



# NEUROMORFOMETRÍA Y CONECTIVIDAD ESTRUCTURAL

## UNA DESCRIPCIÓN ESTRUCTURAL DEL CEREBRO EN SUJETOS JÓVENES Y SANOS DE ROSARIO

Guido O. Pascariello <sup>(1)</sup>, Patricio A. Donnelly-Kehoe <sup>(2)</sup>, Alejandro Zingale <sup>(3)</sup>, Leonardo Hess <sup>(4)</sup>, Adriana Ojeda <sup>(5)</sup>, Paola Acevedo <sup>(5)</sup>, María B. Nallino <sup>(6)</sup>, Aimeé Rodríguez Musso <sup>(6)</sup>, Juan C. Gómez <sup>(6)</sup>

(1) Bioingeniero

(2) Magister en Ingeniería Biomédica

(3) Psicólogo

(4) Médico Especialista en Psiquiatría

(5) Médica Especialista en Diagnóstico por Imágenes

(6) Doctor en Ingeniería Electrónica

Laboratorio de Neuroimágenes y Neurociencias (LANEN), Fundación INECO Rosario (Bv. Oroño 1508, Rosario, Argentina), Centro Franco-Argentino de Ciencias de la Información y de Sistemas (CIFASIS-CONICET) (Bv. 27 de Febrero 210 bis, Rosario, Argentina), Diagnóstico Médico Oroño (Bv. Oroño 1515, Rosario, Argentina)

**Correspondencia a:** patricio.donnelly@gmail.com

**Citación sugerida:** Pascariello G, Donnelly-Kehoe P, Candarle P y col. Neuromorfometría y conectividad estructural. Anuario (Fund. Dr. J. R. Villavicencio). 2018;26:41-51.

### Resumen:

**Introducción:** Las nuevas técnicas de procesamiento avanzado de neuroimágenes por resonancia magnética (IRM) permiten estudiar la neuromorfometría usando imágenes 3DT1 y la conectividad estructural (CE) a partir de IRM ponderadas por difusión (IRM-D). Estas metodologías tienen gran potencial para asistir al diagnóstico diferencial de neuropatologías. Este trabajo presenta valores normativos (VN) para el estudio de la neuromorfometría y CE a partir de controles sanos (CS) oriundos de la ciudad de Rosario.

**Materiales y Métodos:** Se adquirió una base de datos de IRM de CS usando un resonador Philips 3T. Se reclutaron 33 voluntarios sanos de entre 23 y 35 años. Se implementó un protocolo de adquisición de calidad en tiempos compatibles con un centro de imágenes abocado a la tarea asistencial, lo que posibilita su uso en aplicaciones clínicas. Las 3DT1 fueron procesadas con el paquete FreeSurfer, obteniendo un conjunto completo de regiones de interés (RI), corticales y subcorticales en el espacio nativo de cada voluntario. Se midieron volúmenes y espesores de cada RI. Las IRM-D se procesaron con

### Abstract:

**Introduction:** Brain MRI scan combined with advanced processing techniques allow both brain morphometry analysis using 3DT1w images, and structural connectivity description (SC) using DWI. These approaches have proved to be useful in the differential diagnosis of brain diseases. Here we introduce a reference database which describes brain morphometric and SC features for healthy controls (HC) in Rosario, Argentina.

**Material and Methods:** Thirty three HC volunteers between 23 and 35 years old were recruited. Participants were scanned in a Philips 3T MR-machine, using a new high-quality protocol specially developed to be used in research, but also in the clinical environment (30 minutes long). We used Freesurfer (v6.0) to segment 3DT1w images in each native subject's space and developed a pipeline in Python to generate SC maps from DWI, including preprocessing, diffusion tensor model fitting, anatomical constraints fixing and deterministic tractography.

**Results:** A local reference database with data from 33 HC was generated, which consists in features





un software desarrollado localmente, para obtener las matrices de CE, que muestran la proporción de conexiones físicas existentes entre las RI.

**Resultados:** El conjunto de valores normativos está compuesto por la distribución en CS de 177 medidas en 109 RI (68 corticales y 41 subcorticales) y de la densidad de conexiones entre 3403 pares de RI.

**Conclusiones:** Se obtuvieron VN de un grupo de CS, utilizando un protocolo optimizado para la práctica asistencial. Las secuencias y técnicas de procesamiento utilizadas son innovadoras y representan un primer paso en la traslación de herramientas de investigación a la clínica médica. En el futuro se utilizarán estos VN para estudiar patologías como la Esclerosis Múltiple y enfermedades neuropsiquiátricas en pacientes jóvenes.

**Palabras clave:** Neuroimágenes multimodales; valores normativos; neuro-morfometría; conectividad estructural; cerebro sano.

derived from 109 ROI in each native subject's space (41 subcortical structures and 68 cortical areas), including 68 thicknesses and 109 volumes, along with the SC map composed by 3403 connections.

**Conclusion:** We compiled the first HCs local neuroimaging reference database. The developed MR-protocol and pipelines are highly innovative and constitute a first step in the translation of the latest research technologies to the clinical applications at the regional level. The database will be used in combination with pattern recognition techniques in the clinical assessment of neuropathologies.

**Keywords:** Multimodal neuroimaging; reference database; neuromorphometric features; structural connectivity; healthy brain.

## Introducción:

En los últimos años se ha profundizado en el estudio del cerebro humano. Este avance fue impulsado en gran medida por desarrollo de tecnologías que permiten ver e interactuar con el cerebro en vivo.<sup>1</sup> Una de las tecnologías que más se ha desarrollado en los últimos años fue las de Imágenes por resonancia Magnética (IRM), siendo la primera de estas adquirida en un experimento realizado por Damadian y sus colaboradores en el año 1977. El primer equipo comercial de RM fue desarrollado por General Electric en el año 1982 y su uso en estudios clínicos fue aprobado por la FDA en 1985.<sup>2,3</sup> Las IRM modernas ponderan diferentes propiedades del tejido nervioso, permitiendo adquirir imágenes del cerebro con una gran resolución espacial y muy buen contraste. Además posibilitan la obtención de indicadores de integridad física e inclusive imágenes que reflejan el estado bioquímico del tejido nervioso.

Todas estas características de las neuroimágenes por RM, motivaron el desarrollo de técnicas avanzadas de análisis digital que facilitan el estudio cuantitativo de las imágenes, haciéndolo independiente del juicio subjetivo del observador. Por ejemplo, el paquete de software Freesurfer permite realizar automáticamente un análisis morfométrico de la neuroanatomía de un individuo

usando una imagen ponderada por T1 (IRM-T1). Este software es capaz de medir el volúmenes de cada una de las estructuras subcorticales y también el espesor de distintas regiones corticales, entre otras medidas avanzadas de forma y regularidad estructural.<sup>4</sup> Por su parte Dipy es un conjunto de herramientas de software implementadas en Python, creadas para analizar imágenes ponderadas por difusión (DWI) capaces de reconstruir la trayectoria de los paquetes de axones a través del tejido nervioso (tractografía), permitiendo cuantificar la conectividad estructural entre diferentes regiones de interés (ROIs).<sup>5</sup>

La disponibilidad de estas nuevas técnicas de análisis, junto a otras que no serán abordadas en este artículo, amplía los horizontes de la práctica radiológica, brindando evidencia clara y objetiva en la que el médico especialista en diagnóstico por imágenes puede apoyarse para tomar decisiones. Sin embargo, para que esto sea posible, primero es necesario establecer cuáles son los rangos esperados para una población de individuos sanos y para un determinado equipo de resonancia, es decir, establecer valores normativos (VN) a partir de los cuales se podrá definir qué se considera como una anomalía.

### Objetivos:

Caracterizar cuantitativamente la neuroanatomía de la población sana de la ciudad de Rosario. Para ello se compiló una base de datos normativas de IRM, adquiridas en grupos voluntarios jóvenes, que fueron escaneados en un equipo de RM de alto campo, utilizando un protocolo especialmente diseñado para adquirir imágenes de alta calidad, pero compatible con los tiempos de un centro de imágenes abocado a la tarea asistencial. Las neuroimágenes fueron procesadas con técnicas de análisis avanzado, y los resultados se analizaron estadísticamente para cada una de las diferentes medidas morfométricas y de conectividad estructural.

### Material, población y métodos:

#### Muestra:

Se reclutaron 33 voluntarios jóvenes: 16 hombres (28,4 +/- 7,3 años) y 17 mujeres (28,7 +/- 4,0 años), sin antecedentes de enfermedad del tejido nervioso, ni de traumatismo encefalocraneal, ni tampoco de enfermedades psiquiátricas crónicas, o patologías neurológicas. Todos los voluntarios brindaron su consentimiento informado previo a la adquisición de las IRM. El protocolo de adquisición utilizado fue aprobado por el Comité de Ética para investigación clínica de la Fundación Dr. JR. Villavicencio.

#### Adquisición de imágenes:

Las imágenes fueron adquiridas en el resonador Philips Achieva 3T, de Diagnóstico Médico Oroño, en Rosario. El protocolo de adquisición diseñado tiene una duración de aproximadamente 30 minutos, lo que lo hace compatible con el esquema de turnos de media hora

convencional que se utilizada en los centros de imágenes médicas. En la Figura 1 se puede ver un esquema cronológico de la ejecución del protocolo.

El mismo se compone de:

- Secuencia anatómica ponderada en T1, 3D, voxel isométrico (1x1x1 [mm<sup>3</sup>]), FOV: 240x240x179 [mm<sup>3</sup>], TR=7,5 ms, TE=3,6 [ms], Flip= 8 [deg], adquisición anteroposterior.

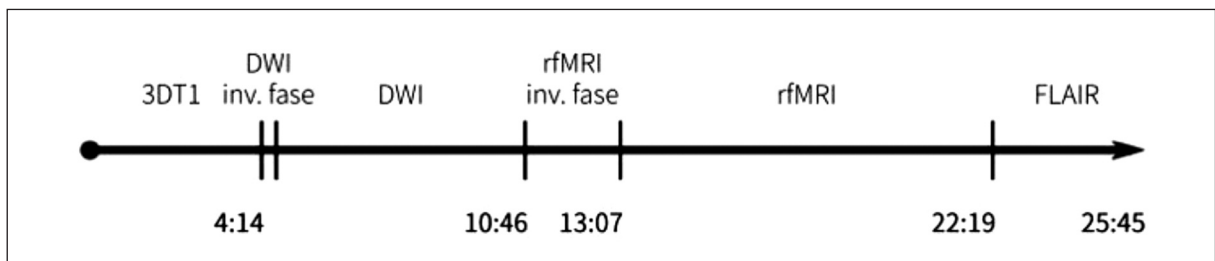
- Secuencia EPI, funcional ponderada por BOLD en reposo de 6 minutos de duración, voxel=3x3x4 [mm<sup>3</sup>], FOV: 230x230x141 [mm<sup>3</sup>], Matriz= 76x76x33 [slices], Gap=0,27 [mm], orientación de slice transversal, TE= 35 [ms], TR=2000 [ms], Flip=90 [deg], adquisición anteroposterior.

- Secuencia EPI, ponderada por difusión, adquirida en 32 dirección no coplanares con b=100 y una imagen B0 al inicio, voxel=2,5x2,5x2,5 [mm<sup>3</sup>], FOV=230x230x150 [mm<sup>3</sup>], Matriz=92x90x60 [slices], Gap=0 [mm], orientación del slice transversal, TE=82 [ms], TR=6700 [ms], Flip=90 [deg], adquisición anteroposterior.

- Secuencia anatómica FLAIR con supresión SPIR, voxel isométrico (1x1x1 [mm<sup>3</sup>]), FOV=250x250x202 [mm<sup>3</sup>], Matriz=252x251x202 [slices], Gap=0[mm], orientación de slice sagital, TR=4800 ms, TE=294 [ms], Flip= 40 [deg], adquisición anteroposterior.

Previo a la adquisición de las dos secuencias EPI (2 y 3), se adquirieron dos secuencias cortas, configuradas exactamente igual a la EPI que preceden, pero con adquisición posteroanterior (inversión de fase). Estas dos secuencias extra se utilizan para corregir las deformaciones causadas por las inhomogeneidades de campo. La secuencia funcional descrita, es parte del protocolo

**Figura 1:** Cronología del protocolo de adquisición.



Esquema del orden de adquisición de las imágenes de resonancia magnética, donde se especifica la duración de cada secuencia. 3DT1 = secuencia de adquisición anatómica, DWI = secuencia de adquisición ponderada por difusión, rfMRI = secuencia de adquisición funcional en reposos (sin tarea específica), FLAIR = secuencia de adquisición anatómica con atenuación de fluidos, Inv fase = inversión de fase de adquisición.

de investigación, pero esta modalidad no será abordada en el presente artículo.

### **Procesamiento neuro-morfométrico con FreeSurfer:**

Las IRM ponderadas por T1, presentan un buen contraste entre los tejidos que conforman el encéfalo: materia gris (MG), blanca (MB) y líquido cefalorraquídeo (LCR). Debido a esta característica, esta modalidad de IRM es muy utilizada en el estudio de la neuroanatomía. Usando una secuencia 3DT1 isométrica es posible aplicar técnicas de análisis morfométrico, para obtener en forma automática una descripción completa de los volúmenes de las estructuras subcorticales y del espesor de distintas regiones corticales.

FreeSurfer es un paquete de software libre desarrollado en el Martinos Center for Biomedical Imaging, capaz de segmentar de forma sumamente precisa regiones corticales y subcorticales en el espacio nativo del individuo, teniendo en cuenta las particularidades del cerebro que está siendo analizado.<sup>4</sup> A continuación se explican de forma simplificada los pasos que se muestran en la Figura 2:

- Pre-procesamiento: La IRM-T1 es re-orientada y alineada al espacio estándar de Tailarach, donde las distintas estructuras neuroanatómicas se encuentran asociadas a coordenadas 3D. Se aplica un proceso de normalización de intensidad que limita el rango de variación entre diferentes tejidos y estructuras, independizándose de los efectos del equipo de RM y los parámetros de adquisición. Finalmente, el cráneo y los tejidos circundantes que no son de interés, se eliminan generando una nueva imagen que contiene únicamente el tejido nervioso intracraneal.

- Segmentación volumétrica: Se crean máscaras que delimitan los núcleos grises (Tálamo, Putamen, Núcleo caudado, Globo pálido, Diencefalo ventral, Amígdala, Hipocampo y varios segmentos de este último), el cuerpo calloso y las cavidades ventriculares y las estructuras subtentoriales. FreeSurfer utiliza como referen-

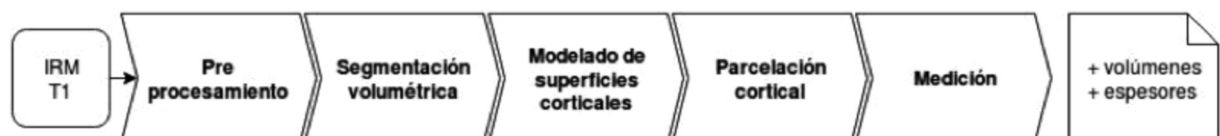
cia un atlas probabilístico construido a partir de segmentaciones manuales realizadas por expertos para calcular la probabilidad de pertenencia de cada voxels a las distintas estructuras anatómicas, teniendo en cuenta la distribución de intensidades normalizadas para cada estructura, la distribución de intensidades en la vecindad de las estructuras y reglas anatómicas de relación espacial entre estructuras.

- Modelado de superficies corticales: Utilizando la segmentación y una serie de intensidades de referencia, se genera una máscara de la MB cerebral. Usando la esta máscara como punto de partida, FreeSurfer crea una superficie deformable que la envuelve, y luego la edita siguiendo los gradientes de intensidad en la IRM-T1, para que adquiera la forma de la superficie interior de la corteza cerebral, es decir la interfaz entre MB y MG. A esta superficie se la denomina "blanca". Esta primera superficie es replicada, y un nuevo proceso de deformación siguiendo el gradiente la expande hasta alcanzar la interfaz entre la MG y el LCR, es decir la superficie externa de la corteza, o "pial".

- Parcelación Cortical: Una vez modeladas ambas superficies, la topología cortical queda definida, y es posible identificar surcos y giros. Mediante un proceso de transformación esférica, el modelo de corteza es alineado a un nuevo atlas probabilístico, pero esta vez de parcelas corticales con correlato anatómo-funcional. Y utilizando un procedimiento similar al de la segmentación subcortical, se calcula la probabilidad de pertenencia de los nodos del modelo de corteza a las distintas parcelas.

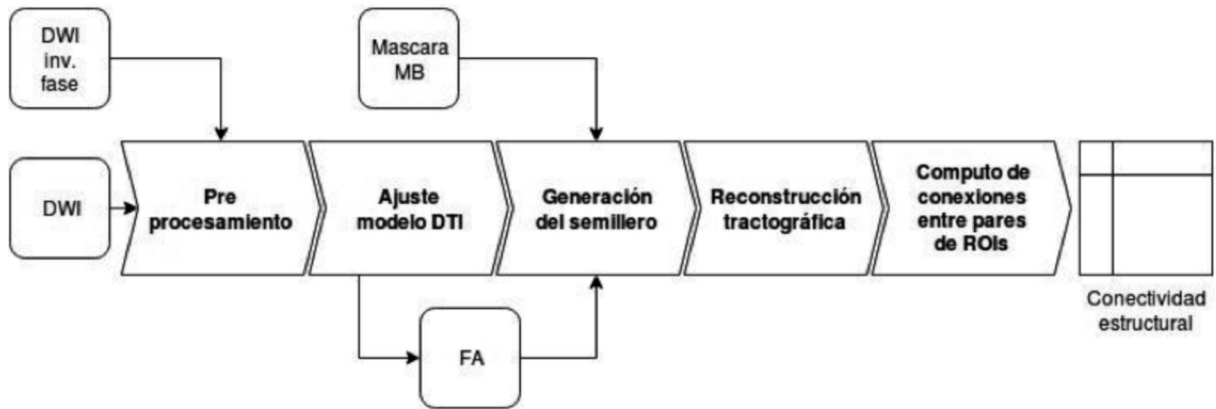
- Medición: Finalmente a partir de las máscaras de segmentación subcortical, es posible medir el volumen de las diferentes estructuras, contando el número de voxels que componen a cada una. Y a partir de la parcelación del modelo de superficie cortical es posible medir el espesor medio de cada parcela, promediando la distancia entre la superficie blanca y pial para todos los nodos que la componen.

**Figura 2:** Procesamiento neuro-morfométrico.



Esquema de las diferentes etapas que comprenden el procesamiento de las imágenes por resonancia magnética (IRM) ponderada en T1, para obtener las medidas neuro-morfométricas.

**Figura 3:** Procesamiento de la conectividad estructural.



Esquema de las diferentes etapas que comprenden el procesamiento de la IRM ponderada por difusión (DWI), para obtener la matriz de conectividad estructural. Abreviaciones: Inv fase = inversión de fase de adquisición, MB = materia blanca, FA = fracción de anisotropía.

En resumen, las IRM-T1 de los 33 voluntarios, fueron procesadas utilizando este procedimiento, segmentando el cerebro en un total de 109 ROIs (68 corticales y 41 subcorticales) en un tiempo promedio de 8 horas de procesamiento cada uno. El análisis se ejecutó utilizando los recursos disponibles en el Centro de Cómputos de Alto Rendimiento del CCT Rosario (CONICET).

#### **Análisis de la conectividad estructural:**

Las DWI son sensibles a las restricciones que el medio impone al movimiento de las moléculas de agua.<sup>6</sup> Esta característica se utiliza para calcular la orientación principal de las fibras axonales en cada voxel de MB y reconstruir la trayectoria de los paquetes axonales.<sup>7</sup>

La Figura 3 muestra los pasos que componen este procesamiento, los cuales se detallan de forma simplificada a continuación:

- Las DWI son susceptibles a una serie de artefactos intrínsecos a la adquisición de las mismas; y por lo tanto, la primera etapa de pre-procesamiento en remover estos efectos indeseados. Se corrige el movimiento de la cabeza tomando como referencia el primer volumen de la serie y se eliminan las deformaciones causadas por las Corrientes de torbellino. Además, utilizando la DWI de secuencia corta con inversión de fase (ver sección Adquisición de imágenes), se corrigen las deformaciones causadas por las inhomogeneidades del campo magnético. Para la etapa de pre-procesamiento se utiliza el paquete de software FSL.<sup>8</sup>

- Una vez corregidos estos artefactos, la DWI pre-procesada se analiza con el paquete Dipy 5, utilizando Modelo de Tensor de Difusión (DTI). El mapa escalar de fracción anisotrópica (FA) se utiliza para limitar la reconstrucción de tractos a las regiones con  $FA > 0,2$ . En los voxels con FA menos a este umbral, la dirección principal de difusión no puede ser identificada con certeza.

- La máscara de materia blanca generada por Freesurfer, es mapeada al espacio de difusión, utilizando una matriz de transformación afín, computada con la herramienta FLIRT del paquete FSL 8. Esta máscara se intersecta con la condición de  $FA > 0,2$ , para generar el "semillero": una máscara a partir de la cual inicia la reconstrucción tractográfica. Para la reconstrucción de los mismos además del umbral de FA, se utilizó una curvatura máxima de  $60^\circ$ , un rango longitudinal de entre 30 mm y 400 mm.

- La matriz de conectividad estructural consiste en estimar cuán conectada está una ROI con otra. Para computarlo se intersecta la reconstrucción tractografía, con un grupo de 84 ROIs generadas en el análisis neuro-morfométrico, previamente mapeada al espacio de difusión.

El resultado de este análisis corresponde a 33 matriz bidimensional entera de  $84 \times 84$ , una para cada voluntario, en las cuales cada elemento de la matriz representa el número de tractos que conectan dos respectivas ROIs.

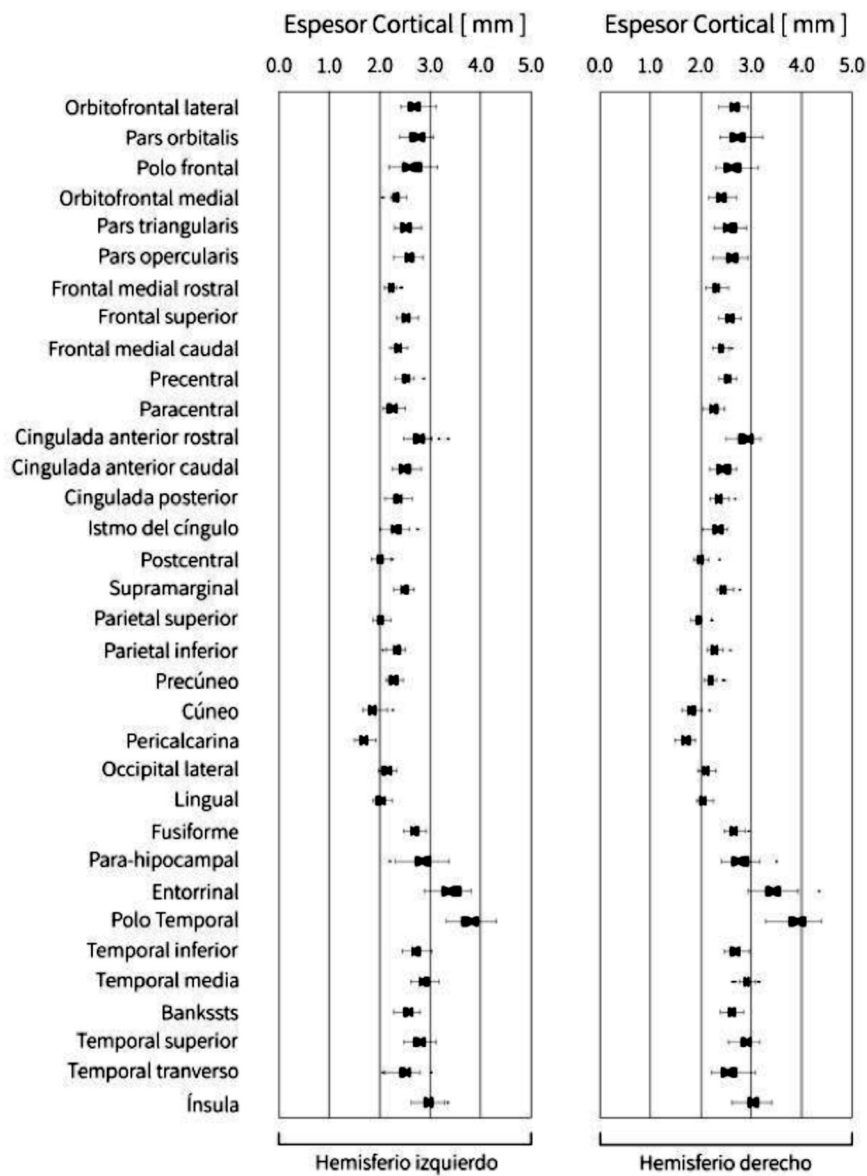
**Análisis estadístico de los datos:**

Una vez obtenidas las medidas neuro-morfométricas para cada uno de los 33 voluntarios, se calculó la media, el desvío estándar y el coeficiente de variación (cocientes entre el desvío estándar y la media), para cada uno de los 41 volúmenes, 63 espesores. En cuanto a las matrices de conectividad estructural, las mismas se promediaron para construir un conectoma promedio representativo de la población sana.

**Resultados:****Valores normativos de volúmenes subcorticales:**

Debido a que los voluntarios difieren en el tamaño de la cabeza, las medidas volumétricas de las distintas estructuras fueron normalizadas respecto del Volumen Intracraneal Total estimado (VITE) de cada voluntario. En la Figura 4 se muestra los diagramas de caja correspondientes al volumen de 16 estructuras subcorticales (8 para cada hemisferio) segmentadas por Freesurfer,

**Figura 4:** Valores normativos de espesores corticales.



Diagramas de caja correspondiente a los espesores corticales (en mm) para las 68 parcelas analizadas.





donde puede verse que los rangos en los que está métrica varía son similares en ambos hemisferio.

Los valores numéricos de la media y el desvío estándar para cada una de estas estructuras se muestran en la Tabla 1, junto con los coeficientes de dispersión respectivos. Si bien en el diagrama de cajas de la Figura 4 parecería que las estructuras de mayor tamaño (como los Tálamos) tiene mayor variabilidad, en la Tabla 1 puede verse que en realidad el mayor coeficiente de dispersión

corresponde a aquellas estructuras más pequeñas (como el Núcleo accumbens).

Por su parte, la Tabla 2 muestra la media, el desvío estándar y el coeficiente de dispersión, para los x segmentos del hipocampo. En este caso el volumen de cada segmento se expresa normalizado respecto del volumen hipocampal total. En estas estructuras, se aprecia un variabilidad acotada, siendo los coeficiente de dispersión un orden de magnitud menor al de las estructuras subcorticales.

**Tabla 1:** Valores normativos de volúmenes subcorticales.

Estructura Subcortical	Hemisferio izquierdo			Hemisferio derecho		
	Media	SD	CD	Media	SD	CD
Tálamo	0,57	0,07	0,13	0,54	0,07	0,13
Núcleo caudado	0,26	0,04	0,16	0,27	0,04	0,16
Putamen	0,37	0,05	0,14	0,37	0,05	0,13
Globo palido	0,15	0,02	0,15	0,15	0,02	0,16
Hipocampo	0,31	0,04	0,12	0,31	0,04	0,13
Amígdala	0,13	0,02	0,13	0,14	0,02	0,14
Área accumbens	0,05	0,01	0,17	0,05	0,01	0,18
Diencefalo ventral	0,31	0,04	0,13	0,31	0,04	0,13

Estadísticas de los volumen normalizado respecto del respecto del Volumen Intracraneal Total estimado (VITE), para las 16 estructuras subcorticales segmentadas. Abreviaciones: SD = desvío estándar; CD = coeficiente de dispersión.

**Tabla 2:** Valores normativos de segmentos hipocampales.

Segmentos del Hipocampo	Hemisferio izquierdo			Hemisferio derecho		
	Media	SD	CD	Media	SD	CD
Cola	0,16	0,01	0,09	0,16	0,01	0,08
Subiculum	0,12	0,01	0,07	0,12	0,01	0,05
CA1	0,18	0,01	0,04	0,18	0,01	0,04
Fisura	0,04	0,01	0,15	0,04	0,01	0,13
Presubiculum	0,09	0,01	0,08	0,09	0,01	0,07
Parasubiculum	0,02	0,00	0,13	0,02	0,00	0,13
Capa molecular (CP)	0,16	0,00	0,02	0,16	0,00	0,02
GC-CM-GD	0,09	0,00	0,04	0,09	0,00	0,04
CA3	0,06	0,00	0,09	0,06	0,01	0,09
CA4	0,07	0,00	0,04	0,07	0,00	0,05
Fimbria	0,03	0,00	0,14	0,03	0,01	0,19
ATAH	0,02	0,00	0,11	0,02	0,00	0,09

Estadísticas de los volumen normalizado respecto del Volumen Hipocampal, para los 12 segmentos del hipocampo. Abreviaciones: SD = desvío estándar; CD = coeficiente de dispersión, CA = Cornu Ammonis área, GC = grill cell, GD = giro dentado, ATAH = área de transición amigdalo-hipocampal.

**Tabla 3:** Valores normativos de espesores corticales.

Parcela cortical	Hemisferio izquierdo			Hemisferio derecho		
	Media	SD	CD	Media	SD	CD
Orbitofrontal lateral	2,69	0,15	0,06	2,66	0,13	0,05
Pars orbitalis	2,76	0,18	0,07	2,74	0,22	0,08
Polo frontal	2,64	0,25	0,09	2,62	0,21	0,08
Orbitofrontal medial	2,31	0,11	0,05	2,41	0,14	0,06
Pars triangularis	2,53	0,14	0,05	2,58	0,15	0,06
Pars opercularis	2,57	0,12	0,05	2,62	0,16	0,06
Frontal medial rostral	2,23	0,09	0,04	2,32	0,10	0,04
Frontal superior	2,53	0,11	0,04	2,58	0,10	0,04
Frontal medial caudal	2,37	0,09	0,04	2,42	0,09	0,04
Precentral	2,53	0,11	0,04	2,55	0,09	0,04
Paracentral	2,27	0,13	0,06	2,25	0,11	0,05
Cingulada anterior rostral	2,80	0,19	0,07	2,90	0,18	0,06
Cingulada anterior caudal	2,50	0,15	0,06	2,44	0,15	0,06
Cingulada posterior	2,38	0,11	0,05	2,37	0,11	0,05
Isthmo del cíngulo	2,33	0,15	0,07	2,33	0,14	0,06
Postcentral	2,01	0,09	0,04	1,99	0,10	0,05
Supramarginal	2,48	0,11	0,04	2,46	0,09	0,04
Parietal superior	2,02	0,09	0,04	1,96	0,08	0,04
Parietal inferior	2,32	0,09	0,04	2,29	0,10	0,04
Precúneo	2,28	0,10	0,05	2,21	0,10	0,04
Cúneo	1,86	0,14	0,07	1,83	0,11	0,06
Pericalcarina	1,69	0,11	0,07	1,71	0,11	0,07
Occipital lateral	2,14	0,09	0,04	2,10	0,09	0,04
Lingual	2,03	0,11	0,05	2,05	0,09	0,04
Fusiforme	2,69	0,11	0,04	2,66	0,11	0,04
Para-hipocampal	2,85	0,28	0,10	2,79	0,24	0,09
Entorrinal	3,40	0,24	0,07	3,46	0,29	0,08
Polo Temporal	3,81	0,24	0,06	3,91	0,24	0,06
Temporal inferior	2,72	0,13	0,05	2,68	0,12	0,05
Temporal media	2,87	0,12	0,04	2,91	0,13	0,04
Bankssts	2,56	0,12	0,05	2,62	0,11	0,04
Temporal superior	2,81	0,15	0,05	2,90	0,15	0,05
Temporal transversal	2,51	0,20	0,08	2,56	0,21	0,08
Ínsula	2,96	0,15	0,05	3,04	0,16	0,05

Estadísticas de los espesores corticales (en mm) para las 68 parcelas analizadas. Abreviaciones: SD = desvío estándar, CD = coeficiente de dispersión.

**Valores normativos de espesores corticales:**

En cuanto a los valores normativos correspondientes al espesor de las 68 parcelas corticales analizadas, los mismos están representados en la Figura 4 como dia-

grama de cajas y tabulados en Tabla 3. En la Figura 4 puede verse que el espesor cortical mantiene cierta regularidad a lo largo de todas las parcelas, y se encuentra acotado. La media mínima es de 1,69 mm y



Figura 5: Valores normativos de espesores corticales.

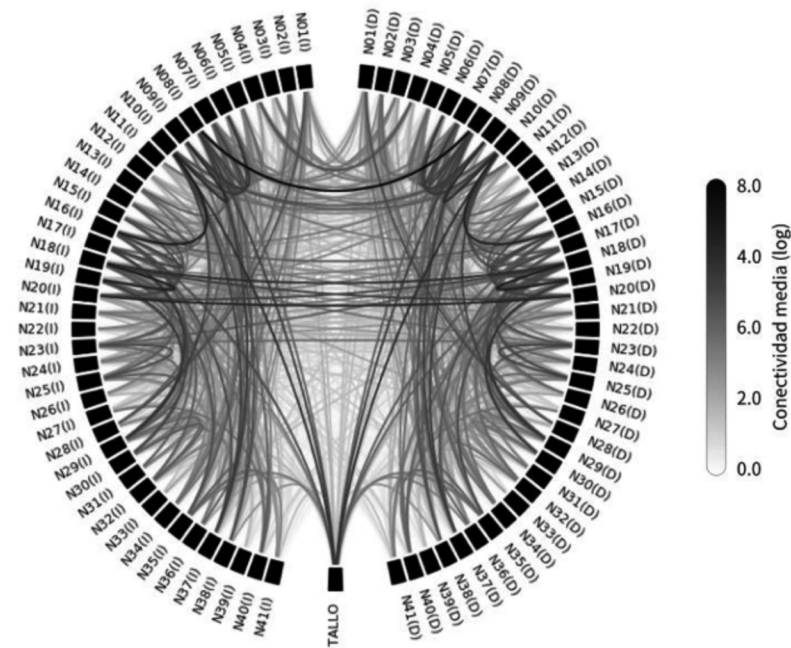


Diagrama circular de conectividad media entre regiones de interés (ROI). En el perímetro del círculo se acomodan las 41 ROIs consideradas en el análisis, a izquierda y derecha según el hemisferio al que corresponden, y el tallo encefálico centrado. La intensidad de gris representa el logaritmo del número de conexiones entre los diferentes pares ROIs. Se utiliza una escala de color logarítmica debido a que la presencia de algunas pocas conexiones muy fuertes atenúa notablemente las conexiones más débiles, imposibilitando que estas últimas se visualicen en una escala lineal. Codificación de las ROIs: N01 = Orbitofrontal lateral, N02 = Pars orbitalis, N03 = Polo frontal, N04 = Orbitofrontal medial, N05 = Pars triangularis, N06 = Pars opercularis, N07 = Frontal medial rostral, N08 = Frontal superior, N09 = Frontal medial caudal, N10 = Precentral, N11 = Paracentral, N12 = Cingulada anterior rostral, N13 = Cingulada anterior caudal, N14 = Cingulada posterior, N15 = Isthmo del cíngulo, N16 = Postcentral, N17 = Supramarginal, N18 = Parietal superior, N19 = Parietal inferior, N20 = Precúneo, N21 = Cúneo, N22 = Pericalcarina, N23 = Occipital lateral, N24 = Lingual, N25 = Fusiforme, N26 = Para-hipocampal, N27 = Entorrinal, N28 = Polo Temporal, N29 = Temporal inferior, N30 = Temporal media, N31 = Bankssts, N32 = Temporal superior, N33 = Temporal transversal, N34 = Ínsula, N35 = Tálamo, N36 = Núcleo caudado, N37 = Putamen, N38 = Globo pálido, N39 = Núcleo accumbens, N40 = Hipocampo, N41 = Amígdala.

corresponde a la parcela pericalcarina izquierda, mientras que la media máxima es de 3,91 [mm] y corresponde al polo temporal derecho. En cuanto a los coeficientes de variación, los mismos son incluso menores que para las medidas volumétricas.

**Valores normativos de conectividad estructural:**

Se incluyeron en el análisis las 68 parcelas corticales, las 16 estructuras subcorticales y el tallo encefálico. En total son 83 ROIs que generan 3403 conexiones entre pares. La Figura 5 muestra la conectividad estructural media para la población sana. La intensidad de gris re-

presenta el logaritmo del número de conexiones entre los diferentes pares ROIs, que se encuentran dispuestos en forma circular, a izquierda y derecha, según al hemisferio que pertenecen, y enumerados en base al orden seguido en la Tabla 3.

Pueden verse muchas conexiones entre las parcelas homolaterales (las líneas curvas que no cruzan el eje de simetría vertical de la figura) mientras que las conexiones interhemisféricas (líneas más rectas que si cruzan el eje de simetría vertical) son menos. A pesar de ser menos, las conexiones interhemisféricas son de las más fuertes (líneas más oscuras).



La conexión más fuerte corresponde a las parcelas frontales superiores de ambos hemisferios. Mientras que la más fuerte de las interhemisféricas izquierdas es la conexión entre las parcelas Parietal superior y Parietal inferior, y el vínculo entre las parcelas Precentral y Postcentral es el interhemisférica más fuerte del hemisferio derecho.

#### **Discusión:**

En este trabajo se han propuesto las técnicas avanzadas de procesamiento de neuroimágenes por resonancia magnética, como una herramienta con la que el médico pueda obtener datos objetivos en los que basar sus decisiones.

Para que éstas técnicas funcionen adecuadamente, y sus resultados sean confiables, las IRM deben tener una calidad mínima. La calidad de las IRM depende principalmente del campo permanente del equipo de RM, por lo que para este análisis los voluntarios fueron escaneados en un resonador Philips Achieva 3T.

Otro factor que influye en la calidad de las imágenes son los parámetros con los que se configura la secuencia de adquisición. El tiempo necesario para concretar la adquisición es muy dependiente de la selección de estos parámetros, y en general a mayor calidad mayor duración. Aquí se presentó el diseño de un protocolo de adquisición elaborado para obtener IRM con la calidad necesaria para asegurar el correcto funcionamiento de las técnicas de procesamiento. Además este protocolo puede ejecutarse en menos de media hora, lo que hace que pueda proyectarse su uso en un centro de imágenes abocado a la tarea asistencial, ajustándose muy fácilmente al esquema de turnos.

Treinta y tres voluntarios sanos jóvenes, fueron escaneados utilizando el protocolo diseñado. Las imágenes adquiridas fueron procesadas utilizando herramientas de código abierto, muy difundidas en el ambiente de la investigación en neurociencias, como lo son Freesurfer, FSL y Dipy. Tanto los volúmenes de las estructuras subcorticales y de los segmentos del hipocampo, como también los espesores de las distintas parcelas corticales, resultantes de Freesurfer, se distribuyen normalmente en torno a sus medias, con coeficientes de dispersión que no superan el 20%, y con muy poca presencia de valores atípicos (outliers). Estos resultados nos ofrecen un marco de referencia normativo confiable, contra el cual contrastar casos particulares de pacientes y detectar potenciales anomalías estructurales. Los resultados que se presentan se limitan al estudio de sujetos jóvenes, y por lo tanto, estos valores norma-

tivos no deberían utilizarse con sujetos pertenecientes a otro rango etario. Freesurfer ha sido utilizado para analizar cómo las medidas neuro-morfométricas cambian de acuerdo a la edad del sujeto analizado, y se mostró que al envejecer los volúmenes y espesores de las estructuras cerebrales experimentan una reducción. Por lo tanto, para que el marco normativo sea más general, será necesario ampliar el reclutamiento de voluntarios a personas sanas de mayor edad.<sup>9</sup>

En cuanto a la conectividad estructural, en este artículo se caracterizó el conectoma medio de una población de sujetos sanos y jóvenes. Estos valores medios podrían utilizarse para contrastar casos particulares, de la misma manera que los volúmenes o espesores, pero debido a la gran cantidad de conexiones, la probabilidad de falsos hallazgos es muy grande. Sin embargo, el análisis de la conectividad cerebral, estructural en este caso, usando herramientas de la teoría de grafos ha ganado popularidad en el último tiempo. Las métricas derivadas de esta teoría han sido muy usadas para estudiar el cerebro como un sistema complejo, tanto de forma estructural como funcional.<sup>10</sup> Por lo que una alternativa a considerar es utilizar los valores derivados de la teoría de grafos para la construcción del marco normativo de conectividad estructural.

Por último es importante mencionar que, además de utilizar estos valores como marco normativo en el diagnóstico, también existe la posibilidad de analizar los mismos con técnicas de inteligencia artificial, lo que permitiría la detección de patrones complejos, es decir pequeños cambios específicos y distribuidos en muchas variables, imposibles de detectar mediante una simple comparativa. Esta metodología está ganando terreno en la investigación en neurociencia clínica, y algunos trabajos ya han conseguido resultados alentadores en la clasificación de pacientes con Alzheimer y deterioro cognitivo, así como Demencia frontotemporal.<sup>11</sup> Esta misma metodología podría aplicarse para investigar trastornos de tipo psiquiátrico, esclerosis múltiple o epilepsia, en pacientes jóvenes.

#### **Conclusiones:**

En el presente artículo se presenta un análisis preliminar de los datos de sujetos sanos adquiridos en el proyecto "Estudio descriptivo de adquisición imagenológica de resonancia magnética en una muestra de jóvenes sanos" realizado entre el Laboratorio de Neuroimágenes y Neurociencia (LANEN) de Fundación INECO Rosario, la División de Neuroimágenes del CIFASIS-CONICET y la clínica Diagnóstico Médico Oroño.



Se presentó un protocolo optimizado para la obtención de imágenes con calidad adecuada para los procesamientos avanzados y con tiempos acordes a los usados en la práctica asistencial. Tanto las secuencias de adquisición, cómo las técnicas de procesamiento utilizadas son innovadoras y representan un primer paso en la traslación de herramientas de investigación a la clínica médica.

Se presentó un marco de valores normativos confiable

para el análisis morfométrico automático de neuroimágenes, y también para el estudio de la conectividad estructural en la población joven.

En el futuro se utilizarán estos valores normativos para el estudio de patologías como la Esclerosis Múltiple y enfermedades neuropsiquiátricas en pacientes jóvenes.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### Bibliografía:

1. Labos E, Slachevsky A, Fuentes P, Manes F. *Tratado de neuropsicología clínica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Librería Akadia; 2008.
2. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*. 1971;171:1151-1153.
3. Huettel S, Song A, Mc Carthy G. *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc; 2004.
4. Fischl B. *FreeSurfer*. *Neuroimage*. 2012;62:774-781.
5. Garyfallidis E, Brett M, Amirbekian B, Rokem A, Van der Walt S, Descoteaux M, et al. *Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data*. *Front. Neuroinform*. 2014 [citado 2018-10-30];8:8. Disponible en <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2014.00008/full>
6. Hoy A. *Diffusion mri*. En: Toga A, editor. *Brain Mapping*. Oxford: Academic Press; 2015. p. 47-52.
7. Lenglet C. *Diffusion tensor imaging*. En: Toga A, editor. *Brain Mapping*. USA: Academic Press; 2015. p. 245-251.
8. Jenkinson M, Beckmann C, Behrens T, Woolrich M, Smith S. *FSL (the FMRIB Software Library)*. *Neuroimage*. 2012;62:782-790.
9. Donnelly-Kehoe P, Pascariello G, Quaglino M, Nagel J, Gómez JC. *The changing brain in healthy aging: a multi-MRI machine and multicenter surface-based morphometry study*. *Proceedings Volume 10160, 12th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*. 2017;500:10-15.
10. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey C, Wedeen V, et al. *Mapping the structural core of human cerebral cortex*. *PLoS Biol*. 2008;6:159-178.
11. Donnelly-Kehoe P, Pascariello G, Gómez JC. *Looking for Alzheimer's Disease morphometric signatures using machine learning techniques.. J. Neurosci. Methods*. 2017;302:24-34.