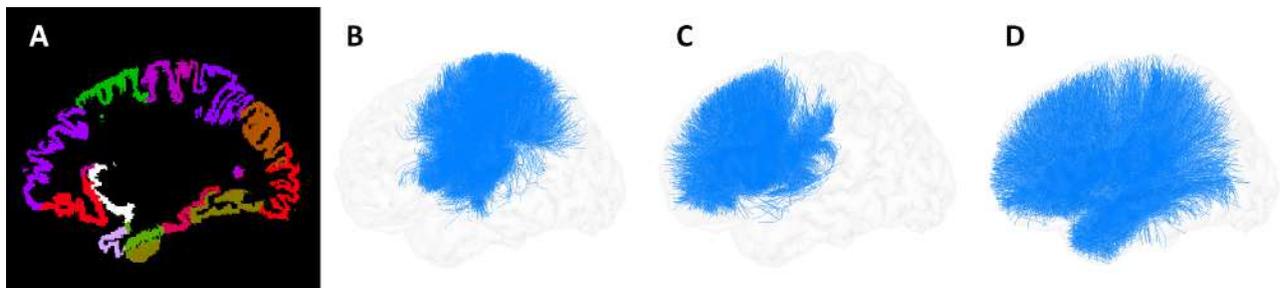


Fig. 3.7: A: Imagen estructural etiquetada con 34 ROIs. B: Fibras que pasan por la región postcentral. C: Fibras que pasan por la región parsopercularis. D: Fibras que pasan por la ínsula. [Elaboración Propia].

Las fibras de todos los sujetos que compartieran una misma región, fueron permutadas aleatoriamente y luego divididas en 10 subconjuntos del mismo tamaño, para luego aplicar el clustering jerárquico inter-sujeto sobre cada uno de estos subconjuntos. Posterior al clustering inter-sujeto, un siguiente nivel de clustering jerárquico es aplicado para determinar los clústeres comunes entre grupos.

3.2.3.2. Clustering de fibras cerebrales

En esta etapa se aplica el mismo proceso de clustering jerárquico descrito en la sección 3.2.1.1. Este consiste en el cálculo de una matriz de distancia, cálculo de grafo de afinidad, clustering jerárquico average-link (HC) y partición adaptativa del dendrograma para formar los clústeres, esta vez usando un umbral $d_{th} = 40$ mm, debido a la presencia de fibras más irregulares por el uso de tractografía probabilística.

Para cada clúster obtenido, se calculó la media entre puntos correspondientes, formando así, centroides que representan estos clústeres. Para determinar los clústeres comunes entre grupos, a los centroides de los 10 grupos se les aplicó nuevamente un clustering jerárquico con las mismas características, seleccionando ahora los clústeres con centroides de al menos 7 de los 10 grupos. Las fibras que formaron los centroides de un mismo clúster fueron fusionadas.

Una vez formados los clústeres considerando los 10 grupos, se analizó la representatividad de estos, calculando el número de sujetos involucrados en cada clúster. Se conservaron aquellos clústeres conformados por fibras de al menos el 75 % de los sujetos.

3.2.3.3. Etiquetación automática

Utilizando imágenes estructurales etiquetadas con los 34 ROIs según el atlas Desikan-Killiani [16] en MNI, se realizó un etiquetado de cada clúster, indicando el par de regiones que conecta. Para un mejor etiquetado, las fibras de cada clúster fueron sobremuestreadas. Se analizaron los 5 puntos de cada extremo de las fibras para así identificar en qué región se encuentra la mayoría de estos puntos. A cada clúster se le dio una etiqueta en el formato “lh_PoC-PrC”, donde se indica el par de regiones que conecta en mayor porcentaje (ver Tabla 3.2) y a qué hemisferio pertenece (“lh” para hemisferio izquierdo, “rh” para hemisferio derecho). El algoritmo calcula para cada fibra las regiones que conecta, por lo que se usó esta información para eliminar aquellas fibras que no coincidieran con la conexión principal del cluster, esto ayuda a que los fascículos de fibras queden mejor definidos. La Fig. 3.8 muestra un clúster de fibras, donde la mayoría conectan las regiones SP y SM, sin embargo pequeños subgrupos de fibras quedan fuera de esta conexión principal.

El Algoritmo 1 muestra el proceso de identificación de fascículos representativos, desde el preprocesamiento de las fibras (sección 3.2.3.1), hasta la etiquetación de los clústeres representativos (sección 3.2.3.3).

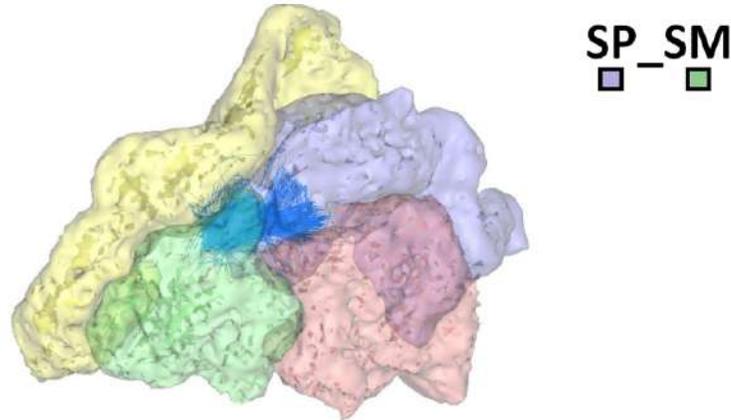


Fig. 3.8: Clúster de fibras que conecta principalmente las regiones SP (morado) y SM (verde), con un subgrupo de fibras que conectan las regiones PoC (amarillo) y IP (rojo). [Elaboración Propia].

3.2.3.4. Creación de fascículos a partir de clústeres finales

Luego de aplicar el clustering jerárquico inter-sujeto, se logra identificar los clústeres representativos, presentes en la mayoría de los sujetos, sin embargo, estos corresponden a pequeños clústeres de los cuales muchos comparten la misma conexión, por lo que es necesario reagruparlos para definir así los fascículos que conforman el atlas final. Por otra parte, también son incluidos aquellos clústeres que conectan dos partes dentro de una misma región. Los clústeres que compartían la misma etiqueta fueron re-clusterizados utilizando el algoritmo de QuickBundles [49], diferenciando así los distintos fascículos de fibras que conectan una misma región. A estos fascículos se les dio una etiqueta enumerada según la posición del fascículo respecto a los demás de la misma conexión en el formato “lh_PoC-PrC_0”, “lh_PoC-PrC_1”.

Finalmente se calculó una correspondencia inter-hemisferio para encontrar fascículos en común entre hemisferios. Este proceso no corresponde a un análisis de simetría, solamente se está usando para otorgar etiquetas similares a fascículos similares entre hemisferios y así ayudar a su identificación. Este proceso se llevó a cabo utilizando clustering jerárquico. Primero se calculó un centroide para cada fascículo. Posteriormente los centroides del hemisferio derecho fueron invertidos y desplazados en el eje x , de la forma $x' = (x_{min} + x_{max}) - x$, donde x_{min} y x_{max} corresponden al valores mínimo y máximo de las coordenadas x presentes en los datos del atlas. Esto se realizó para situar todos los centroides en el espacio correspondiente al hemisferio izquierdo. Estos centroides fueron clusterizados con clustering jerárquico, formando clústeres compuestos por pares de centroides provenientes de distinto hemisferio, los cuales fueron considerados como comunes entre hemisferios y por lo tanto se les asignó una etiqueta similar.

Algoritmo 1 Identificación de fascículos representativos en datos del HCP

```

1: for s := 1 to 100 do
2:   Filtro de longitud de fibra en  $sujeto_s$ 
3:   Filtro suavizador en  $sujeto_s$ 
4:   Filtro fibras DWM en  $sujeto_s$ 
5:   Cálculo de FFClust en  $sujeto_s$  y cálculo de  $centroides_s$ 
6: end for
7: Fusión  $centroides_s$  en un único conjunto de fibras
8: for i := 1 to 34 do
9:   Seleccionar fibras que pasan por  $ROI_i$ 
10:  Dividir las fibras de  $ROI_i$  en 10 grupos aleatorios de tamaño  $N$ 
11:  for g := 1 to 10 do
12:    Cálculo de clustering sobre el grupo g de fibras de  $ROI_i$ 
13:    Cálculo de  $centroides_g$  para cada clúster
14:  end for
15:  Fusión  $centroides_g$  de todos los grupos
16:  Clustering inter-grupos
17:  for c := 1 to número de clústeres inter-grupo do
18:    if número de grupos en  $clúster_c \geq 7$  then
19:      Fusionar fibras de los centroides que componen el  $clúster_c$ 
20:      if número de sujetos del  $clúster_c \geq 75$  then
21:        Etiquetar cluster
22:      end if
23:    end if
24:  end for
25: end for

```

3.2.3.5. Jerarquía y atlas final

Luego de definir los fascículos del atlas final, es necesaria la creación de una jerarquía para una visualización más adecuada de los datos, ya sea para una visualización general de los fascículos o para una visualización local de los fascículos de una región específica. Los fascículos de fibras fueron jerarquizados según los siguientes niveles: hemisferio, tipo de conexión, lóbulo cerebral al que pertenece, tipo de fibras. El tipo de conexión indica si el fascículo conecta partes de una misma región (intra-conexión) o conecta dos regiones (inter-conexión). El tipo de fibras

indica dos posibilidades g1 o g2, g1 para las fibras que conectan dos zonas cercanas, bordeando un surco (generalmente estas fibras tienen una forma en U más notoria) y g2 para aquellas fibras que conectan zonas más distantes. La Fig. 3.9 muestra un esquema con la jerarquía de los fascículos obtenidos. Este tipo de jerarquía se define en un archivo de extensión “.hie”, del software de visualización Anatomist [89]. Se crearon dos archivos de jerarquía, cada uno con una paleta de colores distinta. El primero para visualización general de los fascículos, donde cada región tiene un color específico y los fascículos dentro de esta tienen pequeñas variaciones del color principal. Los grupos de fascículos que conectan dos regiones poseen como color, la mezcla de los colores de las regiones conectadas. El segundo archivo, está orientado para una visualización local de los fascículos de una región específica, donde se le asigna colores fácilmente diferenciables a los fascículos que compartan una misma conexión.

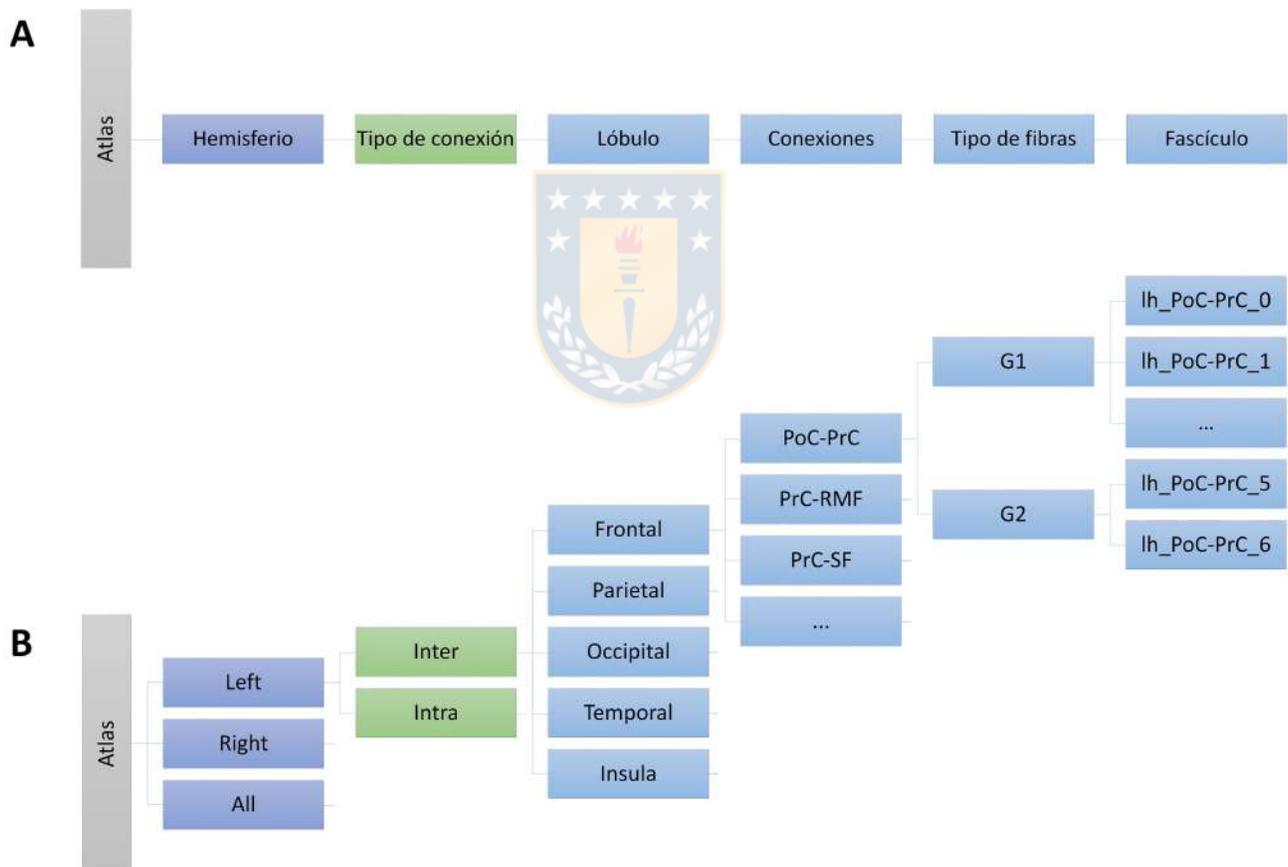


Fig. 3.9: Estructura general de la jerarquía de fascículos pertenecientes al atlas. A: Niveles de jerarquía. B: Ejemplo de ramificación para el caso de algunos fascículos del hemisferio izquierdo. [Elaboración Propia].

3.2.3.6. Segmentación de fibras guiada por atlas final

Una vez obtenido el atlas, se evaluó la reproducibilidad de los fascículos obtenidos, segmentando 79 sujetos de la base de datos ARCHI, los cuales fueron calculados con q-ball y tractografía determinística, y 14 sujetos de la base de datos HCP, calculados con deconvolución esférica y tractografía probabilística al igual que los sujetos con los que se creó el atlas. El método de segmentación fue el mismo mencionado en la sección 3.2.1.3.

3.2.4. Cobertura de Atlas y comparación con otros atlas

Para evaluar la cobertura del atlas sobre la material blanca, se calculó el volumen total que ocupan los fascículos que lo componen, además se calculó el volumen total de otros atlas previos Atlas1 [12], Atlas2 [11], Atlas3 [13]. Para calcular estos volúmenes, los atlas fueron normalizados a MNI y posteriormente las fibras cerebrales que componen un atlas fueron transformadas a imágenes de densidad, con vóxeles de 1x1x1 mm, donde cada vóxel indica la cantidad de fibras que pasa por él. Luego, las imágenes fueron binarizadas para calcular el volumen total en mm^3 .



4. Resultados

4.1. Atlas preliminar

Se aplicó el algoritmo de identificación de fascículos cortos basado en clustering jerárquico sobre un total de 74 sujetos de un conjunto de datos HARDI. El método se realizó 10 veces sobre grupos aleatorios de 54 sujetos. Para la selección de clústeres, se utilizó un umbral de distancia máxima entre centroides de 30 mm y fueron seleccionados los clústeres presentes en al menos el 75 % de los sujetos. De estas 10 pruebas se crearon 10 atlas de materia blanca superficial, los cuales fueron fusionados para formar el atlas preliminar, conservando los fascículos presentes en al menos 8 de los 10 test.

El atlas preliminar resultante está compuesto por 44 fascículos en el hemisferio izquierdo y 49 en el hemisferio derecho, de los cuales 33 fascículos son comunes entre hemisferios. La Fig. 4.1 muestra los fascículos del atlas preliminar. Este atlas fue validado segmentando un total de 78 sujetos de otro conjunto de datos HARDI, donde se segmentó casi la totalidad de los fascículos en todos los sujetos. Parte de este método fue desarrollado en mis estudios de Magíster [71], luego fue perfeccionado y validado durante mi doctorado en el año 2017 y como resultado se envió un paper que fue aceptado en diciembre del año 2017 [12].

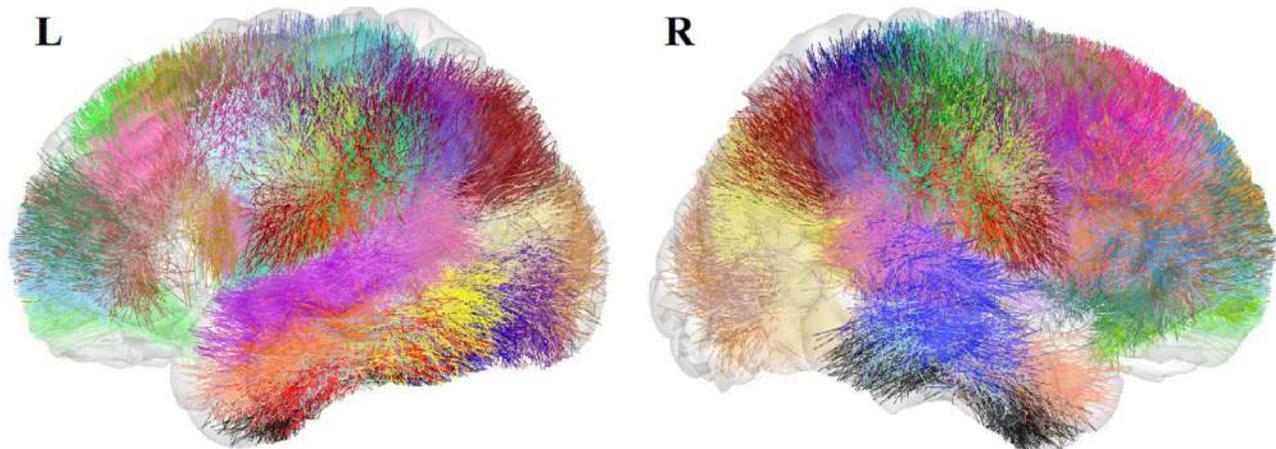


Fig. 4.1: Atlas preliminar de la materia blanca superficial, compuesto por 44 fascículos en el hemisferio izquierdo y 49 en el hemisferio derecho.

4.2. Análisis software de tractografía

La creación del atlas preliminar sobre la base de datos ARCHI permitió desarrollar un algoritmo de clustering para obtener fascículos cortos estables entre sujetos. Posteriormente, para analizar la implementación de este tipo de métodos sobre la base de datos HCP, se realizaron distintas pruebas para determinar el algoritmo de tractografía a utilizar y la cantidad de fibras a calcular.

Luego de calcular los diferentes conjuntos de tractografía con distintas cantidades de fibras, aplicando los algoritmos de tractografía determinística y probabilística, se realizó una segmentación guiada por el atlas preliminar de la SWM y los fascículos seleccionados del atlas de la DWM.

Para mostrar los resultados, los fascículos de la SWM fueron agrupados de acuerdo al lóbulo más cercano (F: frontal, O: occipital, P: parietal and T: temporal).

Las Fig. 4.2 y Fig. 4.3 muestran un ejemplo de los fascículos que conectan las regiones pre y postcentral, segmentados a partir de fibras calculadas con DSI Studio (Fig. 4.2) y MRtrix (4.3). Para ambos software mejora la reconstrucción de fascículos al aumentar el número de fibras, sin embargo, para el caso de DSI Studio no se produce una diferencia significativa entre los datos de 1.5 y 1 millón de fibras. Situación similar ocurre con el software MRtrix al aumentar de 2 a 3 millones de fibras. Por otra parte al observar las Fig. 4.2 y Fig. 4.3, se puede notar una mejor cobertura de los fascículos de la SWM al usar MRtrix, especialmente con los fascículos de la parte inferior (color beige).

Las Fig. 4.4 y Fig. 4.5 muestran un ejemplo de uno de los fascículos de la DWM (longitudinal inferior izquierdo). Se puede apreciar que de igual manera la reconstrucción mejora al aumentar el número de fibras, pero en este caso las diferencias son menores, logrando una buena reconstrucción incluso usando 500 mil fibras para el caso de DSI Studio. En el caso de MRtrix se aprecia que los fascículos segmentados se asemejan mucho más al fascículo del atlas.

Al calcular el porcentaje de fascículos correctamente segmentados, se obtuvo que el 100 % de los fascículos fueron segmentados para todos los conjuntos de fibras al usar MRtrix. Para DSI Studio, los fascículos de la DWM fueron correctamente segmentados en todos los casos. En el caso de los fascículos de la SWM, en general las fibras de los lóbulos frontal y parietal tienen un mejor resultado y el lóbulo temporal sería el peor caso, donde al bajar a 1 millón de fibras se obtiene solo el 80 % de los fascículos.

La superposición de volumen en comparación al conjunto de fibras de mayor tamaño para un fascículo de la SWM (PreC_Ins_01), se muestra en la Fig. 4.6 para ambos software. El porcentaje de superposición de volumen para cada grupo de fascículos segmentados se muestran en la Tabla 4.1 para DSI Studio y en la Tabla 4.2 para MRtrix. Los resultados muestran en general que la diferencia de volumen se reduce considerablemente comparando los dos conjuntos de fibras de mayor tamaño para ambos software.

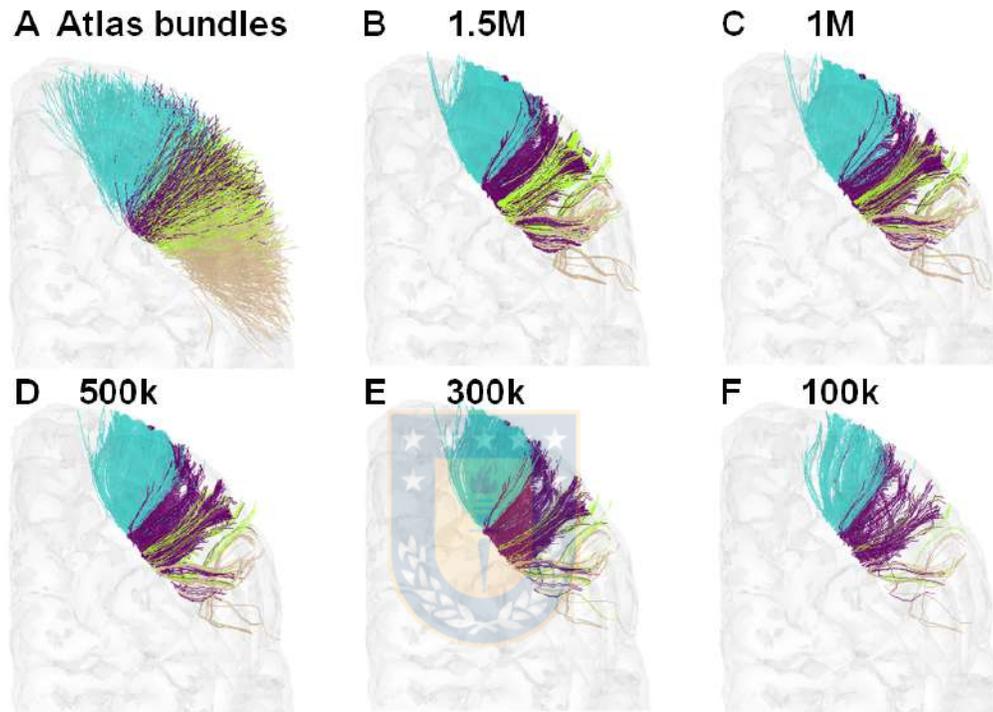


Fig. 4.2: Segmentación de fascículos de la SWM que conectan las regiones pre y postcentral usando DSI Studio.

4.3. Atlas Final de fascículos de la SWM

Se calculó por medio de tractografía probabilística las fibras cerebrales de un total de 100 sujetos de la base de datos HCP. Para cada sujeto se calcularon inicialmente un total de 30 millones de fibras, proceso que tiene un tiempo de cálculo aproximado de 9 horas y 11 minutos por sujeto en un computador de 64-bit con un procesador Intel i7-4770 quad core a 3.4 GHz y 16 GB de memoria DDR3. Luego se aplicó el filtro SIFT [87] conservando 3 millones de fibras por sujeto. Aplicar este filtro toma 14 horas y 36 minutos por sujeto en el mismo computador. Las fibras resultantes fueron transformadas al espacio común MNI y posteriormente suavizadas. Además se aplicó un filtro de longitud y un filtro para descartar fibras conocidas de la DWM,

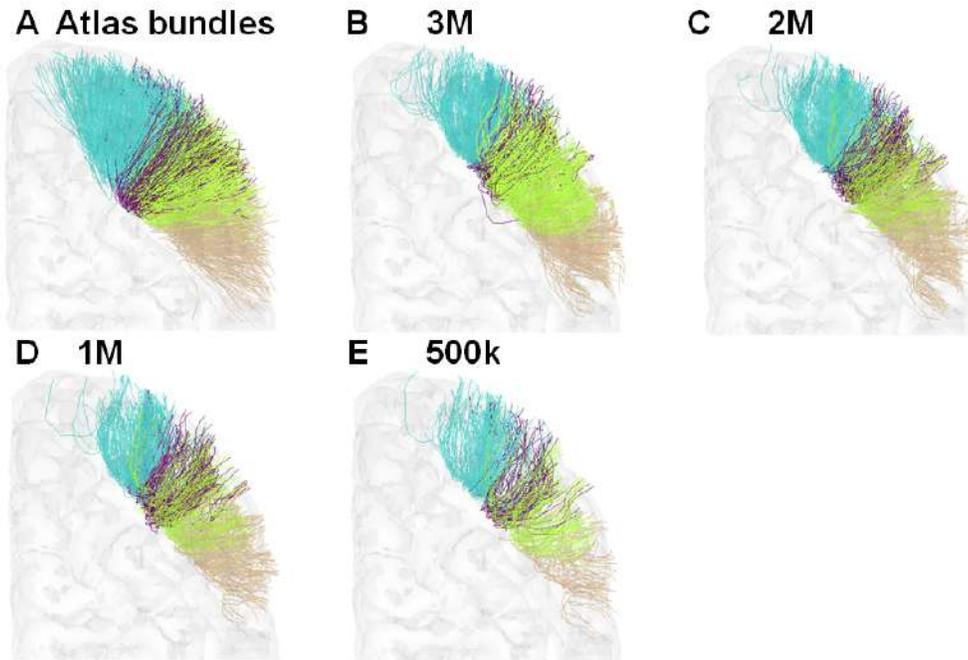


Fig. 4.3: Segmentación de fascículos de la SWM que conectan las regiones pre y postcentral usando MRtrix.

conservando aproximadamente un total de 1 millón de fibras por sujeto con longitudes entre 30 y 85 mm.



A las fibras cortas seleccionadas se les aplicó un clustering intra-sujeto (FFClust) generando cerca de 40 mil clústeres de fibras similares para cada sujeto. Se calculó un centroide para representar cada clúster.

Los centroides cortos de los 100 sujetos fueron agrupados en un mismo conjunto de datos. Luego, con ayuda de una imagen etiquetada con los 34 ROIs según el atlas Desikan-Killiany en MNI, se segmentó el conjunto de fibras en 34 grupos, según las 34 ROIs. Se formaron grupos con un promedio de 65291 centroides por ROI, siendo la región precentral la que presenta la mayor cantidad, con un total de 188305 centroides.

Las fibras de cada ROI fueron permutadas aleatoriamente y divididas en 10 subconjuntos del mismo tamaño.

Sobre cada grupo se aplicó clustering jerárquico average-link con un umbral de distancia de 40 mm, seguido de un segundo clustering para determinar los clústeres comunes entre los 10 grupos. Los clústeres comunes entre grupos (presentes en al menos 7 de los 10 grupos) fueron fusionados y analizados para conservar los clústeres con centroides de al menos el 75% de los

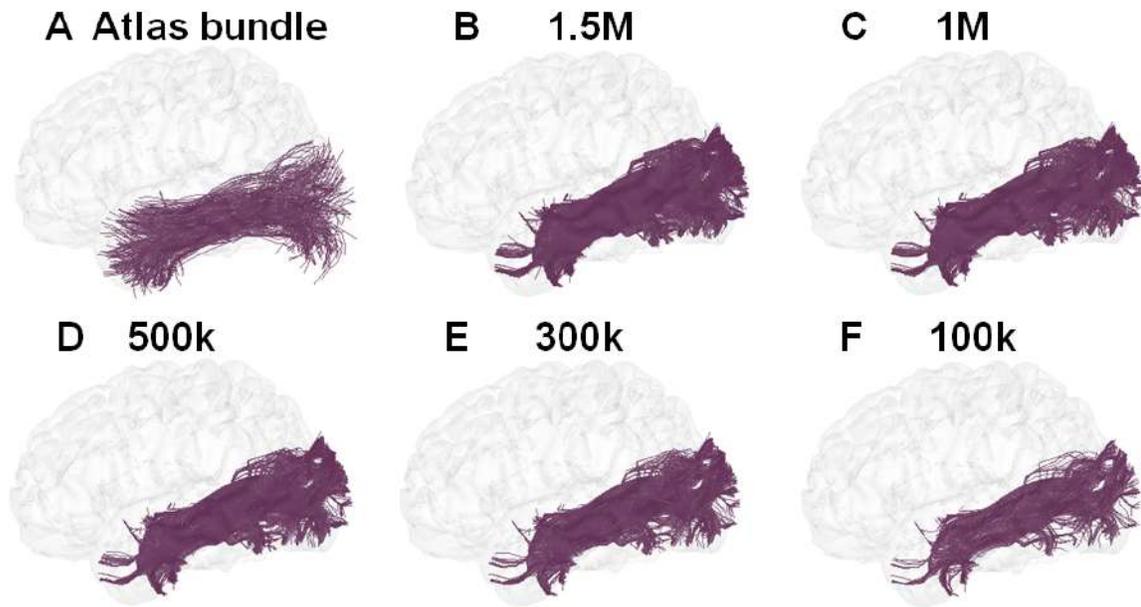


Fig. 4.4: Segmentación del fascículo longitudinal inferior izquierdo usando DSI Studio.

sujetos.

Para el caso de la región con más fibras (precentral), donde cada grupo tiene 18830 fibras, el tiempo de ejecución del clustering jerárquico fue de 20 horas 20 minutos.

Los clústeres representativos fueron luego etiquetados con ayuda de una imagen anatómica en MNI, indicando el par de ROIs que conecta cada fibra de cada clúster. Esta etapa permitió etiquetar los clústeres y también descartar fibras que no conectaran las regiones indicadas por la mayoría de las fibras del clúster, generando fascículos más limpios. Los clústeres formados en esta etapa, corresponden a pequeños grupos de fibras representativas de la mayoría de los sujetos. Posteriormente se agruparon todos los clústeres etiquetados con una misma conexión. Finalmente estos fueron reagrupados con QuickBundles, algoritmo inspirado en k-means, utilizando un umbral de 15 o 20 mm según el tamaño y forma de la conexión. El umbral de 20 mm se eligió de forma empírica, debido a que en general logra una mejor definición de fascículos, en conexiones que contienen grupos de fibras más grandes y abultados. Con este último paso, se formaron los fascículos que componen el atlas final (este atlas será mencionado como AtlasC).

El atlas final de fibras cortas de la materia blanca superficial está compuesto por un total de 501 fascículos, de los cuales 255 están en el hemisferio izquierdo y 246 en el hemisferio derecho, con 178 fascículos comunes entre hemisferios. Del total de fascículos, 139 corresponden a fascículos que conectan partes de una misma ROI (Fig. 4.7) y 362 a fascículos que conectan diferentes ROIs (Fig. 4.8). Estos números se pueden apreciar en la Tabla 4.3. Los fascículos de

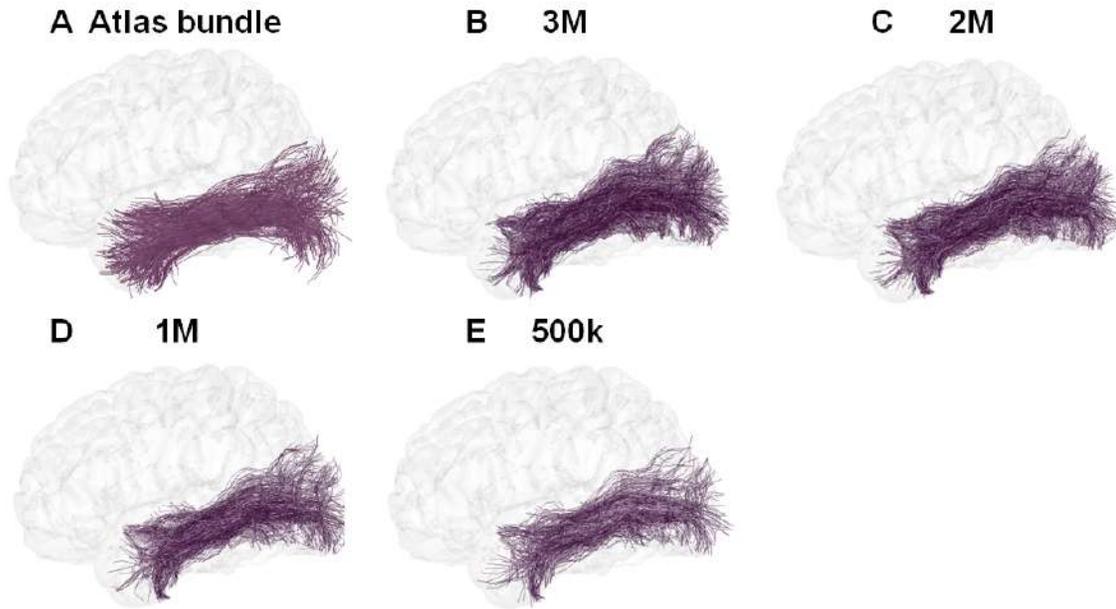


Fig. 4.5: Segmentación del fascículo longitudinal inferior izquierdo usando MRtrix.

cada conexión se pueden observar en el Anexo Fig. A.1.

Luego de jerarquizar los fascículos según se indica en la Fig. 3.9, se generaron dos paletas de colores para la visualización de los fascículos. Así se logra tener una visualización más cómoda tanto para una vista general, como para una vista local de los fascículos. Para una vista general, se asignó un color a cada conexión, donde cada fascículo perteneciente a esta conexión posee una pequeña variación del color principal. Para una vista local, a cada grupo de fascículos pertenecientes a una región se les asignó colores diferenciados a simple vista.

4.3.1. Evaluación de reproducibilidad

Los fascículos obtenidos en el atlas final se utilizaron para segmentar 79 sujetos de la base de datos ARCHI y 14 de la base de datos HCP. Para cada fascículo se utilizó un umbral de distancia d_{ME} entre 6 y 8 mm, de acuerdo a la longitud promedio de las fibras que lo componen [10]. Los fascículos segmentados con un número de fibras mayor o igual a 5 fueron considerados como existentes. Las Tablas A.1 y A.2 muestran el porcentaje de sujetos en los que se segmentó correctamente cada fascículo para los casos de la base de datos ARCHI y HCP, respectivamente.

Para el caso de los sujetos de ARCHI, calculados con tractografía determinística, 5 fascículos no fueron segmentados en ninguno de los sujetos. Los 5 fascículos contienen fibras que conectan

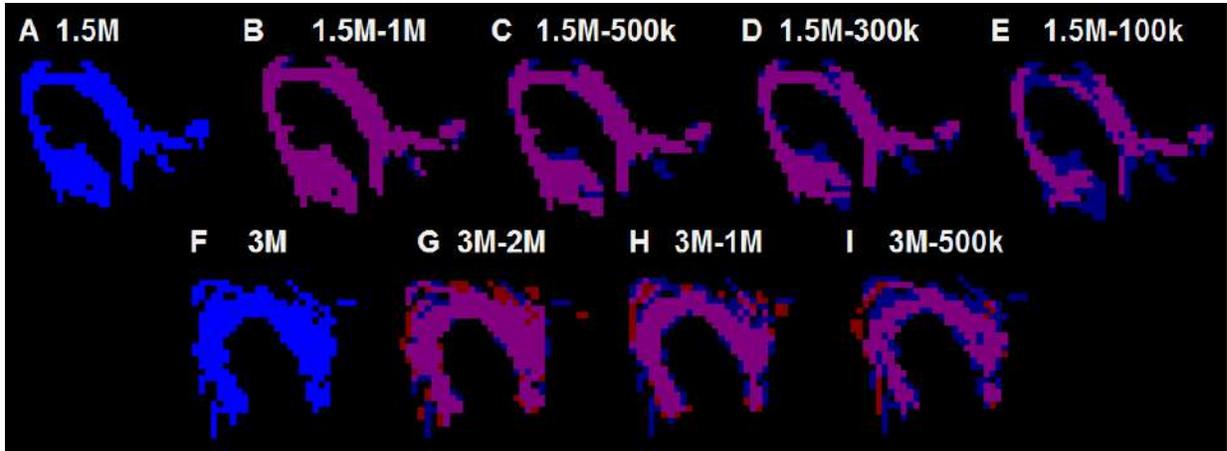


Fig. 4.6: Superposición de volumen respecto al conjunto de fibras más grande para el fascículo PreC_Ins_0l, para DSI Studio (primera fila) y MRtrix (segunda fila). El color azul corresponde al fascículo del conjunto de fibras más grande, el color rojo corresponde a los fascículos provenientes de conjuntos de datos con menos fibras sin superposición de volumen y color morado indica superposición entre los dos fascículos comparados (rojo+azul).

con la ínsula (lh_MT-In_0, rh_MT-In_0, rh_RMF-In_-1, lh_IT-In_-0, lh_SM-In_1). Por otra parte 406 de los fascículos fueron segmentados en más del 70% de los sujetos.

En los sujetos del HCP, calculados con tractografía probabilística, se segmentaron los fascículos del atlas en casi la totalidad de los sujetos.

4.3.2. Cobertura de Atlas y comparación con otros atlas

La Tabla 4.4 muestra el volumen total del atlas calculado y de otros tres atlas previos, donde se observa que el atlas calculado (AtlasC) posee el volumen más alto, con 903928 mm^3 . En la Fig. 4.9 se puede apreciar, en sus vistas coronal, axial y sagital, las imágenes de volumen binarizadas para cada atlas. Como se aprecia en esta imagen y considerando el volumen total, el atlas calculado en este trabajo de tesis (AtlasC), posee una mayor cobertura del cerebro en comparación a los otros atlas. Una mayor cobertura y volumen implica que más fibras están siendo consideradas. Esto también se aprecia al ver que en la Fig 4.9, los Atlas1 [11], Atlas2 [12] y Atlas3 [13] muestran espacios en negro, lo que se traduce en fibras cortas superficiales que han sido descartadas.

Se calculó el porcentaje de intersección entre los fascículos del atlas obtenido y los atlas previos. Los atlas previos, al haber sido calculados con métodos y bases de datos distintas,

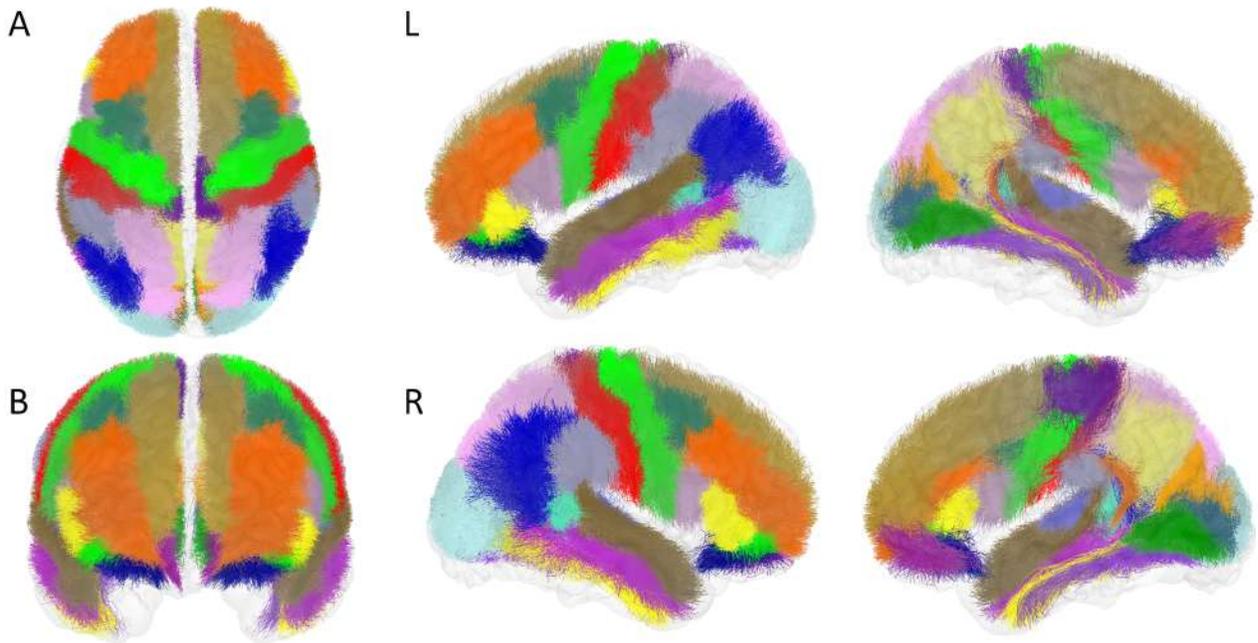


Fig. 4.7: Atlas de fibras de la materia blanca superficial, fascículos que conectan partes de una misma región. A: Vista superior. B: Vista frontal. L: Vista externa e interna del hemisferio izquierdo. R: Vista externa e interna del hemisferio derecho.

están conformados por fascículos de distinto tamaño y fibras de diferentes características, por lo que se tomaron ciertas consideraciones al momento de comparar. Para medir distancia entre fibras del atlas obtenido y fibras de los atlas previos, se midió la distancia media euclidiana entre puntos correspondientes. Se consideraron como fascículos similares aquellos en los que al menos uno de los fascículos comparados posea una intersección mayor al 50 % de las fibras, en relación a las fibras del otro fascículo.

Al medir intersección entre el atlas obtenido y el Atlas1 [11], un total de 194 fascículos del atlas obtenido no coincidieron o tuvieron una intersección menor al 50 % con los fascículos del Atlas1 (107 fascículos del LH, 87 en el Rh). Al comparar el atlas obtenido y el Atlas2 [12], un total de 224 fascículos del Atlas obtenido no fueron encontrados en el Atlas2 (122 fascículos del LH, 102 del RH). Al comparar con el Atlas3 [13], 367 fascículos del Atlas obtenido no coincidieron con los fascículos del Atlas3 (188 fascículos del LH, 179 del RH). Al calcular la intersección entre el atlas obtenido y los Atlas 1 y 3, un grupo pequeño de fascículos no presentó intersección con fascículos del atlas obtenido. En su mayoría estos fascículos se encuentran en la parte central del cerebro cerca de la comisura interhemisférica. Como preprocesamiento, antes del cálculo del atlas obtenido, se descartaron fibras de la DWM pertenecientes a fascículos largos conocidos, lo cual podría explicar la no presencia de estos fascículos ya que podrían ser parte de fascículos

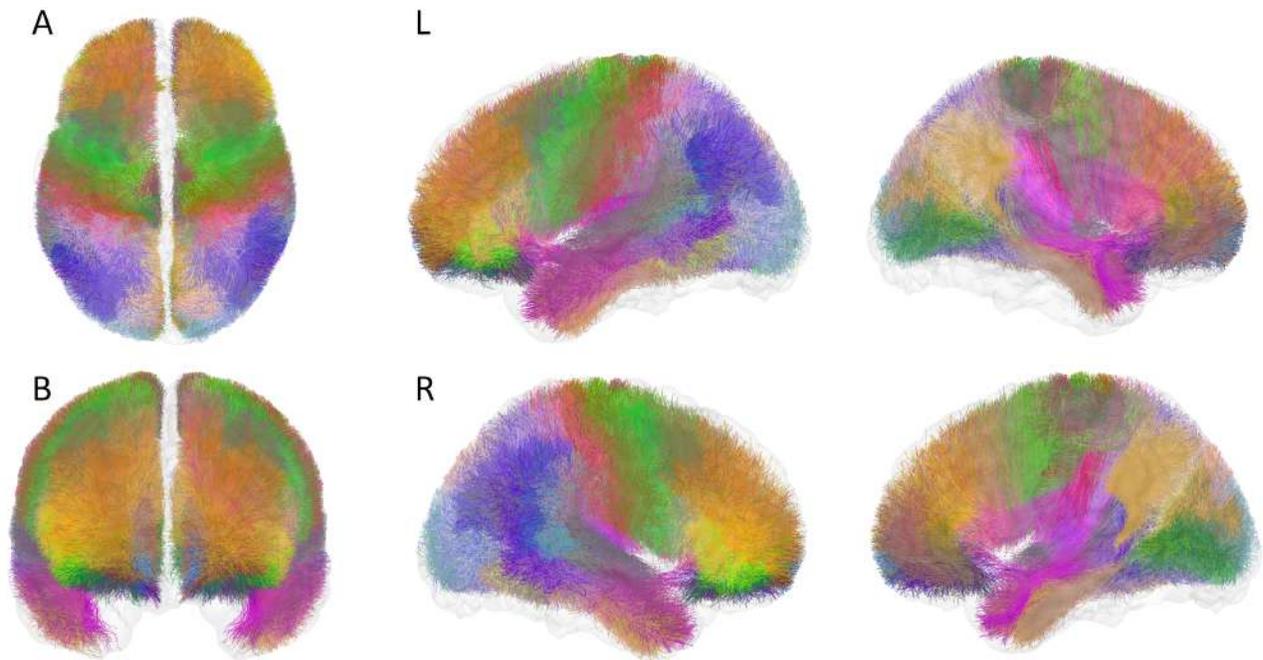


Fig. 4.8: Atlas de fibras de la materia blanca superficial, fascículos que conectan diferentes regiones. A: Vista superior. B: Vista frontal. L: Vista externa e interna del hemisferio izquierdo. R: Vista externa e interna del hemisferio derecho.

más grandes. La Fig. 4.10 muestra los fascículos del AtlasC que tienen menos de un 50% de intersección con los fascículos de los atlas 1, 2 y 3. Las Tablas A.3, A.4 y A.5 muestran la lista de fascículos del AtlasC no presentes en los Atlas1, Atlas2 y Atlas3 respectivamente.

Para realizar una comparación más localizada, se analizaron los fascículos que conectan las regiones precentral y postcentral del AtlasC y los atlas previos Atlas1, Atlas2 y Atlas3. La Fig. 4.11 muestra los fascículos que conectan las regiones pre y postcentral para el Atlas C y los atlas previos. Luego del cálculo de intersección, se analizaron los fascículos PoC-PrC no presentes en atlas previos. En los Atlas1 y Atlas2, hay ausencia de uno de los fascículos del AtlasC, estos se muestran en la Fig. 4.12. Para el caso del Atlas3, los fascículos PoC-PrC presentaron una intersección sobre el 50% solo con un fascículo del AtlasC, como se observa en la Fig. 4.13. Luego de transformar los fascículos PoC-PrC a imágenes y calcular su volumen, los fascículos del AtlasC presentaron en general el volumen más alto, exceptuando el caso del hemisferio derecho del Atlas2, el cual presenta fascículos bastante más abultados pero menos definidos en la parte central de las conexiones PoC-PrC. La superposición de estas imágenes se puede ver en las Fig. 4.14 y 4.15, para el caso del hemisferio izquierdo y derecho, respectivamente. En general, los fascículos PoC-PrC del AtlasC muestran una mejor definición a lo largo del surco

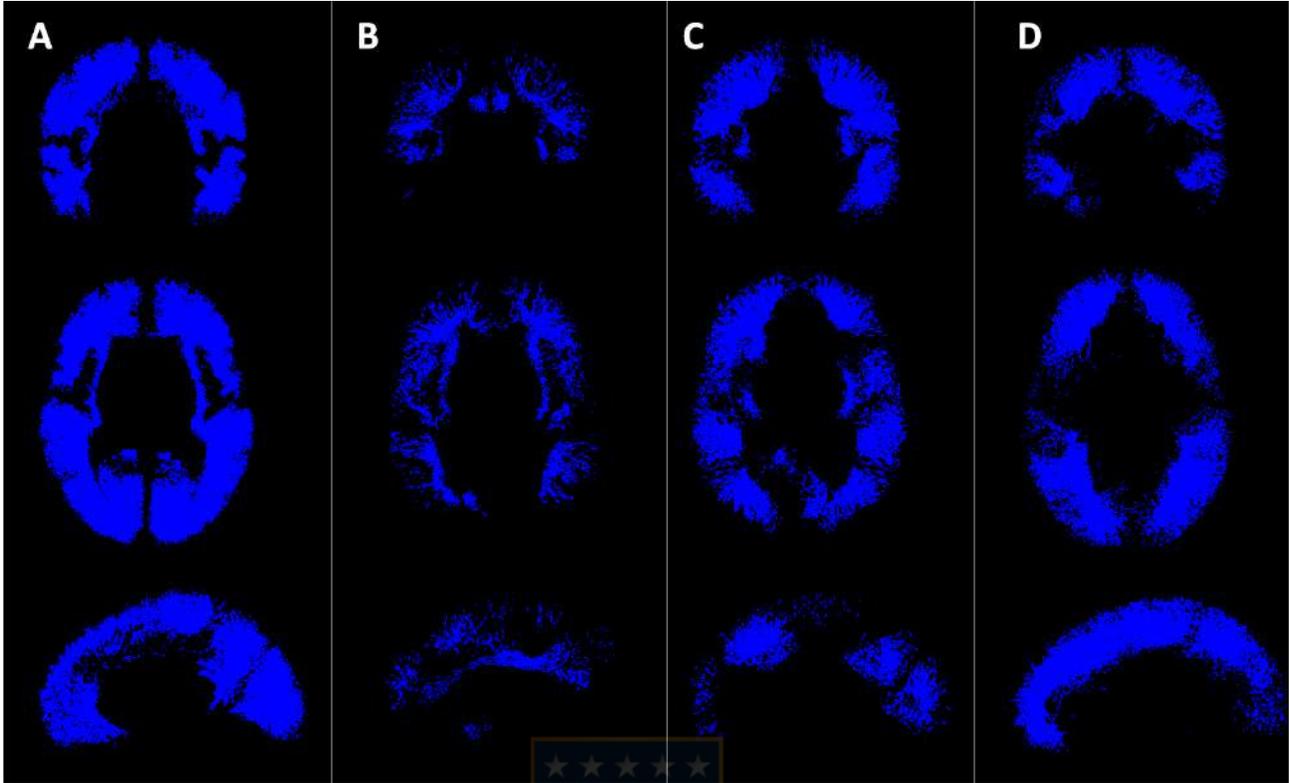


Fig. 4.9: Imágenes de volumen para diferentes atlas en vistas coronal, axial y sagital. A: AtlasC. B: Atlas1 [11]. C: Atlas2 [12]. D: Atlas3 [13]. [Elaboración Propia].

central. Además estos fascículos mostraron una buena reproducibilidad al ser segmentados en otras bases de datos. La Fig. 4.16 muestra los fascículos PoC-PrC del AtlasC segmentados en un sujeto de la base de datos HCP.

El AtlasC, además de contar con fascículos cortos de atlas previos, muestra algunos fascículos y conexiones descritas en trabajos que estudian conexiones locales, como en el caso de conexiones entre la ínsula y las zonas precentral y postcentral [53], el fascículo vertical occipital [54] y conexiones en el surco superior temporal [55].

Luego de comparar el atlas obtenido en este trabajo de tesis (AtlasC), con los atlas previos de fibras cortas (Atlas1 [11], Atlas2 [12] y Atlas3 [13]), se destaca que el AtlasC posee una mayor cantidad de fascículos. El AtlasC posee un total de 501 fascículos, el Atlas1 un total de 100 fascículos, el Atlas2 un total de 93 fascículos y el Atlas3 un total de 198 fascículos superficiales. Además, los fascículos del AtlasC logran una mayor cobertura de la superficie del cerebro y posee fascículos visualmente mejor definidos.

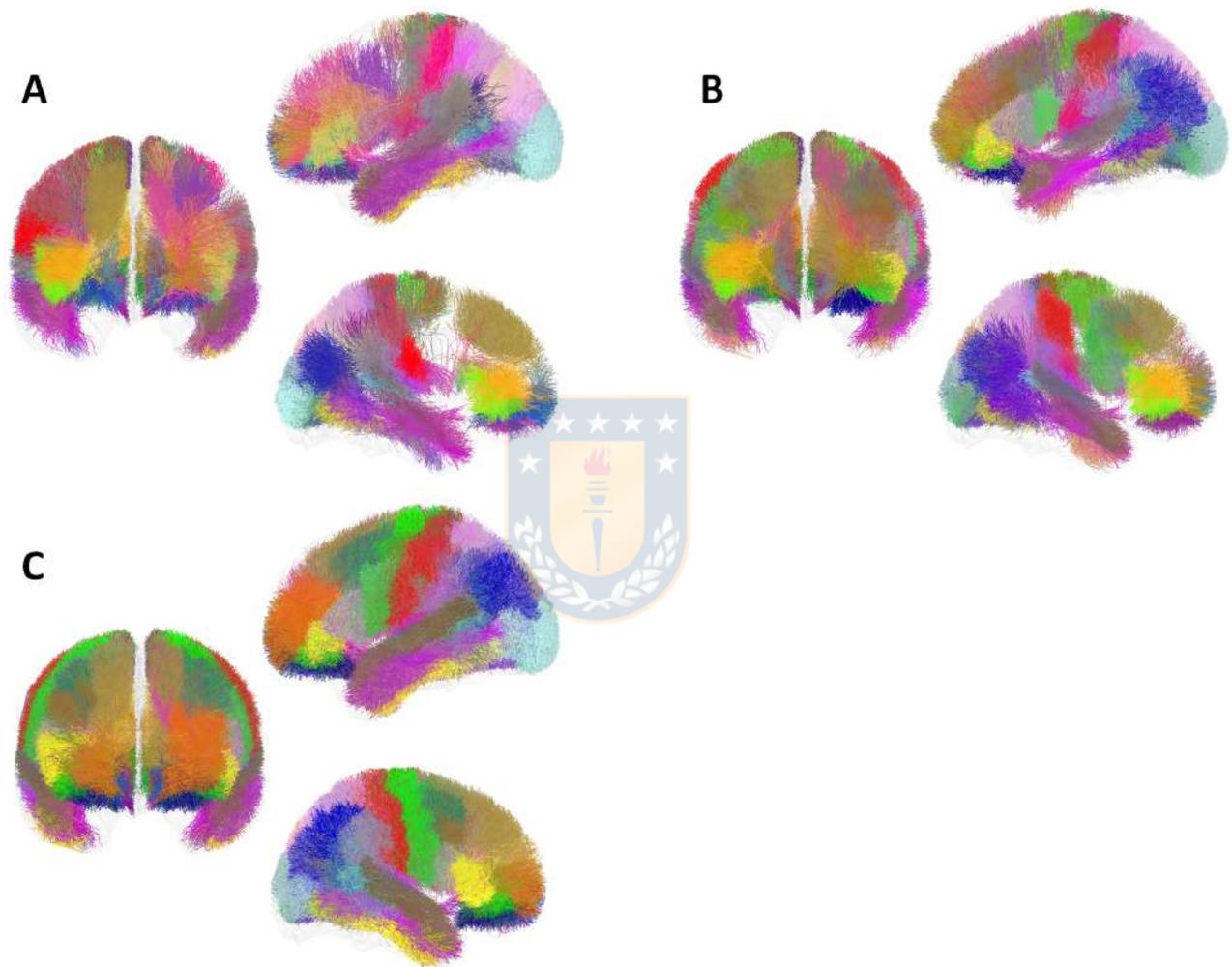


Fig. 4.10: A: Fascículos del atlas final obtenido que presentan una intersección menor al 50 % con los fascículos de los Atlas1 [11] (A), Atlas2 [12] (B) y Atlas3 [13] (C). [Elaboración Propia].

Tabla 4.1: Porcentaje de superposición de volumen entre el conjunto de fibras de mayor tamaño (1.5 millones) y los otros conjuntos de fibras, para el caso de DSI Studio.

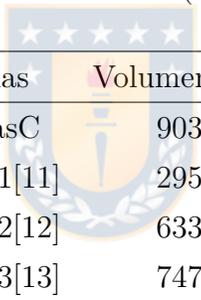
	Lóbulo	Volumen (mm^3)	RSD	% vol max
1.5M	F	7,451.5	50.1	100
	O	1,921.0	58.0	100
	P	5,423.0	52.6	100
	T	1,384.7	63.1	100
	DWM	56,283.8	85.8	100
1M	F	6,660.9	52.9	89
	O	1,437.8	57.0	75
	P	3,298.6	54.8	61
	T	972.8	65.1	70
	DWM	52,976.8	87.3	94
500k	F	4,320.7	62.3	58
	O	1,230.5	47.7	64
	P	2,977.3	57.8	55
	T	790.5	67.2	57
	DWM	47,391.4	90.5	84
300k	F	3,878.4	66.6	52
	O	998.0	51.7	51
	P	2,740.6	59.4	51
	T	682.8	68.3	49
	DWM	43,170.6	92.9	71
100k	F	2,612.4	74.9	35
	O	701.0	55.7	36
	P	1,945.8	66.3	36
	T	508.4	72.3	37
	DWM	34,334.8	100.7	61

Tabla 4.2: Porcentaje de superposición de volumen entre el conjunto de fibras de mayor tamaño (3 millones) y los otros conjuntos de fibras, para el caso de MRtrix.

	Lóbulo	Volumen (mm^3)	RSD	% vol max
3M	F	9,327.2	53.3	100
	O	4,416.0	36.9	100
	P	6,127.3	37.5	100
	T	3,865.8	29.9	100
	DWM	78,462.2	98.1	100
2M	F	8,515.8	53.8	91
	O	3,932.6	40.5	89
	P	5,545.0	43.3	90
	T	3,463.8	27.2	89
	DWM	70,824.8	99.9	90
1M	F	6,535.1	59.1	70
	O	3,131.8	37.5	70
	P	3,975.6	43.5	65
	T	2,441.8	35.4	63
	DWM	58,123.8	102.8	74
500k	F	4,647.4	46.7	50
	O	2,394.7	43.2	54
	P	2,901.1	39.2	47
	T	1,754.9	40.1	45
	DWM	46,954.2	106.2	60

Tabla 4.3: Número total de fascículos del atlas final de fibras de la materia blanca superficial para cada hemisferio. Número total de fascículos que conectan partes de una misma ROI (intra) y fascículos que conectan diferentes ROIs (inter).

	LH	RH	Total
Intra	70	69	139
Inter	185	177	362
Total	255	246	501

Tabla 4.4: Volumen total del atlas calculado (AtlasC) y atlas previos de la SWM.

Atlas	Volumen (mm^3)
AtlasC	903928
Atlas1[11]	295734
Atlas2[12]	633626
Atlas3[13]	747767

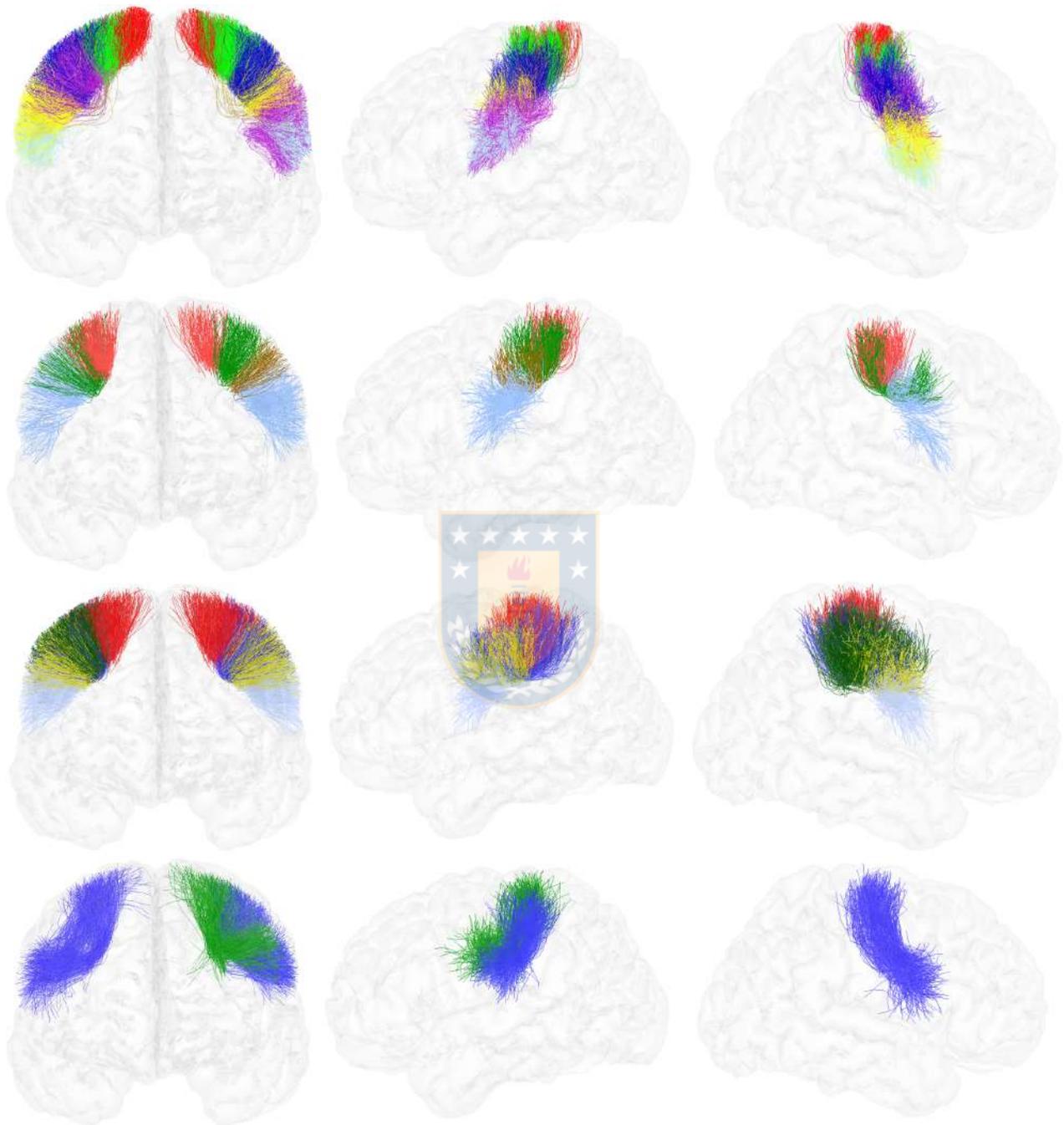


Fig. 4.11: Fascículos que conectan las regiones postcentral y precentral de cuatro atlas de fibras. AtlasC (primera fila), Atlas1[11] (segunda fila), Atlas2[12] (tercera fila) y Atlas3[13] (cuarta fila). [Elaboración Propia].

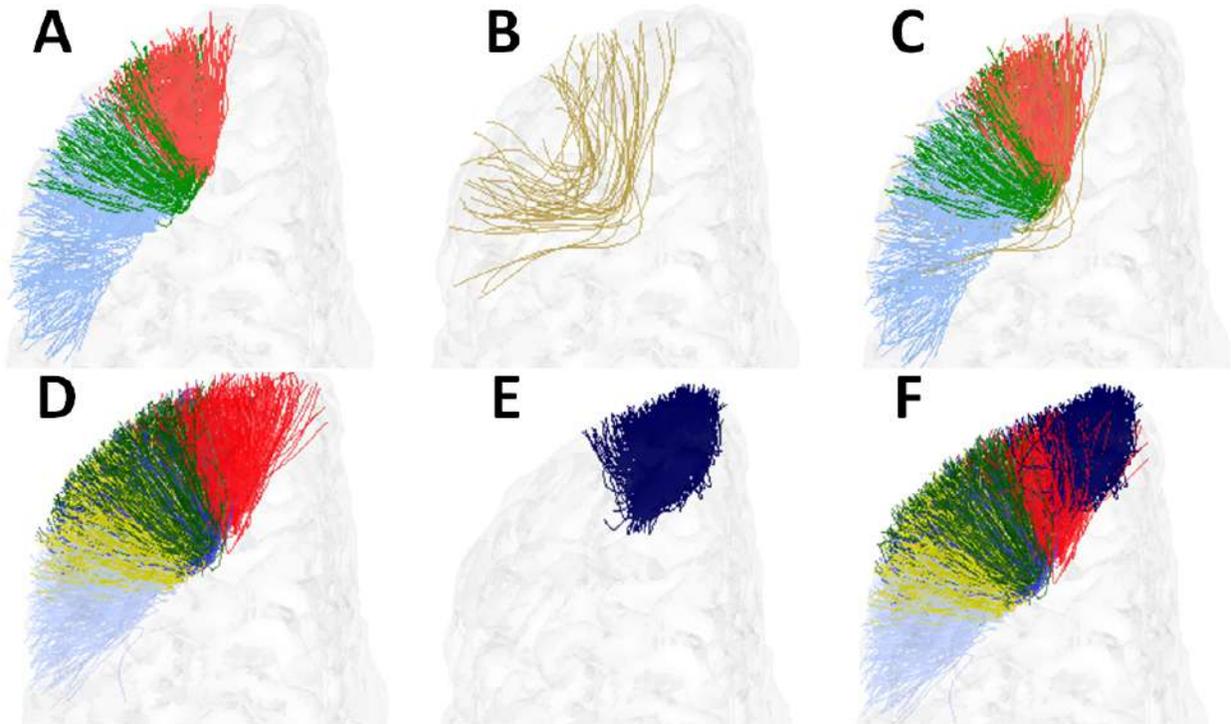


Fig. 4.12: Fascículos PoC-PrC (hemisferio derecho) no presentes en atlas previos. A: Fascículos en Atlas1. B: Fascículo $rh_PoC-PrC_0$ del AtlasC no presente en Atlas1. C: Fascículos PoC-PrC del Atlas1 más el fascículo $rh_PoC-PrC_0$. D: Fascículos en Atlas2. E: Fascículo $rh_PoC-PrC_0$ del AtlasC no presente en Atlas2. F: Fascículos PoC-PrC del Atlas2 más el fascículo $rh_PoC-PrC_0$. [Elaboración Propia].

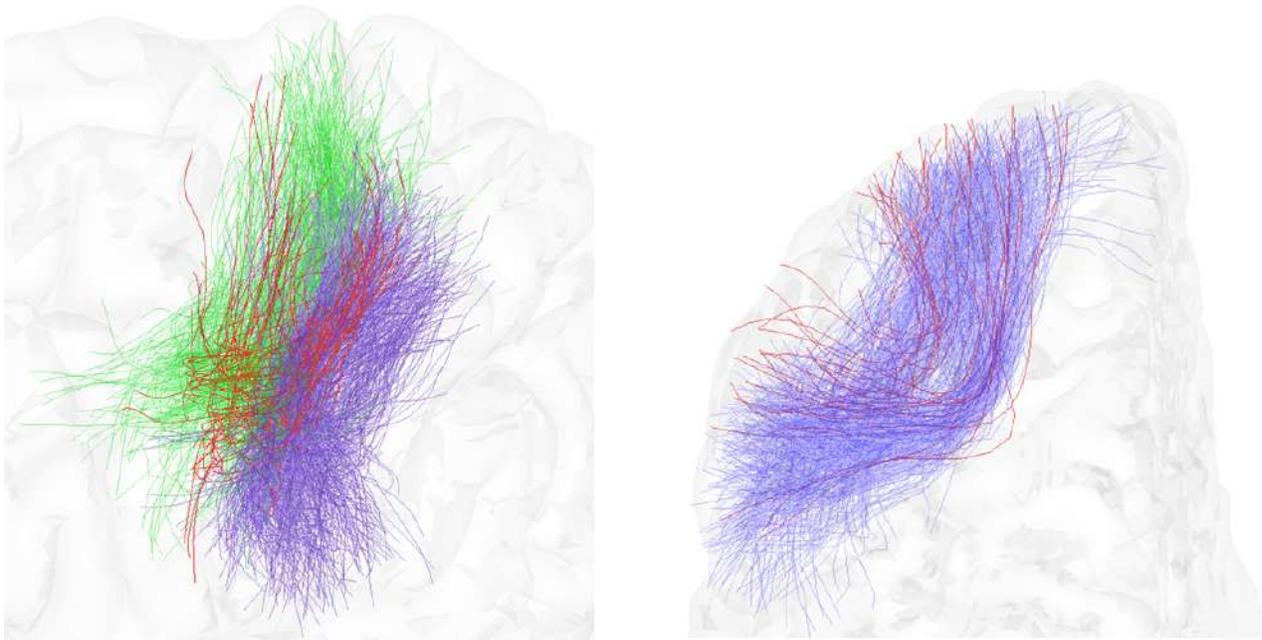


Fig. 4.13: Fascículos PoC-PrC del Atlas3[13] junto con el fascículo PoC-PrC del AtlasC más cercano para ambos hemisferios. [Elaboración Propia].

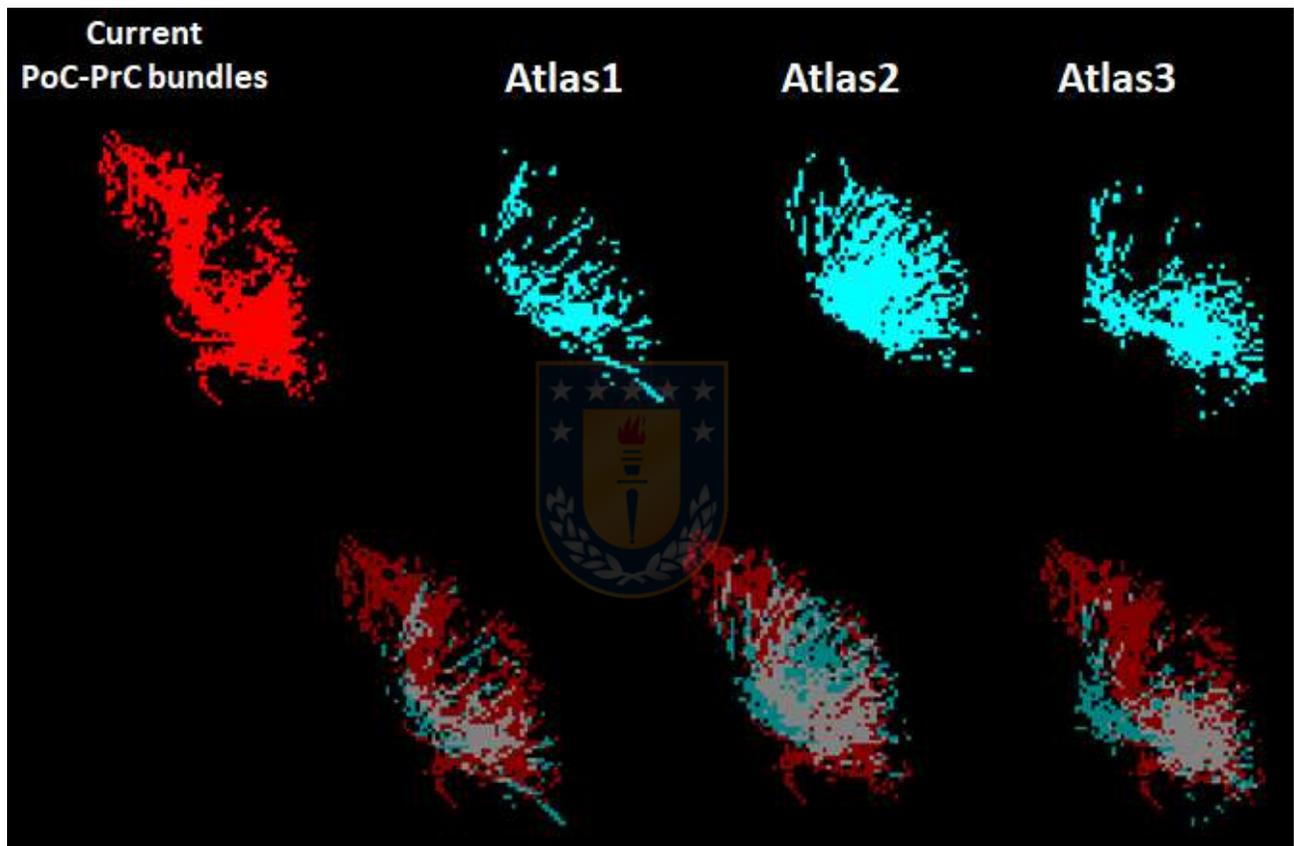


Fig. 4.14: Fascículos PoC-PrC del hemisferio izquierdo del AtlasC y los atlas previos (primera fila). Intersección entre fascículos PoC-PrC del AtlasC y los atlas previos (segunda fila). [Elaboración Propia].

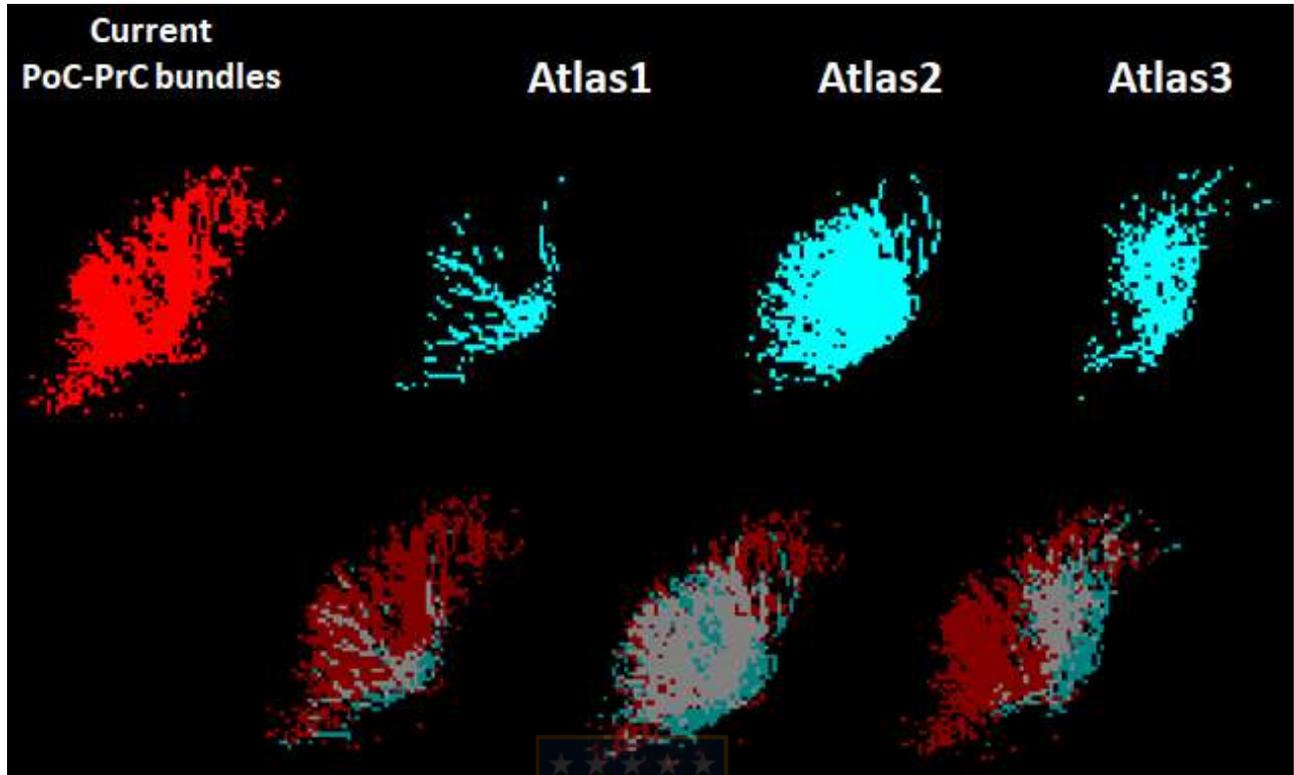


Fig. 4.15: Fascículos PoC-PrC del hemisferio derecho del AtlasC y los atlas previos (primera fila). Intersección entre fascículos PoC-PrC del AtlasC y los atlas previos (segunda fila). [Elaboración Propia].

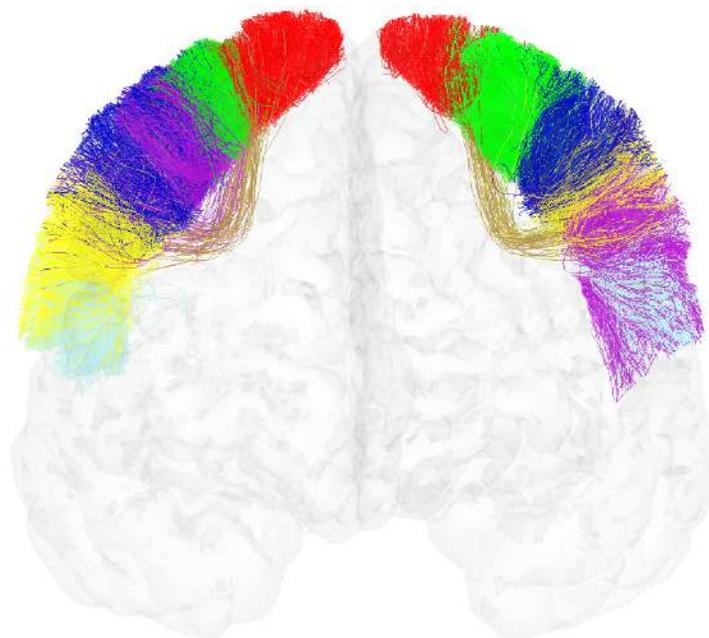


Fig. 4.16: Fascículos PoC-PrC del AtlasC segmentados en un sujeto de la base de datos HCP. [Elaboración Propia].

5. Discusión

5.1. Sumario

En el presente trabajo se implementó un método para la identificación detallada de fascículos de asociación cortos de la materia blanca superficial sobre los datos del HCP, con el objetivo de formar un atlas multisujeto con fascículos reproducibles. En la primera etapa del trabajo, se perfeccionó un método no supervisado basado en clustering jerárquico para identificar fascículos cortos representativos. En esta etapa se generó un atlas preliminar de fibras cortas superficiales, calculado sobre una base de datos HARDI. En la segunda etapa del trabajo, se estudiaron algoritmos de tractografía para verificar la mejor opción al momento de reconstruir fibras cortas superficiales, donde se probaron algoritmos de tractografía determinística y probabilística, analizando su influencia en la reconstrucción de fascículos de fibras cortas y analizando parametros como el número de fibras a calcular. En la última etapa se aplicó tractografía probabilística sobre 100 sujetos de la base de datos del HCP, seguida de una serie de preprocesamientos para filtrar fibras y adecuarlas para aplicar clustering jerárquico inter-sujeto. Posterior al clustering inter-sujeto, se analizaron los fascículos representativos presentes en la mayoría de los sujetos, donde los fascículos más estables fueron etiquetados para la formación del atlas final. Los fascículos del atlas obtenido fueron validados segmentando otros sujetos y también fueron comparados con fascículos de otros atlas de la materia blanca superficial, demostrando que el atlas calculado en este trabajo de tesis, posee ventajas como un mayor número de fascículos y una mayor cobertura del cerebro.

5.2. Discusión y Conclusiones

El método propuesto permitió la identificación de fascículos de asociación cortos reproducibles, localizados en la materia blanca superficial, para la formación de un atlas multi-sujeto. El atlas fue calculado a partir de 100 sujetos de la base de datos HCP usando tractografía probabilística. Se evaluó la reproducibilidad de los fascículos obtenidos, segmentando un grupo adicional de sujetos de la base de datos HCP y otro grupo de sujetos de la base de datos ARCHI, datos calculados con tractografía probabilística y determinística respectivamente.

El estudiar fascículos de fibras cortas superficiales, sobre datos de alta calidad y usando tractografía probabilística, comprende un gran desafío debido a diferentes motivos. Las fibras cortas superficiales presentan una gran variabilidad entre sujetos, lo que dificulta realizar análisis inter-sujeto y por lo tanto la identificación de fascículos reproducibles. Por otra parte el usar tractografía probabilística, implica la presencia de una importante cantidad de ruido en las fibras, formando fibras con trayectorias irregulares. Además, para lograr una cantidad de información considerable para el estudio de fibras superficiales, se requiere del cálculo de una cantidad importante de fibras por sujeto. Para abordar estos problemas, el trabajo de tesis se dividió en tres partes: cálculo de atlas preliminar sobre datos ARCHI, análisis de métodos de tractografía y método de identificación de fascículos cortos basado en clustering jerárquico aplicado a datos del HCP.

La primera etapa, con la formación del atlas preliminar calculado con los datos de ARCHI, ayudó a determinar el método de identificación de fascículos de asociación cortos superficiales basado en clustering jerárquico. En esta etapa se definieron aspectos como umbrales de distancia a utilizar en el clustering inter-sujeto y al momento de realizar la partición del dendrograma. Por otra parte, al crear el atlas preliminar, se probó la utilidad y mayor efectividad al momento de utilizar un registro no-lineal. Posteriormente, este atlas preliminar fue usado como referencia para analizar los métodos de tractografía, con la intención de tener una buena reconstrucción de las fibras superficiales. Al hacer el cálculo de tractografía determinística y probabilística sobre los datos del HCP y luego segmentar las fibras usando el atlas preliminar, se observó la sensibilidad de la tractografía determinística al momento de segmentar fascículos cortos, en contraste al caso de fascículos largos, los cuales pudieron ser segmentados incluso con cálculo de tractografía determinística con una baja cantidad de fibras (100 mil). Considerando la realización de un análisis inter-sujeto, se buscó un equilibrio en el cual se puedan reconstruir de buena forma los fascículos cortos superficiales, sin tener que usar un número exagerado de fibras, que podrían no aportar nueva información y aumentar el costo computacional del análisis. Luego de analizar distintos conjuntos de datos de tractografía determinística y probabilística, sobre los cuales se segmentaron fascículos superficiales, se obtuvieron fascículos bien reconstruidos, calculando tractografía probabilística con un total de 3 millones de fibras filtradas. Además, con este algoritmo de tractografía y calculando 3 millones de fibras por sujeto, se logró crear un atlas con una mayor cobertura, mayor número de fascículos y con fascículos visualmente más definidos en comparación a otros atlas.

Un aspecto importante a destacar es el gran tiempo de ejecución requerido al trabajar con datos de fibras cerebrales calculadas con tractografía probabilística. La etapa de cálculo de

tractografía sobre un sujeto, ya es un proceso que implica un tiempo de ejecución alto, a pesar de usar algoritmos paralelizados. Además se debe considerar el tiempo de postprocesamiento como filtrado de fibras y posteriormente el cálculo de clustering jerárquico inter-sujeto. Para el cálculo de clustering inter-sujeto, la aplicación de este directamente sobre cerebro completo no fue una opción debido al alto tiempo de procesamiento y limitaciones de memoria, por lo que se optó por dividir el conjunto de fibras en regiones y grupos, para aplicar así clustering jerárquico sobre cada grupo en cada región.

Se observó que el usar tractografía probabilística sobre un conjunto de datos de alta calidad como los datos del HCP, que contiene imágenes de difusión multi-shell, da la posibilidad de acceder a trayectorias de fibras que pueden no ser encontradas o difícilmente encontrados en bases de datos de menor calidad o utilizando tractografía determinística, como se observó al momento de segmentar el atlas obtenido sobre la base de datos ARCHI, la cual cuenta con datos HARDI single-shell y fibras calculadas con tractografía determinística. Por otra parte, el trabajar con tractografía probabilística implica trabajar con fibras más ruidosas, por lo que se debe considerar la aplicación de filtros para suavizar las trayectorias y eliminar artefactos. Para este trabajo se utilizó un filtro media móvil de largo 3 para suavizar las fibras, con lo cual se observó que se cumplió el efecto deseado. Sin embargo, está la posibilidad de usar otro tipo de filtros conocidos, como filtros pasabajos de tipo Laplaciano.

Finalmente, se destaca la construcción de un atlas robusto de fibras asociación cortas superficiales, compuesto por 501 fascículos bien definidos, a lo largo de toda la superficie cerebral. Este atlas posee una cantidad mayor de fascículos cortos en comparación a otros atlas previos y una mayor cobertura del cerebro. Dentro de los fascículos que componen el atlas, es posible encontrar algunos fascículos descritos en la literatura, además de una cantidad importante de fascículos no presentes en atlas previos. Aún existe un gran desconocimiento de la funcionalidad de muchos fascículos superficiales, por lo que la definición de fascículos reproducibles, a lo largo de la superficie cerebral podrá ser de mucha ayuda para futuros estudios y aplicaciones clínicas. Por otra parte, sería interesante a futuro, incluir análisis de lateralidad y su relación con los fascículos cortos superficiales.

5.3. Trabajo Futuro

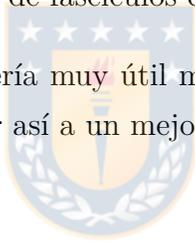
Como trabajo futuro, se propone complementar la información del atlas de fibras obtenido, con una inspección de las conexiones de los surcos de la corteza cerebral. Además, sería de

utilidad el desarrollo de una aplicación capaz de identificar los fascículos del atlas en nuevas bases de datos, lo cual podría tener utilidades en el ámbito clínico. Por otra parte, la funcionalidad de muchos fascículos es aún desconocida, por lo que este es un campo interesante a explorar y la utilización de un atlas robusto de fibras de la materia blanca superficial sería de gran ayuda. Por otro lado, es necesario que se realicen más estudios de validación de los fascículos de SWM, por ejemplo, mediante disecciones post-mortem.

Sería interesante en un futuro, conseguir la información de lateralidad de los sujetos del HCP, para estudiar su relación con la identificación de fascículos cortos superficiales. Una posibilidad sería, por ejemplo, el cálculo de atlas por separado para sujetos con lateralidad izquierda y derecha, evaluando las diferencias de estos.

En relación al uso de tractografía probabilística, se propone evaluar otros métodos para filtrar las fibras, como un suavizado Laplaciano para disminuir la irregularidad de la trayectoria de las fibras. También existen otros algoritmos probabilísticos y de filtrado y sería interesante evaluar su impacto en la identificación de fascículos cortos de asociación.

Por último, cabe mencionar que sería muy útil mejorar el método de segmentación, adaptándolo para las fibras cortas y ayudar así a un mejor análisis en estudios clínicos.



5.4. Publicaciones

Durante el desarrollo de esta tesis se publicaron los siguientes trabajos:

5.4.1. Journal WOS

- **C. Román**, M. Guevara, R. Valenzuela, M. Figueroa, J. Houenou, D. Duclap, C. Poupon, J.-F. Mangin, and P. Guevara, “Clustering of whole-brain white matter short association bundles using hardi data”. *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 11, 2017. DOI: 10.3389/fninf.2017.00073

En este trabajo se aplica un algoritmo de identificación de fascículos de asociación cortos basado en clustering jerárquico, sobre la base de datos ARCHI. Esto permitió el desarrollo del atlas preliminar descrito en el presente trabajo.

- M. Guevara, P. Guevara, **C. Román**, and J.-F. Mangin, “Superficial white matter: A

review on the dmri analysis methods and applications”. *NeuroImage*, p. 116673, 2020. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.116673

En este trabajo, se realizó un análisis de los actuales trabajos orientados a estudios de la materia blanca superficial en base a imágenes de resonancia magnética de difusión.

- K. G. Schilling,..., **C. Román**, et al. "Tractography dissection variability: what happens when 42 groups dissect 14 white matter bundles on the same dataset?". *bioRxiv* (preprint), 2020. DOI: 10.1101/2020.10.07.321083

En este trabajo se evalúa la variabilidad generada por la segmentación de fascículos desde la perspectiva de diferentes protocolos actuando sobre una misma base de datos.

- **C. Román**, ..., and P. Guevara, “Clustering of whole-brain white matter short association bundles using hardi data”. [En Preparación]

En este trabajo se mostrarán los principales resultados obtenidos en el presente trabajo de tesis, los cuales involucran la creación de un atlas robusto de la materia blanca superficial, calculada sobre datos del HCP.



5.4.2. Conferencias Internacionales

- **C. Román**, N. Cárdenas, C. Poupon, J.-F. Mangin, P. Guevara, “The effect of the number of fibers in tractography reconstruction of white matter bundles”. in 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, 2019, pp. 2825–2829. DOI: 10.1109/EMBC.2019.8856379

En este trabajo se muestra la influencia del número de fibras al momento de reconstruir diferentes fascículos, a partir de tractografía probabilística y determinística.

- D. Pinto, **C. Román**, M. Guevara, C. Poupon, J.-F. Mangin, and P. Guevara, “A stringent fiber distance measure for dmri tractography clustering and segmentation”. in 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, 2018, pp. 1–4. DOI: 10.1109/EMBC.2018.8512333

En este trabajo se propone una medida de distancia restrictiva entre pares de fibras, para aplicaciones en clustering de fibras y segmentación de fascículos.

- **C. Román**, N. López, J. Houenou, C. Poupon, J.-F. Mangin, C. Hernández and P. Guevara, “Study of precentral-postcentral connections on HCP data using probabilistic tractography and fiber clustering”. in 2021 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (IEEE-ISBI). IEEE, 2021 [Aceptado]

En este trabajo se muestran resultados parciales del atlas final obtenido en este trabajo de tesis, lo cual involucra un análisis de los fascículos que conectan las regiones precentral y postcentral.



Bibliografía

- [1] B. J. Jellison, A. S. Field, J. Medow, M. Lazar, M. S. Salamat, and A. L. Alexander, “Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 25, no. 3, pp. 356–369, 2004.
- [2] H. Johansen-Berg and T. E. Behrens, *Diffusion MRI: from quantitative measurement to in vivo neuroanatomy*. Academic Press, 2013.
- [3] J. Zhang, M. Aggarwal, and S. Mori, “Structural insights into the rodent cns via diffusion tensor imaging,” *Trends in Neurosciences*, vol. 35, no. 7, pp. 412–421, 2012.
- [4] M. Descoteaux, “High angular resolution diffusion imaging (hardi),” *Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering*, 2015.
- [5] A. Leemans, “Theory and applications of diffusion mri,” in *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2010 IEEE International Symposium on*. IEEE, 2010, pp. 628–631.
- [6] V. J. Sydnor, A. M. Rivas-Grajales, A. E. Lyall, F. Zhang, S. Bouix, S. Karmacharya, M. E. Shenton, C.-F. Westin, N. Makris, D. Wassermann *et al.*, “A comparison of three fiber tract delineation methods and their impact on white matter analysis,” *NeuroImage*, 2018.
- [7] M. Maddah, W. E. L. Grimson, S. K. Warfield, and W. M. Wells, “A unified framework for clustering and quantitative analysis of white matter fiber tracts,” *Medical Image Analysis*, vol. 12, no. 2, pp. 191–202, 2008.
- [8] D. Wassermann, L. Bloy, E. Kanterakis, R. Verma, and R. Deriche, “Unsupervised white matter fiber clustering and tract probability map generation: Applications of a gaussian process framework for white matter fibers,” *NeuroImage*, vol. 51, no. 1, pp. 228–241, 2010.
- [9] A. Vázquez, N. López-López, A. Sánchez, J. Houenou, C. Poupon, J.-F. Mangin, C. Hernández, and P. Guevara, “Ffclust: Fast fiber clustering for large tractography datasets for a detailed study of brain connectivity,” *NeuroImage*, vol. 220, p. 117070, 2020.

- [10] N. Labra, P. Guevara, D. Duclap, J. Houenou, C. Poupon, J.-F. Mangin, and M. Figueroa, “Fast automatic segmentation of white matter streamlines based on a multi-subject bundle atlas,” *Neuroinformatics*, vol. 15, no. 1, pp. 71–86, 2017.
- [11] M. Guevara, C. Román, J. Houenou, D. Duclap, C. Poupon, J. F. Mangin, and P. Guevara, “Reproducibility of superficial white matter tracts using diffusion-weighted imaging tractography,” *NeuroImage*, vol. 147, pp. 703–725, 2017.
- [12] C. Román, M. Guevara, R. Valenzuela, M. Figueroa, J. Houenou, D. Duclap, C. Poupon, J.-F. Mangin, and P. Guevara, “Clustering of whole-brain white matter short association bundles using hardi data,” *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 11, 2017.
- [13] F. Zhang, Y. Wu, I. Norton, L. Rigolo, Y. Rathi, N. Makris, and L. J. O’Donnell, “An anatomically curated fiber clustering white matter atlas for consistent white matter tract parcellation across the lifespan,” *NeuroImage*, 2018.
- [14] B. Schmitt, A. Lebois, D. Duclap, P. Guevara, F. Poupon, D. Rivière, Y. Cointepas, D. LeBihan, J. Mangin, and C. Poupon, “Connect/archi: an open database to infer atlases of the human brain connectivity,” *ESMRMB*, vol. 272, p. 2012, 2012.
- [15] Hcp young adult, 1200 subjects data release. [Online]. Available: <https://www.humanconnectome.org/study/hcp-young-adult/document/1200-subjects-data-release>
- [16] R. S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman *et al.*, “An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on mri scans into gyral based regions of interest,” *NeuroImage*, vol. 31, no. 3, pp. 968–980, 2006.
- [17] O. Sporns, “The human connectome: origins and challenges,” *NeuroImage*, vol. 80, pp. 53–61, 2013.
- [18] O. Sporns, G. Tononi, and R. Kötter, “The human connectome: a structural description of the human brain,” *PLoS Computational Biology*, vol. 1, no. 4, p. e42, 2005.
- [19] J. M. Edgar and I. R. Griffiths, “White matter structure: a microscopist’s view,” in *Diffusion MRI*. Elsevier, 2009, pp. 74–103.
- [20] C.-F. Westin, “Extracting brain connectivity from diffusion mri [life sciences],” *IEEE Signal processing magazine*, vol. 24, no. 6, pp. 124–152, 2007.

- [21] D. Le Bihan, "Diffusion mri: what water tells us about the brain," *EMBO Molecular Medicine*, p. e201404055, 2014.
- [22] I. N. C. Lawes, T. R. Barrick, V. Murugam, N. Spierings, D. R. Evans, M. Song, and C. A. Clark, "Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection," *NeuroImage*, vol. 39, no. 1, pp. 62–79, 2008.
- [23] P. J. Basser, "Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images," *NMR in Biomedicine*, vol. 8, no. 7, pp. 333–344, 1995.
- [24] S. Mori and P. van Zijl, "Fiber tracking: principles and strategies—a technical review," *NMR in Biomedicine*, vol. 15, no. 7-8, pp. 468–480, 2002.
- [25] D. S. Tuch, T. G. Reese, M. R. Wiegell, N. Makris, J. W. Belliveau, and V. J. Wedeen, "High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 48, no. 4, pp. 577–582, 2002.
- [26] M. Descoteaux, E. Angelino, S. Fitzgibbons, and R. Deriche, "Regularized, fast, and robust analytical q-ball imaging," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 58, no. 3, pp. 497–510, 2007.
- [27] L. J. O'Donnell and O. Pasternak, "Does diffusion mri tell us anything about the white matter? an overview of methods and pitfalls," *Schizophrenia Research*, vol. 161, no. 1, pp. 133–141, 2015.
- [28] S. Sarrazin, C. Poupon, J. Linke, M. Wessa, M. Phillips, M. Delavest, A. Versace, J. Almeida, P. Guevara, D. Duclap *et al.*, "A multicenter tractography study of deep white matter tracts in bipolar i disorder: psychotic features and interhemispheric disconnectivity," *JAMA Psychiatry*, vol. 71, no. 4, pp. 388–396, 2014.
- [29] T. J. Whitford, S. W. Lee, J. S. Oh, R. de Luis-Garcia, P. Savadjiev, J. L. Alvarado, C.-F. Westin, M. Niznikiewicz, P. G. Nestor, R. W. McCarley *et al.*, "Localized abnormalities in the cingulum bundle in patients with schizophrenia: a diffusion tensor tractography study," *NeuroImage: Clinical*, vol. 5, pp. 93–99, 2014.
- [30] A. Niida, R. Niida, K. Kuniyoshi, M. Motomura, and A. Uechi, "Usefulness of visual evaluation of the anterior thalamic radiation by diffusion tensor tractography for differentiating between alzheimer's disease and elderly major depressive disorder patients," *International journal of general medicine*, vol. 6, p. 189, 2013.

- [31] A. Bénézit, L. Hertz-Pannier, G. Dehaene-Lambertz, K. Monzalvo, D. Germanaud, D. Duclap, P. Guevara, J.-F. Mangin, C. Poupon, M.-L. Moutard *et al.*, “Organising white matter in a brain without corpus callosum fibres,” *Cortex*, vol. 63, pp. 155–171, 2015.
- [32] O. F. Odish, K. Caeyenberghs, H. Hosseini, S. J. Van Den Bogaard, R. A. Roos, and A. Leemans, “Dynamics of the connectome in huntington’s disease: A longitudinal diffusion mri study,” *NeuroImage: Clinical*, vol. 9, pp. 32–43, 2015.
- [33] T. Wise, J. Radua, G. Nortje, A. J. Cleare, A. H. Young, and D. Arnone, “Voxel-based meta-analytical evidence of structural disconnectivity in major depression and bipolar disorder,” *Biological Psychiatry*, vol. 79, no. 4, pp. 293–302, 2016.
- [34] M. Guevara, P. Guevara, C. Román, and J.-F. Mangin, “Superficial white matter: A review on the dmri analysis methods and applications,” *NeuroImage*, p. 116673, 2020.
- [35] D. K. Shukla, B. Keehn, D. M. Smylie, and R.-A. Müller, “Microstructural abnormalities of short-distance white matter tracts in autism spectrum disorder,” *Neuropsychologia*, vol. 49, no. 5, pp. 1378–1382, 2011.
- [36] A. Nazeri, M. M. Chakravarty, D. Felsky, N. J. Lobaugh, T. K. Rajji, B. H. Mulsant, and A. N. Voineskos, “Alterations of superficial white matter in schizophrenia and relationship to cognitive performance,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 38, no. 10, p. 1954, 2013.
- [37] A. Nazeri, M. M. Chakravarty, T. K. Rajji, D. Felsky, D. J. Rotenberg, M. Mason, L. N. Xu, N. J. Lobaugh, B. H. Mulsant, and A. N. Voineskos, “Superficial white matter as a novel substrate of age-related cognitive decline,” *Neurobiology of Aging*, vol. 36, no. 6, pp. 2094–2106, 2015.
- [38] S. Sunaert, “Presurgical planning for tumor resectioning,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 23, no. 6, pp. 887–905, 2006.
- [39] Y. Zhang, J. Zhang, K. Oishi, A. V. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, P. Rosa-Neto, G. B. Pike, A. Evans *et al.*, “Atlas-guided tract reconstruction for automated and comprehensive examination of the white matter anatomy,” *NeuroImage*, vol. 52, no. 4, pp. 1289–1301, 2010.
- [40] E. Pardo, P. Guevara, D. Duclap, J. Houenou, A. Lebois, B. Schmitt, D. Le Bihan, J.-F. Mangin, and C. Poupon, “Study of the variability of short association bundles on a hardi

- database,” in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2013, pp. 77–80.
- [41] M. Catani, F. Dell’Acqua, F. Vergani, F. Malik, H. Hodge, P. Roy, R. Valabregue, and M. T. De Schotten, “Short frontal lobe connections of the human brain,” *Cortex*, vol. 48, no. 2, pp. 273–291, 2012.
- [42] K. Rojkova, E. Volle, M. Urbanski, F. Humbert, F. Dell’Acqua, and M. T. De Schotten, “Atlasing the frontal lobe connections and their variability due to age and education: a spherical deconvolution tractography study,” *Brain Structure and Function*, vol. 221, no. 3, pp. 1751–1766, 2016.
- [43] E. Magro, T. Moreau, R. Seizeur, B. Gibaud, and X. Morandi, “Characterization of short white matter fiber bundles in the central area from diffusion tensor mri,” *Neuroradiology*, vol. 54, no. 11, pp. 1275–1285, 2012.
- [44] E. Magro, T. Moreau, R. Seizeur, I. Zemmoura, B. Gibaud, and X. Morandi, “Connectivity within the primary motor cortex: a dti tractography study,” *Surgical and Radiologic Anatomy*, vol. 36, no. 2, pp. 125–135, 2014.
- [45] F. Vergani, L. Lacerda, J. Martino, J. Attems, C. Morris, P. Mitchell, M. T. de Schotten, and F. Dell’Acqua, “White matter connections of the supplementary motor area in humans,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, pp. jnnp–2013, 2014.
- [46] L. J. O’Donnell and C.-F. Westin, “Automatic tractography segmentation using a high-dimensional white matter atlas,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 26, no. 11, pp. 1562–1575, 2007.
- [47] E. Visser, E. H. Nijhuis, J. K. Buitelaar, and M. P. Zwiers, “Partition-based mass clustering of tractography streamlines,” *NeuroImage*, vol. 54, no. 1, pp. 303–312, 2011.
- [48] P. Guevara, D. Duclap, C. Poupon, L. Marrakchi-Kacem, P. Fillard, D. Le Bihan, M. Leboyer, J. Houenou, and J.-F. Mangin, “Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas,” *NeuroImage*, vol. 61, no. 4, pp. 1083–1099, 2012.
- [49] E. Garyfallidis, M. Brett, M. M. Correia, G. B. Williams, and I. Nimmo-Smith, “Quickbundles, a method for tractography simplification,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 6, p. 175, 2012.

- [50] F.-C. Yeh, S. Panesar, D. Fernandes, A. Meola, M. Yoshino, J. C. Fernandez-Miranda, J. M. Vettel, and T. Verstynen, “Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology,” *NeuroImage*, vol. 178, pp. 57–68, 2018.
- [51] J. S. Elam and D. Van Essen, “Human connectome project,” *Encyclopedia of Computational Neuroscience*, pp. 1–4, 2013.
- [52] J. Kai and A. R. Khan, “Assessing white matter pathway reproducibility from human whole-brain tractography clustering,” *bioRxiv*, p. 833095, 2019.
- [53] B. Deen, N. B. Pitskel, and K. A. Pelphrey, “Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis,” *Cerebral Cortex*, vol. 21, no. 7, pp. 1498–1506, 2011.
- [54] T. Jitsuishi, S. Hirono, T. Yamamoto, K. Kitajo, Y. Iwadate, and A. Yamaguchi, “White matter dissection and structural connectivity of the human vertical occipital fasciculus to link vision-associated brain cortex,” *Scientific reports*, vol. 10, no. 1, pp. 1–14, 2020.
- [55] C. Bodin, A. Pron, M. Le Mao, J. Régis, P. Belin, and O. Coulon, “Plis de passage in the superior temporal sulcus: Morphology and local connectivity,” *bioRxiv*, 2020.
- [56] D. Duclap, A. Lebois, B. Schmitt, O. Riff, P. Guevara, L. Marrakchi-Kacem, V. Brion, F. Poupon, J. Mangin, and C. Poupon, “Connectomist-2.0: a novel diffusion analysis toolbox for brainvisa,” in *Proceedings of the 29th ESMRMB meeting*, vol. 842, 2012.
- [57] Dsi studio, a diffusion mri analysis tool. [Online]. Available: <http://dsi-studio.labsolver.org/>
- [58] Mrtrix3, advanced tools for the analysis of diffusion mri data. [Online]. Available: <http://www.mrtrix.org/>
- [59] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, D. of Biochemistry, M. B. T. Jessell, S. Siegelbaum, and A. Hudspeth, *Principles of neural science*. McGraw-hill New York, 2000, vol. 4.
- [60] A. Fick, “On liquid diffusion,” *Journal of Membrane Science*, vol. 100, no. 1, pp. 33–38, 1995.
- [61] P. J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan, “Estimation of the effective self-diffusion tensor from the nmr spin echo,” *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, vol. 103, no. 3, pp. 247–254, 1994.

- [62] T. E. Behrens, H. J. Berg, S. Jbabdi, M. F. Rushworth, and M. W. Woolrich, “Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain?” *NeuroImage*, vol. 34, no. 1, pp. 144–155, 2007.
- [63] S. Jbabdi, S. N. Sotiropoulos, A. M. Savio, M. Graña, and T. E. Behrens, “Model-based analysis of multishell diffusion mr data for tractography: How to get over fitting problems,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 68, no. 6, pp. 1846–1855, 2012.
- [64] V. J. Wedeen, P. Hagmann, W.-Y. I. Tseng, T. G. Reese, and R. M. Weisskoff, “Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 54, no. 6, pp. 1377–1386, 2005.
- [65] F.-C. Yeh, V. J. Wedeen, and W.-Y. I. Tseng, “Generalized q-sampling imaging,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 29, no. 9, pp. 1626–1635, 2010.
- [66] Z. Ding, J. C. Gore, and A. W. Anderson, “Classification and quantification of neuronal fiber pathways using diffusion tensor mri,” *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 49, no. 4, pp. 716–721, 2003.
- [67] A. K. Jain, “Data clustering: 50 years beyond k-means,” *Pattern recognition letters*, vol. 31, no. 8, pp. 651–666, 2010.
- [68] L. O’Donnell and C.-F. Westin, “White matter tract clustering and correspondence in populations,” in *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2005, pp. 140–147.
- [69] D. Pinto, C. Román, M. Guevara, C. Poupon, J.-F. Mangin, and P. Guevara, “A stringent fiber distance measure for dmri tractography clustering and segmentation,” in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2018 40th Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2018.
- [70] A. Pron, C. Deruelle, and O. Coulon, “U-shape short-range extrinsic connectivity organisation around the human central sulcus,” *BioRxiv*, 2020.
- [71] C. Román, “Identificación de fibras cerebrales cortas basada en clustering jerárquico a partir de base de datos hardi,” Master’s thesis, Universidad de Concepción, 2017.
- [72] Freesurfer, an open source software suite for processing and analyzing (human) brain mri images. [Online]. Available: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

- [73] P. Guevara, D. Duclap, L. Marrakchi-Kacem, D. Rivière, Y. Cointepas, C. Poupon, and J. Mangin, “Accurate tractography propagation mask using t1-weighted data rather than fa,” in *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 2011, p. 2018.
- [74] S. Sotiropoulos, S. Moeller, S. Jbabdi, J. Xu, J. Andersson, E. Auerbach, E. Yacoub, D. Feinberg, K. Setsompop, L. Wald *et al.*, “Effects of image reconstruction on fiber orientation mapping from multichannel diffusion mri: reducing the noise floor using sense,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 70, no. 6, pp. 1682–1689, 2013.
- [75] J. L. Andersson, S. Skare, and J. Ashburner, “How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging,” *NeuroImage*, vol. 20, no. 2, pp. 870–888, 2003.
- [76] J. L. Andersson and S. N. Sotiropoulos, “Non-parametric representation and prediction of single-and multi-shell diffusion-weighted mri data using gaussian processes,” *NeuroImage*, vol. 122, pp. 166–176, 2015.
- [77] J. Andersson and S. Sotiropoulos, “An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion mr imaging,” *NeuroImage*, vol. 125, pp. 1063–1078, 2016.
- [78] M. W. Woolrich, S. Jbabdi, B. Patenaude, M. Chappell, S. Makni, T. Behrens, C. Beckmann, M. Jenkinson, and S. M. Smith, “Bayesian analysis of neuroimaging data in fsl,” *NeuroImage*, vol. 45, no. 1, pp. S173–S186, 2009.
- [79] P. Guevara, C. Poupon, D. Rivière, Y. Cointepas, M. Descoteaux, B. Thirion, and J.-F. Mangin, “Robust clustering of massive tractography datasets,” *NeuroImage*, vol. 54, no. 3, pp. 1975–1993, 2011.
- [80] H. Zhang, P. A. Yushkevich, D. C. Alexander, and J. C. Gee, “Deformable registration of diffusion tensor mr images with explicit orientation optimization,” *Medical Image Analysis*, vol. 10, no. 5, pp. 764–785, 2006.
- [81] B. Fischl, “Freesurfer,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 774–781, 2012.
- [82] F.-C. Yeh, T. D. Verstynen, Y. Wang, J. C. Fernández-Miranda, and W.-Y. I. Tseng, “Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy,” *PloS one*, vol. 8, no. 11, p. e80713, 2013.

- [83] J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion mri: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution,” *NeuroImage*, vol. 35, no. 4, pp. 1459–1472, 2007.
- [84] D. Christiaens, M. Reisert, T. Dhollander, S. Sunaert, P. Suetens, and F. Maes, “Global tractography of multi-shell diffusion-weighted imaging data using a multi-tissue model,” *NeuroImage*, vol. 123, pp. 89–101, 2015.
- [85] B. Jeurissen, J.-D. Tournier, T. Dhollander, A. Connelly, and J. Sijbers, “Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion mri data,” *NeuroImage*, vol. 103, pp. 411–426, 2014.
- [86] R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “Anatomically-constrained tractography: improved diffusion mri streamlines tractography through effective use of anatomical information,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 3, pp. 1924–1938, 2012.
- [87] R. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “Sift: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms,” *NeuroImage*, vol. 67, pp. 298–312, 2013.
- [88] J. Andersson, S. Smith, and M. Jenkinson, “Fniirt-fmrib’s non-linear image registration tool,” *Human Brain Mapping*, vol. 2008, 2008.
- [89] D. Rivière, D. Geffroy, I. Denghien, N. Souedet, and Y. Cointepas, “Anatomist: a python framework for interactive 3d visualization of neuroimaging data,” in *Python in Neuroscience workshop*, 2011.

A. Anexo

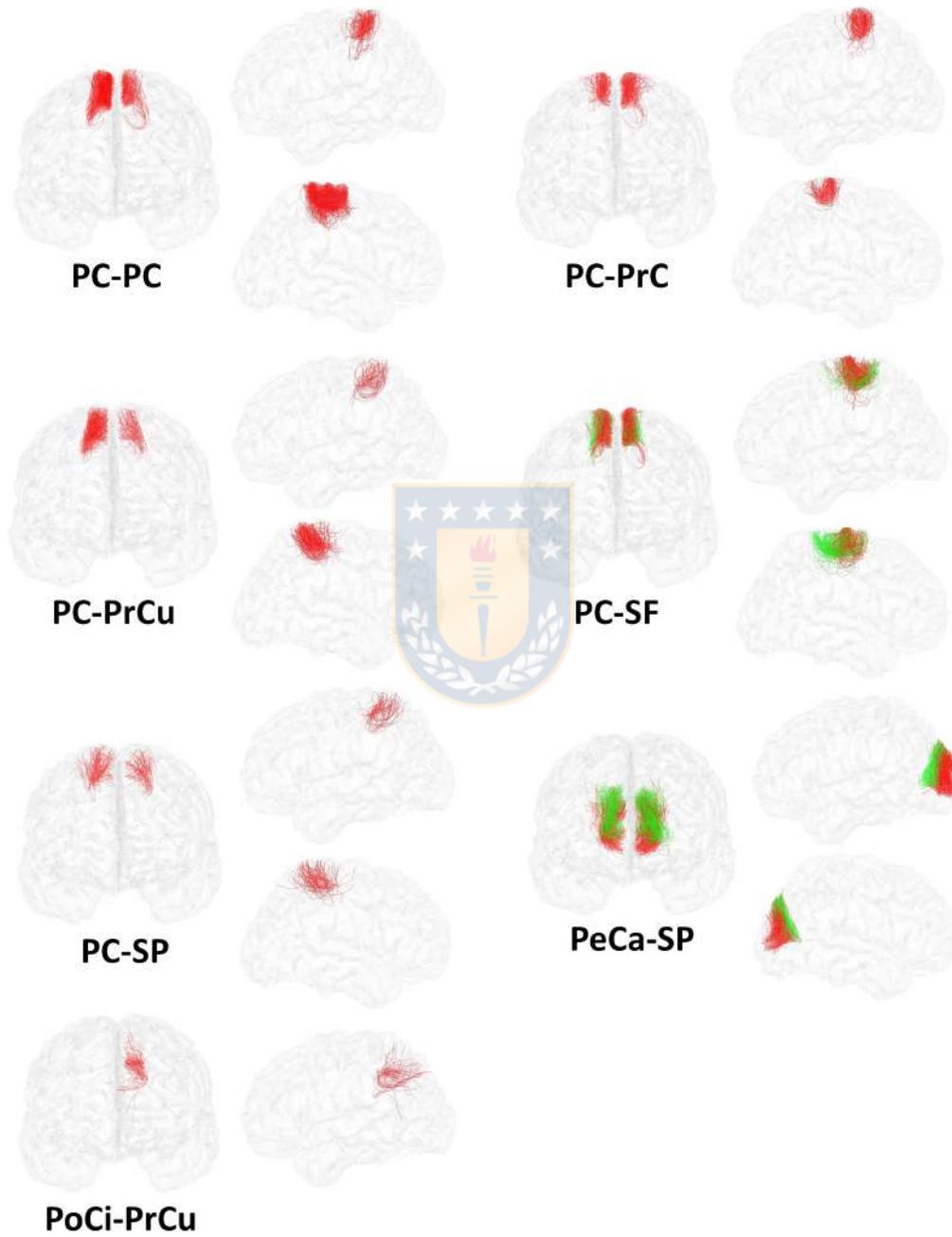


Fig. A.1: Fascículos del AtlasC agrupados según la conexión a la que pertenecen.

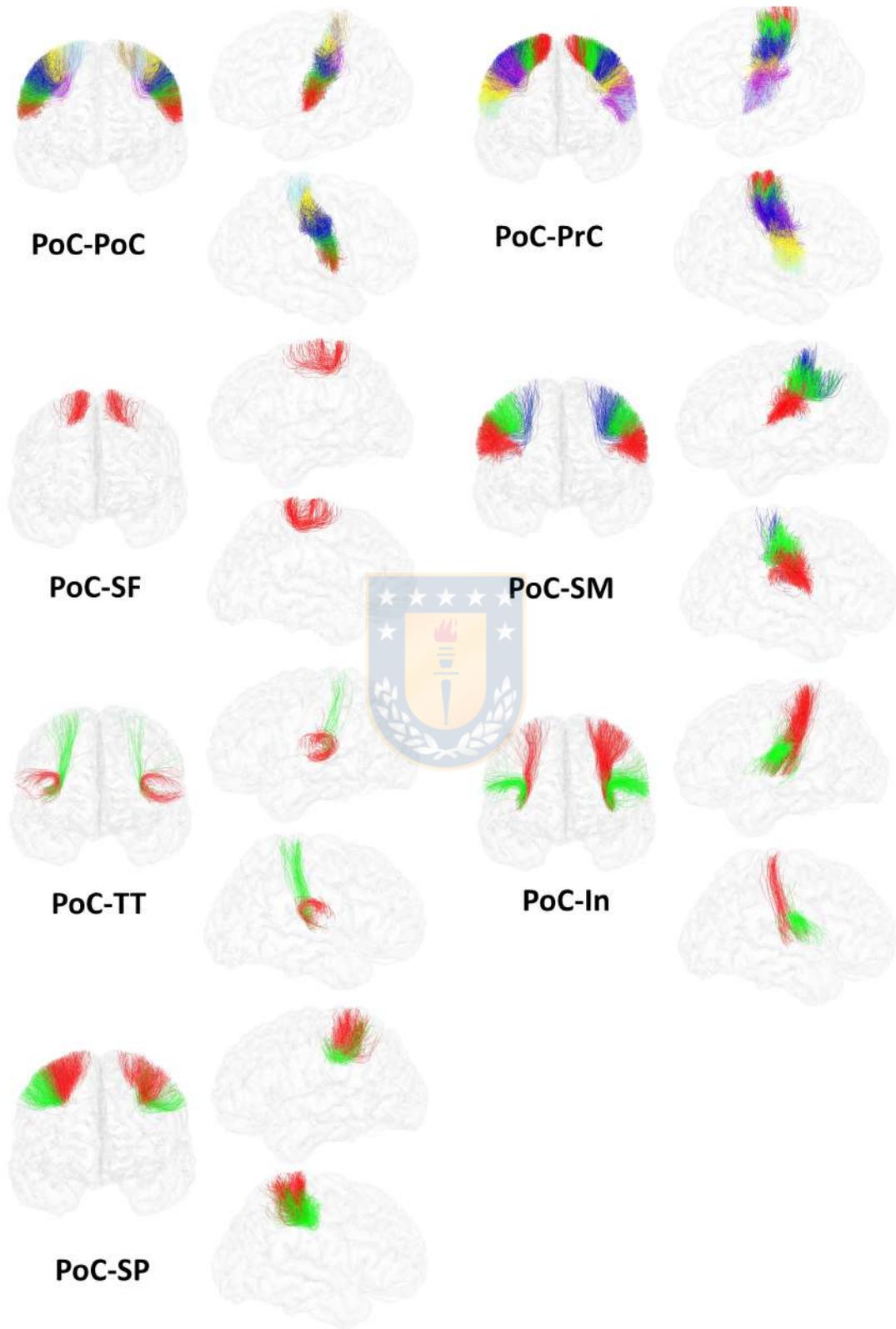


Fig. A.2: Fascículos del AtlasC (continuación).

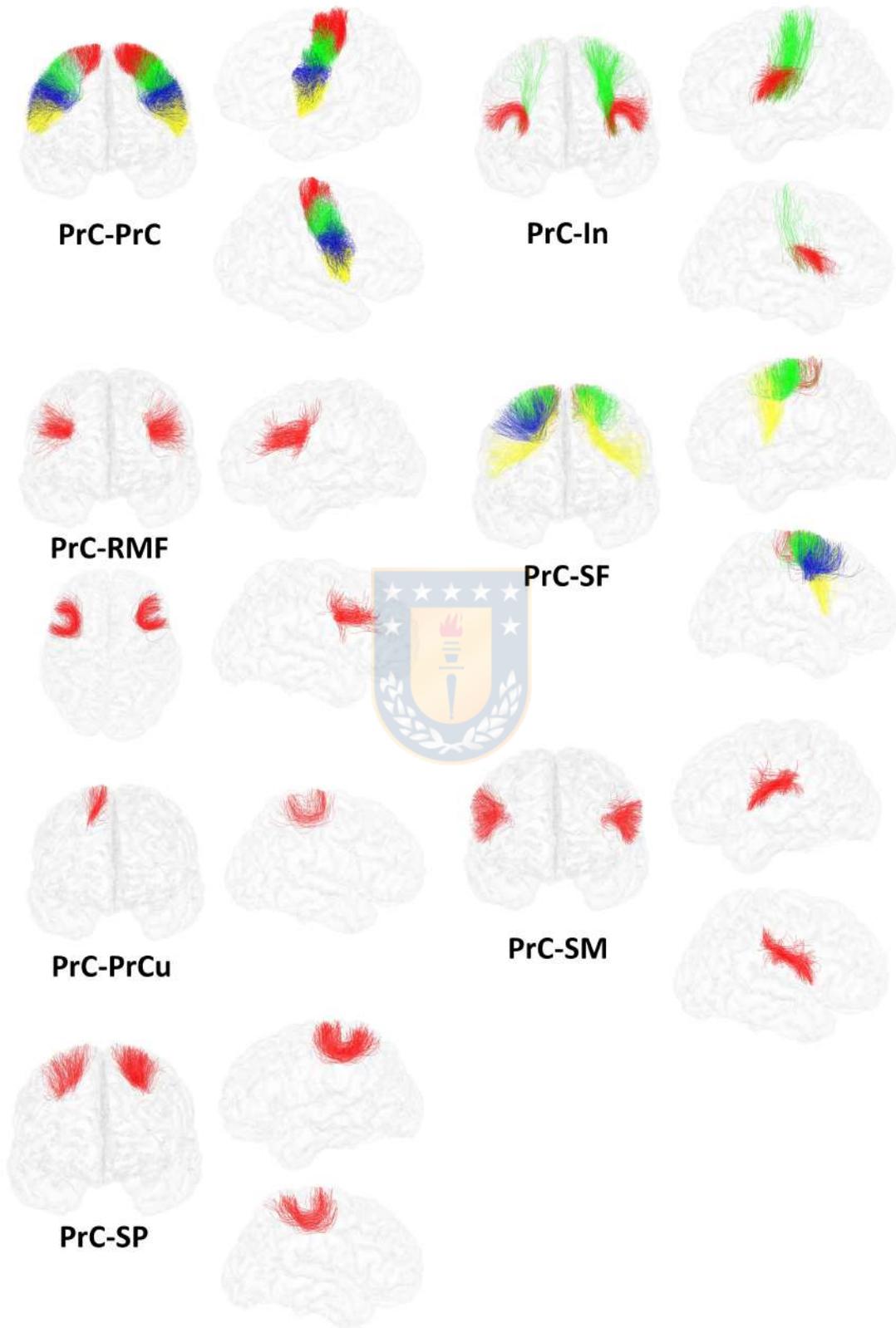


Fig. A.3: Fascículos del AtlasC (continuación).

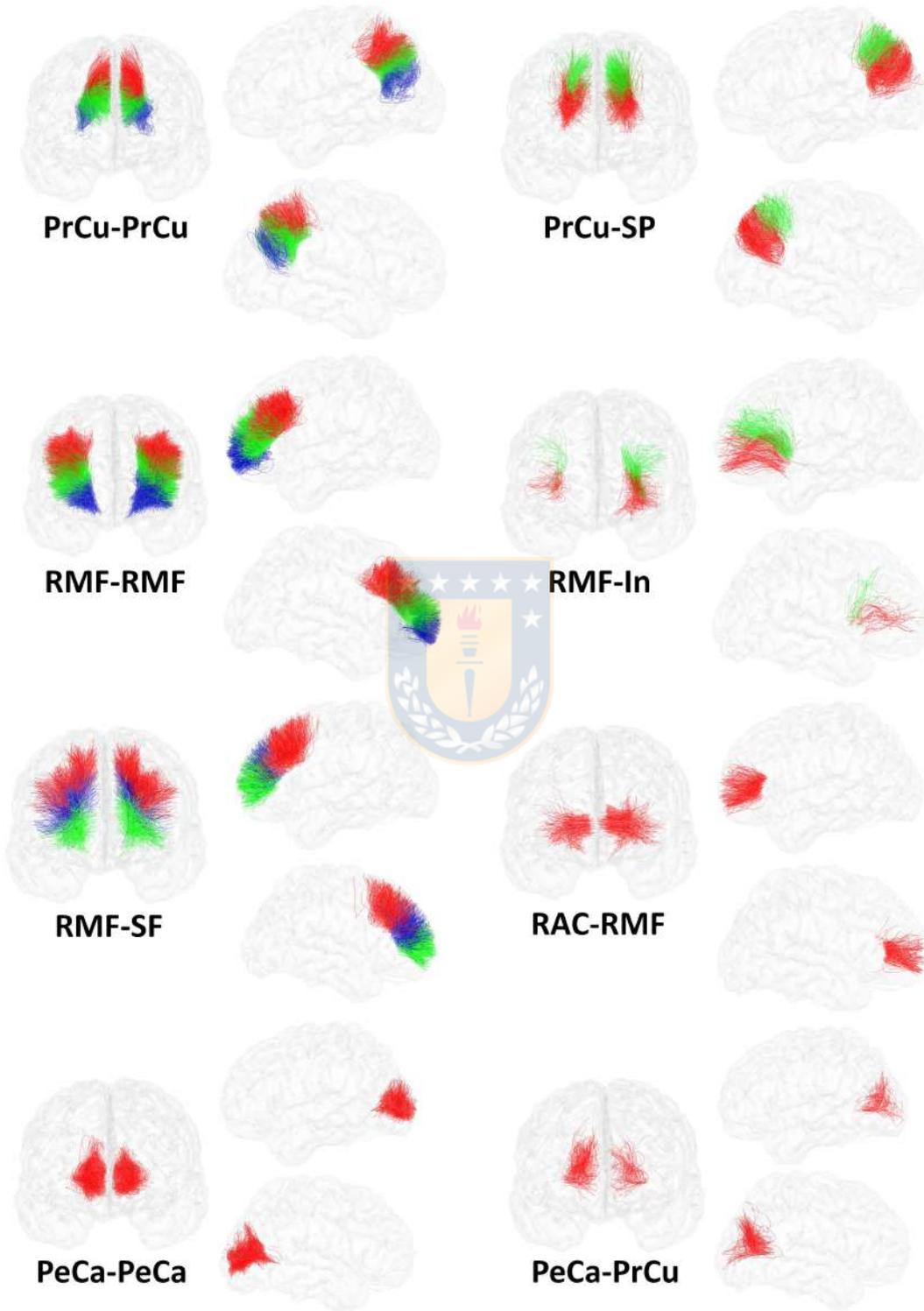


Fig. A.4: Fascículos del AtlasC (continuación).

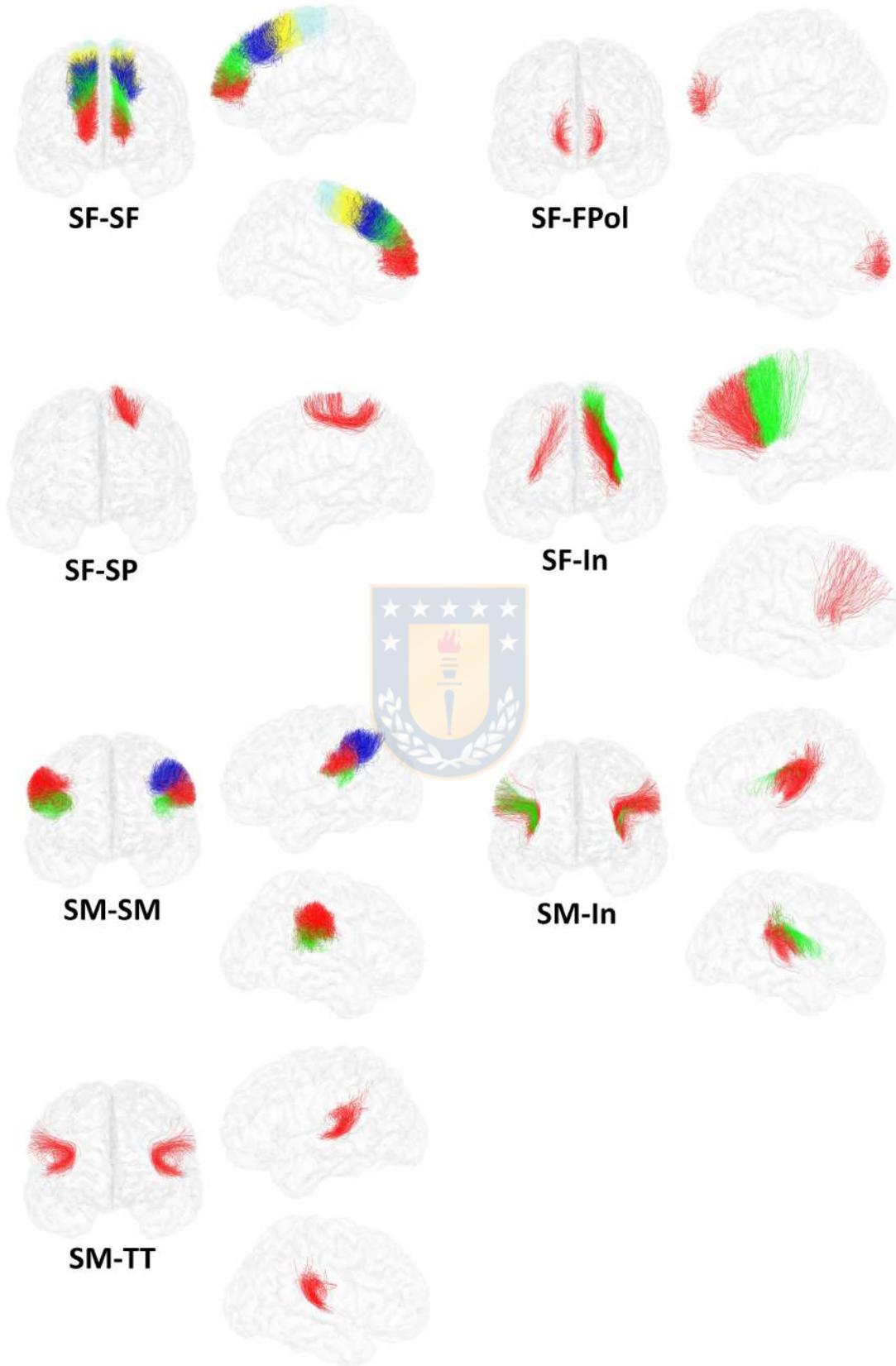


Fig. A.5: Fascículos del AtlasC (continuación).

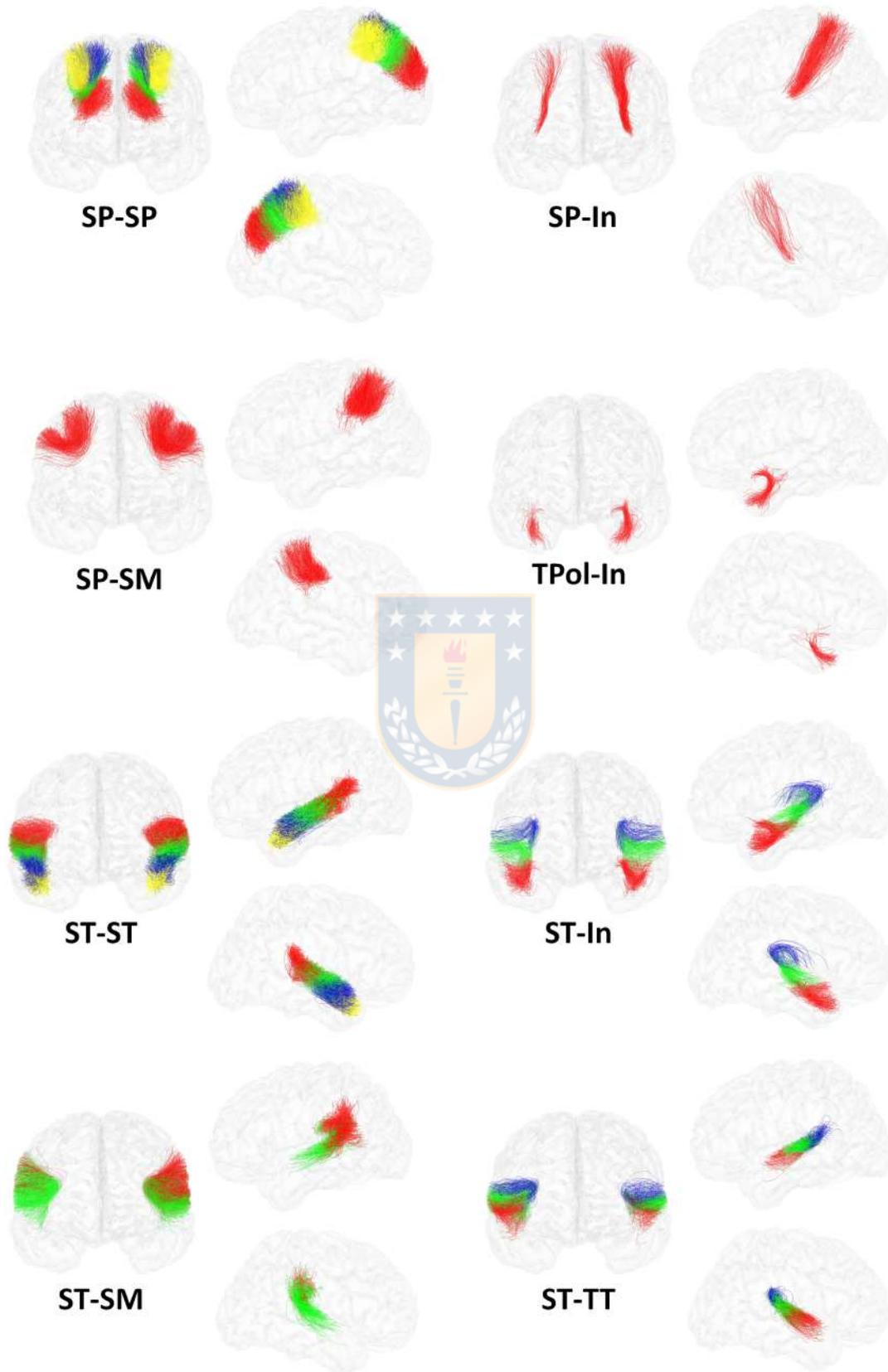


Fig. A.6: Fascículos del AtlasC (continuación).

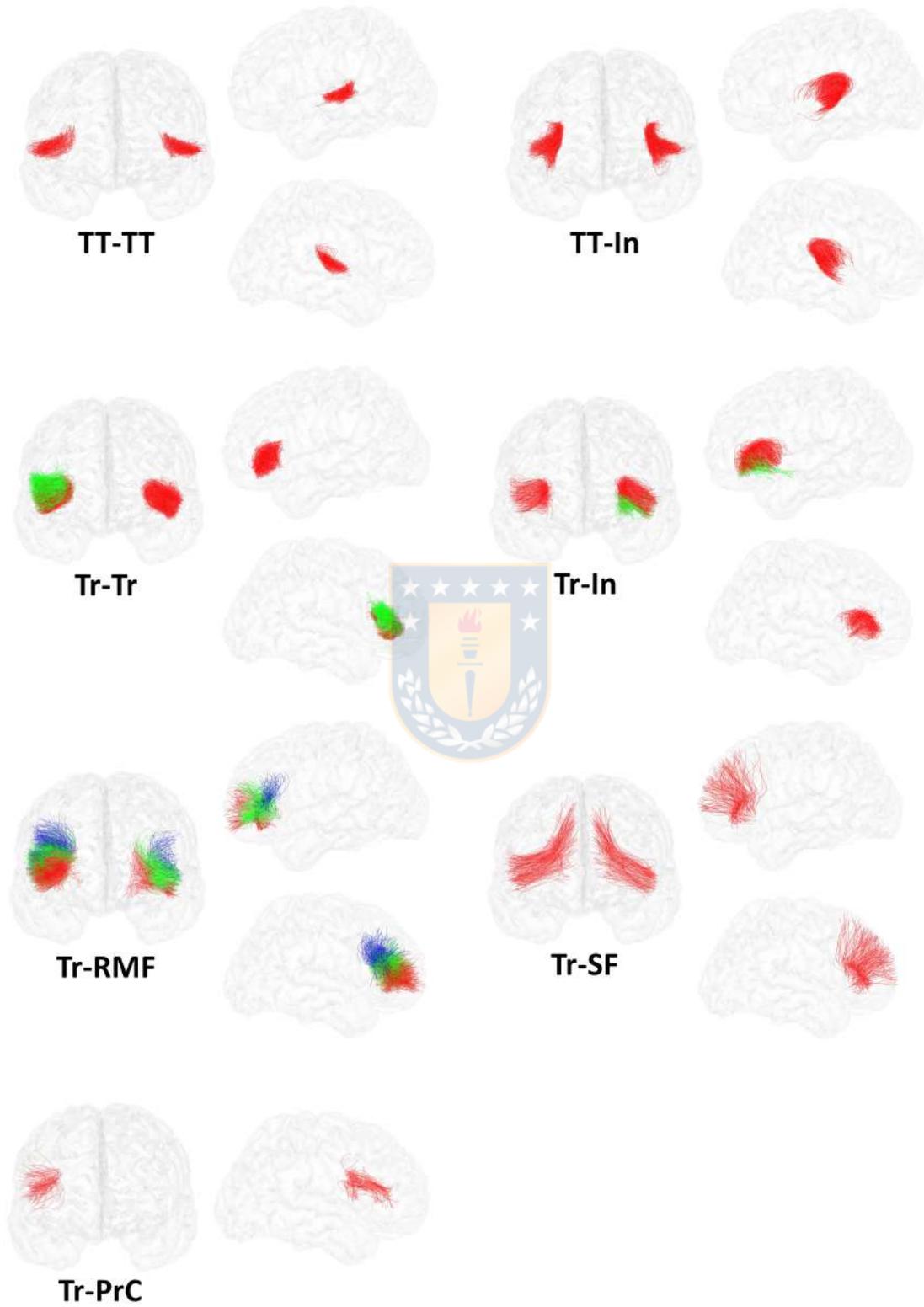


Fig. A.7: Fascículos del AtlasC (continuación).

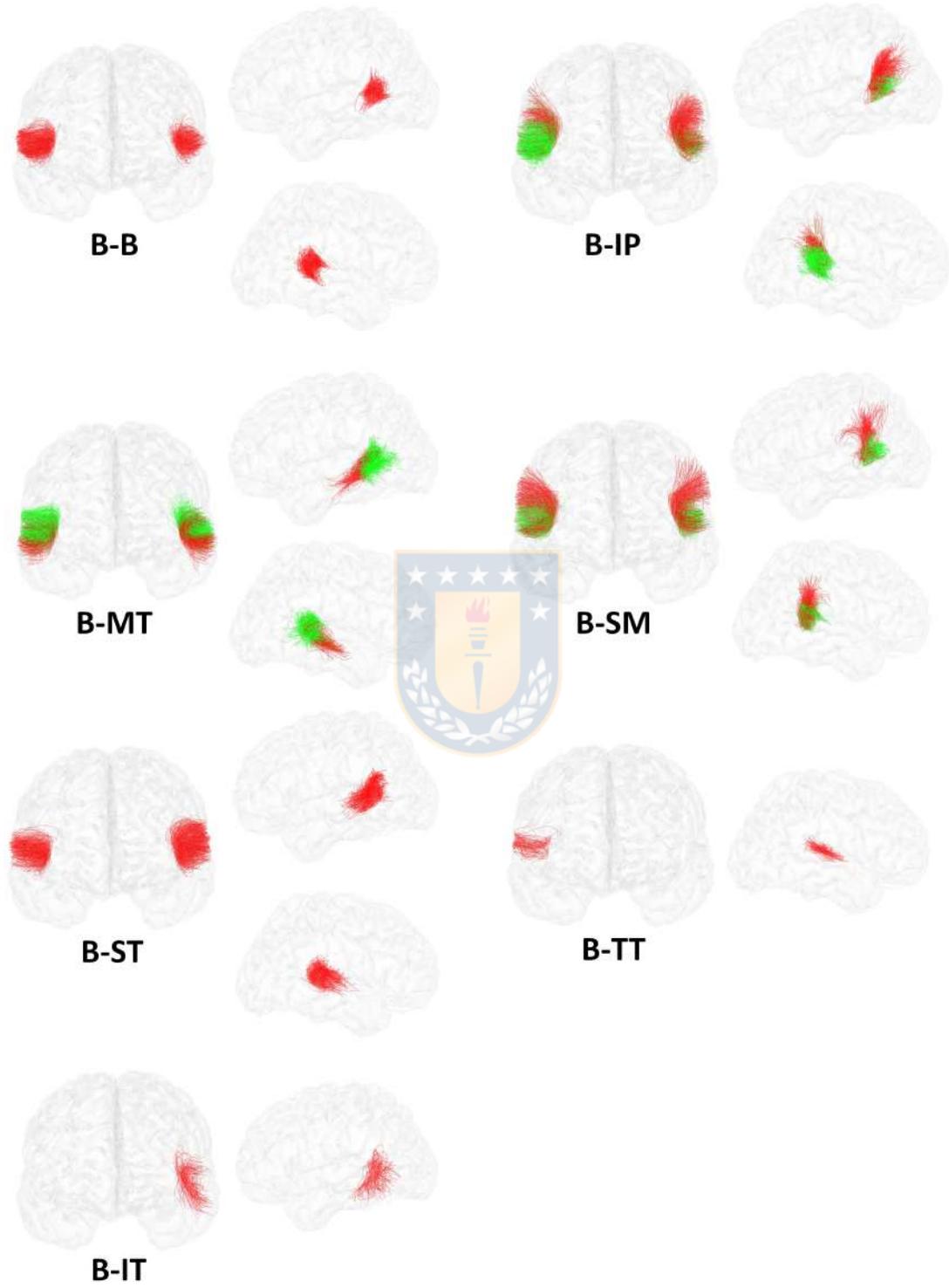


Fig. A.8: Fascículos del AtlasC (continuación).

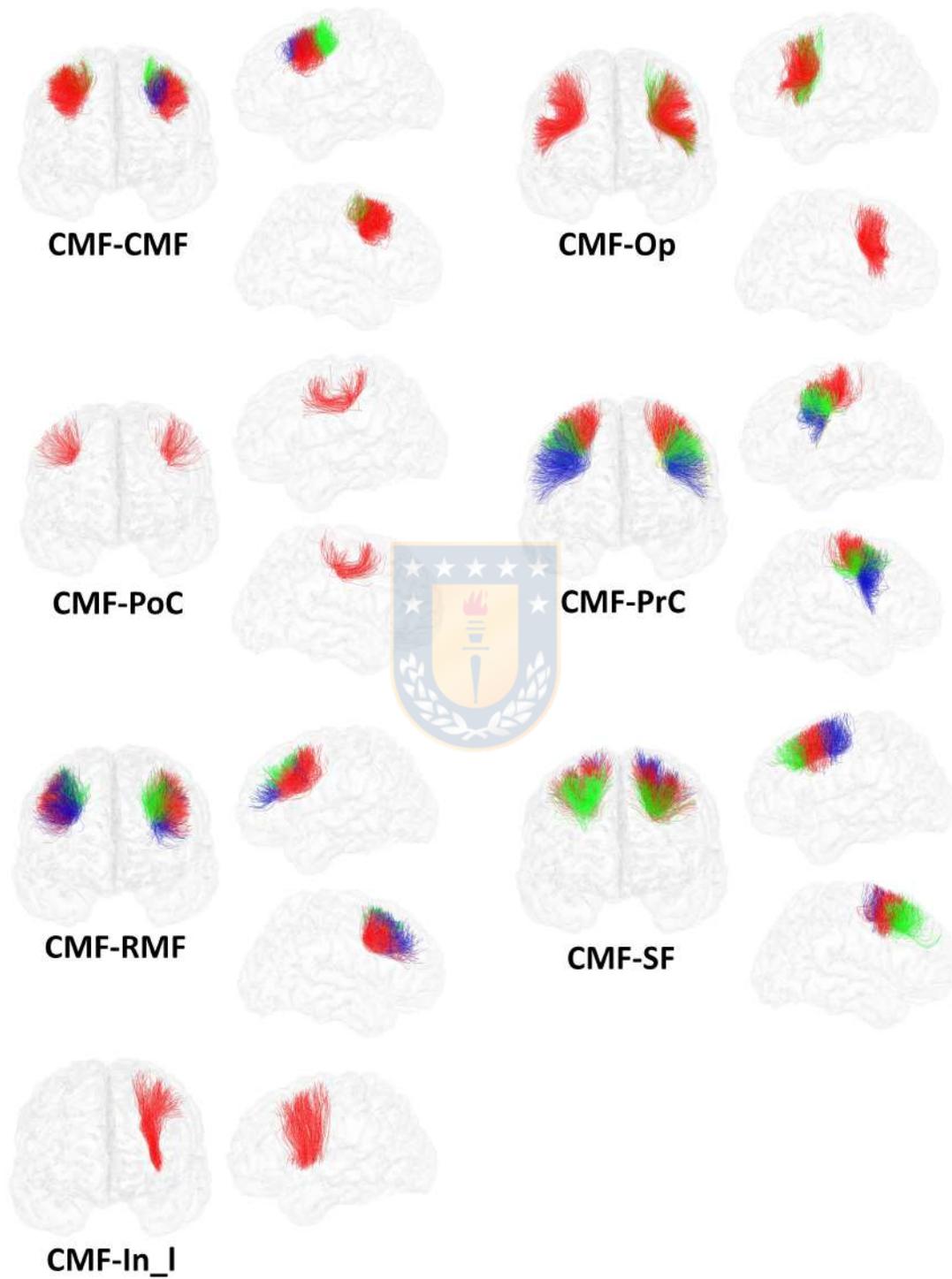


Fig. A.9: Fascículos del AtlasC (continuación).

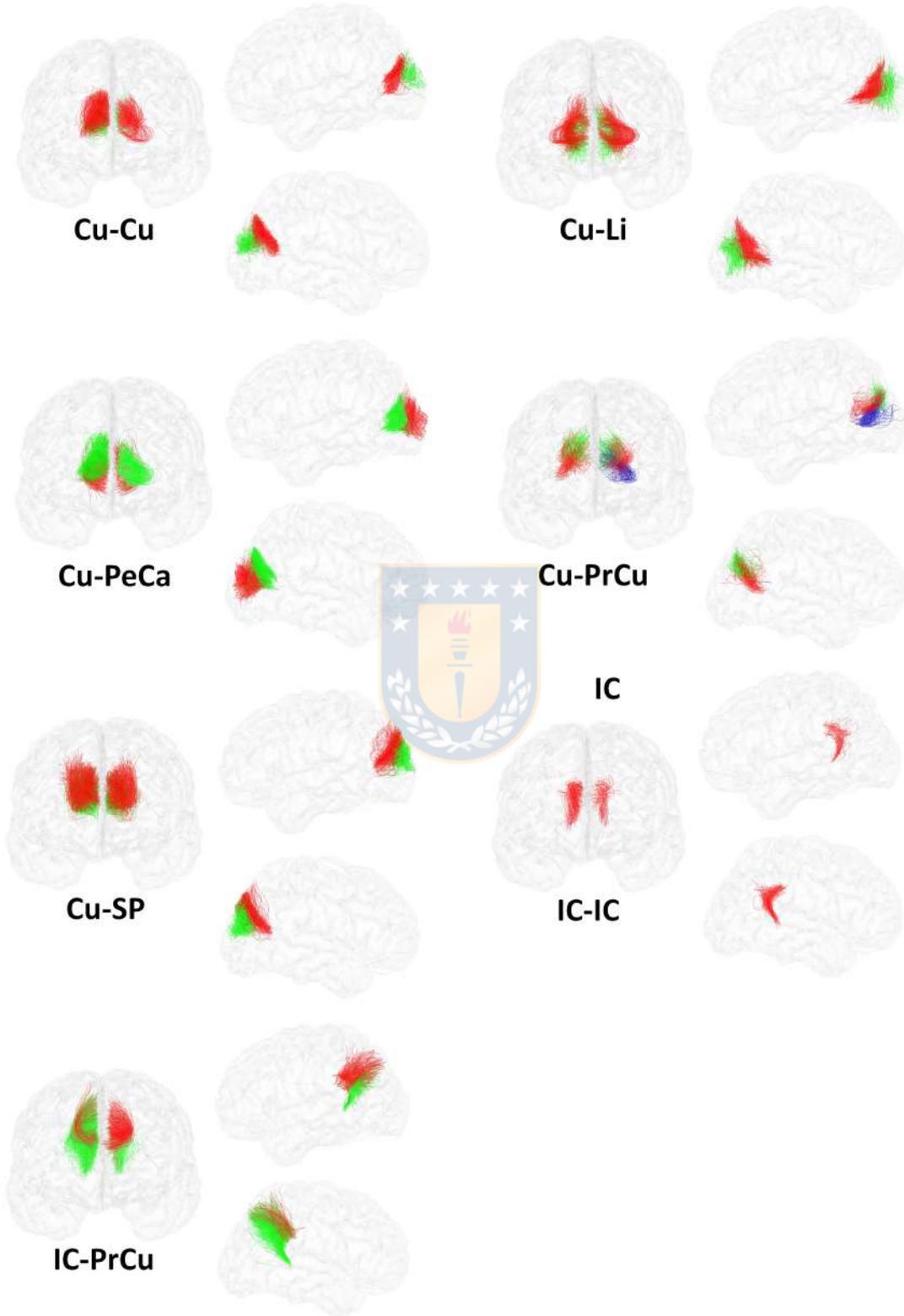


Fig. A.10: Fascículos del AtlasC (continuación).

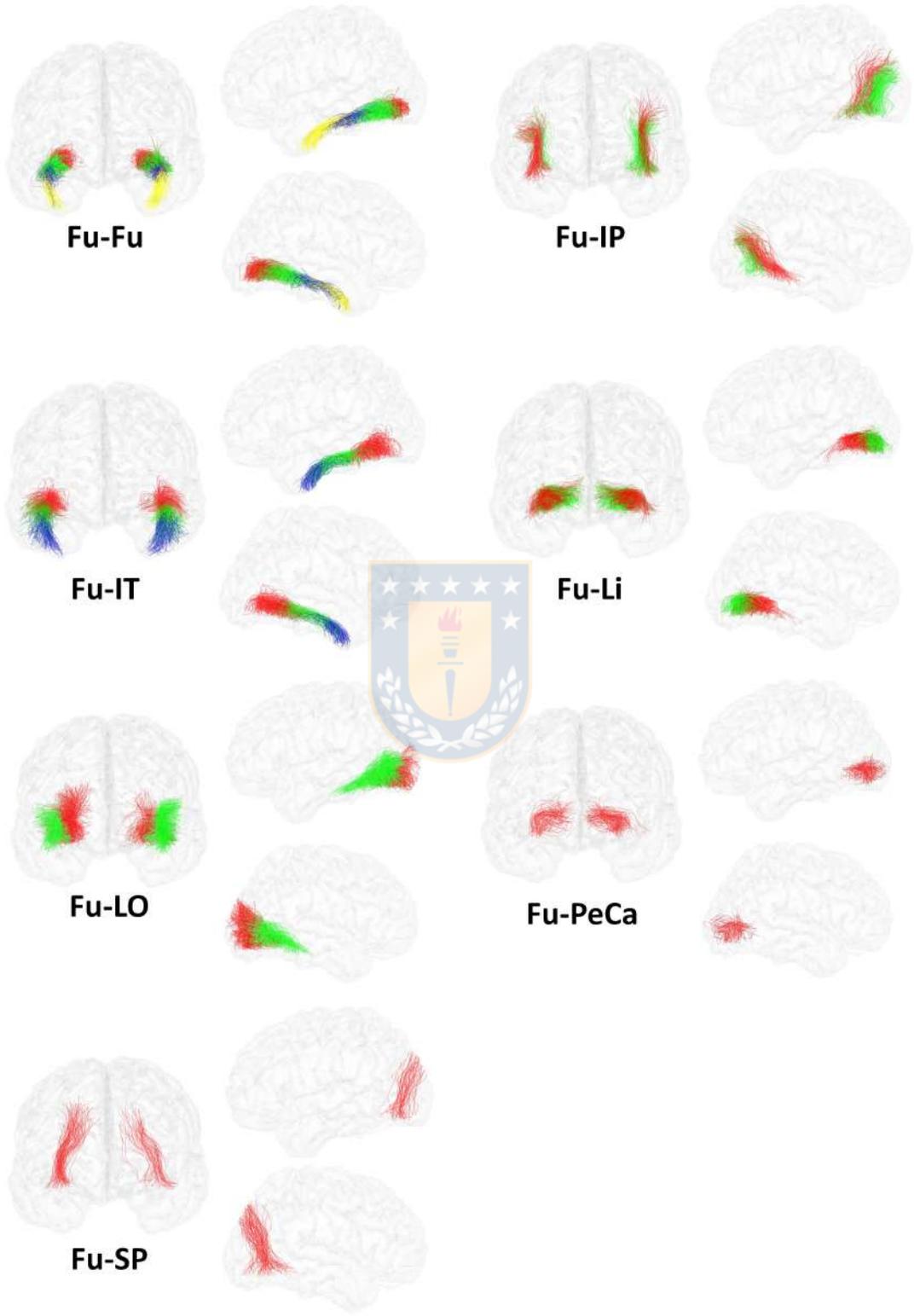


Fig. A.11: Fascículos del AtlasC (continuación).

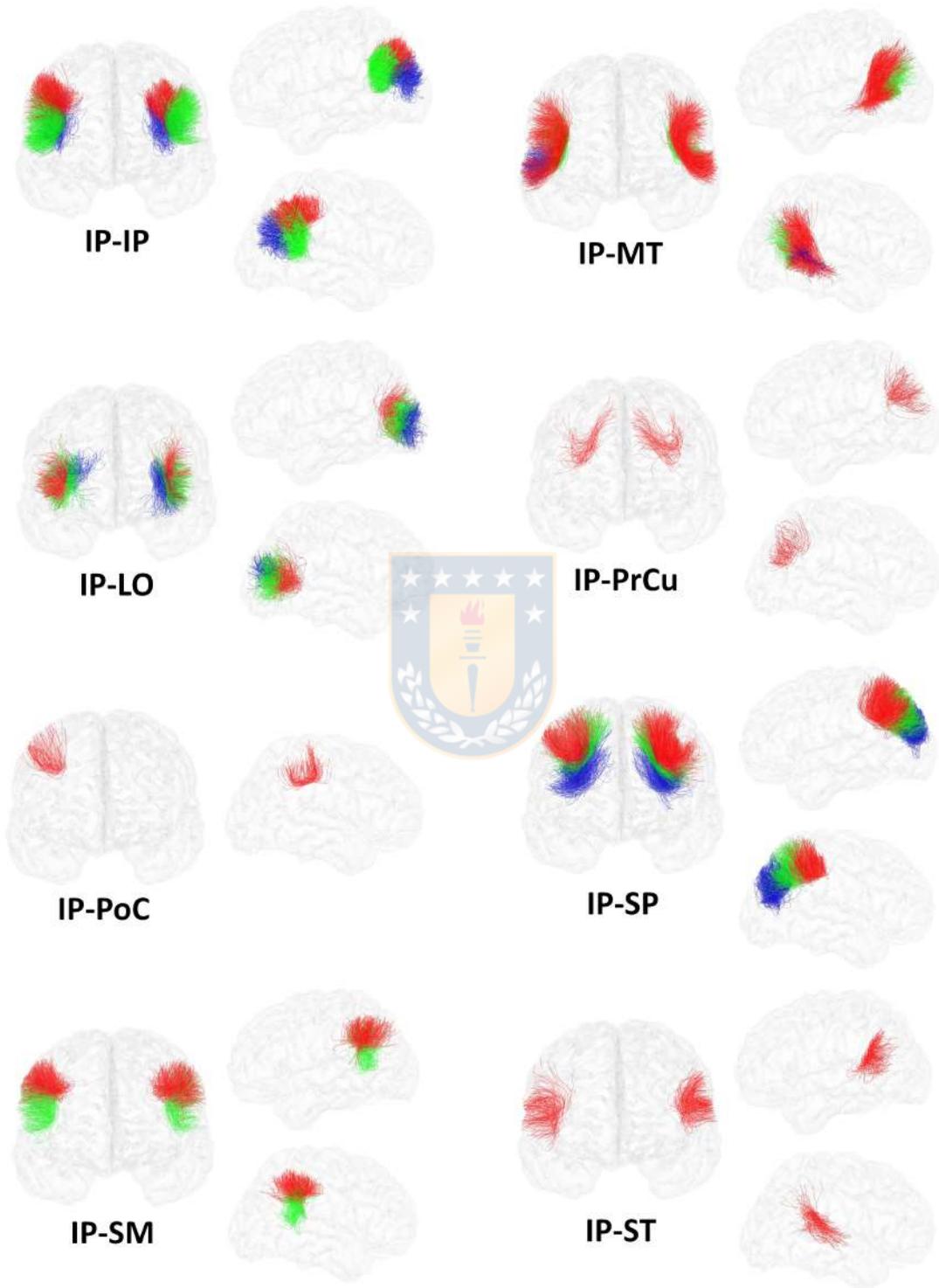


Fig. A.12: Fascículos del AtlasC (continuación).

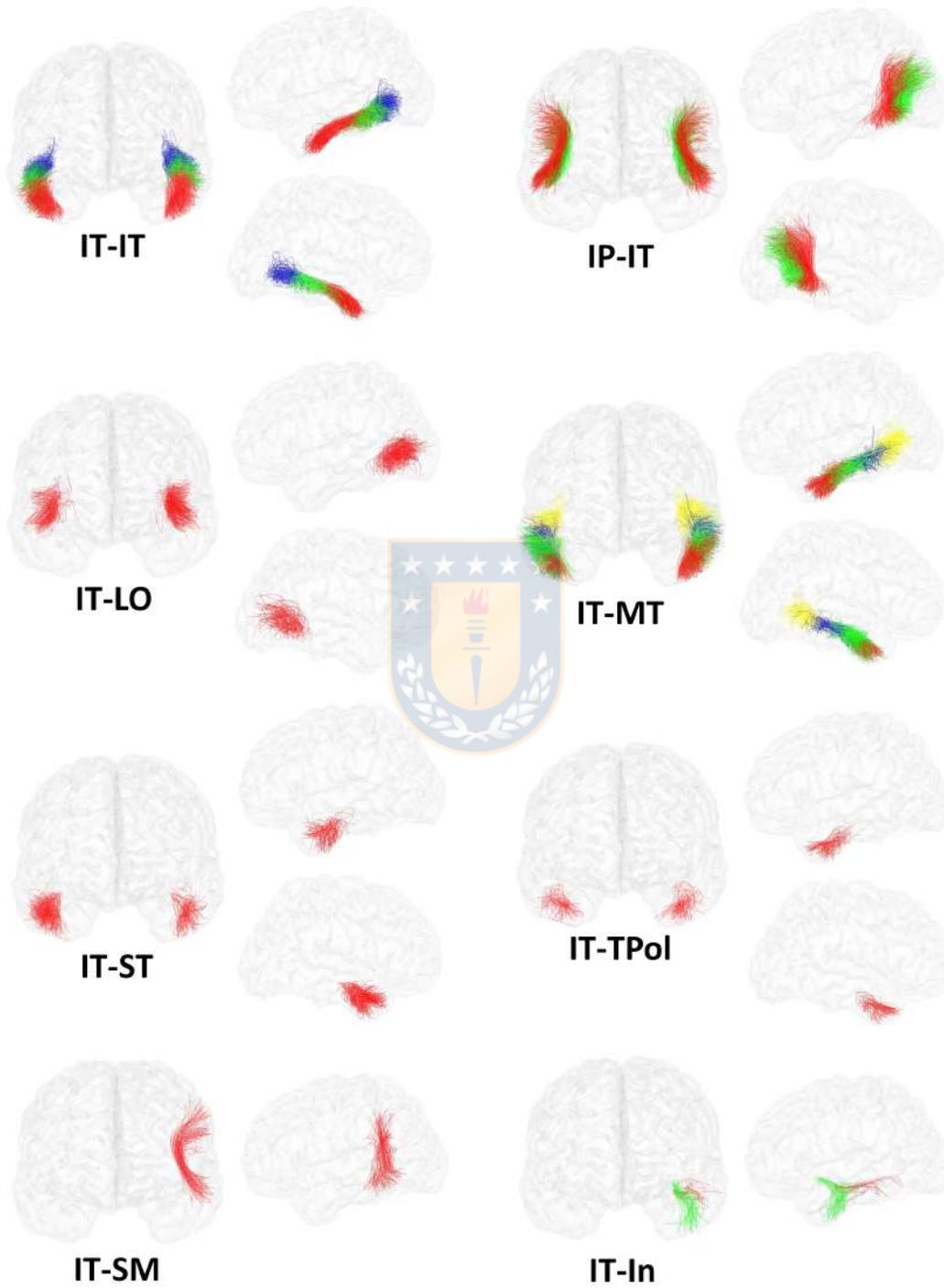


Fig. A.13: Fascículos del AtlasC (continuación).

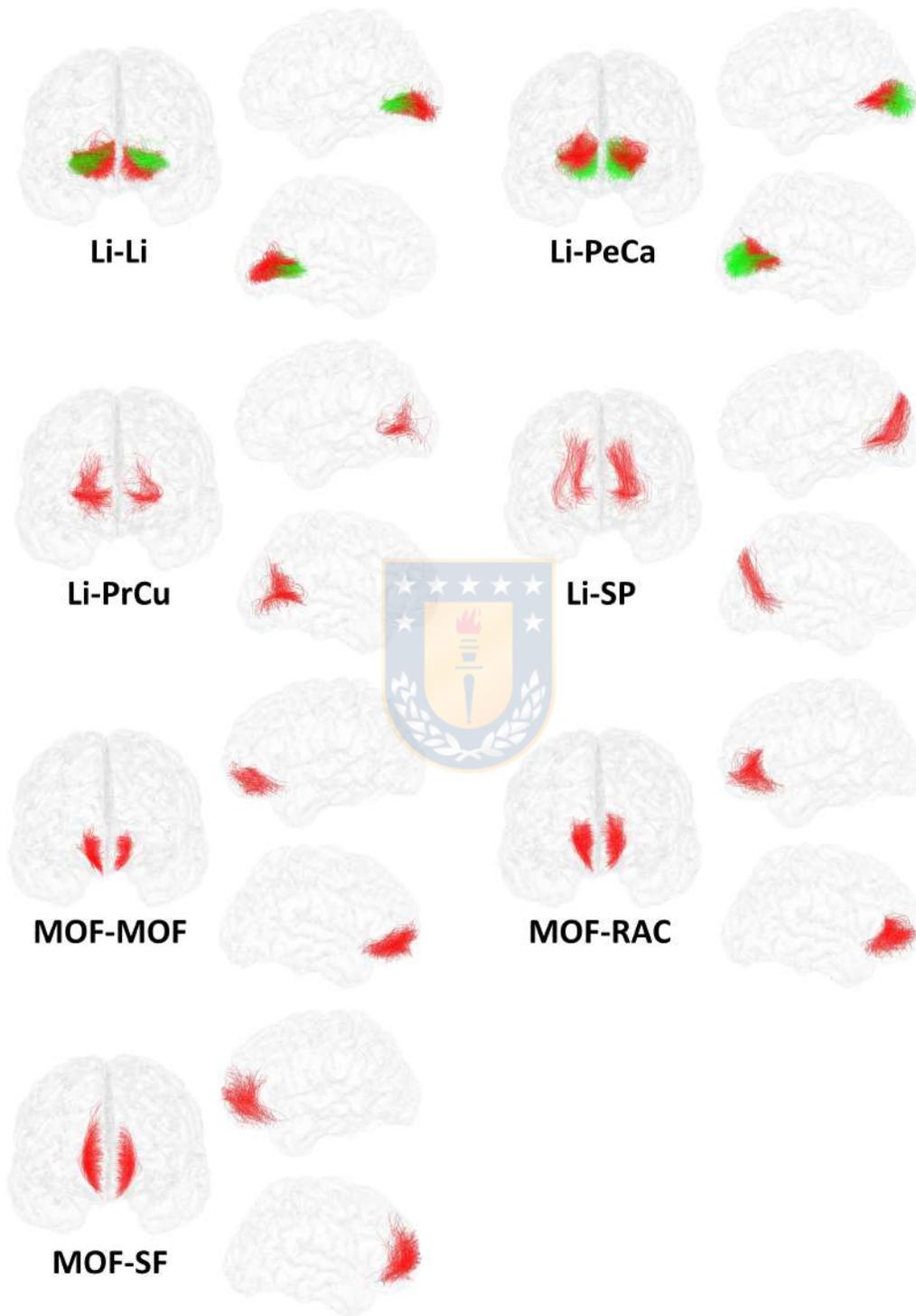


Fig. A.14: Fascículos del AtlasC (continuación).

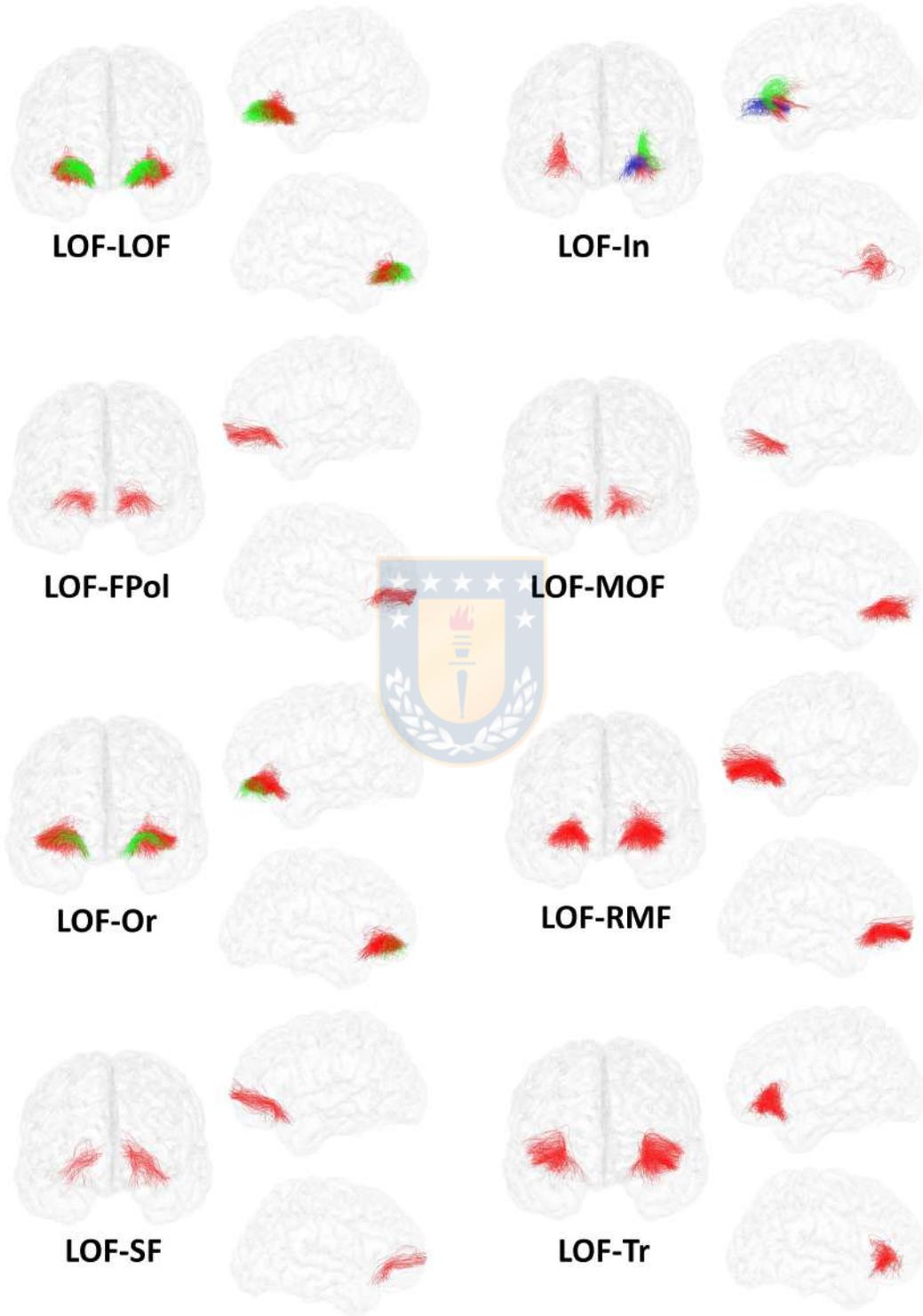


Fig. A.15: Fascículos del AtlasC (continuación).

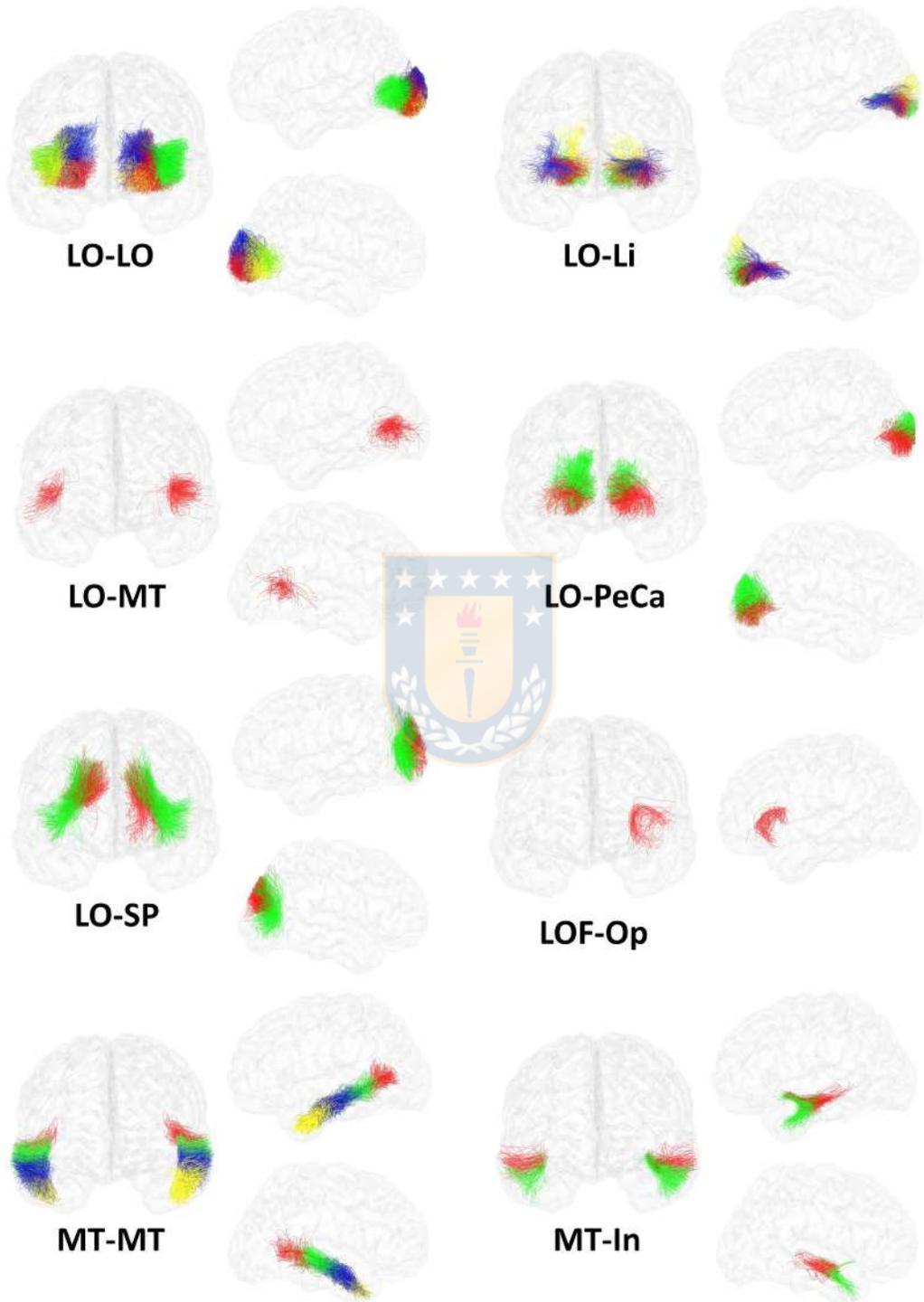


Fig. A.16: Fascículos del AtlasC (continuación).

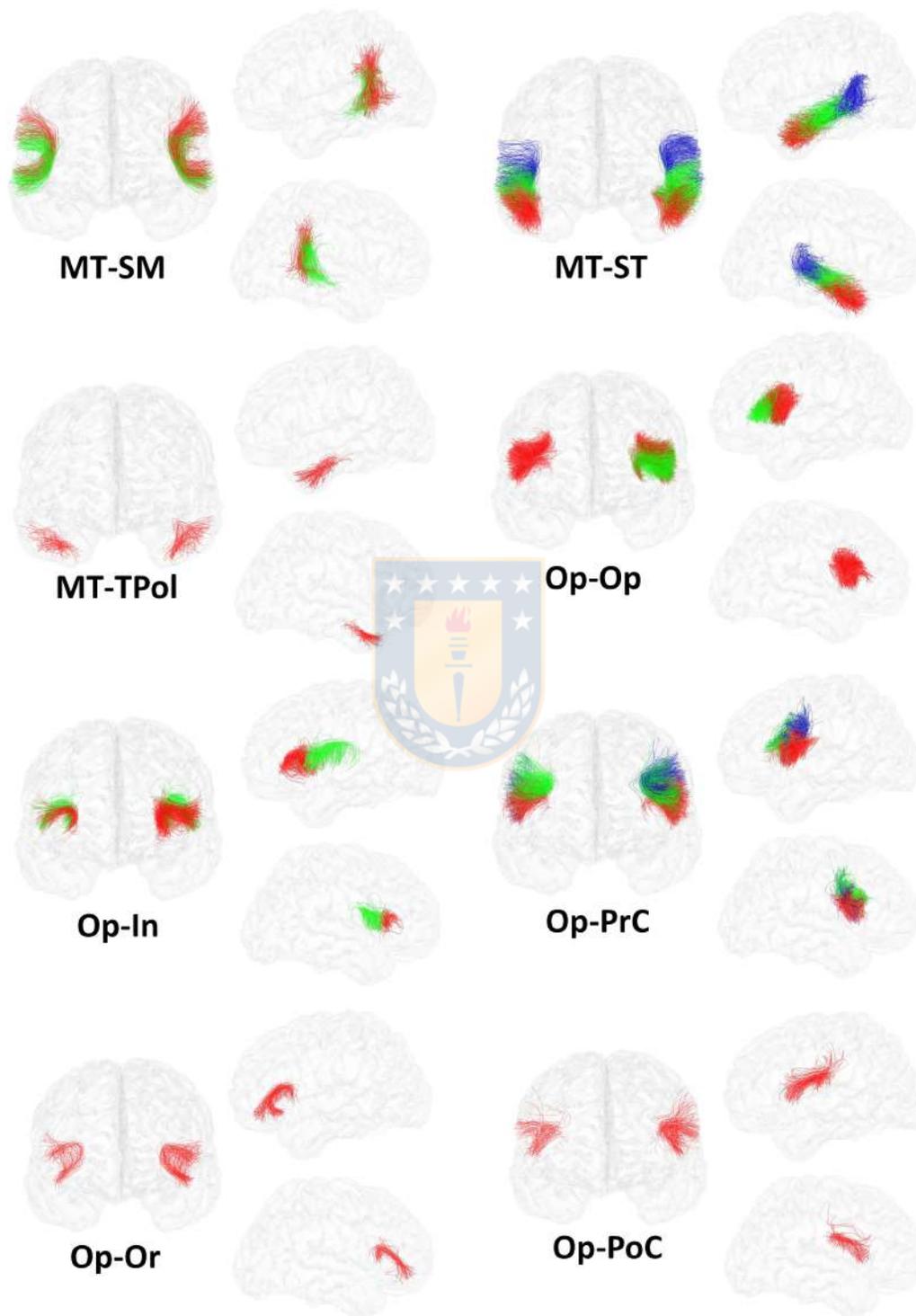


Fig. A.17: Fascículos del AtlasC (continuación).

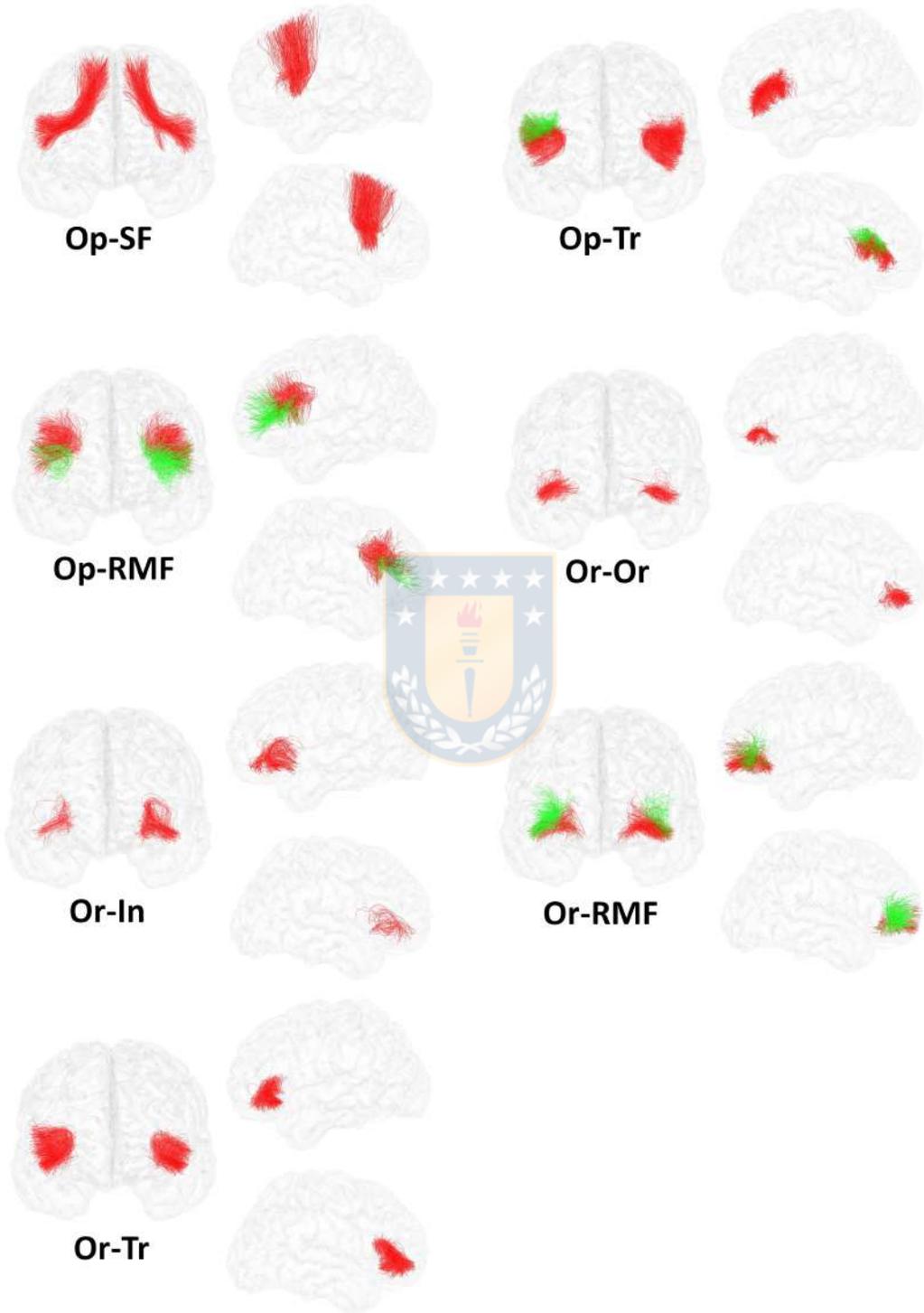


Fig. A.18: Fascículos del AtlasC (continuación).

Tabla A.1: Resultados de la segmentación de fascículos del AtlasC en datos ARCHI. Fascículos del atlas y porcentaje de sujetos segmentados.

Bundle	Percent L	Percent R	Bundle	Percent L	Percent R
B-IP_0	92.40	92.40	Fu-LO_1	100.0	83.54
B-MT_0	87.34	87.34	Fu-Li_0	40.50	25.31
B-SM_0	84.81	94.93	Fu-Li_1	40.50	25.31
CMF-CMF_0	100.0	100.0	Fu-PeCa_0	18.98	15.18
CMF-CMF_1	98.73	72.15	Fu-SP_0	35.44	34.17
CMF-Op_0	100.0	100.0	IP-IT_0	96.20	98.73
CMF-PoC_0	78.48	77.21	IP-IT_1	98.73	98.73
CMF-PrC_0	100.0	100.0	IP-LO_1	100.0	100.0
CMF-PrC_1	100.0	100.0	IP-MT_0	100.0	100.0
CMF-PrC_2	100.0	94.93	IP-MT_1	100.0	98.73
CMF-RMF_0	100.0	100.0	IP-PrCu_0	58.22	49.36
CMF-SF_0	100.0	100.0	IP-SP_2	100.0	100.0
CMF-SF_1	98.73	98.73	IT-IT_0	100.0	98.73
CMF-SF_2	100.0	94.93	IT-IT_2	96.20	88.60
Cu-Cu_0	96.20	100.0	IT-LO_0	100.0	100.0
Cu-Cu_1	55.69	70.88	IT-ST_0	35.44	86.07
Cu-Li_0	94.93	97.46	IT-TPol_0	81.01	75.94
Cu-Li_1	87.34	79.74	IC-IC_0	39.24	68.35
Cu-PeCa_0	98.73	96.20	IC-PrCu_0	100.0	74.68
Cu-PrCu_0	73.41	86.07	LO-LO_0	100.0	100.0
Cu-PrCu_1	69.62	86.07	LO-LO_1	100.0	97.46
Cu-SP_0	98.73	98.73	LO-LO_2	98.73	98.73
Cu-SP_1	91.13	100.0	LO-Li_0	22.78	43.03
Fu-Fu_0	27.84	53.16	LO-Li_2	10.12	24.05
Fu-Fu_1	83.54	73.41	LO-Li_3	8.860	49.36
Fu-Fu_2	83.54	77.21	LO-PeCa_0	89.87	79.74
Fu-Fu_3	100.0	84.81	LO-PeCa_1	84.81	100.0
Fu-IP_1	70.88	17.72	LO-SP_1	98.73	97.46
Fu-IT_0	83.54	84.81	LOF-LOF_0	100.0	100.0
Fu-IT_1	77.21	64.55	LOF-LOF_1	100.0	100.0
Fu-IT_2	91.13	81.01	LOF-Or_0	100.0	100.0

Bundle	Percent L	Percent R	Bundle	Percent L	Percent R
LOF-Or_1	82.27	81.01	Op-SF_0	100.0	100.0
LOF-Tr_0	97.46	84.81	Op-In_0	93.67	54.43
LOF-RMF_0	100.0	100.0	Op-In_1	88.60	77.21
LOF-SF_0	43.03	48.10	Or-Or_0	91.13	96.20
LOF-FPol_0	100.0	98.73	Or-Tr_0	100.0	100.0
LOF-In_0	72.15	73.41	Or-RMF_0	100.0	98.73
Li-Li_0	100.0	98.73	Or-RMF_1	91.13	97.46
Li-Li_1	94.93	84.81	Or-In_0	92.40	89.87
Li-PeCa_0	91.13	97.46	Tr-Tr_0	100.0	100.0
Li-PeCa_1	94.93	98.73	Tr-RMF_1	98.73	100.0
Li-PrCu_0	84.81	77.21	Tr-RMF_2	88.60	97.46
Li-SP_0	92.40	78.48	Tr-SF_0	98.73	100.0
MOF-MOF_0	98.73	100.0	Tr-In_0	100.0	98.73
MOF-RAC_0	98.73	88.60	PeCa-PeCa_0	87.34	96.20
MOF-SF_0	87.34	96.20	PeCa-PrCu_0	78.48	64.55
MT-MT_3	100.0	97.46	PeCa-SP_0	98.73	97.46
MT-ST_0	100.0	100.0	PeCa-SP_1	93.67	96.20
MT-SM_0	97.46	94.93	PoC-PoC_0	100.0	98.73
MT-In_0	0.0	0.0	PoC-PoC_1	100.0	100.0
MT-In_1	12.65	1.265	PoC-PoC_2	100.0	100.0
PC-PC_0	92.40	100.0	PoC-PoC_3	100.0	100.0
PC-PrC_0	93.67	83.54	PoC-PrC_0	89.87	96.20
PC-PrCu_0	69.62	98.73	PoC-PrC_1	97.46	100.0
PC-SF_1	40.50	72.15	PoC-PrC_2	100.0	100.0
Op-Op_0	100.0	100.0	PoC-PrC_4	100.0	100.0
Op-Tr_0	100.0	98.73	PoC-SF_0	36.70	36.70
Op-PoC_0	69.62	43.03	PoC-SP_0	98.73	100.0
Op-PrC_0	100.0	100.0	PoC-SM_0	100.0	100.0
Op-PrC_1	97.46	96.20	PoC-SM_1	100.0	100.0
Op-RMF_0	97.46	94.93	PoC-TT_0	88.60	54.43
Op-RMF_1	97.46	60.75	PoC-TT_-0	1.265	18.98

Bundle	Percent L	Percent R	Bundle	Percent L	Percent R
PoC-In_0	49.36	24.05	SP-SP_1	100.0	100.0
PoC-In_1	81.01	39.24	SP-SP_2	100.0	100.0
PrC-PrC_0	100.0	100.0	SP-SP_3	100.0	100.0
PrC-PrC_1	100.0	100.0	SP-In_0	50.63	55.69
PrC-PrC_2	100.0	100.0	ST-ST_1	100.0	100.0
PrC-PrC_3	100.0	100.0	ST-ST_2	100.0	100.0
PrC-RMF_0	83.54	89.87	ST-ST_3	65.82	97.46
PrC-SF_1	96.20	98.73	ST-SM_0	100.0	83.54
PrC-SF_3	98.73	98.73	ST-SM_1	94.93	98.73
PrC-SP_0	81.01	79.74	ST-TT_0	83.54	100.0
PrC-SM_0	96.20	97.46	ST-TT_1	96.20	100.0
PrC-In_0	97.46	79.74	ST-TT_2	40.50	45.56
PrC-In_1	26.58	2.531	ST-In_0	46.83	78.48
PrCu-PrCu_0	98.73	100.0	ST-In_1	27.84	45.56
PrCu-PrCu_1	98.73	96.20	ST-In_2	13.92	30.37
PrCu-SP_0	98.73	100.0	SM-SM_0	100.0	100.0
PrCu-SP_1	94.93	82.27	SM-SM_1	84.81	93.67
RAC-RMF_0	77.21	16.45	SM-TT_0	63.29	25.31
RMF-RMF_0	100.0	100.0	SM-In_0	84.81	51.89
RMF-RMF_1	100.0	100.0	SM-In_1	0.0	44.30
RMF-RMF_2	100.0	98.73	TPol-In_0	96.20	83.54
RMF-SF_0	100.0	100.0	TT-TT_0	89.87	88.60
RMF-SF_1	100.0	100.0	TT-In_0	77.21	58.22
RMF-SF_2	98.73	100.0	lh_B-B_0	86.07	-
SF-SF_0	98.73	100.0	lh_B-IP_1	44.30	-
SF-SF_2	100.0	100.0	lh_B-IT_0	30.37	-
SF-SF_3	100.0	100.0	lh_B-MT_1	98.73	-
SF-SF_4	98.73	98.73	lh_B-ST_0	100.0	-
SF-FPol_0	81.01	86.07	lh_B-SM_1	87.34	-
SF-In_0	86.07	68.35	lh_CMF-CMF_2	96.20	-
SP-SP_0	100.0	100.0	lh_CMF-Op_1	96.20	-

Bundle	Percent L	Percent R	Bundle	Percent L	Percent R
lh_CMF-PrC_-0	83.54	-	lh_LOF-MOF_0	97.46	-
lh_CMF-RMF_1	100.0	-	lh_LOF-Op_0	1.265	-
lh_CMF-RMF_2	81.01	-	lh_LOF-In_1	29.11	-
lh_CMF-In_0	54.43	-	lh_LOF-In_2	75.94	-
lh_Cu-PeCa_1	89.87	-	lh_MT-MT_0	97.46	-
lh_Cu-PrCu_2	84.81	-	lh_MT-MT_1	100.0	-
lh_Fu-IP_0	37.97	-	lh_MT-MT_2	100.0	-
lh_Fu-LO_0	81.01	-	lh_MT-ST_1	100.0	-
lh_IP-IP_0	100.0	-	lh_MT-ST_2	100.0	-
lh_IP-IP_1	100.0	-	lh_MT-SM_1	81.01	-
lh_IP-IP_2	100.0	-	lh_MT-TPol_0	84.81	-
lh_IP-LO_0	82.27	-	lh_PC-SF_0	89.87	-
lh_IP-LO_2	96.20	-	lh_PC-SP_-0	54.43	-
lh_IP-SP_0	100.0	-	lh_Op-Op_1	100.0	-
lh_IP-SP_1	100.0	-	lh_Op-Or_0	54.43	-
lh_IP-ST_0	91.13	-	lh_Op-PrC_2	94.93	-
lh_IP-SM_0	100.0	-	lh_Op-SM_0	77.21	-
lh_IP-SM_1	81.01	-	lh_Tr-RMF_0	97.46	-
lh_IT-IT_1	97.46	-	lh_Tr-In_1	78.48	-
lh_IT-MT_0	98.73	-	lh_PoC-PoC_4	97.46	-
lh_IT-MT_1	98.73	-	lh_PoC-PoC_5	94.93	-
lh_IT-MT_2	97.46	-	lh_PoC-PoC_-3	55.69	-
lh_IT-MT_3	96.20	-	lh_PoC-PrC_3	97.46	-
lh_IT-SM_0	86.07	-	lh_PoC-PrC_5	100.0	-
lh_IT-In_-0	0.0	-	lh_PoC-PrC_6	78.48	-
lh_IT-In_-1	10.12	-	lh_PoC-SP_1	69.62	-
lh_IC-PrCu_1	92.40	-	lh_PoC-SM_2	92.40	-
lh_LO-LO_3	98.73	-	lh_PoCi-PrCu_-0	59.49	-
lh_LO-Li_1	79.74	-	lh_PrC-SF_-0	63.29	-
lh_LO-MT_0	93.67	-	lh_PrCu-PrCu_2	75.94	-
lh_LO-SP_0	93.67	-	lh_RMF-In_0	100.0	-

Bundle	Percent L	Percent R	Bundle	Percent L	Percent R
lh_RMF-In_1	34.17	-	rh_IT-MT_0	-	91.13
lh_SF-SF_1	100.0	-	rh_IT-MT_1	-	97.46
lh_SF-SP_0	15.18	-	rh_IT-MT_2	-	93.67
lh_SF-In_1	93.67	-	rh_IT-MT_3	-	87.34
lh_SP-SM_0	100.0	-	rh_IC-PrCu_1	-	100.0
lh_ST-ST_0	100.0	-	rh_LO-LO_3	-	100.0
lh_SM-SM_2	100.0	-	rh_LO-LO_4	-	87.34
rh_B-B_0	-	100.0	rh_LO-Li_1	-	53.16
rh_B-IP_1	-	98.73	rh_LO-MT_0	-	84.81
rh_B-MT_1	-	100.0	rh_LO-SP_0	-	94.93
rh_B-ST_0	-	97.46	rh_LOF-MOF_0	-	100.0
rh_B-SM_1	-	86.07	rh_MT-MT_0	-	93.67
rh_B-TT_0	-	6.329	rh_MT-MT_1	-	100.0
rh_CMF-RMF_1	-	96.20	rh_MT-MT_2	-	100.0
rh_CMF-RMF_2	-	100.0	rh_MT-ST_1	-	98.73
rh_Cu-PeCa_1	-	97.46	rh_MT-ST_2	-	88.60
rh_Fu-IP_0	-	75.94	rh_MT-SM_1	-	92.40
rh_Fu-LO_0	-	96.20	rh_MT-TPol_0	-	87.34
rh_IP-IP_0	-	100.0	rh_PC-SF_0	-	98.73
rh_IP-IP_1	-	100.0	rh_PC-SP_0	-	46.83
rh_IP-IP_2	-	100.0	rh_Op-Or_-0	-	13.92
rh_IP-LO_0	-	97.46	rh_Op-Tr_1	-	97.46
rh_IP-LO_2	-	73.41	rh_Op-PrC_2	-	84.81
rh_IP-MT_2	-	87.34	rh_Tr-Tr_1	-	98.73
rh_IP-PoC_0	-	78.48	rh_Tr-PrC_0	-	48.10
rh_IP-SP_0	-	100.0	rh_Tr-RMF_0	-	100.0
rh_IP-SP_1	-	98.73	rh_PoC-PoC_4	-	94.93
rh_IP-ST_0	-	59.49	rh_PoC-PoC_5	-	74.68
rh_IP-SM_0	-	100.0	rh_PoC-PrC_3	-	100.0
rh_IP-SM_1	-	92.40	rh_PoC-PrC_5	-	100.0
rh_IT-IT_1	-	94.93	rh_PoC-PrC_-0	-	30.37

Bundle	Percent L	Percent R
rh_PoC-SP_1	-	100.0
rh_PoC-SM_-0	-	26.58
rh_PrC-PrC_4	-	100.0
rh_PrC-PrCu_0	-	36.70
rh_PrC-SF_0	-	87.34
rh_PrC-SF_2	-	100.0
rh_PrCu-PrCu_2	-	49.36
rh_RMF-In_-0	-	43.03
rh_RMF-In_-1	-	0.0
rh_SF-SF_1	-	100.0
rh_SP-SM_0	-	100.0
rh_SP-TT_0	-	49.36
rh_ST-ST_0	-	100.0

Tabla A.2: Resultados de la segmentación de fascículos del AtlasC en datos HCP. Fascículos del atlas y porcentaje de sujetos segmentados.

Bundle	Percent L	Percent R	Bundle	Percent L	Percent R
B-IP_0	100.0	100.0	Fu-LO_1	100.0	100.0
B-MT_0	100.0	100.0	Fu-Li_0	100.0	100.0
B-SM_0	100.0	100.0	Fu-Li_1	100.0	100.0
CMF-CMF_0	100.0	100.0	Fu-PeCa_0	100.0	100.0
CMF-CMF_1	100.0	100.0	Fu-SP_0	100.0	100.0
CMF-Op_0	100.0	100.0	IP-IT_0	100.0	100.0
CMF-PoC_0	100.0	100.0	IP-IT_1	100.0	100.0
CMF-PrC_0	100.0	100.0	IP-LO_1	100.0	100.0
CMF-PrC_1	100.0	100.0	IP-MT_0	100.0	100.0
CMF-PrC_2	100.0	100.0	IP-MT_1	100.0	100.0
CMF-RMF_0	100.0	100.0	IP-PrCu_0	100.0	100.0
CMF-SF_0	100.0	100.0	IP-SP_2	100.0	100.0
CMF-SF_1	100.0	100.0	IT-IT_0	100.0	100.0
CMF-SF_2	100.0	100.0	IT-IT_2	100.0	100.0
Cu-Cu_0	100.0	100.0	IT-LO_0	100.0	100.0
Cu-Cu_1	100.0	100.0	IT-ST_0	100.0	100.0
Cu-Li_0	100.0	100.0	IT-TPol_0	92.85	100.0
Cu-Li_1	100.0	100.0	IC-IC_0	100.0	100.0
Cu-PeCa_0	100.0	100.0	IC-PrCu_0	100.0	100.0
Cu-PrCu_0	100.0	100.0	LO-LO_0	100.0	100.0
Cu-PrCu_1	92.85	100.0	LO-LO_1	100.0	100.0
Cu-SP_0	100.0	100.0	LO-LO_2	100.0	100.0
Cu-SP_1	100.0	100.0	LO-Li_0	100.0	100.0
Fu-Fu_0	100.0	100.0	LO-Li_2	100.0	100.0
Fu-Fu_1	100.0	100.0	LO-Li_3	92.85	92.85
Fu-Fu_2	100.0	100.0	LO-PeCa_0	100.0	100.0
Fu-Fu_3	100.0	100.0	LO-PeCa_1	100.0	100.0
Fu-IP_1	100.0	100.0	LO-SP_1	100.0	100.0
Fu-IT_0	100.0	100.0	LOF-LOF_0	100.0	100.0
Fu-IT_1	100.0	100.0	LOF-LOF_1	100.0	100.0
Fu-IT_2	100.0	100.0	LOF-Or_0	100.0	100.0

Bundle	Percent L	Percent R	Bundle	Percent L	Percent R
LOF-Or_1	100.0	100.0	Op-SF_0	100.0	100.0
LOF-Tr_0	100.0	100.0	Op-In_0	100.0	100.0
LOF-RMF_0	100.0	100.0	Op-In_1	100.0	100.0
LOF-SF_0	100.0	100.0	Or-Or_0	100.0	100.0
LOF-FPol_0	100.0	100.0	Or-Tr_0	100.0	100.0
LOF-In_0	100.0	100.0	Or-RMF_0	100.0	100.0
Li-Li_0	100.0	100.0	Or-RMF_1	100.0	100.0
Li-Li_1	100.0	100.0	Or-In_0	100.0	100.0
Li-PeCa_0	100.0	100.0	Tr-Tr_0	100.0	100.0
Li-PeCa_1	92.85	100.0	Tr-RMF_1	100.0	100.0
Li-PrCu_0	100.0	100.0	Tr-RMF_2	100.0	100.0
Li-SP_0	100.0	100.0	Tr-SF_0	100.0	100.0
MOF-MOF_0	100.0	100.0	Tr-In_0	100.0	100.0
MOF-RAC_0	100.0	100.0	PeCa-PeCa_0	100.0	100.0
MOF-SF_0	100.0	100.0	PeCa-PrCu_0	100.0	100.0
MT-MT_3	100.0	100.0	PeCa-SP_0	100.0	100.0
MT-ST_0	100.0	100.0	PeCa-SP_1	100.0	100.0
MT-SM_0	100.0	100.0	PoC-PoC_0	100.0	100.0
MT-In_0	100.0	100.0	PoC-PoC_1	100.0	100.0
MT-In_1	100.0	100.0	PoC-PoC_2	100.0	100.0
PC-PC_0	100.0	100.0	PoC-PoC_3	100.0	100.0
PC-PrC_0	100.0	100.0	PoC-PrC_0	100.0	100.0
PC-PrCu_0	100.0	100.0	PoC-PrC_1	100.0	100.0
PC-SF_1	100.0	100.0	PoC-PrC_2	100.0	100.0
Op-Op_0	100.0	100.0	PoC-PrC_4	100.0	100.0
Op-Tr_0	100.0	100.0	PoC-SF_0	100.0	100.0
Op-PoC_0	100.0	100.0	PoC-SP_0	100.0	100.0
Op-PrC_0	100.0	100.0	PoC-SM_0	100.0	100.0
Op-PrC_1	100.0	100.0	PoC-SM_1	100.0	100.0
Op-RMF_0	100.0	100.0	PoC-TT_0	100.0	92.85
Op-RMF_1	100.0	100.0	PoC-TT_-0	100.0	100.0

Bundle	Percent L	Percent R	Bundle	Percent L	Percent R
PoC-In_0	100.0	100.0	SP-SP_1	100.0	100.0
PoC-In_1	100.0	100.0	SP-SP_2	100.0	100.0
PrC-PrC_0	100.0	100.0	SP-SP_3	100.0	100.0
PrC-PrC_1	100.0	100.0	SP-In_0	100.0	100.0
PrC-PrC_2	100.0	100.0	ST-ST_1	100.0	100.0
PrC-PrC_3	100.0	100.0	ST-ST_2	100.0	100.0
PrC-RMF_0	100.0	100.0	ST-ST_3	100.0	100.0
PrC-SF_1	100.0	100.0	ST-SM_0	100.0	100.0
PrC-SF_3	100.0	100.0	ST-SM_1	100.0	100.0
PrC-SP_0	100.0	100.0	ST-TT_0	100.0	100.0
PrC-SM_0	100.0	100.0	ST-TT_1	100.0	100.0
PrC-In_0	100.0	100.0	ST-TT_2	100.0	100.0
PrC-In_1	100.0	100.0	ST-In_0	100.0	100.0
PrCu-PrCu_0	100.0	100.0	ST-In_1	100.0	100.0
PrCu-PrCu_1	100.0	100.0	ST-In_2	100.0	100.0
PrCu-SP_0	100.0	100.0	SM-SM_0	100.0	100.0
PrCu-SP_1	100.0	100.0	SM-SM_1	100.0	100.0
RAC-RMF_0	100.0	100.0	SM-TT_0	100.0	100.0
RMF-RMF_0	100.0	100.0	SM-In_0	100.0	100.0
RMF-RMF_1	100.0	100.0	SM-In_1	85.71	100.0
RMF-RMF_2	100.0	100.0	TPol-In_0	100.0	100.0
RMF-SF_0	100.0	100.0	TT-TT_0	100.0	100.0
RMF-SF_1	100.0	100.0	TT-In_0	100.0	100.0
RMF-SF_2	100.0	100.0	lh_B-B_0	100.0	-
SF-SF_0	100.0	100.0	lh_B-IP_1	100.0	-
SF-SF_2	100.0	100.0	lh_B-IT_0	100.0	-
SF-SF_3	100.0	100.0	lh_B-MT_1	100.0	-
SF-SF_4	100.0	100.0	lh_B-ST_0	100.0	-
SF-FPol_0	100.0	100.0	lh_B-SM_1	100.0	-
SF-In_0	100.0	100.0	lh_CMF-CMF_2	100.0	-
SP-SP_0	100.0	100.0	lh_CMF-Op_1	100.0	-

Bundle	Percent L	Percent R	Bundle	Percent L	Percent R
lh_CMF-PrC_-0	100.0	-	lh_LOF-MOF_0	100.0	-
lh_CMF-RMF_1	100.0	-	lh_LOF-Op_0	92.85	-
lh_CMF-RMF_2	100.0	-	lh_LOF-In_1	100.0	-
lh_CMF-In_0	100.0	-	lh_LOF-In_2	100.0	-
lh_Cu-PeCa_1	100.0	-	lh_MT-MT_0	100.0	-
lh_Cu-PrCu_2	92.85	-	lh_MT-MT_1	100.0	-
lh_Fu-IP_0	92.85	-	lh_MT-MT_2	100.0	-
lh_Fu-LO_0	100.0	-	lh_MT-ST_1	100.0	-
lh_IP-IP_0	100.0	-	lh_MT-ST_2	100.0	-
lh_IP-IP_1	100.0	-	lh_MT-SM_1	100.0	-
lh_IP-IP_2	100.0	-	lh_MT-TPol_0	100.0	-
lh_IP-LO_0	100.0	-	lh_PC-SF_0	100.0	-
lh_IP-LO_2	100.0	-	lh_PC-SP_-0	100.0	-
lh_IP-SP_0	100.0	-	lh_Op-Op_1	100.0	-
lh_IP-SP_1	100.0	-	lh_Op-Or_0	100.0	-
lh_IP-ST_0	100.0	-	lh_Op-PrC_2	100.0	-
lh_IP-SM_0	100.0	-	lh_Op-SM_0	100.0	-
lh_IP-SM_1	100.0	-	lh_Tr-RMF_0	100.0	-
lh_IT-IT_1	100.0	-	lh_Tr-In_1	100.0	-
lh_IT-MT_0	100.0	-	lh_PoC-PoC_4	100.0	-
lh_IT-MT_1	100.0	-	lh_PoC-PoC_5	100.0	-
lh_IT-MT_2	100.0	-	lh_PoC-PoC_-3	100.0	-
lh_IT-MT_3	100.0	-	lh_PoC-PrC_3	100.0	-
lh_IT-SM_0	100.0	-	lh_PoC-PrC_5	100.0	-
lh_IT-In_-0	85.71	-	lh_PoC-PrC_6	100.0	-
lh_IT-In_-1	100.0	-	lh_PoC-SP_1	100.0	-
lh_IC-PrCu_1	100.0	-	lh_PoC-SM_2	100.0	-
lh_LO-LO_3	100.0	-	lh_PoCi-PrCu_-0	100.0	-
lh_LO-Li_1	85.71	-	lh_PrC-SF_-0	100.0	-
lh_LO-MT_0	100.0	-	lh_PrCu-PrCu_2	100.0	-
lh_LO-SP_0	100.0	-	lh_RMF-In_0	100.0	-

Bundle	Percent L	Percent R	Bundle	Percent L	Percent R
lh_RMF-In_1	100.0	-	rh_IT-MT_0	-	100.0
lh_SF-SF_1	100.0	-	rh_IT-MT_1	-	100.0
lh_SF-SP_0	100.0	-	rh_IT-MT_2	-	100.0
lh_SF-In_1	100.0	-	rh_IT-MT_3	-	100.0
lh_SP-SM_0	100.0	-	rh_IC-PrCu_1	-	100.0
lh_ST-ST_0	100.0	-	rh_LO-LO_3	-	100.0
lh_SM-SM_2	100.0	-	rh_LO-LO_4	-	100.0
rh_B-B_0	-	100.0	rh_LO-Li_1	-	100.0
rh_B-IP_1	-	100.0	rh_LO-MT_0	-	100.0
rh_B-MT_1	-	100.0	rh_LO-SP_0	-	100.0
rh_B-ST_0	-	100.0	rh_LOF-MOF_0	-	100.0
rh_B-SM_1	-	100.0	rh_MT-MT_0	-	100.0
rh_B-TT_0	-	92.85	rh_MT-MT_1	-	100.0
rh_CMF-RMF_1	-	100.0	rh_MT-MT_2	-	100.0
rh_CMF-RMF_2	-	100.0	rh_MT-ST_1	-	100.0
rh_Cu-PeCa_1	-	100.0	rh_MT-ST_2	-	100.0
rh_Fu-IP_0	-	100.0	rh_MT-SM_1	-	100.0
rh_Fu-LO_0	-	100.0	rh_MT-TPol_0	-	100.0
rh_IP-IP_0	-	100.0	rh_PC-SF_0	-	100.0
rh_IP-IP_1	-	100.0	rh_PC-SP_0	-	92.85
rh_IP-IP_2	-	100.0	rh_Op-Or_-0	-	100.0
rh_IP-LO_0	-	100.0	rh_Op-Tr_1	-	100.0
rh_IP-LO_2	-	100.0	rh_Op-PrC_2	-	100.0
rh_IP-MT_2	-	100.0	rh_Tr-Tr_1	-	100.0
rh_IP-PoC_0	-	100.0	rh_Tr-PrC_0	-	100.0
rh_IP-SP_0	-	100.0	rh_Tr-RMF_0	-	100.0
rh_IP-SP_1	-	100.0	rh_PoC-PoC_4	-	100.0
rh_IP-ST_0	-	100.0	rh_PoC-PoC_5	-	100.0
rh_IP-SM_0	-	100.0	rh_PoC-PrC_3	-	100.0
rh_IP-SM_1	-	100.0	rh_PoC-PrC_5	-	100.0
rh_IT-IT_1	-	100.0	rh_PoC-PrC_-0	-	100.0

Bundle	Percent L	Percent R
rh_PoC-SP_1	-	100.0
rh_PoC-SM_-0	-	100.0
rh_PrC-PrC_4	-	100.0
rh_PrC-PrCu_0	-	100.0
rh_PrC-SF_0	-	100.0
rh_PrC-SF_2	-	100.0
rh_PrCu-PrCu_2	-	100.0
rh_RMF-In_-0	-	100.0
rh_RMF-In_-1	-	100.0
rh_SF-SF_1	-	100.0
rh_SP-SM_0	-	100.0
rh_SP-TT_0	-	100.0
rh_ST-ST_0	-	100.0

Tabla A.3: Fascículos del AtlasC no presentes en el Atlas1 [11].

Fascículos LH		Fascículos RH	
lh_Cu-Cu_0	lh_PoC-SF_0	rh_Cu-Cu_0	rh_PrCu-SP_1
lh_Cu-Cu_1	lh_PoC-TT_0	rh_Cu-Cu_1	rh_SF-SF_2
lh_Cu-Li_0	lh_PoC-TT_-0	rh_Cu-PrCu_0	rh_SF-FPol_0
lh_Cu-Li_1	lh_PoC-In_0	rh_Cu-PrCu_1	rh_SP-SP_0
lh_Cu-PeCa_0	lh_PrC-In_1	rh_Cu-SP_0	rh_SP-SP_2
lh_Cu-PrCu_0	lh_PrCu-PrCu_0	rh_Cu-SP_1	rh_SP-In_0
lh_Cu-PrCu_1	lh_PrCu-SP_0	rh_Fu-Fu_2	rh_ST-SM_0
lh_Cu-SP_0	lh_PrCu-SP_1	rh_Fu-Fu_3	rh_ST-SM_1
lh_Cu-SP_1	lh_RAC-RMF_0	rh_Fu-IT_1	rh_ST-TT_2
lh_Fu-Fu_2	lh_SF-FPol_0	rh_Fu-Li_1	rh_ST-In_0
lh_Fu-Fu_3	lh_SF-In_0	rh_Fu-PeCa_0	rh_ST-In_2
lh_Fu-IT_1	lh_SP-SP_0	rh_IT-IT_2	rh_SM-SM_1
lh_Fu-IT_2	lh_SP-SP_2	rh_LO-LO_0	rh_SM-TT_0
lh_Fu-Li_0	lh_SP-In_0	rh_LO-Li_0	rh_SM-In_0
lh_Fu-Li_1	lh_ST-ST_3	rh_LO-Li_2	rh_SM-In_1
lh_Fu-PeCa_0	lh_ST-SM_0	rh_LO-Li_3	rh_TPol-In_0
lh_Fu-SP_0	lh_ST-SM_1	rh_LO-PeCa_0	rh_TT-In_0
lh_IT-IT_0	lh_ST-TT_2	rh_LO-PeCa_1	rh_B-TT_0
lh_IT-ST_0	lh_ST-In_1	rh_LOF-SF_0	rh_IP-IP_2
lh_IT-TPol_0	lh_ST-In_2	rh_LOF-FPol_0	rh_IP-LO_2
lh_LO-LO_0	lh_SM-SM_1	rh_Li-Li_1	rh_IP-MT_2
lh_LO-LO_2	lh_SM-TT_0	rh_Li-PrCu_0	rh_IP-PoC_0
lh_LO-Li_0	lh_SM-In_1	rh_Li-SP_0	rh_IP-ST_0
lh_LO-Li_2	lh_B-IP_1	rh_MOF-MOF_0	rh_IT-MT_3
lh_LO-Li_3	lh_B-SM_1	rh_MT-In_0	rh_LO-LO_4
lh_LO-PeCa_0	lh_CMF-In_0	rh_MT-In_1	rh_LO-Li_1
lh_LO-PeCa_1	lh_Cu-PeCa_1	rh_PC-PC_0	rh_LO-SP_0

Fascículos LH		Fascículos RH	
lh_LOF-SF_0	lh_Cu-PrCu_2	rh_PC-PrC_0	rh_MT-MT_0
lh_LOF-FPol_0	lh_IP-ST_0	rh_PC-PrCu_0	rh_MT-ST_1
lh_Li-Li_0	lh_IT-MT_0	rh_PC-SF_1	rh_PC-SF_0
lh_Li-Li_1	lh_IT-MT_1	rh_Op-RMF_1	rh_PC-SP_0
lh_Li-PeCa_0	lh_IT-In_-0	rh_Or-Tr_0	rh_Op-Or_-0
lh_Li-PeCa_1	lh_IT-In_-1	rh_PeCa-PrCu_0	rh_Tr-RMF_0
lh_Li-PrCu_0	lh_LO-LO_3	rh_PeCa-SP_1	rh_PoC-PoC_4
lh_Li-SP_0	lh_LO-Li_1	rh_PoC-PoC_0	rh_PoC-PoC_5
lh_MOF-MOF_0	lh_LO-MT_0	rh_PoC-SF_0	rh_PoC-PrC_-0
lh_MOF-RAC_0	lh_LO-SP_0	rh_PoC-SM_1	rh_PoC-SM_-0
lh_MOF-SF_0	lh_LOF-MOF_0	rh_PoC-TT_0	rh_PrC-PrCu_0
lh_MT-MT_3	lh_LOF-Op_0	rh_PoC-TT_-0	rh_PrC-SF_0
lh_MT-ST_0	lh_LOF-In_2	rh_PoC-In_0	rh_PrCu-PrCu_2
lh_MT-In_0	lh_MT-MT_0	rh_PoC-In_1	rh_RMF-In_-1
lh_MT-In_1	lh_MT-MT_2	rh_PrC-In_1	rh_SF-SF_1
lh_PC-PC_0	lh_MT-ST_1	rh_PrCu-PrCu_0	rh_SP-TT_0
lh_PC-PrC_0	lh_MT-TPol_0	rh_PrCu-SP_0	
lh_PC-PrCu_0	lh_PC-SF_0		
lh_PC-SF_1	lh_PC-SP_-0		
lh_Op-Tr_0	lh_Op-Or_0		
lh_Op-PoC_0	lh_Op-SM_0		
lh_Op-RMF_0	lh_PoCi-PrCu_-0		
lh_Tr-RMF_2	lh_PrC-SF_-0		
lh_PeCa-PeCa_0	lh_RMF-In_0		
lh_PeCa-PrCu_0	lh_RMF-In_1		
lh_PeCa-SP_0	lh_SF-SP_0		
lh_PeCa-SP_1			

Tabla A.4: Fascículos del AtlasC no presentes en el Atlas2 [12].

Fascículos LH		Fascículos RH	
lh_B-IP_0	lh_PrC-SF_1	rh_CMF-Op_0	rh_PoC-SF_0
lh_B-SM_0	lh_PrC-In_1	rh_CMF-PrC_2	rh_PoC-TT_0
lh_CMF-Op_0	lh_PrCu-SP_0	rh_CMF-SF_1	rh_PoC-TT_-0
lh_CMF-RMF_0	lh_RAC-RMF_0	rh_Cu-Cu_0	rh_PoC-In_0
lh_CMF-SF_1	lh_RMF-SF_2	rh_Cu-Cu_1	rh_PoC-In_1
lh_Cu-Cu_1	lh_SF-SF_0	rh_Cu-Li_0	rh_PrC-RMF_0
lh_Cu-PrCu_0	lh_SF-SF_4	rh_Cu-Li_1	rh_PrC-SF_1
lh_Cu-PrCu_1	lh_SF-FPol_0	rh_Cu-PeCa_0	rh_PrC-In_0
lh_Cu-SP_0	lh_SF-In_0	rh_Cu-SP_0	rh_PrC-In_1
lh_Cu-SP_1	lh_SP-SP_0	rh_Cu-SP_1	rh_PrCu-SP_1
lh_Fu-Fu_2	lh_SP-SP_1	rh_Fu-Fu_0	rh_RAC-RMF_0
lh_Fu-Li_0	lh_SP-SP_2	rh_Fu-Li_0	rh_SF-SF_2
lh_Fu-Li_1	lh_SP-In_0	rh_Fu-Li_1	rh_SF-FPol_0
lh_Fu-PeCa_0	lh_ST-ST_3	rh_IP-IT_0	rh_SF-In_0
lh_IP-IT_0	lh_ST-SM_1	rh_IP-MT_0	rh_SP-SP_2
lh_IP-MT_0	lh_ST-TT_1	rh_IP-MT_1	rh_SP-In_0
lh_IP-PrCu_0	lh_ST-TT_2	rh_IT-IT_2	rh_ST-ST_3
lh_IP-SP_2	lh_ST-In_0	rh_IT-TPol_0	rh_ST-TT_0
lh_IT-TPol_0	lh_ST-In_1	rh_IC-IC_0	rh_ST-TT_1
lh_IC-IC_0	lh_ST-In_2	rh_IC-PrCu_0	rh_ST-TT_2
lh_LO-LO_2	lh_SM-SM_1	rh_LO-Li_0	rh_ST-In_0
lh_LO-Li_0	lh_SM-TT_0	rh_LO-Li_2	rh_ST-In_1
lh_LO-Li_2	lh_SM-In_0	rh_LO-Li_3	rh_ST-In_2
lh_LO-Li_3	lh_TPol-In_0	rh_LO-PeCa_1	rh_SM-TT_0
lh_LO-PeCa_0	lh_TT-TT_0	rh_Li-Li_0	rh_SM-In_0
lh_LO-PeCa_1	lh_TT-In_0	rh_Li-Li_1	rh_SM-In_1
lh_LOF-LOF_0	lh_B-IP_1	rh_Li-PeCa_0	rh_TPol-In_0
lh_LOF-Tr_0	lh_B-IT_0	rh_Li-PeCa_1	rh_TT-TT_0
lh_LOF-In_0	lh_CMF-RMF_2	rh_Li-PrCu_0	rh_TT-In_0
lh_Li-Li_0	lh_CMF-In_0	rh_Li-SP_0	rh_B-TT_0
lh_Li-Li_1	lh_Cu-PrCu_2	rh_MOF-MOF_0	rh_CMF-RMF_1

Fascículos LH		Fascículos RH	
lh_Li-PeCa_0	lh_IP-IP_1	rh_MOF-RAC_0	rh_Cu-PeCa_1
lh_Li-PeCa_1	lh_IP-IP_2	rh_MOF-SF_0	rh_IP-IP_2
lh_Li-PrCu_0	lh_IP-LO_0	rh_MT-In_0	rh_IP-MT_2
lh_MOF-MOF_0	lh_IP-SM_0	rh_MT-In_1	rh_IT-MT_0
lh_MOF-RAC_0	lh_IP-SM_1	rh_PC-PC_0	rh_IT-MT_3
lh_MOF-SF_0	lh_IT-MT_3	rh_PC-PrC_0	rh_LO-LO_4
lh_MT-In_0	lh_IT-SM_0	rh_PC-PrCu_0	rh_LO-Li_1
lh_MT-In_1	lh_IT-In_-0	rh_PC-SF_1	rh_LO-SP_0
lh_PC-PC_0	lh_IT-In_-1	rh_Op-PoC_0	rh_MT-MT_0
lh_PC-PrC_0	lh_IC-PrCu_1	rh_Op-PrC_0	rh_MT-ST_1
lh_PC-PrCu_0	lh_LO-LO_3	rh_Op-PrC_1	rh_PC-SF_0
lh_PC-SF_1	lh_LO-Li_1	rh_Op-In_0	rh_PC-SP_0
lh_Op-Op_0	lh_LO-SP_0	rh_Op-In_1	rh_Op-Or_-0
lh_Op-Tr_0	lh_LOF-Op_0	rh_Or-Tr_0	rh_Op-PrC_2
lh_Op-PrC_0	lh_LOF-In_1	rh_PeCa-PeCa_0	rh_Tr-RMF_0
lh_Op-In_0	lh_MT-MT_0	rh_PeCa-PrCu_0	rh_PoC-SM_-0
lh_Or-Or_0	lh_PC-SF_0	rh_PeCa-SP_0	rh_PrC-PrCu_0
lh_Or-Tr_0	lh_PC-SP_-0	rh_PeCa-SP_1	rh_PrC-SF_0
lh_Or-RMF_1	lh_Op-Op_1	rh_PoC-PoC_2	rh_RMF-In_-1
lh_Or-In_0	lh_Op-Or_0	rh_PoC-PrC_0	rh_SP-TT_0
lh_Tr-Tr_0	lh_Op-SM_0		
lh_Tr-In_0	lh_Tr-In_1		
lh_PeCa-PeCa_0	lh_PoC-PoC_5		
lh_PeCa-PrCu_0	lh_PoC-SP_1		
lh_PoC-PoC_3	lh_PrC-SF_-0		
lh_PoC-SF_0	lh_PrCu-PrCu_2		
lh_PoC-TT_0	lh_RMF-In_1		
lh_PoC-TT_-0	lh_SF-SF_1		
lh_PoC-In_0	lh_SF-SP_0		
lh_PoC-In_1	lh_SF-In_1		

Tabla A.5: Fascículos del AtlasC no presentes en el Atlas3 [13].

Fascículos LH		Fascículos RH	
lh_B-IP_0	lh_PoC-PrC_1	rh_B-IP_0	rh_PoC-In_0
lh_CMF-CMF_0	lh_PoC-PrC_2	rh_B-MT_0	rh_PoC-In_1
lh_CMF-CMF_1	lh_PoC-PrC_4	rh_B-SM_0	rh_PrC-PrC_0
lh_CMF-Op_0	lh_PoC-SM_0	rh_CMF-CMF_0	rh_PrC-PrC_1
lh_CMF-PoC_0	lh_PoC-SM_1	rh_CMF-CMF_1	rh_PrC-PrC_2
lh_CMF-PrC_0	lh_PoC-TT_0	rh_CMF-Op_0	rh_PrC-PrC_3
lh_CMF-PrC_1	lh_PoC-TT_-0	rh_CMF-PoC_0	rh_PrC-SF_3
lh_CMF-PrC_2	lh_PoC-In_0	rh_CMF-PrC_0	rh_PrC-SM_0
lh_CMF-SF_0	lh_PoC-In_1	rh_CMF-PrC_1	rh_PrC-In_0
lh_CMF-SF_1	lh_PrC-PrC_0	rh_CMF-PrC_2	rh_PrC-In_1
lh_Cu-Cu_0	lh_PrC-PrC_3	rh_CMF-RMF_0	rh_PrCu-PrCu_0
lh_Cu-Cu_1	lh_PrC-SF_1	rh_CMF-SF_0	rh_PrCu-PrCu_1
lh_Cu-Li_0	lh_PrC-SM_0	rh_CMF-SF_2	rh_PrCu-SP_0
lh_Cu-Li_1	lh_PrC-In_0	rh_Cu-Cu_0	rh_RAC-RMF_0
lh_Cu-PeCa_0	lh_PrC-In_1	rh_Cu-Cu_1	rh_RMF-RMF_2
lh_Cu-PrCu_0	lh_PrCu-PrCu_0	rh_Cu-Li_0	rh_RMF-SF_1
lh_Cu-PrCu_1	lh_PrCu-PrCu_1	rh_Cu-PrCu_0	rh_SF-SF_2
lh_Cu-SP_0	lh_PrCu-SP_0	rh_Cu-PrCu_1	rh_SF-SF_3
lh_Cu-SP_1	lh_RAC-RMF_0	rh_Cu-SP_0	rh_SF-SF_4
lh_Fu-Fu_0	lh_RMF-RMF_1	rh_Fu-Fu_0	rh_SF-In_0
lh_Fu-Fu_1	lh_RMF-RMF_2	rh_Fu-Fu_2	rh_SP-SP_0
lh_Fu-Fu_2	lh_SF-SF_0	rh_Fu-Fu_3	rh_SP-SP_1
lh_Fu-Fu_3	lh_SF-SF_2	rh_Fu-IP_1	rh_SP-SP_2
lh_Fu-IP_1	lh_SF-SF_3	rh_Fu-IT_1	rh_SP-SP_3
lh_Fu-IT_0	lh_SF-SF_4	rh_Fu-IT_2	rh_SP-In_0
lh_Fu-IT_1	lh_SF-In_0	rh_Fu-Li_0	rh_ST-ST_1
lh_Fu-IT_2	lh_SP-SP_2	rh_Fu-Li_1	rh_ST-ST_2
lh_Fu-LO_1	lh_SP-SP_3	rh_IP-IT_0	rh_ST-ST_3
lh_Fu-Li_0	lh_SP-In_0	rh_IP-LO_1	rh_ST-SM_0
lh_Fu-Li_1	lh_ST-ST_2	rh_IT-IT_0	rh_ST-SM_1
lh_Fu-PeCa_0	lh_ST-ST_3	rh_IT-IT_2	rh_ST-TT_0

Fascículos LH		Fascículos RH	
lh_IP-IT_0	lh_ST-SM_1	rh_IT-ST_0	rh_ST-TT_1
lh_IP-LO_1	lh_ST-TT_0	rh_IT-TPol_0	rh_ST-TT_2
lh_IP-PrCu_0	lh_ST-TT_1	rh_IC-IC_0	rh_ST-In_0
lh_IT-IT_0	lh_ST-TT_2	rh_IC-PrCu_0	rh_ST-In_1
lh_IT-LO_0	lh_ST-In_0	rh_LO-LO_1	rh_ST-In_2
lh_IT-ST_0	lh_ST-In_1	rh_LO-Li_0	rh_SM-SM_0
lh_IT-TPol_0	lh_ST-In_2	rh_LO-Li_2	rh_SM-SM_1
lh_IC-IC_0	lh_SM-SM_1	rh_LOF-LOF_0	rh_SM-TT_0
lh_IC-PrCu_0	lh_SM-TT_0	rh_LOF-LOF_1	rh_SM-In_0
lh_LO-LO_0	lh_SM-In_0	rh_LOF-Or_0	rh_SM-In_1
lh_LO-LO_1	lh_SM-In_1	rh_LOF-Or_1	rh_TPol-In_0
lh_LO-LO_2	lh_TPol-In_0	rh_LOF-Tr_0	rh_TT-TT_0
lh_LO-Li_0	lh_TT-TT_0	rh_LOF-RMF_0	rh_TT-In_0
lh_LO-Li_3	lh_TT-In_0	rh_LOF-SF_0	rh_B-B_0
lh_LO-PeCa_0	lh_B-B_0	rh_LOF-FPol_0	rh_B-IP_1
lh_LO-PeCa_1	lh_B-IP_1	rh_LOF-In_0	rh_B-MT_1
lh_LOF-LOF_0	lh_B-MT_1	rh_Li-Li_0	rh_B-ST_0
lh_LOF-LOF_1	lh_B-ST_0	rh_Li-Li_1	rh_B-SM_1
lh_LOF-Or_0	lh_B-SM_1	rh_Li-PeCa_0	rh_B-TT_0
lh_LOF-Or_1	lh_CMF-CMF_2	rh_Li-PeCa_1	rh_CMF-RMF_1
lh_LOF-Tr_0	lh_CMF-In_0	rh_Li-PrCu_0	rh_Cu-PeCa_1
lh_LOF-RMF_0	lh_Cu-PeCa_1	rh_Li-SP_0	rh_Fu-IP_0
lh_LOF-SF_0	lh_Cu-PrCu_2	rh_MOF-MOF_0	rh_IP-IP_0
lh_LOF-FPol_0	lh_IP-IP_0	rh_MOF-RAC_0	rh_IP-IP_2
lh_LOF-In_0	lh_IP-IP_1	rh_MT-MT_3	rh_IP-LO_0
lh_Li-Li_0	lh_IP-IP_2	rh_MT-SM_0	rh_IP-SP_1
lh_Li-Li_1	lh_IP-LO_2	rh_MT-In_0	rh_IP-ST_0
lh_Li-PeCa_0	lh_IP-SP_1	rh_MT-In_1	rh_IP-SM_0
lh_Li-PeCa_1	lh_IP-ST_0	rh_PC-PrC_0	rh_IP-SM_1
lh_Li-PrCu_0	lh_IP-SM_0	rh_Op-Op_0	rh_IT-IT_1
lh_Li-SP_0	lh_IP-SM_1	rh_Op-Tr_0	rh_IT-MT_0

Fascículos LH		Fascículos RH	
lh_MOF-MOF_0	lh_IT-MT_0	rh_Op-PoC_0	rh_IT-MT_3
lh_MOF-RAC_0	lh_IT-MT_1	rh_Op-PrC_0	rh_IC-PrCu_1
lh_MT-MT_3	lh_IT-SM_0	rh_Op-PrC_1	rh_LO-LO_3
lh_MT-ST_0	lh_IT-In_-1	rh_Op-SF_0	rh_LO-LO_4
lh_MT-SM_0	lh_IC-PrCu_1	rh_Op-In_0	rh_LO-MT_0
lh_MT-In_0	lh_LO-LO_3	rh_Op-In_1	rh_LOF-MOF_0
lh_MT-In_1	lh_LO-Li_1	rh_Or-Or_0	rh_MT-MT_0
lh_PC-PC_0	lh_LO-MT_0	rh_Or-RMF_0	rh_MT-ST_2
lh_PC-PrC_0	lh_LOF-MOF_0	rh_Or-RMF_1	rh_MT-SM_1
lh_Op-Op_0	lh_LOF-Op_0	rh_Or-In_0	rh_MT-TPol_0
lh_Op-Tr_0	lh_LOF-In_1	rh_Tr-Tr_0	rh_PC-SF_0
lh_Op-PoC_0	lh_LOF-In_2	rh_Tr-SF_0	rh_Op-Tr_1
lh_Op-PrC_0	lh_MT-MT_0	rh_Tr-In_0	rh_Op-PrC_2
lh_Op-PrC_1	lh_MT-MT_2	rh_PeCa-PeCa_0	rh_Tr-Tr_1
lh_Op-In_0	lh_MT-ST_2	rh_PeCa-PrCu_0	rh_PoC-PoC_4
lh_Op-In_1	lh_MT-TPol_0	rh_PoC-PoC_0	rh_PoC-PoC_5
lh_Or-Or_0	lh_PC-SF_0	rh_PoC-PoC_1	rh_PoC-PrC_3
lh_Or-Tr_0	lh_Op-Op_1	rh_PoC-PoC_2	rh_PoC-PrC_5
lh_Or-RMF_0	lh_Op-Or_0	rh_PoC-PoC_3	rh_PoC-SP_1
lh_Or-RMF_1	lh_Op-PrC_2	rh_PoC-PrC_0	rh_PrC-PrC_4
lh_Or-In_0	lh_Op-SM_0	rh_PoC-PrC_1	rh_PrC-SF_2
lh_Tr-Tr_0	lh_Tr-RMF_0	rh_PoC-PrC_2	rh_PrCu-PrCu_2
lh_Tr-RMF_2	lh_Tr-In_1	rh_PoC-PrC_4	rh_RMF-In_-0
lh_Tr-In_0	lh_PoC-PoC_4	rh_PoC-SP_0	rh_RMF-In_-1
lh_PeCa-PeCa_0	lh_PoC-PoC_-3	rh_PoC-SM_0	rh_SF-SF_1
lh_PeCa-PrCu_0	lh_PoC-PrC_3	rh_PoC-SM_1	rh_SP-TT_0
lh_PeCa-SP_0	lh_PoC-PrC_5	rh_PoC-TT_0	rh_ST-ST_0
lh_PoC-PoC_0	lh_PrCu-PrCu_2	rh_PoC-TT_-0	
lh_PoC-PoC_1	lh_RMF-In_0		
lh_PoC-PoC_2	lh_RMF-In_1		
lh_PoC-PoC_3	lh_SF-In_1		
lh_PoC-PrC_0	lh_ST-ST_0		