

La conectividad cerebral estructural se vuelve cognitiva: análisis ortotrópico longitudinal-radial

A conectividade estrutural do cérebro pela análise cognitiva: medida ortotrópica longitudinal-radial
La connectivité cérébrale structurelle devient cognitive: analyse orthotrope longitudinale-radiale
Structural brain connectivity turns cognitive: orthotropic longitudinal-radial analysis

Julián Marino Dávolos¹, Juan Cruz Arias²,
Elizabeth Jefferies¹ y Alexander Leemans³

1. Department of Psychology, York Neuroimaging Centre, University of York, Reino Unido.
2. Instituto de Investigación Oulton, Córdoba, Argentina.
3. PROVIDI Lab, Department of Radiology, University Medical Center Utrecht, Países Bajos.

Resumen

Objetivo: La tractografía basada en datos de difusión de resonancia magnética permite estudiar in-vivo las vías de conectividad cerebral. Además, es posible diseccionar fibras de sustancia blanca de manera específica y obtener índices vinculados a sus propiedades microestructurales. La mayoría de los estudios de tractografía utiliza un valor promedio por cada fibra de sustancia blanca, pese a que existe una gran variación en estos índices. Estudios recientes han desarrollado técnicas para evaluar estos índices a lo largo de la fibra, y así proveer mayor información sobre estas estructuras. El objetivo de este estudio es presentar nuevos hallazgos preliminares respecto a la variación radial o 'cross-tract', y un novedoso *toolbox* diseñado para su medición: JACtree. **Métodos:** Se realizó postprocesamiento de datos de difusión, disección tractográfica del fascículo fronto-occipital inferior derecho y análisis radial-longitudinal en una muestra de 161 participantes sanos (M = 20.28, DE = 2.47, 97 mujeres, 64 hombres) de York (Yorkshire, Reino Unido). **Resultados:** Se observaron efectos significativos sobre la conectividad, medida con anisotropía fraccional, de las dimensiones radial y longitudinal de la fibra. Específicamente, la anisotropía fraccional aumentaba desde la periferia hacia el centro, y desde el lóbulo frontal al occipital. La interacción entre estos efectos también fue significativa. Por último, adicionalmente se observó que la relación entre anisotropía fraccional y difusión media varió en función de la dimensión radial. **Conclusiones:** En este trabajo presentamos hallazgos novedosos y herramientas necesarias para el estudio de la dimensión radial de la conectividad de las fibras de sustancia blanca.

Palabras clave: fibras de sustancia blanca, datos de difusión, conectividad cerebral, anisotropía fraccional, análisis radial.

Resumo

Objetivo: a tractografia baseada em dados de difusão de ressonância magnética permite estudar in vivo as formas de conectividade cerebral. Além disso, é possível dissecar fibras de substância branca de maneira específica e obter índices ligados às suas propriedades microestruturais. A maioria dos estudos tractográficos usam um valor médio para cada fibra de substância branca embora haja grande variação nesses índices. Estudos recentes desenvolveram técnicas para avaliar esses índices fora da fibra e, portanto, fornecem mais informações sobre essas estruturas. Dessa forma, o objetivo desse estudo é apresentar novas medidas preliminares relativas à variação radial do 'trato transversal', além de uma nova caixa de ferramentas projetada para seu medicamento: JACtree. **Método:** Realizou-se pós-processamento dos dados da difusão, disseção tractográfica do fascículo fronto-occipital inferior direito e análise radial-longitudinal em uma amostra de 161 participantes saudáveis (M=20,28, dp=2,47, sendo 97 mulheres e 64 homens) de York (Yorkshire, Reino Unido). **Resultados:** Foram observados efeitos significativos na conectividade, medida com anisotropia fracionada, com as dimensões radial e longitudinal da fibra. Especificamente a anisotropia fracionada aumentou da periferia para o centro e do lobo frontal para o occipital, mostrando-se significativa. Por fim, também foi observado que a relação entre a anisotropia fracionada e a difusão média varia de acordo com a dimensão radial. **Conclusões:** Nesse trabalho apresentou-se novas e interessantes ferramentas para o estudo da dimensão radial do suporte de fibra da substância branca.

Palavras-chave: fibras de suporte, substância branca, dados de difusão, conectividade cerebral, anisotropia fracionada, análise radial.

Artículo recibido: 21/10/2020; Artículo revisado: 16/03/2021; Artículo aceptado: 26/04/2021.

Toda correspondencia relacionada con este artículo debe ser enviada a Julián Marino Dávolos, University of York, Heslington, York YO10 5DD, Reino Unido.

E-mail: juliancarlosmarino.davolos@york.ac.uk

DOI:10.5579/ml.2021.0674

Résumé

Objective: La tractographie basée sur des données de résonance magnétique de diffusion permet d'étudier les voies de connectivité cérébrale in vivo. De plus, il est possible de disséquer les fibres de matière blanche de manière spécifique et d'obtenir des indices liés à leurs propriétés microstructurales. La plupart des études de tractographie utilisent une valeur moyenne pour chaque fibre de matière blanche, bien qu'il y ait une grande variation dans ces indices. Des études récentes ont mis au point des techniques pour évaluer ces indices dans toute la fibre, et ainsi fournir plus d'informations sur ces structures. L'objectif de cette étude est de présenter de nouvelles découvertes préliminaires concernant la variation radiale ou «cross-tract», et une nouvelle boîte à outils conçue pour sa mesure: JACtree. **Méthodes:** Un post-traitement des données de diffusion, une dissection tractographique du tractus fronto-occipital inférieur droit et une analyse radiale-longitudinale ont été réalisés dans un échantillon de 161 participants en bonne santé (M = 20,28, ET = 2,47, 97 femmes, 64 hommes) de York (Yorkshire, Royaume-Uni). **Résultats:** Des effets significatifs ont été observés sur la connectivité, mesurée par anisotropie fractionnaire, des dimensions radiale et longitudinale de la fibre. Plus précisément, l'anisotropie fractionnelle a augmenté de la périphérie vers le centre et du lobe frontal au lobe occipital. L'interaction entre ces effets était également significative. Enfin, il a également été observé que la relation entre l'anisotropie fractionnaire et la diffusion moyenne variait en fonction de la dimension radiale. **Conclusions:** Dans ce travail, nous présentons de nouvelles découvertes et des outils nécessaires à l'étude de la dimension radiale de la connectivité des fibres de matière blanche.

Mots clés: fibres de matière blanche, données de diffusion, connectivité cérébrale, anisotropie fractionnaire, analyse radiale.

Abstract

Goal of the study: Diffusion MRI based tractography allows for in-vivo reconstruction of brain connectivity pathways. Furthermore, it is possible to segment specific white matter fibers and obtain indices related to their microstructural properties. Most tractography studies compute one mean index value for each white matter fiber, despite the existence of great index variation within the tract. Recent work developed techniques to assess these indices along the tract, to provide more information of these structures. The goal of this study is to present novel findings regarding radial or across-tract variation and a new toolbox designed for its measuring: JACtree. **Methods:** We performed diffusion MRI processing, tractography dissection of the right inferior fronto-occipital fasciculus and radial-longitudinal analysis in a sample of 161 healthy volunteers (M = 20.28, DE = 2.47, 97 women, 64 men) from York (Yorkshire, UK). **Results:** We observed significant effects of the radial and longitudinal dimensions on fiber connectivity (measured by fractional anisotropy). Specifically, fractional anisotropy increased from periphery to its center (radially) and from the frontal to the occipital lobe. The interaction between these effects was significant as well. Finally, we also observe that the relation between fractional anisotropy and mean diffusion varied through the radial dimension. **Conclusions:** In this work, we present novel findings and the tools required to study the radial dimension of white matter fibers connectivity.

Key words: white matter fibers, diffusion weighted MRI, brain connectivity, fractional anisotropy, radial analysis.

1. INTRODUCCIÓN

La conectividad estructural del sistema nervioso central está compuesta por las fibras de sustancia blanca. Los grupos neuronales de los diferentes lóbulos están conectados por las fibras cortico-corticales, que son grupos de axones organizados y constreñidos, con una localización, estructura y función particulares (Schmahmann et al., 2008). Para investigar, representar, medir y diagnosticar las fibras de sustancia blanca el método por excelencia es la tractografía de resonancia magnética. Se realiza una secuencia específica que organiza el campo electromagnético en un sistema de gradientes (Moseley et al., 1991). Las fibras de sustancia blanca forman una masa dentro del parénquima cerebral que resulta indiferenciada si no se emplean métodos dinámicos. Por métodos dinámicos se entiende que tomen como dato el movimiento de moléculas de agua dentro del parénquima. El primer método de reconstrucción de las fibras de sustancia blanca fueron las Imágenes por Tensores de Difusión (Basser et al., 1994), conocidas con la sigla anglosajona DTI (por Diffusion Tensor Imaging). Estas permiten conocer la microestructura de sus componentes y los estadísticos de cantidad de movimiento protónico, organización, integridad y maduración de la fibra, presencia de lesiones axonales y grado de compactación (Soares et al., 2013).

Las tractografías son reconstrucciones computacionales de una cantidad voluminosa de datos de difusión. Los datos de difusión están sujetos a numerosos artefactos físicos (Tournier et al., 2011); más que constituir un defecto, esto se relaciona con que fue la secuencia creada para

detectar accidentes cerebrovasculares y depósitos de sangre seca. El desarrollo de tecnologías derivadas, como la tractografía (Basser et al., 2000), fue tardía en comparación con otras secuencias de resonancia magnética y sus métodos derivados. Por lo tanto, la tractografía no es una secuencia en sí misma, sino el post-procesamiento computacional de las matrices que brinda la secuencia de datos de difusión. Principalmente, se constituye por el procesado de la actividad de un algoritmo estocástico que tiene un modelo de coherencia fibrilar que reconstruye los tractos mediante diferentes criterios de propagación (Mori, 1999).

Por lo antedicho, se explica que la tractografía ha sido un campo dominado por físicos e ingenieros biomédicos. Sin embargo, los estadísticos de conectividad que arroja dieron resultados que llamaron la atención de la neuropsicología. Se encontró que el fascículo uncinado (Hollocks et al., 2015) está asociado a la regulación de emociones, el fascículo cingulado al control inhibitorio (Bracht et al., 2015). Una herencia de la utilización por parte de disciplinas ajenas a la neurocognición de la tractografía es que se mantuvo desde el origen el tratamiento de los tractos como las unidades estructurales para el análisis estadístico. Un tracto es una forma diferenciable, tiene un origen, una terminación y microfibras que forman el perineuro, epineuro y endoneuro (Marino et al., 2019). Los estudios publicados con la técnica mencionada de DTI generalmente trabajan con valores de anisotropía fraccional (AF) y difusión media (DM) (Soares et al., 2013). Se promedia el tracto entero y se obtiene un valor, aunque se han realizado segmentaciones que

dividen, por ejemplo, el cuerpo caloso, en seis partes longitudinales (Moeller et al., 2005).

Recientemente, en diferentes publicaciones de neuropsicología tractográfica se insistió en la ‘cognitización de los tractos’ (Marino et al., 2017, 2019). Esto significa que forman parte de los procesos cognitivos y afectivos, por lo tanto, su microestructura también. Cuando se afirma que la DM se relaciona con la pérdida de mielina y la AF con la conducción eficaz de impulsos eléctricos (Damoiseaux & Greicius, 2009; Greicius et al., 2009), se asume que son procesos medidos por coeficientes diferenciados. Al examinar la fórmula de cálculo de la AF, se observa que es una expresión fraccionaria cuyo denominador contiene una ponderación de la difusión media. La observación de que en varios trabajos no se detectó el supuesto carácter patológico del mayor valor de DM (que correlaciona negativamente con la AF), y de la presencia de la DM en el cálculo de la AF, motivó una serie de indagaciones matemáticas con interesantes resultados: al explorar cada microfibrilla que compone un tracto calculando ambas medidas, se detectaron patrones grupales en la relación AF/DM. La exploración se hizo mediante gráficas cartesianas de la relación entre los valores de AF y DM, de cada uno de los puntos de una fibra por la cantidad de puntos que componen sus microfibrillas.

Esto motivó el desarrollo de una dialéctica de preguntas y desarrollos de software para responderlas, hasta observar en todos los tractos explorados un anillo concéntrico de elevada AF y alta y baja DM, mientras que había un anillo de baja AF con elevada DM y otro de niveles de correlación positiva entre AF y DM. Esto hizo sospechar que los tractos tienen una estructura radial, que no son objetos físicos uniformes, y se sometió a exploración la división por anillos concéntricos mediante un software creado con álgebra de matrices por Marino Dávalos y Arias (2020), de nombre JACTree. En todos los tractos se halló la misma diferencia entre un centro con una elevada AF y una disminución gradual hasta la parte externa. JACTree llegó a su séptima versión, fue aprobado por las Universidades de York y el University Medical Center de Utrecht (Países Bajos) y se integró al software de datos de difusión más popular del mundo, ExploreDTI (Leemans et al., 2009).

La exploración radial de los tractos puede darle a la neuropsicología cognitiva un impulso significativo, ya que la conectividad estructural desde que se crearon softwares confiables de tractografía no realizó aportes con evidencias suficientes para generar los conocimientos que sí proporcionó la resonancia magnética funcional. En este trabajo nos proponemos explorar mediante JACTree longitudinal y radialmente el fascículo fronto-occipital inferior (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008). El objetivo es conocer si este tracto, que fue analizado de manera clásica, como un entero, presenta diferencias significativas en su organización microestructural, medida por AF, cuando se lo divide en sentido radial en cuatro anillos concéntricos, y en sentido longitudinal en cinco segmentos. Además, es de interés conocer si hay interacción entre la estructura radial y la longitudinal. Este tracto fue vinculado, globalmente, a la lectura, regulación de emociones, procesos semánticos, y un proceso específico de solución de problemas para el que se utiliza el anglicismo ‘conceptual tracking’ (Kumaran et al., 2009).

En consideración que la estructura radial de las fibras de sustancia blanca no fue explorada con anterioridad, la relevancia del trabajo es la utilización del software, la exploración de posibles efectos e interacciones. La consecuencia ulterior que puede tener si se confirma lo presentado como hipótesis en el objetivo, es que lo publicado hasta la actualidad en conectividad estructural necesitará una revisión, porque se estarían utilizando promedios entre constitutivos que operan de forma particular, posiblemente integrada, de un modo desconocido. A la vez, también puede significar un nuevo impulso para el uso de la conectividad estructural en el campo de la neurocognición, y una precisión de las medidas que arroja y su significado. La expectativa respecto a los resultados clínico-radiológicos es que indiquen si existe un grado mayor de especificidad en las medidas tractográficas que potencie la precisión del estudio del vínculo de estas con la conducta.

2. MÉTODO

2.1 Participantes

La muestra de este estudio se compuso de 161 participantes sanos con edades entre 18 y 31 años ($M = 20.28$, $DE = 2.47$, 97 mujeres, 64 hombres), estudiantes de la Universidad de York, Yorkshire, Reino Unido.

2.2 Procedimiento

Los parámetros de adquisición de resonancia magnética (RM) de este estudio están descritos en detalle en Davey et al. (2016). Las imágenes por RM ponderadas por difusión fueron adquiridas usando una secuencia eco-planar espín-eco *single-shot* con los siguientes parámetros: tiempo de repetición = 15000 ms, tiempo de eco = 86 ms, tamaño del vóxel = $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$; betavalue (ponderación de difusión) = 1000 s/mm², 45 direcciones de difusión, 7 volúmenes B0 (sin ponderación de difusión), tamaño de matriz = 96 x 96, duración = 13 min.

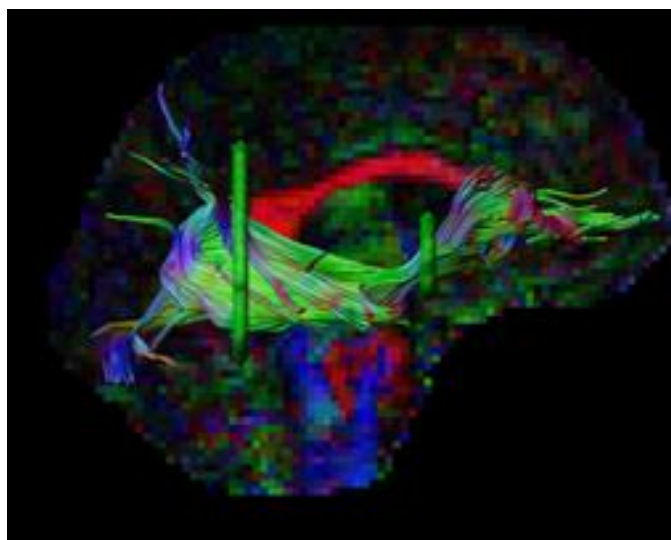
Las imágenes adquiridas fueron procesadas utilizando MATLAB R2014a, ExploreDTI 4.8.6 (Leemans et al., 2009) y JACTree 7.0. En primer lugar, se corrigió el artefacto de anillos de Gibbs en las imágenes B0 con el método de variación total (Perrone et al., 2015). Se realizó la corrección de movimiento y por artefactos de corrientes de Foucault sobre el espacio cerebral nativo de sujeto. Sobre la matriz reconstruida se generó una tractografía de cerebro entero, excluyendo fibras de longitud menor a 10 mm y mayores a 500 mm; se estableció un rango de AF entre .2 y 1, y se utilizó un método de interpolación ‘linear’.

Se utilizó un método de disección semiautomatizado, originalmente presentado en Lebel et al. (2008). Este método requiere definir regiones de interés en un espacio de referencia para obtener los tractos de interés. Luego el espacio de referencia es registrado al espacio nativo de los casos, y las regiones de interés son adaptadas para capturar los tractos en cada sujeto. En este estudio, el espacio de referencia elegido fue el de un individuo seleccionado aleatoriamente de la muestra (hombre de 18 años). La metodología para la disección *in-vivo* de tractografías mediante regiones de interés

ha sido descrita en detalle en Wakana et al. (2004). El fascículo fronto-occipital inferior derecho fue capturado con regiones de interés frontales y occipitales (Figura 1).

Figura 1.

Disección mediante regiones de interés del fascículo fronto-occipital inferior derecho. Las regiones AND son mostradas en color verde y las regiones NOT en color rojo. Los tractos son capturados si atraviesan las regiones AND y no las regiones NOT. Para la coloración de los cortes del espacio nativo y los tractos se utiliza la AF codificada por dirección.



Luego, se procedió a realizar las divisiones radial y longitudinal mediante JACtree 7.0. Para lograr estas divisiones, es necesario que cada tracto se componga de fibrillas con el mismo número de puntos que las constituyen. Es decir, que cada tracto sea representable mediante una matriz de fibrillas por puntos. Se halla entonces una primera dificultad debido a que la cantidad de puntos que compone una fibrilla depende de su longitud. Sin embargo, ya se han desarrollado algoritmos de remuestreo de tractos, que permiten esta conversión del tracto a formato matricial. En JACtree, se aplica el algoritmo de remuestreo presentado en Colby et al. (2012). Una vez realizado este proceso, es posible comparar fibrillas a cierta 'longitud recorrida' del tracto y de esa manera realizar divisiones longitudinales, lo cual constituyó la aplicación inicial de este algoritmo.

Así como los puntos a lo largo del tracto son ordenados por la longitud, si fuese posible definir un centroide a cada 'longitud' de la fibrilla, sería posible ordenar los puntos 'a través' del tracto, definiendo cortes radiales. Para solucionar este problema, el programa obtiene a partir de medidas de tendencia central una coordenada representativa para cada una de las tres dimensiones en que están los puntos de ese corte seccional. La intersección de esas tres coordenadas define el centroide, y desde aquí puede calcularse la distancia euclidiana a cada punto para medir la dimensión radial. Entonces, cada punto que compone el tracto se encuentra a una distancia del centroide a la altura correspondiente. A partir de estas medidas de distancia, es

posible dividir el tracto en conjuntos de fibrillas de acuerdo a qué tan 'céntricas' o 'periféricas' sean. De aquí en adelante, a estos conjuntos de fibrillas que se obtienen como divisiones del tracto le llamamos 'anillos radiales'. En el presente estudio, definimos cuatro anillos radiales y luego cinco segmentos longitudinales.

2.3 Análisis de datos

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS v.20 (IBM Corporation, 2011) e incluyó el cálculo de estadísticos descriptivos de AF por anillo radial y segmento longitudinal. Además, se realizó un ANOVA de medidas repetidas para evaluar los efectos radial y longitudinal, y su interacción. Por último, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre AF y MD por anillo radial.

3. RESULTADOS

El análisis considera la AF de los cuatro anillos radiales (ver Figura 2) y los cinco segmentos longitudinales del fascículo fronto-occipital inferior derecho.

En los anillos radiales, un patrón interno-a-externo de decremento fue observado para la AF (ver tabla 1 y 2).

Tabla 1.

Estadísticos descriptivos de AF por anillo radial del fascículo fronto-occipital inferior derecho.

Anillo radial	M	DE
1 (interno)	.443	.02
2	.436	.02
3	.431	.01
4 (externo)	.423	.01

Tabla 2.

Estadísticos descriptivos de AF por segmento longitudinal del fascículo fronto-occipital inferior derecho

Segmento longitudinal	M	DE
1 (frontal)	.397	.028
2	.461	.040
3	.459	.028
4	.455	.039
5 (occipital)	.406	.026

De acuerdo con los resultados del análisis radial y longitudinal, a continuación, realizamos un ANOVA de medidas repetidas para calcular estos efectos intra-sujetos y su interacción.

Se observaron efectos significativos longitudinal ($F = 196.727, p < .0001$) y radialmente ($F = 103.759, p < .0001$). La interacción entre los factores también fue significativa ($F = 10.015, p < .001$; figura 3).

Figura 2.

Ejemplo con un caso de la muestra de la división radial del fascículo fronto-occipital inferior derecho. A la derecha, se observa con mayor detalle la ubicación de los anillos radiales.

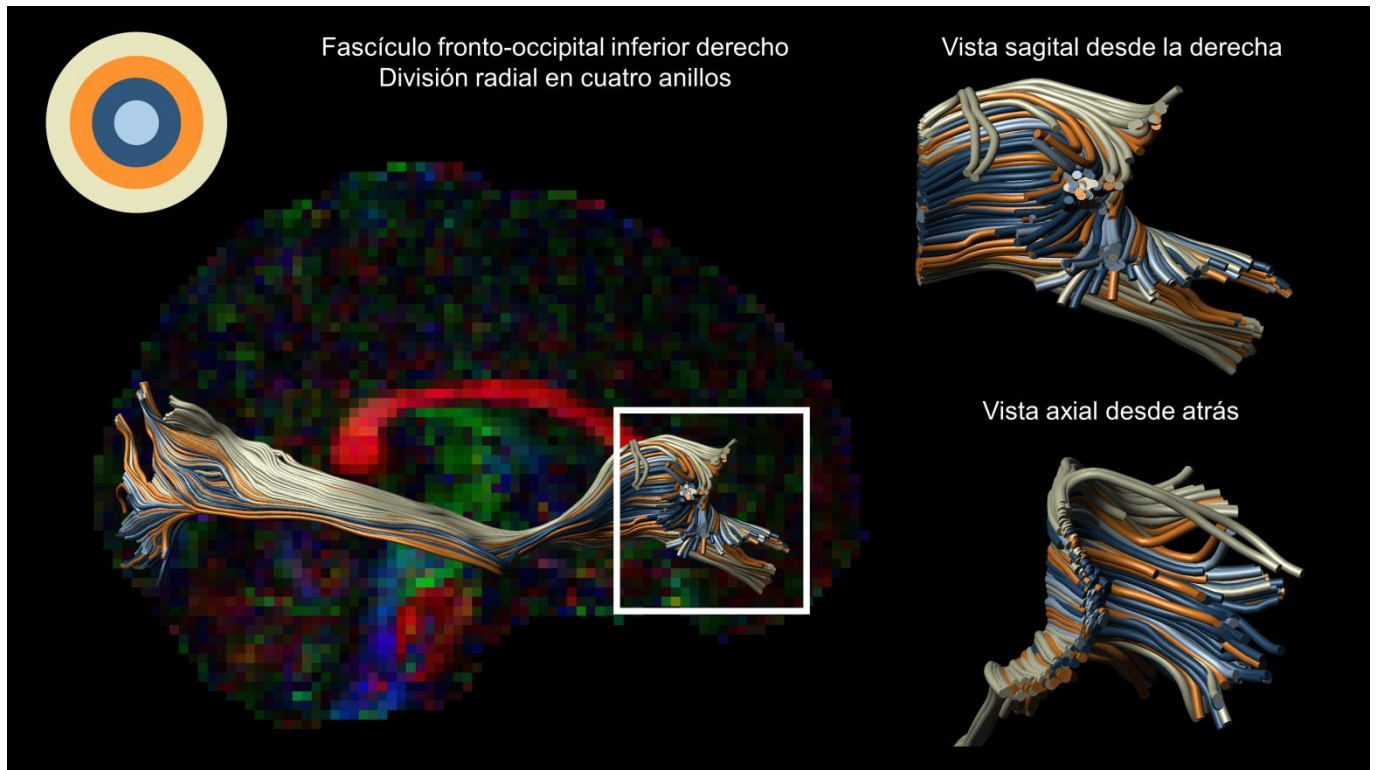
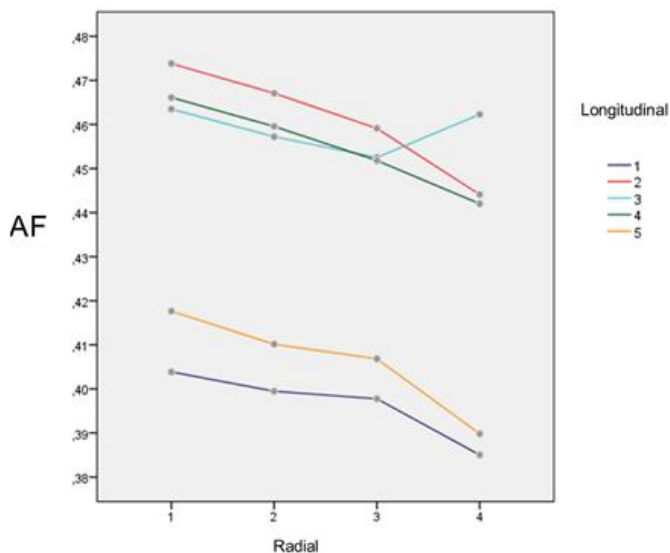


Figura 3.

Media de AF para cada división radial-longitudinal.



3.1 Análisis de interacción

La interacción entre los factores radial y longitudinal fue apreciada de dos maneras. Primeramente, en los segmentos longitudinales medios (2, 3, 4) se observó un patrón de

decrecimiento interno-externo. Sin embargo, en los segmentos longitudinales extremos (1,5) los anillos medio-central y medio-periférico no se observaron diferencias significativas. En estos casos, definir tres anillos podría ser más adecuado que cuatro. La segunda interacción comienza con la tendencia general de mayor AF en el anillo central y menor AF en el anillo externo. Los estadísticos descriptivos mostraron que, en el tercer segmento longitudinal, que se caracteriza por terminaciones cercanas al lóbulo frontal, el anillo externo alcanzó un pico en AF similar al central. Vale mencionar que esas fibras se encuentran dentro de la porción ventral del lóbulo temporal anterior derecho, un hub clave para la cognición semántica (Pobric et al., 2009; Visser et al., 2012).

3.2 La relación entre FA y MD por anillo

El estudio de esta relación fue lo que motivó la investigación de la estructura no-homogénea radial-concéntrica de los tractos. Se aprecia que en el anillo externo la relación no es significativa (figura 4) ($R = -.112, p = .156$).

Por otro lado, en el tercer anillo se observó una relación negativa significativa ($R = -.385, p > .001$; Figura 5).

En el segundo anillo concéntrico, continúa la relación negativa significativa ($R = -.245, p = .002$), aunque con menor explicación de la varianza (Figura 6).

En el primer anillo concéntrico, la correlación es similar al segundo anillo ($R = -.234, p = .003$; figura 7).

La relación global, promediando el tracto entero, es negativa ($R = -.188, p = .310$). Sin embargo, al considerar la variación dentro del tracto, es posible investigar la complejidad estructural de esta relación.

Figura 4.
Cuarto anillo concéntrico.

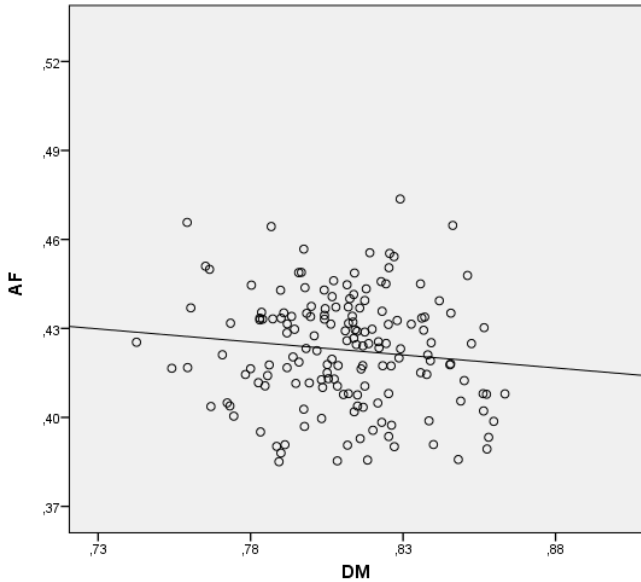


Figura 5.
Tercer anillo concéntrico.

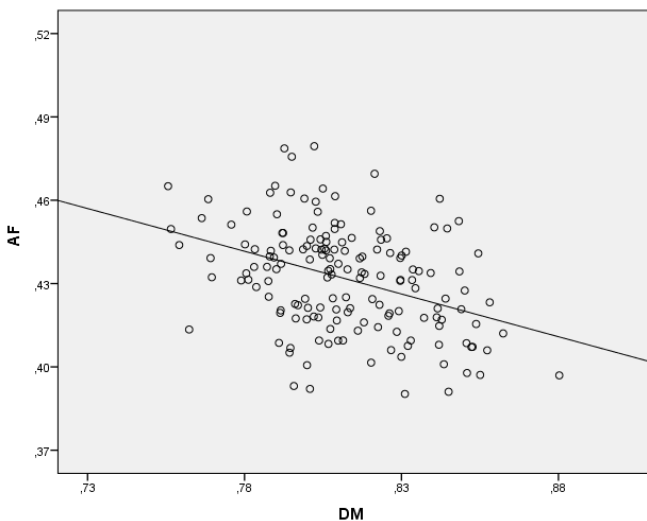


Figura 6.
Segundo anillo concéntrico.

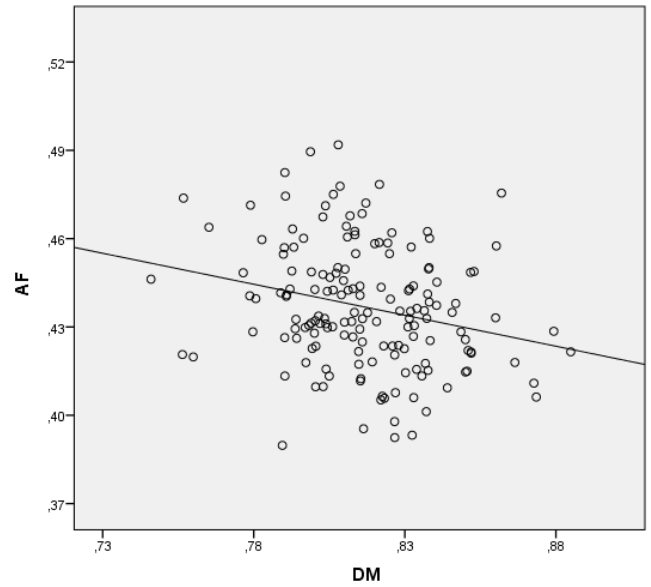
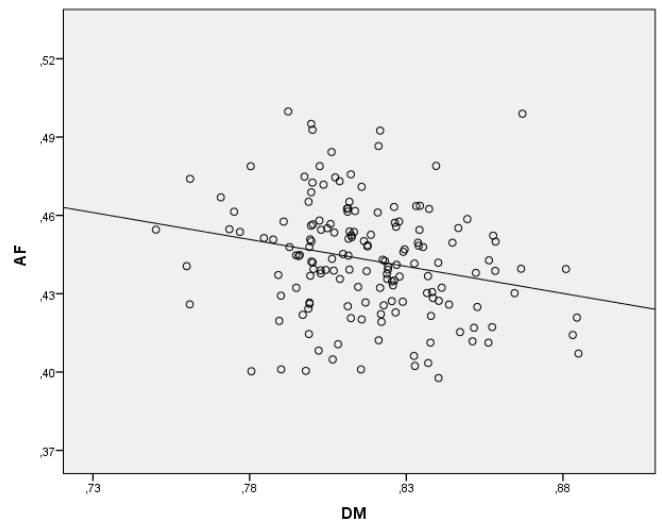


Figura 7.
Primer anillo concéntrico.



4. DISCUSIÓN

Este estudio es uno de los primeros que presenta un análisis tractográfico cognitivo basado en el carácter ortotrópico de las fibras de sustancia blanca (Wu et al., 2019). Ortotrópico significa que un material tiene heterogeneidades debido a las fuerzas ortogonales a las que está sometido. A la vez, su carácter poroso, tubular y sus características tisulares describen que los materiales ortotrópicos son flexibles y de acuerdo al stress al que son sometidos tienden a una función ondulatoria (Abolfathi et al., 2009). En este caso se analizó la estructura del fascículo fronto-occipital inferior derecho mediante la comparación de sus medidas representativas

uniaxiales (como calcular el promedio de AF del tracto entero) con un análisis ortotrópico longitudinal y radial.

La segmentación longitudinal ya ha sido ensayada en otros estudios (Makris et al., 2004), debido a que tanto los tractos largos inferiores y superiores tienen variaciones evidentes en su morfología. Sin embargo, esto no ha producido un crecimiento de la precisión en el conocimiento de la relación entre procesos cognitivos y afectivos y conectividad cerebral estructural. En este trabajo la segmentación longitudinal fue de cinco partes: las porciones terminales, occipital y prefrontal tuvieron claramente los niveles de AF más bajos, diferenciándose sustantivamente de la parte temporal posterior, temporal anterior y frontal inferior. Se observó que la parte temporal posterior tiene los niveles más elevados de AF, mientras que la parte temporal anterior tiene valores que no difieren significativamente de la parte frontal inferior, excepto en el anillo exterior, donde su nivel de AF se eleva relativamente a lo hallado en bebés (según los análisis realizados de los datos publicados por Reynolds et al., (2020); el artículo correspondiente se encuentra en redacción). Esta parte externa de la parte anterior temporal está vinculada con aspectos clave del desarrollo del nombramiento de objetos, seriación mediante el lenguaje y escoger la palabra exacta. Excepto en este segmento longitudinal, los restantes cuatro tienen una estructura lineal de AF concéntrica, un hallazgo novedoso a nuestro mejor conocimiento de la literatura. El patrón longitudinal de variación de la conectividad en los tractos de sustancia blanca ya había sido descrito por Yeatman et al. (2012), pero la dimensión radial no había sido explorada. Estos hallazgos son relevantes a la práctica clínica-radiológica, dado que la interpretación y diagnóstico en función de tractografías basadas en resonancia magnética gana especificidad a la vez que requerirá de la inclusión de la neuropsicología. El vínculo entre medidas cognitivo-conductuales y divisiones radiales-longitudinales de la sustancia blanca es propio de la neuropsicología tractográfica como nueva disciplina.

En este estudio, observamos que el punto central o mácula tiene el nivel mayor nivel de AF, mientras que en los tres segmentos de mayor conectividad los cuatro anillos radiales siguen una gradación descendente en AF. En cambio, en los segmentos terminales no se aprecia que los anillos 2 y 3 tengan valores diferentes, parecen formar una estructura única. En concreto, hay una relación lineal concéntrica de cuatro o tres anillos.

La heterogeneidad de este tracto indica que una medida uniaxial que intente representar el tracto por entero no tiene ninguna validez cognitiva. Calcular el promedio entero de conectividad cerebral de un tracto con este nivel de heterogeneidad no representa nada más que la mayor influencia de un segmento longitudinal y radial sobre otro. En la dimensión radial, la herramienta construida, JACTree, encontró al igual que en bebés y en las restantes pruebas piloto que la elasticidad de la sustancia blanca implica una organización lineal concéntrica. El anillo central tiene el mayor nivel de AF y su relación intrasujeto con la DM es negativa. Esto implica que los análisis de constricción progresiva del tracto (quitar de la matriz de representación las partes periféricas en un proceso estocástico) son útiles para relacionar la medida uniaxial con la proporción del radio del tracto que se corresponde con la AF y DM uniaxial.

El aspecto preocupante de estos hallazgos, paradójicamente, es que hasta aquí la literatura ha tratado los tractos como entidades uniaxiales que pueden ser promediadas y representadas por esa medida de tendencia central. Esto, en una estructura ortotrópica heterogénea sometida a diferentes niveles de stress carece de confiabilidad y validez. Las curvas de maduración presentadas (Lebel et al., 2012; Lebel & Beaulieu, 2011; Zhou et al., 2015) están basadas en promediaciones generales de tractos no solo en sentido uniaxial, sino sin distinción por hemisferio, sin segmentación longitudinal. A la vez, la curva de ajuste tiene un valor extremadamente bajo, que cualquier modelo que se hubiera propuesto tendría el mismo ajuste. Se suma a que el desequilibrio entre la edad temprana y la edad es de tal magnitud (por 87 casos de un rango de edad temprana hay 5 de edades mayores) genera el artefacto ‘mesetario’: el efecto de masa aglutinada tiene tal dispersión en comparación con la que pueden tener tan pocos casos a partir de los 55 años, que reportar que ingresa en una meseta de conectividad se debe pensar primero en que toda vez que exista tal desequilibrio de casos sucederá que donde no hay variación hay un atractor hacia la línea de ajuste que representado de manera longitudinal, es una meseta. También la curva de crecimiento es ‘a elección’, la hipótesis más fiable ante los datos publicados es que hay una idea a priori sobre la curva de maduración y luego los datos se acomodan a la idea a priori. Esto no implica alterar datos, sino elegir curva de ajuste representativa. Con la misma base de datos, el valor publicado de R (coeficiente de correlación de Pearson) es alcanzado por cualquier otra de las curvas a disposición en un paquete estadístico.

Una de las limitaciones de este estudio es que no realizamos un análisis para relacionar datos de conectividad específicos luego del análisis radial con medidas cognitivo-conductuales. Si estos hallazgos, que ya han sido ensayados en sustancia blanca, pero en ámbitos que no logran dialogar con la tractografía cognitiva, implica una revisión de lo publicado, es inevitable que así sea. De todas maneras, tal como lo afirman Catani et al. (2008, 2012) los hallazgos publicados no van más allá de relacionar un tracto con un vocabulario general, como lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, atención. Para tener especificidad, hay que tener consideración por el material que está bajo análisis, cuyo carácter heterogéneo y ortotrópico, sometido al tiempo, el stress y las funciones que lleva a cabo, indican que la estrategia longitudinal, radial, con muestras estructuradas de conducta, es la que corresponde. En este caso, el fascículo escogido tiene una denominación particular (fronto-occipital inferior) que lo separa de otros fascículos pese a tener una heterogeneidad empíricamente avalada. En parte, se debe a que existe una ‘buena forma’ gestáltica por la cual los tractos tienen una morfología que los hace análogos a cables. Escoger lo que se parece a un conductor como unidad de análisis tiene sentido común, pero las evidencias indican que su ‘buena forma’ no está relacionada con la homogeneidad, y que hay forzamientos para que sean estructuras anatómicamente destacadas. Su localización anatómica es sencilla, en especial con los métodos de tractografía determinística (Fischer et al., 2012), lo cual es relevante. Los indicadores de señal/ruido tienen que provenir de la

cognitivización de los tractos, para lo cual JACtree es una herramienta crucial.

Referencias

- Abolfathi, N., Naik, A., Sotudeh Chafi, M., Karami, G., & Ziejewski, M. (2009). A micromechanical procedure for modelling the anisotropic mechanical properties of brain white matter. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, *12*(3), 249–262. <https://doi.org/10.1080/10255840903097871>.
- Basser, P., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, *66*(1), 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Basser, P., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., & Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, *44*(4), 625–632. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200010\)44:4<625::aid-mrml17>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::aid-mrml17>3.0.co;2-o)
- Bracht, T., Linden, D., & Keedwell, P. (2015). A review of white matter microstructure alterations of pathways of the reward circuit in depression. *Journal of Affective Disorders*, *187*, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.041>
- Catani, M., Dell'Acqua, F., Vergani, F., Malik, F., Hodge, H., Roy, P., Valabregue, R., & Thiebaut de Schotten, M. (2012). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, *48*(2), 273–291. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.12.001>
- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, *44*(8), 1105–1132. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>
- Colby, J. B., Soderberg, L., Lebel, C., Dinov, I. D., Thompson, P. M., & Sowell, E. R. (2012). Along-tract statistics allow for enhanced tractography analysis. *NeuroImage*, *59*(4), 3227–3242. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.004>
- Damoiseaux, J. S., & Greicius, M. D. (2009). Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Structure and Function*, *213*(6), 525–533. <https://doi.org/10.1007/s00429-009-0208-6>
- Davey, J., Thompson, H. E., Hallam, G., Karapanagiotidis, T., Murphy, C., De Caso, I., Krieger-Redwood, K., Bernhardt, B. C., Smallwood, J., & Jefferies, E. (2016). Exploring the role of the posterior middle temporal gyrus in semantic cognition: Integration of anterior temporal lobe with goal-oriented cognition. *NeuroImage*, *137*, 165–177. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.051>
- Fischer, F. U., Scheurich, A., Wegrzyn, M., Schermuly, I., Bokde, A. L. W., Klöppel, S., Pouwels, P. J. W., Teipel, S., Yakushev, I., & Fellgiebel, A. (2012). Automated tractography of the cingulate bundle in Alzheimer's disease: A multicenter DTI study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *36*(1), 84–91. <https://doi.org/10.1002/jmri.23621>
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex*, *19*(1), 72–78. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn059>
- Hollocks, M. J., Lawrence, A. J., Brookes, R. L., Barrick, T. R., Morris, R. G., Husain, M., & Markus, H. S. (2015). Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain*, *138*(12), 3803–3815. <https://doi.org/10.1093/brain/awv304>
- Kumaran, D., Summerfield, J. J., Hassabis, D., & Maguire, E. A. (2009). Tracking the emergence of conceptual knowledge during human decision making. *Neuron*, *63*(6), 889–901. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.030>
- Lebel, C., & Beaulieu, C. (2011). Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *Journal of Neuroscience*, *31*(30), 10937–10947. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011>
- Lebel, C., Gee, M., Camicioli, R., Wieler, M., Martin, W., & Beaulieu, C. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage*, *60*(1), 340–352. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.094>
- Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L., & Beaulieu, C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *NeuroImage*, *40*(3), 1044–1055. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.053>
- Leemans, A., Jeurissen, B., Sijbers, J., & Jones, D. K. (2009). ExploreDTI: A Graphical Toolbox for Processing, Analyzing, and Visualizing Diffusion MR Data. *17th Annual Meeting of Intl Soc Mag Reson Med*, 3537. <https://archive.ismrm.org/2009/3537.html>
- Makris, N., Kennedy, D. N., McInerney, S., Sorensen, A. G., Wang, R., Caviness Jr, V. S., & Pandya, D. N. (2004). Segmentation of Subcomponents within the Superior Longitudinal Fascicle in Humans: A Quantitative, In Vivo, DT-MRI Study. *Cerebral Cortex*, *15*(6), 854–869. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh186>
- Marino, J., Jaldo, R. E., Arias, J. C., & Palma, M. (2017). *Neurociencia de las capacidades y los procesos cognitivos*. Editorial Brujas. ISBN: 9789874078148
- Marino, J., Leemans, A., Ledesma Torres, L., Jaldo, R., & Arias, J. C. (2019). *Microestructura de la Cognición. Resonancia magnética aplicada a las neurociencias*. ISBN: 9789804300325
- Moeller, F. G., Hasan, K. M., Steinberg, J. L., Kramer, L. A., Dougherty, D. M., Santos, R. M., Valdes, I., Swann, A. C., Barratt, E. S., & Narayana, P. A. (2005). Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: Diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*, *30*(3), 610–617. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300617>
- Mori, S. (1999). 3D Reconstruction of Axonal Fibers from Diffusion Tensor Imaging Using Fiber Assignment by Continuous Tracking (FACT). *ISMRM*, 320. <https://archive.ismrm.org/1999/0320.html>
- Moseley, M. E., Wendland, M. F., & Kucharczyk, J. (1991). Magnetic resonance imaging of diffusion and perfusion. *Topics in Magnetic Resonance Imaging: TMRI*, *3*(3), 50–67. PMID: 2054198
- Perrone, D., Aelterman, J., Pizurica, A., Jeurissen, B., Philips, W., & Leemans, A. (2015). The effect of Gibbs ringing artifacts on measures derived from diffusion MRI. *NeuroImage*, *120*, 441–455. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.068>
- Pobric, G., Lambon Ralph, M., & Jefferies, E. (2009). The role of the anterior temporal lobes in the comprehension of concrete and abstract words: rTMS evidence. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *45*(9), 1104–1110. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.006>
- Reynolds, J. E., Long, X., Paniukov, D., Bagshawe, M., & Lebel, C. (2020). Calgary Preschool magnetic resonance imaging (MRI) dataset. *Data in Brief*, *29*, 105224. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105224>
- Schmahmann, J. D., Smith, E. E., Eichler, F. S., & Filley, C. M. (2008). Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical

- neurology, and neurobehavioral correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1142, 266–309. <https://doi.org/10.1196/annals.1444.017>
- Soares, J., Marques, P., Alves, V., & Sousa, N. (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 31. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00031>
- Tournier, J., Mori, S., & Leemans, A. (2011). Diffusion tensor imaging and beyond. *Magnetic Resonance in Medicine*, 65(6), 1532–1556. <https://doi.org/10.1002/mrm.22924>
- Visser, M., Jefferies, E., Embleton, K. V., & Lambon Ralph, M. (2012). Both the middle temporal gyrus and the ventral anterior temporal area are crucial for multimodal semantic processing: distortion-corrected fMRI evidence for a double gradient of information convergence in the temporal lobes. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(8), 1766–1778. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00244
- Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L. M., van Zijl, P. C. M., & Mori, S. (2004). Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*, 230(1), 77–87. <https://doi.org/10.1148/radiol.2301021640>
- Wu, X., Georgiadis, J. G., & Pelegri, A. A. (2019). Brain White Matter Model of Orthotropic Viscoelastic Properties in Frequency Domain. *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition*, 59407, V003T04A024. <https://doi.org/10.1115/IMECE2019-12182>
- Yeatman, J. D., Dougherty, R. F., Myall, N. J., Wandell, B. A., & Feldman, H. M. (2012). Tract profiles of white matter properties: automating fiber-tract quantification. *PloS one*, 7(11), e49790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049790>
- Zhou, D., Lebel, C., Treit, S., Evans, A., & Beaulieu, C. (2015). Accelerated longitudinal cortical thinning in adolescence. *NeuroImage*, 104(November), 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.005>