



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

**Técnicas de análisis basadas en *voxel*  
aplicadas a imágenes FDG-PET como  
apoyo en el diagnóstico de pacientes  
con traumatismo craneoencefálico**

MEMORIA PRESENTADA AL DEPARTAMENTO DE FÍSICA APLICADA  
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR

**Doctorando:**  
**Nuria Lull Noguera**

**Directores:**  
**Dr. Enrique Noé Sebastián**  
**Dr. Juan José Lull Noguera**  
**Dra. Montserrat Robles Viejo**

**Valencia, Junio, 2012**



## **Agradecimientos**

He tenido la enorme suerte de tener como directores de esta tesis a tres grandes personas: Montse Robles, Quique Noé y Juanjo Lull, que además tienen en común su vocación por la investigación, su inteligencia y su entrega a los demás.

Gracias Montse, porque esta tesis ha llegado a su término gracias a tu perseverancia y a tu exigencia amable. Siempre me ha deslumbrado tu capacidad de liderazgo, el ser capaz de exigir a la personas que trabajan contigo para sacar lo mejor de ellas a la vez que las tratas como si fueran tu familia.

Gracias Quique, por poner las bases de esta investigación, por todo lo que me has ido enseñando sobre el apasionante mundo de la neurología, por aportar la practicidad que todo necesita en esta vida y por estar siempre que he necesitado de tu ayuda y consejo.

Gracias Juanjo, por esa dirección constante en esta investigación, por compartir conmigo tus conocimientos, tus maneras de investigar, porque siempre has sido para mí un modelo a seguir.

También me gustaría dar las gracias:

A mis compañeros del grupo de imagen médica IBIME, a José Vicente Manjón porque siempre estaba dispuesto a aportar ideas y a ayudar en lo que fuese necesario, a Gracián García por su ayuda en los inicios, a Javi García por ese acompañamiento en todo el procesamiento de los datos. Y también al resto de compañeros de IBIME con el que ha sido un gusto haber podido trabajar estos años.

A mis compañeros del CEU, con los que he compartido la mayor parte de estos últimos 10 años y de los que he podido aprender tanto en el mundo de la docencia.

Al personal del Hospital NISA Valencia al Mar, que siempre me recibía con una gran sonrisa y al personal de Medicina Nuclear del Hospital 9 de Octubre por soportarme cada vez que iba a por imágenes.

A mis amigos, que de una manera u otra siempre están ahí.

A mi familia, mi gran familia. A mis padres les debo todo, también el haber llegado hasta aquí, con su apoyo en todo momento, sus consejos, su cariño y sobre todo, con su ejemplo. A mis hermanos y a mis cuñados, porque siempre los he tenido cuando los he necesitado, porque ellos son los que dan un valor enorme a la familia. A mis suegros, por todo el apoyo que me han brindado. A mi abuelos, porque con todos he vivido momentos únicos.

Un agradecimiento especial a Carlos, mi marido, gracias por estar ahí, por involucrarte en este tema tan apasionante y sobre todo, por compartir conmigo todos estos años. Y a vosotros Carlos, Juan, Álvaro y Nuria, porque sois mi alegría de cada día.

Es imposible con unas palabras agradeceros todo a todos los que me habéis acompañado en esta trayectoria (sobre todo a ti Juanjo), así que a todos: ¡¡¡mil gracias!!!

# Indice

<b>Resumen</b>	<b>i</b>
<b>Abstract</b>	<b>iii</b>
<b>Resum</b>	<b>v</b>
<b>Capítulo 1. Objetivos</b>	<b>1</b>
1.1 Motivación de la tesis	3
1.2 Objetivos	6
1.3 Hipótesis	7
1.4 Contribuciones	7
1.5 Esquema	9
<b>Capítulo 2. Introducción</b>	<b>11</b>
2.1 Traumatismo craneoencefálico	14
2.1.1 Clasificación y tipos de lesiones cerebrales por TCE	17
2.1.2 Estados de conciencia	23
2.2 Técnicas de neuroimagen aplicadas al estudio del TCE	27
2.2.1 Técnicas de neuroimagen estructural	28
2.2.1.1 Tomografía computarizada	29
2.2.1.2 Resonancia Magnética	30
2.2.2 Técnicas de neuroimagen funcional	30
2.2.2.1 Resonancia magnética funcional	31

2.2.2.2 SPECT	32
2.2.2.3 PET	33
2.3 Análisis basado en <i>voxel</i> aplicado a PET	43
<b>Capítulo 3. Material y Métodos</b>	<b>47</b>
3.1 Material	49
3.1.1 Sujetos	49
3.1.2 Adquisición de las imágenes PET	53
3.2 Métodos	58
3.2.1 Voxel Based PET (VBPET)	58
3.2.1.1 Procesado previo de las imágenes	59
3.2.1.2 Análisis estadístico	71
3.2.2 Clasificación mediante “Support Vector Machine”	74
3.2.2.1 Máquinas de vectores de soporte	75
3.2.2.2 Leave One Out	78
3.2.2.3 Preproceso y clasificación	79
<b>Capítulo 4. Cambios clínico-metabólicos en un caso de encefalitis herpética recurrente evaluado mediante 18F-FDG PET</b>	<b>83</b>
4.1 Introducción	85
4.2 Caso clínico	86
4.3 Discusión	97

<b>Capítulo 5. Asociación entre la situación neurológica y el metabolismo talámico en pacientes tras un TCE</b>	<b>101</b>
5.1 Introducción	103
5.2. Material y métodos	108
5.2.1 Pacientes	108
5.2.2 Adquisición de imágenes PET	109
5.2.3 Análisis VBPET	111
5.2.4 Análisis estadísticos	114
5.3 Resultados	115
5.4 Discusión	121
<b>Capítulo 6. Clasificación de pacientes con TCE mediante SVM aplicado a imágenes FDG-PET</b>	<b>127</b>
6.1 Introducción	129
6.2 Material y Métodos	132
6.2.1 Pacientes	132
6.2.2 Adquisición de imágenes PET	134
6.2.3 Preproceso de las imágenes	135
6.2.4 Clasificación	141
6.3 Resultados	146
6.4 Discusión	148
<b>Capítulo 7. Conclusiones y líneas futuras de investigación</b>	<b>151</b>

7.1 Resultados	153
7.2 Conclusiones	155
7.3 Líneas futuras de investigación	156
<b>Capítulo 8. Bibliografía</b>	<b>159</b>
<b>Anexo A. Acrónimos</b>	<b>179</b>
<b>Anexo B. Publicaciones</b>	<b>185</b>



# Resumen

En el Servicio de Daño Cerebral del Hospital Valencia al Mar de Valencia, hasta ahora, el daño funcional que tienen los pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico (TCE) se evaluaba de manera cualitativa a través de imágenes FDG-PET (*Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography*). En este trabajo de tesis se propone utilizar técnicas de análisis basado en *voxel* para poder evaluar las imágenes FDG-PET de manera cuantitativa, para ello se presenta una adaptación de la metodología morfometría basada en *voxel*. El objetivo final de la evaluación cuantitativa de las imágenes es que ésta sirva de apoyo para el pronóstico sobre el grado de independencia de los pacientes.

Primero se aplicaron las técnicas de análisis basado en *voxel* a un único caso longitudinal, en el que se disponían de dos imágenes FDG-PET de un paciente que sufre una encefalitis herpética y tiene una recaída un año después. En este caso se realizó una sustracción de las imágenes volumétricas PET, que fue muy útil para poder relacionar las diferentes consecuencias de cada episodio. Esto también ayudó a confirmar la hipótesis de un fenómeno bi-fásico, en contra de la hipótesis progresiva/degenerativa.

A continuación, se aplicaron las técnicas de análisis basado en *voxel* a nivel de grupo para estudiar la relación entre el metabolismo talámico expresado en las imágenes FDG-PET y el estado neurológico

para los diferentes grupos de pacientes que han sufrido un TCE. Esto permitió conocer que existen diferencias metabólicas entre los distintos estados neurológicos y que cuanto peor fuese el estado neurológico del paciente menor metabolismo talámico tenía.

El proceso de recuperación de los pacientes que han sufrido un TCE atraviesa diferentes estados neurológicos comenzando por el estado de coma. A lo largo de este proceso el personal sanitario va realizando pruebas para ver en qué estado neurológico se encuentra el paciente y en función de éste poder elaborar el plan de recuperación o ir adaptando el que se está llevando a cabo. En esta tesis se presenta una manera de clasificar automáticamente el estado neurológico de los pacientes únicamente a partir de las imágenes FDG-PET en estado de reposo utilizando máquinas de vectores de soporte, con el objetivo de que pueda servir de apoyo al personal sanitario en la clasificación de los pacientes para una óptima atención. También se presenta un estudio hecho con tres grupos de pacientes y un grupo control. En dicho estudio la tasa de acierto de clasificación en tres de los cuatro grupos se sitúa en el 90%.

Finalmente, se describen las conclusiones generales de los estudios realizados, así como las futuras líneas de investigación.

# Abstract

In the Brain Injury Service of the Hospital Valencia al Mar of Valencia there are patients who suffered a traumatic brain injury (TBI). The existing practice for diagnosing functional impairment in those patients was qualitatively evaluating FDG-PET imaging (*Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography*) of the brain. In this study voxel-based analysis techniques is proposed for quantitative evaluation of FDG-PET images. For this purpose, an adaptation of the Voxel-Based Morphometry methodology is presented. The final aim of the quantitative evaluation of the images is that the method may serve as a support for the prediction of the degree of independence of the patients.

Voxel-based analysis techniques were firstly applied to a single longitudinal case. In this case two FDG-PET images from a patient suffering from herpes encephalitis who had a relapse a year later were available, one for the first encephalitis and one for the relapse. A subtraction of PET volumetric images was performed, which was very useful to explain the different consequences of each episode. It also helped to confirm the hypothesis of a bi-phasic phenomenon, contrary to the progressive / degenerative hypothesis.

In a subsequent study voxel-based techniques were applied at the group level to study the relationship between thalamic metabolism –as expressed in the FDG-PET imaging– and neurologic state for

different groups of patients with TBI. This allowed us to acknowledge that metabolic differences between the various neurological states exist. Furthermore, the worse the neurological state of the patient was, the lower the thalamic metabolism remained.

The recovery process of patients with TBI goes through various neurological conditions beginning with the coma state. Throughout this process the health personnel perform tests in order to see the neurological state of the patient. Depending on the state either a recovery plan is developed, or the current one is modified. This thesis presents a way to automatically classify the neurological state of patients with the only information of the patients' FDG-PET images at rest, by using Support Vector Machines. The aim is that this method may be a support to health professionals in the classification of patients' neurological condition for an optimal care. A study with three groups of patients and a control group is also presented. In this study the classification success rate in three of the four groups is 90 %.

Finally, we describe the general conclusions of these studies, as well as future research guidelines.

# Resum

En el Servei de Dany Cerebral de l'Hospital València al Mar de València, fins ara, el dany funcional que tenen els pacients que han patit un traumatisme craneoencefàlic (TCE) s'avaluava de manera qualitativa a través d'imatges FDG-PET (*Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography*). En este treball de tesi es proposa utilitzar tècniques d'anàlisi basat en *voxel* per a poder avaluar les imatges FDG-PET de manera quantitativa, per a això es presenta una adaptació de la metodologia morfometria basada en *voxel*. L'objectiu final de l'avaluació quantitativa de les imatges és que esta servisca de suport per al pronòstic sobre el grau d'independència dels pacients.

Primer es van aplicar les tècniques d'anàlisi basat en *voxel* a un únic cas longitudinal, en el que es disposaven de dos imatges FDG-PET d'un pacient que patix una encefalitis herpètica i té una recaiguda un any després. En este cas es va realitzar una sostracció de les imatges volumètriques PET, que va ser molt útil per a poder relacionar les diferents conseqüències de cada episodi. Açò també va ajudar a confirmar la hipòtesi d'un fenomen bifàsic, en contra de la hipòtesi progressiva/degenerativa.

A continuació, es van aplicar les tècniques d'anàlisi basat en *voxel* a nivell de grup per a estudiar la relació entre el metabolisme talàmic expressat en les imatges FDG-PET i l'estat neurològic per als diferents grups de pacients que han patit un TCE. Açò va permetre

conèixer que hi ha diferències metabòliques entre els diferents estats neurològics i que quant pitjor fóra l'estat neurològic del pacient menor metabolisme talámic tenia.

El procés de recuperació dels pacients que han patit un TCE travessa diferents estats neurològics començant per l'estat de coma. Al llarg d'este procés el personal sanitari va realitzant proves per a veure en quin estat neurològic es troba el pacient i en funció d'este poder elaborar el pla de recuperació o anar adaptant el que s'està duent a terme. En esta tesi es presenta una manera de classificar automàticament l'estat neurològic dels pacients únicament a partir de les imatges FDG-PET en estat de repòs utilitzant màquines de vectors de suport, amb l'objectiu que pugui servir de suport al personal sanitari en la classificació dels pacients per a una òptima atenció. També es presenta un estudi fet amb tres grups de pacients i un grup control. En el dit estudi la taxa d'encert de classificació en tres dels quatre grups se situa en el 90%.

Finalment, es descriuen les conclusions generals dels estudis realitzats, així com les futures línies d'investigació.

# Capítulo 1

## Objetivos

### Contenidos

1.1 Motivación de la tesis	3
1.2 Objetivos	6
1.3 Hipótesis	7
1.4 Contribuciones	7
1.5 Esquema	9





## 1.1 Motivación de la tesis

El trabajo presentado en esta tesis forma parte de una colaboración de investigación entre el Servicio de NeuroRehabilitación del Hospital Nisa Valencia al Mar y el grupo de investigación IBIME, Informática Biomédica, del Instituto ITACA de la Universidad Politécnica de Valencia.

Estudios previos a la presente tesis realizados por investigadores del Hospital Nisa Valencia al Mar describieron los cambios del metabolismo glucolítico cerebral tras un TCE severo al inicio de la rehabilitación, midieron el nivel de acuerdo diagnóstico entre la PET y las técnicas morfológicas de neuroimagen (RM/TC) y analizaron su correlación con la intensidad del TCE sufrido y con la discapacidad para las actividades de la vida diaria (De la Cueva *y cols.*, 2006). Dichos análisis fueron realizados de manera cualitativa, mediante observación de las imágenes, analizando la existencia o no de afectación del metabolismo en distintas áreas cerebrales, puntuando como 0 la ausencia de alteración y como 1 su existencia. Los resultados obtenidos confirman que la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG pone de manifiesto un mayor número de zonas con lesiones y alteraciones en el metabolismo en zonas aparentemente intactas desde el punto de vista morfológico. Dichos cambios funcionales son expresión de la severidad del trauma sufrido y del nivel de discapacidad para las actividades diarias, a pesar de la ausencia de lesiones morfológicas. Por tanto, los resultados previos, obtenidos en el estudio citado, permiten afirmar que la PET es una

herramienta válida de diagnóstico en el TCE severo en el momento de iniciar la rehabilitación multidisciplinar.

Posteriormente, el mismo grupo de trabajo del Hospital Nisa Valencia al Mar demostró la utilidad de la PET como predictor de la discapacidad a largo plazo tras un TCE. Para ello se evaluó neuropsicológica y funcionalmente a 56 pacientes que habían sufrido un TCE grave al inicio y aproximadamente seis meses después de su inclusión en un programa de rehabilitación multidisciplinar (De la Cueva y cols., 2009). A todos los pacientes se les realizó una FDG-PET al inicio del tratamiento. De forma ciega, se determinó la presencia o ausencia de alteraciones en cuatro áreas corticales y tres subcorticales, y se determinaron tres índices cualitativos de metabolismo cerebral (cortical, subcortical y total). Los índices de metabolismo se correlacionaron con las variables relacionadas con la gravedad del traumatismo, y con la situación cognitiva y funcional de los pacientes en el momento de realizar la PET y al finalizar el programa de rehabilitación.

Todos los pacientes mostraron alteraciones en el metabolismo cerebral, siendo el tálamo el área más frecuentemente afectada. La intensidad del hipometabolismo cerebral se correlacionó significativamente con la gravedad del TCE y con la alteración cognitiva y funcional tanto al inicio como al final del tratamiento. De todo esto se concluyó que las técnicas de neuroimagen funcional presentan una excelente sensibilidad para detectar alteraciones tras un

TCE, además de ofrecer una buena correlación anatomoclínica. Los resultados sugirieron que globalmente los datos de neuroimagen funcional reflejan la situación cognitiva y funcional resultante tras un TCE y son un indicador que puede resultar de utilidad, junto con otras variables clínicas de reconocido valor pronóstico (tiempo en coma y tiempo en APT), a la hora de establecer un pronóstico adecuado en términos de discapacidad.

Dado que el tálamo parecía una estructura altamente sensible a sufrir los efectos de un TCE, nos pareció una excelente diana a la hora de centrar futuros estudios con técnicas de cuantificación. Nuestro estudio inicial se centró en grupos de pacientes con distinta expresión clínica tras un TCE con el objetivo de detectar diferencias cuantitativas allá donde los métodos cualitativos no resultaban sensibles.

A raíz de las mediciones cualitativas que se realizaban en estos estudios se ve necesario empezar a utilizar técnicas de análisis de imagen más sensibles, y por tanto, que nos puedan aportar más información.

Hoy en día es muy importante la mejora en los métodos de análisis de este tipo de imágenes para obtener la máxima información posible y servir como punto de apoyo a los médicos a la hora de hacer el pronóstico de los pacientes.

## 1.2 Objetivos

El objetivo principal de esta tesis es estudiar de manera cuantitativa las diferencias metabólicas entre los diferentes grupos de pacientes que han sufrido un TCE mediante imágenes de FDG-PET, con el fin de correlacionar con el estado neurológico y ayudar al pronóstico de dichos pacientes.

Los objetivos parciales conducentes a conseguir el objetivo principal son:

1. Adaptar la metodología VBM (*Voxel-Based Morphometry*) al análisis de imágenes PET (a dicha adaptación la denominaremos VBPET).
2. Validar dicha metodología clínicamente en un caso longitudinal.
3. Estudiar la relación entre el metabolismo talámico expresado en las imágenes FDG-PET y el estado neurológico para los diferentes grupos de pacientes que han sufrido un TCE.
4. Clasificar de manera automática el estado neurológico de los pacientes a partir de las imágenes FDG-PET en estado de reposo utilizando máquinas de vectores de soporte para que pueda servir de

apoyo al personal sanitario en la clasificación de los pacientes para la ayuda al diagnóstico y pronóstico.

### **1.3 Hipótesis**

Las hipótesis principales son:

- Existen diferencias significativas en el metabolismo talámico, cuantificables con el método VBPET, entre los diferentes estados neurológicos de los pacientes que han sufrido un TCE.
- La afectación del tálamo (medida según el metabolismo) es directamente proporcional a la gravedad de la situación clínica resultante tras un TCE.
- A partir de las imágenes FDG-PET en estado de reposo utilizando máquinas de vectores de soporte se puede clasificar de manera automática el estado neurológico de los pacientes, con una fiabilidad similar a la clasificación por parte de neurólogos expertos.

### **1.4 Contribuciones**

- Se aporta la metodología VBPET, adaptación del método automático estándar de análisis morfológico VBM a imágenes funcionales FDG-PET. Dicho método

ha sido validado en estudios neurológicos anteriormente diagnosticados por neurólogos expertos.

- El método VBPET ha sido aplicado con éxito al estudio de las diferencias metabólicas en imágenes FDG-PET de un paciente con encefalitis causada por el virus herpes simple, que presentó una recaída. El método ha permitido contrastar la correlación de las medidas automáticas con el diagnóstico clínico y determinar la extensión y localización del daño cerebral.
- El método VBPET se ha empleado para el estudio automatizado del metabolismo en pacientes que han sufrido un TCE, aportando medidas cuantitativas regionales del daño cerebral; y un mayor conocimiento sobre el estado neurológico de los pacientes con TCE.
- Se presenta una aproximación para clasificar, con cierto grado de confianza, de manera automática, el estado neurológico de los pacientes únicamente a partir de las imágenes FDG-PET en estado de reposo utilizando máquinas de vectores de soporte, de manera que pueda servir de apoyo al personal sanitario para una mejor atención.

## 1.5 Esquema

En esta tesis se presenta un método de análisis basado en *voxel* y la aplicación de éste al estudio de los TCE mediante la FDG-PET, así como un método de clasificación de imágenes FDG-PET.

En el capítulo 1 se presenta la motivación de la tesis, los antecedentes sobre los que se apoya, los objetivos, las hipótesis y cuáles han sido las contribuciones.

En el capítulo 2 se introducen los principales conceptos que son tratados en la tesis, como son el traumatismo craneoencefálico, la tomografía por emisión de positrones y el análisis basado en *voxel*.

El capítulo 3 muestra la parte de material (sujetos que forman parte de los estudios y la adquisición de las imágenes) y la metodología (el VBPET y el método de clasificación mediante máquinas de vectores de soporte) que se ha empleado en la tesis.

En el capítulo 4 se presenta la primera aplicación de la metodología desarrollada a un único caso, en el que se disponen de dos imágenes FDG-PET de un paciente que sufre una encefalitis herpética (primera imagen) y tiene una recaída un año después (segunda imagen). En este caso se realiza una sustracción de las imágenes volumétricas PET, que fue muy útil para poder relacionar las diferentes consecuencias de cada episodio.

El capítulo 5 recoge el principal estudio realizado a nivel de grupo en el que se relaciona el metabolismo talámico con la situación neurológica del paciente tras sufrir un TCE.

En el capítulo 6 se presenta el estudio realizado con imágenes FDG-PET de pacientes con TCE para la clasificación de dichos pacientes mediante máquinas de vectores de soporte.

Tras la exposición de los desarrollos y resultados de la tesis en los capítulos 3 a 6, en el capítulo 7 se describen las conclusiones generales del trabajo de investigación, así como las líneas de futura investigación.

El capítulo 8 recoge la bibliografía utilizada en esta tesis.

Finalmente, se presentan en sendos anexos la lista de acrónimos utilizados en la tesis y las publicaciones, presentaciones, participaciones en congresos y actividades docentes relacionados con esta tesis.



# Capítulo 2

## Introducción

### Contenidos

2.1 Traumatismo craneoencefálico	14
2.1.1 Clasificación y tipos de lesiones cerebrales por TCE	17
2.1.2 Estados de conciencia	23
2.2 Técnicas de neuroimagen aplicadas al estudio del TCE	27
2.2.1 Técnicas de neuroimagen estructural	28
2.2.1.1 Tomografía computarizada	29
2.2.1.2 Resonancia Magnética	30
2.2.2 Técnicas de neuroimagen funcional	30
2.2.2.1 Resonancia magnética funcional	31
2.2.2.2 SPECT	32
2.2.2.3 PET	33
2.3 Análisis basado en <i>voxel</i> aplicado a PET	43



En el presente capítulo, en primer lugar se introduce el concepto de Traumatismo Craneoencefálico (TCE) y se describen sus principales clasificaciones. Se muestran las características de los dos tipos fundamentales de TCE, según el daño sea focal o difuso; también se indican los estados neurológicos de recuperación que recorre el paciente tras sufrir un TCE. En el apartado 2 se presenta una comparativa de los dos tipos de técnicas de Neuroimagen, estructurales y funcionales, que intervienen en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con TCE. Las técnicas de imagen funcional permiten identificar alteraciones neurofisiológicas, incluso en pacientes con TCE leves, que no son detectables con las técnicas de imagen convencionales (Tomografía Computarizada (TC), Resonancia Magnética (RM)) (Umile y cols., 2002). Se presenta la técnica de adquisición de imagen de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) mediante la molécula Fluoro-desoxi-glucosa (FDG), de alto interés para la valoración de pacientes con daño axonal difuso (DAD), junto con las técnicas de Resonancia Magnética Funcional (RMf) y la Tomografía de Emisión de Fotón Único (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT). Finalmente, en el apartado 3, se encuadra la técnica de análisis de datos de neuroimagen de morfometría basada en *voxel*, adaptada al análisis de neuroimagen metabólica de FDG-PET.

## 2.1 Traumatismo craneoencefálico

El Traumatismo Craneoencefálico se define como cualquier lesión física, o deterioro funcional del contenido craneal, secundario a un intercambio brusco de energía mecánica, producido principalmente por accidentes de tráfico, laborales, caídas o agresiones.

El TCE es un problema sanitario importante que contribuye cada año con un alto número de casos de muerte y discapacidad permanente. Es la principal causa de muerte y discapacidad en adultos y niños con edades entre 1 y 44 años (Faul y cols., 2010). En Estados Unidos, aproximadamente 1.7 millones de personas sufren TCE cada año (Faul y cols., 2010). En nuestro país no existe un registro nacional de TCE, pero se estima que su incidencia es similar a la de otros países desarrollados, alcanzando unos 200 casos por cada 100.000 habitantes y año. Un 75 % de los TCE son causados por accidentes de tráfico, siendo tres veces más frecuentes en varones, en edades comprendidas entre los 15 y los 29 años; el 20 % de éstos son graves (De la Cueva y cols., 2006). Los atropellos y las caídas son más frecuentes en niños y adultos mayores de 65 años, mientras que los accidentes de motocicleta se centran en el grupo de jóvenes menores de 25 años y los de automóvil en el de adultos (Torres, 2001). Para el total de la población menor de 34 años los accidentes de tráfico constituyen la primera causa de muerte, con una incidencia notablemente superior entre los varones (Defensor del Pueblo, 2005).

Tras sufrir un TCE, una de las primeras consecuencias es la pérdida de conciencia, siendo la duración y el grado de ésta uno de los indicadores más significativos de la gravedad del traumatismo. Tras la recuperación progresiva del nivel de conciencia y de la orientación (salida de amnesia post-traumática, APT), la mayoría de los pacientes presenta gran diversidad de secuelas a nivel cognitivo y de comportamiento que varían en su naturaleza y gravedad, en función de la extensión y localización del daño cerebral, así como de las características de personalidad e inteligencia que el paciente tenía antes del accidente (Junqué y cols., 1998). Las secuelas neurológicas van desde un estado neurológico de mínimas respuestas perceptivas y/o un estado vegetativo permanente hasta problemas motores, cognitivos y conductuales de diferente severidad.

En cuanto a la evolución de los TCE, aproximadamente el 21% de los supervivientes presentarán discapacidad moderada o grave (Bárcena y cols., 2006). La mortalidad global debida a un TCE es del 11% de los casos, con una tasa global de mortalidad de 15 muertes por 100.000 habitantes y año, según un estudio realizado a partir de datos de diversos países europeos (Tagliaferri y cols., 2006); estas cifras varían según la edad. La relevancia del TCE grave destaca por la alta mortalidad y las secuelas, suponiendo los TCE leves y moderados un reto para los servicios de urgencias por la alta incidencia de esta contusión y la necesidad de establecer su gravedad por el riesgo potencial de complicaciones o evolución desfavorable en las horas siguientes.

La alta incidencia y el impacto socio-económico de las enfermedades cerebrales adquiridas hace que el interés por las patologías derivadas de TCE vaya en aumento (Zitnay, 2005). La recuperación del paciente, la mejora de su calidad de vida y su integración social, dependerán de un programa de rehabilitación multidisciplinar específico en función de su nivel de discapacidad.

La valoración de los efectos del TCE necesita de la comprensión de la fisiopatología y de la realización de estudios de neuroimagen, que aportan datos estructurales y funcionales relevantes. El patrón característico de daño cerebral que presentan los TCE moderados y graves es de daño no específico y generalizado, pero con gran afectación de los lóbulos frontal y temporal. La visualización del grado de daño en las estructuras y del nivel de disfunción metabólica en sujetos que han sufrido un TCE facilita enormemente el diagnóstico y el pronóstico del paciente. El tipo de afectación cerebral se refleja en las funciones que se encuentran alteradas tras un TCE, que en la mayoría de los casos son la atención, la memoria, las funciones frontales, la emoción y la conducta (Ariza y cols., 2004).

En las últimas décadas se han producido avances significativos tanto en el conocimiento de los mecanismos básicos de los traumatismos como en su fisiopatología. Este conocimiento ha permitido el abordaje terapéutico de muchos de los TCE graves y con ello la disminución del número de muertes (Ariza y cols., 2004).

Sin embargo, junto con el aumento de la supervivencia, también ha aumentado el número de personas con graves secuelas neurológicas que sobreviven al TCE, situando al TCE como uno de los más graves problemas de salud de las sociedades desarrolladas. Actualmente más de 3 millones de niños y adultos en EEUU viven con una discapacidad permanente como resultado de un TCE (<http://www.biausa.org/Indiana/>).

Asociada a esta creciente población de supervivientes del daño cerebral se ha podido avanzar en el conocimiento científico que se posee acerca del potencial de reorganización cerebral y la capacidad de recuperación de las funciones perdidas tras una lesión cerebral adquirida (Robertson y Murre, 1999).

### **2.1.1 Clasificación y tipos de lesiones cerebrales por TCE**

Una clasificación clásica del daño cerebral traumático distingue entre TCE abiertos y cerrados. El TCE abierto es aquel en el que se produce una apertura traumática de la duramadre (debido a atropellos, proyectiles, etc.) y que conlleva un importante riesgo de infecciones secundarias o epilepsia postraumática, factores que pueden influir en la evolución del paciente. Estos TCE no suelen producir lesiones por contragolpe o por cizallamiento o rotación; son frecuentes, sin embargo, las lesiones focales. Los TCE cerrados son más habituales que los abiertos. En este tipo de traumatismo suele existir una lesión por golpe o contragolpe y se producen fenómenos de aceleración,

desaceleración o rotación del cerebro dentro del cráneo, apareciendo un daño axonal difuso. El DAD es una entidad anatomopatológica consistente en lesiones diseminadas de los axones de la sustancia blanca cerebral, que sufren fenómenos de degeneración y engrosamiento con posterior desmielinización (Strich, 1956). Comprende principalmente daños microscópicos, que los hace casi invisibles para las técnicas de imagen actual. Sin embargo, es la principal representación neuropatológica del daño cerebral postraumático (Smith y cols., 2003). En la figura 2.1 se muestra cómo se ve el DAD que sufre un paciente según las distintas técnicas de neuroimagen. En los TCE cerrados no se produce la apertura de las membranas que cubren el cerebro y son más características las lesiones difusas (frente a las focales).

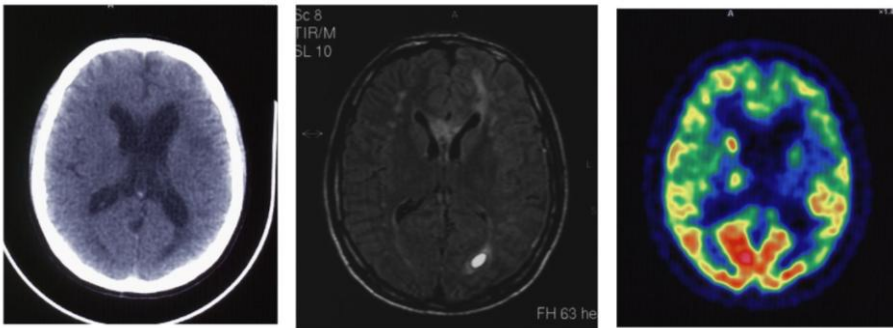
Existe una correlación considerable, aunque no completa, entre el mecanismo físico de la lesión y el tipo de lesión anatómica. Por ejemplo, la mayoría de las lesiones focales, tales como fractura de cráneo, contusión cerebral y hematoma epidural, son el resultado de la carga del impacto, mientras que la carga inercial generalmente causa lesiones más difusas, como conmoción cerebral, hematoma subdural y daño axonal difuso (Saatman y cols., 2008).

El tipo, la dirección, la intensidad y la duración de las fuerzas contribuyen a las características y gravedad de la lesión cerebral traumática (Maas y cols., 2008).

Las fuerzas dinámicas generadas tras el TCE cerrado suelen producir lesiones focales contusivas por efecto golpe o golpe-



contragolpe, estas últimas debidas al rebote del cerebro dentro del cráneo (Shaw, 2002), y/o lesiones difusas por fenómenos de aceleración-desaceleración o rotación del parénquima cerebral dentro de la estructura ósea del cráneo. En la figura 2.2 se muestran los tipos de fuerzas dinámicas generadas durante un TCE.

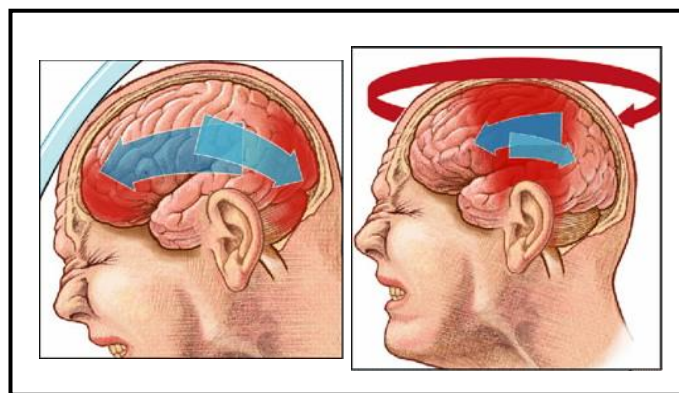


**Figura 2.1.** *Imágenes de TC, RM y PET de un paciente con DAD, de izquierda a derecha. TC: Imagen axial mostrando un foco hipodenso subcortical en región occipitoparietal izquierda. RM: Imagen axial ponderada en T1 mostrando un foco hiperintenso de localización parieto-occipital izquierda sugestivo de daño axonal de características hemorrágicas. Paralelamente se aprecian señales hipointensas distribuidas de forma uniforme en la unión cortico-subcortical bihemisférica de predominio frontal bilateral así como en esplenio de cuerpo calloso, sugestivas de DAD no hemorrágico. PET: Imagen axial mostrando un hipometabolismo cortical global de distribución bilateral, con relativa preservación del metabolismo occipital especialmente derecho. Asimismo, se aprecia un hipometabolismo subcortical afectando a caudado y tálamo de predominio izquierdo.*

Las lesiones focales resultan relativamente fáciles de identificar con las técnicas de neuroimagen convencional pero las lesiones de DAD pueden pasar inadvertidas o ser visibles sólo de forma parcial y

durante un tiempo limitado con técnicas de neuroimagen poco sensibles (Brandstack y cols., 2006; Scheid y cols., 2003; Xu J y cols., 2007). Estas lesiones tipo DAD, aun siendo más difíciles de visualizar, suelen tener una relación más directa con la recuperación final que la presencia y el volumen de lesiones cerebrales focales (Bigler, 2001).

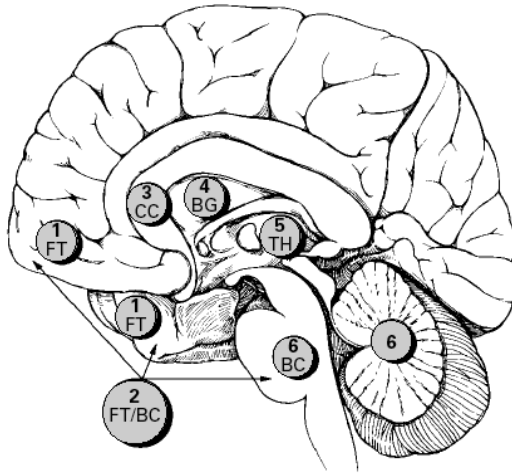
Hoy se asume que la distribución de estas lesiones de DAD sigue un gradiente de profundidad dependiente de la intensidad de las fuerzas traumáticas ejercidas a nivel cefálico (Grados y cols., 2001; Firsching y cols., 2001).



**Figura 2.2.** Tipos de fuerzas dinámicas generadas durante un TCE. A la izquierda se muestra un ejemplo de las fuerzas de rotación y a la derecha las fuerzas de golpe y golpe-contragolpe.

La severidad del TCE, en términos de resultados neurológicos y funcionales, está directamente relacionada con la profundidad de las lesiones, debido a que las fuerzas de aceleración-desaceleración generadas durante un TCE cerrado tienen una progresión centrípeta. Así, un TCE más severo afecta predominantemente a las estructuras

subcorticales más profundas. En la figura 2.3 se puede ver una clasificación de la severidad del TCE en función de la profundidad de la lesión.



**Figura 2.3.** Clasificación de la severidad del TCE en función de la profundidad de la lesión. De menor a mayor profundidad, y por tanto, severidad: 1. FT=frontotemporal, 2. FT-BC=Frontotemporal-bulbo raquídeo-cerebelo, 3. CC=Cuerpo calloso, 4. BG=Ganglios basales, 5. TH=Tálamo, 6. BC=bulbo raquídeo-Cerebelo. Figura cortesía de Marco A Grados (Grados y cols. 2001).

La escala de severidad más conocida y utilizada como indicador pronóstico es la escala de coma de Glasgow (Teasdale y Jennet, 1974; Teasdale y Murray, 2000), que teniendo en cuenta la respuesta motora, verbal y sensorial a distintos estímulos, permite identificar tres grados de severidad: leve (13-15), moderado (9-12) y grave (3-8). Es una escala utilizada ampliamente en la evaluación inicial de pacientes con un TCE, tanto a nivel extra- como intra-hospitalario, y los estudios apoyan su validez y reproducibilidad (SIGN, 2000). Aunque esta escala

ha demostrado su utilidad como indicador pronóstico, investigaciones más recientes ponen de manifiesto la necesidad de incluir, además, otras variables, como la edad, la duración del coma y de la amnesia postraumática (APT), para aumentar la fiabilidad de las predicciones (Defensor del pueblo, 2006).

La duración de la APT tiene la limitación de ser una evaluación que se realiza de forma retrospectiva. Por otra parte, en ocasiones no resulta fácil definir cuándo finaliza este período (Bernabéu y Roig, 1999). La duración del sujeto en fase de APT junto con la duración del coma pueden ser otra referencia para calcular la gravedad de un TCE. Podría considerarse TCE leve aquel en el que la pérdida de conciencia ha sido inferior a 20 minutos y la APT menor a una hora, un TCE moderado cuando la pérdida de conciencia estuviera entre 20 minutos y seis horas con una APT de hasta 24 horas y un TCE grave aquel en el que el paciente habría permanecido en estado de coma más de 6 horas y una APT de más de 24 horas (Junqué y cols., 1998). De acuerdo con todo esto se distinguen los siguientes tipos de TCE según su gravedad:

- TCE leves: duración del período de APT inferior a 1 hora, escala de Glasgow al inicio entre 14 y 15, y tiempo en coma de minutos de duración.
- TCE moderados: duración del período de APT de 1 a 24 horas, escala de Glasgow al inicio entre 9 y 13, y tiempo en coma de menos de 6 horas.

- TCE graves: duración de la APT superior a 24 horas, escala de Glasgow al inicio menor de 9, y tiempo en coma superior a 6 horas. Dentro de este tipo aún se puede realizar una nueva clasificación entre severo y extremadamente severo (en función de la escala de Glasgow).

### **2.1.2 Estados de conciencia**

Generalmente, sufrir un TCE comporta una pérdida o alteración inmediata de la conciencia. La pérdida de conciencia y el daño cerebral sufrido suelen estar relacionados. La pérdida de la conciencia en general se atribuye a una afectación que implicaría a la formación reticular del tronco cerebral, no siendo necesaria una lesión muy grave o extensa, sino que incluso pequeñas lesiones en el tronco y tálamo pueden provocar dicha pérdida. La duración y el grado de ésta es uno de los indicadores más significativos de la gravedad de los traumatismos.

El proceso de recuperación de los pacientes atraviesa diferentes estados comenzando por el estado de coma. La duración puede ser diferente y variable en función de la gravedad del traumatismo. La transición de unos estados a otros, en particular entre los estados iniciales -coma, estado vegetativo (EV) y estado de mínima conciencia (EMC)-, puede ser muy sutil y algunos signos clave pueden pasar desapercibidos, debido a la inconsistencia y limitación de algunas de las respuestas que pueden ofrecer los pacientes y a la necesidad de

discriminar respuestas intencionales de aquellas que son reflejas. Para facilitar esta tarea, en estos últimos años, se empieza a disponer de escalas estandarizadas de evaluación como la Escala de Recuperación del Coma Revisada (Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R) (Giacino y cols., 2004), que partiendo de los criterios establecidos por el Aspen Workgroup (Giacino y cols., 2002) establece criterios diagnósticos precisos de los diferentes estados, tal como se puede observar en la tabla 2.1.

La definición de los distintos estados neurológicos tras sufrir un TCE, incluyendo los estados iniciales recién citados, se muestra a continuación:

- **Coma.** En el estado de coma no hay ritmo sueño-vigilia, es decir, los pacientes se encuentran en un estado latente de sueño.
- **EV.** “Condición clínica de completa inconsciencia (ausencia de reconocimiento) de uno mismo y del medio, acompañada de la presencia de ciclos sueño-vigilia, con preservación parcial o completa de las funciones autonómicas del tronco encefálico y del hipotálamo” (Royal College of Physicians, 2003). Hay una parte del día en la que el paciente estará despierto pero no muestra signos de interacción consciente con su entorno. Esta situación es la consecuencia de lesiones cerebrales graves y extensas e implica la ausencia de cualquier respuesta consciente reconocible del sujeto ante estímulos externos, aunque el sujeto

puede mantener la respiración y las constantes vitales sin necesidad de soporte.

Criterios de diagnóstico de la CRS-R para los pacientes en EV, EMC y fuera de EMC. Nivel de función, según la escala.	
EV	Auditiva $\leq 2$ y visual $\leq 1$ y motora $\leq 2$ y oral-motora/verbal $\leq 2$ y de comunicación = 0 y del nivel de alerta $\leq 2$
EMC	Auditiva = 3-4 o visual = 2-5 o motora = 3-5 o motora/verbal = 3 o de comunicación = 1
Salida de EMC	Motora = 6 o de comunicación = 2

**Tabla 2.1.** Criterios de diagnóstico de la CRS-R para los pacientes en EV, EMC y fuera de EMC. Adaptada de Schnakers y cols., 2009.

- **EMC.** “Condición clínica de disminución importante de la conciencia en la que el comportamiento del paciente da muestras mínimas pero indudables de reconocimiento de uno mismo o del medio” (Giancino y cols., 2002). Los pacientes con esta condición pueden tener respuestas elementales motoras o emocionales relacionadas con los estímulos ambientales y congruentes con los mismos, pero son incapaces de desarrollar una respuesta elaborada o de colaborar en cualquier actividad

que requiera una atención sostenida o llevar a cabo acciones complejas, aunque sea en un grado mínimo.

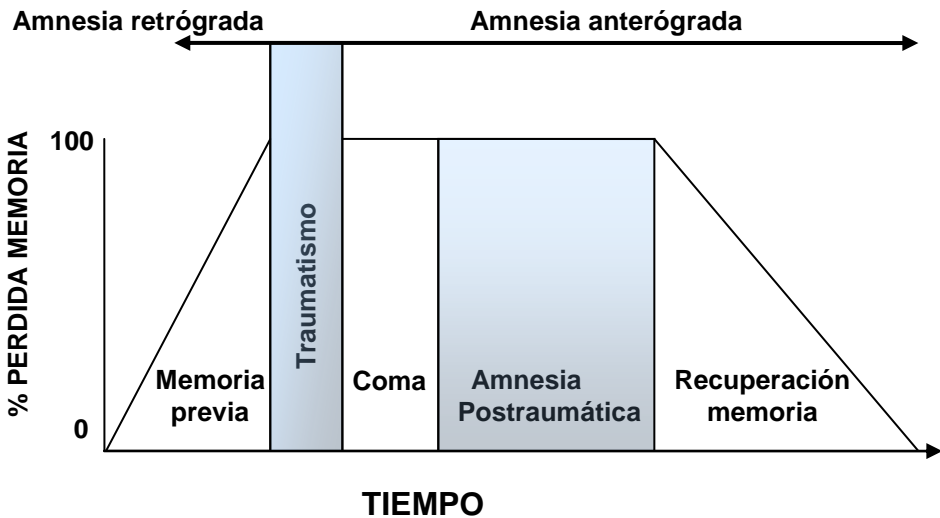
- **APT.** La fase de APT se puede definir como “un periodo durante el cual el paciente está confuso, sufre de amnesia de los acontecimientos en curso, y muestra evidencias de comportamiento perturbado” (Levin y cols., 1979) o como un “período, de duración variable, después de un TCE durante el cual el paciente está confuso, desorientado, sufre de amnesia retrógrada y parece carecer de la capacidad de almacenar y recuperar la nueva información” (Schacter y cols., 1977). Evaluando la desorientación, se puede evaluar esa capacidad de fijar información nueva. La duración de la APT parece hoy por hoy el mejor índice de gravedad. También proporciona el mejor valor pronóstico del daño cerebral traumático.
- **Fuera de APT.** Cuando el paciente consigue, por fin, orientarse se dice que está fuera de APT.

Es muy importante realizar una aproximación al pronóstico funcional del paciente con TCE cuanto antes, para poder decidir el tipo de rehabilitación que se le debe aplicar en función de los resultados esperables, ya que el tratamiento temprano, intensivo y prolongado se asocia con un efecto positivo sobre las capacidades funcionales, calidad de vida, reducción de la estancia hospitalaria y aumento en las posibilidades de reincorporación laboral. Este efecto es más evidente



cuando el tratamiento se realiza de forma multidisciplinar e integral, en unidades específicas de neurorrehabilitación.

Como se ha dicho, cuando una persona sufre un TCE tiene amnesia retrógrada (no puede recordar los eventos ocurridos antes del TCE) y amnesia anterógrada (no puede almacenar los eventos actuales). A partir de ese momento, conforme el paciente evolucione en los diferentes estados, irá recuperando la memoria. En la figura 2.4 se muestra la evolución de la memoria tras sufrir un TCE.



**Figura 2.4.** Evolución longitudinal de la pérdida y recuperación de la memoria tras un TCE.

## 2.2 Técnicas de neuroimagen aplicadas al estudio del TCE

Las técnicas de neuroimagen tienen un papel importante en la valoración inicial del TCE (Ríos, 2008). Las diferentes técnicas de

neuroimagen que se emplean en el estudio del TCE se pueden clasificar principalmente en técnicas de neuroimagen estructural y técnicas de neuroimagen funcional, siendo estas últimas mucho más sensibles para detectar cambios dinámicos sutiles (por ejemplo, ver Alavi, 1989; Ichise y cols., 1994).

La neuroimagen ofrece información complementaria a la evaluación cognitiva y a la evaluación pronóstica del paciente.

### **2.2.1 Técnicas de neuroimagen estructural**

La aparición de la TC en los años 70 permitió que el estudio sistemático del daño cerebral se hiciera realidad. Posteriormente, la RM ha complementado a la TC como un método para detectar cambios estructurales en el cerebro después de un TCE (Wilson, 1990). La RM es más sensible y precisa en el diagnóstico de la patología cerebral, pero la TC continúa siendo la modalidad de neuroimagen preferida en el estadio agudo ya que la TC tiene la suficiente sensibilidad para detectar las lesiones que requerirían una intervención neuroquirúrgica inmediata y tiene la ventaja de ser una técnica rápida y permitir una monitorización óptima del paciente durante el proceso de adquisición de la imagen. Además, la TC permite una visualización mejor de las hemorragias en la fase aguda que la RM y permite detectar la fractura craneal con facilidad (Junqué y cols., 1998).

La RM y la TC, pueden ayudar a identificar y localizar anomalías estructurales visibles asociadas con la lesión. Estas técnicas

han sido muy útiles para caracterizar alteraciones estructurales tras una lesión craneal. Sin embargo, las imágenes de RM y TC no permiten representar en su totalidad la verdadera naturaleza del déficit neurológico tras la lesión. Concretamente en casos de lesión cerebral leve, varios estudios no han encontrado ninguna anomalía estructural en pacientes que continuaban sintomáticos (Belanger y cols., 2007, Umile y cols., 2002).

### **2.2.1.1 Tomografía computarizada**

Una TC es la realización de radiografías del cuerpo desde distintos ángulos. En la realización de una TC un haz de rayos X colimado atraviesa al paciente mientras todo el sistema realiza un movimiento circular. Se detectan los haces atenuados a la salida del paciente con un detector. Cada haz de rayos X se atenúa en función de las densidades másicas atravesadas. Este hecho se repite alrededor de una sección del paciente para hacer un barrido en muchas direcciones, mediante giros y traslaciones sincronizadas del conjunto emisor-detector respecto al paciente. Los resultados de los detectores se almacenan en un ordenador y éste mediante determinados algoritmos reconstruye la imagen tomográfica.

La TC resulta ser una matriz de valores de intensidades de rayos X atenuadas que representan en varios tonos de grises una imagen espacial del objeto escaneado.

La TC es el pilar de la imagen de los TCE en la fase aguda y se puede utilizar para pronosticar los resultados clínicos (Kim y Gean, 2011), pero la TC no tiene la capacidad de detectar áreas pequeñas de contusión o lesiones difusas de sustancia blanca que ocurren con mucha frecuencia tras un TCE (Junqué y cols., 1998).

### **2.2.1.2 Resonancia Magnética**

La RM estudia los núcleos atómicos al alinearlos a un campo magnético constante para posteriormente perturbar este alineamiento con el uso de un campo magnético alterno, de orientación ortogonal. La resultante de esta perturbación es el fenómeno que explota las distintas técnicas de RM.

En medicina la RM se utiliza principalmente para observar alteraciones en los tejidos.

Las ventajas que presenta la RM como técnica de imágenes médicas son que puede penetrar hueso y estructuras huecas con atenuación despreciable, usa radiación no-ionizante, por lo que es mínimamente invasiva, permite obtener buenos contrastes en las imágenes y permite hacer imágenes de cualquier plano.

### **2.2.2 Técnicas de neuroimagen funcional**

Las técnicas de neuroimagen funcional muestran una excelente sensibilidad para detectar alteraciones tras un TCE, además de ofrecer una buena correlación anatomo-clínica. Los datos de neuroimagen

funcional reflejan la situación cognitiva y funcional resultante tras un TCE y son un indicador que puede resultar de utilidad, junto con otras variables clínicas de reconocido valor pronóstico (tiempo en coma y tiempo en APT), a la hora de establecer un pronóstico adecuado en términos de discapacidad (De la Cueva y cols., 2009).

Las técnicas de neuroimagen funcional, que permiten el registro del flujo sanguíneo cerebral regional y del metabolismo de la glucosa, son indicativas de la actividad cerebral, y por tanto, pueden detectar áreas de disfunción cerebral (Junqué y cols., 1998).

Algunos estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional, como la SPECT o el PET, muestran que estas técnicas pueden ser más sensibles que la TC y la RM para detectar lesiones en los TCE más leves, con una buena correlación con los hallazgos neuropsicológicos (Umile y cols., 2002).

Las principales técnicas de neuroimagen funcional son la RMf, el SPECT y el PET.

### **2.2.2.1 Resonancia magnética funcional**

La RMf es una técnica de medición indirecta (a través del contraste endógeno de la hemoglobina) de la activación neuronal (Ogawa y cols., 1992). Habitualmente esta técnica no es útil para el diagnóstico y pronóstico de sujetos en estado de traumatismo severo, puesto que requiere de la aplicación de un paradigma o realización de

una tarea por parte del paciente. Sin embargo, recientemente se han iniciado estudios para observar las redes cerebrales de activación en reposo (o redes de estado por defecto) sin la necesidad de someter al paciente a un paradigma de estimulación; esta medida es prometedora para la valoración y seguimiento de la recuperación de pacientes con TCE (Nakamura y cols., 2009).

### **2.2.2.2 SPECT**

La tomografía por SPECT consiste en la obtención de imágenes a partir de rayos gamma. Se le administra al sujeto un radionúclido generador de rayos gamma.

El radionúclido, administrado por vía intravenosa, permanece en el torrente sanguíneo y no entra en los tejidos cerebrales. El flujo sanguíneo cerebral está estrechamente relacionado con el metabolismo local del cerebro, por tanto, el SPECT se utiliza para mostrar indirectamente el metabolismo cerebral. Así, un tejido dañado en el que el metabolismo está reducido, reflejará a su vez un descenso del flujo sanguíneo, como indicio del daño cerebral.

En estudios recientes se han visto imágenes de SPECT anormales después de un TCE cuando la TC y la RM eran normales, lo que sugiere que la SPECT es más sensible a la lesión cerebral que la TC o la RM (<http://www.braininjury.com/diagnostic.html>). El papel de la SPECT es complementario al de las técnicas estructurales, añadiendo información fisiopatológica (Ríos, 2008).

La SPECT puede hacer una importante contribución para entender el impacto del TCE. La mayoría de los estudios de TCE con SPECT se centran en los TCE leves por su alta sensibilidad (Van Heertum *y cols.*, 2009).

En general, se ha encontrado buena correlación entre los hallazgos de la SPECT y la valoración clínica y los test neuropsicológicos. Por tanto, la SPECT es apta para medir las funciones cerebrales regionales independientemente de los daños estructurales observados en la TC o la RM y para predecir las secuelas psicosomáticas y de comportamiento (Ríos, 2008).

En la evaluación de pacientes crónicos que han sufrido un TCE, la obtención de imágenes mediante SPECT, como complemento de la TC o RM, puede desempeñar un papel útil para demostrar una disfunción cerebral en regiones del cerebro morfológicamente intactas (Ichise *y cols.*, 1994).

### **2.2.2.3 PET**

El PET es una técnica de diagnóstico por imagen dentro del campo de la medicina nuclear que permite medir con detalle el funcionamiento de distintas áreas del cerebro humano, así como el de otras partes de cuerpo mientras el paciente está consciente o en reposo. En 1961 se desarrolló la primera cámara de positrones, pero este método diagnóstico no comenzó a tener utilidad práctica hasta que Ter-Pogossian describió los algoritmos de reconstrucción de imágenes,

a mediados de los setenta. A finales de la década de los ochenta se difundió en la práctica clínica, en especial en el ámbito oncológico, tras la aparición de las cámaras de cuerpo completo. Desde sus inicios, la técnica se ha utilizado fundamentalmente con fines de investigación en procesos tumorales, neuropsiquiátricos y cardiológicos, pero en los últimos años se ha observado una clara tendencia hacia una progresiva aplicación clínica. Se trata de un procedimiento que detecta y cuantifica la actividad metabólica de los diferentes fenómenos fisiológicos o patológicos, aportando una información funcional *in vivo* de dichos procesos (Rodríguez y Asensio, 2005).

La exploración mediante PET requiere la administración de un trazador marcado con un radioisótopo emisor de positrones. El trazador, según sus características fisicoquímicas, se distribuirá por determinados tejidos y órganos. Los radionúclidos que se emplean en PET son sustancias químicas como la glucosa, el carbono o el oxígeno, que son utilizadas naturalmente por el órgano o tejido en cuestión durante el proceso metabólico, en la mayoría de los casos. En los estudios de PET, se agrega una sustancia radioactiva a la sustancia química requerida para las pruebas específicas.

El único sustrato metabólico del cerebro es la glucosa (Torres, 2002); por tanto, en el PET cerebral se adhiere a la glucosa una sustancia radioactiva, para crear un radiotrazador denominado FDG. En los estudios FDG-PET, la fijación fisiológica de la FDG en el cerebro es directamente proporcional al metabolismo cerebral y a la



actividad neuronal y, además es muy intensa debido a la baja proporción de glucosa-6-fosfatasa en los tejidos cerebrales y a que la glucosa es su única fuente de energía. La FDG, penetra en el interior de la célula mediante un transportador enzimático.

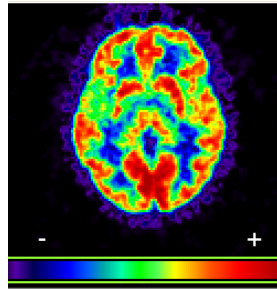
La FDG es el radiotrazador más utilizado y el más disponible comercialmente. Además, la FDG es el radiofármaco que ha permitido la introducción de la técnica PET en el ámbito hospitalario, a pesar de que en la actualidad existen cerca de 3.000 radiofármacos sintetizados (Maldonado y cols., 2004).

En esta técnica se emplean isótopos emisores de positrones. Los positrones emitidos por el radioisótopo interactúan con los electrones de los átomos que componen las moléculas de tejido. La colisión positrón-electrón supone el aniquilamiento de las masas de estas partículas y la aparición de un par de fotones (rayos gamma), de 511 KeV de energía, de dirección casi coincidente y sentido contrario. Estos fotones interactúan con los detectores opuestos del tomógrafo. Esta detección “por coincidencia” permite la reconstrucción volumétrica del órgano en el que se ha distribuido el trazador y su representación en imágenes tomográficas.

El escáner detecta los pares de rayos gamma opuestos generados al mismo tiempo, en un anillo de detectores, en dos detectores opuestos. A partir de las colisiones detectadas se proyecta una imagen del área, permitiendo ver la ubicación del proceso metabólico.

A la vez, la cantidad de radionúclidos concentrados en el tejido afecta el brillo con el que aparece la zona del tejido en la imagen e indica el nivel de funcionalidad del área. En la figura 2.5 se aprecia la imagen PET de un sujeto sano, en la que colores más vivos denotan mayor consumo de glucosa, y por tanto mayor funcionalidad.

Inicialmente los procedimientos de PET se realizaban en centros especializados de investigación ya que además del escáner de PET, debían contar con el equipo necesario para fabricar radiofármacos; el ciclotrón y un laboratorio de radioquímica. Actualmente, los radiofármacos se producen en muchos sitios y se envían a centros de PET para que sólo se requiera un escáner, y en ocasiones un pequeño laboratorio de radioquímica, para realizar una imagen PET.



*Figura 2.5. Imagen axial PET de un sujeto sano.*

El ciclotrón es un acelerador de partículas que se emplea para producir emisores de positrones, utiliza protones (núcleos de hidrógeno) y deuterones (núcleos de hidrógeno pesado) a los que les transfiere alta energía mediante el empleo de campos eléctricos alternos y luego se

aceleran en una órbita circular utilizando campos magnéticos. Estas partículas altamente energéticas se dirigen hacia unos elementos de destino con los que colisionan y mediante una reacción nuclear producen isótopos emisores de positrones: Fluor-18, Nitrógeno-13, Oxígeno-15, Carbono-11, etc.

La técnica de imagen PET se utiliza principalmente en pacientes que tienen enfermedades del corazón o del cerebro y cáncer, permitiendo visualizar los cambios bioquímicos que tienen lugar en el cuerpo, tales como el metabolismo.

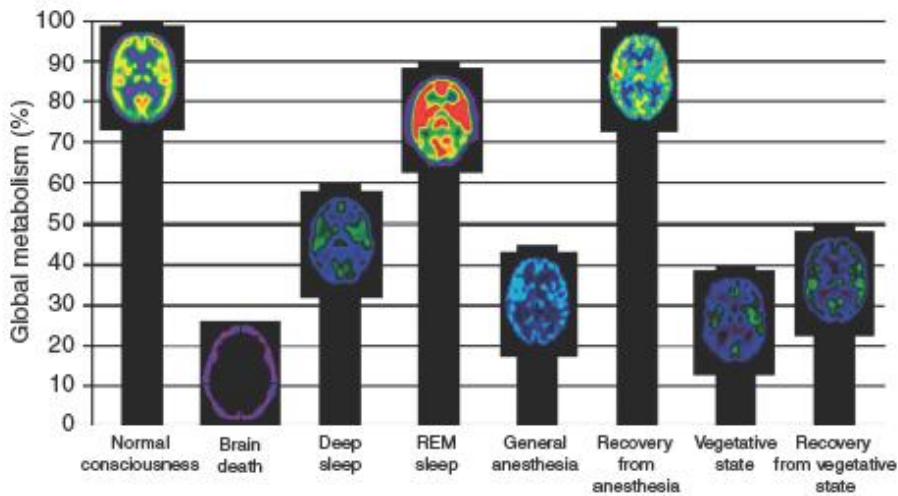
El PET también puede utilizarse conjuntamente con otros exámenes de diagnóstico, como TC o RM para proporcionar información más concluyente. La tecnología más moderna combina el PET y la TC en el PET-TC, mediante el que se obtienen concurrentemente las imágenes anatómicas de TC y las metabólicas de PET de las mismas áreas del cuerpo.

### **FDG-PET aplicado al TCE**

Los cambios metabólicos o funcionales que se producen en las diferentes patologías cerebrales pueden ser detectados con la FDG-PET antes de que aparezcan cambios estructurales o anatómicos detectables mediante TC o RM (Phelps, 2000). La técnica PET puede demostrar anomalías funcionales cerebrales en los pacientes que han sufrido un TCE reciente y en los que padecen secuelas neuropsicológicas crónicas postraumáticas. Estas anomalías

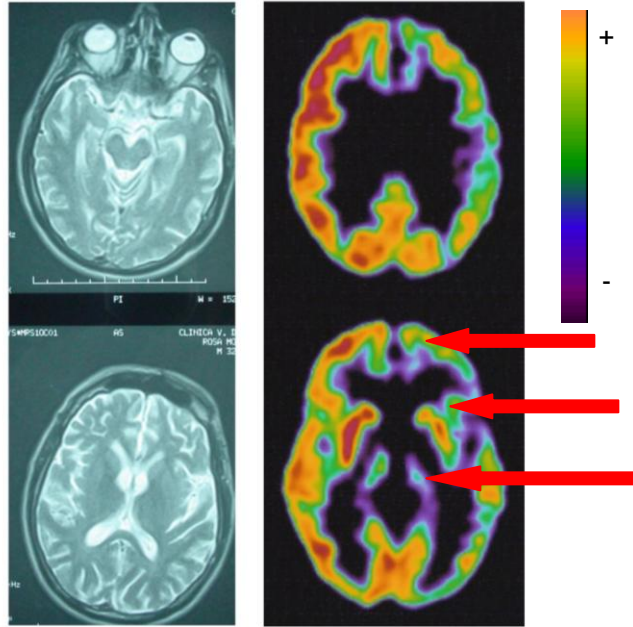
funcionales pueden visualizarse en áreas cerebrales en las que las imágenes de TC y RM aparecen como normales.

En la fase aguda de un TCE se produce ausencia o disminución de captación de FDG en el PET. Esta disminución de captación es más intensa cuanto peor es el estado neurológico del paciente (Hattori y cols., 2003). En la figura 2.6 se puede ver el metabolismo cerebral global, según los diferentes estados de conciencia y con anestesia general (cuyo metabolismo es similar a cuando la persona está en coma). (Demertzi y cols., 2009). Los hallazgos de PET pueden tener aplicabilidad en la valoración del paciente con secuelas neuropsicológicas causadas por un TCE. En algunos casos el PET es la única exploración capaz de objetivar cambios cerebrales que justifiquen la sintomatología o los déficits que sufre el paciente. Existen trabajos que demuestran una correlación entre las imágenes patológicas de PET y las alteraciones neuropsicométricas que sufren los pacientes (Bonne y cols., 2003).



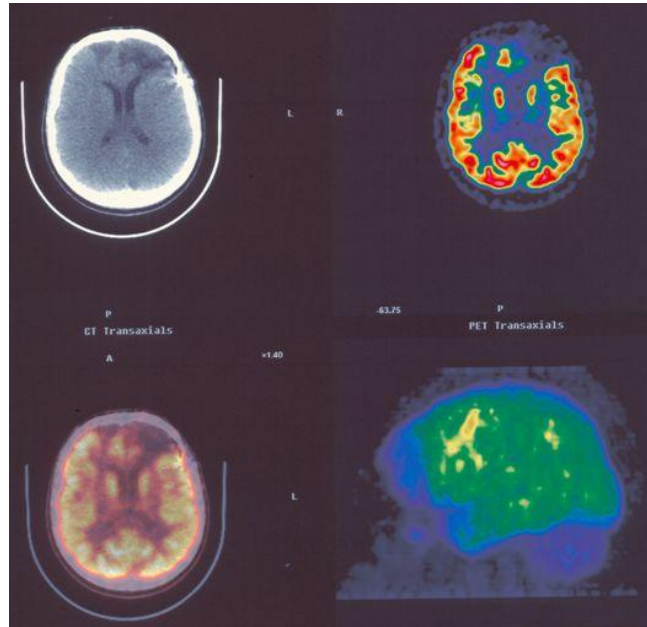
**Figura 2.6.** Metabolismo cerebral global en diferentes estados de conciencia y con anestesia general. (Demertzi y cols., 2009).

Las secuelas neuroconductuales a causa del TCE han sido recogidas en pacientes con DAD en los que no existía evidencia de lesiones cerebrales estructurales en imágenes de TC durante la fase de tratamiento en cuidados intensivos (Levin y cols., 1990). Sin embargo, la imagen funcional cerebral ha puesto de manifiesto la disfunción cerebral relacionada con dichas secuelas cognitivas y conductuales tras el TCE, incluso en pacientes sin lesiones estructurales en imágenes de RM. La irrupción del PET demostró la limitación de las técnicas de imagen previas estructurales, ya que las imágenes obtenidas mediante PET permitían la detección de un mayor número y volumen de anomalías (podemos ver un ejemplo de ello en la figura 2.7).



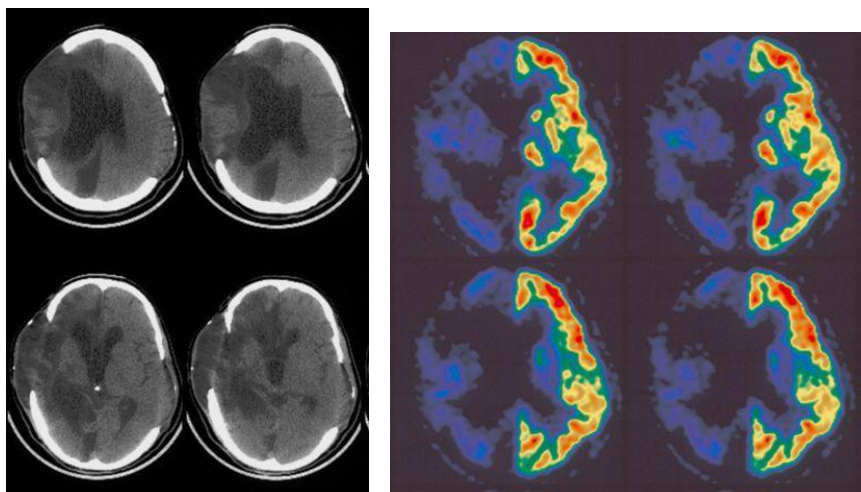
**Figura 2.7.** Imagen axial comparativa entre RM y FDG-PET. El PET muestra hipometabolismo fronto-temporo-parietal izquierdo, ganglios basales y tálamo. En la imagen de RM no se aprecian lesiones significativas.

También se ha podido observar que, ante lesiones focales, el grado de acuerdo entre las técnicas de neuroimagen estructurales y funcionales es alto (ejemplo en la figura 2.8, en la que se observan imágenes tomadas mediante TC, PET y SPECT; en ellas se observa coherencia entre el foco lesional frontal, fundamentalmente izquierdo, y el hipometabolismo en la misma área cerebral). En un estudio realizado por Umile y colaboradores en 2002 con 20 pacientes, el 100% de los pacientes que tenían la imagen de RM o TC anormal también tenían el PET anormal.



**Figura 2.8.** Comparativa de distintas técnicas de Neuroimagen ante lesiones focales. Superior: izquierda-imagen axial de TC mostrando un foco contusivo hipodenso frontal bilateral de predominio izquierdo; derecha PET hipometabolismo afectando a la zona descrita en el TC. Inferior: Imagen axial de PET-TC mostrando a la izquierda una superposición PET y TC y a la derecha una imagen tridimensional.

Además, el PET nos permite visualizar los efectos que tiene la presencia de lesiones difusas detectadas en neuroimagen estructural sobre el metabolismo cerebral, como se puede ver en la figura 2.9, en la que una gran contusión en el hemisferio derecho muestra la ausencia de metabolismo cerebral en todo el hemisferio ipsilateral.



**Figura 2.9.** Ejemplo de diferencias entre neuroimagen estructural y funcional ante focos contusivos masivos. Izquierda: imágenes axiales de TC; derecha: imágenes axiales de PET. Si bien la lesión focal (TC) no afecta a todo el hemisferio derecho (relativa preservación estructural posterior), el metabolismo (PET) es nulo en la totalidad de dicho hemisferio.

Se ha observado una alta correlación entre la información que se puede extraer de las imágenes de FDG-PET en reposo, en sujetos con TCE, con las tareas realizadas fuera del ambiente de la prueba de imagen. La reducción de metabolismo está correlacionada con la peor función cognitiva, tal como observaron Fontaine y colaboradores en 1999.

En definitiva, estos hallazgos destacan la contribución de la imagen funcional cerebral en el estudio de los mecanismos que median en las alteraciones neuroconductuales que siguen a un TCE.



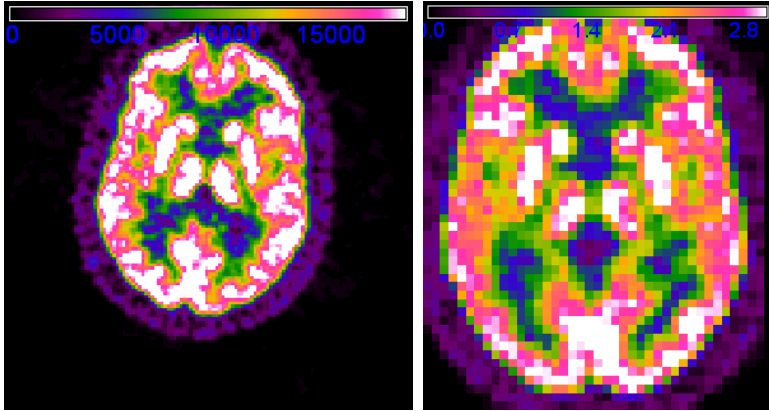
## 2.3 Análisis basado en *voxel* aplicado a PET

La morfometría basada en *voxel* (Voxel-Based Morphometry, VBM) está prevista para el análisis de imágenes anatómicas de RM. En esta tesis se ha generado una adaptación del VBM para el análisis de imágenes FDG-PET (Voxel Based PET, VBPET). Dicho método permite analizar, procesar y cuantificar, si existen, diferencias estadísticamente significativas de la señal FDG-PET entre dos o más grupos. La metodología del VBPET se basa en la inferencia estadística clásica (como en el VBM). En la figura 2.10 se puede ver la imagen inicial FDG-PET de un sujeto y la imagen del mismo sujeto situada en un espacio común para analizarla mediante VBMPET.

El VBM es una metodología semiautomática que apenas requiere intervención del usuario, en comparación con otras técnicas tradicionales como el análisis de regiones de interés (ROI), en las que la delineación de áreas es manual y, por tanto, muy costosas. Además, el VBM proporciona ventajas como: la invarianza de resultados frente a usuarios distintos; la posibilidad de aplicación al volumen cerebral íntegro y a grupos muestrales grandes; es fácil y rápida a la hora de analizar los datos; y no depende de una hipótesis particular (Pletson J., 2007).

En concreto, el VBM se presenta como una metodología que permite analizar imágenes de varios grupos (generalmente un grupo patológico y un grupo control) con el fin de localizar áreas

estructuralmente dañadas características de la enfermedad que se está estudiando.



*Figura 2.10.* A la izquierda, imagen FDG-PET de un sujeto sano. A la derecha, imagen del mismo sujeto después de aplicarle el pre-proceso de VBPET.

La técnica VBM a grandes rasgos consiste, en primer lugar en alinear cada imagen cerebral de RM de los sujetos a una plantilla, de manera que elimina la mayor parte de las grandes diferencias en la anatomía cerebral de los sujetos. Luego, las imágenes del cerebro se suavizan para que cada *voxel* represente el promedio de sí mismo y de sus vecinos. Por último, se realiza un análisis estadístico para localizar y hacer inferencias acerca de las diferencias de grupo (Ashburner y Friston, 2000).

El VBM ha sido aplicado a multitud de enfermedades y trastornos. Entre la gran cantidad de enfermedades analizadas, se citan a continuación algunas de mayor interés, como por ejemplo la aplicación al Alzheimer: en Busatto y colaboradores en 2008 se hace

una revisión de los resultados VBM relacionados con diferentes etapas de la enfermedad del Alzheimer. Estos resultados incluyen no sólo los déficits de materia gris en las estructuras temporales mediales (como se ve en estudios anteriores de RM mediante mediciones manuales de ROI), sino también los cambios de volumen en otras regiones del cerebro que no se han evaluado en anteriores estudios de RM. Se ha aplicado al autismo: Rojas y colaboradores, en 2006, demuestran que VBM es sensible a las asociaciones entre las conductas sociales y repetitivas y los volúmenes regionales cerebrales en el autismo- Al Parkinson: Chebrolu y colaboradores en 2006 aplicaron VBM para comparar la intensidad de la materia gris con las imágenes de pre y post infusión del factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF). En este estudio, no se encuentran pruebas de imagen de la lesión cerebelosa de pacientes sometidos a la infusión GDNF crónica intracerebral (esto concuerda con la falta de evidencia de disfunción cerebelosa en el examen clínico).

El método VBPET se presenta con más detalle en el capítulo 3 y es una aportación del trabajo investigador presentado en esta tesis a la comunidad científica, hasta donde llega nuestro conocimiento.



# Capítulo 3

## Material y Métodos

### Contenidos

3.1 Material	49
3.1.1 Sujetos	49
3.1.2 Adquisición de las imágenes PET	53
3.2 Métodos	58
3.2.1 Voxel Based PET (VBPET)	58
3.2.1.1 Procesado previo de las imágenes	59
3.2.1.2 Análisis estadístico	71
3.2.2 Clasificación mediante “Support Vector Machine”	74
3.2.2.1 Máquinas de vectores de soporte	75
3.2.2.2 Leave One Out	78
3.2.2.3 Preproceso y clasificación	79



En este capítulo se presentan el material y los métodos que se han empleado a lo largo de la tesis. En la parte de material se describen los sujetos que forman parte de los diferentes estudios, la clasificación en grupos para su posterior comparación, las características de cada grupo de sujetos y la adquisición de las imágenes FDG-PET de dichos sujetos, con las que se ha trabajado en esta tesis. En la parte de metodología se presenta en primer lugar el VBPET, explicando detalladamente el preproceso que se les aplica a las imágenes y el posterior análisis estadístico realizado y en segundo lugar el método de clasificación Support Vector Machine propuesto para la ayuda a la clasificación de pacientes.

## **3.1 Material**

### **3.1.1 Sujetos**

Los sujetos que forman parte de los diferentes estudios realizados son, por un lado, pacientes que han sufrido un TCE severo (Glasgow  $\leq 8$ ) y, por otro lado, sujetos controles sanos. Todos los participantes en los estudios dieron el consentimiento informado por escrito -el consentimiento fue obtenido de un familiar o tutor para los pacientes con bajo nivel de conciencia-.

Desde febrero de 2000 hasta mayo de 2009, a 158 de los 317 pacientes con daño cerebral que llegaron al Servicio de Daño Cerebral de los Hospitales NISA de Valencia se les practicó un PET 18F-FDG.

De los 158 pacientes, los datos de imágenes PET de 99 pacientes estaban disponibles y eran de calidad suficiente para el análisis estadístico cuantitativo. Los pacientes se encontraban completando un programa de neuro-rehabilitación. Hubo que descartar algunas de las imágenes porque el formato con el que se almacenaban al comienzo de obtención de imágenes PET en el hospital (previo al comienzo de esta tesis) no era compatible con el que se empezó a utilizar un año después.

Además, de los 99 pacientes 50 eran fuera de APT mientras que en el grupo de APT había 12 y en el de EV y EMC juntos había 17. Para que los tamaños de grupo no fuesen muy diferentes, de los 50 fuera de APT se eligieron 20 pareándolos por edad con los demás grupos.

Los pacientes fueron sometidos a un examen de neuroimagen estructural (RM o TC) después de la PET-FDG. Todos los pacientes con grandes lesiones focales en el tálamo o con lesiones penetrantes fueron excluidos de los estudios. Por tanto, quedaron en el estudio los pacientes que únicamente tenían lesión difusa. Dichos pacientes se clasificaron en varios grupos clínicos según su nivel de conciencia (estado vegetativo -EV- y estado de mínima conciencia -EMC-) o su estado cognitivo (APT y fuera de APT).

Los criterios clínicos que se siguieron para la clasificación del estado vegetativo y del estado de mínima conciencia fueron los de la Escala de Recuperación del Coma Revisada (Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R) (Giacino y cols., 2004), que partiendo de las escalas



establecidas por el Aspen Workgroup (Giacino y cols., 2002) establece criterios diagnósticos precisos de los diferentes estados neurológicos.

La APT se evaluó de forma prospectiva con el test de Galveston de orientación y amnesia (Galveston Orientation and Amnesia Test, GOAT) (Levin y cols., 1979), que permite valorar el grado y la duración del estado de confusión y amnesia tras el traumatismo. La estimación se realizó en todos los pacientes ingresados durante el período de APT o se calculó *a posteriori* sobre la base de información proporcionada por miembros de la familia en aquellos pacientes que ya se habían recuperado de la APT en el momento del ingreso al Servicio de Daño Cerebral.

Los tres grupos clínicos principales fueron los siguientes: el grupo A, compuesto por los pacientes con un nivel de alerta bajo, que incluía aquellos en EV o EMC; el grupo B, formado por los pacientes con un nivel de alerta adecuado y dentro de un periodo de amnesia postraumática; y el grupo C formado por los pacientes con un nivel de alerta adecuado y fuera de APT. El grupo D es el compuesto por sujetos controles sanos.

Los sujetos controles fueron adultos voluntarios reclutados como controles normales. Ninguno tenía antecedentes de daño cerebral o un desorden neurológico o físico importante. Las imágenes FDG-PET de todos los sujetos control fueron revisadas por un experto en Medicina Nuclear y juzgadas de forma cualitativa como “normales”.

La clasificación tomográfica del TCE según el Banco de Datos Nacional de Coma Traumático (National Traumatic Coma Data Bank, TCDB) (Marshall y cols., 1991) es la que se muestra en la tabla 3.1.

Grado	Tipo de lesión	TC craneal
I	Lesión difusa I	Sin patología visible en el TC
II	Lesión difusa II	Cisternas presentes con desplazamientos de la línea media de 0-5 mm y/o lesiones densas presentes. Sin lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm <sup>3</sup> . Puede incluir fragmentos óseos y cuerpos extraños
III	Lesión difusa III (Swelling)	Cisternas comprimidas o ausentes con desplazamiento de la línea media de 0-5 mm. Sin lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm <sup>3</sup>
IV	Lesión difusa IV (Shift)	Desplazamiento de la línea media > 5 mm. Sin lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm <sup>3</sup>
V	Lesión focal evacuada	Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente
VI	Lesión focal no evacuada	Lesión de densidad alta o mixta >25 cm <sup>3</sup> no evacuada quirúrgicamente

**Tabla 3.1.** Clasificación tomográfica del TCE según el TCDB (Adaptada de Marshall y cols., 1991).

En las tablas 3.2.a y 3.2.b se muestran las características de cada grupo de sujetos. La edad viene dada por la media de los años y la desviación estándar. La cronicidad es el tiempo que ha pasado desde el TCE hasta que se ha realizado el estudio PET, y viene dada en días. La

variable Coma indica la media del número de días que ha estado en coma el paciente tras sufrir el TCE y la desviación estándar. La variable APT es el número de días que el paciente ha estado con amnesia postraumática.

	EV y EMC (n=17) Grupo A	APT (n=12) Grupo B	Fuera de APT (n=20) Grupo C	Controles (n=10) Grupo D
Edad (años)	30.3 (7.7)	35.2 (15.8)	30.9 (9)	40.8 (15.4)
Cronicidad (días)	293.9 (234.3)	255 (143.9)	217 (126)	-
Sexo (hombre/mujer)	14/3	7/5	17/3	6/4
Coma (días)	-	42.9 (58.6)	19.9 (18.9)	-
APT (días)	-	-	78.5 (72.5)	-
TCDB (n)				
Difuso I/II/III/IV	0/1/8/0	0/6/2/0	0/12/2/1	-
Focal evacuado sí/no	6/2	2/2	3/2	-

*Tabla 3.2.a. Características de cada grupo de sujetos. Medias (Desviación estándar).*

### 3.1.2 Adquisición de las imágenes PET

A todos los sujetos se les practicó un estudio PET/TC cerebral tras la inyección endovenosa de una dosis de 1 a 10 MBq/kg de 2-flúor-

2-desoxi-D-glucosa-18F (FDG), con una dosis máxima de 370 MBq. Todas las personas permanecieron en ayunas por un período mínimo de 4-6 horas, previamente a la inyección del radiotrazador. Asimismo, todos ellos presentaban unos niveles de glucemia inferiores a 150 mg/dl.

	EV y EMC (n=17) Grupo A	APT (n=12) Grupo B	Fuera de APT (n=20) Grupo C	Controles (n=10) Grupo D
<b>TC/RM lesión talámica (n)</b>				
Difusa unilateral	1	1	2	-
Difusa bilateral	1	0	0	-
<b>Etiología (n)</b>				
Accidente de coche/Pedestre	12/1	6/1	13/2	-
Caídas	1	2	3	-
Agresiones	3	3	2	-

**Tabla 3.2.b.** Características de cada grupo de sujetos. Medias (Desviación estándar)

Los pacientes permanecieron en reposo y en posición de decúbito en una habitación en penumbra y silenciosa desde varios minutos antes de la administración del radiofármaco hasta 30 minutos después de la misma.

Posteriormente, se obtuvieron imágenes mediante un tomógrafo PET/TC (GE Discovery LS4 PET/CT Scanner System, General Electric, Nueva York), con adquisición de un estudio de transmisión TC, seguido de un estudio de emisión PET 3D durante 10 minutos. La reconstrucción de las imágenes PET se realizó mediante un algoritmo de retroproyección filtrada (filtro Hanning, umbral de 4,8) y corrección de atenuación por contornos, obteniéndose cortes de 4,25 mm de grosor. Las imágenes se reorientaron en una consola XELERIS siguiendo el eje órbito-meatal, permitiendo presentar el estudio mediante secuencias transversales, coronales y sagitales.

Las imágenes que se obtienen son del cerebro completo con un tamaño de *voxel* de 1.95 mm x 1.95 mm x 4.25 mm. En la figura 3.1 se muestra: a la izquierda una imagen de un paciente en la que se puede observar un descenso elevado del metabolismo en el hemisferio izquierdo; y a la derecha, una imagen de un sujeto sano.

Las imágenes fueron procesadas y analizadas en una estación de trabajo con sistema operativo Microsoft Windows XP, con la aplicación MATLAB 7.4 (The MathWorks, Natick, MA) y el software libre disponible para la comunidad científica Statistical Parametric Mapping versión 5 (SPM; Wellcome Department of Cognitive Neurology; Institute of Neurology, Londres, R.U.), además de implementaciones propias basadas en MATLAB y SPM.

El SPM permite, principalmente, la realización de mapas estadísticos paramétricos para la búsqueda de efectos de interés

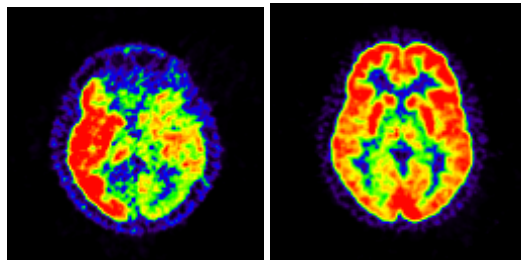
presentes en imágenes funcionales PET, SPECT y RM. El software SPM goza de amplia aceptación y es muy utilizado por la comunidad científica, ya que proporciona gran flexibilidad en el diseño de los experimentos que se pueden analizar (Gispert y cols., 2003(1)).

Los estudios estadísticos que pueden efectuarse mediante SPM se dividen principalmente en estudios paramétricos o factoriales y estudios categóricos o sustractivos. Los paramétricos estudian la relación entre las imágenes obtenidas y un parámetro, como puede ser la edad. Los estudios categóricos se utilizan para encontrar diferencias entre grupos, definidas por variables categóricas (Gispert y cols., 2003(1)).

SPM utiliza atlas cerebrales estándar procedentes del Instituto de Investigación de Montreal, MNI (Montreal Neurological Institute). EL MNI definió un atlas cerebral más representativo del cerebro humano en general, que el de Talairach y Tournoux (Talairach y Tournoux, 1988), utilizando para ello un amplio número de estudios de imagen de RM obtenidos de sujetos normales, sobre los que se realizó posteriormente una normalización lineal simple de cada cerebro con el atlas de Talairach, aplicando una transformación afín de 9 parámetros, y permitiendo translaciones, rotaciones y escalados en los ejes X, Y y Z. Se obtuvo el promedio de las imágenes de 305 sujetos. Además, también crearon la media de la mitad de esos 305 estudios, generando el atlas empleado por el Consorcio Internacional de Localización Cerebral (International Consortium for Brain Mapping, ICBM). SPM

utiliza este último atlas cerebral como plantilla para localizar áreas cerebrales y emplear un espacio común sobre el que localizar áreas de interés. Este sistema es ampliamente utilizado por la comunidad científica en los estudios funcionales cerebrales.

El primer paso de procesado de las imágenes en esta tesis consistió en obtener los ficheros de imagen en discos en formato DICOM. Posteriormente se transformaron todas a formato NIfTI (formato de imagen propuesto por la Iniciativa de Tecnología de Informática en Neuroimagen (Neuroimaging Informatics Technology Initiative, NIfTI). La transformación se realizó mediante el programa `dcm2nii`, que se puede obtener junto con la aplicación de libre distribución MRIcroN (Christopher Rohrden, <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>).



**Figura 3.1.** Imágenes FDG-PET axiales. Izquierda: imagen de un paciente. Derecha: imagen de un sujeto sano. El paciente presenta disfunción hipometabólica cerebral en el hemisferio izquierdo (imágenes presentadas con orientación radiológica: el hemisferio izquierdo aparece en la zona derecha de la imagen, y viceversa).

## 3.2 Métodos

### 3.2.1 Voxel Based PET (VBPET)

Para el estudio de los estados neurológicos de pacientes con TCE mediante imágenes PET fue necesaria la implementación de un nuevo método de procesado y análisis. Se decidió tomar como punto de partida la implementación para comparación de imágenes anatómicas VBM, que realiza un análisis *voxel a voxel* de las imágenes volumétricas empleando las funciones del SPM. Se creó una adaptación de VBM para el procesado y análisis de las imágenes de PET, denominada *Voxel Based PET* (VBPET).

El método empleado, ya que se basa en el Modelo Lineal General (MLG) para el análisis de los datos, permite analizar si existen diferencias estadísticamente significativas de la señal FDG-PET entre dos o más grupos, y además, en el caso de que esas diferencias existan es posible realizar una cuantificación. El MLG es un modelo de estadística lineal, que incluye diferentes modelos estadísticos como el test t de Student, ANOVA, ANCOVA, etc. La implementación del MLG es univariante, es decir, que las pruebas estadísticas se realizan para cada *voxel* de manera independiente al resto de *voxels* de la imagen.

A grandes rasgos, el VBPET comienza con el procesado de los datos con el objeto de prepararlos para la comparación estadística. Esto conlleva algunos pasos de estandarización y posicionamiento de



los datos en un espacio común, minimizando a la vez la variabilidad debida a diferencias morfológicas normales entre los sujetos de estudio. En este procesado previo, se sitúan los datos en un espacio común; se genera una plantilla propia y se realiza la normalización individual de cada imagen respecto a la plantilla creada a partir de las imágenes de los sujetos que conforman el estudio, para poder después analizar *voxel* a *voxel*, tras un suavizado de los datos, las variaciones de metabolismo.

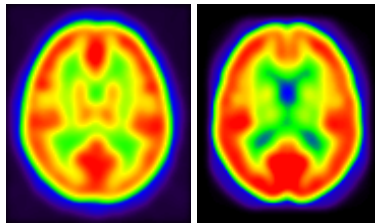
El MLG nos permite en este caso obtener una medida numérica de cuánto difieren dos poblaciones en base a la comparación de los valores de metabolismo.

### **3.2.1.1 Procesado previo de las imágenes**

#### **3.2.1.1.a Creación de la plantilla propia**

Ya que los sujetos que forman parte de los estudios tienen características morfológicas distintas no debidas a la enfermedad sino a las características individuales, es importante ubicar todas las imágenes en un espacio común que permita una correspondencia entre las diferentes áreas y su análisis conjunto. La plantilla PET estándar que está disponible en el SPM versión 5 (SPM5) fue originalmente construida usando imágenes (15)O-H(2)O PET, trazador diferente de la FDG. La diferencia de trazador y el uso de una plantilla creada a partir de un grupo de sujetos diferente a los del estudio, puede llevar a interpretaciones inconsistentes del análisis estadístico (Gispert y cols., 2003(2)).

Para evitar dichas inconsistencias, se debe utilizar una plantilla propia que sea representativa del grupo que se desea estudiar. Por consiguiente, se generó una plantilla propia por cada par de grupos sobre los que se realizaron comparaciones. De esta manera se disponía de una fuente de información fiable y cercana a la realidad de los datos del estudio y se evitaban los sesgos específicos que se derivarían de la utilización de una plantilla estándar ajena a los datos. En la figura 3.2 se puede ver la plantilla del SPM y la plantilla FDG-PET propia.



**Figura 3.2.** Izquierda: plantilla PET del SPM5. Derecha: plantilla FDG-PET propia.

En el proceso de creación de la plantilla propia, tal y como se explica en los sub-apartados siguientes, se utilizan las imágenes de todos los individuos del estudio, tanto los sanos como los enfermos. Si solo se emplearan las imágenes de sujetos sanos, o solo enfermos, la plantilla presentaría inclinaciones hacia el conjunto de sanos o el de enfermos, respectivamente, y los procesos de normalización obtendrían datos sesgados. En la creación de la plantilla propia intervinieron la plantilla PET del SPM5 (con el objetivo de tener un espacio inicial para ubicar la nueva plantilla) y las imágenes de todos los sujetos normalizadas en intensidad.

El diagrama de flujo relativo al proceso de creación de la plantilla propia de PET se muestra en la figura 3.3.

A continuación se detallan los métodos, utilizados paso a paso para la obtención de la plantilla propia.

#### **3.2.1.1.a.1 Normalización en intensidad**

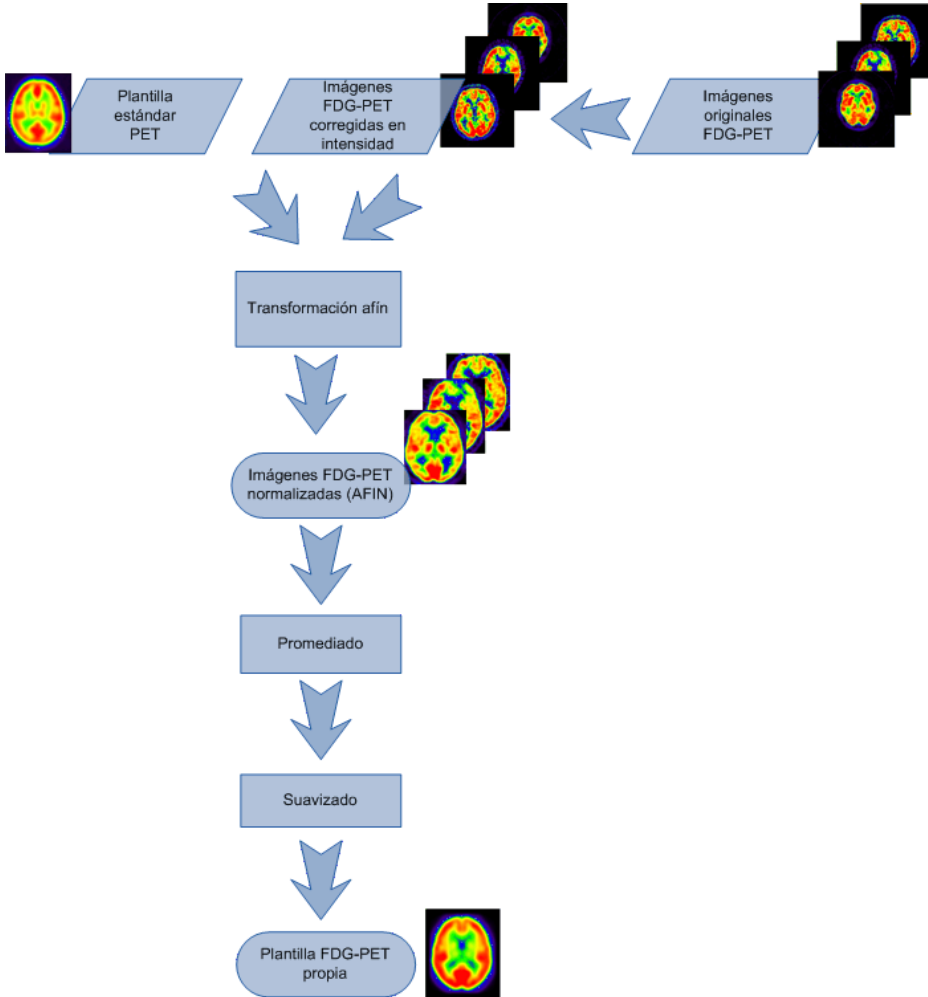
Las imágenes se normalizaron en intensidad, para que los niveles de intensidad fueran similares entre las imágenes.

Mediante la normalización en intensidad se convirtieron los valores de intensidad, indicadores de metabolismo, en valores comparables entre sujetos, eliminando posibles diferencias entre sujetos (diferencias de metabolismo global debidas al peso, la edad, etc.), ya que el metabolismo cerebral es diferente entre sujetos y no viene dado en valores absolutos en las imágenes adquiridas.

En los primeros estudios que se realizaron se aplicó una normalización en intensidad mediante el valor máximo. En los estudios de clasificación se buscó aumentar la calidad de todo el pre-procesado y uno de los métodos que se afinó fue el de la normalización. Para ello se aplicó una normalización en intensidad mediante una media robusta, siendo éste método más eficaz ya que permite evadir datos anómalos (outliers) a la hora de calcular el valor de intensidad de normalización.

La normalización en intensidad mediante el máximo consiste en detectar, en cada volumen cerebral adquirido, el *voxel* de mayor

intensidad en la imagen volumétrica y dividir la intensidad de cada *voxel* del volumen por la intensidad de dicho máximo.



**Figura 3.3.** Diagrama de flujo asociado a la creación de una plantilla propia de imágenes cerebrales de PET.

En la normalización en intensidad mediante la media robusta, para cada imagen, en primer lugar se recortan los *voxels* exteriores al cerebro, estimando que cualquier *voxel* que tenga un valor de

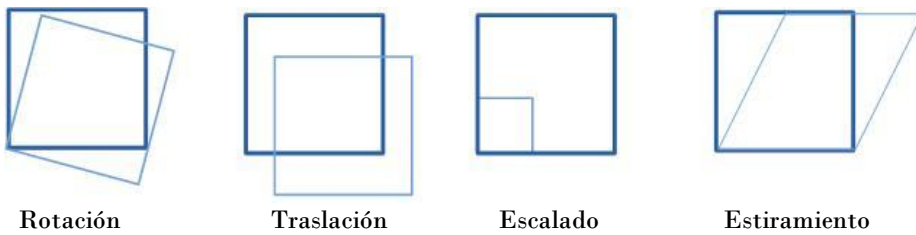
intensidad más bajo que el promedio de todos los valores de intensidad de la imagen dividido por 8 esté fuera del cerebro, en segundo lugar se calcula la intensidad media robusta para cada una de las imágenes calculando la media de las intensidades de todos los *voxels* de la imagen que quedan tras eliminar los del paso anterior, y finalmente, la intensidad de cada *voxel* del volumen se divide por la intensidad media robusta calculada.

### 3.2.1.1.a.2 Normalización afín

La normalización afín es una transformación geométrica que cambia la posición de un determinado punto en el espacio. En consecuencia, cuando se aplica una transformación afín a todos los *voxels* de una imagen, éstos pueden cambiar de posición, dando lugar a una imagen con forma distinta. En este tipo de transformación se aplica una combinación lineal de cuatro operaciones básicas (rotación, traslación, escalado y estiramiento). En la figura 3.4 se puede ver un ejemplo de las operaciones básicas aplicadas a un cuadrado. Generalmente se utilizan 12 grados de libertad, que corresponden a estas 4 operaciones en los tres ejes del espacio.

El objetivo de la normalización afín es el de situar imágenes diferentes en un mismo espacio, sin realizar deformaciones regionales en las mismas, pero sí desplazándolas, escalándolas, etc. En la normalización afín se requiere de una imagen a transformar y una imagen objetivo, siendo en nuestros estudios la imagen objetivo la plantilla PET estándar del SPM5. La imagen original se modifica

mediante la normalización afín para que se parezca lo máximo posible en tamaño, forma y localización a la imagen destino. Esto se consigue aplicando pequeñas traslaciones, rotaciones, escalados y estiramientos a la imagen original y comparándola (mediante la información mutua de las imágenes) con la imagen destino.



**Figura 3.4.** Operaciones básicas de la normalización afín aplicadas a un cuadrado.

### 3.2.1.1.a.3 Promediado

A continuación, las imágenes obtenidas se promediaron, obteniéndose una imagen volumétrica de referencia que aglutinó información de todos los datos iniciales. Esta imagen tras el último paso de suavizado, pasaría a ser la plantilla propia.

El promediado se utiliza para obtener una imagen media a partir de una colección previa de imágenes. La representación matricial de las imágenes hace que hallar el promedio consista en calcular la media aritmética para cada elemento en todas las matrices. La figura 3.5 muestra un ejemplo de ello.

### 3.2.1.1.a.4 Suavizado

Mediante el suavizado cada *voxel* adopta el valor promedio de sus vecinos (es decir, de los *voxels* adyacentes). De esta manera se

eliminan las señales de alta frecuencia preservándose las de frecuencia baja. La razón principal de realizar el suavizado radica en el incremento que se produce en la relación señal/ruido (Signal to Noise Ratio, SNR), al reducirse considerablemente el ruido aleatorio presente a frecuencias altas. Además, el hecho de suavizar conlleva otras ventajas como el incremento de la normalidad de los datos o la minimización de las diferencias inter-sujeto. En la práctica, el suavizado hace que la imagen se vea borrosa, sobre todo en aquellas zonas donde existen bordes, ya que se mezclan zonas de distinta intensidad y se pierden así los detalles de contornos.

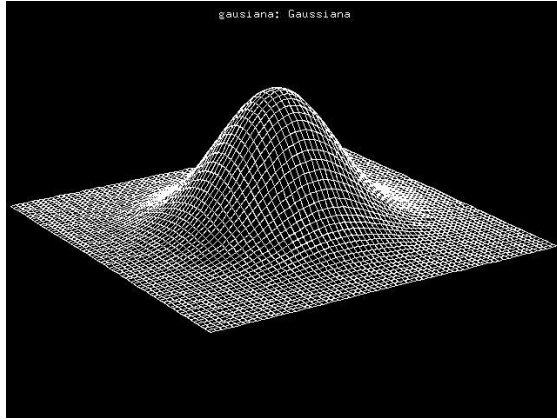
$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 9 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 9 & 0 & 0 \\ 9 & 9 & 9 & 9 & 9 \\ 0 & 0 & 9 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 9 & 0 & 0 \end{pmatrix}
 \begin{pmatrix} 0 & 9 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 9 & 0 & 0 & 0 \\ 9 & 9 & 9 & 9 & 9 \\ 0 & 9 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 9 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}
 \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 9 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 9 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 9 & 0 \\ 9 & 9 & 9 & 9 & 9 \\ 0 & 0 & 0 & 9 & 0 \end{pmatrix}
 \longrightarrow
 \begin{pmatrix} 0 & 3 & 3 & 3 & 0 \\ 0 & 3 & 3 & 3 & 0 \\ 6 & 6 & 6 & 9 & 6 \\ 3 & 6 & 6 & 3 & 3 \\ 0 & 0 & 3 & 3 & 0 \end{pmatrix}$$

**Figura 3.5.** Ejemplo de promediado.

En SPM5, el suavizado se realiza en base a la utilización de núcleos (kernels) gaussianos. El concepto de kernel hace referencia a la forma de la propia función del suavizado. Por tanto, un núcleo gaussiano es un núcleo que adopta la forma de distribución de Gauss (distribución normal). El kernel realiza un recorrido por toda la imagen y establece la intensidad de un determinado *voxel* a partir de las intensidades de los *voxels* vecinos, para ello utiliza la fórmula 3.1 en 3D:

$$G(x, y, z) = \frac{1}{(\sqrt{2\pi} \cdot \sigma)^3} e^{-\frac{(x^2+y^2+z^2)}{2\sigma^2}} \quad (3.1)$$

En la figura 3.6 se puede ver un ejemplo de núcleo Gaussiano 2D.



**Figura 3.6.** Ejemplo de núcleo gaussiano

Siguiendo la teoría de la estadística clásica, la anchura de una distribución gaussiana se define en base a la desviación típica ( $\sigma$ ), aunque el parámetro que define el criterio de vecindad se puede expresar también como la amplitud total a media altura (Full Width at Half Maximum, FWHM). La relación existente entre la desviación típica y esta medida se corresponde con la fórmula 3.2:

$$\text{FWHM} = \sigma \sqrt{8 \cdot \log(2)} \quad (3.2)$$



La imagen promedio del paso anterior se suavizó con un filtro tridimensional gaussiano con FWHM de 6 mm x 6 mm x 6 mm. La imagen suavizada fue la plantilla PET propia para el estudio.

### 3.2.1.1.b Normalización no lineal

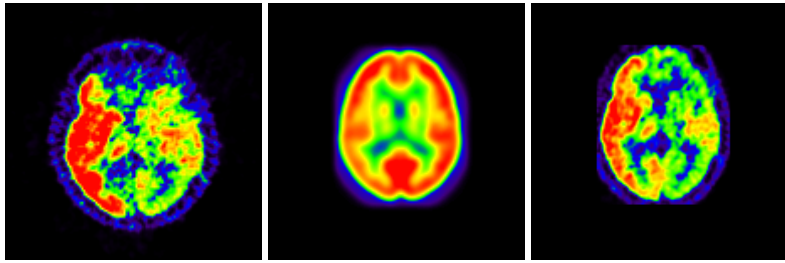
Finalmente, después del paso de creación de la plantilla PET, las imágenes originales normalizadas en intensidad fueron sometidas a una normalización espacial no lineal para llevarlas al espacio de la plantilla PET propia.

La Normalización espacial no lineal (o *warping*) (Ashburner y Friston, 1999) es un proceso que aproxima una imagen a una plantilla aplicando transformaciones que no necesariamente preservan las proporciones locales de la imagen original, permitiendo comparar con el mínimo error las regiones cerebrales homólogas entre varios individuos, ya que se desplazan las distintas regiones cerebrales con respecto a una plantilla (en nuestro caso, la plantilla propia) con el objetivo de que el solapamiento entre éstas sea máximo.

El método es iterativo. En cada iteración, el primer paso consiste en transformar mediante funciones afín de 12 parámetros cada imagen original acercándola a la plantilla que se ha creado en el paso anterior. Este proceso hace que el conjunto de imágenes se sitúe en un espacio común, que viene definido por la plantilla.

El segundo paso de cada iteración consiste en estimar los parámetros de deformación o normalización no lineal para aproximar las imágenes a la plantilla creada en el paso anterior.

En la figura 3.7 se muestra a la izquierda una imagen tal como se adquirió en el tomógrafo PET; en el centro, la plantilla propia; y a la derecha la imagen de la izquierda tras aplicar la normalización espacial con la plantilla propia.



**Figura 3.7.** Imágenes FDG-PET. Izquierda: imagen original de un paciente. Centro: Plantilla propia. Derecha: imagen del mismo paciente normalizada espacialmente con la plantilla propia.

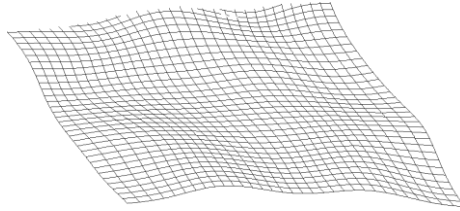
El proceso de *warping* se realiza mediante la utilización de funciones base de la transformada directa del coseno (TDC) en 3D.

El algoritmo intenta reducir en cada iteración la diferencia entre la imagen original y la plantilla, utilizando un criterio de minimización por mínimos cuadrados (Mean Squared Error, MSE):

$$MSE = \sum_i (f(x_i, y_i, z_i) - w * g(x_i', y_i', z_i'))^2 \quad (3.3)$$

Donde  $f(x_i, y_i, z_i)$  es el valor del *voxel*  $i$  en la coordenada  $(x, y, z)$  de la imagen original  $f$ ,  $g(x_i', y_i', z_i')$  es el valor del *voxel*  $i$  en

la coordenada  $(x', y', z')$  de la plantilla  $g$ ; y  $w$  representa un factor de ponderación. Se obtienen campos de deformación en los tres planos del espacio y se aplican a la imagen original. En la figura 3.8 se puede ver un ejemplo de campo de deformación.

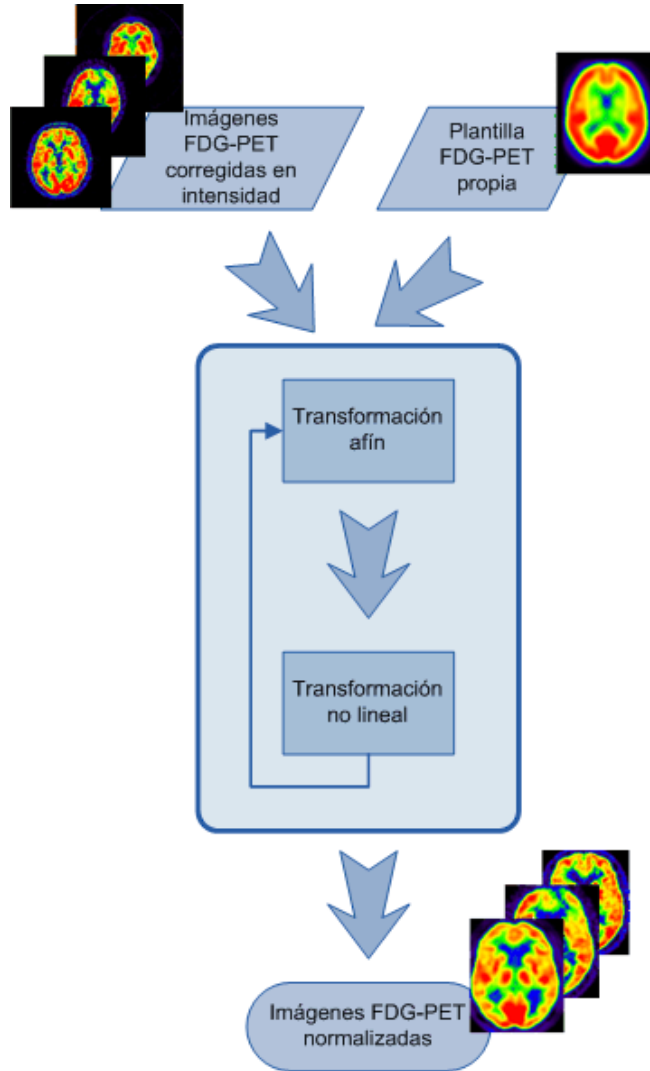


**Figura 3.8.** Ejemplo de campo de deformación.

En la figura 3.9 se muestra el diagrama de flujo que sigue la normalización no lineal de las imágenes FDG-PET.

El procedimiento de normalización no lineal es determinante en los resultados del método y debe ajustarse teniendo en cuenta que el objetivo que se persigue es aplicar una serie de transformaciones globales que normalicen elásticamente una imagen respecto a una plantilla.

Finalmente, para poder emplear las imágenes en análisis estadísticos, es necesario realizar el suavizado de las mismas, tal y como aparece explicado en el apartado 3.2.1.a.4. Se aplicó un suavizado con un kernel gaussiano de 6mm x 6mm x 6mm.



**Figura 3.9.** Diagrama de flujo asociado a la normalización no lineal de imágenes cerebrales de PET.

### Trazado de la región de interés

Tras esta última normalización espacial no lineal de cada imagen y el suavizado se hizo una selección de la región de interés. La primera región de interés que se estudió fue el tálamo. El trazado

talámico se realizó automáticamente, generando una máscara de la región de interés mediante el atlas propuesto por Tzourio-Mazoyer y cols. (2002) Automated Area Labeling (AAL) y superponiéndola sobre las imágenes a analizar con el software MRICroN, mediante la creación de un volumen de interés (VOI 3D) alrededor de la región clasificada por AAL como el tálamo, con una dilatación morfológica de 3 *voxels*.

En la figura 3.10 se muestra una visión esquemática de todos los pasos que se siguen mediante VBPET, tal y como han sido definidos a lo largo el apartado 3.2.1.

### 3.2.1.2 Análisis estadístico

El análisis estadístico de las imágenes se realizó bajo el MLG, utilizando para ello el software SPM, tal como viene dicho. En líneas generales, se pretende modelar la realidad mediante la realización de inferencias estadísticas basadas en el cálculo de probabilidades, adecuando los datos medidos a un cierto modelo teórico que posteriormente puede estudiarse.

Según el MLG (Horton, 1978), una variable medida  $Y$  puede expresarse mediante una combinación lineal de variables explicativas más un error ( $Y = X \cdot \beta + \varepsilon$ ), donde  $Y$  representa la matriz de las variables medidas,  $X$  modeliza la matriz de diseño que refleja la realidad conocida de los datos,  $\beta$  representa los parámetros que se quieren estimar y  $\varepsilon$  describe el error, asumiendo que dicho error es

independiente y sigue una distribución gaussiana con media cero y desviación típica determinada.

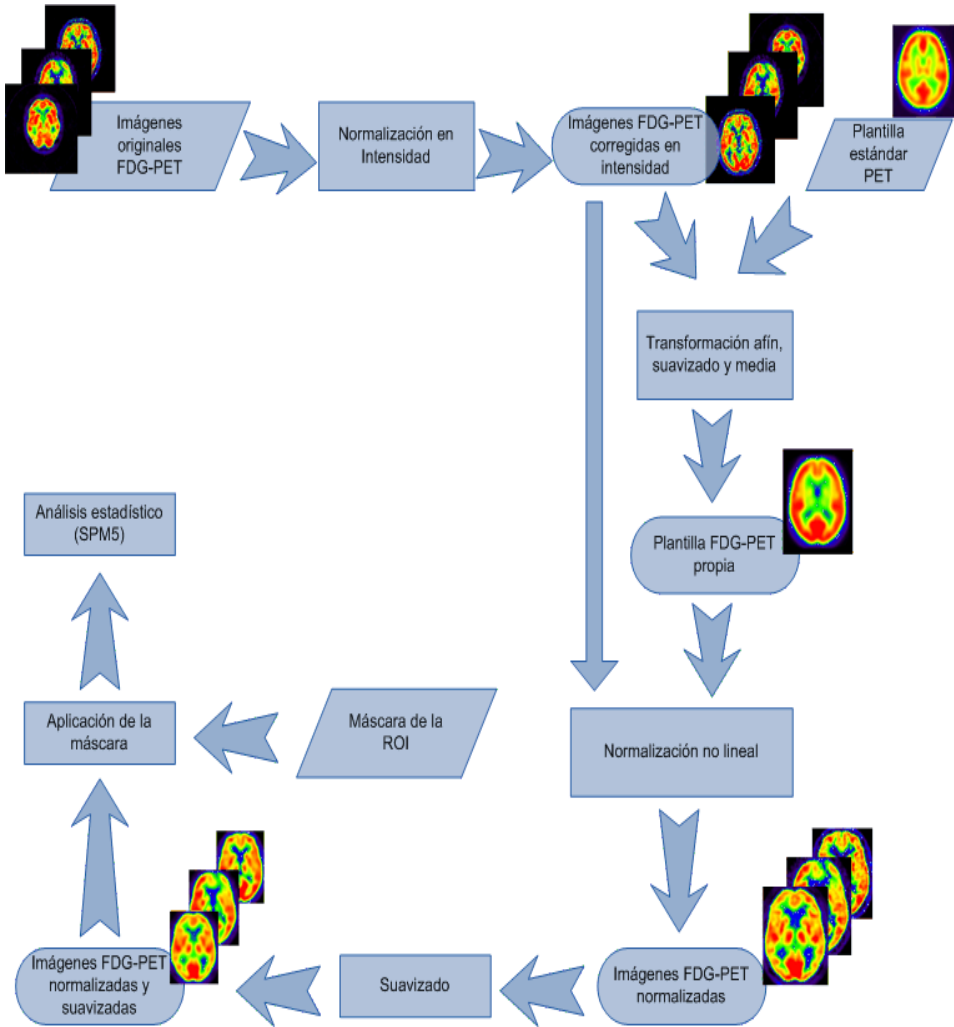


Figura 3.10. Esquema de los pasos seguidos en el VBPET.

El MLG aplicado a imágenes (Friston y cols., 1995) permite realizar inferencias estadísticas seleccionando aspectos concretos (efectos de interés) sobre los grupos de estudio. Se definió una matriz de

diseño y un modelo de test estadístico para la comparación, mediante el MLG, de los grupos. El ajuste del modelo consistió en estimar los parámetros  $\beta$  para cada uno de los *voxels* para obtener la mejor aproximación de los datos al modelo. La matriz de diseño  $X$  es una estructura donde se modelan los grupos muestrales y las covariables de interés que potencialmente pueden influir en los resultados (edad, sexo, escalas clínicas, etc.). La variable  $Y$  consiste en el valor de intensidad de cada *voxel* (mediante SPM, el MLG se aplica a cada uno de los *voxels* cerebrales independientemente).

El ajuste del modelo consiste en estimar los parámetros  $\beta$  para que el error ( $\varepsilon$ ) sea mínimo. Se hace una resolución del modelo mediante tests  $T$  de Student u otros tests aplicados de manera independiente para cada *voxel* utilizando contrastes (efectos de interés) para medir las posibles diferencias entre grupos. Los niveles de significación estadística se establecieron aplicando siempre una corrección para múltiples comparaciones: ya que se modelaban cientos de miles de MLGs –tantos como *voxels* en una imagen PET- cada prueba estadística debe ser corregida dependiendo de la interrelación de los datos. Se empleó para ello la técnica False Discovery Rate (FDR, Tasa de Detección de Falsos Positivo) (Genovese y cols., 2002) que controla la fracción de falsos positivos en el estudio y que corrige los potenciales problemas de selección de un umbral estadístico apropiado en el caso de repetir un test estadístico en cientos de miles de *voxels* que guardan cierta relación. De esta manera, se comparó el metabolismo de los grupos, utilizándose como nivel de significación

estadística  $p < 0.05$  corregida (es decir, se restringía el número de Falsos Positivos por debajo del 5% de *voxels* detectados como significativos).

La resolución de los modelos estadísticos se presenta en forma de mapas de probabilidad, en los que la intensidad o brillo de cada *voxel* estadísticamente significativo viene determinada por el estadístico T correspondiente.

Se realizaron comparaciones dos a dos entre los diferentes grupos, grupo A y grupo B, grupo A y grupo C, grupo A y grupo D, grupo B y grupo C, grupo B y grupo D y grupo C y grupo D, y según los distintos estudios. También se realizó una comparación longitudinal a nivel de sujeto y para un sólo sujeto.

### **3.2.2 Clasificación mediante “Support Vector Machine”**

Tras sufrir un TCE, el proceso de recuperación de los pacientes atraviesa diferentes estados neurológicos comenzando por el estado de coma. A lo largo de este proceso el personal sanitario va realizando pruebas para ver en qué estado neurológico se encuentra el paciente y en función de este poder elaborar el plan de recuperación o ir adaptando el que se está llevando a cabo. En esta tesis se presenta una aproximación para clasificar de manera automática el estado neurológico de los pacientes únicamente a partir de las imágenes FDG-PET en estado de reposo utilizando máquinas de vectores de soporte (Support Vector Machine, SVM), con el objetivo de que pueda servir de



apoyo al personal sanitario en la clasificación de los pacientes para una óptima atención.

### 3.2.2.1 Máquinas de vectores de soporte

La clasificación del grupo en el que se incluyó cada paciente se realizó mediante un método de clasificación lineal basado en kernel a través de máquinas de aprendizaje llamado *Support Vector Machine* (SVM). SVM se ha convertido en un método muy popular para resolver problemas de clasificación y regresión. SVM son clasificadores dicotómicos, ya que se limitan a discriminar dos clases distintas. El algoritmo SVM fue inventado por Vapnik, pero actualmente se utiliza una modificación (margen suave) (Cortes y Vapnik, 1995).

SVM trata de hallar un hiperplano óptimo que separe en dos regiones el espacio muestral, de modo que cada región pertenezca a una clase. Intuitivamente, se considera que el hiperplano es óptimo cuando la distancia entre los dos puntos más cercanos de cada clase al hiperplano es máxima. A este concepto, clave en SVM, se le llama *margen*.

El SVM en su versión más sencilla es un modelo lineal de la forma

$$g(x) = w^T x + w_0 \quad (3.4)$$

donde  $w$  es el vector de pesos y  $w_0$  el umbral. El vector de pesos  $w$  es ortogonal al hiperplano óptimo y la tarea de optimización consiste en

encontrar el conjunto de parámetros  $w_i, i = 1, \dots, P$ , que definen el hiperplano óptimo.

El SVM tiene como entrada un conjunto de datos de entrenamiento ( $p$  muestras  $x_i \in R^n$  junto con sus etiquetas  $y_i$  que asignan cada muestra a una de las dos posibles clases:

$$(x_1, y_1), (x_2, y_2), (x_3, y_3), \dots, (x_p, y_p)$$

$$\text{donde } \begin{cases} y_k = 1 & \text{si } x_k \in \text{clase A} \\ y_k = -1 & \text{si } x_k \in \text{clase B.} \end{cases}$$

Con estos datos, el SVM construye un modelo que es capaz de clasificar nuevas muestras como pertenecientes a una de las dos categorías.

El problema original puede estar en un espacio de dimensiones finitas, pero a menudo ocurre que en ese espacio los datos no son linealmente separables. Por esto se propuso (Cortes y Vapnik, 1995) que los vectores de entrenamiento se mapearan por medio de un kernel a un espacio de características en un espacio dimensional más alto, donde se busca la máxima separación entre clases. SVM encuentra un hiperplano de separación lineal con el máximo margen o, lo que es lo mismo, la mayor separación entre las dos clases, de manera que divida a los puntos que tienen la etiqueta  $y = 1$  de los que tienen la etiqueta  $y = -1$ , en este espacio de alta dimensionalidad.

El SVM se debe modificar (para el caso de datos que no sean linealmente separables) para admitir que algunos puntos de

entrenamiento puedan ser mal clasificados. Esto se puede conseguir relajando las restricciones

$$w^T x_i + w_0 \geq 1 \quad \text{si } y_i = 1 \quad (3.5)$$

$$w^T x_i + w_0 \leq -1 \quad \text{si } y_i = -1 \quad (3.6)$$

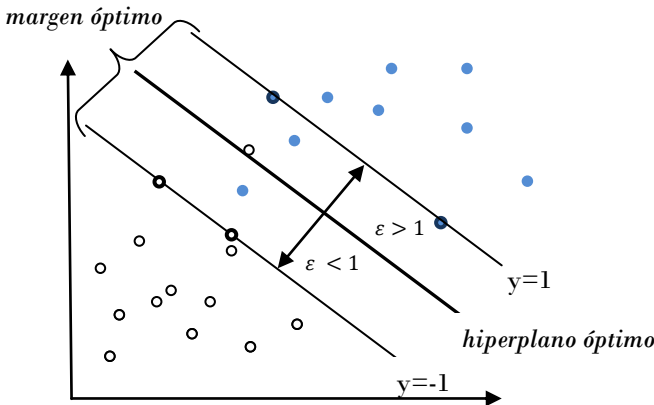
que debe satisfacer el hiperplano  $F = \{x: g(x) = 0\}$  para que maximice el margen entre las observaciones más cercanas de cada clase. Para ello, se introducen unas variables de holgura  $\varepsilon_i \geq 0$  con  $i = 1, \dots, N$  definidas como  $\varepsilon_i = |y_i - g(x_i)|$ . En la figura 3.11 se caracterizan estas variables. De este modo, las restricciones quedan redefinidas como:

$$w^T x_i + w_0 \geq 1 - \varepsilon_i \quad \text{si } y_i = 1 \quad (3.7)$$

$$w^T x_i + w_0 \leq -1 + \varepsilon_i \quad \text{si } y_i = -1 \quad (3.8)$$

Estas condiciones se pueden resumir en una única condición multiplicando por  $y_i$  en ambos lados de las desigualdades (3.7 y 3.8):

$$y_i(w^T x_i + w_0) \geq 1 - \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, N. \quad (3.9)$$



**Figura 3.11.** Hiperplano de margen máximo y márgenes ( $y = 1$  e  $y = -1$ ). Las muestras en los márgenes son los vectores de soporte SVM para muestras de dos clases.

Cada vez que se encuentre un error, la variable de holgura asociada a la observación mal clasificada será  $\varepsilon_i \geq 1$ . Por lo tanto,  $\sum_{i=1}^N \varepsilon_i$  será una cota superior del número de errores de entrenamiento.

La función objetivo a optimizar para maximizar el margen, teniendo en cuenta que las distribuciones de las clases pueden estar solapadas, tendrá en cuenta la cota superior de error que estará controlada por un parámetro constante  $C > 0$ ,

$$\frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^N \varepsilon_i \quad (3.10)$$

### 3.2.2.2 Leave One Out

La técnica Leave One Out (LOO) consiste en entrenar un clasificador con un conjunto de muestras. Para ello se hacen dos subconjuntos. Uno de ellos estará formado por una muestra y será la que se utilice para hacer el test, y el otro contendrá todas las muestras menos la muestra del primer subconjunto (la que se utiliza en el test, que queda fuera del subconjunto, “one out”); este último subconjunto será el que se utilice para el entrenamiento. Una vez el sistema ha sido entrenado, se toma la muestra que se ha dejado fuera (la muestra “out”) y se clasifica. Este proceso se repite  $p$  veces, siendo  $p$  el número de muestras disponibles, dejando un dato distinto para el test cada vez.

La ventaja del método de dejar una muestra fuera, LOO, es que el conjunto de entrenamiento es tan grande como número de muestras se tengan, aumentando la estadística en la estimación de los parámetros del clasificador. Dado el reducido número de muestras (en

este caso, de imágenes PET) de nuestro estudio, si bien lo óptimo es tener subconjuntos de entrenamiento y de validación totalmente independientes, se escogió el uso de LOO.

El LOO puede ser computacionalmente costoso dado el gran número de veces que se repite el proceso de entrenamiento y validación, si el número de elementos de la muestra es grande, pero tiene la ventaja de que no se pierden datos para el entrenamiento. En nuestro caso, este método no supone un gran coste computacional ya que el número de muestras es reducido.

### 3.2.2.3 Preproceso y clasificación

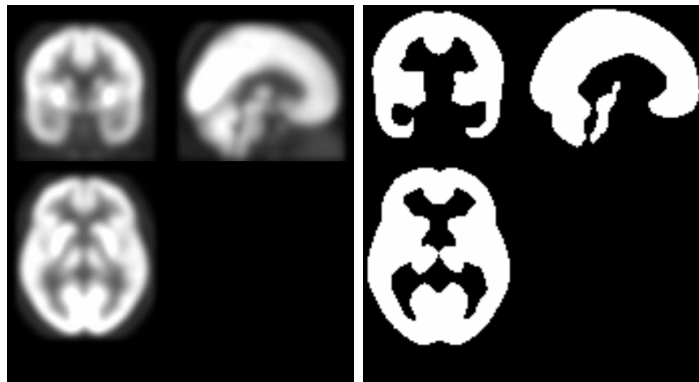
Para poder realizar la clasificación primero se tenían que procesar las imágenes, y esto se hizo tal y como viene explicado en el punto 3.2.1.1, utilizándose la normalización en intensidad mediante la media robusta.

Con dicho procesado previo se tenían las imágenes preparadas para hacer de datos de entrada para el método de clasificación automática de las mismas. Todas las imágenes se situaron en el mismo espacio y tenían las mismas dimensiones.

A continuación se generó una máscara a partir de la plantilla propia hecha con los datos, seleccionando los *voxels* que aparecían en la plantilla PET propia con intensidad mayor que la media de los *voxels* no nulos de dicha imagen, conformando un total de 172.797 *voxels*. En la parte derecha de la figura 3.12 se puede ver gráficamente un ejemplo

de la selección que se hizo de los *voxels*. Dicha máscara se realizó para disminuir las diferencias entre sujetos y eliminar aquellos *voxels* situados en los bordes o aquellos en los que no había metabolismo.

Los datos de entrada del SVM fueron los 172.797 *voxels* por sujeto y las etiquetas que marcan a qué grupo pertenece cada sujeto. Estos datos se podían ver como una matriz  $M$  de  $s$  filas y  $n$  columnas, siendo  $s$  el número de sujetos (en nuestro caso 59) y  $n$  el número de *voxels* (en nuestro caso, 172.797) y un vector de etiquetas de  $s$  elementos, donde cada elemento indica la clase a la que pertenece.



**Figura 3.12.** Izquierda: plantilla PET propia, cortes coronal, sagital y axial. Derecha: en blanco, *voxels* seleccionados para una clasificación, correspondientes a los mismos cortes.

Fue necesario un último paso de preproceso para utilizar los datos en la clasificación automática. Es recomendable que cada atributo (cada *voxel* en nuestro problema de clasificación) se normalice entre -1 y 1, para que los valores desplazados no interfieran en la clasificación. Así, en la representación de la matriz, cada columna de  $M$

fue dividida por su media dividida por dos y desplazada, por lo que cada columna tenía valores entre el rango de -1 y 1.

SVM realiza una clasificación binaria es decir, clasifica únicamente entre dos grupos. Sin embargo, en el estudio se cuenta con cuatro grupos diferentes de sujetos: EV-EMC, APT, FueraAPT y Controles. Por tanto, es necesario aplicar una estrategia para realizar una clasificación multi-clase. En el presente estudio se eligió la opción de realizar clasificaciones binarias entre cada par de clases, es decir, un SVM para cada posible combinación de clases, por tanto se construyen  $i(i-1)/2$  modelos, siendo  $i$  el número de grupos de sujetos. Cada grupo coincidía con su clase. Para cuatro grupos se clasificaría una muestra 6 veces: A y B, A y C, A y D, B y C, B y D, C y D, es decir, todas las posibles clasificaciones entre clases. Finalmente, para dilucidar a qué clase de entre las cuatro pertenece una muestra, se toma cada una de las 6 clasificaciones como si fueran votos y se suman los votos ganados por cada clase. La clase que más votos se lleva es la que se toma como aquella a la que pertenece la muestra. Con el mismo orden de clasificaciones que se ha ejemplificado, si las clasificaciones hubieran dado la muestra clasificada como: B, C, D, C, B, C, respectivamente, la clase C tendría 3 votos, seguida de la clase B con dos votos, la D con un voto y la A con cero votos. Por tanto la muestra quedaría clasificada dentro de la clase C. Con esta aproximación se requiere una gran capacidad computacional, pero el grupo de sujetos con el que se trabaja es pequeño y además, la idea de la estrategia del voto es intuitiva.

Por tanto, el proceso de clasificación se realiza de la siguiente manera: se hace la clasificación entre dos de los grupos, con una estrategia Leave-One-Out; para ello primero se entrena el SVM con todos los grupos muestrales quitando un sujeto, que será el que luego vayamos a clasificar. Como ya se ha dicho, cada muestra tiene su propia etiqueta que la clasifica en un grupo específico.

Después de entrenar el SVM, se tiene un SVM con las limitaciones de la clasificación entre grupos de muestras. Finalmente se realiza la clasificación de la muestra que había quedado fuera, entrenando el SVM con cada par de grupos y clasificando dicha muestra con cada modelo generado.



# Capítulo 4

## Cambios clínico-metabólicos en un caso de encefalitis herpética recurrente evaluado mediante $^{18}\text{F}$ -FDG PET

### Contenidos

4.1 Introducción	85
4.2 Caso clínico	86
4.3 Discusión	97



En este capítulo se presenta un caso clínico de encefalitis por virus herpes simple (EVHS) con una recaída 12 meses después del primer episodio. Se muestran en este caso los cambios en el metabolismo cerebral evaluados con 18F-FDG PET desde el primer ingreso hasta la recaída.

## 4.1 Introducción

La encefalitis herpética es la causa más frecuente de encefalitis vírica en adultos inmunocompetentes, con una incidencia anual reconocida de 4 casos por millón de habitantes. Aunque tras la aparición del *aciclovir*, su principal tratamiento, ha disminuido notablemente la mortalidad del cuadro, esta patología sigue siendo causante de una gran morbilidad a largo plazo. Dado que las zonas cerebrales por las que el virus presenta un mayor tropismo son los lóbulos temporales y frontobasales, los síntomas clínicos más frecuentes son aquellos que afectan a las funciones cognitivas (preferentemente memoria, denominación y funciones ejecutivas) y al control de la conducta y comportamiento. El inicio precoz del tratamiento con *aciclovir* se ha relacionado con un mayor control de la extensión de la infección y en consecuencia con una reducción de los síntomas clínicos residuales.

Aunque esta enfermedad suele ser monosintomática, en un 5-26% de los casos se han descrito recidivas o recaídas que suelen

aparecer con un lapso aproximado de 1 a 3 meses desde el inicio del cuadro. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en estos casos de recidiva no son del todo conocidos habiéndose propuesto tanto un mecanismo de reactivación de la infección inicial a partir de focos acantonados como un mecanismo inmunomediado. Las pruebas de neuroimagen hasta la fecha han aportado poca información para dilucidar estas cuestiones. Las pruebas de neuroimagen estructural, con las que habitualmente son estudiados estos pacientes carecen de la capacidad para dilucidar cuál es el mecanismo subyacente y solo pueden constatar la progresión de las lesiones en los escasos estudios longitudinales comparativos publicados hasta la fecha. En este sentido las pruebas de neuroimagen funcional, en concreto el FDG-PET puede ayudar a aclarar estos aspectos.

## **4.2 Caso clínico**

Un varón de 39 años de edad, sin antecedentes personales de interés, diestro y con formación de postgrado, ingresó de urgencias en un gran hospital metropolitano, con fiebre, desorientación, y una debilidad leve hemicorporal izquierda. La TC craneal realizada en el día del ingreso mostró una hipodensidad temporal derecha con edema local que se extiende a la corteza derecha frontobasal y a ambos lóbulos parietales (figura 4.1). Una RM mostró una alteración de la señal en la región de la corteza insular derecha que se extiende a la región temporal inferior en la circunvolución parahipocámpica y en el

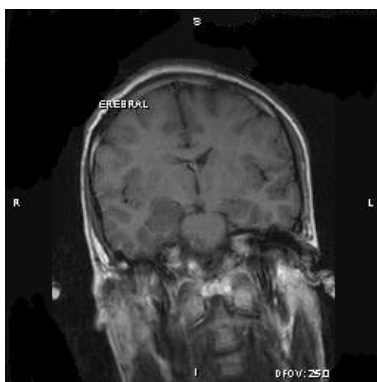
hipocampo (figura 4.2). Un EEG demostró descargas periódicas epileptiformes lateralizadas en el lóbulo temporal derecho. Se extrajo líquido cefalorraquídeo para estudio diagnóstico y ante la sospecha clínica de encefalitis se inició tratamiento con *aciclovir* intravenoso 20mg/kg tres veces al día desde el primer día de admisión, durante 14 días. La reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction, PCR) del ADN del VHS en el líquido cefalorraquídeo fue informada dos días después como positiva para VHS-1. Se le realizó una TC de control en el quinto día después del ingreso y mostró áreas irregulares de necrosis hemorrágica más marcada en el lóbulo temporal derecho.



**Figura 4.1.** TC cerebral inicial: Hipodensidad difusa del lóbulo temporal derecho en la región del hipocampo, que se extiende hacia la región frontobasal derecha.

Después de una semana, el paciente fue trasladado a un centro de rehabilitación multidisciplinar. A su ingreso, el paciente estaba completamente consciente y no mostró déficits motores o psicolingüísticos pero se notaban graves cambios en el comportamiento en

una conversación normal. Una entrevista psicopatológica estructurada mostró un trastorno severo de personalidad combinada incluyendo apatía (indiferencia, impassibilidad, bloqueo emocional) paranoide (susplicacia, desconfianza) y labilidad (irritabilidad, oposicionismo), en asociación con síntomas disfóricos. El paciente tenía una ausencia total de conciencia sobre su déficit, y sobreestimaba claramente su nivel de funcionamiento lo que le impedía planificar adecuadamente su futuro.



**Figura 4.2.** RM (T1 coronal): Área de alteración de señal en región temporal derecha.

La evaluación intelectual en la Escala de Inteligencia de Wechsler-III (WAIS-III) lo situó dentro del rango medio superior. El estudio de los subtests del WAIS mostró una peor función del cociente intelectual (Performance of Intelligence Quotient, PIQ) con respecto al cociente intelectual verbal, con predominio de alteraciones en la organización perceptiva y la velocidad de procesamiento. Una evaluación cognitiva más extensa demostró una deficiencia de memoria para todos los tipos de material, con déficits moderados de

consolidación, que evitan el nuevo aprendizaje. Las funciones ejecutivas se habían conservado relativamente en comparación con otras funciones cognitivas. El paciente era independiente en la mayor parte de los aspectos básicos de la vida diaria; sin embargo necesitaba supervisión para actividades instrumentales.

El paciente fue incluido en un programa de rehabilitación multidisciplinar que incluía componentes de rehabilitación cognitiva, fisioterapia, terapia ocupacional, terapia conductual y entrenamiento en habilidades sociales. La terapia completa requirió sesiones intensivas cinco días a la semana. Fue tratado farmacológicamente con *citalopram* para la labilidad y *levetirazepam* como profilaxis de crisis epilépticas dado los hallazgos del EEG. La evolución clínica y neurológica fue satisfactoria y fue trasladado a casa después de cuatro meses. A partir de ese momento se continuó la rehabilitación de forma ambulatoria.

Seis meses después de su ingreso el paciente fue de nuevo evaluado neuropsicológicamente (tabla 4.1.a y tabla 4.1.b columna 6 meses). La evaluación cognitiva mostró pocas diferencias en comparación con el momento de admisión. En ese tiempo su trastorno de personalidad reflejó un predominio claro de síntomas de apatía, aunque él seguía conservando la independencia en las actividades básicas diarias, con la supervisión para actividades instrumentales.

	Inicio	6 meses	Recidiva	Centil 50
Orientación temporal (PIEN- Barcelona)	10	10	5	10
Dígitos WAIS-III	20 (91)	18 (84)	18 (84)	14
Test de Corsi directo (WMS- R)	(63)	(91)	(63)	(50)
TAVEC Aprendizaje Total	51 (31)	37 (2)	21(0.1)	51
TAVEC Memoria Inmediata Libre	8 (8)	7 (4)	0 (0.1)	11-13
TAVEC Memoria Inmediata Claves	8 (3)	6 (4)	0 (0.1)	12-14
TAVEC Memoria Tardía Libre	10 (18)	6 (0.7)	0 (0.1)	12-13
TAVEC Memoria Tardía Claves	10 (10)	7 (0.6)	0 (0.1)	12-14
TAVEC Reconocimiento	11 (0.1)	12 (0.5)	8 (0.1)	15
TAVEC Falsos positivos	0 (27)	5 (99)	8 (99)	1
WMS-R Reproducción visual I	(90)	(2)	(2)	(50)
WMS-R Reproducción visual II	(90)	(1)	(0,4)	(50)
Color Trail A (tiempo)	110 (1)	110 (1)	53 (1)	28
Color Trail B (tiempo)	201(<1)	84 (16)	142 (<1)	65

**Tabla 4.1.a** Valoración neuropsicológica. Los datos son puntuaciones directas y (centiles).

Un año después de la admisión en el centro de neurorehabilitación, el paciente volvió a ingresar en un hospital con un



cuadro confusional asociado a fiebre, cambios conductuales y una hemiparesia izquierda transitoria. Una nueva RM cerebral mostró extensas áreas de pérdida de tejido en la corteza temporal derecha y frontobasal en asociación con hiperintensidad T2 que afectaban al área temporal medial y al área fronto-basal. Ante la sospecha de un cuadro de recaída se le extrajo una nueva muestra de líquido cefalorraquídeo para estudio y se le administró *acyclovir* i.v (30 mg/kg al día). El estudio de PCR en líquido cerebroespinal para el ADN VHS fue negativa a pesar de lo cual completó el protocolo de dos semanas de tratamiento con *aciclovir* i.v.

En la evaluación que se realizó tras esta recaída, no se detectaron dificultades en el lenguaje y no aparecieron síntomas depresivos o ansiosos. El trastorno de personalidad apática se asoció con síntomas de desinhibición grave y con labilidad emocional extrema, que impedía la integración del paciente en su entorno social. El sujeto presentaba un déficit de atención severo, que le hacía estar agitado y distraído. El nivel de funcionamiento intelectual seguía dentro del rango medio, pero las tareas de memoria verbal habían empeorado significativamente desde el rango bajo en el episodio inicial con respecto a la media, a estar extremadamente por debajo de la media en la recaída.

En ese momento, presentaba un defecto de memoria excesivamente pronunciado con una amnesia anterógrada acusada. También se observó una alteración significativa de sus funciones

ejecutivas; incluyendo impulsividad, dificultad para iniciar respuestas y para generar juicios alternativos, problemas de seguimiento, planificación, y resolución de problemas etc. Conductualmente, los problemas disejecutivos generaban intensos problemas en el control de los impulsos (comida, sexual, etc.).

	Inicio	6 meses	Recidiva	Centil 50
WCST: Errores	39 (5)	36 (7)	31 (12)	8
WCST Categorías	6 (>16)	6 (>16)	5 (<16)	>16
WCST Perseveraciones.	37 (<1)	24 (3)	15 (16)	3
Figura Compleja de Rey (copia)	36 (99)	35 (90)	36 (99)	30
Figura Compleja de Rey (memoria)	7 (<1)	12 (5)	0 (<1)	21
WAIS-III CI Total				
CI Total	119 (90)	110 (75)	107 (68)	100
CI Verbal	134 (99)	122 (93)	96 (40)	100
CI Manipulativo	94 (34)	94 (34)	84 (14)	100
Organización Perceptiva	101 (53)	101 (53)	83 (13)	100
Memoria de Trabajo	129 (97)	116 (86)	106 (66)	100
Velocidad de Proceso	81 (10)	87 (19)	78 (7)	100
Comprensión Verbal	133 (99)	127 (96)	102 (55)	100

**Tabla 4.1.b** Valoración neuropsicológica. Los datos son puntuaciones directas y (centiles). Continuación de la tabla 4.2.a.

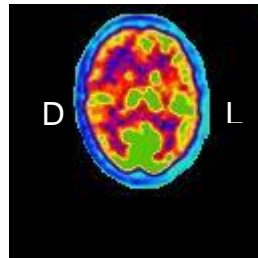
## FDG-PET

### Adquisición

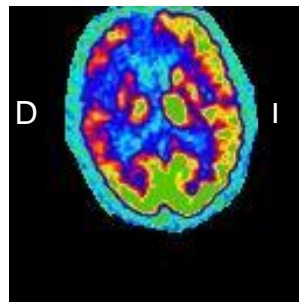
Se realizaron dos estudios: uno al ingreso (figura 4.3) y otro a los 12 meses (figura 4.4). Las imágenes PET se obtuvieron utilizando un escáner PET de anillo completo (Advance®, General Electric Health-Care Technical Systems) que generaba 35 imágenes transaxiales 2D a intervalos de 4.5 mm. La cabeza del sujeto se situó en el escáner con un reposacabezas de soporte que minimizaba el movimiento de cabeza, alineado axialmente y hacia la línea orbitomeatal (que queda aproximadamente en la línea AC-PC). El sujeto fue escaneado en posición supina en una sala oscura con los ojos cerrados. El paciente recibió una dosis de 370 MBq en una vena periférica antecubital. Cuarenta minutos tras la inyección del trazador, se obtuvieron las imágenes durante un periodo de diez minutos. Las imágenes PET se reconstruyeron en cada uno de los tres planos para facilitar la interpretación clínica. La reconstrucción de las imágenes PET se realizó mediante un algoritmo de retroproyección filtrada y un filtrado de Hanning de umbral de 4.8. Las imágenes PET del análisis convencional se reconstruyeron utilizando un método de límite espacial de regiones para atenuar y mejorar la calidad de las imágenes. Se obtuvieron cortes axiales, coronales y sagitales (tamaño del *voxel*: 2.1 mm x 2.1 mm x 4.5 mm).

En la imagen inicial (figura 4.3) se puede apreciar disminución severa de consumo del radiofármaco, que afectaba principalmente a los lóbulos fronto-parietal-temporal derechos. Además, el paciente mostraba un descenso de la actividad en el estriado derecho, afectando en especial al núcleo caudado, y en menor grado al tálamo derecho.

La imagen obtenida al año del ingreso (figura 4.4) mostró una progresión de hipometabolismo derecho cortico-subcortical que afectaba al córtex temporal y frontobasal, a los tálamos y a los ganglios de la base, asociado con un hipometabolismo moderado en el córtex temporal izquierdo.



**Figura 4.3.** Imagen FDG-PET al ingreso.



**Figura 4.4.** Imagen FDG-PET al año (con la recaída).

Ambas imágenes fueron analizadas de acuerdo al procesamiento expuesto a continuación para detectar diferencias metabólicas.

### Procesamiento

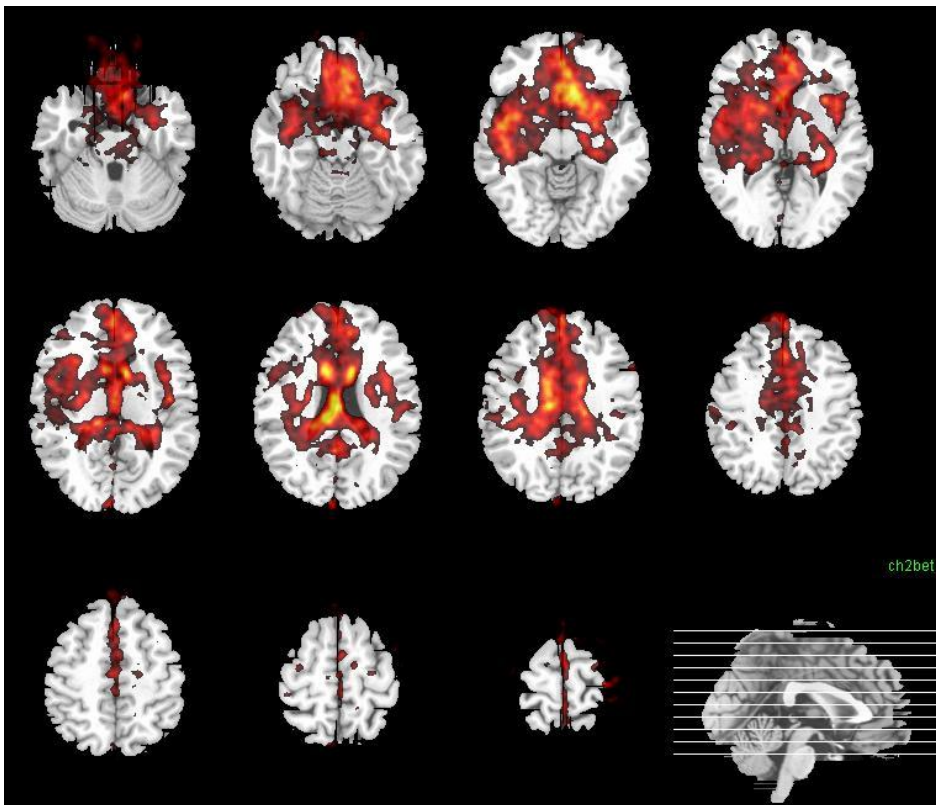
Tras la adquisición de la imagen, se realizó una reconstrucción de las 35 imágenes obtenidas en un escáner PET 2D, para cada estado (un volumen se había adquirido para la primera encefalopatía, en el momento de admisión; el otro volumen se adquirió tras la recaída clínica). La reconstrucción de ambos volúmenes 3D se hizo mediante el software MRIcro (aplicación desarrollada por Chris Rorden, <http://www.cabiatl.com/mricro/mricron/index.html>). Ambos volúmenes 3D, correspondientes a las dos adquisiciones PET, se realinearon (fueron fusionadas en el mismo espacio) para la comparación directa.

A continuación los dos volúmenes se normalizaron espacialmente mediante un proceso automatizado, utilizando transformaciones afines y no-lineales (Ashburner J y cols., 1999). La localización anatómica de las áreas con diferencias se pudo así determinar de forma precisa.

Seguidamente los volúmenes fueron regularizados en intensidad, dividiendo la intensidad de cada punto del volumen por el valor de intensidad máxima –el cual correspondía al valor máximo de

metabolismo). La intensidad de cada volumen se regularizó así entre 0 y 1.

Ambos volúmenes se compararon mediante una sustracción *voxel a voxel*, entre el volumen correspondiente a la primera encefalopatía y el correspondiente a la segunda. La figura 4.5 muestra las diferencias entre ambos volúmenes, sobre una plantilla anatómica.



**Figura 4.5.** Imagen 18F-FDG PET con sustracción de volúmenes sobre una plantilla anatómica. Sustracción de los valores de intensidad *voxel a voxel* entre el volumen del primer y el segundo PET.

La comparación de imágenes PET mostró un empeoramiento del metabolismo de las estructuras límbicas, con predominancia derecha. Los resultados clínicos y de neuroimagen confirman la hipótesis de un fenómeno bi-fásico, en contra de la hipótesis progresiva/ degenerativa.

### 4.3 Discusión

La encefalitis causada por VHS-1, es la forma más común de encefalitis esporádica en países desarrollados. La importancia de esta enfermedad recae no solo en su prevalencia relativamente alta (0.1-0.4 por cada 100.000 personas al año), sino también por la frecuencia y la severidad de los déficit producidos como es el caso que nos ocupa.

El inicio de la EVHS es a menudo insidioso, con síntomas tempranos no específicos, que duran de 4 a 10 días y con un deterioro progresivo que se da en los primeros días o semanas. Aunque el VHS es habitualmente mono-fásico, en circunstancias poco corrientes, el recorrido de la enfermedad se puede prolongar más de un mes, e incluso muy rara vez se llega a observar una recaída y remisión. La frecuencia de recaída tras una EVHS varía entre el 5% y el 26%; y se ha descrito sobre todo en pacientes pediátricos y aquellos con una dosis menor de *aciclovir* son los que tienen una frecuencia más alta. Las recaídas ocurren habitualmente muchas semanas tras la finalización del tratamiento antiviral, pero también se han descrito algunos casos de

recaída tardía, entre los tres y doce meses tras el primer episodio. Algunos casos extremadamente poco frecuentes de recaídas “muy tardías”, incluso con periodos de latencia de hasta 8.5 años desde el episodio inicial, también han sido descritos. La patogénesis precisa de la recaída de EVHS sigue siendo confusa; los síntomas de inicio tardío de la infección vírica inicial, la recurrencia de la replicación vírica debido a un tratamiento incompleto del episodio inicial, y la inducción de una reacción inmuno-inflamatoria similar a la observada en encefalitis post-infecciosas, son algunas de las causas posibles.

Dado que las pruebas de neuroimagen estructural han sido utilizadas preferentemente frente a las pruebas funcionales en esta patología, desde el punto de vista diagnóstico se ha propuesto que la recaída de EVHS relacionada con la reactivación de VHS latente se caracterizaría por la aparición de nuevas lesiones corticales típicamente herpéticas mientras que si el mecanismo de la recidiva tuviera más que ver con un fenómeno inmunomediado la imagen estructural tendería a mostrar una progresión de las lesiones características del episodio inicial.

El papel potencial de métodos de neuroimagen funcional en el diagnóstico de encefalitis no ha sido completamente establecido. La literatura previa sugiere que el flujo de sangre cerebral medido mediante SPECT y el metabolismo cerebral medido a través de PET aumenta sobre todo en los lóbulos temporales mediales durante la fase aguda como reflejo de una inflamación activa. Por otra parte, las fases



crónicas han sido relacionadas con grandes áreas de hipometabolismo, pero la ausencia de series con muestras grandes de pacientes sometidos a exploraciones sucesivas de PET-FDG no facilita determinar conclusiones sobre el curso temporal de los resultados de PET-FDG. Las discrepancias en el metabolismo cerebral entre la fase aguda y crónica convierten la imagen funcional en una herramienta especialmente útil en el caso de recaída dado que la progresión del hipometabolismo detectado inicialmente en nuestro caso apunta más a un mecanismo inmunomediado frente a un hipotético hipermetabolismo en caso de tratarse de un mecanismo de reactivación. La ausencia de VHS en el líquido cefalorraquídeo durante el episodio de recidiva apoya la hipótesis inmuno-inflamatoria.

Dado lo inusual del caso, consideramos importante la descripción de los cambios producidos por la enfermedad en la actividad metabólica cerebral en las habilidades cognitivas del paciente. La sustracción de imágenes volumétricas PET fue muy útil para poder relacionar las diferentes consecuencias de cada episodio; también facilitó ver juntas en una sola imagen todas las áreas cerebrales afectadas. Esto puede determinar la extensión del daño y su correlación clínica.



# Capítulo 5

## Asociación entre la situación neurológica y el metabolismo talámico en pacientes tras un TCE

### Contenidos

5.1 Introducción	103
5.2. Material y métodos	108
5.2.1 Pacientes	108
5.2.2 Adquisición de imágenes PET	109
5.2.3 Análisis VBPET	111
5.2.4 Análisis estadísticos	114
5.3 Resultados	115
5.4 Discusión	121



Este capítulo muestra la investigación realizada aplicando el método VBPET para estudiar la relación existente entre la situación neurológica de pacientes que han sufrido un TCE severo y el metabolismo talámico. Los resultados de dicha investigación, junto con toda la metodología, han sido publicados en los siguientes artículos:

Lull N, Noé E, Lull JJ, García-Panach J, Chirivella J, Ferri J, López-Aznar D, Sopena P, Robles M. 2010. Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: relationship with consciousness and cognition. *Brain Inj.* 24: 1098-107.

Lull N, Noé E, Lull JJ, García-Panach J, García-Martí G, Chirivella J, Ferri J, Sopena R, La Cueva L de, Robles M. 2010. Metabolismo talámico y situación neurológica tras un traumatismo craneoencefálico. Estudio mediante PET-FDG y morfometría basada en *voxel*. *Neurologia.* 25:174-180.

## 5.1 Introducción

La mayoría de TCE producen daños generalizados en el cerebro debido a la aceleración y desaceleración que se produce durante el impacto. Este mecanismo puede generar tanto daño focal como DAD. Las contusiones focales cerebrales son el resultado de la deformación mecánica del tejido, preferentemente en las áreas frontales ventrales y

polares y en las temporales anteriores, donde el cerebro está confinado por protuberancias óseas del endocráneo.

Este daño focal es generalmente fácil de detectar con técnicas de neuroimagen convencional (Gallagher CN y cols., 2007). Por otro lado, el DAD es causado tanto por fuerzas de aceleración-desaceleración lineales como rotacionales y muestran un gradiente centrípeto de manera que las contusiones más graves producen lesiones más profundas en el cerebro (Firsching R y cols., 2001; Grados MA y cols., 2001). La presencia del DAD hace que las correlaciones anátomo-clínicas sean particularmente difíciles en los TCE, ya que, a pesar de que el DAD es considerado como el principal determinante del pronóstico después de un TCE, por lo general es sub-diagnosticado por técnicas de neuroimagen convencional (Meythaler JM y cols., 2001; Scheid R y cols., 2006).

La combinación única de daño focal y difuso, así como la visibilidad transitoria del DAD, se han propuesto para explicar por qué las técnicas estándar de neuroimagen, como la TC o la RM, que tradicionalmente son útiles en otras enfermedades neurológicas, no permiten revelar una relación consistente entre la función y el lugar de las lesiones estructurales en la mayoría de los casos de TCE (Meythaler JM y cols., 2001; Brandstack N y cols., 2006; Scheid R y cols., 2003; Xu J y cols., 2007). La llegada de nuevas técnicas de neuroimagen funcional ha puesto de manifiesto zonas de disfunción cerebral en regiones que aparecen estructuralmente intactas en la TC o en la RM (Gallagher CN y

*cols.*, 2007; Ichise M y *cols.*, 1994; Levine B y *cols.*, 2006; Metting Z y *cols.*, 2007; Nakayama N y *cols.* 2006(1); Nakayama N y *cols.* 2006(2)). Esta sensibilidad diferente presente en las técnicas de neuroimagen funcional tiene especial relevancia clínica cuando se detectan cambios funcionales en los núcleos más profundos del cerebro afectado por DAD. En este sentido, el tálamo es una estructura particularmente interesante a estudiar, ya que juega un papel crucial en los procesos neurocognitivos como estación central de transmisión de la información a través del cerebro (O'Leary DD y *cols.*, 1994). Las funciones talámicas incluyen la integración de las funciones sensorimotoras a través de sus conexiones con la corteza asociativa, la regulación de los mecanismos de la conciencia y del nivel de alerta a través del sistema reticulotalámico, el control de las emociones como parte del sistema límbico, y la gestión del lenguaje y las funciones cognitivas a través de las conexiones específicas tálamo-cortico-talámicas (O'Leary DD y *cols.*, 1994; Mitelman SA y *cols.*, 2006; Van der Werf YD y *cols.*, 2002).

La mayoría de investigaciones anteriores sobre el metabolismo talámico en pacientes con TCE se han centrado en su relación con el nivel de conciencia a través de sus conexiones con el sistema de activación reticular ascendente (Laureys S y *cols.*, 2000; Laureys S y *cols.*, 1999(1); Laureys S y *cols.*, 2004). La relevancia clínica del metabolismo talámico en los pacientes que no están en estado de coma, así como la participación de esta estructura en las redes neuronales responsables de

las funciones cognitivas más complejas, se ha visto limitada por las dificultades para analizar correctamente los datos de neuroimagen en pacientes: la neuroimagen podría dar una mayor comprensión de la función cerebral en términos de un flujo dinámico de información a través de las vías de gran escala cerebrales (Guye M y cols., 2008; Price CJ y Friston KJ, 2002).

En los últimos años, el desarrollo de diferentes métodos de análisis de imagen basado en *voxel* ha mejorado la exactitud y la objetividad en la detección de anomalías metabólicas entre los grupos de pacientes con lesiones en el sistema nervioso central (Nakayama N y cols., 2006(2)). Específicamente, los estudios de conectividad funcional en pacientes con un bajo nivel de alerta han identificado una alteración metabólica específica en una amplia red córtico-subcortical, como expresión de un síndrome de desconexión que abarca conexiones corticales cortico-tálamicas afectadas por lesiones de DAD (Laureys S y cols., 1999(1)). La relevancia clínica del metabolismo talámico en pacientes con TCE, sin trastornos de la conciencia, tales como los que están en APT o los que han salido de APT, ha sido poco investigada.

Estudios previos se han centrado en cuantificar la pérdida de volumen neuronal en TCE y en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos que causan esta pérdida (daño axonal difuso frente a traumático, estiramiento frente a cizallamiento, etc.) Este daño neuronal, más pronunciado en el núcleo talámico, se ha asociado con la



gravedad del traumatismo y con la evolución de los pacientes (Kim J y cols., 2008; Maxwell WL y cols., 2006; Sidaros A y cols., 2009). En el presente trabajo se analiza la relación entre los resultados neurológicos y la función del tálamo, medida a través del metabolismo de la glucosa, en una muestra de pacientes que han sufrido un TCE grave. Este estudio ha comparado los datos de neuroimagen estructural y funcional en un esfuerzo por explicar los mecanismos que afectan al metabolismo talámico después de un TCE. A estos efectos, se introduce una versión modificada de la técnica de VBM, que inicialmente estaba prevista para el análisis de imágenes anatómicas de RM (Ashburner J y Friston KJ, 2000; Good CD y cols., 2001), para analizar imágenes 18-FDG-PET. El objetivo de este estudio es observar las diferencias en el metabolismo talámico mediante la comparación de imágenes PET volumétricas, una por sujeto. De este modo, el método es muy similar en concepto al VBM, que se desarrolló originalmente para el estudio de imágenes anatómicas, pero aplicado sobre imágenes PET. El método aplicado difiere de la mayoría de los estudios anteriormente referenciados, ya que, en dichos estudios las pruebas se llevaron a cabo en las imágenes obtenidas en diversos puntos temporales para cada paciente. La hipótesis es que los pacientes con menor metabolismo talámico representan un sub-conjunto de sujetos que son muy vulnerables a la discapacidad neurológica y funcional después de un TCE.

## **5.2. Material y métodos**

### **5.2.1 Pacientes**

De febrero de 2000 a mayo de 2009, 158 de 317 pacientes de traumatismo craneoencefálico que acudieron al Servicio de Daño Cerebral de los Hospitales NISA de Valencia, pasaron por la obtención de una imagen cerebral metabólica mediante 18F-FDG. De las imágenes de los 158 pacientes, quedaron disponibles los datos de imagen PET de 99 de estos, ya que solo dichas imágenes tenían la calidad suficiente para el análisis cuantitativo estadístico. 79 de los 99 pacientes con TCE con una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow (GCS)  $\leq 8$ , con edades comprendidas entre los 16 y los 65 años, se consideraron válidos para el estudio.

Todos los pacientes con grandes lesiones focales talámicas o con lesiones penetrantes fueron excluidos del estudio, quedando un total de 49 pacientes. Se obtuvieron imágenes estructurales cerebrales de los pacientes (RM: 32 sujetos; TC: 17) tras una media de 47.6 (desviación estándar: 46.8) días después de la obtención de las imágenes PET.

Se registró la presencia de DAD a ambos lados del tálamo. Todos los pacientes fueron clasificados dentro de tres grupos clínicos, según su nivel de conciencia (estado vegetativo y estado de mínima conciencia, EV-EMC) o según su estado cognitivo (APT y fuera de APT, FueraAPT). Los criterios clínicos para el estado vegetativo y el

estado de mínima conciencia fueron adaptados de las recomendaciones de la Academia americana de Neurología (Giacino JT y cols., 2002).

La amnesia post-traumática fue evaluada de modo prospectivo con la prueba de orientación y amnesia de Galveston (Levin HS y cols., 1979) en todos los pacientes admitidos durante el periodo de APT; o fue calculada retrospectivamente a partir de la información facilitada por familiares para aquellos pacientes que habían llegado al Servicio tras la salida de APT.

Los 49 pacientes se distribuyeron en tres grupos según su nivel de alerta. En el grupo de nivel bajo de alerta, EV-EMC, se incluyeron 17 pacientes. En el grupo de nivel de alerta adecuado y dentro de un periodo de APT, se incluyeron 12 pacientes. El grupo con nivel de alerta adecuado y fuera de APT, constaba de 20 sujetos. Los grupos estaban pareados por edad y cronicidad. Las tablas 5.1.a y 5.1.b resumen los datos demográficos de los tres grupos.

### **5.2.2 Adquisición de imágenes PET**

Los sujetos permanecieron sin ingerir ningún alimento entre 4 y 6 horas previamente a la inyección del radiotrazador. Todos presentaban niveles de glucosa por debajo de  $150 \text{ mg dl}^{-1}$ . Los sujetos permanecieron en reposo en posición supina en una habitación silenciosa y oscura desde varios minutos antes de la administración del radiofármaco hasta 30 minutos después. Las imágenes se obtuvieron con un tomógrafo PET/TAC (Sistema escáner GE Discovery LS4

PET/TAC) con la adquisición de un volumen TC de transmisión, seguida de un estudio de emisión PET 3D que duró 10 minutos, obteniendo cortes de 4.5 mm. La reconstrucción de imágenes PET se realizó mediante un algoritmo iterativo con corrección de atenuación a partir de la TC. Las imágenes se reorientaron en una consola XELERIS siguiendo el eje orbitomeatal. Estas imágenes se podían presentar en vistas transversal, coronal y sagital.

	EV-EMC (n=17)	APT (n=12)	FueraAPT (n=20)	P
Edad (años)	30.3 (7.7)	35.2 (15.8)	30.9 (9)	NS
Cronicidad (días)	293.9 (234.3)	255 (143.9)	217 (126)	NS
Sexo (hombre/mujer)	14/3	7/5	17/3	NS
Educación (años)	10 (3.4)	10 (4)	9.7 (3.3)	NS
Coma (días)	-	42.9 (58.6)	19.9 (18.9)	NS
APT (días)	-	-	78.5 (72.5)	-

**Tabla 5.1.a** Comparación de características entre pacientes. Los datos son medias (Desviación estándar).

	EV-EMC (n=17)	APT (n=12)	FueraAPT (n=20)	P
<b>TCDB (n)</b>				
Difuso I/II/III/IV	0/1/8/0	0/6/2/0	0/12/2/1	0.03
Focal evacuado si/no	6/2	2/2	3/2	
<b>TC/RM lesión talámica (n)</b>				
Difusa unilateral	1	1	2	NS
Difusa bilateral	1	0	0	
<b>Etiología (n)</b>				
Accidente de coche/Pedestre	12/1	6/1	13/2	NS
Caídas	1	2	3	
Agresiones	3	3	2	

**Tabla 5.1.b** Comparación de características entre pacientes.

### 5.2.3 Análisis VBPET

Las imágenes se procesaron y analizaron en una estación Microsoft con el software MATLAB 7.4 (The MathWorks, Natick, MA, EEUU) y con el software SPM5 (Mapas paramétricos estadísticos versión 5, Statistical Parametric Mapping 5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, Londres, Reino Unido). El método

estándar de análisis funcional del SPM no se pudo aplicar en este estudio, ya que la adquisición de imágenes consistía en una sola imagen volumétrica por cada sujeto. Además, la plantilla PET estándar disponible en SPM5 se había construido mediante imágenes PET con radiotrazador  $(15)\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ . Los dos problemas recién mencionados, junto con el uso de una plantilla que no se había originado a partir de la población de estudio, podían llevar a interpretaciones inconsistentes con el análisis estadístico (Gispert JD y cols., 2003(2)). Para evitar estos sesgos se generó una plantilla propia para cada par de grupos a comparar. La plantilla era una fuente de información consistente y cercana a la realidad que evitaba las desviaciones inherentes al uso de la plantilla estándar.

En el proceso de creación de la plantilla propia se utilizó la plantilla estándar del SPM5. La intensidad de imágenes de los participantes se regularizó previamente a la creación de la plantilla. Esta regularización consistió en detectar el *voxel* de máxima intensidad en la imagen y dividir la intensidad de cada *voxel* de la imagen por el máximo. Los valores de intensidad, indicadores de metabolismo, pasaron a ser valores comparables entre sujetos, eliminando las diferencias metabólicas globales debidas a variables tales como el peso, la edad, etc. La localización espacial se comprobó manualmente en cada volumen. En el caso de dos volúmenes, cada uno correspondiente a un sujeto, hubo que proceder a una orientación manual de las imágenes, ya que su orientación distaba excesivamente de la comisura

anterior- posterior, de modo que la transformación afín para orientar los volúmenes de forma automática no era correcta.

Tras este paso manual, se volvió a aplicar la transformación afín sobre los volúmenes, esta vez corregidos.

Posteriormente, se realizó una normalización espacial inicial de las imágenes a la plantilla PET estándar de SPM5 mediante una transformación afín.

El objetivo de tal normalización –consistente en situar todas las regiones cerebrales en el mismo espacio- era el de obtener una plantilla PET propia. El proceso se inició llevando cada una de las imágenes regularizadas en intensidad a un espacio común. Esto se realizó mediante una transformación afín de 12 grados de libertad. Se obtuvo la media de estas imágenes para generar una imagen volumétrica que aglutinara la información de las imágenes originales. Posteriormente esta imagen media fue suavizada aplicando un filtrado tridimensional mediante un núcleo Gaussiano de tamaño 6 mm x 6 mm x 6 mm de amplitud a la altura media del kernel (FWHM).

El filtrado hizo que los *voxels* siguieran una distribución normal, a la vez que las diferencias anatómicas que no provenían del estado clínico del sujeto eran eliminadas; así se incrementaba la validez de los subsiguientes análisis estadísticos (Ashburner J y Friston KJ, 1999). La

imagen suavizada pasó a ser la plantilla PET propia del presente estudio.

Tras el paso de la creación de la plantilla PET propia, los volúmenes originales fueron “deformados” mediante una normalización espacial no-lineal, para aproximarlos a la plantilla. A continuación se seleccionó una región de interés (Region Of Interest, ROI) que incluía el tálamo. La ROI se trazó automáticamente mediante el software MRICron (<http://www.cabiatl.com/mricro/mricron/>) a través de la creación de un volumen de interés alrededor de la región clasificada por el atlas AAL (Automated Area Labeling, Tzourio-Mazoyer (Tzourio-Mazoyer N y cols., 2002)) como el tálamo, junto con una dilatación morfológica de tres *voxels* sobre dicha región. Al comprobar la máscara generada, observando las regiones que cubría la ROI, se observó que estas también englobaban, aparte del tálamo, regiones del pálido y el putamen, que podían deteriorar el estudio. La máscara se redujo por consiguiente, eliminando esas dos regiones manualmente.

#### 5.2.4 Análisis estadísticos

El análisis estadístico de las imágenes se llevó a cabo bajo el marco del MLG, utilizando el software SPM. Se definieron una matriz de diseño y un modelo de test estadístico para la comparación de cada par de grupos (Controles > EV-EMC; Controles > APT; Controles > FueraAPT; FueraAPT > EV-EMC; FueraAPT > APT; APT > EV-EMC; y los tests estadísticos en sentido opuesto). El ajuste del modelo



consistió en la estimación de los parámetros para obtener la mejor aproximación de los datos al modelo. Se obtuvieron resultados sobre la estimación del modelo mediante tests de t de Student de dos muestras, que se aplicaban de manera independiente a cada *voxel*, a través de contrastes. Así se podía medir la interacción y las posibles diferencias entre cada par de grupos.

Los niveles de significación estadística se establecieron mediante la aplicación, en cada caso, de una corrección para múltiples comparaciones, utilizando la técnica de ratio de falsos positivos (False Discovery Rate, FDR) (Genovese CR y cols., 2002), que controla la proporción de falsos positivos en el estudio y corrige los problemas potenciales ocasionados al repetir un test estadístico lineal sobre cientos de miles de *voxels* que guardan relación entre sí. De este modo, las diferencias en el metabolismo talámico entre cada par de grupos de sujetos fueron sometidas a un umbral de  $p < 0.05$  de significación estadística para un valor corregido por FDR.

### 5.3 Resultados

Se encontraron diferencias significativas en las comparaciones de metabolismo talámico entre los cuatro grupos, comparados dos a dos. Dichas diferencias se especifican más abajo.

En las tablas 5.2.a y 5.2.b se representan las comparaciones realizadas entre los grupos con los valores significativos obtenidos.

Grupos	P corregida	Ke	Z Valores	Coordenadas (mm)	Región
Controles > EV-EMC	0.008	4260	7,07	4 -18 0	Tálamo derecho
			6,78	16 -10 16	Tálamo derecho
			6,28	-12 -14 18	Tálamo izquierdo
Controles > APT	0.002	3758	5,88	14 -12 16	Tálamo derecho
			5,75	16 -20 18	Tálamo derecho
			5,48	-2 -12 6	Tálamo izquierdo
Controles > FueraAPT	0.010	1942	3,87	-10 -16 18	Tálamo izquierdo
			3,75	14 -12 18	Tálamo derecho
			3,55	-2 -20 0	Tálamo izquierdo

**Tabla 5.2.a.** Representación de estudios y valores significativos: valores *P* corregida, *Ke* (número de voxels), valores máximos *Z*, coordenadas MNI (mm) y región.

El grupo control, de sujetos sanos, mostró la más alta diferencia al compararlo con los otros tres grupos. La comparación con mayor diferencia fue la de EV-EMC < Controles (figura 5.1, parte superior). La segunda diferencia mayor se observó al comparar los grupos APT < Controles (Figura 5.1, parte central) y la última fue la comparación

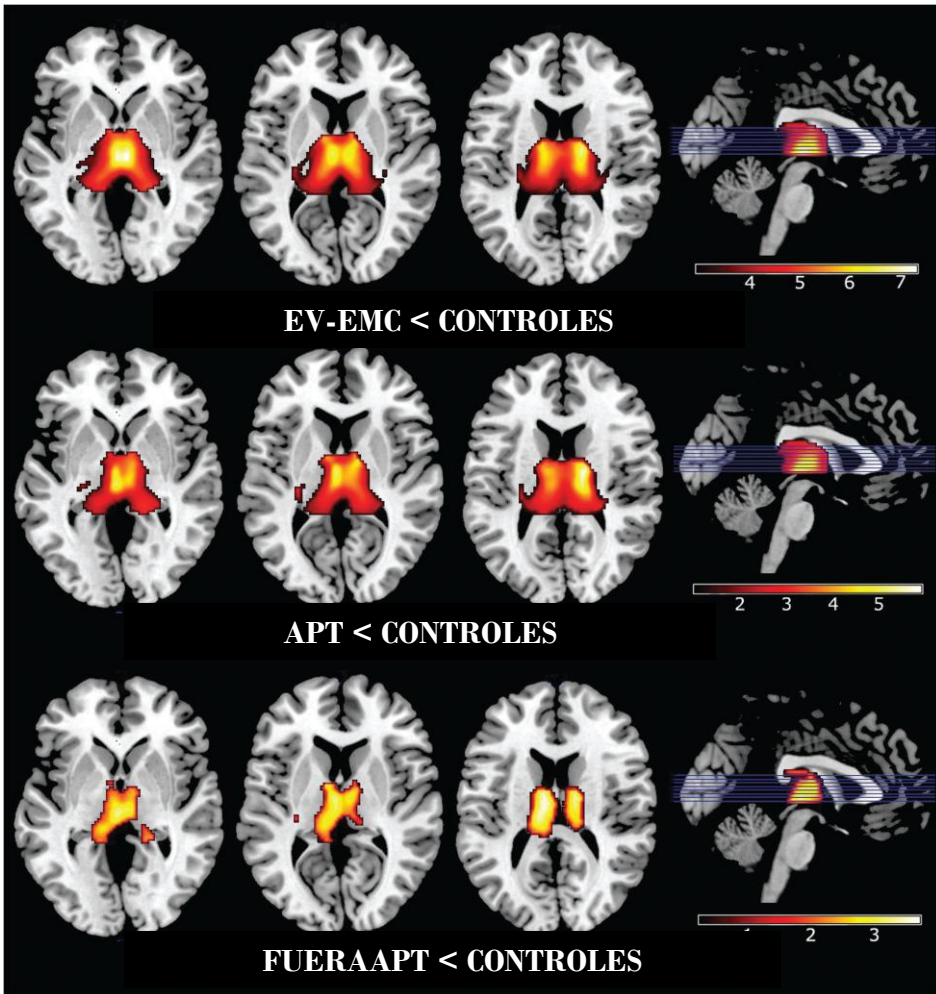
entre FueraAPT < Controles (Figura 5.1, parte inferior). No se obtuvieron resultados significativos al hacer la comparación inversa (Controles < EV-EMC, Controles < APT, Controles < FueraAPT). Se detectó un incremento de metabolismo en el grupo FueraAPT en comparación con el grupo EV-EMC (figura 5.2, parte superior). Esta comparación fue la de mayor diferencia entre pacientes.

Grupos	P corregida	Ke	Z Valores	Coordenadas (mm)	Región
Fuera-APT > EV-EMC	0.032	3533	6,07	14 -2 14	Tálamo derecho
			5,61	12 -16 8	Tálamo derecho
			4,04	18 -34 0	Tálamo derecho
Fuera-APT > APT	0.025	1664	4,15	12 -4 14	Tálamo derecho
			3,96	14 -22 16	Tálamo derecho
			3,93	12 -2 6	Tálamo derecho
APT > EV-EMC	0.022	1140	3,60	-16 -14 18	Tálamo izquierdo
			3,59	-6 -12 6	Tálamo izquierdo
			3,43	-16 -6 16	Tálamo izquierdo

**Tabla 5.2.b.** Representación de estudios y valores significativos: valores P corregida, Ke (número de voxels), valores máximos Z, coordenadas MNI (mm) y región.

También se detectó un incremento del metabolismo en el grupo FueraAPT con respecto al grupo APT (figura 5.2, parte central), pero en este caso solo se encontraron diferencias metabólicas en uno de los hemisferios cerebrales.

Las diferencias entre grupos en el número y localización de lesiones talámicas o la existencia de lesiones focales lateralizadas en áreas corticales conectadas con el tálamo, junto con la limitación del tamaño de la muestra, podría posiblemente dar cuenta de estos resultados. En concreto, seis (30%) de los pacientes FueraAPT tenían lesiones focales unilaterales en el córtex frontal, a diferencia de tres (25%) de los sujetos en APT, pero las diferencias hemisféricas entre grupos en la localización de dicha lesión alcanzó el 80%. No hubo incremento de activación en ninguna zona del tálamo cuando se probaron las comparaciones inversas (FueraAPT < APT, EV-EMC < FueraAPT, APT < EV-EMC). Finalmente, se detectaron diferencias significativas en el metabolismo entre los grupos APT > EV-EMC (figura 5.2, parte inferior). Ningún *voxel* sobrevivió el test inverso (EV-EMC > APT).



**Figura 5.1.** Diferencias metabólicas entre controles y pacientes. Parte superior: diferencias metabólicas entre los controles y los pacientes en estado vegetativo o estado de mínima conciencia (EV-EMC < Controles). Parte central: diferencias metabólicas entre los controles y los pacientes en amnesia post traumática (APT < Controles). Parte inferior: diferencias metabólicas entre controles y pacientes fuera de APT (FueraAPT < Controles). Parte derecha: Vista sagital del tálamo con una barra que indica las diferencias de intensidad en el metabolismo con los valores Z debajo.

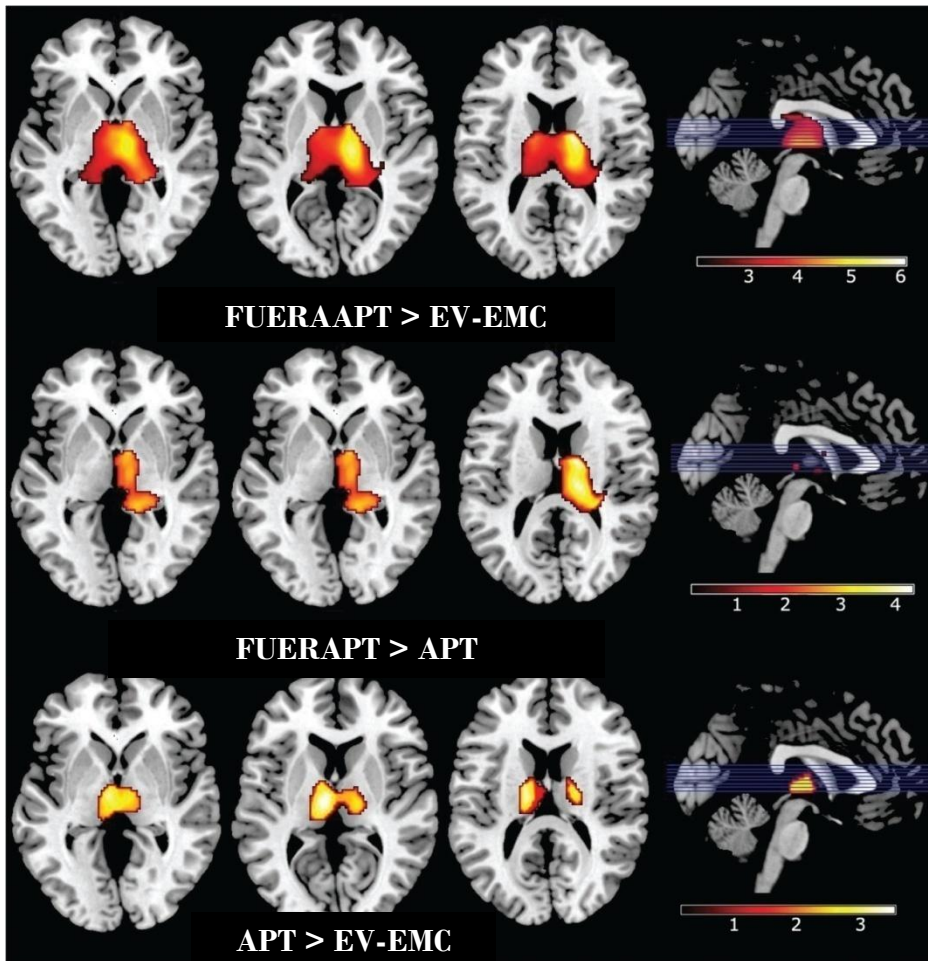


Figura 5.2. Diferencias metabólicas entre pacientes. Parte superior: diferencias metabólicas entre pacientes fuera de APT y pacientes en estado vegetativo o estado de mínima conciencia (FueraAPT > EV-EMC). Parte central: diferencias metabólicas entre pacientes fuera de APT y los pacientes en APT (FueraAPT > APT). Parte inferior: diferencias metabólicas entre pacientes en APT y pacientes en estado vegetativo o estado de mínima conciencia (APT > EV-EMC). Parte derecha: Vista sagital del tálamo con una barra que indica las diferencias de intensidad en el metabolismo con los valores Z debajo.

## 5.4 Discusión

El conocimiento acerca de la conectividad funcional cerebral ha avanzado recientemente gracias al desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen y de nuevos modelos matemáticos, suficientemente precisos para detectar la localización y cuantificar la función de estructuras cerebrales y vías neuronales concretas (Guye M y cols., 2008).

Estudios recientes de conectividad funcional basados en estos avances han aportado aclaraciones sobre algunas de las estructuras nerviosas y patrones de actividad que son la base de comportamientos específicos humanos en condiciones normales y patológicas (O’Leary DD y cols., 1994; Mitelman SA y cols., 2006; Laureys S y cols., 2000; Laureys S y cols., 1999(1)). Las parcelaciones por regiones de interés y especialmente las técnicas morfométricas se han usado recientemente en estos estudios para entender algunos de los síntomas que ocurren en pacientes que han sufrido un TCE (Nakayama N y cols., 2006(1); Nakashima T y cols., 2007). Estas técnicas han sido capaces de caracterizar cuantitativamente la distribución de estructuras anatómicas (Sidaros A y cols., 2009) que están más involucradas funcionalmente en mantener la conciencia (Nakayama N y cols., 2006(1); Laureys S y cols., 2000; Laureys S y cols., 1999(1); Laureys y cols., 1999(2); Tommasino C y cols., 1995).

Utilizando la técnica VBPET, los resultados concuerdan con estudios previos que han argumentado una vulnerabilidad selectiva del tálamo y una relación directa entre la gravedad del daño traumático y los resultados clínicos tras un TCE, dando a entender que el metabolismo talámico puede ofrecer una información valiosa en cuanto a la morbilidad a largo plazo (Grados MA y cols., 2001; Nakayama N y cols., 2006(1); Anderson CV y cols., 1996; Ge Y y cols., 2009; Uzan M y cols., 2003).

La mayor presencia de hipometabolismo talámico en el grupo de pacientes con el peor estado funcional, así como la severidad de este hipometabolismo en los núcleos talámicos más profundos, concuerdan con el modelo de profundidad de la lesión en TCE, propuesto por Ommaya y Gennarelli (Ommaya AK y Gennarelli TA, 1974). Según esta teoría, la distribución de las lesiones tras un TCE sigue una secuencia de progresión cortico-subcortical-tronco del encéfalo, dirigida centrípetamente, que correlaciona precisamente con el mayor grado de severidad de daño craneoencefálico.

Estudios de imagen convencional que apoyan esta teoría han demostrado una relación clara entre la profundidad de las lesiones y la severidad del daño de la conciencia (Grados MA y cols., 2001; Anderson CV y cols., 1996; Giacino J y Whyte J, 2005). Los estudios anatómicos confirman esta suposición ya que es bien conocido que el sistema de activación reticular (incluyendo las estructuras de la línea media en la



parte superior del pons, del mesencéfalo y del tálamo) es crucial para el mantenimiento del estado de alerta (Zeman A, 2001).

Desafortunadamente, las limitaciones en el tamaño de la muestra no permitieron diferenciar entre pacientes en estado vegetativo y aquellos en estado de mínima conciencia. En este sentido, Nakayama y cols. (Nakayama N y cols., 2006(1)) han mostrado con anterioridad que el gradiente de hipometabolismo talámico aquí descrito también puede distinguir entre esas dos situaciones clínicas.

Muchos estudios neuropatológicos han observado que las lesiones en la línea media talámica y en los núcleos intralaminares que actúan como el ápice de este “sistema de activación”, incluso en la presencia de córtex relativamente intacto, son suficientes para justificar un nivel atencional bajo, tal como se ha descrito en casos de EV (Kinney HC y cols., 1994). El decremento del metabolismo talámico, que se produce no solo en pacientes en EV o en EMC, sino también en pacientes con nivel adecuado de conciencia, podrían estar relacionados con muchos problemas cognitivos que se dan en estos pacientes, especialmente los que se estudian durante el periodo de APT (Ahmed S y cols., 2000). No existen datos de estudios de neuroimagen funcional durante el periodo de APT hasta donde alcanza el conocimiento de los autores. Además, los pocos estudios de neuroimagen estructural previamente publicados durante este periodo han mostrado una involucración preferencial del cortex temporal

medial, las estructuras centrales del cerebro o las conexiones entre ambas (Wilson JT y cols., 1995; Wilson JT y cols., 1994).

Se han sugerido tres posibilidades principales en la literatura científica para explicar la disminución del metabolismo talámico detectado en este estudio (Nakayama N y cols., 2006(1); Laureys S y cols., 2000; Laureys S y cols., 1999(1); Laureys S y cols., 1999(2); Anderson CV y cols., 1996). En primer lugar, podría reflejar ante todo la disminución de actividad en regiones talámicas causadas por daños talámicos focales; en segundo lugar, podría mostrar un proceso de desconexión causado por el DAD en la sustancia blanca; o, en tercer lugar, podría reflejar un fenómeno de desaferentización causado por contusiones focales corticales en estructuras conectadas con el tálamo. Estudios previos han demostrado que el tálamo está protegido del daño traumático directo causado tras un TCE, así que la aparición de cambios neuropatológicos en el tálamo se deben muy probablemente a una degeneración secundaria ya que otras estructuras, especialmente corticales, han sido dañadas (Fearing MA y cols., 2008). La gran mayoría de pacientes mostró ausencia de lesiones estructurales en el tálamo, lo que sugiere que el hipometabolismo talámico descrito aquí apoya la teoría de desconexión/desaferentización.

Sin embargo, también es posible que la baja sensibilidad de la técnica de neuroimagen estructural que se empleó junto a la funcional, o la cronicidad de esta muestra hayan excluido la detección de daños estructurales focales.

Se están llevando a cabo estudios en la actualidad que incluyen el análisis de los datos de metabolismo cortical en aquellas áreas que están conectadas anatómicamente con el tálamo, para resolver esta cuestión. Dada la relevancia fisiológica de las conexiones talámicas, no solo con estructuras corticales sino también con estructuras subcorticales, el hipometabolismo talámico en daño severo de TCE debería ser interpretado como una señal de alarma ya que representa claramente un decremento de la conectividad y por tanto de la funcionalidad de dichas redes.

Los datos son consistentes con los hallazgos de Little y cols. (Little DM y cols., 2010) que utilizaron Imagen de Tensor de Difusión, que apuntan hacia una correlación entre la disfunción tras un TCE y la integridad de las fibras de proyección talámico-corticales. Otras respuestas clínicas, desde el coma hasta estados mejores de recuperación, podrían expresar el nivel de funcionalidad entre estas conexiones neuronales. Estos resultados dan a entender que las técnicas de neuroimagen funcional ofrecen al médico una imagen más precisa de la disfunción cerebral resultante tras un TCE en comparación con las técnicas convencionales. Esta información puede ayudar a comprender los mecanismos fisio-patológicos que subyacen muchos de los síntomas que estos pacientes presentan a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Los estudios de neuroimagen funcional nunca reemplazarán la evaluación clínica, pero la combinación de ambos puede ayudar a la

toma de decisiones clínicas, a la planificación de la rehabilitación y a la comunicación con los pacientes y sus familias, ya que se les puede mostrar una visión de la función residual cerebral tras el daño. Si se tiene en cuenta el diseño transversal de este estudio y se considera que la imagen PET se realizó en reposo, el reto ahora es descubrir las condiciones y mecanismos por los que algunos de los pacientes recobran la conciencia y mejoran el proceso de conocimiento.

# Capítulo 6

## Clasificación de pacientes con TCE mediante SVM aplicado a imágenes FDG-PET

### Contenidos

6.1 Introducción	129
6.2 Material y Métodos	132
6.2.1 Pacientes	132
6.2.2 Adquisición de imágenes PET	134
6.2.3 Preproceso de las imágenes	135
6.2.4 Clasificación	141
6.3 Resultados	146
6.4 Discusión	148



En este capítulo se presenta la aplicación de técnicas de clasificación para facilitar el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con TCE. El algoritmo de clasificación empleado ha sido SVM y se han realizado pruebas de clasificación sobre un grupo de 59 sujetos.

## 6.1 Introducción

El TCE produce daños generalizados en el cerebro debido a la aceleración y desaceleración que se produce durante el impacto. Los pacientes que han sufrido un TCE agudo presentan hipometabolismo observable por los neurólogos expertos en imagen FDG-PET (Gallagher CN *y cols.*, 2007). Además, este hipometabolismo es mayor cuanto peor es el estado neurológico del paciente (Hattori *y cols.*, 2003, Lull *y cols.*, 2010(1)).

Las técnicas estándar de neuroimagen, como la TC o la RM, que tradicionalmente son útiles en otras enfermedades neurológicas, no permiten revelar una relación consistente entre la función y el lugar de las lesiones estructurales en la mayoría de los casos de TCE (Meythaler JM *y cols.*, 2001; Brandstack N *y cols.*, 2006; Scheid R *y cols.*, 2003; Xu J *y cols.*, 2007). La llegada de nuevas técnicas de neuroimagen funcional, como es la FDG-PET, ha puesto de manifiesto zonas de disfunción cerebral en regiones que aparecen estructuralmente intactas en la TC o en la RM (Gallagher CN *y cols.*, 2007; Ichise M *y cols.*, 1994;

Levine B y cols., 2006; Lull y cols. 2010(1); Metting Z y cols., 2007; Nakayama N y cols. 2006(1); Nakayama N y cols. 2006(2)).

Los errores diagnósticos en el campo de los TCE son, desgraciadamente, muy habituales (Majerus y cols., 2005). Sin embargo, en los últimos años, el desarrollo de diferentes métodos de análisis de imagen basado en *voxel* ha mejorado la exactitud y la objetividad en la detección de anormalidades metabólicas entre los grupos de pacientes con lesiones en el sistema nervioso central (Nakayama N y cols., 2006(2)).

Hasta el momento se han realizado esfuerzos hacia la clasificación automática de estados de pacientes con problemas neurológicos mediante imágenes PET (Eckert y cols., 2005: generaron un sistema semi-automático de ayuda a la decisión para el diagnóstico de diferentes enfermedades parkinsonianas; Vanhauzenhuyse y cols., 2009: muestran diferenciación de grupo entre el metabolismo en reposo en distintas áreas entre sujetos sanos y pacientes con daño cerebral; Salas-González y cols., 2010: presentan la clasificación entre sujetos sanos, sujetos con disminución cognitiva leve y sujetos con Alzheimer, con una tasa de acierto del 95% cuando se consideran los sujetos con Alzheimer y los sujetos sanos, una tasa de acierto de hasta el 88% cuando se consideran los sujetos sanos y los sujetos con disminución cognitiva leve y una tasa de acierto del 86% cuando se consideran los sujetos sanos y un grupo compuesto por los sujetos con Alzheimer y los sujetos con disminución cognitiva leve, utilizando máquinas de



vectores de soporte con un kernel lineal; Duchesnay y cols., 2011: muestran las características que servirían para clasificar distintos tipos de autismo dentro del espectro de enfermedades; Bose y cols. 2008: clasifican mediante redes neuronales, Artificial Neural Network, entre sujetos sanos y esquizofrénicos). Especial mención requiere el trabajo realizado por Philips y cols., 2010, en el que mediante RVM (relevance vector machine, RVM) implementa un clasificador de imágenes de metabolismo cerebral entre pacientes en estado vegetativo y pacientes con síndrome locked-in, con una tasa de acierto del 100%. Obtienen, por tanto, una herramienta útil para el diagnóstico automatizado de los estados alterados de conciencia en personas que han sobrevivido al coma, a partir de imágenes FDG-PET.

El objetivo de este estudio es el de implementar y probar un método con el que clasificar el estado neurológico de un paciente con TCE a partir de la imagen FDG-PET del paciente en estado de reposo; y realizar esta clasificación de manera totalmente automatizada, utilizándose para ello máquinas de vectores de soporte (Support Vector Machine, SVM). El SVM es un método de clasificación lineal basado en kernel que ha sido recientemente propuesto para el reconocimiento de patrones en una amplia gama de aplicaciones por su capacidad para el aprendizaje a partir de datos experimentales (Salas-González y cols., 2010).

Una herramienta así facilitaría el diagnóstico y el pronóstico por parte del neurólogo, en especial durante el inicio de la práctica

médica, y repercutiría, por tanto, en un tratamiento más afinado del paciente.

## **6.2 Material y Métodos**

### **6.2.1 Pacientes**

De febrero de 2000 a mayo de 2009, a 158 de 317 pacientes de traumatismo craneoencefálico que acudieron al Servicio de Daño Cerebral de los Hospitales NISA de Valencia, se les realizó una prueba de una imagen cerebral metabólica mediante 18F-FDG-PET. De las imágenes de los 158 pacientes, quedaron disponibles los datos de imagen PET de 99 de estos, ya que solo dichas imágenes tenían la calidad suficiente para el análisis cuantitativo estadístico. 79 de los 99 pacientes con TCE con una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow (GCS)  $\leq 8$ , con edades comprendidas entre los 16 y los 65 años, se consideraron válidos para el estudio.

Todos los pacientes con grandes lesiones focales talámicas o con lesiones penetrantes fueron excluidos del estudio, quedando un total de 46 pacientes.

Se registró la presencia de DAD a ambos lados del tálamo. Todos los pacientes fueron clasificados dentro de tres grupos clínicos, según su nivel de conciencia (estado vegetativo y estado de mínima conciencia, EV-EMC) o según su estado cognitivo (APT y fuera de APT, FueraAPT). Los criterios clínicos para el estado vegetativo y el

estado de mínima conciencia fueron adaptados de las recomendaciones de la Academia americana de Neurología (Giacino JT y cols., 2002).

La amnesia post-traumática fue evaluada de modo prospectivo con la prueba de orientación y amnesia de Galveston (Levin HS y cols., 1979) en todos los pacientes admitidos durante el periodo de APT; o bien fue calculada retrospectivamente a partir de la información facilitada por familiares para aquellos pacientes que habían llegado al Servicio tras la salida del estado de APT.

Los 46 pacientes se distribuyeron en tres grupos según su nivel de alerta. En el grupo de nivel bajo de alerta, EV-EMC, se incluyeron 13 pacientes. En el grupo de nivel de alerta adecuado y dentro de un periodo de APT, se incluyeron 13 pacientes. El grupo con nivel de alerta adecuado y fuera de APT, constaba de 20 sujetos. Los grupos estaban pareados por edad y cronicidad. La tabla 6.1 resume los datos demográficos de los tres grupos. Se conformó un cuarto grupo compuesto por 13 sujetos controles sanos.

En la figura 6.1 se muestran imágenes FDG-PET, de izquierda a derecha, de un sujeto en estado de coma (EV-EMC), un sujeto en amnesia post-traumática, un sujeto fuera de amnesia post-traumática, un sujeto control sano; la última imagen es la imagen promedio de todos los sujetos del presente estudio. En estas imágenes se puede observar cómo las estructuras funcionales, como por ejemplo la del

tálamo, son más precisas y “normales” a medida que el sujeto tiene un estado cognitivo mejor.

	EV-EMC (n=13)	APT (n=13)	FueraAPT (n=20)
Edad (años)	33.2 (7.4)	32.5 (14.6)	30.9 (9)
Sexo (hombre/mujer)	10/3	8/5	17/3
APT (días)	-	-	78.5 (72.5)

Tabla 6.1. Características de los sujetos. Los datos se presentan como: valor medio (Desviación estándar).

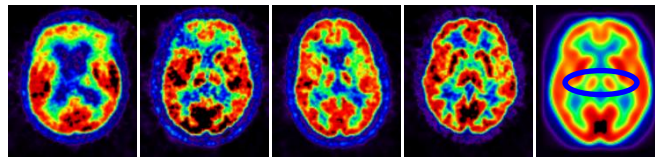


Figura 6.1. Corte axial de imágenes FDG-PET. De izquierda a derecha: sujeto en estado de coma (EV-EMC); sujeto en amnesia post-traumática; sujeto fuera de amnesia post-traumática; sujeto control sano. Imagen promedio de todos los sujetos del presente estudio. Se puede observar cómo la estructura funcional del tálamo (rodeada en azul en la imagen de la derecha) es más precisa y cercana a la del sujeto sano a medida que el sujeto tiene un estado cognitivo mejor.

### 6.2.2 Adquisición de imágenes PET

Los sujetos permanecieron sin ingerir ningún alimento entre 4 y 6 horas previamente a la inyección del radiotrazador. Todos

presentaban niveles de glucosa por debajo de 150 mg dl-1. Cada uno permanecía en reposo en posición supina en una habitación silenciosa y oscura desde varios minutos antes de la administración del radiofármaco hasta 30 minutos después.

Las imágenes se obtuvieron con un tomógrafo PET/TAC (Sistema escáner GE Discovery LS4 PET/TAC) con la adquisición de un volumen TC de transmisión, seguida de un estudio de emisión PET 3D con una duración de 10 minutos, obteniendo cortes de 4.5 mm de espesor cada uno. La reconstrucción de imágenes PET se realizó mediante un algoritmo iterativo con corrección de atenuación a partir de la TC. Las imágenes se reorientaron en una consola XELERIS siguiendo el eje orbitomeatal, permitiendo la presentación de las imágenes en vistas axial, coronal y sagital.

### **6.2.3 Preproceso de las imágenes**

El primer paso previo a la clasificación de las imágenes fue el procesamiento automático de las imágenes, para que estuvieran en un espacio común y para que las características individuales –tales como tamaño cerebral total- fueran descartadas. A continuación se explica este procesado previo en detalle. La preparación de las imágenes para la comparación ya se había realizado con éxito en estudios previos (Lull y cols. 2010(1) y (2)).

Las imágenes se procesaron y analizaron en una estación PC con Sistema Operativo Microsoft Windows XP y el software MATLAB R2009 (The MathWorks, Natick, MA) junto con el software SPM5 (Mapas paramétricos estadísticos versión 5, Statistical Parametric Mapping 5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, Londres, Reino Unido).

El método estándar de análisis funcional del SPM no se pudo aplicar en este estudio, ya que la adquisición de imágenes consistía en una sola imagen volumétrica por cada sujeto, como en Philips *y cols.*, 2010. La plantilla PET estándar disponible en SPM5 se había construido mediante imágenes PET con radiotrazador  $(15)\text{O-H}_2\text{O}$ , así que dicha plantilla no era válida para este estudio en el que el radiotrazador era FDG.

Además, el escáner PET y el grupo de sujetos que se utilizó pueden diferir mucho de los del presente estudio. En especial, algunas de las imágenes de los pacientes presentan estructuras cerebrales anormales, principalmente los ventrículos demasiado hinchados y lesiones focales, mientras que la plantilla PET del SPM5 fue creada solo a partir de sujetos sanos (ver por ejemplo, el trabajo de Senjem *y cols.*, 2005, en el que se comprueba el uso de una plantilla propia frente a la plantilla estándar del Instituto Neurológico de Montreal. En este trabajo se demuestra una mayor plausibilidad de los resultados obtenidos con una plantilla propia, en el estudio de Alzheimer).

Se generó por tanto una plantilla específica propia. En el proceso de creación de la plantilla se utilizaron las imágenes de todos los individuos del estudio, tanto los sujetos controles como los pacientes. En caso contrario (utilización de un subconjunto de los sujetos, por ejemplo el grupo de sujetos sanos), la plantilla presentaría desviaciones hacia un grupo determinado y los procesos de normalización obtendrían datos sesgados, llevando a resultados incorrectos. En la creación de la plantilla propia intervinieron la plantilla PET del SPM5, las imágenes de los controles y las de los pacientes, todas ellas regularizadas en intensidad. La regularización en intensidad en cada volumen cerebral adquirido, antes de la creación de la plantilla, consistió en situar el nivel global de intensidad en un nivel comparable entre las imágenes de los sujetos de estudio. Para ello, se calculó la intensidad media global para cada una de las imágenes, después de descontar los *voxels* situados fuera del objeto, utilizando el criterio de selección de aquellos *voxels* con intensidad mayor que la media global dividida por 8 (al valor medio de esta selección se le denomina media robusta). Finalmente, la intensidad de cada *voxel* del volumen original se dividió por la intensidad media robusta calculada, obteniendo así la imagen regularizada en intensidad.

A continuación se realizó una normalización espacial inicial mediante una transformación afín de las imágenes de nuestro estudio regularizadas en intensidad tomando como referencia la plantilla PET del SPM. El proceso comenzó por trasladar al mismo espacio, mediante

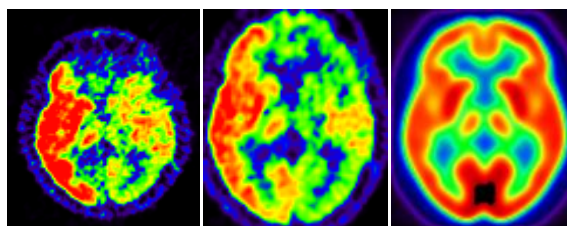
transformaciones afines de 12 grados de libertad, cada una de las imágenes originales del estudio normalizadas en intensidad. Las imágenes obtenidas se promediaron, y se obtuvo una referencia que aglutinó información de todos los datos iniciales, que, tras suavizar con un núcleo Gausiano de tamaño FWHM 8 mm x 8 mm x 8 mm constituyó la plantilla propia del presente estudio.

Las imágenes de los sujetos fueron a continuación normalizadas espacialmente. La normalización espacial no lineal (o deformación elástica, *warping*) (Ashburner y Friston, 1999) es un proceso que consiste en aproximar una imagen a una plantilla aplicando transformaciones que no necesariamente preservan las proporciones locales de la imagen original, permitiendo comparar con el mínimo error las regiones cerebrales homólogas entre varios individuos, ya que se desplazan las distintas regiones cerebrales con respecto a una plantilla (en nuestro caso, la plantilla PET propia) con el objetivo de que el solapamiento entre éstas sea máximo.

El método es iterativo. En cada iteración, el primer paso consiste en transformar mediante funciones afín de 12 parámetros cada imagen original acercándola a la plantilla que se ha creado en el paso anterior. El segundo paso de cada iteración consiste en estimar los parámetros de normalización no lineal entre la imagen y la plantilla propia.



En la figura 6.2 se muestra a la izquierda una imagen aún no normalizada espacialmente, tal como se adquirió en el tomógrafo PET, en el centro dicha imagen tras aplicar la normalización espacial no lineal hacia la plantilla PET propia. Como se puede observar, la imagen ha sido desplazada y deformada hasta aproximarse a la plantilla PET propia (derecha de la figura).

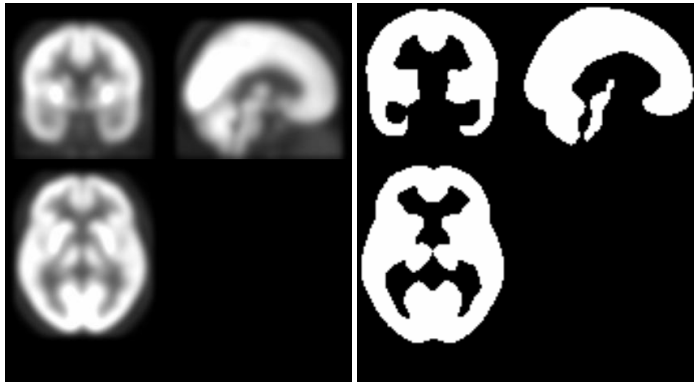


**Figura 6.2.** Imágenes FDG-PET. A la izquierda se muestra la imagen original de un paciente; en el centro, imagen del mismo paciente normalizada espacialmente con la plantilla propia. A la derecha se puede observar la plantilla y el mayor parecido de la imagen central a la plantilla.

Con este último paso, las imágenes ya estaban preparadas para ser los datos de entrada del método de clasificación automática. Todas las imágenes estaban en el mismo espacio y tenían las mismas dimensiones.

A continuación se generó una máscara a partir de la plantilla propia hecha con los datos, seleccionando los *voxels* de cada imagen que aparecían en la plantilla PET propia con intensidad mayor que la media de los *voxels* no nulos de dicha imagen, conformando un total de 172.797 *voxels*. Con esta selección se eliminaban los *voxels* en zonas de

borde, en los que la probabilidad de que haya sesgos es alta. El valor de intensidad mínima era un valor arbitrario. Los *voxels* que fueron seleccionados se pueden ver gráficamente en la parte derecha de la figura 6.3. Dicha máscara se realizó para disminuir las diferencias entre sujetos y eliminar aquellos *voxels* situados en los bordes o aquellos en los que no había metabolismo (intensidades cercanas a cero). Los 172.797 *voxels* de cada sujeto constituyeron el conjunto de datos de entrenamiento. Este conjunto se puede ver como una matriz  $M$  de  $s$  filas y  $n$  columnas, siendo  $s$  el número de sujetos (59) y  $n$  el número de *voxels* (172.797).



**Figura 6.3.** Izquierda: plantilla PET propia, cortes coronal, sagital y axial. Derecha: en blanco, *voxels* seleccionados para la clasificación, correspondientes a los mismos cortes

Fue necesario un último paso de preproceso para utilizar los datos en la clasificación automática. Es recomendable que cada atributo (cada *voxel* o columna de  $M$ , en nuestro problema de clasificación) se normalice entre -1 y 1, para que los valores erróneos no interfieran en la clasificación. Así, en la representación de la matriz,

cada columna de  $M$  fue dividida por su media dividida por dos y desplazada, por lo que cada columna tenía valores en el rango entre -1 y 1.

## 6.2.4 Clasificación

Para la clasificación automática de las imágenes en las cuatro clases o grupos definidos las imágenes se sometieron a un proceso de entrenamiento y posterior clasificación.

La clasificación se realizó mediante una máquina de “pattern classification” (Bishop, 2007) denominada máquinas de vectores de soporte (Support Vector Machine, SVM), un método de clasificación lineal basado en kernel.

SVM trata de hallar un hiperplano óptimo que separe en dos regiones el espacio muestral, de modo que cada región pertenezca a una clase. Intuitivamente, se considera que el hiperplano es óptimo cuando la distancia entre los dos puntos más cercanos de cada clase al hiperplano es máxima. A este concepto, clave en SVM, se le llama *margen* (Vapnik y Cortes, 1995).

El SVM en su versión más sencilla es un modelo lineal de la forma

$$g(x) = w^T x + w_0 \quad (6.1)$$

donde  $w$  es el vector de pesos y  $w_0$  el umbral. El vector de pesos  $w$  es ortogonal al hiperplano óptimo y la tarea de optimización consiste en

encontrar el conjunto de parámetros  $w_i$ ,  $i=1, \dots, P$ , que definen el hiperplano óptimo.

El SVM tiene como entrada un conjunto de datos de entrenamiento ( $p$  muestras  $x_i \in \mathbb{R}^n$ ) junto con sus etiquetas  $y_i$  que asignan cada muestra a una de las dos posibles clases:

$$(x_1, y_1), (x_2, y_2), (x_3, y_3), \dots, (x_p, y_p)$$
$$\text{donde } \begin{cases} y_k = 1 & \text{si } x_k \in \text{clase A} \\ y_k = -1 & \text{si } x_k \in \text{clase B.} \end{cases}$$

Con estos datos, el SVM construye un modelo que es capaz de clasificar nuevas muestras como pertenecientes a una de las dos categorías.

El problema original puede estar en un espacio de dimensiones finitas, pero a menudo ocurre que en ese espacio los datos no son linealmente separables. Por esto se propuso (Cortes y Vapnik, 1995) que los vectores de entrenamiento se mapearan por medio de un kernel a un espacio de características en un espacio dimensional más alto, donde se busca la máxima separación entre clases. SVM encuentra un hiperplano de separación lineal con el máximo margen o, lo que es lo mismo, la mayor separación entre las dos clases, de manera que divida a los puntos que tienen la etiqueta  $y = 1$  de los que tienen la etiqueta  $y = -1$ , en este espacio de alta dimensionalidad.

El SVM se debe modificar (para el caso de datos que no sean linealmente separables) para admitir que algunos puntos de

entrenamiento puedan ser mal clasificados. Esto se puede conseguir relajando las restricciones

$$w^T x_i + w_0 \geq 1 \quad \text{si } y_i = 1 \quad (6.2)$$

$$w^T x_i + w_0 \leq -1 \quad \text{si } y_i = -1 \quad (6.3)$$

que debe satisfacer el hiperplano  $F = \{x: g(x) = 0\}$  para que maximice el margen entre las observaciones más cercanas de cada clase. Para ello, se introducen unas variables de holgura  $\varepsilon_i \geq 0$  con  $i = 1, \dots, N$  definidas como  $\varepsilon_i = |y_i - g(x_i)|$ . De este modo, las restricciones quedan redefinidas como:

$$w^T x_i + w_0 \geq 1 - \varepsilon_i \quad \text{si } y_i = 1 \quad (6.4)$$

$$w^T x_i + w_0 \leq -1 + \varepsilon_i \quad \text{si } y_i = -1 \quad (6.5)$$

Estas condiciones se pueden resumir en una única condición multiplicando por  $y_i$  en ambos lados de las desigualdades (6.4 y 6.5):

$$y_i(w^T x_i + w_0) \geq 1 - \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, N. \quad (6.6)$$

Cada vez que se encuentre un error, la variable de holgura asociada a la observación mal clasificada será  $\varepsilon_i \geq 1$ . Por lo tanto,  $\sum_{i=1}^N \varepsilon_i$  será una cota superior del número de errores de entrenamiento.

La función objetivo a optimizar para maximizar el margen, teniendo en cuenta que las distribuciones de las clases pueden estar solapadas, tendrá en cuenta la cota superior de error que estará controlada por un parámetro constante  $C > 0$ ,

$$\frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^N \varepsilon_i \quad (6.7)$$

La potencia de las SVM está en el uso de kernels que son básicamente transformaciones no lineales de un espacio donde el problema no es linealmente separable a otro en el que la separación mediante un hiperplano es más sencilla.

Es decir, se aumenta internamente la dimensionalidad del problema, sin aumento del coste computacional. En este estudio se ha utilizado un kernel lineal o producto cuadrático.

La entrada del SVM en el presente estudio fue el conjunto de datos de entrenamiento (los 172.797 *voxels* por sujeto) junto con sus etiquetas que indican para cada dato la clase a la que pertenece. Con estos datos, el SVM construye un modelo que clasifica nuevas muestras como pertenecientes a una categoría.

El clasificador SVM es un clasificador binario no-probabilístico; sin embargo, en el presente estudio se contaba con cuatro grupos diferentes a clasificar: EV-EMC (etiqueta ‘VMC’), APT (‘AP’), FueraAPT (‘FA’) y Controles (‘CO’). Por tanto, es necesario aplicar una estrategia para realizar una clasificación multi-clase. En el presente estudio se eligió la opción de realizar clasificaciones binarias entre cada par de clases, es decir, un SVM para cada posible combinación de clases, por tanto se construyen  $i(i-1)/2$  modelos, siendo  $i$  el número de grupos de sujetos. Cada grupo coincidía con su clase.

Para cuatro grupos se clasificaría una muestra 6 veces: A y B, A y C, A y D, B y C, B y D, C y D, es decir, todas las posibles clasificaciones entre clases. Finalmente, para dilucidar a qué clase de entre las cuatro pertenece una muestra, se toma cada una de las 6 clasificaciones como si fueran votos y se suman los votos ganados por cada clase. La clase que más votos se lleva es la que se toma como aquella a la que pertenece la muestra. Con el mismo orden de clasificaciones que se ha ejemplificado, si las clasificaciones hubieran dado la muestra clasificada como: B, C, D, C, B, C, respectivamente, la clase C tendría 3 votos, seguida de la clase B con dos votos, la D con un voto y la A con cero votos. Por tanto la muestra quedaría clasificada dentro de la clase C. Con esta aproximación se requiere una gran capacidad computacional, pero el grupo de sujetos con el que se trabaja es pequeño y además, la idea de la estrategia del voto es intuitiva.

El proceso de clasificación se realiza de la siguiente manera: se hace la clasificación entre dos de los grupos, con una estrategia Leave-One-Out (primero se entrena el SVM con todos los grupos muestrales quitando los datos de un solo sujeto, que será el que luego vayamos a clasificar). Como ya se ha dicho, cada muestra tiene su propia etiqueta que la clasifica en un grupo específico.

Después de entrenar el SVM, se tiene un SVM con las limitaciones de la clasificación entre grupos de muestras. Finalmente se realiza la clasificación de la muestra que había quedado fuera,

entrenando el SVM con cada par de grupos y clasificando dicha muestra con cada modelo generado.

## 6.3 Resultados

La tasa de acierto de clasificación en tres de los cuatro grupos se situó en el 90%. Dicha tasa fue menor, de un 62%, en el caso del grupo APT. En la tabla 6.2 se presentan las tasas de acierto por grupo.

Grupo	Tasa de acierto
EV-EMC	85%
APT	62%
FueraAPT	90%
Controles	92%

Tabla 6.2. Tasa de aciertos por grupo.

En la tabla 6.3 se muestra una matriz con porcentajes que indican la correcta o incorrecta clasificación de cada tipo de sujetos.

A partir de la tabla 6.3 se puede ver cuál es la sensibilidad de la técnica para cada uno de los grupos de pacientes (EV-EMC, APT y FueraAPT), es decir, la probabilidad de clasificar correctamente a un paciente, y son los valores que se encuentran en la diagonal de la



matriz (85% para el grupo EV-EMC, 62% para el grupo APT y 90% para el grupo FueraAPT); y la especificidad, es decir, la probabilidad de clasificar correctamente a sujeto sano o control, que es del 92%.

		Diagnóstico verdadero			
		EV-EMC	APT	FueraAPT	Controles
Clasificación con SVM	EV-EMC	<b>85%</b>	11%	0%	0%
	APT	8%	<b>62%</b>	2%	0%
	FueraAPT	7%	12%	<b>90%</b>	8%
	Controles	0%	15%	8%	<b>92%</b>
	Total	100%	100%	100%	100%

Tabla 6.3. Matriz con los porcentajes que indican la correcta o incorrecta clasificación de cada tipo de sujetos.

En la tabla 6.4 se muestra una matriz con porcentajes que indican el poder de predicción de la técnica para cada posible resultado.

A partir de la tabla 6.4 se puede ver cuál es el valor predictivo positivo para cada uno de los grupos de pacientes (EV-EMC, APT y FueraAPT), es decir, la probabilidad de ser un paciente de un grupo

determinado habiendo sido clasificado con SVM en ese grupo, y son los valores que se encuentran en la diagonal de la matriz (88% para el grupo EV-EMC, 85% para el grupo APT y 84% para el grupo FueraAPT); el valor predictivo negativo, es decir, la probabilidad de que un sujeto clasificado como sano o control sea realmente un control, es del 77%.

		Diagnóstico verdadero				
		EV-EMC	APT	FueraAPT	Controles	Total
Clasificación con SVM	EV-EMC	<b>88%</b>	12%	0%	0%	100%
	APT	10%	<b>85%</b>	5%	0%	100%
	FueraAPT	5%	7%	<b>84%</b>	4%	100%
	Controles	0%	13%	10%	<b>77%</b>	100%

Tabla 6.4 Matriz con los porcentajes que indican el poder de predicción de la técnica para cada posible resultado.

## 6.4 Discusión

La clasificación mediante SVM genera unas tasas de acierto altas, que podrían servir para el diagnóstico automatizado sobre el estado neurológico alterado a partir de imágenes PET, esto sería un

apoyo a la clasificación clínica de estos estados y podría tener un sentido pronóstico por ser capaz de detectar patrones metabólicos propios de estados neurológicos precisos.

Desafortunadamente, las limitaciones en el tamaño de la muestra no permitieron diferenciar entre pacientes en estado vegetativo y aquellos en estado de mínima conciencia. Estos estados suelen tener una repercusión dramática desde el punto de vista asistencial.

El diagnóstico clínico de los vegetativos y los APT puede resultar sencillo con herramientas clínicas, es decir, no es necesaria la imagen de PET para hacer el diagnóstico certero. Sin embargo, quizás para los pacientes fuera de APT sea especialmente relevante el apoyo en esta técnica de clasificación, dado que en muchos de estos casos solo se detectan problemas cuando se hace una valoración neuropsicológica extensa, e incluso en muchos casos las pruebas de neuroimagen estructural son normales. Por tanto, es interesante la buena categorización que hace este método de clasificación de los sujetos fuera de APT, por ser sutiles los problemas cognitivos sobre todo en los pacientes en esta fase. Esto es especialmente relevante en pacientes de la cronicidad de la muestra, dado que las lesiones por daño axonal difuso detectadas en RM y también en TC, tienden a desaparecer con el tiempo, sobre todo si no se utilizan secuencias específicas. En este sentido el sistema de clasificación permitiría dar un sustrato biológico a muchas de las quejas de estos pacientes, especialmente en fases

crónicas cuando los hallazgos de neuroimagen estructural no suelen ser relevantes.

Por otro lado, el bajo porcentaje en la clasificación de los pacientes que están en APT puede deberse a que el sustrato neuropatológico que subyace a este periodo en nuestra muestra sea demasiado heterogéneo y ello impida detectar un patrón común. Dada la forma en que se ha evaluado este periodo (GOAT semanales) es posible que en el grupo de pacientes en APT se mezclen pacientes con APT muy prolongados (y que realmente pudieran ser considerados como demencias post-traumáticas), incapaces de orientarse y aprender información nueva, incluso muchos meses después del TCE y a pesar de terapia cognitiva intensiva; frente a pacientes a los que se les realizó el PET en este periodo pero a posteriori fueron capaces de superarlo. Lógicamente el sustrato neuropatológico y por tanto la afectación funcional de los pacientes con una afectación cognitiva severa que les impide asimilar la información de forma permanente es mas extenso que el de aquellos que no son capaces de hacerlo durante un periodo de tiempo limitado. Sin olvidar que el periodo de APT es una definición clínica, con un sustrato neuropatológico aun no muy bien aclarado. Probablemente el hecho de que haya pocos estudios de neuroimagen estructural en esta fase sea también reflejo de la dificultad, desde el punto de vista metodológico, para estudiar la fase.

# Capítulo 7

## Conclusiones y líneas futuras de investigación

### Contenidos

7.1 Resultados	153
7.2 Conclusiones	155
7.3 Líneas futuras de investigación	156



## 7.1 Resultados

Este apartado muestra un compendio de los resultados mostrados en los capítulos 4 a 6 de la tesis. Del trabajo realizado se deriva que:

1. La metodología VBPET desarrollada en la tesis, consistente en la adaptación del VBM para el procesado y análisis de imágenes FDG-PET, proporciona una herramienta automática que permite analizar las diferencias metabólicas cerebrales.
2. La metodología VBPET se aplicó inicialmente a un único caso longitudinal de encefalitis. La comparación de imágenes PET mostró una disminución del metabolismo de las estructuras límbicas, con predominancia derecha. Los resultados clínicos y de neuroimagen confirmaron la hipótesis de un fenómeno bifásico, en contra de la hipótesis progresiva / degenerativa.
3. Se aplicó la metodología VBPET al estudio de la relación entre el metabolismo talámico expresado en las imágenes FDG-PET y el estado neurológico para los diferentes grupos de pacientes que han sufrido un TCE, contando también con las imágenes de un grupo control sano. En dicho estudio se encontraron diferencias significativas en las comparaciones de metabolismo en el tálamo entre los cuatro grupos, comparados dos a dos. Estas diferencias se especifican a continuación:

El grupo control, de sujetos sanos, mostró la más alta diferencia al compararlo con los otros tres grupos. La comparación con mayor diferencia fue la de Estado Vegetativo-Estado de Mínima Conciencia (EV-EMC) < Controles (es decir, la detección de mayor metabolismo en Controles con respecto a EV-EMC). La segunda diferencia mayor se observó al comparar los grupos Amnesia postraumática (APT) < Controles y la última fue la comparación entre FueraAPT < Controles.

En las comparaciones entre grupos de pacientes se detectó un incremento de metabolismo en el grupo FueraAPT en comparación con el grupo EV-EMC. Esta comparación fue la de mayor diferencia entre pacientes. También se detectó un incremento del metabolismo en el grupo FueraAPT con respecto al grupo APT, pero en este caso solo se encontraron diferencias metabólicas en el hemisferio cerebral derecho. Finalmente, se detectaron diferencias significativas en el metabolismo entre los grupos APT y EV-EMC, siendo mayor el metabolismo en el grupo APT.

4. En la clasificación automática del estado neurológico de los pacientes a partir de las imágenes FDG-PET en estado de reposo la tasa de acierto de clasificación en tres de los cuatro grupos se situó en el 90%. Dicha tasa fue menor, de un 65%, en el caso del grupo APT. Para llevar a cabo la clasificación



automática primero se aplicó el VBPET y posteriormente se realizó la clasificación con SVM.

## **7.2 Conclusiones**

Teniendo en cuenta los objetivos propuestos y los resultados obtenidos en la realización de esta tesis, las conclusiones son las siguientes:

1. La técnica VBPET para evaluar imágenes FDG-PET resulta de utilidad en la valoración de los pacientes con TCE y por tanto, para el apoyo del diagnóstico del clínico.
2. Con los estudios realizados se confirma la existencia de alteración del metabolismo talámico proporcional a la gravedad del traumatismo. Utilizando la técnica VBPET, los resultados concuerdan con estudios previos que han argumentado una vulnerabilidad selectiva del tálamo y una relación directa entre la gravedad del daño traumático y los resultados clínicos tras un TCE; por tanto, el metabolismo talámico puede ofrecer una información valiosa en cuanto a la morbilidad a largo plazo. La mayor presencia de hipometabolismo talámico en el grupo de pacientes con el peor estado funcional, así como la severidad de este hipometabolismo en los núcleos talámicos más profundos, concuerdan con el modelo de profundidad de la lesión en TCE, propuesto por Ommaya y Gennarelli (Ommaya AK y Gennarelli TA, 1974). Así pues, los resultados de esta tesis apoyan que la distribución de las lesiones tras un TCE sigue una

secuencia de progresión cortico-subcortical-tronco del encéfalo, dirigida centrípetamente, que correlaciona precisamente con el mayor grado de severidad de daño craneoencefálico.

3. Los resultados obtenidos constituyen un avance en la comprensión de los procesos fisiopatológicos subyacentes y son relevantes a la hora de definir el pronóstico de los pacientes con TCE.
4. La clasificación mediante SVM permite clasificar a los pacientes que han sufrido un TCE en función de la gravedad del traumatismo. Esto podría servir de ayuda al clínico en el diagnóstico sobre el estado neurológico alterado a partir de imágenes FDG-PET.

### **7.3 Líneas futuras de investigación**

En el futuro se pretende:

1. Ampliar los estudios presentados en los capítulos 5 y 6 aumentando el número de sujetos y diferenciando entre el estado vegetativo y de mínima conciencia. Combinar y comparar los datos existentes con el grupo de investigación “Coma Science Group”.

2. Desarrollar una herramienta de clasificación del estado neurológico de un paciente que ha sufrido un TCE e integrarla en un sistema de Ayuda a la Decisión para entornos clínicos y biomédicos, para que pueda ser usada directamente por el especialista médico.

3. Estudiar otras áreas cerebrales que tienen relación con el estado neurológico de los pacientes que sufren un TCE y que son importantes en la capacidad funcional de los pacientes.

4. Estudiar otras patologías, en particular aquellas en las que el daño estructural puede ser poco relevante y sin embargo la afectación funcional cerebral puede estar severamente afectada (como por ejemplo las encefalopatías tóxico-metabólicas o anóxicas).



# **Capítulo 8**

## **Bibliografía**



- Ahmed S, Bierley R, Sheikh JI, Date ES. 2000. Post-traumatic amnesia after closed head injury: a review of the literature and some suggestions for further research. *Brain Inj.* 14: 765–780.
- Alavi A. 1989. Functional and anatomic studies of head injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1: S45-50.
- Anderson CV, Wood DM, Bigler ED, Blatter DD. 1996. Lesion volume, injury severity, and thalamic integrity following head injury. *J Neurotrauma.* 13: 59–65.
- Ariza M. 2004. Secuelas neuropsicológicas de los traumatismos craneoencefálicos. *Anales de psicología.* 20: 303-316.
- Ashburner J, Friston KJ. 1999. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp.* 7: 254–266.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage.* 11: 805–821.
- Bárcena-Orbe A, Rodríguez-Arias CA, Rivero-Martín B, Cañizal-García JM, Mestre-Moreiro C, Calvo-Pérez JC, Molina-Foncela AF, Casado-Gómez J. 2006. Revisión del traumatismo craneoencefálico. *Neurocirugía (Astur).* 17: 495-518.
- Belanger HG, Vanderploeg RD, Curtiss G, Warden DL. 2007. Recent neuroimaging techniques in mild traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 19: 5-20. Review.

- Bernabéu M, Roig T. 1999. La rehabilitación del traumatismo craneoencefálico: un enfoque interdisciplinar. Barcelona: Fundació Institut Guttmann.
- Bigler ED. 2001. Distinguished Neuropsychologist Award Lecture 1999. The lesion(s) in traumatic brain injury: implications for clinical neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol*. 16: 95-131.
- Bishop CM. 2007. Pattern recognition and machine learning (1<sup>a</sup> ed.)
- Bonne O, Gilboa A, Louzoun Y, Kempf-Sherf O, Katz M, Fishman Y, Ben-Nahum Z, Krausz Y, Bocher M, Lester H, Chisin R, Lerer B. 2003. Cerebral blood flow in chronic symptomatic mild traumatic brain injury. *Psychiatry Res*. 124: 141-152.
- Bose SK, Turkheimer FE, Howes OH, Mehta MA, Cunliffe R, Stokes P, Grasby PM. 2008. The application of an artificial neural network to classification of schizophrenic patients and healthy controls using [18F] Fluorodopa PET imaging. *Schizophr Res*. 106: 148-155.
- Brandstack N, Kurki T, Tenovuo O, Isoniemi H. 2006. MR imaging of head trauma: Visibility of contusions and other intraparenchymal injuries in early and late stage. *Brain Inj*. 20: 409-416.
- Busatto GF, Diniz BS, Zanetti MV. 2008. Voxel-based morphometry in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 8: 1691-1702.



- Chebrolu H, Slevin JT, Gash DA, Gerhardt GA, Young B, Given CA, Smith CD. 2006. MRI volumetric and intensity analysis of the cerebellum in Parkinson's disease patients infused with glial-derived neurotrophic factor (GDNF). *Exp Neurol*. 198: 450-456.
- Cortes C, Vapnik V. 1995. Support vector networks. *Mach Learn*. 20:1-25.
- De la Cueva L, Noé E, López-Aznar D, Ferri J, Sopena R, Martínez C, Abreu P, Uruburu E. 2006. Usefulness of FDG-PET in the diagnosis of patients with chronic severe brain injury. *Rev Esp Med Nucl*. 25: 89-97.
- De la Cueva L, Noé E, Sopena R, López-Aznar D, Ferri J, Colomer C, Martínez C, Abreu P, Uruburu E, Lull N, Robles M, Chirivella J. 2009. Relevancia clínica de la FDG-PET en los traumatismos craneoencefálicos graves. *Rev Neurol*. 49: 58-63.
- Defensor del Pueblo. 2005. Daño cerebral sobrevenido en España: un acercamiento epidemiológico y socio-sanitario.
- Defensor del Pueblo. 2006. Daño cerebral sobrevenido en España: un acercamiento epidemiológico y socio-sanitario.
- Demertzi, A, Laureys S, Boly M. 2009. Coma, persistent vegetative states, and diminished consciousness. In Banks WP (Ed) *Encyclopedia of Consciousness*. Elsevier, Oxford. 147-156.
- Duchesnay E, Cachia A, Boddaert N, Chabane N, Mangin J-F, Martinot J-L, Zilbovicius M. 2011. Feature selection and

- classification of imbalanced datasets. Application to PET images of children with Autistic Spectrum Disorders. *Neuroimage*. 57: 1003-1014.
- Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon M, Feigin A, Eidelberg D. 2005. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage*. 26: 912-921.
- Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado V. 2010. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths, 2002-2006. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control.
- Fearing MA, Bigler ED, Wilde EA, Johnson JL, Hunter JV, Xiaoqi L, Hanten G, Levin HS. 2008. Morphometric MRI findings in the thalamus and brainstem in children after moderate to severe traumatic brain injury. *J Child Neurol*. 23: 729-737.
- Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Döhring W, Peters B. 2001. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)*. 143: 263-271.
- Fontaine A, Azouvi, P, Remy P, Bussel B, Samson Y. 1999. Functional anatomy of neuropsychological deficits after severe traumatic brain injury. *Neurology*. 53: 1963-1968.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith C, Frackowiak RSJ. 1995. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Hum Brain Mapp*. 2: 189-210.

- Gallagher CN, Hutchinson PJ, Pickard JD. 2007. Neuroimaging in trauma. *Curr Opin Neurol.* 20: 403–409.
- Ge Y, Patel MB, Chen Q, Grossman EJ, Zhang K, Miles L, Babb JS, Reaume J, Grossman RI. 2009. Assessment of thalamic perfusion in patients with mild traumatic brain injury by true FISP arterial spin labelling MR imaging at 3T. *Brain Inj.* 23: 666–674.
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. 2002. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage.* 15: 870–878.
- Giacino J, Whyte J. 2005. The vegetative and minimally conscious states: Current knowledge and remaining questions. *J Head Trauma Rehabil.* 20: 30–50.
- Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, Zasler ND. 2002. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 58: 349-353.
- Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. 2004. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil.* 85: 2020-2029.
- Gispert JD, Pascau J, Reig S, García-Barreno P, Desco M. 2003(1). Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. *Rev Esp Med Nucl.* 22: 43-53.

- Gispert JD, Pascau J, Reig S, Martinez-Lazaro R, Molina V, Garcia-Barreno P, Desco M. 2003(2). Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *Neuroimage*. 19: 601–612.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 14:21–36.
- Grados MA, Slomine BS, Gerring JP, Vasa R, Bryan N, Denckla MB. 2001. Depth of lesion model in children and adolescents with moderate to severe traumatic brain injury: Use of SPGR MRI to predict severity and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 70: 350–358.
- Guye M, Bartolomei F, Ranjeva JP. 2008. Imaging structural and functional connectivity: Towards a unified definition of human brain organization? *Curr Opin Neurol*. 21:393–403.
- Hattori N, Huang SC, Wu HM, Yeh E, Glenn TC, Vespa PM, McArthur D, Phelps ME, Hovda DA, Bergsneider M. 2003. Correlation of regional metabolic rates of glucose with glasgow coma scale after traumatic brain injury. *J Nucl Med*. 44: 1709–1716.
- Horton Raymond L. 1978. The general linear model: data analysis in the social and behavioral sciences. McGraw-Hill.
- <http://www.biausa.org/Indiana/> (Febrero, 2010).

- Ichise M, Chung DG, Wang P, Wortzman G, Gray BG, Franks W. 1994. Technetium-99m-HMPAO SPECT, CT and MRI in the evaluation of patients with chronic traumatic brain injury: A correlation with neuropsychological performance. *J Nucl Med.* 35: 217–226.
- Jiang L. “The Science Creative Quarterly”, <http://www.scq.ubc.ca/>. (Febrero, 2010).
- Junqué C, Bruna O, Mataró M. 1998. Traumatismo craneoencefálico. Un enfoque desde la Neuropsicología y la logopedia. Guía práctica para profesionales y familiares: Ed. Masson.
- Kim J, Avants B, Patel S, Whyte J, Coslett BH, Pluta J, Detre JA, Gee JC. 2008. Structural consequences of diffuse traumatic brain injury: A large deformation tensor-based morphometry study. *Neuroimage.* 39: 1014–1026.
- Kim JJ, Gean AD. 2011. Imaging for the diagnosis and management of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics.* 8: 39-53.
- Kinney HC, Korein J, Panigrahy A, Dikkes P, Goode R. 1994. Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan. The role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med.* 330: 1469–1475.
- Langner J. 2008. Event-Driven Motion Compensation in Positron Emission Tomography: Development of a Clinically Applicable Method, Ph.D. thesis, Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, University of Technology Dresden, Germany.

- Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P. 2000. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet*. 355: 1790–1791.
- Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, Franck G, Maquet P. 1999(1). Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: Preliminary investigation using PET. *Neuroimage*. 9: 377–382.
- Laureys S, Lemaire C, Maquet P, Phillips C, Franck G. 1999(2). Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 67: 121.
- Laureys S, Owen AM, Schiff ND. 2004. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*. 3: 537–546.
- Levin HS, Amparo E, Eisenberg HM, Williams DH, High WM, Jr, McArdle CB, Weiner RL. 1987. Magnetic resonance imaging and computerized tomography in relation to the neurobehavioral sequelae of mild and moderate head injuries. *J Neurosurg*. 66: 706-713.
- Levin HS, Gary HE, Jr, Eisenberg HM, Ruff RM, Barth JT, Kreutzer J, High, W. M., Jr., Port-man S, Foulkes MA, Jane JA, Marmarou A, Marshall LF. 1990. Neurobehavioral outcome 1 year after severe head injury. Experience of the traumatic coma data bank. *J Neurosurg*. 73, 699-709.

- Levin HS, O'Donnell VM, Grossman RG. 1979. The Galveston Orientation and Amnesia Test. A practical scale to assess cognition after head injury. *J Nerv Ment Dis.* 167: 675–684.
- Levine B, Fujiwara E, O'Connor C, Richard N, Kovacevic N, Mandic M, Restagno A, Easdon C, Robertson IH, Graham SJ, Cheung GA, Gao F, Schwartz ML, Black SE. 2006. In vivo characterization of traumatic brain injury neuropathology with structural and functional neuroimaging. *J Neurotrauma.* 23: 1396–1411.
- Little DM, Kraus MF, Joseph J, Geary EK, Susmaras T, Zhou XJ, Pliskin N, Gorelick PB. 2010. Thalamic integrity underlies executive dysfunction in traumatic brain injury. *Neurology.* 74: 558–564.
- Lull N, Noé E, Lull JJ, García-Panach J, Chirivella J, Ferri J, López-Aznar D, Sopena P, Robles M. 2010(1). Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: relationship with consciousness and cognition. *Brain Inj.* 24: 1098-107.
- Lull N, Noé E, Lull JJ, García-Panach J, García-Martí G, Chirivella J, Ferri J, Sopena R, La Cueva L de, Robles M. 2010(2). Metabolismo talámico y situación neurológica tras un traumatismo craneoencefálico. Estudio mediante PET-FDG y morfometría basada en vóxel. *Neurología.* 25: 174-180.

- Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. 2008. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 7: 728–741.
- Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, Laureys S. 2005. Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Prog Brain Res.* 150: 397-413.
- Maldonado A, García L, Resino MC, Domínguez ML, Muñoz JA, Otero C. 2004. Imagen metabólica por tomografía por emisión de positrones usando [18F]-fluorodeoxiglucosa en los trastornos del desarrollo. *Rev Neurol.* 38: 24-27.
- Marshall LF, Gattille T, Klauber MR, Eisenberg HM, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA. 1991. The outcome of severe closed head injury. *J Neurosurg.* 75:528-536.
- Marshall LF, Toole BM, Bowers SA. 1983. The national traumatic coma data bank. Part 2: Patients who talk and deteriorate: Implications for treatment. *J Neurosurg.* 59: 285-288.
- Maxwell WL, MacKinnon MA, Smith DH, McIntosh TK, Graham DI. 2006. Thalamic nuclei after human blunt head injury. *J Neuropathol Exp Neurol.* 65: 478–488.
- Metting Z, Rödiger LA, De Keyser J, van der Naalt J. 2007. Structural and functional neuroimaging in mild-to-moderate head injury. *Lancet Neurol.* 6: 699–710.



- Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. 2001. Current concepts: Diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 82: 1461–1471.
- Mitelman SA, Byne W, Kemether EM, Newmark RE, Hazlett EA, Haznedar MM, Buchsbaum MS. 2006. Metabolic thalamocortical correlations during a verbal learning task and their comparison with correlations among regional volumes. *Brain Res.* 1114: 125–137.
- Nakamura T, Hillary FG, Biswal BB. 2009. Resting Network Plasticity Following Brain Injury. *PLoS One.* 4: 1-9.
- Nakashima T, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Soeda A, Iwama T. 2007. Focal brain glucose hypometabolism in patients with neuropsychologic deficits after diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 28: 236–242.
- Nakayama N, Okumura A, Shinoda J, Nakashima T, Iwama T. 2006(1). Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: An FDG-PET study with statistical parametric mapping analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 77: 856–862.
- Nakayama N, Okumura A, Shinoda J, Yasokawa YT, Miwa K, Yoshimura SI, Iwama T. 2006(2). Evidence for white matter disruption in traumatic brain injury without macroscopic lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 77: 850–855.

- O’Leary DD, Schlaggar BL, Tuttle R. 1994. Specification of neocortical areas and thalamocortical connections. *Annu Rev Neurosci.* 17: 419–439.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. 1992. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 89: 5951–5955.
- Ommaya AK, Gennarelli TA. 1974. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain.* 97: 633–654.
- Phelps ME. 2000. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med.* 41: 661-681.
- Phillips C, Bruno MA, Maquet P, Boly M, Noirhomme Q, Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Bonjean M, Hustinx R, Moonen G, Luxen A, Laureys S. 2011. “Relevance vector machine” consciousness classifier applied to cerebral metabolism of vegetative and locked-in patients. *Neuroimage.* 56: 797-808.
- Pletson J. 2007. Psychology and schizophrenia Chapter 2: Using Advanced Neuroimaging Techniques Toward Understanding Schizophrenia. 41-81. (Hidenori Yamasue et al. University of Tokyo, Japan)
- Price CJ, Friston KJ. 2002. Functional imaging studies of neuropsychological patients: Applications and limitations. *Neurocase.* 8: 345–354.

- Robertson IH, Murre JMJ. 1999. Rehabilitation of brain damage: Brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychol Bull.* 125: 544-575.
- Rodríguez M, Asensio C. 2005. Uso tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
- Rojas D, Peterson E, Winterrowd E, Reite M, Rogers S, Tregellas J. 2006. Regional gray matter volumetric changes in autism associated with social and repetitive behavior symptoms. *BMC Psychiatry.* 6: 56.
- Royal College of Physicians. 2003. The Vegetative State. Guidance on diagnosis and management. *Report of a working party of the Royal College of Physicians.*
- Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AI, Valadka A, Manley GT and Workshop Scientific Team and Advisory Panel Members. 2008. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma.* 25: 719-38.
- Salas-Gonzalez D, Górriz JM, Ramírez J, Illán IA, López M, Segovia F, Chaves R, Padilla P. 2010. Feature selection using factor analysis for Alzheimer's diagnosis using 18F-FDG PET images. *Med Phys.* 37: 6084-6095.
- Schacter D and Crovitz H. 1977. Memory function alter closed head injury: A review of the quantitative research. *Cortex.* 13: 105-176.

- Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, von Cramon DY. 2003. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2\*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 24: 1049-1056.
- Scheid R, Walther K, Guthke T, Preul C, von Cramon DY. 2006. Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Arch Neurol.* 63: 418–424.
- Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, Moonen G, Laureys S. 2009. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol.* 9: 35.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2000. Early management of patients with a head injury. *SIGN publication* N°46.
- Senjem M, Gunter J, Shiung M, Petersen R, Jack Jr C. 2005. Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. *NeuroImage.* 26: 600-608.
- Shaw NA. 2002. The neurophysiology of concussion. *Prog Neurobiol.* 67: 281–344.
- Sidaros A, Skimminge A, Liptrot MG, Sidaros K, Engberg AW, Herning M, Paulson OB, Jernigan TL, Rostrup E. 2009. Long-term global and regional brain volume changes following severe

- traumatic brain injury: A longitudinal study with clinical correlates. *Neuroimage*. 44: 1–8.
- Smith DH, Meaney DF, Shull WH. 2003. Diffuse axonal injury in head trauma. *J Head Trauma Rehabil*. 18: 307-316.
- Strich SJ. 1956. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 19: 163-185.
- Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. 2006. A systematic review of brain injury epidemiology in europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 148: 255-268.
- Talairach J and Tournoux P. 1988. A Co-planar Stereotatic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging.
- Teasdale G and Jennett B. 1974. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 2: 81-4.
- Teasdale G and Murray L. 2000. Revisiting the Glasgow Coma Scale and Coma Score. *Intensive Care Med*. 26: 153-154.
- Tommasino C, Grana C, Lucignani G, Torri G, Fazio F. 1995. Regional cerebral metabolism of glucose in comatose and vegetative state patients. *J Neurosurg Anesthesiol*. 7: 109–116.
- Torres JLM. 2001. Tratado de Cuidados críticos y emergencias II.
- Torres JLM. 2002. Tratado de Cuidados críticos y emergencias.

- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 15: 273–289.
- Umile E, Elizabeth Sandel M, Abass Alavi, Charles M. Terry, Rosette C. Plotkin. 2002. Dynamic Imaging in Mild Traumatic Brain Injury: Support for the Theory of Medial Temporal Vulnerability. *Arch Phys Med Rehabil*. 83: 1506-1513.
- Uzan M, Albayram S, Dashti SG, Aydin S, Hanci M, Kuday C. 2003. Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74: 33–38.
- Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ. 2002. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Rev*. 39: 107–140.
- Van Heertum R, Tikofsky R, Ichise M. 2009. Functional Cerebral SPECT and PET Imaging. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; Fourth Edition edition.
- Vanhaudenhuyse A, Boly M, Balteau E, Schnakers C, Moonen G, Luxen A, Lamey M, Degueldre C, Brichant JF, Maquet P, Laureys S, Faymonville ME. 2009. Pain and non-pain

- processing during hypnosis: a thulium-YAG event related fMRI study. *Neuroimage*. 47: 1047–1054.
- Wilson JT, Hadley DM, Wiedmann KD, Teasdale GM. 1995. Neuropsychological consequences of two patterns of brain damage shown by MRI in survivors of severe head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 59: 328–331.
- Wilson JT, Teasdale GM, Hadley DM, Wiedmann KD, Lang D. 1994. Post-traumatic amnesia: Still a valuable yardstick. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57: 198–201.
- Wilson JTL. 1990. Review: The relationship between neuropsychological function and brain damage detected by neuroimaging after closed head injury. *Brain Inj*. 4: 349–363.
- Xu J, Rasmussen I, Lagopoulos J, Håberg A. 2007. Diffuse Axonal Injury in Severe Traumatic Brain Injury Visualized Using High-Resolution Diffusion Tensor Imaging. *J Neurotrauma*. 24: 753-765.
- Zeman A. 2001. Consciousness. *Brain*. 124:1263-1289.
- Zitnay GA. 2005. Lessons from national and international tbi societies and funds like NBIRTT. *Acta Neurochir Suppl*. 93: 131-133.





**Anexo A**

**Acrónimos**



---

AAL	<i>Automated Area Labeling</i> , Etiquetado anatómico automático
APT	Amnesia PostTraumática
CRS-R	<i>Coma Recovery Scale-Revised</i> , Escala de recuperación del Coma Revisada
DAD	Daño Axonal Difuso
DICOM	Digital Imaging and COmmunications in Medicine
EEG	Electroencefalograma
EMC	Estado de Mínima Conciencia
EV	Estado Vegetativo
EVHS	Encefalitis por Virus Herpes Simple
FDG	Fluoro-desoxi-glucosa
FDR	<i>False Discovery Rate</i> , Ratio de falsos positivos
FWHM	<i>Full Width Half Maximum</i> , Anchura máxima a mitad altura
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i> , Escala de coma de Glasgow
GDNF	Factor Neurotrófico derivado de células gliales

GOAT	<i>Galveston Orientation and Amnesia Test</i> , Test de amnesia y orientación de Galveston
ISBM	<i>International Consortium for Brain Mapping</i> , Consorcio internacional para el mapeo del cerebro
LOO	<i>Leave One Out</i> , Dejar uno fuera
MLG	Modelo Lineal General
MNI Montreal	<i>Montreal Neurological Institute</i> , Instituto neurológico de Montreal
MSE	<i>Mean Squared Error</i> , Criterio de Minimización por mínimos cuadrados,
NIFTI	<i>NeuroImaging Informatics Technology Initiative</i> , Iniciativa tecnológica en neuroimagen informática
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> , Reacción en cadena
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> , Tomografía por emisión de positrones
PIQ	<i>Performance of Intelligence Quotient</i> , Coeficiente de desempeño intelectual
RM	Resonancia Magnética
RMf	Resonancia Magnética funcional

ROI	<i>Region Of Interest</i> , Región de interés
RVM relevantes	<i>Relevance Vector Machine</i> , Máquina de vectores relevantes
SNR	<i>Signal to Noise Ratio</i> , relación señal/ruido
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> , Tomografía computarizada de emisión de fotón único
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i> , Mapeo de estadística paramétrica
SVM	<i>Support Vector Machine</i> , Máquina de vectores de soporte
TC	Tomografía Computarizada
TCDB	<i>National Coma Data Bank</i> , Banco nacional de datos de coma
TCE	Traumatismo CraneoEncefálico
TDC	Transformada Directa del Coseno
VBM	<i>Voxel Based Morphometry</i> , Morfometría basada en <i>voxel</i>
VPET	<i>Voxel Based PET</i> , <i>Voxel</i> basado en PET
VHS	Virus Herpes Simple
WAIS-III	Escala de inteligencia de Wechsler-III



# Anexo B

## Publicaciones

### Contenidos

Congresos Nacionales	<i>187</i>
Congresos Internacionales	<i>188</i>
Revistas Nacionales	<i>189</i>
Revistas Internacionales	<i>189</i>





## CONGRESOS NACIONALES

M<sup>a</sup>C. Garcia-Blazquez, J. Chirivella, J. Ferri, A. Morant, C. Colomer, O. Renau, M. Robles, R. Sopena, N. Lull, J. Lull, L. de La Cueva, E. Noé. Cambios clinicometabólicos en un caso de encefalitis herpética recurrente evaluado longitudinalmente mediante 18F-FDG PET con sustracción de volúmenes. LVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 21-25 de Noviembre de 2006.

N. Lull, M<sup>a</sup>C. Garcia-Blazquez, J. Chirivella, M. Robles, J. Ferri, A. Morant, C. Colomer, G. Garcia, R. Sopena, O. Renau, J. Lull, L. de La Cueva, E. Noé. Influencia del metabolismo talámico en la recuperación de la conciencia después de un traumatismo craneoencefálico. LVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 21-25 de Noviembre de 2006.

J. García-Panach, N. Lull, E. Noé, J. J. Lull, J. Ferri, J. Chirivella, M. Robles. Correlación metabólica del sistema frontotalámico en traumatismos craneoencefálicos a través del análisis basado en vóxel: relación entre conciencia y estado cognitivo. XXVII

Reunión anual de la sociedad valenciana de Neurología. Abril 2010.

## **CONGRESOS INTERNACIONALES**

**N. Lull, G. García-Martí, E. Noé, L. De La Cueva, J. Chirivella, J. Ferri, J.J. Lull, R. Sopena, M. Robles.** Association between neurological outcome and thalamic metabolism in patients with traumatic brain injury: an FDG-PET study. INS/SVNP/GNP Meeting Zurich. July 26th - 30th, 2006. JINS 2006(12): Supplement 2:pp69.

**N. Lull, Juan J Lull, Enrique Noé, Javier García-Panach, Jose Manjon, Javier Chirivella, Montse Robles.** FDG-PET image classification of patients with Traumatic Brain Injury. 17th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Québec City, Canada, Juny 26th - 30th, 2011.

**N. Lull, Juan J Lull, Enrique Noé, Javier García-Panach, Joan Ferri, Montserrat Robles.** Support Vector Machine classification of traumatic brain injury patients based on PET images. Ninth World Congress on Brain Injury. Edinburgh, Scotland, March 21th - 25th, 2012. Brain Injury, 2012, 1-7, Early Online.

## **REVISTAS NACIONALES**

L. de la Cueva, E. Noé, R. Sopena, D. López-Aznar, J. Ferri, C. Colomer, C. Martínez, P. Abreu, E. Uruburu, N. Lull, M. Robles, J. Chirivella. Relevancia clínica de la FDG-PET en los traumatismos craneoencefálicos graves. *REV NEUROL* 2009; 49 (2): 58-63.

Lull N, Noé E, Lull JJ, García-Panach J, García-Martí G, Chirivella J, Ferri J, Sopena R, La Cueva L de, Robles M (2010) Metabolismo talámico y situación neurológica tras un traumatismo craneoencefálico. Estudio mediante PET-FDG y morfometría basada en vóxel. *Neurología* 2010; 25:174-180.

## **REVISTAS INTERNACIONALES**

Lull N, Noé E, Lull JJ, García-Panach J, Chirivella J, Ferri J, López-Aznar D, Sopena P, Robles M. Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: relationship with consciousness and cognition. *Brain injury* 2010; 24:1098-107.

**García-Panach J, Lull N, Lull JJ, Ferri J, Martínez C, Sopena P, Robles M, Chirivella J, Noé E.** A Voxel-based analysis of FDG-PET in traumatic brain injury: regional metabolism and relationship between the thalamus and cortical areas. *Journal of neurotrauma.* 07/2011.

