



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO FIN DE MASTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA PARA LA DETERMINACIÓN AUTOMÁTICA DE ALTERACIONES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES EN EL CEREBRO MEDIANTE EL PROCESAMIENTO DE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

AUTOR: EDUARDO JESÚS CAMACHO RAMOS

TUTOR: FRANCISCO JAVIER SAIZ RODRÍGUEZ

COTUTOR: ÁNGEL ALBERICH BAYARRI

Curso Académico: 2017-18

RESUMEN

El objetivo que persigue este documento es diseñar, desarrollar y validar una metodología automática para determinar las propiedades estructurales y la conectividad funcional en el cerebro capaz de incluirse en el flujo de trabajo del ámbito hospitalario. Para ello, se propone un método basado en el estudio de la morfometría cerebral y de la conectividad funcional a partir del análisis de imágenes de resonancia magnética (RM)

Para el estudio estructural se ha empleado el método de morfometría basada en vóxel (VBM), en el que se analiza la imagen anatómica del sujeto respecto a una plantilla para analizar la presencia de alteraciones morfológicas locales. En este método, primero se realiza un pre-procesado que trate de eliminar las posibles heterogeneidades presentes en la señal de RM, seguido de procesos de estandarización y tipificación para lograr situar la imagen en este espacio común, y de procesos de segmentación y suavizado. Para el análisis estadístico, se emplea el Modelo Lineal General (MLG) para construir mapas estadísticos que permitan realizar un contraste de hipótesis entre las imágenes del estudio.

La segunda parte de la metodología está basada en la correlación entre las señales BOLD de uno o más vóxeles separados anatómicamente. De forma análoga al método anterior, es necesario realizar un pre-procesado previo de las imágenes anatómicas y funcionales antes de comenzar el análisis estadístico: realineamiento, corrección, normalización y suavizado. El análisis estadístico también se basa en el MLG para realizar un contraste de hipótesis entre los mapas de correlación obtenidos.

La similitud entre los resultados de los análisis realizados con esta metodología y los hallados en la bibliografía muestran la validez de esta metodología.

Palabras clave: conectividad funcional, VBM, resonancia magnética funcional, estado de reposo.

RESUM

L'objectiu que persegueix aquest document és dissenyar, desenvolupar i validar una metodologia automàtica per determinar les propietats estructurals i la connectivitat funcional al cervell capaç de incloure en el flux de treball de l'àmbit hospitalari. Per a això, es proposa un mètode basat en l'estudi de la morfometria cerebral i de la connectivitat funcional a partir de l'anàlisi d'imatges de ressonància magnètica (RM)

Per a l'estudi estructural s'ha emprat el mètode de morfometria basada en vòxel (VBM), en el qual s'analitza la imatge anatòmica del subjecte respecte a una plantilla per analitzar la presència d'alteracions morfològiques locals. En aquest mètode, primer es realitza un pre-processat que tracti d'eliminar les possibles heterogeneïtats presents en el senyal de RM, seguit de processos d'estandardització i tipificació per aconseguir situar la imatge en aquest espai comú, i de processos de segmentació i suavitzat. Per a l'anàlisi estadística, s'empra el Model Lineal General (MLG) per construir mapes estadístics que permetin realitzar un contrast et hipòtesi entre les imatges de l'estudi.

La segona part de la metodologia està basada en la correlació entre els senyals BOLD d'un o més voxels separats anatòmicament. De forma anàloga al mètode anterior, cal fer un pre-processat previ de les imatges anatòmiques i funcionals abans de començar l'anàlisi estadística: realineament, correngistro, normalització i suavitzat. L'anàlisi estadística també es basa en el MLG per realitzar un contrast d'hipòtesis entre els mapes de correlació obtinguts.

La similitud entre els resultats de les anàlisis realitzades amb aquesta metodologia i els trobats a la bibliografia mostren la validesa d'aquesta metodologia.

Paraules clau: connectivitat funcional, VBM, ressonància magnètica funcional, estat de repòs.

ABSTRACT

The objective of this document is to design, develop and validate an automatic methodology to determine the structural properties and functional connectivity in the brain capable of being included in the workflow of the hospital environment. To this end, a method based on the study of brain morphometry and functional connectivity from the analysis of magnetic resonance imaging (MRI) is proposed.

For the structural study, the voxel-based morphometry (VBM) method has been used, in which the anatomical image of the subject is analysed with respect to a template to analyse the presence of local morphological alterations. In this method, first a pre-processing is carried out that tries to eliminate the possible heterogeneities present in the MR signal, followed by standardization and typification processes to place the image in this common space, and segmentation and smoothing processes. For statistical analysis, the General Linear Model (GLM) is used to construct statistical maps that allow a hypothesis contrast to be made between the images in the study.

The second part of the methodology is based on the correlation between the BOLD signals of one or more anatomically separated voxels. Analogous to the previous method, it is necessary to pre-process the anatomical and functional images before starting the statistical analysis: realignment, coregister, normalization and smoothing. Statistical analysis is also based on GLM to make a hypothesis contrast between the obtained correlation maps.

The similarity between the results of the analyses carried out with this methodology and those found out in the bibliography shows the validity of this methodology.

Keywords: functional connectivity, VBM, functional magnetic resonance, resting state.

Documentos contenidos el trabajo

- Memoria
- Presupuesto

Índice de la memoria

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. NEUROIMAGEN.....	1
1.1.1. LA RESONANCIA MAGNÉTICA.....	1
1.1.2. LA RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL.....	3
1.2. ESTUDIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES.....	4
1.3. ESTADO DEL ARTE.....	5
1.3.1. TÉCNICAS DE ESTUDIOS ESTRUCTURALES.....	6
1.3.2. TÉCNICAS DE ANÁLISIS FUNCIONAL.....	9
CAPÍTULO 2. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS.....	11
1.1. MOTIVACIÓN.....	11
1.2. OBJETIVOS.....	12
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA.....	13
3.1. PLAN DE TRABAJO.....	13
3.2. ANÁLISIS ESTRUCTURAL.....	15
3.2.1. CORRECCIÓN DE LA INHOMOGENEIDAD.....	15
3.2.2. NORMALIZACIÓN.....	16
3.2.3. SEGMENTACIÓN.....	19
3.2.4. SUAVIZADO.....	22
3.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
3.2.6. INFORME DE RESULTADOS.....	25
3.3. ANÁLISIS FUNCIONAL.....	26
3.3.1. PRE-PROCESO.....	26
3.3.2. CORREGISTRO.....	27
3.3.3. NORMALIZACIÓN, SKULL-STRIPPING Y SUAVIZADO.....	28
3.3.4. APLICACIÓN DE ATLAS.....	28

3.3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
CAPÍTULO 4. RESULTADOS	31
4.1. ANÁLISIS ESTRUCTURAL	31
4.1.1. ESQUIZOFRENIA	31
4.1.2. PARKINSON	36
4.1.3. INFLUENCIA DE LOS LÍMITES	40
4.2. ANÁLISIS FUNCIONAL	42
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES	46
CAPÍTULO 6. LÍNEAS FUTURAS	48
REFERENCIAS	50

Índice del presupuesto

1. INTRODUCCIÓN	56
2. CUADRO DE MANO DE OBRA	57
3. CUADRO DE EQUIPO Y SOFTWARE	57
4. CUADRO DE DESARROLLO Y PRODUCCIÓN DE LA METODOLOGÍA	57
5. COSTE FINAL	58

Índice de ilustraciones

Figura 1. Arquitectura de una máquina de RM.....	2
Figura 2. Ejemplo de imágenes de RM.....	3
Figura 3. RMf con señal BOLD resaltada.....	4
Figura 4. Ejemplos de campos de deformación. Ashburner y Friston (2000).....	6
Figura 5. Ejemplos de mapas obtenidos con ICA.....	9
Figura 6. Ejemplos de mapas de correlación de la semilla escogida. Puig J., et al. (2018, in press).	10
Figura 7. Pipeline automático para el procesado de las imágenes cerebrales de RM	14
Figura 8. Pipeline automática para el estudio funcional de la imagen de RM.	15
Figura 9. Efecto del campo de heterogeneidades en una imagen de RM.....	16
Figura 10. Operaciones básicas de la transformación afín.....	17
Figura 11. Transformación no lineal.....	18
Figura 12. Proceso de normalización de una imagen.....	18
Figura 13. Skull-Stripping: proceso para extraer aquellos elementos de la imagen que no sean SG o SB. 20	
Figura 14. Mapas de probabilidad a priori para cada tipo de tejido.....	20
Figura 15. Proceso de segmentación de una imagen para obtener de manera independiente la SG, SB y LCR.....	21
Figura 16. Modulación de la SG.....	22
Figura 17. Proceso de suavizado de una imagen.....	23
Figura 18. Pre-proceso de las imágenes funcionales.....	27
Figura 19. Corregistro de una imagen funcional a una anatómica.....	27
Figura 20. Procesos de normalización, skull-stripping y suavizado para el análisis estadístico.....	28
Figura 21. Atlas empleados. A la izquierda, Harvard-Oxford. A la derecha: HCP-ICA	28
Figura 22. Cerebro segmentado. A la izquierda: regiones de SG. A la derecha: redes funcionales.....	29
Figura 23. Ejemplos de matrices de correlación de 3 sujetos diferentes. Puig J., et al. (2018, in press) ...	29
Figura 24. Ejemplo de un mapa de alteraciones funcionales en el paciente.....	30
Figura 25. Imagen cerebral perteneciente a un sujeto con esquizofrenia.....	31
Figura 26. Imágenes obtenidas como resultado de aplicar la pipeline automática desarrollada en este trabajo.....	32
Figura 27. Regiones donde el paciente con esquizofrenia tiene menos SG que los sujetos de control....	32
Figura 28. Regiones donde el paciente con esquizofrenia tiene más volumen de SG que los sujetos de control.....	33
Figura 29. Combinación de regiones de aumento y disminución de volumen.....	34
Figura 30. Representación en 3D del cerebro del paciente de esquizofrenia.....	35
Figura 31. Imagen cerebral perteneciente a un sujeto con Parkinson.....	36
Figura 32. Imagen anatómica de RM (T1) y funcional de un paciente con ictus (RMf).....	42
Figura 33. Imagen anatómica con segmentación de la lesión.....	42
Figura 34. Imágenes resultantes de aplicar todo el procesado.....	43
Figura 35. Mapa de conectividad del paciente.....	43
Figura 36. Redes de conectividad funcional alteradas en el paciente.....	44

Índice de tablas

Tabla 1. Zonas de pérdida de volumen en el paciente con esquizofrenia.....	33
Tabla 2. Zonas donde el poaciente con esquizofrenia presenta incremento de volumen.....	34
Tabla 3. Zonas de pérdida de volumen en paciente con Parkinson.	37
Tabla 4. Zonas donde el paciente con Parkinson presenta un incremento de volumen.....	38
Tabla 5. Pares de regiones que presentan una alteración en su conectividad funcional.....	45
Tabla 6. Tabla con los costes del trabajador.....	57
Tabla 7. Tabla con el coste de equipo y software.....	57
Tabla 8. Tabla con los costes del diseño y producción.	58
Tabla 9. Coste final de la metodología.....	58

MEMORIA

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. NEUROIMAGEN

La neuroimagen se trata de una técnica de diagnóstico y evaluación clínica ampliamente utilizada en la actualidad. Ha crecido en los últimos años hasta convertirse en una herramienta esencial para valorar el estado clínico del cerebro, así como para conocer y comprender su funcionamiento. Esto la ha convertido también en la herramienta de mayor uso en las ciencias cognitivas, lo que le confiere un alto estatus académico y social.

Mediante el empleo de técnicas de análisis de imagen y ciencia de datos es posible obtener información cuantitativa que facilite una valoración más objetiva del estado del cerebro. Las técnicas de neuroimagen ofrecen un enorme potencial para identificar biomarcadores que permitan la detección de enfermedades en etapas tempranas, momento en el cuál las terapias resultan más efectivas.

Actualmente, las principales técnicas son la imagen por resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (CT), el electroencefalograma (EEG), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la imagen por resonancia magnética funcional (RMf). La RM es ampliamente utilizada para el análisis estructural del cerebro, gracias a su gran resolución espacial y a que es no invasiva para el paciente. Por el contrario, para un análisis funcional no existe ninguna técnica que cumpla por sí sola con todos los criterios que se le demandan (buena resolución espacial, temporal y ser no invasiva). Entre las técnicas de análisis funcional disponibles, la RMf es la más novedosa y avanzada. Esta técnica permite localizar la actividad cerebral y las variaciones asociadas a los cambios que se producen en el estado del cerebro. Estos análisis funcionales se realizan tanto para estudios experimentales como para evaluar el estado en el desarrollo de una enfermedad.

1.1.1. LA RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética (RM) es una técnica que permite estudiar y explorar la anatomía de órganos y tejidos *in vivo*. Es una técnica que aporta una excelente resolución de contraste para diferenciar y caracterizar tejidos blandos. Es además una técnica segura para el paciente debido a que se basa en radiaciones no ionizantes, incluidas en el rango de la radiofrecuencia.

Debido a esta sensibilidad, es una técnica altamente empleada para evaluar el cerebro. La RM permite estudiar tumores cerebrales, accidentes cerebrovasculares (ictus) y determinadas enfermedades crónicas del sistema nervioso central (SNC) como la esclerosis múltiple. Además, permite descartar alteraciones cerebrales en pacientes con demencia o detectar pequeñas anomalías en ojos y oído interno.

El procedimiento para la adquisición de la imagen por RM (Weishaupt D., Köchli V.D., Marincek B., 2006) comprende varias fases y requiere la actuación conjunta y sincronizada de todos los elementos que forman el sistema. De forma general, podemos dividir la máquina de adquisición de RM en tres partes:

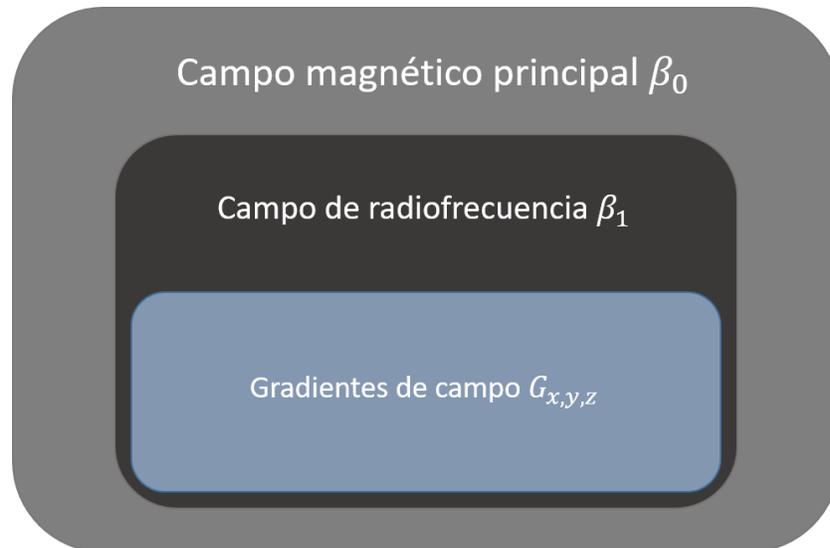


Figura 1. Arquitectura de una máquina de RM.

El campo magnético principal se encuentra en funcionamiento constantemente durante la adquisición de la imagen. Este campo β_0 , de gran intensidad (varios teslas), provoca que los protones de hidrógeno presentes en el tejido se dispongan en una determinada posición respecto a él.

Una vez los protones se encuentran alineados, se aplica un campo magnético de radiofrecuencia β_1 que provocará su excitación. Al excitarse, los protones de hidrógeno absorben energía y precesan en fase con la onda de radiofrecuencia (RF). Este campo de RF debe estar a una frecuencia concreta (frecuencia de Larmor o resonancia) que depende del elemento con el que se trabaje (hidrógeno normalmente) y del valor que tenga β_0 .

Una vez cesa el campo de RF, los protones comienzan el proceso de relajación, en el cual se vuelve al estado inicial. La velocidad a la que ocurre este proceso depende del tejido que se esté trabajando, y es la clave para obtener diferentes contrastes en la imagen.

Durante la relajación, los protones liberan energía que es recogida por unas antenas o bobinas receptoras. A través de las señales recogidas por estas antenas se reconstruye la imagen final de RM.

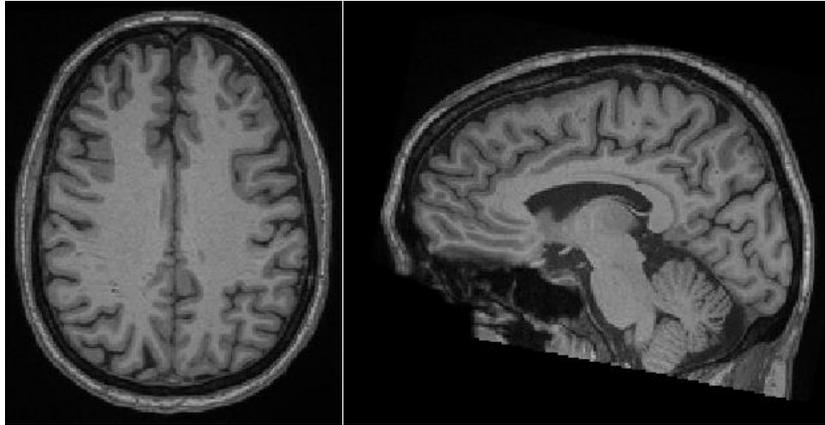


Figura 2. Ejemplo de imágenes de RM.

1.1.2. LA RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

La resonancia magnética funcional (RMf) es una técnica no invasiva para la medición de la activación neuronal (Ogawa *et al.*, 1992) surgida en la década de 1990. Entre sus principales ventajas se encuentran la capacidad de determinar la actividad funcional sin necesidad de radiación a través de la medición de las variaciones en la señal BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). A esto se le une que proporciona imágenes de gran resolución espacial y temporal, lo que la ha convertido en un método ampliamente aceptado.

La técnica se encuentra basada en la detección de cambios locales en la oxigenación y el flujo sanguíneo producidos en el cerebro como consecuencia de la actividad neuronal que se esté llevando a cabo en el momento de la adquisición. Se parte de la base de que al realizar una determinada actividad, aumenta la demanda de oxígeno en la región cerebral encargada de la misma, produciéndose un aumento del flujo sanguíneo local para satisfacer esta nueva necesidad energética.

El contraste en la imagen se obtiene gracias a las propiedades magnéticas de la oxi-hemoglobina (oxy-Hb) y la deoxi-hemoglobina (deoxy-Hb) (Owaga *et al.*, 1990, Owaga *et al.*, 1993). La deoxy-Hb es una sustancia paramagnética, por lo que logra generar cambios en la homogeneidad del campo magnético circundante que pueden ser detectados y medidos por RM. Por el contrario, la oxy-Hb, al ser una sustancia diamagnética, no interfiere con el campo magnético externo (Pauling L., Coryell C., 1936). La alteración en la concentración de ambas es quien provoca los diferentes contrastes en la imagen.

Esta alteración viene dada por la actividad neuronal local. Al aumentar el consumo de oxígeno en una determinada región se produce una disminución de la oxy-Hb y un aumento de la deoxy-Hb. Estos cambios locales perduran durante unos pocos segundos, tras los cuales la deoxy-Hb se mezcla con el flujo sanguíneo y abandona la zona. Esta disminución de la deoxy-Hb se refleja como una disminución de la señal local de RM, creando el contraste en la imagen y generando la señal BOLD (Rojas R., 2010).

Esta capacidad de medir la actividad funcional del cerebro a partir de la señal BOLD ha convertido a la RMf en una de las herramientas más poderosas de la neurociencia actual. Numerosas asociaciones de activación o desactivación de áreas cerebrales han podido ser identificadas gracias a este método (Greicius M., 2008, Proal E. *et al.*, 2011).

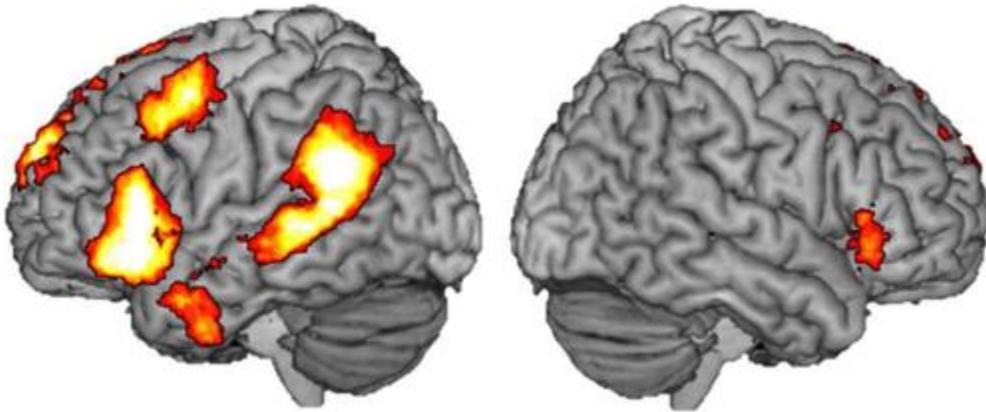


Figura 3. RMf con señal BOLD resaltada.

1.2. ESTUDIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES

Los estudios estructurales en el cerebro buscan detectar o localizar anomalías en la anatomía del mismo. Para ello, la técnica más empleada tradicionalmente ha sido la CT, sobre todo si el estudio se realizaba con el objetivo de localizar fracturas, hemorragias, contusiones o traumas de diverso tipo. Con la llegada de la MRI, se puede ofrecer una mayor visualización de las distintas estructuras del cerebro. Esto permite ampliar el estudio estructural para llegar a incluir también aquellas alteraciones que no están relacionadas directamente con un trauma físico, sino con algún tipo de patología (como puede ser la esquizofrenia, el Alzheimer o el Parkinson).

En este trabajo, se emplea la morfometría basada en vóxel (VBM) para ayudar a estudiar estas anomalías anatómicas. La VBM realiza un estudio de las variaciones de volumen de sustancia gris en el cerebro mediante el análisis de la intensidad de la imagen para poder identificar posibles alteraciones estructurales locales.

La conectividad funcional viene definida como la dependencia temporal y estadística entre regiones del cerebro que se encuentran espacialmente separadas (Friston K.J. *et al*, 1993). Por tanto, indica la correlación funcional que existe entre las distintas áreas que conforman el cerebro.

Los estudios funcionales se basan principalmente en detectar cambios en la actividad neuronal a través del metabolismo (i.e. flujo sanguíneo, volumen, oxígeno o glucosa) o la neuroquímica (captación de neurotransmisores o unión de receptores) (Apkarian A.V. *et al.*, 2005). Las técnicas más empleadas parten de la premisa de que un aumento de la actividad cerebral lleva a un aumento del gasto metabólico y del flujo sanguíneo en la zona.

En este proyecto se analiza y estudia la conectividad entre las diferentes áreas cerebrales. Para ello, se realiza un análisis estadístico para buscar correlaciones en las señales BOLD obtenidas a través de RMf.

1.3. ESTADO DEL ARTE

Anatómicamente, no existen dos cerebros iguales, incluso sin patología. Las distintas estructuras cerebrales entre varios sujetos pueden presentar variaciones tanto en forma, tamaño, posición como orientación. Estas variaciones biológicas han complicado durante años el objetivo de comparar las alteraciones estructurales patológicas que puedan caracterizar una enfermedad o estar presentes en un determinado sujeto.

Sin embargo, actualmente y gracias a los avances tecnológicos, se dispone de una serie de técnicas que pueden ayudar a determinar las anomalías estructurales en el cerebro.

Los métodos morfométricos tratan de identificar las diferencias neuroanatómicas existentes entre varios sujetos, ya sea a partir de características de imágenes espacialmente normalizadas, o de campos de deformación que codifiquen información sobre formas en la imagen. En lugar de centrarse en estructuras particulares, un aspecto importante de estos métodos es que todo el cerebro puede ser examinado de forma conjunta.

Existen numerosos trabajos y artículos que han tratado el estudio de la morfometría cerebral previamente. Muchos de ellos han estado enfocados a pacientes de esquizofrenia, autismo, Parkinson o Alzheimer entre otros. En relación a la esquizofrenia, podemos encontrar estudios centrados en la dimensión de los lóbulos temporales (Crow, 1990; Jacobsen *et al.*, 1996), el volumen del hipocampo (Suddath *et al.*, 1992; Blackwood *et al.*, 1991), las posibles alteraciones en pacientes con alucinaciones auditivas (García-Martí *et al.*, 2008) o las alteraciones globales en sustancia gris (Honea, Crow, Passingham y Mackay, 2005; Fornito *et al.*, 2009). En pacientes con autismo, se han encontrado anomalías estructurales en el cerebelo (Ciesielski y Knight, 1994) y en el cerebro anterior (Gaffney *et al.*, 1989). Para la enfermedad del Alzheimer, se han encontrado alteraciones mayormente en los lóbulos frontal y temporal medio (Busatto *et al.*, 2008). En el Parkinson, se han encontrado anomalías estructurales en el tálamo, el hipocampo y las regiones cinguladas anteriores (Summerfield *et al.*, 2005).

También existen estudios relacionados con nuevos desórdenes que han surgido en los últimos años y son característicos de la sociedad moderna, como el problema de la obesidad (Pannacciulli *et al.*, 2006) o la adicción a internet (Zhou *et al.*, 2011).

En cuanto a los estudios de la conectividad funcional, han ganado gran importancia desde la llegada de la RMf en la década de 1990. Con la introducción de esta nueva herramienta, se abrió una ventana para implementar nuevas técnicas de detección de la conectividad (Margulies D.S. *et al.*, 2010). Algunas de las más empleadas son el análisis de *vóxel-semilla* (Andrews-Hanna *et al.*, 2007; Cordes *et al.*, 2000) y el análisis de componentes independientes (*ICA*). De forma general, estas técnicas pueden dividirse en dos grupos: modelo dependiente de hipótesis o independiente de modelo.

También aparecen dos grandes grupos de estudios diferenciados: aquellos que buscan patrones de activación espacial mediante la realización de tareas concretas y aquellos que buscan obtener el mapa de correlación temporal del cerebro completo. Para este segundo caso, el conocido como *resting-state* es ampliamente utilizado.

El *resting-state* o estado de reposo se refiere a RMf tomadas sobre un sujeto en estado de reposo, de forma que no esté realizando ninguna tarea específica. Se ha demostrado que durante el reposo del

paciente, las áreas y circuitos cerebrales activados son prácticamente idénticos a cuando está realizando una tarea concreta (Biswal *et al.*, 1995; Lowe M.J., 2010). Este se ha convertido en el tipo de estudio más realizado sobre conectividad funcional.

Numerosos estudios en *resting-state* han demostrado que en estado de reposo la red motora primaria de ambos hemisferios están fuertemente relacionada entre sí, al igual que las regiones de otras redes funcionales como la visual, la auditiva y las redes cognitivas de mayor orden (Biswal *et al.*, 1997; Cordes *et al.*, 2002; De Luca *et al.*, 2005; Damoiseaux *et al.*, 2006; Fox y Raichle, 2007). Esto demuestra que durante el reposo el cerebro no está en silencio, sino realizando una gran e intensa actividad espontánea entre múltiples regiones cerebrales (Buckner *et al.*, 2008; Greicius, 2008).

También existe una gran número de estudios que exploran el uso de técnicas de RMf en estado de reposo para examinar los posibles efectos de desconectividad funcional que pudiera haber presente en los trastornos cerebrales neurológicos y psiquiátricos, como la enfermedad de Alzheimer (Greicius *et al.*, 2004; Rombouts *et al.*, 2005), la depresión (Greicius *et al.*, 2007), la demencia (Rombouts *et al.*, 2009) y la esquizofrenia (Liu *et al.*, 2008; Whitfield-Gabrieli *et al.*, 2009; Bluhm *et al.*, 2007; Garrity *et al.*, 2007). También se han aplicado estas técnicas en enfermedades no neurodegenerativas, como el ictus o infarto cerebral (Siegel, J., Shulman, G., & Corbetta, M., 2017; Zhang, J., 2017).

1.3.1. TÉCNICAS DE ESTUDIOS ESTRUCTURALES

1.3.1.1. MORFOMETRÍA BASADA EN DEFORMACIONES

En la morfometría basada en deformaciones (*Deformation Based Morphometry, DBM*) (Ashburner *et al.*, 1998), la imagen cerebral se registra a una plantilla de referencia con el objetivo de tener ambos cerebros en un espacio anatómico estándar. Durante este proceso, se generan mapas paramétricos tridimensionales de deformación no lineal que contienen los diferentes parámetros de ajuste entre la imagen y la plantilla.

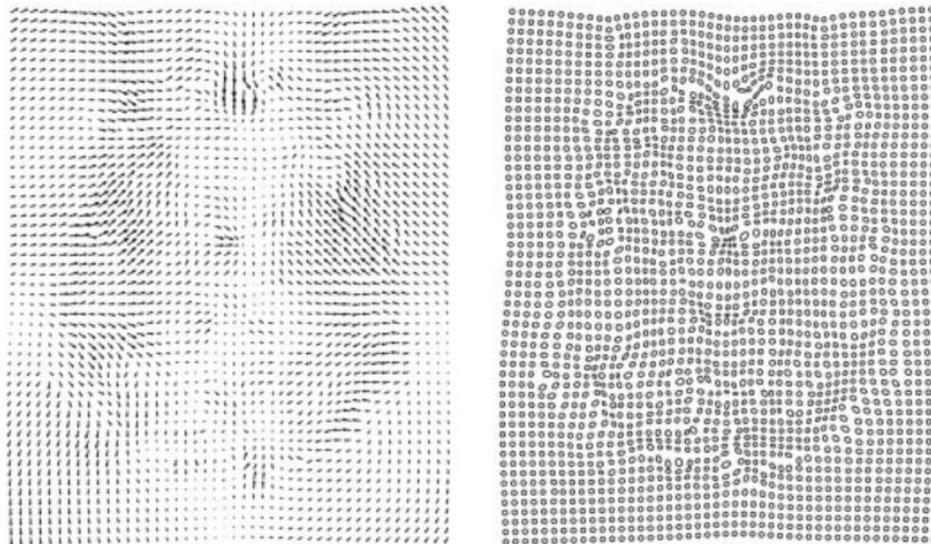


Figura 4. Ejemplos de campos de deformación. Ashburner y Friston (2000).

Estos mapas se obtienen mediante la aplicación de un algoritmo de mallado que calcula los vectores de desplazamiento primero a baja resolución, para posteriormente emplear estos resultados como valores iniciales en la siguiente iteración (cada vez con una mayor resolución o detalle). Este proceso se repite hasta alcanzar la resolución deseada.

Los mapas de deformación obtenidos como resultado de este algoritmo de mallado contienen los vectores de desplazamiento necesarios para describir el desplazamiento tridimensional que ha sufrido cada vóxel de la imagen para adaptarse a la plantilla.

Mediante el análisis estadístico multivariante de estos parámetros pueden establecerse diferencias locales entre las posiciones de las estructuras cerebrales de la imagen y la plantilla. Una de las principales ventajas de este enfoque es que tiene la capacidad de analizar el cerebro sin necesidad de diferenciarlo en sus distintas partes (sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo).

1.3.1.2. MORFOMETRÍA BASADA EN TENSORES

De manera similar al método anterior, la morfometría basada en tensores (*Tensor Based Morphometry, TBM*) (Ashburner y Friston, 2000), utiliza valores extraídos de los campos de deformación (lineales y no lineales) obtenidos tras ajustar la imagen original a una plantilla.

Esta técnica busca identificar cambios estructurales locales a través de los determinantes de la matriz Jacobiana (J) obtenida a partir de estos campos de deformación. La matriz Jacobiana (un tensor de segundo orden relacionado con las derivadas espaciales de la transformación) contiene información sobre el estiramiento, el escalado, el cizallamiento y las rotaciones involucradas en la transformación que sufre la imagen para poder adaptarse a la plantilla. Viene definida en cada punto por:

$$J = \begin{bmatrix} \partial y_1 / \partial x_1 & \partial y_1 / \partial x_2 & \partial y_1 / \partial x_3 \\ \partial y_2 / \partial x_1 & \partial y_2 / \partial x_2 & \partial y_2 / \partial x_3 \\ \partial y_3 / \partial x_1 & \partial y_3 / \partial x_2 & \partial y_3 / \partial x_3 \end{bmatrix}$$

Estas matrices, al contener información directa sobre la forma, deberían poder constituir un indicador más fiable de los cambios locales que el campo de deformaciones absoluto. Esto es así debido a que las deformaciones absolutas representan las posiciones de las estructuras cerebrales en lugar de la forma local de cada una de ellas, por lo que sería necesario realizar operaciones sobre el campo de deformaciones absoluto para cuantificarlo con respecto a una posición arbitraria de referencia.

Además, el empleo de estas matrices permite realizar análisis estadísticos univariantes, suponiendo una gran ventaja de este método.

Para realizar estos análisis estadísticos entre sujetos, es necesario centrarse en las propiedades intrínsecas de la forma (como escala y estiramiento) y aislar aquellas propiedades espaciales de localización (como la orientación). Para ello, la matriz J puede ser descompuesta en submatrices que permitan diferenciar y aislar estas propiedades siguiendo el teorema de descomposición polar.

1.3.1.3. MORFOMETRÍA BASADA EN VÓXEL

La morfometría basada en vóxel (*Voxel Based Morphometry, VBM*) (Ashburner y Friston, 2000), es una técnica de análisis en neuroimagen que permite la investigación de diferencias locales en la anatomía del cerebro a través de una aproximación estadística paramétrica univariante.

Para la realización de esta técnica, también es necesario normalizar la imagen cerebral respecto a una plantilla de referencia para situarla en un espacio anatómico estándar. Previo a ello, se realiza un pre-procesado que trate de eliminar las posibles heterogeneidades presentes en la señal de RM, así como extraer de la imagen aquellas estructuras de tejido cerebral que puedan influir negativamente en los siguientes procesos (cráneo, vasos, cuero cabelludo, ojos, grasa y músculos).

Una vez se dispone de la imagen normalizada, los siguientes pasos son la segmentación del cerebro en sus tejidos de interés (sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo) y el suavizado de los elementos resultantes.

Para el análisis estadístico, se emplea el Modelo Lineal General (MLG) (Friston *et al*, 1995) para construir mapas estadísticos paramétricos (SMPs) que permitan realizar el análisis estructural de las imágenes.

El MLG investiga la relación entre una variable de respuesta (endógena) y una serie de variables explicativas (exógenas). Esta se trata de una relación de causalidad, de forma que las variables exógenas pueden influir en la endógena, pero no a la inversa.

Gracias a este modelo, es posible establecer inferencias estadísticas seleccionando aspectos concretos sobre los grupos de estudio. Se encuentra definido por una ecuación que modela las variables o señales de respuesta a través de una combinación lineal de las variables explicativas de entrada. Su expresión genérica viene dada por:

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

Donde Y representa la variable de respuesta, X modela la matriz de diseño, β se refiere a los parámetros a estimar y ε define el error gaussiano.

La matriz de diseño incluye todas aquellas variables de entrada (y determinadas covariables de interés, tales como edad, sexo o volúmenes tisulares) que puedan influir en la salida.

Los parámetros incluidos en β tratan de afectar a las variables de la matriz de diseño de forma que se pueda ajustar lo mejor posible a la realidad. Mediante estos parámetros, es posible realizar contrastes de hipótesis que nos permitan evaluar relaciones específicas entre las distintas variables.

La principal ventaja de la VBM es que permite evaluar los cambios anatómicos a lo largo de todo el cerebro con una gran especificidad regional (vóxel a vóxel). Además, presenta invarianza de resultados ante usuarios distintos y no depende de una hipótesis particular (Pletson J., 2007). Debido a que en este trabajo se está buscando evaluar el cerebro completo de un paciente y detectar aquellas áreas cerebrales que presentan alteraciones significativas de volumen respecto a un grupo de control, consideramos este

método como el más apropiado para realizar nuestros análisis. Por ello, será desarrollado con mayor profundidad en los siguientes apartados.

1.3.2. TÉCNICAS DE ANÁLISIS FUNCIONAL

1.3.2.1. ANÁLISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES

Se trata de un análisis independiente de modelo, lo que significa que no parte de una hipótesis previa. Esto permite examinar los patrones de conectividad a lo largo de todas las regiones cerebrales sin centrarse en una semilla o *ROI* predefinida.

El análisis de componentes principales (ICA) es especialmente útil en aquellos casos en los que se desconocen cuáles son las regiones implicadas en una tarea determinada o la conectividad funcional de la región (Beckmann C. *et al.*, 2005).

El método consiste en descomponer las series temporales de todos los vóxeles de la imagen de RMf en sus componentes independientes. Mediante esto, es posible identificar todas aquellas componentes que realmente definen la red funcional. Otra ventaja de esta técnica es que permite también detectar señales fisiológicas o artefactos relacionados con los movimientos del sujeto.

Para realizar la descomposición, considera todos los vóxeles de la imagen y los separa en diferentes sistemas o componentes correlacionados entre sí pero independientes entre ellos (Kiviniemi V. *et al.*, 2003). Estas componentes principales son expresadas como una combinación lineal de las variables originales. Por ello, se lo considera un algoritmo de reducción.

ICA ha sido una herramienta muy útil para mostrar la estructura cerebral a gran escala. Sin embargo, tiene como gran desventaja la complejidad de los mapas que genera con respecto a otras técnicas.

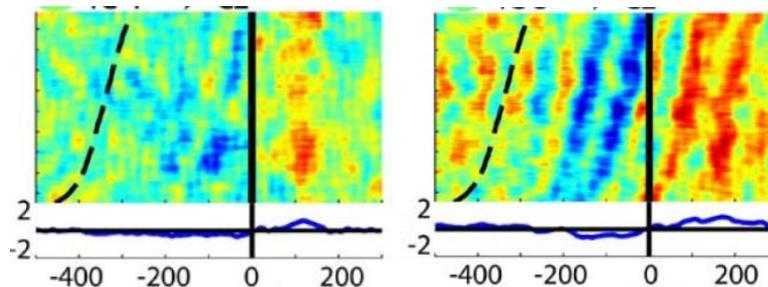


Figura 5. Ejemplos de mapas obtenidos con ICA. Recuperado de <https://motorbehaviour.wordpress.com/2011/08/20/analysing-eeg-data-with-independent-component-analysis-ica/>

1.3.2.2. VÓXEL - SEMILLA

Se trata de un modelo dependiente de hipótesis. En este análisis, se toma una región de interés o semilla y se analiza cómo se conecta funcionalmente con otra región de interés o con todos los vóxeles del resto del cerebro. Para este análisis, se realiza la correlación entre las series temporales de la señal BOLD perteneciente a la semilla escogida y las series temporales de todas las demás áreas cerebrales.

De este modo, el resultado del análisis es un mapa de conectividad funcional que señala todas aquellas áreas que tienen una alta correlación con la región de interés o *ROI* seleccionada.

Esta correlación entre las señales BOLD consideradas vendrá dada por la siguiente expresión:

$$Corr_{x,y}(\mu) = \frac{Cov_{x,y}(\mu)}{\sqrt{Var(x) Var(y)}}$$

Donde $Var(x)$ y $Var(y)$ son las varianzas de las series temporales de la semilla y el vóxel con el que está correlacionando en ese momento, mientras que $v(\mu)$ es la covarianza cruzada entre ambas series temporales en el instante μ .

Si se representa en un mapa las correlaciones obtenidas entre la semilla escogida y el resto de vóxeles se obtienen gráficas del siguiente tipo:

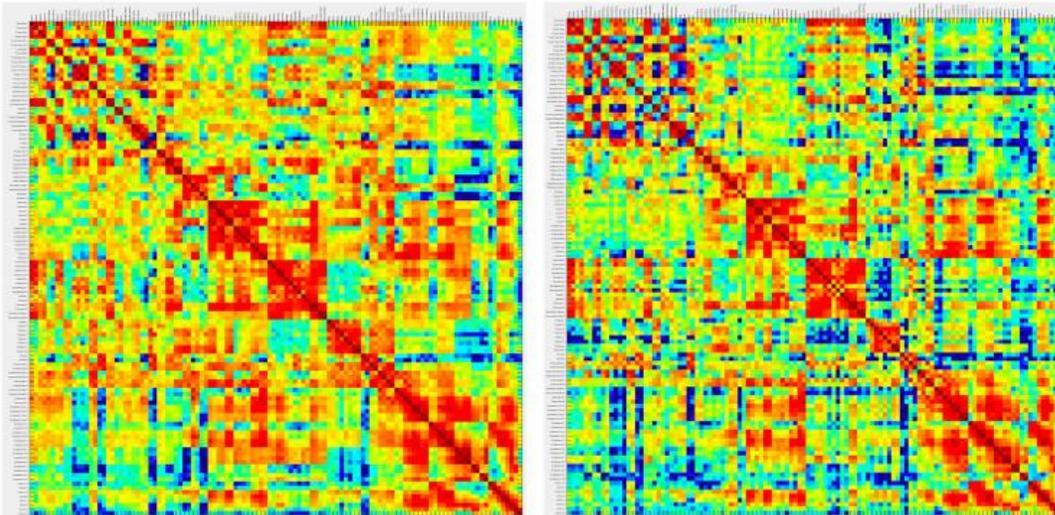


Figura 6. Ejemplos de mapas de correlación de la semilla escogida. Puig J., et al. (2018, in press).

Esta es la técnica empleada en el algoritmo de detección de la conectividad funcional desarrollado en este trabajo.

CAPÍTULO 2. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

1.1. MOTIVACIÓN

En la actualidad, existen numerosas patologías que pueden pasar desapercibidas en el día a día hasta que es demasiado tarde para actuar contra ellas. Algunas de ellas, como la esquizofrenia, el Alzheimer o el Parkinson, pueden causar un efecto devastador en la vida del paciente. Para estas y otras muchas enfermedades, una detección precoz puede suponer un gran cambio en la persona que las padece. En otras, como en un ictus o infarto cerebral, esta metodología puede aportar un mejor seguimiento y personalización del tratamiento.

Se ha comprobado que la gran mayoría de las enfermedades en el cerebro dejan una huella en forma de alteración estructural o funcional. Por ejemplo, las enfermedades neurodegenerativas suelen estar ligadas a anomalías volumétricas en muchas de las estructuras que lo constituyen.

La neuroimagen puede tener un papel protagonista en la detección de estas alteraciones. Si tomamos una imagen del cerebro del paciente y la comparamos con respecto a un grupo de sujetos de control (sujetos adultos sanos), podemos ser capaces de hallar cuales son las diferencias y las particularidades que nos presenta tanto a nivel estructural como funcional.

Actualmente, no existen estudios de este tipo en los hospitales. Los únicos estudios sobre alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro se realizan en el ámbito de la investigación. Además, estos análisis se realizan con comparativas de grupo de pacientes contra grupo de controles.

Por tanto, la novedad que introduciría la metodología propuesta en este trabajo es doble. Por un lado, trata de incluir dos nuevos tipos de análisis en el flujo de trabajo hospitalario, mientras que por otro supone una innovación en la forma de plantear y realizar el estudio, ya que aquí se comparará un único paciente contra un grupo de sujetos sanos.

En este sentido, la principal motivación de este proyecto es realizar una metodología completamente automática que permita la correcta detección tanto de alteraciones estructurales como funcionales en pacientes y pueda ser introducida en el ámbito hospitalario.

1.2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es:

Desarrollar una metodología completamente automática capaz de detectar alteraciones tanto estructurales como funcionales en un único sujeto. En este sentido, el usuario únicamente tendría que introducir la información e imágenes del paciente como entrada al algoritmo propuesto.

Como objetivos secundarios de este trabajo se tienen:

1. Demostrar su validez comprobando que los resultados obtenidos están alineados con los indicados por la bibliografía. Se compararán los resultados obtenidos con lo indicado en estudios ya existentes realizados sobre grupos poblacionales para probar la validez del método.
2. Determinar y evaluar el valor aportado por esta metodología en la práctica clínica.

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

3.1. PLAN DE TRABAJO

El objetivo de esta primera parte del trabajo es desarrollar una metodología automática que permita la detección automática de anomalías estructurales en un cerebro cualquiera. Para este propósito, se ha implementado un algoritmo que ejecuta de manera totalmente automática cada uno de los puntos descritos que este apartado: corrección de heterogeneidad, normalización, segmentación y suavizado, además del análisis estadístico paramétrico univariante.

Los resultados obtenidos de esta *pipeline* son también mostrados de manera automática una vez terminado todo el proceso. De este modo, la única interacción requerida para el usuario de este método es seleccionar la imagen en formato NIFTI que quiere que sea analizada.

Para el desarrollo y prueba de la metodología se ha empleado un *dataset* obtenido a través de NITRC. Se trata de una contribución de COBRE¹ compuesta por 72 pacientes con esquizofrenia y 75 sujetos sanos de entre edades comprendidas entre 18 y 65 años). Las imágenes anatómicas empleadas para el estudio de la morfometría fueron adquiridas con secuencia *multi-echo MPRAGE* (MEMPR), que se trata de una secuencia eco de gradiente T1 3D.

Para la validación de los resultados, se emplean imágenes de RM de pacientes procedentes del *dataset* mencionado anteriormente y de pacientes de Parkinson procedentes de otro *dataset* de NITRC². Este segundo conjunto de datos está conformado por 27 pacientes de Parkinson y 16 sujetos sanos.

Toda la metodología está realizada mediante el software *MATLAB 2017b* y con una *toolbox* del mismo conocida como SPM12 (*Statistical Parametric Mapping*).

Para la morfometría basada en vóxel, se ha desarrollado la metodología expuesta en la siguiente figura:

¹ Center of biomedical research excellenc.

enlace a dataset: http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/retro/cobre.html

² Enlace a dataset: http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/retro/parkinsons.html

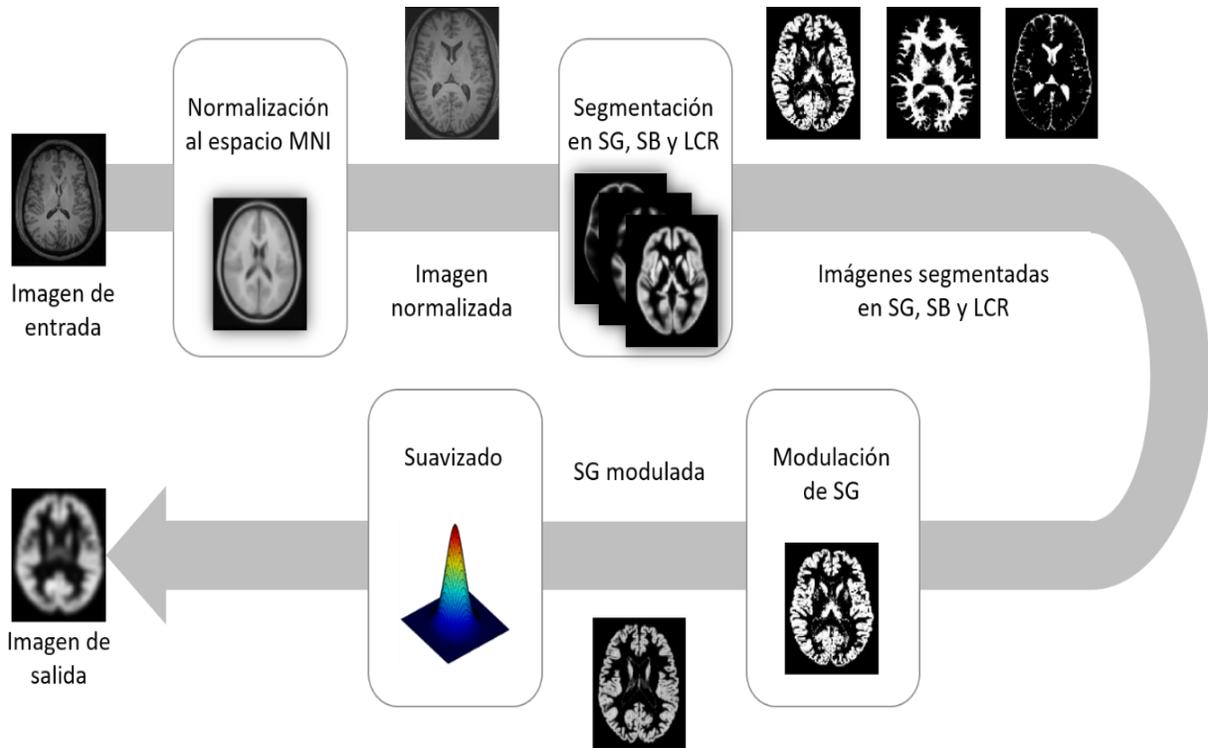


Figura 7. Pipeline automático para el procesado de las imágenes cerebrales de RM

Para este trabajo, únicamente se ha buscado la detección de alteraciones estructurales en sustancia gris (SG). Esto es debido a que para detectar adecuadamente anomalías en la sustancia blanca (SB) es necesario emplear técnicas más específicas como la imagen por tensión de difusión (*Diffusion Tensor Imaging, DTI*) (Le Bihan *et al.*, 2001). Aunque únicamente vayan a considerarse las anomalías en la SG, es necesario obtener también la SB y el LCR para poder calcular el volumen total intracraneal (*Total Intracranial Volume, TIV*) debido a que será una de las covariables consideradas en el análisis estadístico.

Para el estudio de la conectividad funcional, se ha seguido el siguiente diagrama:

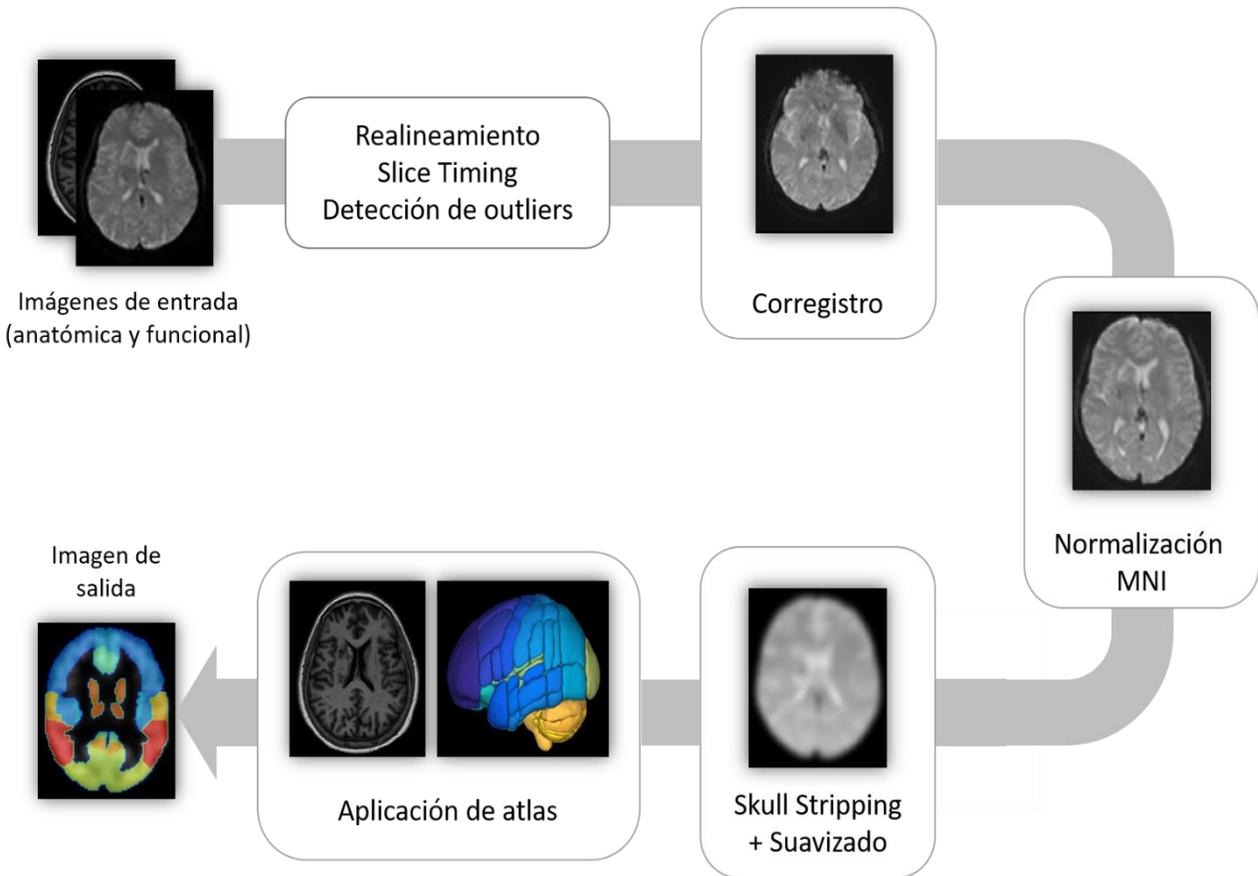


Figura 8. Pipeline automática para el estudio funcional de la imagen de RM.

Como grupo de control para los análisis estadísticos, se han empleado los sujetos sanos del *dataset* mencionado anteriormente, mientras que los cerebros a analizar han sido una combinación de sujetos sanos con pacientes de diversas enfermedades.

Para preparar el grupo de controles para el análisis, las 75 imágenes anatómicas correspondientes han sido procesadas de la misma manera que serán procesados los sujetos de estudio (i.e. siguiendo las metodologías indicadas en las figuras 7 y 8, según el estudio en cuestión).

La aplicación de estos procesos a todas las imágenes involucradas en el estudio logra reducir al mínimo la variabilidad anatómica entre ellas, permitiendo descontar estos factores del análisis estadístico y obtener como resultado valores de diferenciación atribuibles únicamente a las diferencias estructurales que pudieran existir entre los grupos de estudio (1 paciente vs 75 controles).

3.2. ANÁLISIS ESTRUCTURAL

3.2.1. CORRECCIÓN DE LA INHOMOGENEIDAD

El primer paso de la metodología propuesta es realizar un pre-procesado inicial de las imágenes con el objetivo eliminar aquellas fuentes de ruido o artefactos que pueda haber presentes en ellas. En este paso,

se busca dejar la imagen lo más limpia posible mediante la eliminación o supresión de aquellos elementos presentes en la misma que puedan afectar negativamente a los procesos posteriores.

Una de las principales variables a tener en cuenta es la probable falta de homogeneidad de la señal de RM, que puede llegar a producirse por factores propios de la adquisición, tales como las heterogeneidades presentes en el campo magnético estático, la sensibilidad de las bobinas de transmisión y recepción, el efecto dieléctrico, etc. Estas inhomogeneidades son señales de baja frecuencia que producen diferencias en la intensidad de los vóxeles de la imagen y pueden llegar a causar alteraciones de los procesos posteriores. Para nuestra metodología es un factor especialmente crítico debido a que todos los procesados posteriores emplean los niveles de gris de la imagen, por lo que el resultado final podría verse alterado sensiblemente.

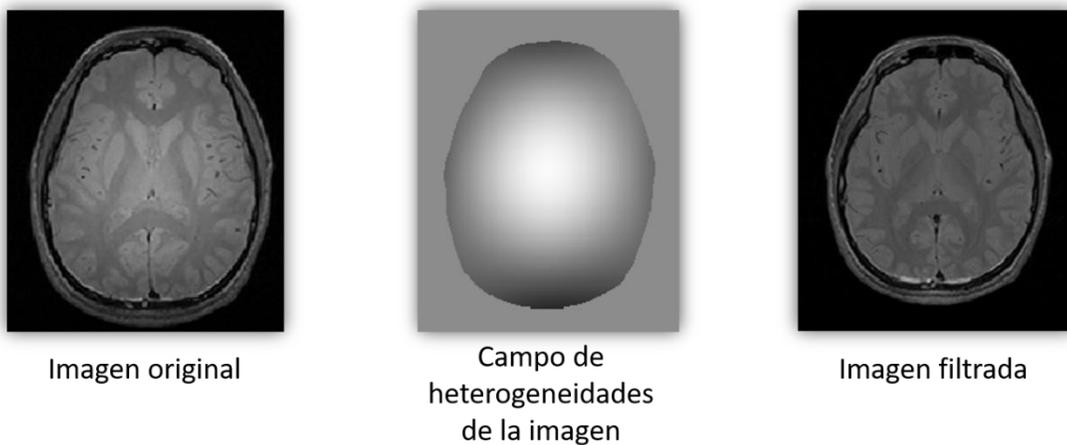


Figura 9. Efecto del campo de heterogeneidades en una imagen de RM.

Existen diversas técnicas para manejar esta falta de homogeneidad de las imágenes de RM, como los métodos basados en el ajuste por histograma (Vovk *et al.*, 2007), el filtrado homomórfico (P.A. Narayana y Borthakur, 1995; Johnson *et al.*, 1996), los métodos basados en la adaptación de superficies (Velthuisen *et al.*, 1998) o métodos basados en reducir la entropía de los datos (Likar *et al.*, 2001). Para nuestra metodología, se ha empleado la opción incluida en SPM, que modela el campo de heterogeneidad mediante una combinación de funciones base de bajas frecuencias (Ashburner y Friston, 2005).

3.2.2. NORMALIZACIÓN

El proceso de normalización trata de situar las imágenes de todos los sujetos en un mismo espacio estereotáctico. Para ello, se realizan procesos de ajuste de posición, orientación y tamaño de las estructuras presentes en cada cerebro individual respecto de la fisionomía de un cerebro que actuará como referencia o plantilla.

Dicha plantilla (o atlas) es una imagen que representa una anatomía estándar de un cerebro promedio. En la realización de este trabajo se han empleado plantillas MNI³. Concretamente, la plantilla ICBM152 (Atlas of the human brain, 2015). Esta plantilla se generó en el proyecto ICBM (International Consortium for Brain Mapping), del año 2001, en el que tres institutos (MNI, UCLA⁴ y UTHSCSA⁵) recolectaron una media de 152 imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 procedentes de una muestra de población adulta sana.

Este proceso de normalización combina tanto transformaciones lineales como no lineales:

3.2.2.1. TRANSFORMACIONES LINEALES

Estas transformaciones permiten cambiar la posición de un determinado punto del espacio. Debido a ello, al aplicarlas sobre todos los vóxeles de una imagen se obtiene como resultado una imagen de forma distinta a la original. Ya que las operaciones que se aplican a estos puntos son lineales, las proporciones de los datos de la imagen original y la resultante permanecen idénticas. Sin embargo, los ángulos y longitudes si pueden resultar alterados.

La transformación afín es una operación que combina cuatro operadores básicos: traslación (T), rotación (R), escalado (S) y estiramiento (D). Generalmente se emplean 12 grados de libertad, que se corresponden con estas 4 operaciones aplicadas en cada uno de los 3 ejes del espacio.

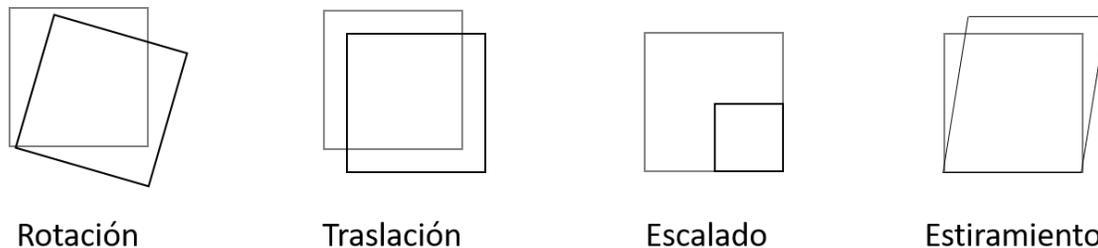


Figura 10. Operaciones básicas de la transformación afín.

En este trabajo, esta transformación afín es el primer paso del proceso de normalización y busca realizar un correregistro inicial entre la imagen a analizar y la plantilla MNI. El objetivo de este punto es que ambas imágenes sean lo más similares posibles para que las operaciones no lineales que se realizaran posteriormente no provoquen deformaciones demasiado grandes en la imagen de entrada.

³ Montreal neurological Institute.

⁴ University of California, Los Angeles.

⁵ The University of Texas Health Science Center at San Antonio.

3.2.2.1. TRANSFORMACIONES NO LINEALES

Una vez la imagen a analizar ha sido corregistrada a la plantilla MNI gracias a las operaciones lineales, es el momento de aplicar transformaciones no lineales para lograr la mayor similitud posible entre ambas.

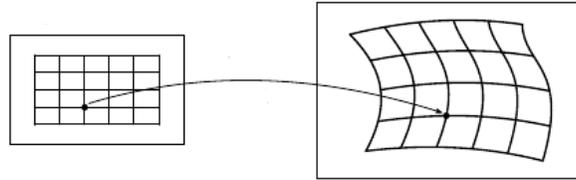


Figura 11. Transformación no lineal.

La normalización no lineal (Ashburner y Friston, 1999) aplica operaciones sobre la imagen que no tienen que mantener necesariamente las proporciones originales, consiguiendo con ello un registro más ajustado entre ambas imágenes. Esto permite comparar de forma mucho más precisa y con el mínimo error aquellas regiones homólogas entre distintos cerebros.

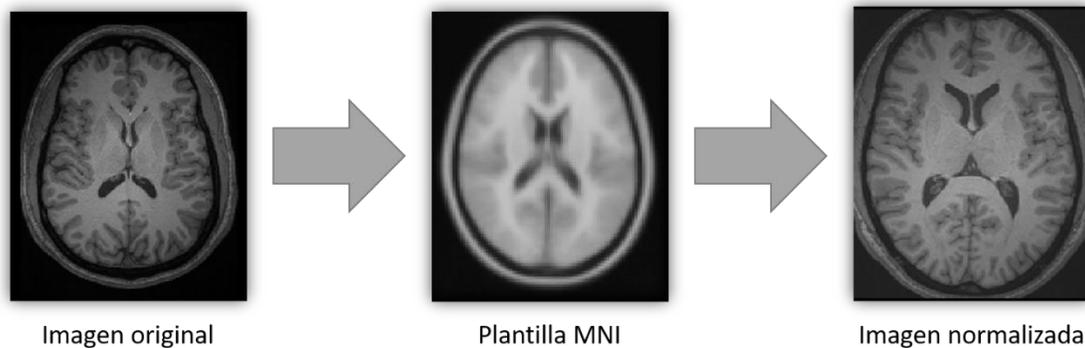


Figura 12. Proceso de normalización de una imagen.

Este método es iterativo. En cada iteración busca estimar aquellos parámetros de deformación que mejor aproximen la imagen a analizar y la plantilla MNI. Para reducir iterativamente las diferencias entre ambas, se emplea el criterio de minimización por mínimos cuadrados (Mean Square Error, MSE).

$$MSE = \sum_i (f(x_i, y_i, z_i) - w g(x'_i, y'_i, z'_i))^2$$

Sin embargo, debe advertirse que este método de normalización espacial no busca lograr un ajuste o emparejamiento perfecto de cada rasgo anatómico, sino únicamente corregir aquellas diferencias globales entre los cerebros a estudiar. Si este ajuste fuera perfecto, todas las imágenes procesadas serían exactamente idénticas y sería imposible encontrar diferencias significativas entre ellas. El método VBM

busca detectar diferencias locales en el volumen de sustancia gris considerando que no existen diferencias anatómicas globales.

Para solucionar este punto, se aplica posteriormente una modulación a las imágenes normalizadas. De este modo, tras la normalización de las imágenes se comparan los volúmenes de materia antes y después de la normalización. Si se detectan variaciones significativas de volumen en alguna región determinada, los vóxeles correspondientes de la imagen original correspondientes a esta zona son proyectados sobre la imagen normalizada. De esta forma, las diferencias de volumen son respetadas tras la normalización. Este proceso de modulación puede introducir artefactos de *aliasing* en la imagen, especialmente si los datos originales se encuentran a menor resolución que los datos ya normalizados. Este efecto perjudicial será posteriormente solucionado en la etapa de suavizado.

La modulación se realiza durante el paso de segmentación, debido a que en el estudio estadístico únicamente se analiza la SG. Por tanto, posponer la modulación hasta que tengamos segmentado el tejido permite un ahorro computacional, además de evitar que el efecto de la modulación pueda afectar la segmentación debido a la alteración de la intensidad de los vóxeles.

Las imágenes son normalizadas a un tamaño de vóxel de 1 mm buscando lograr una buena resolución espacial.

3.2.3. SEGMENTACIÓN

La segmentación es el proceso de asignar a cada vóxel de la imagen una etiqueta que permita diferenciar todos aquellos vóxeles que compartan una determinada característica. El objetivo final de la segmentación es simplificar o cambiar la representación de una imagen para lograr visualizar aquellos rasgos de interés.

A través de este paso se busca diferenciar el cerebro previamente normalizado en sus diferentes tejidos de interés (sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo).

Antes de iniciar el proceso de segmentación, se aplica una rutina para extraer el tejido cerebral del resto de elementos que puedan estar presentes en la imagen, tales como cráneo, vasos, cuero cabelludo, ojos, grasa y músculos. Este algoritmo realiza primero un proceso de erosión de la sustancia blanca hasta obtener un conjunto de vóxeles homogéneo que disten de cualquier otro tejido. Posteriormente, se realizan dilataciones condicionales durante varias iteraciones, donde la condición es la presencia de sustancia gris o sustancia blanca. De este modo, el algoritmo evita incluir elementos no deseados en la imagen resultante. Este es un proceso conocido como *skull-stripping*.

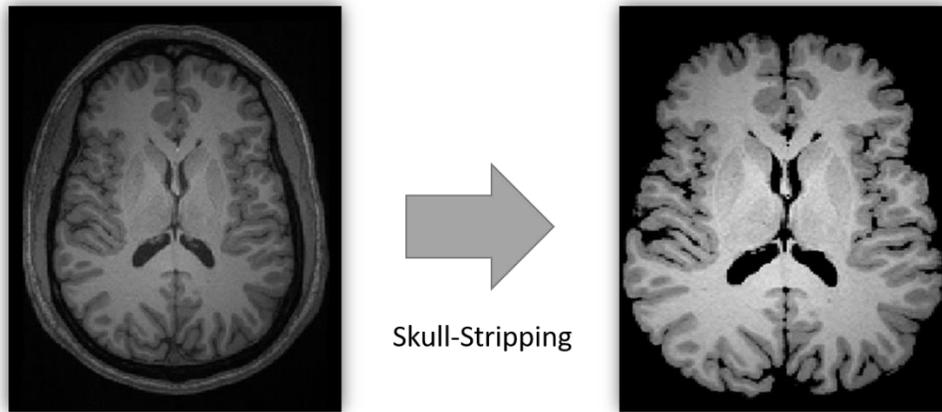


Figura 13. Skull-Stripping: proceso para extraer aquellos elementos de la imagen que no sean SG o SB.

En nuestro método de VBM se emplea la técnica de segmentación incluida en SPM. Esta técnica no obtiene representaciones reales de cada uno de los tejidos que componen el cerebro analizado, sino mapas de probabilidad de cada tejido. De este modo, cada vóxel de estos mapas tiene un valor de intensidad normalizado entre 0 y 1 que indica la probabilidad de que pertenezca a un tejido en específico.

Para generar estos mapas de probabilidad resultantes, se emplean mapas o atlas de probabilidad a priori que representan las probabilidades de pertenencia habituales para un determinado tejido en un grupo de adultos sanos.

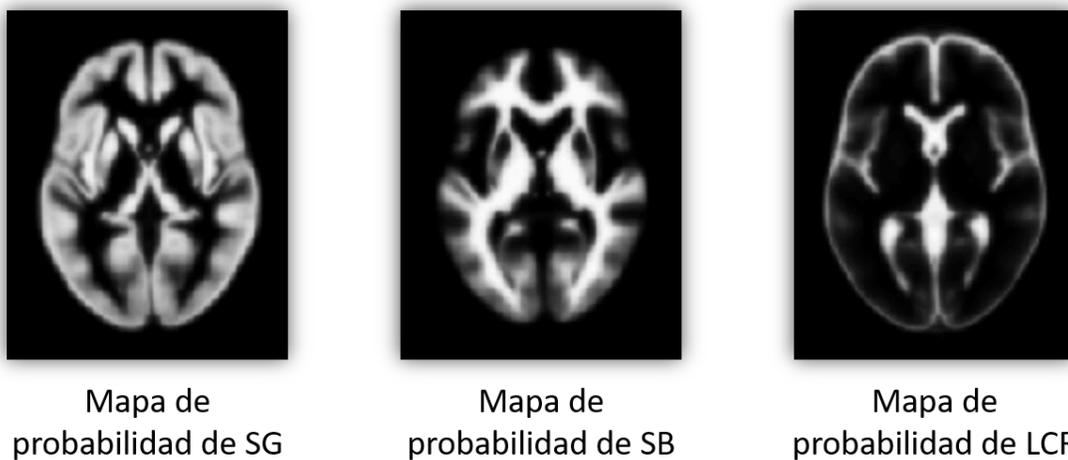


Figura 14. Mapas de probabilidad a priori para cada tipo de tejido.

Tras aplicar estos mapas a priori, los vóxeles presentes en la imagen se encuentran ya diferenciados por su probabilidad inicial de pertenencia a cada uno de los tejidos. De manera iterativa, el algoritmo cuenta

el número de vóxeles contenido en cada tejido (que conforman un mismo *clúster* o grupo) y calcula la media y varianza de ese conjunto. Tomando estos valores como referencia, se recalcula la probabilidad de pertenencia siguiendo la siguiente función de probabilidad gaussiana:

$$p_{i,k} = \frac{1}{\sqrt{2\pi c_k}} \left(\frac{-(f(x_i) - v_k)^2}{2c_k} \right)$$

Donde $p_{i,k}$ representa la probabilidad de que vóxel i pertenezca al tejido k , v_k representa la media del tejido k , c_k indica la varianza calculada para el tejido k y $f(x_i)$ muestra el valor de la intensidad del vóxel i en la imagen f .

El algoritmo continúa iterando hasta que se alcanza el criterio de convergencia o se supere el número máximo de iteraciones especificado.

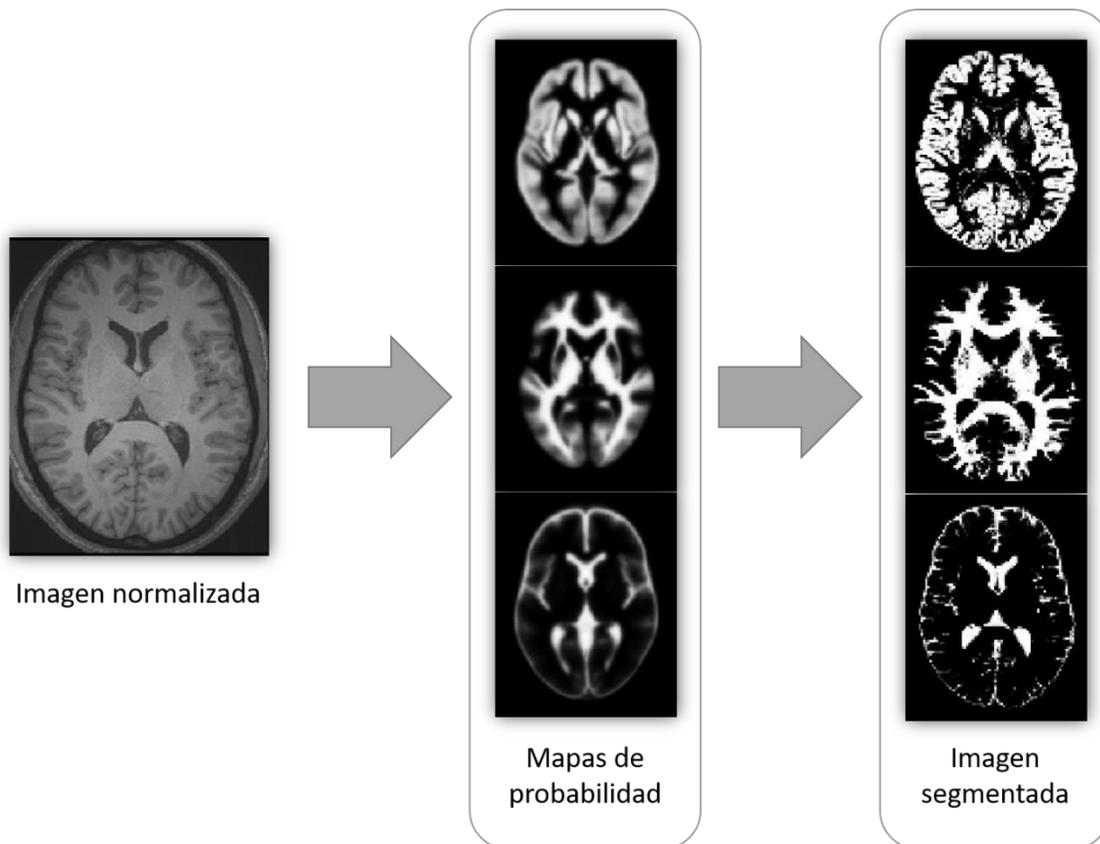


Figura 15. Proceso de segmentación de una imagen para obtener de manera independiente la SG, SB y LCR.

Una vez obtenidas las segmentaciones, y como se comentó anteriormente, se modula la SG para respetar las diferencias estructurales locales de la imagen de entrada.



Figura 16. Modulación de la SG.

Las segmentaciones de los otros dos tejidos (SB y LCR) no se someten al proceso de suavizado que viene a continuación debido a que en este trabajo no se analizan las diferencias que puedan existir en estos tejidos. Sin embargo, si son necesarios para calcular el TIV que es empleado durante el análisis.

3.2.4. SUAVIZADO

Tras normalizar y segmentar las imágenes, es necesario aplicarles un proceso de suavizado previo al análisis estadístico. Este proceso se realiza por convolución de las imágenes con un kernel (kernel hace referencia a la forma propia de la función del suavizado*) gaussiano isotrópico. Como resultado, cada vóxel de la imagen se convierte en la media ponderada de sus vóxeles vecinos (definidos por la forma del kernel empleado).

El suavizado incrementa la relación señal-ruido debido a que reduce la influencia de las altas frecuencias en la imagen. A través del suavizado también se obtiene una distribución normal de la información, siguiendo el teorema del límite central. Gracias a estas características, se aporta mayor validez y robustez a los análisis estadísticos posteriores.

Además, mediante este proceso es posible compensar o corregir aquellos defectos o inexactitudes que se hayan podido generar durante la normalización espacial de la imagen. Esto también beneficia al análisis estadístico, a través del cual se comparan vóxel a vóxel regiones homólogas para encontrar variaciones o diferencias locales significativas.

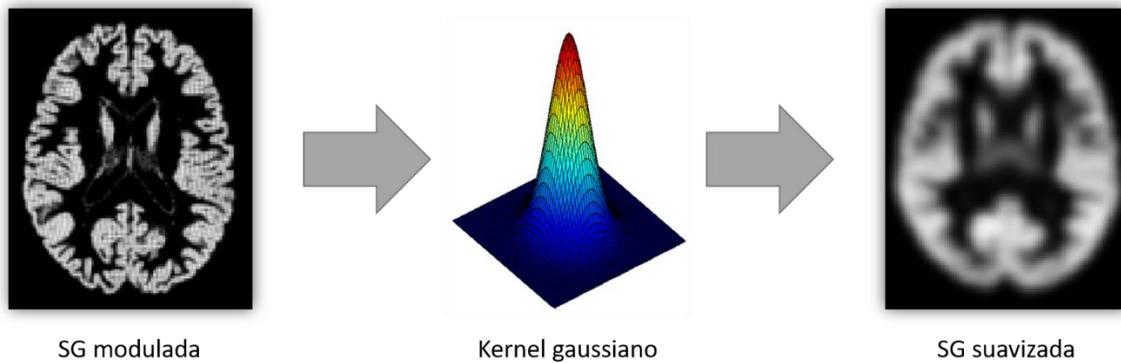


Figura 17. Proceso de suavizado de una imagen.

En la práctica, el suavizado hace que la imagen se vea borrosa, sobre todo en aquellas zonas o regiones donde existen bordes, ya que en esos puntos se conectan zonas de distinta intensidad y se pierden los detalles de los contornos.

El kernel usado para el suavizado en SPM es gaussiano, por lo que su forma hace referencia a una distribución gaussiana o normal. El kernel realiza un recorrido por toda la imagen y establece la intensidad de cada vóxel empleando la siguiente expresión:

$$G(x, y, z) = \frac{1}{(\sqrt{2\pi} \sigma)^3} \left(\frac{x^2 + y^2 + z^2}{\sigma^2} \right)$$

Donde $G(x, y, z)$ será la nueva intensidad del vóxel ubicado en (x, y, z) , siendo σ la desviación típica que se quiera fijar para la distribución.

La anchura de la distribución (y por tanto del kernel) viene dada por σ , por lo que variando este parámetro se puede variar el criterio de vecindad. Este criterio puede definirse también como la amplitud total a media altura (*Full Width at Half Maximum, FWHM*). La manera de relacionar la desviación típica y esta medida viene dada por:

$$FWHM = \sigma \sqrt{8 \log(2)}$$

En este trabajo, se ha tomado $FWHM \text{ (mm)} = (8 \ 8 \ 8)$ para suavizar cada imagen.

3.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Como se comentó en la introducción, la morfometría basada en vóxel emplea el Modelo Lineal General para identificar aquellas regiones de sustancia gris que se encuentran significativamente relacionadas con el motivo de estudio (Friston *et al.*, 1995). En este caso, el objetivo es detectar las alteraciones en el volumen entre el cerebro a analizar y un grupo de cerebros sanos.

El MLG permite realizar contrastes de hipótesis para determinar relaciones específicas entre las variables del modelo. Para contrastar una hipótesis, debe plantearse primero una hipótesis nula. En nuestro caso, la hipótesis nula es que no existen diferencias de volumen entre los grupos analizados, mientras que la alternativa vendrá dada por el contraste que estemos realizando en ese momento. Para cuantificar estas diferencias de volumen, se emplean los niveles de intensidad de cada uno de los vóxeles. Esto es así debido a que cuanto mayor sea la intensidad de un vóxel, mayor será la cantidad de materia contenida en ese punto. Por tanto, analizando los niveles de intensidad de cada vóxel, es posible conocer el volumen cerebral una determinada zona.

Estos análisis generan mapas estadísticos que muestran todos aquellos vóxeles de la imagen cerebral que rechazan la hipótesis nula. El análisis estadístico empleado en este trabajo es una prueba t de Student entre dos grupos: el sujeto de estudio (paciente) y el grupo de control (75 sujetos sanos). Para ello, debemos establecer un intervalo de confianza α para fijar un criterio que nos permita diferenciar aquellos resultados significativos.

Debido a que estos análisis son realizados entre un gran número de vóxeles, es importante incluir métodos de corrección de falsos positivos para obtener resultados más fiables. Las técnicas más empleadas para realizar esta corrección son *Family-Wise Error (FWE)* (Friston *et al.*, 1993) y *False Discovery Rate (FDR)* (Genovese *et al.*, 2002). FWE controla la aparición de falsos positivos a lo largo del volumen completo del cerebro, mientras que FDR (más permisiva) controla la aparición de aquellos que superen el límite establecido.

Otro método para mejorar la fiabilidad y validez de los datos consiste en eliminar de los resultados obtenidos los grupos o *clústers* de vóxeles excesivamente pequeños. Esto puede hacerse empleando filtros de agrupación de forma que únicamente se consideren aquellos conjuntos de vóxeles que contengan un mínimo específico. Esto permite eliminar del resultado final aquellos vóxeles inconexos y pequeñas agrupaciones que no aportan información útil sobre las diferencias estructurales entre los grupos. Como criterio para establecer el mínimo específico en este trabajo, se ha empleado el número medio de vóxeles por cada *clúster*.

Para el análisis estadístico, van a ser consideradas tres covariables de interés a tener en cuenta: edad, sexo y el volumen total intracraneal (*Total Intracranial Volume, TIV*). Esta última es imprescindible en un análisis de este tipo si se quieren obtener resultados fiables. Esto es debido a que los cerebros presentes en el análisis pueden tener tamaños muy dispares y no deberían ser tratados como si fueran idénticos en tamaño. Por norma general, los cerebros más grandes tienen estructuras anatómicas de mayor tamaño, por lo que si son comparados directamente con una población de cerebros más pequeños, es lógico pensar que las diferencias volumétricas entre ambos serán destacables.

En cambio, si consideramos el TIV como covariable en el análisis estadístico, estas diferencias serán consideradas y tenidas en cuenta, ya que los cerebros serán modulados para compensar estas diferencias. Esto permite obtener resultados mucho más válidos y fiables (Barnes *et al.*, 2010; Malone *et al.*, 2015).

El TIV puede obtenerse mediante la suma de los volúmenes independientes de SG, SB y LCF. Por este motivo, aunque únicamente se muestren las anomalías estructurales de la SG, durante el proceso de segmentación se busca obtener la representación de estos tres tejidos ya que se necesita conocer la dimensión de cada uno de ellos. Para hallar los volúmenes de cada tejido, puede *binarizarse* cada una de las representaciones y contar el número de vóxeles contenido en cada una de ellas. Conociendo el tamaño de cada vóxel y el espaciado de cada *slice* de la imagen de RM se puede conocer también el volumen de cada uno de los vóxeles. Si se multiplica el número de vóxeles por el volumen de cada uno, puede descubrirse el volumen ocupado por cada tejido.

Otra forma para hallar el TIV es emplear la herramienta incluida en SPM, que emplea información obtenida durante la segmentación de los tejidos para calcular automáticamente el volumen de cada uno de ellos. Esta ha sido la opción escogida en este trabajo.

Las otras dos covariables consideradas (edad y sexo), no tienen tanta relevancia como la anterior, pero su inclusión en el análisis también ayuda a mejorar el resultado final. Ya que de igual manera, cerebros de sexos distintos y edades muy dispares tampoco deberían ser analizados directamente sin aplicar criterios de corrección.

3.2.6. INFORME DE RESULTADOS

Una vez concluido el análisis, los resultados son mostrados superpuestos a una plantilla MNI. Primero aparece cada una de las zonas del cerebro del paciente que presentan una disminución de volumen respecto a los controles, para posteriormente enseñar aquellas zonas con un aumento de volumen respecto a los sujetos sanos. Para ambas representaciones, se muestra también el valor del estadístico T para conocer intuitivamente la significancia del resultado.

Posteriormente, ambos resultados se muestran superpuestos sobre una misma plantilla, representando el color rojo aquellas zonas de pérdida de volumen y el color verde las regiones donde existe un aumento del mismo. En este punto, se emplea el atlas Harvard-Oxford ⁶ para conocer las áreas anatómicas afectadas.

El último punto de la representación de resultados es mostrar un renderizado 3D del cerebro con las zonas alteradas marcadas siguiendo el mismo patrón que en el caso anterior (i.e. los puntos rojos representan zonas de pérdida de volumen y los verdes regiones de aumento).

⁶ Atlas de cerebro humano desarrollado por David Kennedy y Christian Haselgrove entre otros. Incluye regiones corticales y subcorticales de sustancia gris. Es distribuido por FSL. Enlace: http://neuro.imm.dtu.dk/wiki/Harvard-Oxford_Atlas

Junto con estas representaciones, el usuario del algoritmo también recibe en formato *xls* y *csv* los resultados numéricos del análisis estadístico.

3.3. ANÁLISIS FUNCIONAL

3.3.1. PRE-PROCESO

Antes de comenzar a analizar las imágenes, deben realizarse una serie de operaciones sobre ellas para reducir la posible influencia de ruidos y artefactos en las mismas.

La primera fuente de ruido que debe ser eliminada es el propio movimiento del paciente durante la adquisición de las imágenes. Las imágenes funcionales empleadas para este análisis son RMf *resting-state*, que conllevan un tiempo de adquisición de aproximadamente 6 minutos por paciente y sesión. Durante este tiempo, es muy complicado que no se produzcan variaciones en la posición del sujeto que puedan alterar la resolución de los procesos posteriores. Por este motivo, el primer paso es hacer un realineamiento de las imágenes funcionales tomadas.

Para ello, se toma la primera imagen funcional de la sesión y se usa como plantilla para realinear todas las demás respecto a ella. En caso de tener varias sesiones, todas son también alineadas respecto a la primera de ellas. De este modo se logra tener un conjunto de datos espacialmente homogéneo, donde todas las imágenes están alineadas entre sí.

Otro elemento a tener en cuenta es que a la hora de realizar la adquisición, el conjunto de cortes de la imagen debe ser tomado en el intervalo que dure el tiempo de repetición (TR). Una aproximación típica es usar una adquisición ascendente (o descendente) de los cortes, aunque recientemente está destacando la opción de la adquisición intercalada, en la cual se toman primero todos los cortes impares para posteriormente registrar los pares.

Independientemente del método de adquisición elegido, zonas adyacentes del cerebro serán registradas a diferentes instantes temporales (dentro del intervalo delimitado por TR). Esto significa que la señal BOLD de los diferentes cortes es tomada en distintos momentos de tiempo. Esto provoca que la señal del último corte (casi al final de TR) parezca alcanzar su máximo antes que los cortes circundantes (adquiridos al comienzo de TR) aunque la actividad funcional sea idéntica entre ellos.

El proceso de corregir estas discrepancias temporales es conocido como *slice-timing*. Consiste en realizar un interpolación de la señal a un instante de tiempo determinado teniendo en cuenta el valor de la señal en los instantes temporales consecutivos. De este modo, el *slice-timing* utiliza la información de los instantes temporales vecinos para estimar la amplitud de la señal de RM para cada corte a un instante temporal concreto dentro de TR (normalmente el instante de adquisición del primer corte). Este paso es necesario en el caso de RMf por estímulos, mientras que para aquellas tomadas en estado de reposo puede ser opcional. Aunque la metodología propuesta se basa en adquisiciones de este segundo tipo, se ha incluido este pre-proceso para lograr minimizar al máximo la influencia de artefactos.

El último paso de este pre-proceso consiste en la eliminación de *outliers*. En este punto, se localizan aquellas imágenes que presentan valores de señal que destacan con respecto al resto de la sesión. Estos valores pueden deberse a que aún existan artefactos debidos al movimiento o al propio proceso de adquisición de la imagen. Aquellas imágenes que sean reconocidas como *outliers* son extraídas del resto del procedimiento para evitar que puedan influir en el análisis.



Figura 18. Pre-proceso de las imágenes funcionales.

3.3.2. CORREGISTRO

Una vez concluido el pre-proceso, se realiza un corregistro entre las imágenes funcionales y las anatómicas obtenidas durante la misma sesión. Mediante este paso, la actividad funcional del sujeto queda sobrepuesta sobre una referencia anatómica, de forma que resulta más sencillo relacionar la actividad cerebral con su correspondiente estructura anatómica.

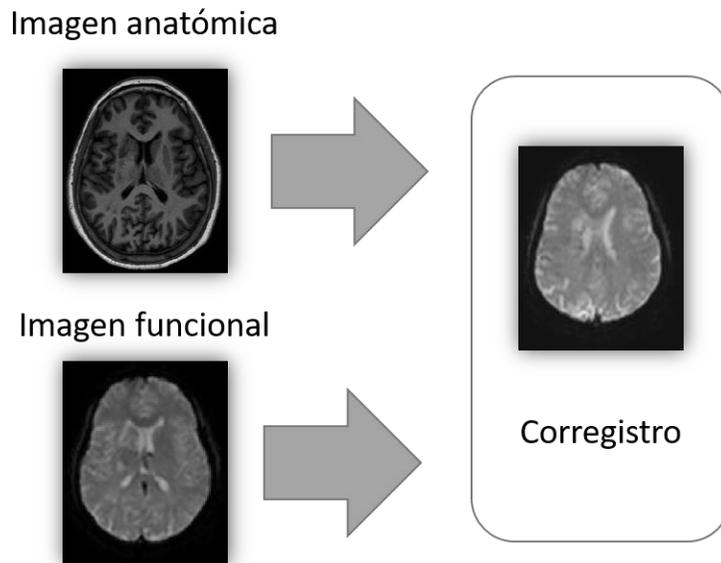


Figura 19. Corregistro de una imagen funcional a una anatómica.

3.3.3. NORMALIZACIÓN, SKULL-STRIPPING Y SUAVIZADO

El siguiente paso consiste en aplicar operaciones de normalización, *skull-stripping* y suavizado sobre la imagen resultante del correregistro. Estos procesos se realizan siguiendo las mismas pautas que se dieron para el caso del análisis estructural.

El objetivo es dejar a la imagen lo mejor preparada posible para el análisis estadístico posterior.

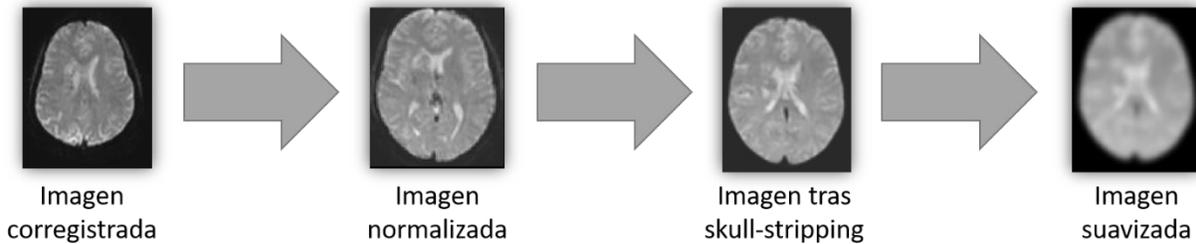


Figura 20. Procesos de normalización, *skull-stripping* y suavizado para el análisis estadístico.

3.3.4. APLICACIÓN DE ATLAS

El análisis estadístico se realiza para establecer las relaciones funcionales entre las distintas regiones de la SG entre ellas y con las redes funcionales conocidas. Para poder estudiar el cerebro por regiones, es necesario dividirlo previamente mediante la aplicación de un atlas anatómico. Nuevamente se emplea el atlas Harvard-Oxford para segmentar la SG en sus distintas regiones. Para relacionar la actividad funcional del cerebro con las redes ya conocidas, éste será también segmentado mediante otro atlas específico de estas áreas: HCP-ICA.

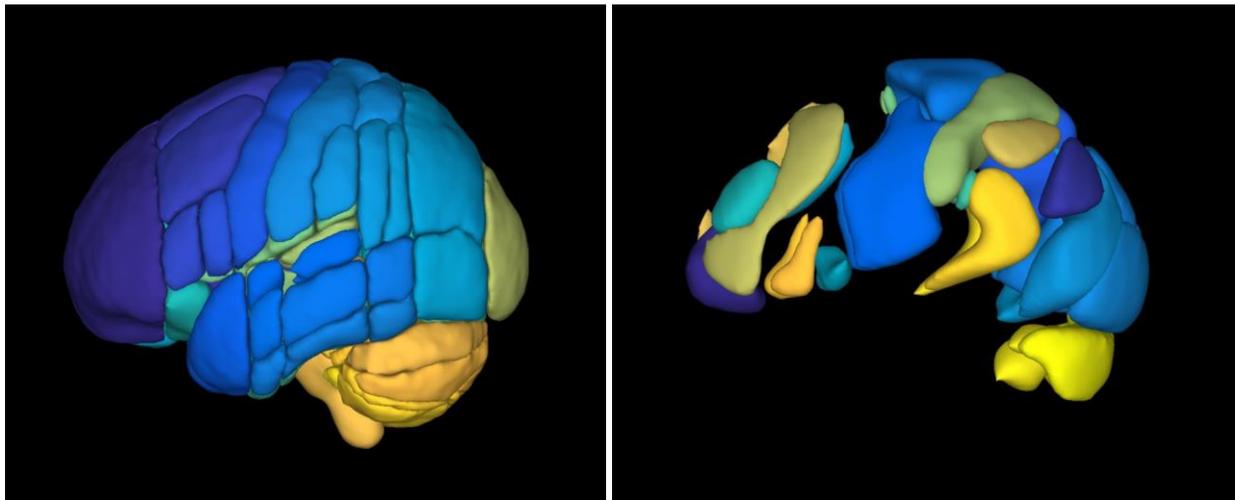


Figura 21. Atlas empleados. A la izquierda, Harvard-Oxford. A la derecha: HCP-ICA

Al tener el cerebro segmentado en regiones de SG y redes funcionales, se pueden emplear estas regiones ya conocidas como semillas para la realización del análisis estadístico. De este modo, se busca encontrar las correlación entre cada una de estas áreas con todas las demás.

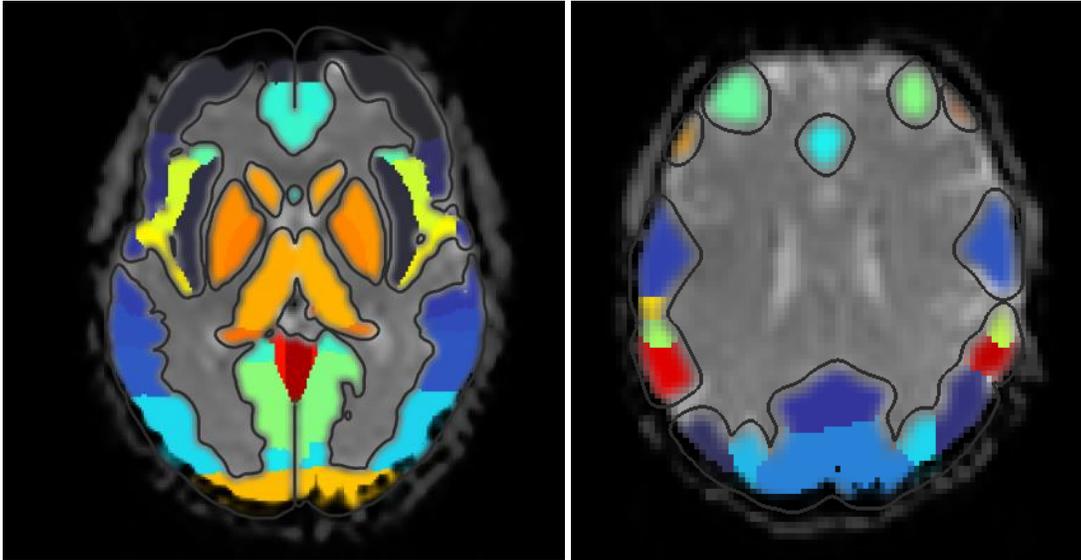


Figura 22. Cerebro segmentado. A la izquierda: regiones de SG. A la derecha: redes funcionales.

3.3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis funcional del cerebro, esta metodología emplea una combinación del MLG con la técnica de vóxel-semilla introducida anteriormente.

Para cada sujeto, el estudio establece una región como semilla inicial del análisis y busca su correlación con todas las demás zonas consideradas (las obtenidas después de aplicar los dos atlas mencionados) en el mismo cerebro. De este modo, se generan mapas de correlación individuales que indican como es la conectividad en cada uno de los sujetos incluidos en el estudio (1 paciente vs 75 controles).

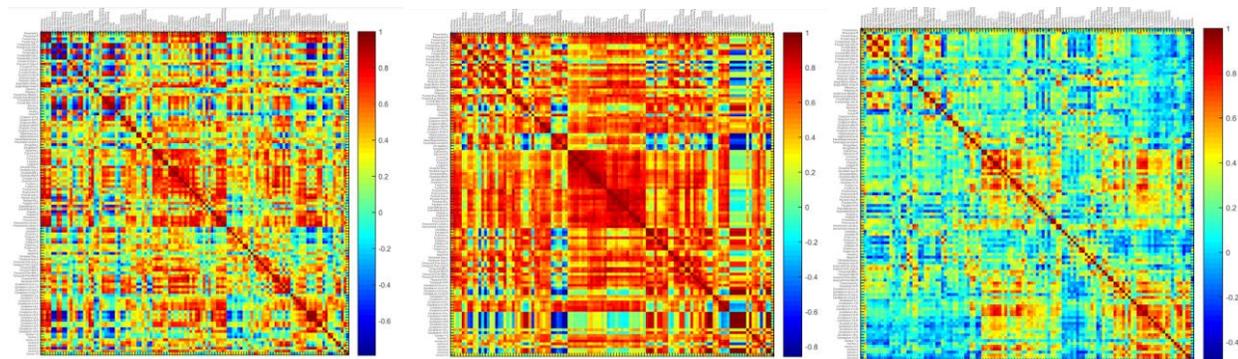


Figura 23. Ejemplos de matrices de correlación de 3 sujetos diferentes. Puig J., et al. (2018, in press)

Una vez se han estudiado individualmente todos los sujetos incluidos en el análisis, es el momento de aplicar el MLG y realizar contrastes de hipótesis entre ellos. Así, esta metodología busca encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la conectividad funcional del paciente y la conectividad funcional del grupo de controles.

Comparando ambos grupos de estudio, es posible encontrar aquellas regiones o redes funcionales del paciente que presentan alguna anomalía con respecto a la conectividad que cabría esperar en un sujeto sano. Tras conocerlas, pueden establecerse mapas que indiquen aquellas relaciones funcionales anómalas en el paciente.

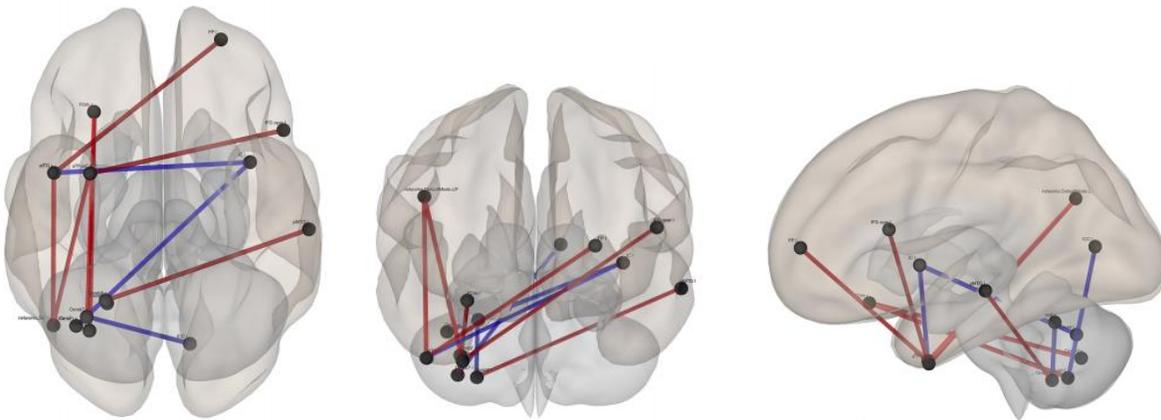


Figura 24. Ejemplo de un mapa de alteraciones funcionales en el paciente.

Para la ejecución del MLG, se han considerados como covariables únicamente la edad y el sexo de los sujetos del estudio. Con respecto al estudio estructural se ha excluido el TIV debido a que no aportaría demasiado al análisis funcional.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS ESTRUCTURAL

En este apartado se van a exponer los resultados obtenidos tras la aplicación de la metodología automática de VBM.

Para la obtención de estos resultados, se ha tomado como objeto de estudio la imagen cerebral de un sujeto con esquizofrenia y otro con Parkinson, buscando validar este método para diversas patologías.

Para el análisis estadístico, han sido tenidas en cuenta las 3 covariables mencionadas anteriormente: edad, sexo y TIV.

4.1.1. ESQUIZOFRENIA

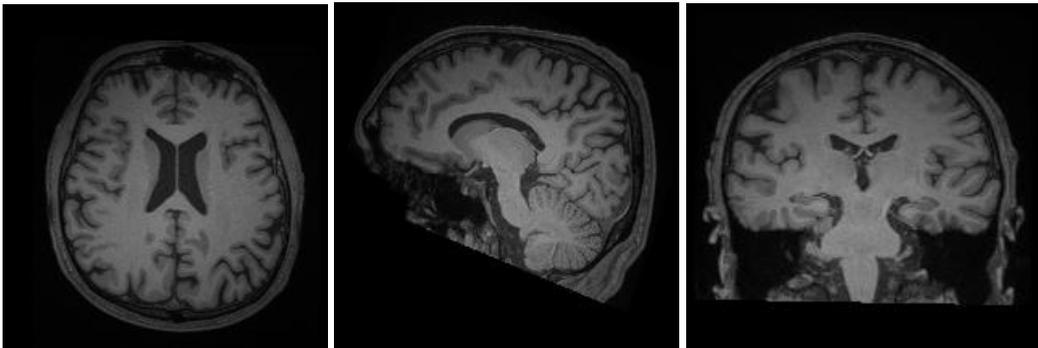


Figura 25. Imagen cerebral perteneciente a un sujeto con esquizofrenia.

Esta imagen en formato NIFTI fue introducida en la *pipeline* automática desarrollada anteriormente, obteniendo los siguientes resultados tras ser tratada por todos los procesos desarrollados previamente:

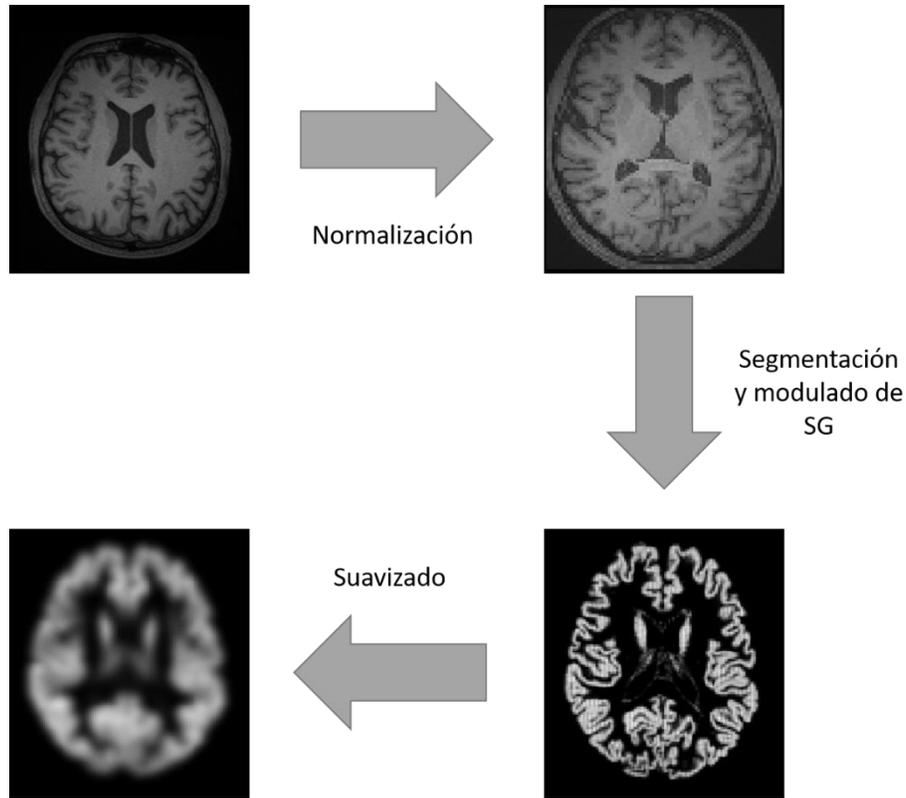


Figura 26. Imágenes obtenidas como resultado de aplicar la pipeline automática desarrollada en este trabajo.

Una vez concluido el procedimiento, el algoritmo automáticamente toma la imagen suavizada y realiza con ella el análisis estadístico explicado anteriormente. Los resultados del mismo son los siguientes:

- Para la hipótesis alternativa de que el paciente tiene menor volumen que los controles, con $p = 0.05$ (FWE) obtenemos:

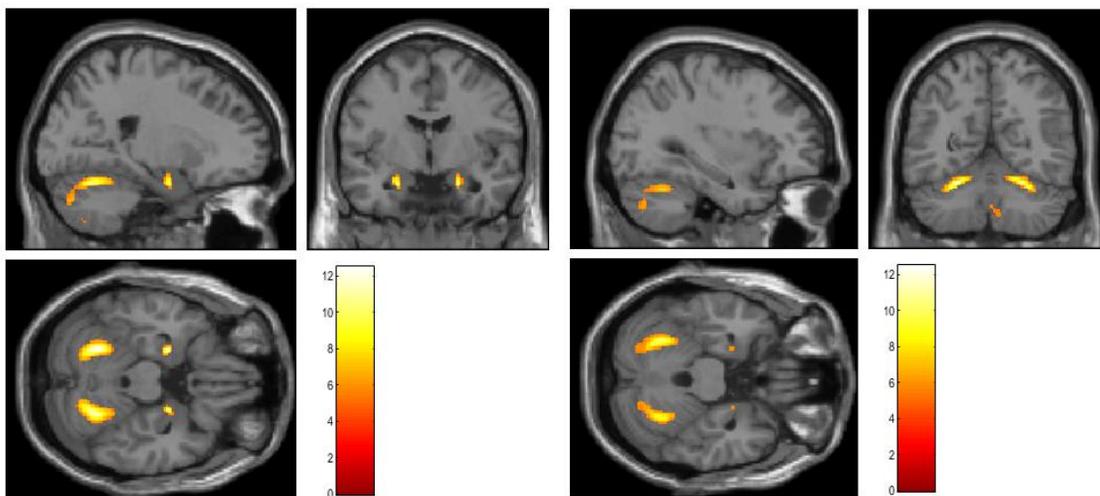


Figura 27. Regiones donde el paciente con esquizofrenia tiene menos SG que los sujetos de control.

Las zonas que han sido señaladas con pérdida de volumen significativo son el cerebelo, el vermis y el hipocampo principalmente. Recordemos que aquellos *clústers* de vóxeles que no superan el número mínimo de vóxeles requerido son excluidos de la visualización y del informe final.

Área	Tamaño del <i>clúster</i>	Valor T	Valor p	Z score
Cerebelo derecho	1094	11.60	1.1102e-16	Inf
Cerebelo izquierdo	829	12.49	4.5519e-14	Inf
Vermis	165	6.29	3.9977e-06	5.58
Hipocampo derecho	86	9.90	1.1202e-04	7.80
Hipocampo izquierdo	113	12.07	3.2971e-05	Inf

Tabla 1. Zonas de pérdida de volumen en el paciente con esquizofrenia.

- Para la hipótesis alternativa de que el paciente tiene más volumen que los controles, con $p = 0.05$ (FWE) obtenemos:

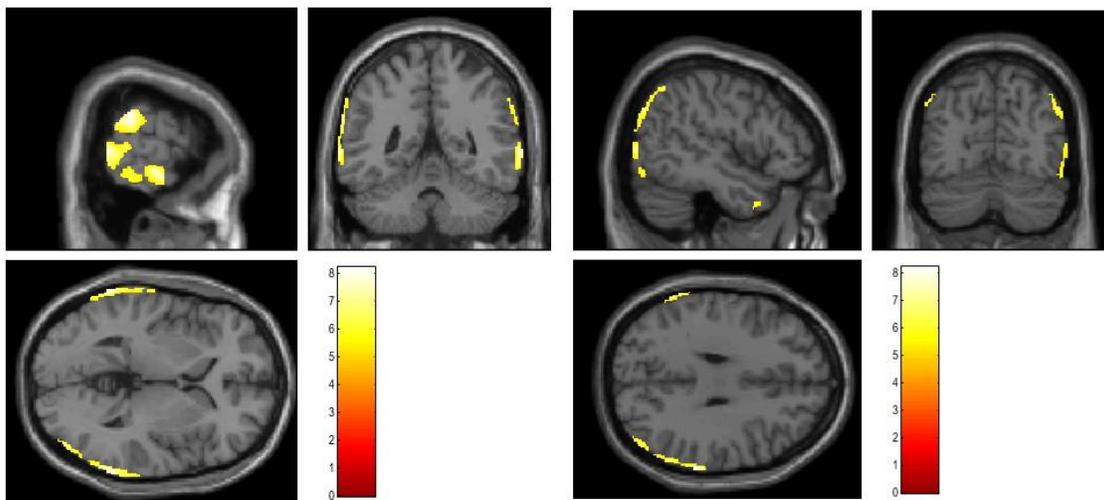


Figura 28. Regiones donde el paciente con esquizofrenia tiene más volumen de SG que los sujetos de control.

Se aprecian aumentos de volumen significativos principalmente en el giro temporal izquierdo y derecho, así como en el lóbulo parietal inferior derecho.

Área	Tamaño del clúster	Valor T	Valor p	Z score
Giro temporal medio izquierdo	1125	7.66	1.1102e-16	6.51
Giro temporal medio derecho	818	8.20	5.8287e-14	6.84
Giro temporal inferior derecho	1361	7.64	7.7487e-06	6.49
Lóbulo parietal inferior derecho	1166	8.17	1.0105e-06	6.82
Giro temporal inferior derecho	1166	8.03	8.2362e-06	6.74

Tabla 2. Zonas donde el paciente con esquizofrenia presenta incremento de volumen.

La metodología también permite visualizar estos dos análisis de manera conjunta en una misma representación. Aquí, las marcas rojas indican zonas de pérdida de volumen mientras que las verdes muestran un aumento de volumen con respecto a los sujetos empleados como controles.

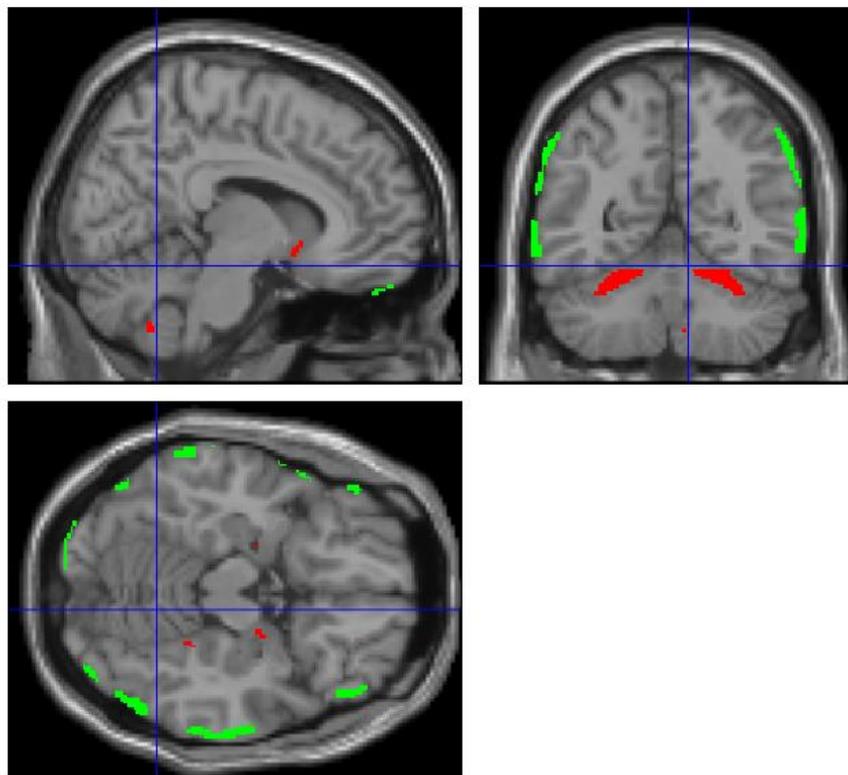


Figura 29. Combinación de regiones de aumento y disminución de volumen.

Otra opción para representar los resultados es el renderizado 3D de la superficie del cerebro del paciente. Sobre esta superficie se dibujan las zonas que han sido señaladas en el análisis siguiendo el mismo criterio que para la representación inmediatamente anterior (zonas rojas indican pérdida de volumen mientras que las verdes indican un aumento del mismo).

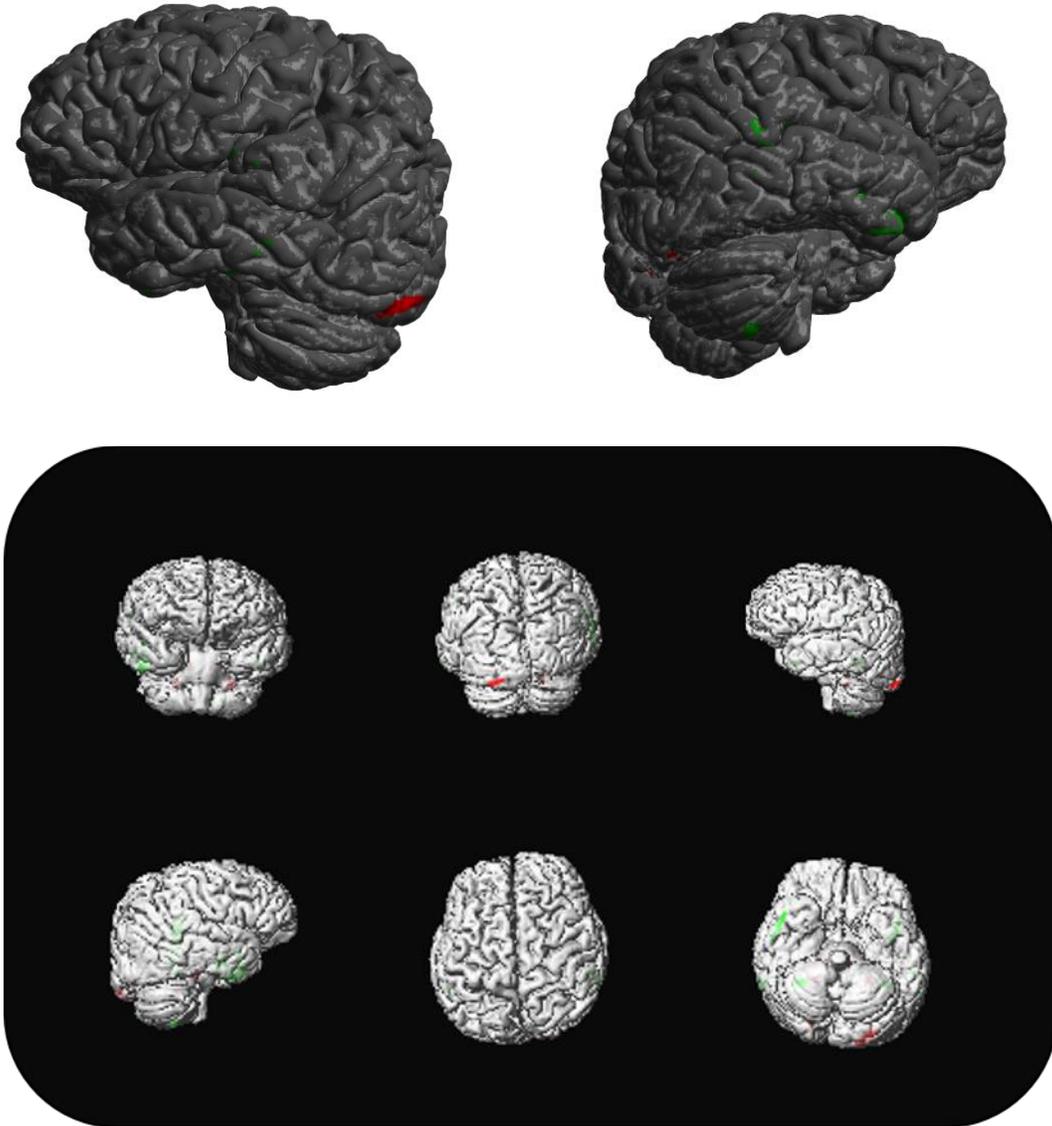


Figura 30. Representación en 3D del cerebro del paciente de esquizofrenia. Las regiones con disminución significativa de SG aparecen en rojo, mientras que aquellas que presentan un aumento significativo aparecen en verde.

4.1.2. PARKINSON



Figura 31. Imagen cerebral perteneciente a un sujeto con Parkinson.

Las imágenes resultantes tras pasar por todo el proceso automático fueron:

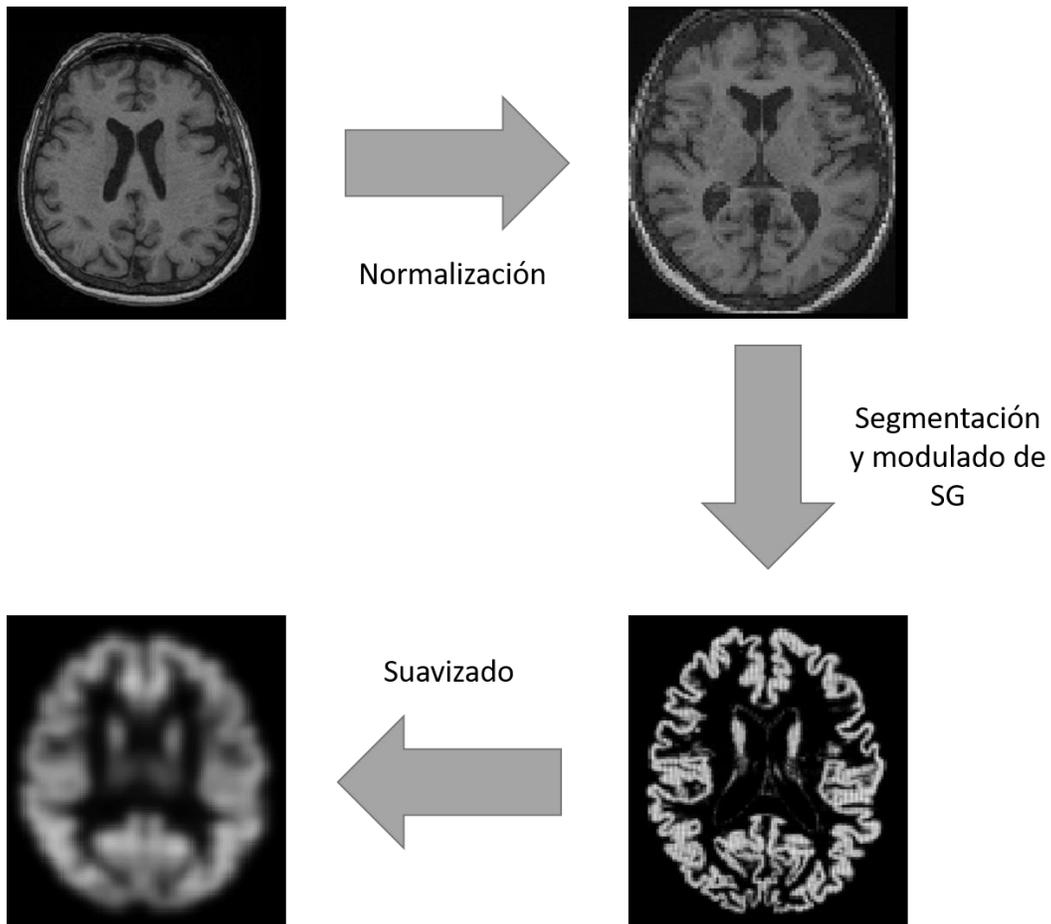


Figura 18. Imágenes resultantes para el caso del paciente con Parkinson.

Los resultados de este análisis fueron los siguientes:

- Para la hipótesis alternativa de que el paciente tiene menor volumen que los controles, con $p = 0.05$ (FWE) obtenemos:

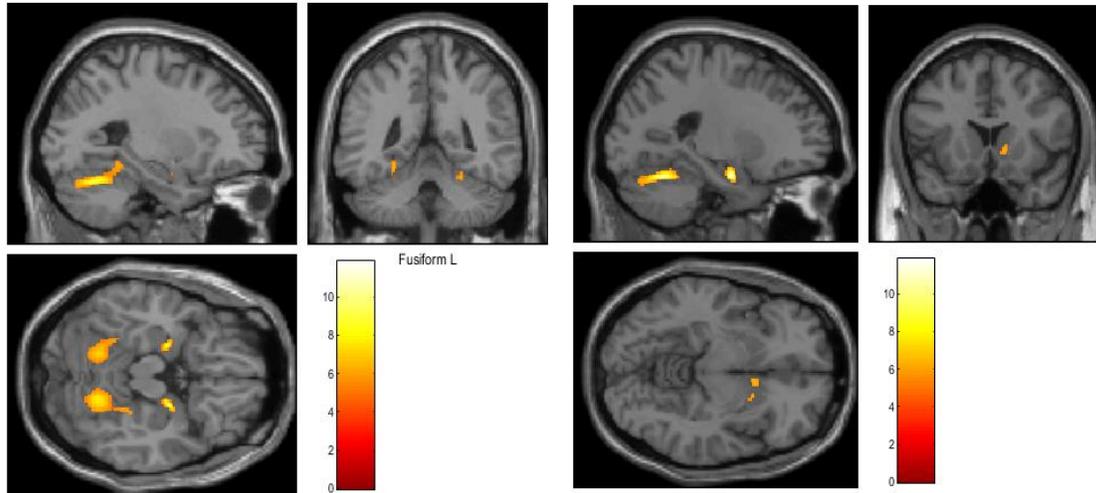


Figura 19. Zonas con disminución significativa de SG para el paciente de Parkinson.

Principalmente apreciamos disminución de volumen en el cerebelo superior, el hipocampo, giro fusiforme y caudado derecho.

El valor de cada uno de los valores T ha sido:

Área	Tamaño del clúster	Valor T	Valor p	Z score
Cerebelo superior derecho	1055	10.33	7.2164e-15	Inf
Cerebelo superior izquierdo	1085	10.89	5.0848e-14	Inf
Hipocampo derecho	204	11.55	5.8926e-06	Inf
Hipocampo izquierdo	131	11.83	5.9924e-05	Inf
Giro Fusiforme derecho	147	6.47	4.7718e-04	5.72
Caudado derecho	142	7.01	4.1273e-05	6.10

Tabla 3. Zonas de pérdida de volumen en paciente con Parkinson.

- Para la hipótesis alternativa de que el paciente tiene más volumen que los controles, con $p = 0.05$ (FWE) obtenemos:

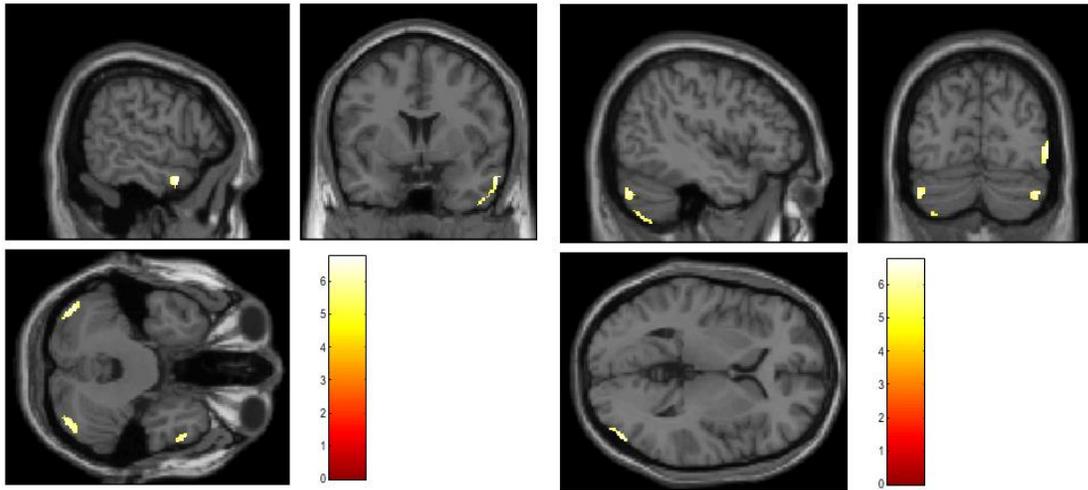


Figura 20. Zonas con aumento de SG para el paciente de Parkinson.

Estas zonas se corresponden con el cerebelo inferior y el giro temporal derecho (tanto inferior como medio).

Área	Tamaño del clúster	Valor T	Valor p	Z score
Cerebelo inferior derecho	393	6.60	4.0769e-08	5.82
Cerebelo inferior izquierdo	590	6.53	5.1598e-10	5.77
Giro temporal derecho	274	6.74	8.2040e-07	5.92

Tabla 4. Zonas donde el paciente con Parkinson presenta un incremento de volumen.

Los resultados combinados en una única representación:

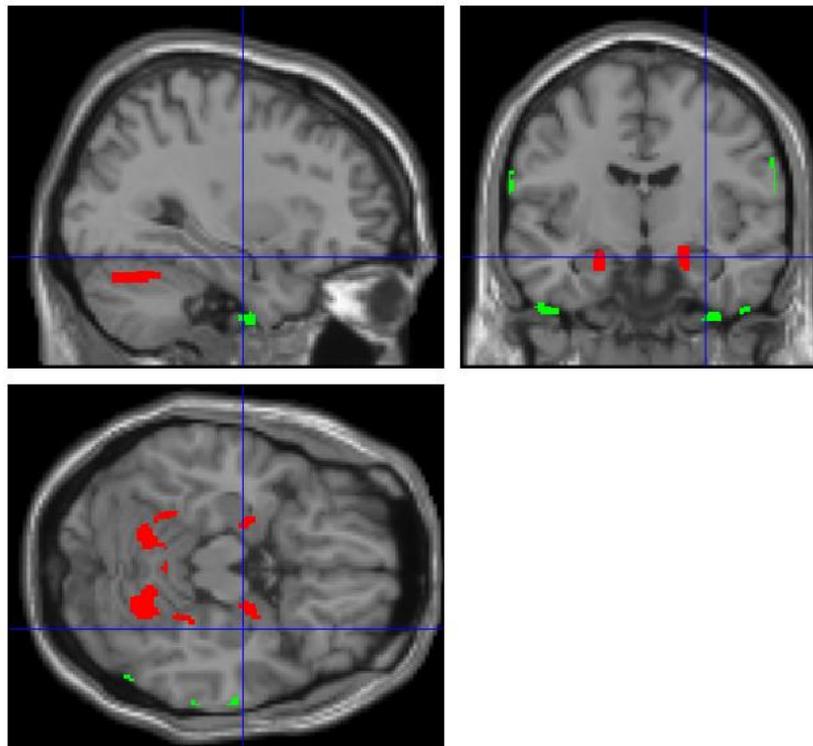
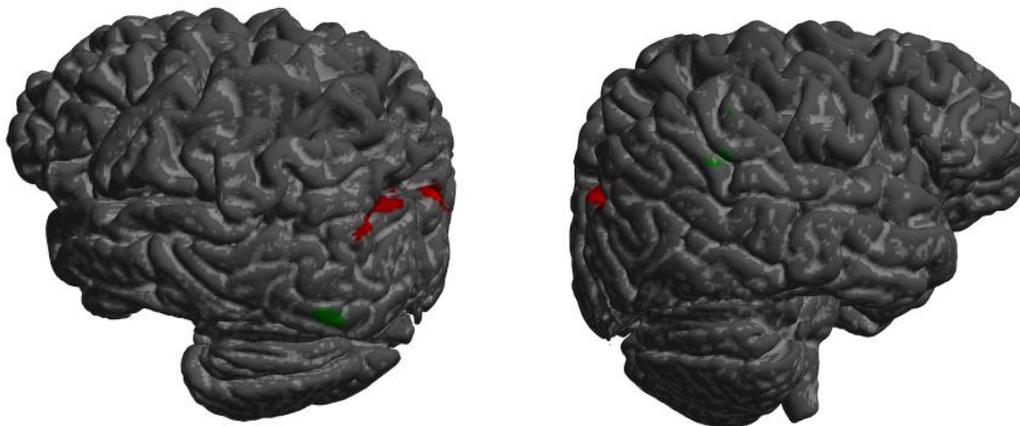


Figura 21. Representación combinada de aquellas regiones del cerebro del paciente con Parkinson con pérdida de SG con zonas de aumento de SG respecto a los sujetos de control.

Entre las posibilidades para mostrar los resultados también se encuentra la representación 3D:



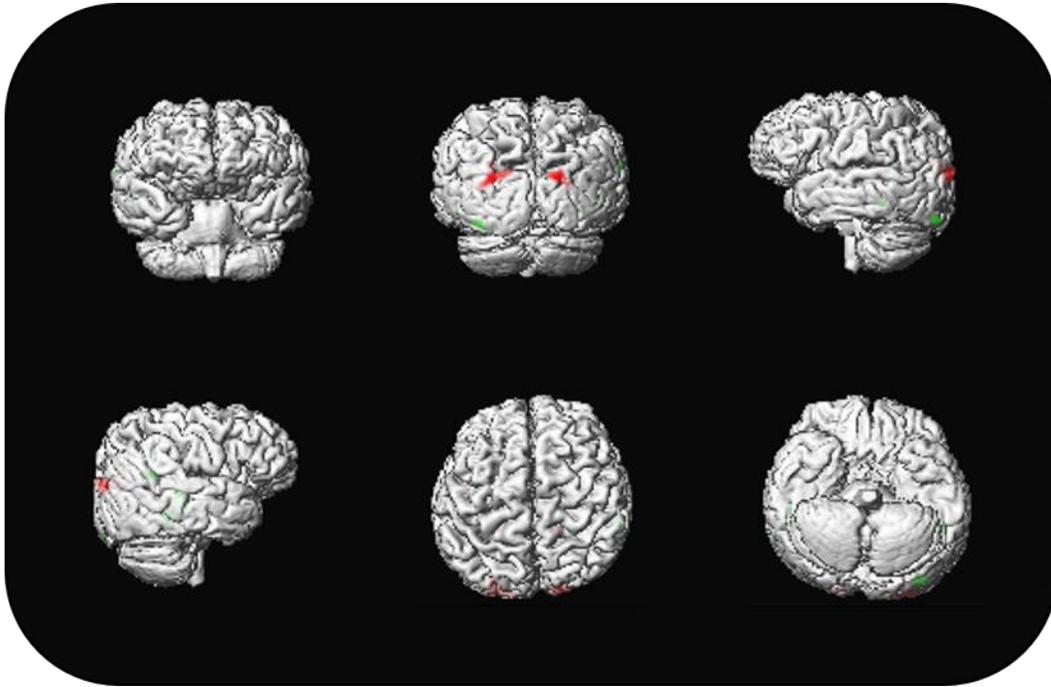


Figura 22. Representación en 3D del cerebro del paciente con Parkinson.

4.1.3. INFLUENCIA DE LOS LÍMITES

A la hora de comparar y validar nuestros resultados es muy importante que tengamos en cuenta la importancia del límite que elegimos para el intervalo de confianza p , así como el método de corrección de errores empleado.

Para nuestro caso de la esquizofrenia, si empleamos un límite más permisivo, como 0.001 FDR, obtendríamos los siguientes resultados para la primera de las hipótesis alternativas:

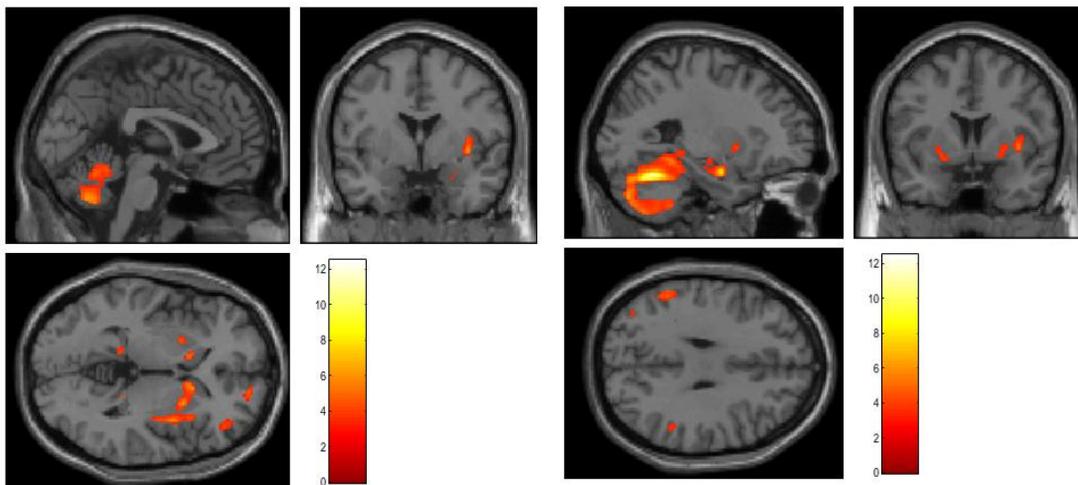


Figura 23. Cerebro de paciente con esquizofrenia para $p = 0.001$ FDR

Si comparamos con el caso de 0.05 FWE vemos como han aparecido un número mucho mayor de vóxeles significativos, muchos de los cuales podrían ser falsos positivos.

Si por el contrario, empleamos un criterio más restrictivo, como 0.001 FWE obtendremos lo siguiente:

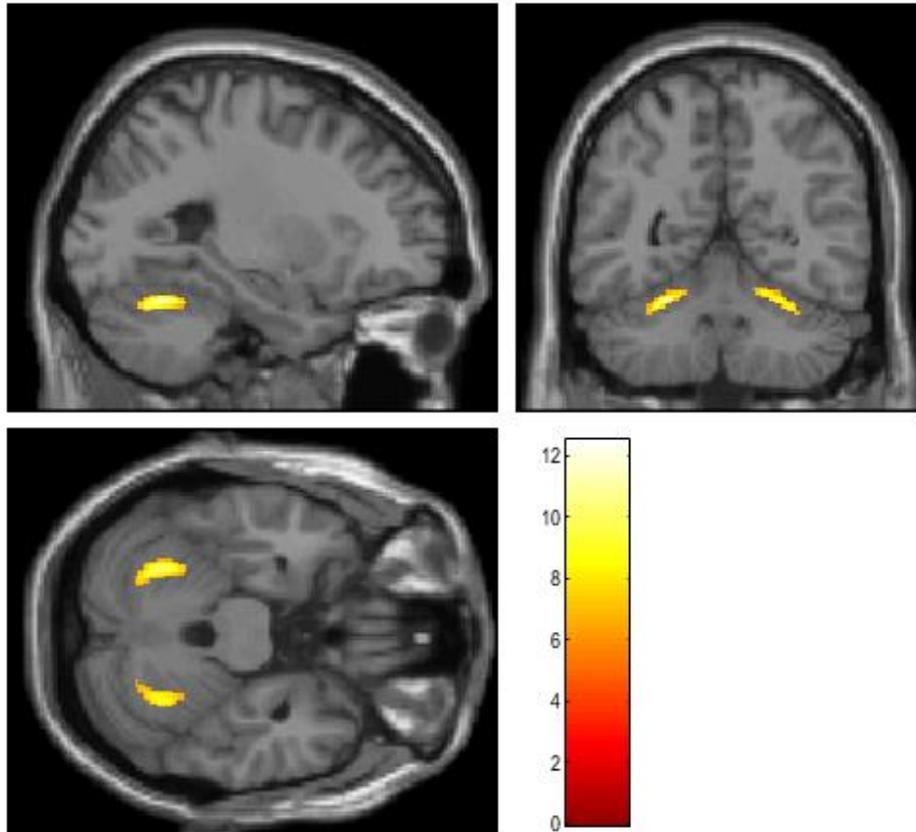


Figura 24. Cerebro de paciente con esquizofrenia para $p = 0.001$ FWE

Solo se han obtenido estas regiones como estadísticamente significativas. Para este caso, únicamente tenemos dos *clústers* de vóxeles que han superado los criterios que hemos impuesto. Sin embargo, aunque tengamos un menor número de resultados, la presencia de falsos positivos será muy reducida.

Esta diferencia causada por los criterios que tomamos en el análisis estadístico es en gran parte responsable de los resultados dispares que podemos encontrarnos en bibliografía. Otros elementos que influyen son las posibles modificaciones del proceso previo de las imágenes. Por tanto, es difícil establecer criterios de validación debido a la gran variabilidad que presenta este método.

Sin embargo, un criterio de 0.05 FWE está ampliamente reconocido como una prueba suficiente para reconocer la robustez y la validez estadística de unos resultados. Este ha sido el criterio que hemos establecido como base para el desarrollo de esta metodología.

A pesar de esta disparidad de resultados, que impiden validar adecuadamente la detección de alteraciones en estructuras de pequeño tamaño, sí que pueden establecerse zonas de afectación global que suelen ser comunes a todos los estudios realizados. Por ejemplo, afectaciones en el cerebelo, el hipocampo y en la región parietal son habituales en la gran mayoría de los estudios sobre alteraciones estructurales en casos de esquizofrenia.

Si atendemos a este hecho, los resultados que hemos obtenido en este apartado se encuentran alineados con lo recogido en la bibliografía, ya que la mayoría de zonas significativas señaladas con la metodología propuesta están también nombradas en numerosos artículos relacionados con las patologías que hemos analizado.

4.2. ANÁLISIS FUNCIONAL

Para el análisis funcional, se ha escogido un paciente de ictus para ver los resultados del algoritmo. De este modo, puede verse como esta metodología tiene un alcance mayor que únicamente las enfermedades neurodegenerativas, pudiendo aplicarse a cualquier tipo de patología cerebral con el objetivo de esclarecer el estado del sujeto y actuar en consecuencia.

Las imágenes de RM y RMf del paciente son las siguientes:

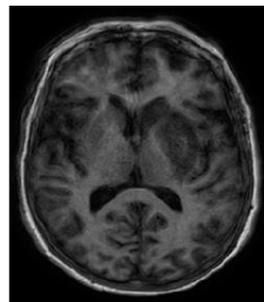


Imagen anatómica

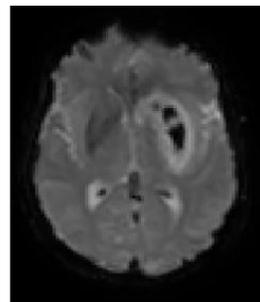


Imagen funcional

Figura 32. Imagen anatómica de RM (T1) y funcional de un paciente con ictus (RMf).

La zona afectada por el ictus o infarto cerebral queda delimitada en la siguiente ROI:

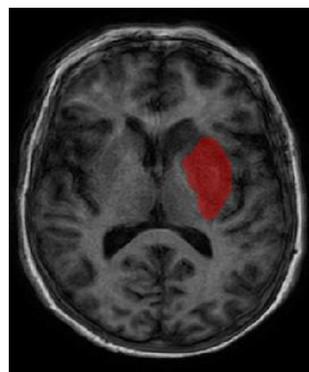


Figura 33. Imagen anatómica con segmentación de la lesión.

Desarrollo de una metodología para la determinación automática de alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro mediante el procesamiento de imágenes de resonancia magnética

Son estas dos imágenes las que se introducen en la metodología para realizar sobre ellas el análisis funcional del paciente. El resultado de cada uno de los procesos aparece a continuación:

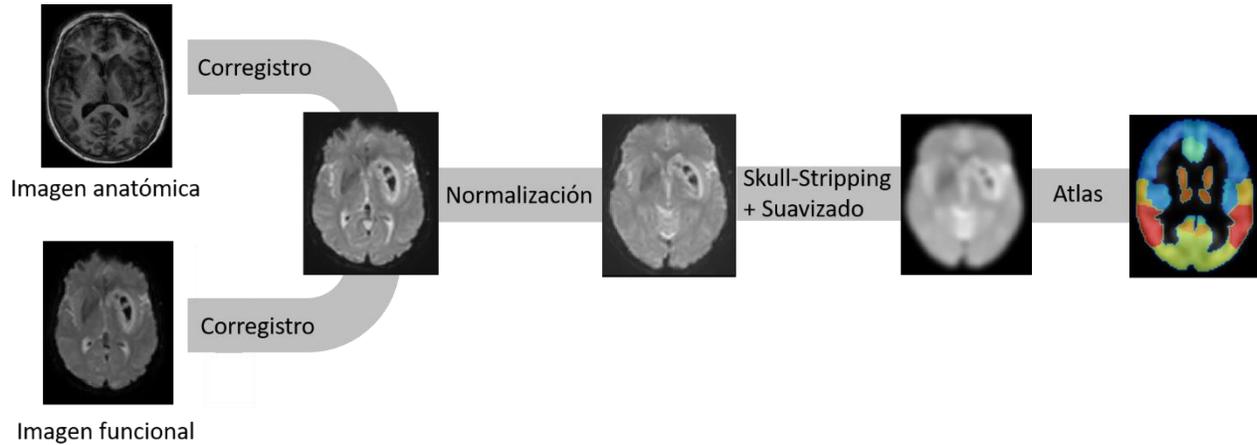


Figura 34. Imágenes resultantes de aplicar todo el procesado.

Tras obtener la imagen final de la *pipeline* funcional, se realiza automáticamente el análisis estadístico comentado en la metodología. Como resultado, obtenemos primero la matriz de correlación de este paciente en específico. Esta matriz proporciona la conectividad funcional teniendo en cuenta todas las áreas que han sido segmentadas previamente.

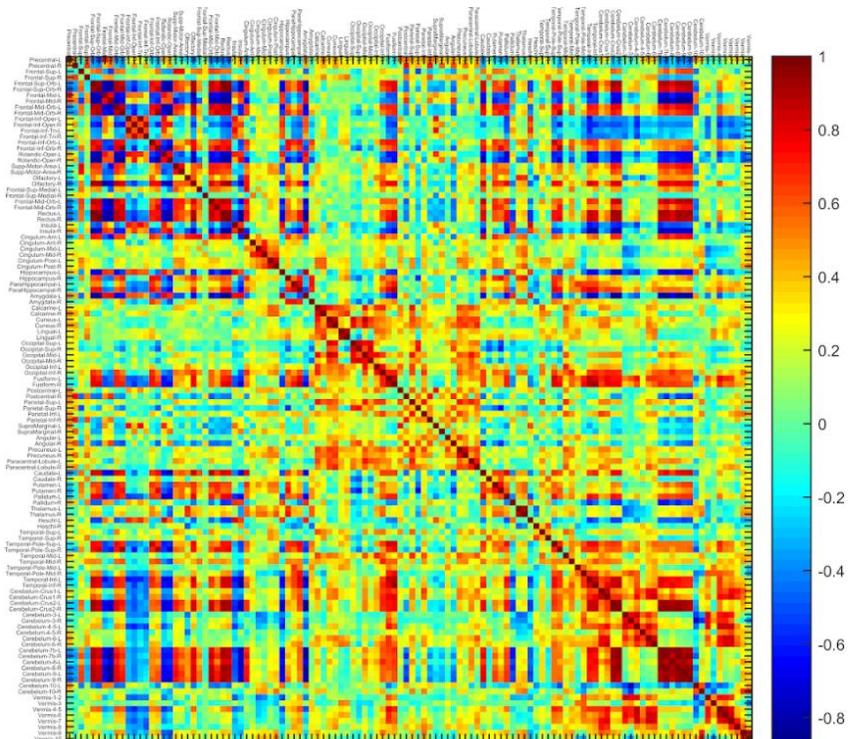


Figura 35. Mapa de conectividad del paciente.

Además de este mapa de conectividad, la salida del algoritmo también nos proporciona la comparación entre la conectividad funcional de este paciente y la conectividad funcional de un grupo de control de sujetos sanos. Esta comparativa, que incluye tanto las áreas que presentan una conectividad reducida como aquellas que presentan una conectividad aumentada, viene dada a continuación:

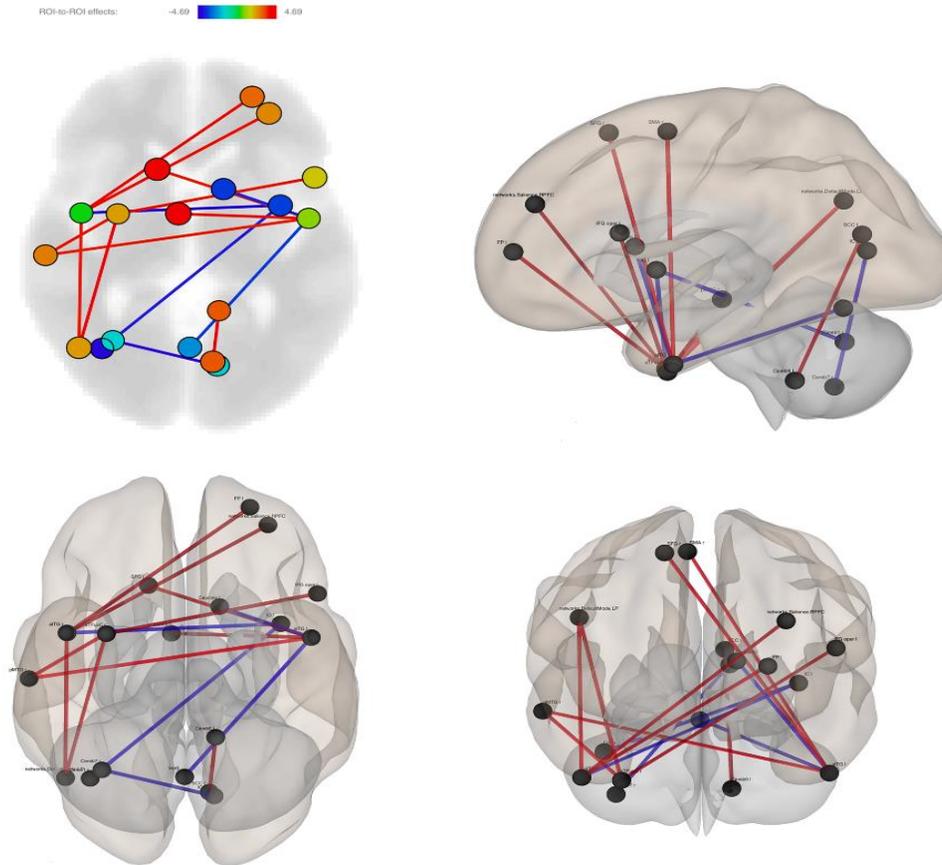


Figura 36. Redes de conectividad funcional alteradas en el paciente.

Estos resultados se recogen en un archivo .xml y es entregada también al usuario en forma de tabla de datos:

Regiones	Valor T	Valor p
Parietal lateral derecho	4.69	0.011
Corteza fusiforme temporal anterior derecha		
Corteza supracalcarina izquierda	4.35	0.027
Cerebelo izquierdo 9		
Giro temporal inferior anterior derecho	4.00	0.033
Giro superior frontal izquierdo		

Giro temporal anterior izquierdo inferior Corteza motora complementaria derecha	3.88	0.041
Giro temporal inferior anterior derecho Saliency network caralateral prefrontal cortex	3.84	0.033
Corteza fusiforme temporal anterior derecha Giro frontal inferior izquierdo, pars opercularis	3.83	0.049
Giro temporal inferior anterior derecho Parietal lateral derecho	3.75	0.033
Corteza fusiforme temporal anterior derecha Giro temporal medio derecho, división posterior	3.71	0.049
Giro temporal anterior izquierdo inferior Giro temporal medio derecho, división posterior	3.69	0.041
Giro temporal anterior izquierdo inferior Giro superior frontal derecho	3.67	0.041
Giro temporal anterior izquierdo inferior Vermis 6	-3.59	0.041
Giro temporal anterior izquierdo inferior Caudado izquierdo	-3.85	0.041
Cerebelo derecho Crus 1 Corteza insular izquierda	-3.95	0.039
Corteza insular izquierda Giro temporal inferior anterior derecho	-4.14	0.040
Cerebelo derecho 7b Corteza intracalcarina izquierda	-4.48	0.019

Tabla 5. Pares de regiones que presentan una alteración en su conectividad funcional.

La tabla muestra recogidas todos los pares de regiones que presentan una diferencia estadísticamente significativa entre el paciente y el grupo de control. Conociendo estas diferencias y las áreas que resultan normalmente afectadas por una determinada patología, puede obtenerse un resultado orientativo de cuál es la dolencia del paciente.

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES

En la primera parte del trabajo se ha desarrollado una metodología automática para la detección de anomalías estructurales en el cerebro. Para ello, se ha implementado el método de morfometría basada en vóxel (VBM) en una *pipeline* de procesos donde la única interacción que se necesita por parte del usuario es la selección de la imagen cerebral que se desea analizar. Tras seleccionar la imagen, esta se someterá de manera automática a procesos de normalización, segmentación y suavizado. La imagen obtenida como resultado es entonces analizada mediante una prueba estadística t de Student entre dos grupos (sujeto vs controles). Como resultado, se generan mapas estadísticos que señalan aquellos vóxeles que presentan variaciones de intensidad significativas con sus vóxeles homólogos del grupo de estudio. En estos puntos se tiene por tanto una diferencia significativa en la estructura del tejido analizado (sustancia gris).

Tras aplicar técnicas de reducción de falsos positivos y seleccionar únicamente aquellos conjuntos de vóxeles que superen un determinado tamaño, obtenemos los resultados finales de esta primera parte.

En el apartado de resultados, se ha realizado el análisis de sujetos con esquizofrenia y Parkinson con objeto de validar esta metodología. Los resultados obtenidos están en consonancia con lo indicado en la bibliografía consultada para este trabajo. Por tanto, podemos determinar que este método permite realizar un estudio fiable de la estructura cerebral de un sujeto específico.

La segunda parte del trabajo trata sobre un estudio automático de la actividad funcional. Este segundo desarrollo puede aplicarse de manera individual o en conjunto con el estudio estructural, de manera que el estado del cerebro del paciente sería determinado con mayor precisión. Esto es debido a que determinadas patologías podrían no causar daño estructural, pero sí alterar la funcionalidad del cerebro, y viceversa.

Para el estudio funcional, se realiza un análisis vóxel-semilla para conocer la matriz de conectividad del paciente y se compara con la conectividad de los sujetos del grupo de control mediante un contraste de hipótesis realizado con el MLG. El resultado muestra aquellas redes funcionales del paciente que son estadísticamente diferentes de las redes funcionales del grupo de control. Previo al análisis estadístico, es necesario someter las imágenes funcional y anatómica del paciente a una serie de procesos. Estos son el pre-proceso de las imágenes funcionales para corregir los posibles errores y artefactos presentes en ellas, el correregistro de éstas con la imagen anatómica del paciente, y los procesos de normalización, *skull-stripping* y suavizado para garantizar un correcto estudio estadístico. Además, las imágenes son segmentadas mediante el uso de atlas para obtener aquellas regiones de interés en la SG, así como las redes funcionales que vamos a considerar en el análisis.

En este trabajo se ha usado el caso de un paciente con ictus para mostrar los resultados obtenidos mediante el estudio funcional. Además, el algoritmo aquí desarrollado se está empleando actualmente en estudios de ictus que incluyen más de 100 pacientes, así como en un estudio de Imagenoma donde se pretende determinar la influencia de la edad en la conectividad funcional y la cognición. La aplicación de esta metodología en estos estudios demuestra en gran medida su validez y utilidad.

También, al considerar varios tipos de dolencia, queda demostrada la versatilidad del desarrollo propuesto, ya que puede ser aplicado para analizar un gran número de posibles patologías.

La metodología desarrolla supone una gran novedad, ya que hasta ahora los estudios estructurales y funcionales habían sido empleados para comparar grupos de población más o menos similares. Además, no son contemplados en el día a día de un hospital. Sin embargo, en este trabajo se ha realizado el análisis de un único sujeto contra un grupo de control. La innovación que puede suponer este hecho radica en que sería posible introducir esta metodología en el ámbito hospitalario y emplearla para estudiar casos de pacientes que se crea que pueden tener alguna anomalía o patología en el cerebro.

Sin embargo, a pesar de haber obtenido resultados satisfactorios, también existen algunos factores que deben tenerse en cuenta:

- El análisis estadístico de un sujeto *versus* un grupo poblacional nos proporciona información orientativa de las anomalías estructurales que puede haber presentes en el sujeto de estudio, pero no es suficientemente vinculante desde el punto de vista estadístico para garantizar que las alteraciones se encuentran exactamente en los puntos indicados.
- Los resultados pueden variar sensiblemente según el intervalo de confianza tomado y el criterio de corrección de falsos positivos empleado. A partir de un intervalo de confianza $p < 0.05$ con corrección FWE los resultados pueden considerarse robustos y fiables.
- Determinados aspectos de la metodología toman asunciones que no siempre pueden considerarse ciertas. Además, algunos procesos realizados sobre las imágenes pueden ser optimizados para lograr mejores resultados. Estos puntos se discutirán en el apartado de *líneas futuras*.

CAPÍTULO 6. LÍNEAS FUTURAS

Aunque la metodología propuesta en este trabajo ha demostrado ser válida y satisfactoria, existen determinados puntos que pueden ser optimizados para obtener resultados más precisos. En este apartado, se resumen aquellos rasgos o características que han sido identificados como puntos a mejorar para futuros desarrollos.

1. Pre-procesado. Un paso necesario del método es el pre-proceso de las imágenes anatómicas y funcionales antes de ser incluidas en el *pipeline* automático de cada uno de los estudios (estructural y funcional) desarrollados. Algunas mejoras identificadas en este apartado son las siguientes:
 - a. Reducción de las posibles variaciones o ruido en las señales de RM de las imágenes. Para ello pueden implementarse técnicas de filtrado tales como el filtrado no local o el filtro de difusión anisotrópica. El objetivo es mejorar la relación señal-ruido de cada una de las imágenes para lograr una señal más pura y fiable a la hora de realizar los estudios estadísticos.
 - b. Actualmente, para modelar el campo de heterogeneidades de la señal, se emplea la opción incluida en SPM basada en la combinación de funciones base de bajas frecuencias. Sería interesante considerar y probar el resultado de aplicar otras técnicas como el uso de funciones basadas en B-Splines cúbicas.
 - c. A la hora de modular las imágenes, SPM emplea un método basado en proyectar los vóxeles originales en las imágenes normalizadas para aquellas zonas donde detecta variaciones muy grandes de volumen respecto a la imagen original. Revisando la bibliografía, se ha detectado que sería más apropiado emplear un método basado en el determinante jacobiano para obtener mejores resultados.
 - d. Al realizar la normalización, daría unos resultados más precisos aplicarla sobre cada uno de los tejidos de manera independiente, en lugar que sobre el volumen cerebral completo. En esta línea sería interesante explorar la posibilidad de segmentar el cerebro mediante técnicas que no requieran una normalización previa, como el algoritmo de contorno activo.
 - e. En caso de continuar con la misma filosofía en la segmentación, podría investigarse la posibilidad de utilizar mapas basados en intensidades en lugar de mapas basados en probabilidad.
2. El *dataset* empleado como sujetos de control puede ser aumentado para considerar un mayor número de muestras, que puedan reflejar de manera más precisa la gran variabilidad presente en cerebros sanos.

3. El *dataset* puede ser también mejorado mediante la generación de plantillas propias y específicas a partir de los sujetos del estudio.
4. En los análisis estadísticos, puede ser interesante aumentar el número de covariables. Esto ayudaría a considerar un mayor número de posibles casuísticas, de forma que el resultado final reflejaría mejor las particularidades del paciente teniendo en cuenta las características de los sujetos de control.
5. Considerar el empleo de técnicas como *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) o *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS), ya que su empleo junto con VBM haría posible incluir el análisis de la SB en los estudios estructurales. Esto tendría como consecuencia la detección más precisa de las posibles alteraciones presentes a lo largo de todo el volumen del cerebro del paciente.

REFERENCIAS

- Weishaupt, D., Köchli, V., Marincek, B., Pruessmann, K., Froehlich, J., & Bauer, H. (2008). *How does MRI work?*. Berlin: Springer.
- Ogawa, S., Tank, D., Menon, R., Ellermann, J., Kim, S., Merkle, H., & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 89(13), 5951-5955.
- Owaga, S., Lee, T., Kay, A., & Tank, D. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.
- Ogawa, S., Menon, R.S., Tank, D., Kim, S.-G., Merkle, K., Ellermann, J.M. and Ugurbil, K. (1993a) Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging: a comparison of signal characteristics with a biophysical model, *Biophys. J.*, 64: 803–812.
- Ogawa, S., Lee, T.M. and Barrere, B., (1993b). The sensitivity of magnetic resonance image signals of a rat brain to changes in the cerebral venous blood oxygenation, *Magn. Reson. Med.*, 29: 205–210.
- Rojas, R. (2010). Introducción a la Resonancia Magnética Funcional Cerebral.
- Proal, E., Alvarez-Segura, M., de la Iglesia-Vayá, M., Martí-Bonmatí, L., & Castellanos, F. (2011). Actividad funcional cerebral en estado de reposo: REDES EN CONEXIÓN.
- Apkarian, A., Bushnell, M., Treede, R., & Zubieta, J. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal Of Pain*, 9(4), 463-463.
- Blamire, A., Ogawa, S., Ugurbil, K., Rothman, D., McCarthy, G., & Ellermann, J. et al. (1992). Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 89(22), 11069-11073.
- Ogawa, S., Menon, R., Tank, D., Kim, S., Merkle, H., Ellermann, J., & Ugurbil, K. (1993). Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophysical Journal*, 64(3), 803-812.
- Pauling, L., & Coryell, C. (1936). The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 22(4), 210-216.
- Apkarian, A., Bushnell, M., Treede, R., & Zubieta, J. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal Of Pain*, 9(4), 463-463.
- Margulies D., Bttger J., Long X., Lv Y., Kelly C., Schfer A. et al., (2010). Resting developments: A review of fMRI post-processing methodologies for spontaneous brain activity. *MAGMA*.

- Biswal, B.B., Van Kylen, J., Hyde, J.S., (1997). Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.* 10 (4–5), 165–170.
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 34 (4), 537–541.
- Lowe M., (2010). A historical perspective on the evolution of resting-state functional connectivity with MRI. *MAGMA.*
- Cordes, D., Haughton, V., Carew, J.D., Arfanakis, K., Maravilla, K., (2002). Hierarchical *clustering* to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn. Reson. Imaging* 20 (4), 305–317.
- Zhang, J., Zhang, Y., Wang, L., Sang, L., Yang, J., & Yan, R. et al. (2017). Disrupted structural and functional connectivity networks in ischemic stroke patients. *Neuroscience*, 364, 212-225.
- Andrews-Hanna, J.R., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M.E., Buckner, R.L., (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 56 (5), 924–935.
- Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Wendt, G.J., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E., (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 21 (9), 1636–1644.
- De Luca, M., Smith, S., De Stefano, N., Federico, A., Matthews, P.M., (2005). Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Exp. Brain Res.* 167 (4), 587–594.
- Kiviniemi, V., Kantola, J., Jauhiainen, J., Hyvärinen, A., Tervonen, O. (2003). Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *Neuroimage*, 19(2), 253-260.
- Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., (2006). Consistent restingstate networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103 (37), 13,848–13,853.
- Fox, M.D., Raichle, M.E., (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8 (9), 700–711.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 1–38.
- Greicius, M., (2008). Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 21 (4), 424–430.
- Beckmann C., De Luca M., Devlin J., Smith S., (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.*
- Kiviniemi V., Kantola J., Jauhiainen J., Hyvrinen A., Tervonen O., (2003). Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *Neuroimage.*
- Ashburner, J. and Friston, K. (2000). Voxel-Based Morphometry— The Methods. *NeuroImage*, 11(6), pp.805-821.
- García-Martí, G. (2011). *Aplicación, optimización e implantación de métodos morfométricos cuantitativos en el estudio de patologías del sistema nervioso central.* Universidad Politécnica de Valencia.

- Crow, T. (1990). Temporal Lobe Asymmetries as the Key to the Etiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16(3), 433-443.
- Jacobsen, L.K., Giedd, J.N., Vaituzis, A.C., Hamburger, S.D., Rajapakse, J.C., Frazier, J.A., Kaysen, D., Lenane, M.C., McKenna, K., Gordon, C.T., Rapoport, J.L. (1996). Temporal lobe morphology in childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153(3), 355-361.
- Suddath, R.L., Christison, G.W., Torrey, E.F., Casanova, M.F., Weinberger, D.R. (1990). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 322:789–794.
- Blackwood, D.H., Young, A.H., McQueen, J.K., Martin, M.J., Roxborough, H.M., Muir, W.J., St. Clair, D.M., Kean, D.M. (1991). Magnetic resonance imaging in schizophrenia: Altered brain morphology associated with P300 abnormalities and eye tracking dysfunction. *Biol Psychiatry* 30:753–769.
- Siegel, J., Shulman, G., & Corbetta, M. (2017). Measuring functional connectivity in stroke: Approaches and considerations. *Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 37(8), 2665-2678.
- García-Martí, G., Aguilar, E., Lull, J., Martí-Bonmatí, L., Escartí, M., & Manjón, J. *et al.* (2008). Schizophrenia with auditory hallucinations: A voxel-based morphometry study. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, 32(1), 72-80.
- Honea, R., Crow, T., Passingham, D., & Mackay, C. (2005). Regional Deficits in Brain Volume in Schizophrenia: A Meta-Analysis Of Voxel-Based Morphometry Studies. *American Journal Of Psychiatry*, 162(12), 2233-2245.
- Fornito, A., Yücel, M., Patti, J., Wood, S., & Pantelis, C. (2009). Mapping grey matter reductions in schizophrenia: An anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophrenia Research*, 108(1-3), 104-113.
- Ciesielski, K.T., Knight, J.E. (1994). Cerebellar abnormality in autism: A nonspecific effect of early brain damage? *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* 54:151–154
- Gaffney, G.R., Kuperman, S., Tsai, L.Y., Minchin, S. (1989): Forebrain structure in infantile autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28:534–537.
- Busatto, G., Diniz, B., & Zanetti, M. (2008). Voxel-based morphometry in Alzheimer's disease. *Expert Review Of Neurotherapeutics*, 8(11), 1691-1702.
- Summerfield, C., Junqué, C., Tolosa, E., Salgado-Pineda, P., Gómez-Ansón, B., Martí, M. (2005). Structural Brain Changes in Parkinson Disease With Dementia. *Archives Of Neurology*, 62(2), 281.
- Pannacciulli, N., Del Parigi, A., Chen, K., Le, D., Reiman, E., & Tataranni, P. (2006). Brain abnormalities in human obesity: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 31(4), 1419-1425.
- Zhou, Y., Lin, F., Du, Y., Qin, L., Zhao, Z., Xu, J., & Lei, H. (2011). Gray matter abnormalities in Internet addiction: A voxel-based morphometry study. *European Journal Of Radiology*, 79(1), 92-95.
- Ashburner, J., Hutton, C., Frackowiak, R. S. J., Johnsrude, I., Price, C., and Friston, K. J. (1998). Identifying global anatomical differences: Deformation-based morphometry. *Hum. Brain Mapp*. 6:348–357.

- Pletson J. (2007). Psychology and schizophrenia, chapter 2: Using Advanced Neuroimaging Techniques Toward Understanding Schizophrenia. 41-81.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-B., Frith, C. D., and Frackowiak, R. S. J. (1995b). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2:189–210.
- Le Bihan, D., Mangin, J., Poupon, C., Clark, C., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal Of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4), 534-546.
- Vovk, U., Pernus, F., & Likar, B. (2007). A Review of Methods for Correction of Intensity Inhomogeneity in MRI. *IEEE Transactions On Medical Imaging*, 26(3), 405-421.
- Narayana, P. A., & Borthakur, A. (1995). Effect of radio frequency inhomogeneity correction on the reproducibility of intra-cranial volumes using MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33(3), 396–400.
- Johnston, B., Atkins, M., Mackiewich, B., & Anderson, M. (1996). Segmentation of multiple sclerosis lesions in intensity corrected multispectral MRI. *IEEE Transactions On Medical Imaging*, 15(2), 154-169.
- Velthuizen, R. P., Heine, J. J., Cantor, A. B., Lin, H., Fletcher, L. M., & Clarke, L. P. (1998). Review and evaluation of MRI non-uniformity corrections for brain tumor response measurements. *Medical physics*, 25(9), 1655–1666.
- Likar, B., Viergever, M. A., & Pernus, F. (2001). Retrospective correction of MR intensity inhomogeneity by information minimization. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(12), 1398– 1410.
- Ashburner, J., & Friston, K. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851.
- Mai, J., Majtanik, M., & Paxinos, G. (2015). *Atlas of the human brain*. Academic Press.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum. Brain Mapp.* 7:254–266.
- Riston, K.J., Worsley, K.J., Frackowiak, R.S., Mazziotta, J.C, Evans, A.C. (1993). Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum Brain Mapp* 1:210 –220.
- Genovese, C.R., Lazar, N.A., Nichols, T., 2002. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15:870–878.
- Puig, J., Blasco, G., Alberich-bayarri, A., Schlaug, G., Deco, G., et al. (2018, in press). Resting State Functional Connectivity MRI and Outcome after Acute Stroke.

PRESUPUESTO

PRESUPUESTO

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo del presupuesto es valorar económicamente la metodología propuesta en este trabajo. Para su desarrollo, varios factores han sido tenidos en cuenta, tales como el sueldo del trabajador encargado del proyecto, el equipo y *software* empleados o el valor del algoritmo generado. Para los cálculos, se ha considerado que el tiempo de duración del proyecto ha sido de 6 meses. Por último, se hace una estimación de venta sobre el método diseñado.

El trabajador que realiza el desarrollo es analista de imagen, con un sueldo de 2000€ brutos mensuales, que deben considerarse a lo largo de todo el periodo de duración del proyecto. Además, debe ser pagado el concepto de seguridad social del trabajador, que según establece el Ministerio de Empleo y Seguridad Social es de 23.6% de contingencias comunes, 6.7 % de seguro de desempleo (para contratos temporales como el del trabajador), 0.6% en concepto de formación profesional, 1% como coste por accidentes de trabajo y enfermedades profesionales (para el trabajo de oficina) y un 0.2% por cotización al Fondo de Garantía Salarial. Todos estos porcentajes son respecto al sueldo bruto indicado anteriormente.

Los siguientes costes más importantes provienen del equipo empleado y el *software* que ha sido necesario para el desarrollo del algoritmo. Todo el proceso ha sido realizado en un portátil HP ENVY con procesador Intel® Core™ de 8ª generación, con tarjeta gráfica NVIDIA® GeForce® MX150 (2GB), 8GB de memoria RAM y un disco duro de 1TB. El coste del equipo actualmente es de 1,049.99€. El *software* empleado ha sido únicamente Matlab junto con dos de sus *toolbox*. El coste de Matlab es de 2000€ para la obtención de la licencia perpetua y de 800€ para la anual. Se ha tomado la licencia anual para desarrollar el proyecto. Las dos *toolbox* empleadas, SPM12 y Conn, son de uso gratuito.

Otro apartado que se ha tenido en cuenta es el coste de consulta de los artículos científicos citados en bibliografía, además de otros consultados que no fueron finalmente incluidos. El coste medio de un artículo científico es de 40€, que aplicado a los 76 artículos revisados equivale a un total de 3,040€.

Para el desarrollo del algoritmo y para la obtención de resultados han sido necesarias imágenes de RM. Tanto los 75 sujetos usados como control como los pacientes de los casos de esquizofrenia (72 pacientes) y Parkinson (27 pacientes) empleados en el estudio morfométrico provienen de *datasets* públicos extraídos de NITRC. Para el estudio funcional, las imágenes de los pacientes de ictus fueron adquiridas en el Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona. Se tomaron procedentes de 65 pacientes a un coste de 300€ la exploración, suponiendo un total de 19,500€.

2. CUADRO DE MANO DE OBRA

Denominación	Sueldo bruto/mes	Seguridad Social	Meses totales	Total
Analista de imagen	2000€	395€	6	14,370€
TOTAL				14,370€

Tabla 6. Tabla con los costes del trabajador.

3. CUADRO DE EQUIPO Y SOFTWARE

Denominación	Precio	Cantidad	Total
Portátil HP Envy Intel® Core™ NVIDIA® GeForce® MX150 (2GB),	1,049.99€	1	1,049.99€
Matlab	800€	1	800€
SPM12	0€	1	0€
Conn	0€	1	0€
TOTAL			1,849.99€

Tabla 7. Tabla con el coste de equipo y software.

4. CUADRO DE DISEÑO Y DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA

Denominación	Precio	Cantidad	Total
Consulta de artículos científicos	45€	76	3,040€
Obtención de imágenes de los sujetos de control	0	75	0€
Obtención de imágenes de los pacientes del estudio morfométrico (esquizofrenia)	0	72	0€

Obtención de imágenes de los pacientes del estudio morfométrico (Parkinson)	0	27	0€
Obtención de imágenes de los pacientes del estudio funcional	65	300	19,500€
TOTAL			22,540€

Tabla 8. Tabla con los costes del diseño y producción.

5. COSTE FINAL

Denominación	Precio total
Coste de mano de obra	14,370€
Coste de equipo y <i>software</i>	1,849.99€
Coste de desarrollo y producción de la metodología	22,540€
TOTAL	38, 759.99€

Tabla 9. Coste final de la metodología.

El coste total del desarrollo de la metodología asciende a **treinta y ocho mil setecientos cincuenta y nueva euros con noventa y nueve céntimos.**