

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y autoinmune del sistema nervioso central (SNC) con rasgos de desmielinización y degeneración axonal en el tiempo, y caracterizada por ser muy heterogénea en los síntomas y en el curso de la enfermedad. Suele debutar en personas de entre 20 y 40 años y es una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes en Estados Unidos y Europa. La Imagen de Resonancia Magnética (RM) es una de las herramientas clínicas más sensibles para la evaluación de los procesos inflamatorios y neurodegenerativos, ya que, mediante ellas, los especialistas son capaces de cuantificar la carga lesional, la diseminación espacial y la evolución longitudinal de la enfermedad en el tiempo. En los últimos años, la evaluación de la médula espinal ha tenido un creciente interés clínico para mejorar el diagnóstico y el fenotipado de la enfermedad, aunque, a diferencia del cerebro, donde se ha concentrado gran parte de la investigación en técnicas de segmentación y volumetría, en médula espinal cervical no existen algoritmos de inteligencia artificial (IA) desarrollados y certificados para práctica clínica que faciliten su identificación y posterior estudio. Es por ello, que nuestro objetivo se centra en investigar y desarrollar un método automático de segmentación de médula cervical en RM, facilitando así una evaluación automática y mejorada de la atrofia de la médula espinal, pues esta puede proporcionar información valiosa sobre la progresión de la enfermedad y sus consecuencias clínicas. De esta forma, el especialista podrá incorporar nueva información en el seguimiento de los pacientes, como la volumetría de la médula, salvando la laboriosa tarea de segmentación manual.

El algoritmo se desarrolló mediante datos del mundo real (*real-world data*) recogidos de manera retrospectiva en 121 pacientes de EM. Se utilizaron 96 de ellos para el entrenamiento del modelo, 25 para test y 13 para la validación del modelo propuesto, estos últimos con fecha de adquisición 5 años más tarde a los datos utilizados para entrenamiento y test. Durante la tesis se trabajaron secuencias de RM adquiridas en un equipo de 3T (SignaHD, GEHC), de tipo 3D axiales potenciadas en T1, dada su mejor resolución y contraste para identificar pequeñas estructuras anatómicas como la médula espinal. El etiquetado manual de los datos fue realizado bajo el consejo y supervisión de dos radiólogos experimentados, entre los cuales se resolvieron posibles discrepancias con un tercer radiólogo, obteniendo finalmente un conjunto de máscaras de médula espinal cervical como *ground-truth*.

Varias fueron las arquitecturas, hiperparámetros y formas de preprocesado aplicados al dataset en busca de la solución óptima. Dada su conocida importancia en la segmentación de imagen médica, la arquitectura U-Net fue el punto de partida, probando algunas de sus modificaciones como Attention-UNet, Deep U-Net o U-Net ++. Tras la ausencia de buenos resultados y una mayor investigación en el campo, se dio con la problemática del desbalanceo de datos, por lo

que utilizar hiperparámetros como funciones de pérdidas ponderadas (Tversky Loss, Weighted Cross Entropy, Focal Loss...) y métricas más allá del tradicional 'accuracy' como el empleado coeficiente de correlación de Matthew (MCC), fue determinante para la llegada de segmentaciones cada vez más próximas al *ground truth*, pudiendo así descartar técnicas de preprocesado. Finalmente, para obtener la segmentación deseada, se implementó y entrenó una red neuronal convolucional 2D compuesta por un mecanismo de atención residual y conexiones basadas en la arquitectura U-Net. El mecanismo de atención permitió que el modelo se centrara en aquellas localizaciones de la imagen que son importantes para la tarea de clasificación de los vóxeles correspondientes a la médula cervical, a la vez que retenía la información del resto de estructuras anatómicas, mientras que los bloques residuales nos permitieron solventar problemas de desvanecimiento de gradiente comunes en redes neuronales profundas. El entrenamiento se diseñó con una función de pérdidas local, basada en el índice de Tversky con el fin de controlar el problema de desbalanceo de datos de imagen médica, y un buscador automático de tasa de aprendizaje óptima que nos permitió mejorar la convergencia y rendimiento del modelo.

Finalmente, nuestro método proporcionó una segmentación con una elevada tasa de acierto, obteniendo un valor de 0.95 como MCC en la métrica de entrenamiento y consiguiendo en validación un coeficiente DICE de 0.904 ± 0.101 tomando como referencia la segmentación manual. Esta tasa de acierto se reducía en algunas zonas distales donde la zona de transición entre médula cervical y líquido cefalorraquídeo es difusa y poco nítida debido al efecto de volumen parcial.

Este método automático de segmentación de médula espinal en RM 3D potenciadas en T1 tendrá una trascendencia directa sirviendo como primer paso para acelerar el diagnóstico de la EM e incrementar recursos en el seguimiento de la evolución de la enfermedad con el fin de definir los factores que hay tras el aumento de la discapacidad irreversible, uno de los principales síntomas de la EM. En consideración a ello, además de obtener una herramienta para la segmentación automática de la médula, también creamos un módulo para el cálculo de sus dimensiones, actuando como biomarcador de imagen, lo que será útil y eficaz para la valoración de la atrofia. La atrofia es un indicador directo del daño neuronal y de la pérdida de tejido tanto en el cerebro como en la médula espinal, siendo un factor clave indicador del riesgo de discapacidad en la EM. Al calcular de forma precisa la atrofia, los clínicos pueden evaluar el grado de daño neurológico y seguir su evolución a lo largo del tiempo evitando la laboriosa segmentación manual de toda la estructura medular, pues al tratarse de un enfermedad crónica y progresiva, se necesita de la obtención reiterada de información actualizada. En nuestro

estudio, como posibles biomarcadores de imagen, calculamos las dimensiones de las médulas de nuestros pacientes en forma de volumen (mm^3) y sección media (mm^2), y estudiamos la relación entre sección media de la médula espinal cervical con la distribución de las distintas formas clínicas que componen nuestro grupo de estudio. Por último, también estudiamos la relación entre los niveles en la Escala de Discapacidad Extendida de Kurtzke (EDSS) de cada paciente de nuestro grupo de estudio con su valor de sección media de médula espinal cervical calculado por nuestro método.