

**DESARROLLO DE TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS AUTOMÁTICO DE NEUROIMÁGENES Y LA
DETECCIÓN DE PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS**

por

Bioing. Patricio Donnelly Kehoe

Tesis para obtener el grado académico de

Doctor en Informática

de la

Universidad Nacional de Rosario



Director de la Tesis: Dr. Juan Carlos Gómez

Co-director de la Tesis: Dr. Jorge Ricardo Nagel

Esta tesis fue realizada en el
Centro Internacional Franco Argentino de Ciencias de la Información y de Sistemas
(CIFASIS-CONICET)

Noviembre de 2018

A MIS DOS GRANDES PILARES LARA DK Y VIRGINIA MELIA

AGRADECIMIENTOS

La realización de una tesis es un gran desafío, implica sumergirse en la incertidumbre de explorar aguas desconocidas y poder, en ese camino, encontrar hallazgos originales. Muchas veces este proceso se vuelve desconcertante, requiriendo de un grupo de personas con las cuales compartir emociones, con las cuales afrontar estos desafíos en equipo y a su vez instituciones que presten su apoyo en el proceso.

Es por eso que agradecer en primer lugar a mi familia, mi pareja, mi hija, mis padres, hermanos y toda la familia ampliada, sin los cuales este camino no hubiese sido posible.

Además agradecer al equipo de trabajo del CIFASIS: mi director el Dr. Juan Carlos Gómez, por su guía y su apoyo constante y al Bioing. Guido Pascariello con el que día a día emprendemos desafíos para lograr investigaciones de excelencia.

Además agradecer a las personas con las que he podido trabajar en colaboración y hemos trabajado sinérgicamente para conseguir resultados: Dr. Jorge Nagel, Dr. Gustavo Deco, Dr. Victor Saenger, Dr. Agustín Ibáñez, Dr. Lucas Sedeño, Dra. Adriana Ojeda y Dra. Silvia Kochen.

Al CIFASIS-CONICET y sus directores pasado y actual, el Dr. Guillermo Kaufmann y el Dr. Pablo Granitto correspondientemente por darme un lugar de trabajo y siempre preocuparse por posibilitar la continuidad de los proyectos.

A la Universitat Pompeu Fabra y Fundación INECO por posibilitar la obtención de datos para realizar las investigaciones presentadas.

A mis amigos de LHI-CIFASIS por compartir alegrías, ideas y frustraciones juntos, en épocas en las que querer ser científico se volvió una utopía, pero seguimos adelante con convicción.

A la comunidad Argentina en general por permitir que el CONICET y el sistema científico funcione y entender la vital importancia del desarrollo científico.

Finalmente quiero expresar mi convicción de que para que este país salga adelante es necesario que el sistema científico vuelva a crecer, devolviéndole y potenciando su relevancia. Vivimos épocas en las que el conocimiento y la información son el mayor capital humano y la generación de las redes de trabajo que he expresado en estos agradecimientos dan cuenta de que es posible generar innovación a través de la colaboración. Para ello se necesita avanzar en un horizonte con proyectos a mediano y largo plazo concretos, espero que pronto sea posible construirlos.

Tabla de contenidos

Tabla de contenidos	III
Acrónimos	VI
Resumen	X
Abstract	XIII
Introducción	1
Objetivos	5
1. Introducción a las imágenes por resonancia magnética	6
1.1. Breve historia de las imágenes por resonancia magnética	6
1.2. Bases físicas de la imágenes por resonancia magnética	8
1.3. La ecuación de Bloch	10
1.4. Los tiempos de relajación T1, T2 y T2*	13
1.5. Adquisición de la señal	15
1.6. Secuencias en MRI	15
1.6.1. Secuencias <i>Gradient Echo</i>	16
1.6.2. Secuencias <i>Spin Echo</i>	17
1.7. Imágenes ponderadas	17
1.7.1. Imágenes ponderadas en T1	18
1.7.2. Imágenes ponderadas en T2	18
1.7.3. Imágenes ponderadas en T2*	19
1.8. Codificación espacial y recuperación de la imagen	19
2. El estudio del cerebro mediante imágenes por resonancia magnética	23
2.1. Neuroanatomía normal y patológica con MRI	23
2.2. Las MRI en el diagnóstico diferencial de neuropatologías	26
2.3. Neuromorfometría con MRI	28
3. Resonancia magnética funcional y conectividad funcional	32
3.1. El contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD)	32
3.2. Bases fisiológicas de la resonancia magnética funcional	33

3.3.	Paradigmas en fMRI	36
3.4.	Resonancia funcional en reposo	37
3.5.	Conectividad funcional	39
4.	Procesamiento de avanzado de neuroimágenes	42
4.1.	Definición del procesamiento avanzado de neuroimágenes	42
4.2.	Un ejemplo del procesamiento de neuroimágenes a nivel de vóxeles	44
4.2.1.	Resumen	44
4.2.2.	Introducción	45
4.2.3.	Métodos	47
4.2.4.	Validación	52
4.2.5.	Resultados	54
4.2.6.	Conclusión	55
4.3.	<i>Pipeline</i> de procesamiento neuromorfológico	56
4.3.1.	Preprocesamiento	58
4.3.2.	Segmentación y parcelación	62
4.4.	<i>Pipeline</i> de análisis de la conectividad estructural	63
4.4.1.	Preprocesamiento	64
4.4.2.	Obtención de tractos para la exploración manual	66
4.4.3.	Obtención de la matriz de conectividad estructural	70
4.5.	<i>Pipelines</i> de análisis de resonancia magnética funcional	72
4.5.1.	Preprocesamiento	72
4.5.2.	<i>Pipeline</i> de análisis para resonancia funcional en bloques	76
4.5.3.	<i>Pipeline</i> para resonancia funcional en reposo	78
4.5.4.	Obtención de la matriz de conectividad funcional	80
4.6.	Integración multimodal	81
4.6.1.	Integración orientada a la clínica	81
4.6.2.	Integración orientada al desarrollo de métricas	82
4.7.	Análisis de escalas múltiples	82
5.	Análisis de Componentes Independientes y Conectividad Funcional	85
5.1.	Resumen	85
5.2.	Introducción	86
5.3.	Materiales y Métodos	87
5.3.1.	Datos y diseño experimental	87
5.3.2.	Adquisición de las fMRI	87
5.3.3.	Procesamiento de las imágenes y análisis de los datos	88
5.4.	Resultados	92
5.4.1.	Preprocesamiento	92
5.4.2.	Procesamiento	93
5.5.	Conclusión	96
6.	Estudio de reproducibilidad en conectividad funcional	99

6.1.	Introducción	99
6.2.	Marco conceptual del modelo	100
6.3.	Modelado de la señal nodal	100
6.4.	Acoplamiento de los nodos en una red	101
6.5.	Integración multimodal mediante el modelo de Hopf	102
6.6.	Estrategias para la optimización del modelo de Hopf	102
6.6.1.	Medidas de semejanza local	102
6.6.2.	Medidas de semejanza global	104
6.6.3.	Optimización del modelo para un valor de acople global	107
6.6.4.	Estrategias para la obtención del acople global óptimo	107
6.7.	Adaptaciones para la obtención de métricas derivadas del modelo	109
6.7.1.	Normalización de los parámetros de bifurcación	109
6.7.2.	El núcleo dinámico del cerebro o <i>Dynamical Core</i>	110
6.8.	Validación de las métricas derivadas del modelo	110
6.8.1.	Materiales y métodos	110
6.8.2.	Resultados	113
7.	Estudio de la neuroanatomía mediante métodos automatizados	120
7.1.	Estudio del envejecimiento normal mediante técnicas de análisis automatizados . . .	120
7.1.1.	Resumen	120
7.1.2.	Introducción	121
7.1.3.	Materiales y métodos	122
7.1.4.	Resultados	126
7.1.5.	Discusión	133
7.2.	Detección de la enfermedad de Alzheimer a partir de imágenes estructurales mediante métodos de análisis automatizado	134
7.2.1.	Resumen	134
7.2.2.	Introducción	135
7.2.3.	Materiales y métodos	136
7.2.4.	Resultados	141
7.2.5.	Discusión y conclusiones	146
8.	Uso combinado de la conectividad funcional y el estudio neuroanatómico para la detección de demencia	151
8.1.	Resumen	151
8.2.	Introducción	152
8.3.	Materiales y métodos	153
8.3.1.	Participantes	153
8.3.2.	Protocolos de adquisición	154
8.3.3.	Preprocesamiento y análisis de imágenes estructurales	156
8.3.4.	Procesamiento de imágenes funcionales	157
8.3.5.	Métodos de <i>Machine Learning</i>	160
8.3.6.	Análisis Multimodal	160

8.4. Resultados	161
8.4.1. Análisis Estructural	161
8.4.2. Imágenes funcionales	163
8.4.3. Integración multimodal	163
8.5. Discusión	163
8.6. Limitaciones y proyecciones	168
8.7. Conclusiones	168
9. Conclusiones y proyecciones	169
9.1. Conclusiones	169
9.2. Proyecciones	171
Referencias	175

Acrónimos

3D T1	Imagen estructural por MRI en 3 dimensiones.
AAL	<i>Automated Anatomical Labelling.</i>
AB	<i>Ada-Boost.</i>
AD	<i>Alzheimer's Disease</i> o Enfermedad de Alzheimer.
ADNI	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.</i>
ALFF	<i>Amplitude of low-frequency fluctuation</i> o Amplitud de Fluctuación de Baja Frecuencia.
ANOVA	<i>ANalysis Of VAriance</i> O Análisis de Varianza.
ARNs	Ácidos Ribonucleicos.
AUC	<i>Area Under the ROC Curve.</i>
BET	<i>Brain Extraction Tool.</i>
BID	<i>Brain Imaging Data Structure</i>
BM	<i>Brain Morphometry</i> o Morfometría Cerebral.
BOLD	<i>(Blood-oxygen-level dependent.</i>
BP	<i>Bifurcation Parameter</i> o Parámetro de Bifurcación.
BPs	<i>Bifurcation Parameters</i> o Parámetros de Bifurcación.
bvFTD	<i>behavioral-variant FrontoTemporal Dementia</i> o variante comportamental de la demencia frontotemporal.
CC	Cuerpo Calloso.
cMCI	<i>converters MCI</i> o Pacientes con MCI que luego se transformaron a AD.
CSD	<i>Constrained Spherical Deconvolutions</i> o Deconvoluciones Esféricas.
CT	<i>Cortical Thickness</i> o Espesor Cortical.
DBM	<i>Deformation-based morphometry</i> o Morfometría basada en deformación.
DC	Coeficiente de Sorensen-Dice.
DE	Desvío Estándar.

DH	Distancia de Hausdorff.
DICOM	<i>Digital Imaging and Communication in Medicine.</i>
DMN	<i>Default Mode Network</i> o Red de Neuronal por Defecto.
DP	Duración Promedio.
DPARF	<i>Data Processing Assistant for Resting-State fMRI.</i>
DT	<i>Difusión Tensor</i> o Tensor de Difusión.
DTI	<i>Difussion Tensor Imaging</i> o Imágenes por Tensor de Difusión.
DWI	<i>Difussion Weighted Images</i> o Imágenes pesadas por difusión.
DynCore	<i>Dynamical Core.</i>
EC	Extracción del Cerebro.
EEG	Electroencefalograma.
EPI	<i>Echo-planar imaging.</i>
eTIV	<i>estimated Total Intracranial Volume</i> o Volumen Intracraneal Total estimado.
FA	Fracción de Anisotropía.
fALFF	<i>fractional Amplitude of low-frequency fluctuation</i> o Amplitud de Fluctuación de Baja Frecuencia fraccional.
FC	<i>Functional Connectivity</i> o Conectividad Funcional.
FCD	<i>functional connectivity dynamics</i> o Dinámica de la Conectividad Funcional.
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i> o Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos.
FID	<i>Free Induction Decay</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery.</i>
fMRI	<i>functional MRI</i> o Resonancia Magnética Funcional.
FN	Falsos negativos.
FP	Falsos positivos.
FSL	<i>FMRIB Software Library.</i>
FWE	<i>Family-wise Error.</i>
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i> o Anchura a media altura.
GFA	Fracción de Anisotropía Generalizado.
GRE	Secuencias <i>Gradient Echo.</i>
Hb	Desoxi-Hemoglobina.

HbO₂	Oxi-Hemoglobina.
HC	<i>Healthy Controls</i> o Controles Sanos.
HD	Hemisferio Derecho.
HI	Hemisferio Izquierdo.
HRF	<i>Hemodynamic Response Function</i> o Función de Respuesta Hemodinámica.
HuD	<i>Huntington's Disease</i> o Enfermedad de Huntington.
HWA	<i>Hybrid Watershed Algorithm</i> de FreeSurfer.
ICA	<i>Independent Component Analysis</i> o Análisis de Componentes Independientes.
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor-1</i> o Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1.
ITK	<i>Insight Segmentation and Registration Toolkit</i> .
LCR	Líquido Cefalorraquídeo.
LOOCV	<i>Leave-one-out cross-validation</i> o validación cruzada dejando uno fuera.
LTI	Lineal Invariante en el Tiempo.
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i> o Deterioro Cognitivo Leve.
MCS	<i>Multi Classifier System</i> o Sistema de múltiples de clasificadores.
MLS	<i>Software Model-based Level Sets</i> .
MMSE	<i>Mini Mental Examination Score</i> .
MPRAGE	<i>Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo</i> .
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> o Imágenes por Resonancia Magnética.
MS	<i>Multiple Sclerosis</i> o Esclerosis Múltiple.
NBP	BP Normalizado.
NBPs	BPs Normalizados.
NIFTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i> .
nMF	<i>Neuromorfometric Features</i> o Descriptores Neuromorfométricos.
OSBET	<i>Open Source Brain Extraction Tool</i> .
pbu	Proporción de Banda Útil.
PD	<i>Parkinson's Disease</i> o Enfermedad de Parkinson.
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> o Tomografía por Emisión de Positrones.
PFE	<i>Progressive Feature Elimination</i> o Eliminación Progresiva de Descriptores.
RBM	<i>Region- or label-based morphometry</i> o Morfometría basada en regiones o parcelas.

RF	<i>Random Forest</i> o Bosques Aleatorios.
RFC	<i>Random Forest Classifier</i> o Clasificador de Bosques Aleatorios.
RNE	<i>relative nodal error difference</i> o diferencia de errores nodales relativos.
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> .
rs-fMRI	<i>Resting State fMRI</i> o Resonancia funcional en reposo.
RSN	<i>Resting State Network</i> o Red de Conectividad en Reposo.
RSNs	<i>Resting State Networks</i> o Redes de Conectividad en Reposo.
<i>S</i>	Sensibilidad.
<i>S_p</i>	Especificidad.
SB	Sustancia Blanca.
SBM	<i>Surface-based morphometry</i> o Morfometría Basada en Superficies.
SCZ	<i>Schizophrenia</i> o Esquizofrenia.
SE	Secuencias <i>Spin Echo</i> .
SG	Sustancia Gris.
sMRI	MRI estructural.
SpD	<i>Spectral Distance</i> o Distancia Espectral Global.
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> o Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica.
SPM	<i>Software Statistical Parameter Mapping</i> .
STIR	<i>Short TI Inversion Recovery</i> .
SVM	<i>Support Vector Machine</i> o Máquina de Soporte Vectorial.
TE	Tiempo de Eco.
TR	Tiempo de Repetición.
VBM	<i>(Voxel-based morphometry</i> o Morfometría basadas en voxel.
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Resumen

Las imágenes por resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) se han constituido como una tecnología que permite estudiar múltiples características de los tejidos *in-vivo*. En el estudio del cerebro, permiten describir la anatomía, la bioquímica y los cambios metabólicos a lo largo del tiempo. Sin embargo, actualmente no es posible integrar esta información multi-dominio de una forma sistemática, y lo que es más importante, con herramientas que permitan usar esa integración de una forma cuantitativa. Es por ello, que esta tesis presenta el desarrollo y estudio de numerosas técnicas de procesamiento de neuroimágenes para lograr tecnologías robustas que puedan asistir en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades neurodegenerativas.

Primeramente, se presentan la bases conceptuales para la comprensión de los estudios realizados. Posteriormente, se presentan los desarrollos metodológicos en el procesamiento avanzado de neuroimágenes, a través de los cuales es posible extraer información cuantitativa de las imágenes sin la intervención de un operador. Se presenta un trabajo realizado como introducción a la temática en el cual se logró la eliminación de los tejidos extra-cerebrales en las neuroimágenes y se comparó con otros algoritmos disponibles para resolver ese proceso. Luego, se exponen desarrollos en las tres principales modalidades con las que se ha trabajado, específicamente la imagen estructural (3D T1), imágenes ponderadas por difusión (DWI) e imágenes funcionales (fMRI). Estos desarrollos incluyen la segmentación automatizada de estructuras anátomo-funcionales a través de operaciones basadas en vóxeles y superficies deformables; la extracción de información de la disposición de tractos a partir de las DWI con un especial énfasis en el preprocesamiento para obtener resultados confiables; y dos *pipelines* para fMRI (uno para el paradigma por bloques y otro para fMRI en reposo) para estudiar la organización funcional del cerebro. Los métodos desarrollados permiten la integración multimodal en el espacio nativo, es decir, utilizando como base de referencia el cerebro del propio sujeto en estudio y no un atlas promedio como la mayoría de las técnicas existentes. En este contexto, se utiliza la segmentación estructural para referenciar los resultados obtenidos a estructuras anatómicas y funcionales comunes entre sujetos, permitiéndose así el estudio tanto individual como de grupos.

Posteriormente se presentan diferentes investigaciones, en las cuales este marco metodológico ha sido utilizado para resolver problemas y/o responder preguntas actuales en las neurociencias. A partir de ello se presentan: i) un trabajo sobre el uso de Análisis de Componentes Independientes en fMRI en reposo y la detección automática de redes de conectividad funcional; ii) un estudio de reproducibilidad en conectividad funcional y de cómo, mediante la aplicación de un modelo biofísico, se pueden generar métricas altamente consistentes; iii) se presentan dos trabajos sobre el estudio de la neuroanatomía mediante métodos automatizados en sujetos sanos, estudiando los patrones

de normalidad a lo largo de la vida y también utilizando estos descriptores neuroanatómicos para la detección de la Enfermedad de Alzheimer en el marco de una competencia internacional; y iv) se muestra, en un trabajo realizado en colaboración internacional con tres clínicas especializadas en la detección de demencias, cómo las métricas neuroanatómicas y funcionales pueden ser utilizadas de forma combinada en el diagnóstico de demencia frontotemporal.

Finalmente, se presentan conclusiones y proyecciones, haciéndose un balance del recorrido realizado durante el desarrollo de la tesis. Luego se describen proyectos en marcha, que profundizan los estudios presentados, los cuales incluyen (1) mejorar el diagnóstico y detectar el estadio funcional en enfermedades neurodegenerativas, (2) ampliar su uso para la obtención de medidas en múltiples escalas espaciales y (3) aplicar las técnicas en el diagnóstico diferencial, es decir, para diferenciar entre distintas patologías con presentaciones clínicas similares.

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) has become one of the most important technologies to study in-vivo tissue properties. In the study of the brain, MRI allows to describe the anatomy, the biochemistry and the metabolic changes over time. Nevertheless, there are no tools to integrate these multi-domain information in a systematic way and, more importantly, in a quantitative way. Therefore, this thesis presents the development and research of many neuroimage processing techniques to accomplish robust technologies in the diagnosis and follow-up of neurodegenerative diseases.

In first place, conceptual bases are presented to facilitate understanding later studies. Then, the methodological developments in the advance neuroimage processing are shown, in which no operator intervention is needed for the extraction of MRI-based features. An introductory work is presented in which a brain extraction tool was developed and compared with other publicly available algorithms with the same functionality. Then, processing pipelines for the three main modalities used along this work are presented, viz structural MRI (sMRI), diffusion weighted imaging (DWI) and functional MRI (acfMRI). These developments include the automated segmentation of anatomo-functional structures in the brain based on voxel-based operations and deformable meshes; data extraction about the white matter tracts in the brain using DWI with a special emphasis in the preprocessing stage to ensure reliable results; and two fMRI pipelines are proposed to study the functional organization in the brain, one for block-based paradigm and another for resting-state fMRI. These methods allow to unify all the information into a single high resolution native space, i.e. using the brain of the individual under study as referential base instead of an averaged brain atlas as most of the connectivity software packages do. In this context, the structural segmentation is used to reference anatomical and functional structures among different subjects, allowing the study of brain properties at single-subject level and group-level.

Then, several research results are presented, in which this methodological framework was used to solve problems and/or to answer current questions in neuroscience. These studies are: i) a work in the automatic detection of resting state connectivity networks by using independent component analysis (ICA); ii) a research about reproducibility in resting state fMRI and how the usage of a biophysical model can help generating highly consistent metrics; iii) two works about the automatic extraction of neuroanatomical metrics using sMRI, the first one studying the evolution of these features in healthy subjects through lifespan and, the second one, performed within an international competition about the usage of these metrics in the detection of Alzheimer's Disease; and iv) a work performed in collaboration with three international clinics specialized in dementia is presented in which features from sMRI and fMRI are combined to develop highly sensitive and specific multimodal classification sys-

tems for the diagnosis of frontotemporal dementia.

Finally, conclusions and future works are presented, in which a general overview of all the advances made during this thesis is presented. Then, projections are shown, which include i) improvement in the diagnostic and the detection of the functional stage in neurodegenerative diseases, ii) extend the presented techniques for multiples spatial scales and iii) the usage of the framework in the differential diagnosis to distinguish between different pathologies with similar clinical presentation.

Introducción

En los últimos 20 años, las imágenes por resonancia magnética (*Magnetic resonance imaging*, MRI por sus siglas en inglés) han mostrado ser una de las herramientas más potentes para explorar el cerebro, no solo desde el punto de vista anatómico, sino también desde su funcionalidad. En diversas investigaciones se ha mostrado que las MRI permiten cuantificar de forma robusta características anatómicas, así como también estimar las conexiones estructurales que existen entre regiones del cerebro e inclusive entender las relaciones funcionales entre ellas. Ya en los últimos años se han hecho diversos esfuerzos para mostrar cómo el uso apropiado de esta información puede tener impacto real sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes.

A pesar de esto, en la práctica clínica estos avances no son aprovechados. La utilización de las neuroimágenes en el ámbito asistencial se limita al análisis visual por un experto (especialista en imágenes) que dictamina, de acuerdo a su conocimiento, que diferencia encuentra en cada modalidad de imágenes con respecto a su modelo mental de sujeto sano a una determinada edad. Este análisis genera buenos resultados, pero desde la perspectiva de la ingeniería biomédica, desaprovecha información y no considera la integración de la información, ni la distribución estadística que puede encontrarse en la población para una determinada característica (o *feature*) derivada de las imágenes. Este desuso de la información se debe posiblemente a la ausencia de un trabajo interdisciplinario real, pero también a la ausencia de herramientas que permitan realizar una integración de todas estas dimensiones del conocimiento que las MRI posibilitan.

Esta tesis propone integrar estas dimensiones del conocimiento desde el punto de vista del desarrollo informático y presenta las bases para lograr analizar las neuroimágenes desde una perspectiva analítica, cuantificada y estandarizada. Posteriormente, se utilizan las técnicas, en combinación con algoritmos de *machine learning*, para la detección de patologías neurodegenerativas, más específicamente, se aplican en la detección de la Enfermedad de Alzheimer y de Demencia Frontotemporal.

Durante esta tesis se han publicado y presentado numerosos avances, los cuales se listan a continuación:

- Publicaciones en revistas
 - Donnelly-Kehoe, P. A., Pascariello, G. O., Gómez, J. C., & Alzheimers Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Looking for Alzheimer's Disease morphometric signatures using machine learning techniques. *Journal of neuroscience methods*, 302, 24-34.
 - Donnelly-Kehoe, P. A., Saenger, V. M., Lisofsky, N., Kuhn, S., Lindenberger, U., Kringelbach,

M. L., Schwarzbach, J., & Deco, G. (2019). Consistent local dynamics in the brain across sessions are revealed by whole brain modeling of resting state activity. Aceptada para publicación en *Human Brain Mapping*.

■ Publicaciones de Artículos completos en *Proceedings* de Conferencias

- Namias, R., Donnelly-Kehoe, P., Dámato, J. P., & Nagel, J. (2015). Fast, accurate, robust and Open Source Brain Extraction Tool (OSBET). In 11th *International Symposium on Medical Information Processing and Analysis* (Vol. 9681, p. 96810X). International Society for Optics and Photonics.
- Donnelly-Kehoe, P., Gomez, J. C., & Nagel, J. (2017). Algorithm for the identification of resting state independent networks in fMRI. In 12th *International Symposium on Medical Information Processing and Analysis* (Vol. 10160, p. 1016011). International Society for Optics and Photonics.
- Donnelly-Kehoe, P., Pascariello, G., Quaglino, M., Nagel, J., & Gómez, J. C. (2017, January). The changing brain in healthy aging: a multi-MRI machine and multicenter surface-based morphometry study. In 12th *International Symposium on Medical Information Processing and Analysis* (Vol. 10160, p. 101600B). International Society for Optics and Photonics.

■ Presentaciones en Congresos, Simposios y Conferencias

- Disertante en Simposio con la charla “Using whole-brain modelling and brain dynamics to generate consistent functional metrics” en el Latin American Brain Mapping Network (LABMAN) Meeting, llevado a cabo en el Ministerio de Ciencia y Tecnología, el 16 y 17 de Marzo de 2017, organizado por LABMAN y la Organization for Human Brain Mapping. http://2ndmeeting.labman.org/meeting_schedule/
- Expositor de la charla “Brain Connectomics” y “Introducción a Tract Based Spatial Statistics” en el WORKSHOP INTERNACIONAL DE NEUROIMÁGENES organizador por la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional de Córdoba y llevado a cabo 16 al 18 de Noviembre de 2016. (<http://www.labneuroimagenesunc.com.ar/workshopneuroimagenes/>)
- Conferencista en Sesión Interactiva junto al Dr. Jorge Nagel en el Congreso Internacional de Radiología (ICR 2016), organizado por la INTERNATIONAL SOCIETY OF RADIOLOGY del 21 al 24 de Septiembre de 2016.
- Conferencista “Neuroimágenes & Adicciones” en el Simposio Nacional: Neurociencias, Neurotecnologías y Medicina de las Adicciones, Organizado por la Maestría en Neurociencias y Neurotecnologías de la Fac. de Cs. Médicas de la Universidad Nacional de Rosario

La presente tesis se ha dividido en dos grandes ramas, primeramente se presentan tres **Capítulos Conceptuales** y, posteriormente, seis **Capítulos de Desarrollo y Resultados**. A continuación se presenta un resumen capítulo por capítulo para orientar al lector:

Capítulos Conceptuales: Estos capítulos sirven para dar al lector una buena noción de los fundamentos físicos y computacionales de los capítulos de desarrollo y resultados. A pesar de que el desa-

rollo de estos primeros capítulos resulta ser teórico, estos son fundamentales para lograr un correcto entendimiento de la tesis y para comprender el recorrido que fue necesario realizar para integrar conocimiento de neurociencias, de desarrollo informático y de imágenes por resonancia magnética para la generación de conocimiento novedoso.

- Capítulo 1: en el mismo se explica cuales son las bases físicas de las MRI y de qué forma se usan las propiedades magnéticas de cada tejido para generar diferentes contrastes. Además se explica de que forma se adquiere la señal y cómo a partir de ella se reconstruyen las imágenes.
- Capítulo 2: en este capítulo se explica de qué forma se utilizan las MRI para estudiar el cerebro. Primeramente se profundiza sobre su uso en el estudio de la neuroanatomía normal y patológica, para luego explicar cuales son las diversas modalidades que aportan información complementaria con respecto a diversos procesos fisiológicos y/o patológicos. Finalmente, se presenta una nueva área de estudio de la neuroanatomía, la Neuromorfometría, en la cual a partir del uso de diversas técnicas computacionales es posible cuantificar características del cerebro como los espesores, áreas y volúmenes de las regiones constituyentes del cerebro.
- Capítulo 3: este capítulo aborda la temática de la resonancia magnética funcional (fMRI). En primer lugar se explican las bases físico-químicas de la secuencia y la interpretación fisiológica de este tipo de imágenes. En segundo lugar se detalla cuales son los paradigmas de utilización de la técnica y posteriormente se profundiza sobre los paradigmas utilizados en esta tesis, el paradigma basado en bloques y la fMRI en reposo. Finalmente, se explica el concepto de conectividad funcional y qué aportes clínicos puede realizar su análisis.

Capítulos de Desarrollo y Resultados: En estos capítulos se integran los conocimientos presentados en la primera parte de la tesis y se muestra la forma en la cual estos fueron aplicados para generar conocimiento novedoso a lo largo de la tesis. Durante esta segunda parte de la tesis. A continuación se resume como los mismos fueron organizados en los capítulos del 4 al 9:

- Capítulo 4: este capítulo presenta las técnicas desarrolladas y utilizadas a lo largo de la tesis. Se explican los diferentes niveles de análisis de las imágenes, desde el nivel de vóxel, hasta superficies y volúmenes con contenido neuroanatómico. Además, se explican en forma detallada los sub-procesos utilizados. Por cuestiones conceptuales y prácticas, los procesamientos se dividen en 3 *pipelines*¹: procesamiento de análisis neuroanatómico, procesamiento de conectividad estructural y procesamiento de conectividad funcional. En este Capítulo se presenta brevemente un trabajo que se realizó durante la tesis para realizar la extracción de los tejidos circundantes del cerebro, como un primer acercamiento al procesamiento de neuroimágenes.
- Capítulo 5: en este capítulo se presenta un trabajo que se realizó para familiarizarme con el uso del Análisis de Componentes Independientes (ICA) aplicado a las fMRI en reposo. Durante el mismo se utilizó el algoritmo para filtrar ruidos en forma de componentes y al mismo tiempo se desarrolló una técnica para la detección automática de redes de conectividad funcional.

¹Este término no tiene una traducción que englobe el mismo significado que en inglés, pero puede ser entendido como una secuencia (o flujo) de procesamientos para realizar una tarea determinada.

- Capítulo 6: en este capítulo se ahonda en el estudio de la reproducibilidad de las métricas convencionales de fMRI en reposo y se plantean modelos biofísicos del cerebro como herramienta para estimar métricas con alta reproducibilidad. Específicamente, se presentan resultados de la validación de confiabilidad de las métricas derivadas del modelo que se ha realizado utilizando múltiples sesiones de fMRI en reposo de un solo sujeto y comparándolas con 50 sesiones únicas de distintos sujetos. A partir de este abordaje se muestra que fue posible encontrar las regiones que tienen mayor consistencia en las organización cerebral y estimar la cantidad de información óptima (cantidad de minutos de adquisición) para estudiar la organización funcional del cerebro.
- Capítulo 7: en este capítulo se presentan resultados obtenidos en el trabajo del análisis de la anatomía cerebral mediante los métodos presentados en el capítulo 4. En primer lugar se presenta un estudio de la anatomía en sujetos sanos y posteriormente se ahonda en la utilización de estos mismos métodos para la detección de la Enfermedad de Alzheimer.
- Capítulo 8: este capítulo presenta resultados obtenidos en un trabajo realizado en colaboración con tres centros especialistas en demencia a nivel mundial. En el mismo se desarrollaron métodos para poder fusionar resultados provenientes de diferentes resonadores y protocolos de adquisición, tanto a nivel anatómico como funcional. A partir de los mismos se desarrollan métodos de clasificación multimodal con grandes posibilidades de uso clínico.
- Capítulo 9: en este capítulo se hace una síntesis de cuales son los aportes de la presente tesis y se establecen las proyecciones y desafíos para lograr una integración de las herramientas desarrolladas en la práctica asistencial y poder provocar un impacto real en la atención médica de las personas.

Objetivos

Objetivo General

Desarrollar métodos de procesamiento de neuroimágenes, altamente robustos y con alta reproducibilidad, que sean capaces de aportar información útil en el diagnóstico de patologías neurodegenerativas.

Objetivos Particulares

- Profundizar en el conocimiento del procesamiento de neuroimágenes orientado a desarrollar herramientas de uso en la clínica y en investigación.
- Desarrollar *pipelines* de procesamiento de neuroimágenes basados en software libre.
- Desarrollar herramientas de análisis para el uso combinado de diferentes modalidades de neuroimágenes por resonancia magnética.
- Testear la capacidad descriptiva de las técnicas desarrolladas, así como su reproducibilidad y poder de generalización.
- Utilizar las técnicas desarrolladas para generar métricas que posibiliten la asistencia en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas.

Capítulo 1

Introducción a las imágenes por resonancia magnética

La tecnología de las MRI es, en las neurociencias clínicas, uno de los desarrollos más importantes del siglo XX, para la cual se siguen descubriendo nuevas aplicaciones. Las MRI permiten visualizar propiedades químicas de los tejidos como lo son la densidad de hidrógeno, la concentración de agua libre, el porcentaje de grasa de un tejido, la concentración de diversos metales e inclusive la concentración de hemoglobina oxigenada en los capilares cerebrales.

Uno de los desarrollos más novedosos ha sido el de las imágenes basadas en el tensor de difusión (DTI -*Diffusion Tensor Imaging*-), a través de las cuales es posible reconstruir el recorrido de los axones en el cerebro, es decir, es posible ver el "macro cableado" del cerebro.

Otra de las técnicas más prometedoras es la resonancia magnética funcional (fMRI -*functional Magnetic Resonance Imaging*-), una modalidad de adquisición en 4 dimensiones que permite estimar la demanda metabólica -y por ende la actividad- de las distintas regiones del cerebro, tanto corticales, como subcorticales. Particularmente, el estudio de la conectividad funcional con fMRI, intenta cuantificar la dinámica en la actividad del cerebro, dando la posibilidad de estudiar los cambios en los patrones en patologías y en cambios fisiológicos. Sin embargo, la dificultad de sistematización de esta tecnología ha provocado que todavía no haya sido explotada clínicamente como se esperaba en un primer momento.

En este trabajo se explorará la utilidad de las MRI y se planteará, con una fundamentación científica, cómo un nuevo camino se abre a partir de esta tesis para el estudio del cerebro y principalmente para encontrar aplicaciones clínicas. Es por ello, que en este capítulo, se presentará la resonancia magnética y toda su potencialidad como técnica; analizándose sus bases físicas y cómo las diferentes modalidades de adquisición permiten diferenciar tejidos y propiedades.

1.1. Breve historia de las imágenes por resonancia magnética

El origen de las MRI pueden ser rastreado al año 1924, cuando el físico Wolfgang Pauli postuló que el núcleo atómico contaba con dos propiedades, el spin y el momento magnético, que solo podrían

tener valores discretos de energía (cuantos); a raíz de esta hipótesis diversos experimentos fueron llevados a cabo para poder observar los estados discretos de oscilación nuclear [1]. Posteriormente, en 1937 el físico Isidor Rabi, utilizando campos magnéticos oscilantes y gases, descubrió que si la frecuencia del campo magnético igualaba a la frecuencia de resonancia de los núcleos, entonces los núcleos eran capaces de absorber energía del campo magnético. A través de estas experiencias, Rabi reconoció que la frecuencia de resonancia dependía de la intensidad del campo magnético, recibiendo el Premio Nobel de Física en 1944 [2].

En 1945, Purcell y sus colegas comprobaron la resonancia magnética en materia sólida, utilizando un campo magnético intenso y parafina notaron que con un campo magnético oscilante, era posible hacer entrar en resonancia a los átomos del sólido. En su abordaje experimental, el equipo de Purcell fijó la frecuencia del campo magnético oscilante y fue modificando la intensidad del campo magnético fijo (estrategia opuesta a la que usan los resonadores magnéticos actuales). Además teorizaron el concepto de tiempo de relajación (aunque lo sobrestimaron), que es el tiempo al que debe estar expuesto un material para que los espines atómicos se alineen con un determinado campo magnético [3].

Casi en forma simultánea en Stanford, Bloch y su equipo también estudiaron el fenómeno de resonancia magnética en sólidos, pero usaron una técnica experimental diferente. En su experimento ellos pusieron una caja de latón, llena de agua en un campo magnético intenso que era posible de ser manipulado. Adyacente a ello, colocaron una bobina transmisora y una receptora para poder enviar y recibir ondas electromagnéticas correspondientemente. De esa manera, luego de un periodo de presaturación de 24 horas (valores que resultaron ser excesivamente conservadores, ya que el tiempo de relajación son unos pocos segundos), pudieron medir los cambios en la energía absorbida por el agua a medida que cambiaban la intensidad del campo fijo. Por estos descubrimientos en el fenómeno de inducción nuclear o resonancia magnética nuclear, Purcell y Bloch recibieron conjuntamente el premio Nobel de Física en 1952 [3].

Pese a estos avances, las MRI tardaron mucho tiempo más en desarrollarse, dado que el fenómeno de resonancia magnética se volcó principalmente al estudio químico y no a la formación de imágenes. No fue hasta el año 1972 que Paul Lauterbur y su equipo obtuvieron una imagen de resonancia magnética de un tubo de ensayo lleno de agua usando la idea de gradientes espaciales en el campo magnético, sin embargo la técnica utilizada era sumamente ineficiente y demandante de tiempo [4]. En el año 1976 se empezó a pensar en la posibilidad de la utilización de las MRI para obtención de imágenes clínicas, cuando Peter Mansfield desarrolla la técnica de *echo-planar imaging* (EPI) que permitía obtener una *slice* por secuencia, permitiendo una optimización del proceso de obtención de minutos a fracciones de segundo por imagen [5]. Por estos descubrimientos, Lauterbur y Mansfield fueron galardonados conjuntamente con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en el año 2003 [3]. Fue en 1977 cuando se obtuvo la primera imagen médica de resonancia magnética, en esta ocasión Damadian y su equipo construyeron una imagen de tórax, la cual les llevo 4 horas de adquisición, con un promedio de 2 minutos por voxel [6, 7]. El primer equipo de MRI comercial es creado por General Electric en 1982 y el procedimiento es recién aprobado para su uso clínico por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA -*US Food and Drug Administration*-) en 1985. Esta medida permitió a las instituciones médicas ver a las MRI como un medio de aumentar sus ganancias y al mismo tiempo aumentar la calidad de las imágenes médicas, por lo que finalmente su

uso se hizo masivo internacionalmente [8].

1.2. Bases físicas de la imágenes por resonancia magnética

Las MRI permiten estudiar órganos y tejidos a través de la aplicación controlada de campos magnéticos permanentes y transitorios, que mediante el uso de algoritmos de interpretación, filtrado y reconstrucción computacional permiten el estudio de las diferentes propiedades de los tejidos [9]. El principal fenómeno físico que permite la adquisición de MRI, es la capacidad de los núcleos con momento magnético permanente de orientarse ante un campo magnético externo. Dado que los protones y los neutrones tienen espines que producen momentos magnéticos, dependerá de la cantidad de éstos que tenga el núcleo estudiado sobre si tendrá un momento permanente o no. En la Tabla 1-1 se muestran las diferentes conformaciones posibles y los momentos magnéticos resultantes.

Número Protones	Número Neutrones	Espín
Par	Par	0 ⇒ Inactivos
Par	Impar	$\frac{1}{2}, \frac{3}{2} \Rightarrow$ Semi-enteros
Impar	Par	$\frac{1}{2}, \frac{3}{2} \Rightarrow$ Semi-enteros
Impar	Impar	1, 2

Tabla 1-1: Espín nuclear neto en átomos según la cantidad de protones y neutrones presentes en el núcleo.

En un material no expuesto a un campo magnético permanente que contiene núcleos magnéticamente activos, los átomos se disponen dinámicamente de manera que la sumatoria de los momentos magnéticos permanentes sea nula como se muestra en la Figura 1-1.

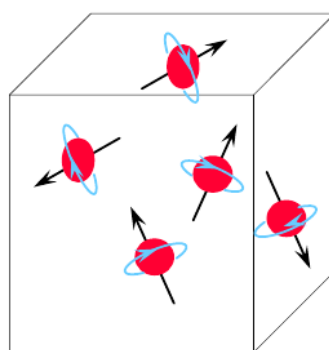


Figura 1-1: Disposición de los espines nucleares en ausencia de un campo magnético permanente [10]. Los espines nucleares y sus momentos magnéticos permanentes se distribuyen aleatoriamente en ausencia de un campo magnético externo, resultando en un momento magnético neto nulo.

Cuando el material es expuesto a un campo externo permanente B_0 , los átomos ordenan sus momentos magnéticos de manera de estar alineados (paralelos o antiparalelos) con el mismo (Figura 1-2a) mediante un movimiento de precesión, como se muestra en la Figura 1-2b.

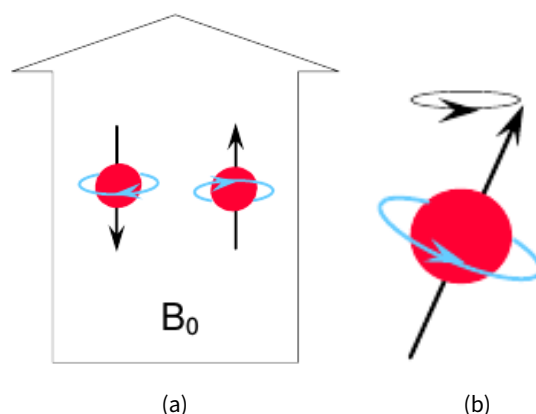


Figura 1-2: Efecto de un campo magnético permanente sobre el comportamiento atómico. En a) se muestran los estados de equilibrio, a la izquierda el antiparalelo (de mayor energía e inestable) y a la derecha el estado paralelo (de menor energía y estable). En b) se muestra el movimiento de precesión resultante de la alineación del campo neto con el campo externo [10]. El momento magnético neto resultante del movimiento de precesión de cada átomo queda alineado al momento magnético permanente al que se encuentra expuesto el átomo.

Este movimiento se realiza a una frecuencia fija – la Frecuencia de Larmor (w_0) –, la cual depende únicamente de la especie atómica y del campo magnético al cual está expuesto el átomo en cuestión y puede ser calculada a partir de la ecuación (1-1).

$$w_0 = \gamma B_0, \tag{1-1}$$

donde γ es el Coeficiente Giromagnético y B_0 el campo magnético. En la Tabla 1-2 se muestran los coeficientes giromagnéticos de las especies atómicas más importantes en el organismo, junto con la concentración en el cuerpo [11], donde puede observarse que el ^1H es la especie núcleo más abundante en el cuerpo por varios ordenes de magnitud y por lo tanto sobre los que se basa toda la física de las MRI (o la gran mayoría) y los contrastes que estas producen entre tejidos.

Núcleo	Espín	γ [MHz/T]	Abundancia Natural	Concentración en el tejido humano
Hidrógeno ^1H	1/2	42.58	~100 %	88 M
Deuterio ^2H	1	6.53	0.015 %	13 mM
Sodio ^{23}Na	3/2	11.27	~100 %	80 mM
Fósforo ^{31}P	1/2	1.131	~100 %	75 mM
Oxígeno ^{17}O	5/2	~5.77	0.04 %	16 mM
Flúor ^{19}F	1/2	2.627	~100 %	4 mM

Tabla 1-2: Coeficientes giromagnéticos de las principales especies atómicas con momentos magnéticos permanentes no nulos y sus concentraciones en el tejido humano. Nótese que el átomo con momento magnético permanente más abundante en el organismo es el ^1H , con una concentración mil veces mayor resto de los átomos de la tabla.

Cuando el organismo es expuesto a un campo magnético permanente, todos los átomos con dipolo magnético permanente tienden a orientarse de forma paralela al campo – un estado de mínima energía y de equilibrio estable – o antiparalela – un estado de alta energía y de equilibrio inestable –.

Debido a que el estado paralelo es de menor energía, una mayor proporción de los átomos tenderá a orientarse de esta manera. Esta diferencia entre átomos en estado paralelo y antiparalelo es pequeña y depende de la intensidad del campo permanente. Por ejemplo, según los cálculos realizados por Ness Aiver[12], para el H^+ a 0.5 T la diferencia será de 3 ppm, a 1.0 T será de 6 ppm y a 1.5 T de 9 ppm. Aunque las diferencias son extremadamente bajas, la gran abundancia de H^+ en el organismo hace que esta diferencia sea la causal de la gran diferencia de calidad que existe entre una MRI en resonadores de bajo campo (<1.5 T) y en resonadores de alto campo (1.5 T y 3 T). La diferencia entre átomos que se disponen paralelamente y antiparalelamente produce el campo longitudinal que se utiliza para la formación de las MRI.

1.3. La ecuación de Bloch

La ecuación de Bloch representa la base teórica de las imágenes por resonancia magnética y por lo tanto es fundamental poder comprender las consideraciones que se hacen en ella y los resultados, para de esta manera luego poder presentar las diferentes secuencias de pulsos y que tipo de fenómeno físico cada una resalta en las imágenes generadas. Para ello, se desarrollará de forma simplificada y paso a paso la Ecuación de Bloch, para un desarrollo más profundo se insta al lector a consultar [9] y [13].

La ecuación de Bloch modela los cambios que se producen cuando un conjunto de átomos alineados por un campo magnético permanente B_0 en un eje z es estimulado por un campo magnético transversal que rota en el plano xy a una frecuencia ω_0 . Para ello, se parte de la ecuación que modela el torque (T) producido por un campo magnético B ,

$$\vec{T} = \vec{\mu} \times \vec{B}, \quad (1-2)$$

donde μ es el espín del átomo. Este torque produce una variación de corriente (I),

$$\frac{d\vec{I}}{dt} = \vec{T}, \quad (1-3)$$

la cual está relacionada con la ecuación del momento magnético del espín (μ) por la ecuación,

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{I}. \quad (1-4)$$

Por lo tanto, la variación del momento magnético en el tiempo es modelada por:

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \cdot \vec{\mu} \times \vec{B}. \quad (1-5)$$

Si se consideran los aportes de cada momento magnético individual en la magnetización por unidad de volumen M , se calcula como:

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_i \vec{\mu}_i, \quad (1-6)$$

donde V representa el volumen considerado. Si se tiene en cuenta la exposición a un único campo longitudinal B_0 , la magnetización longitudinal toma la forma

$$M_0 = \frac{N\mu^2 B_0}{3kT}, \quad (1-7)$$

en donde N es el número de momentos magnéticos, k la constante de Boltzmann y T la temperatura de la muestra.

Una vez considerada la magnetización ante el momento magnético permanente, es necesario modelar el comportamiento ante la aplicación de un campo magnético transversal al campo permanente. En esta situación el cambio del momento magnético M puede ser modelado como

$$\frac{d\bar{M}}{dt} = \gamma \bar{M} \times \bar{B}_{ext}. \quad (1-8)$$

Esta magnetización M puede ser separada en dos componentes, una paralela al campo permanente y otra perpendicular, es decir:

$$M_{\parallel} = M_z, \quad (1-9)$$

$$\bar{M}_{\perp} = M_x \hat{x} + M_y \hat{y}. \quad (1-10)$$

Resolviendo la ecuación (1-8) ante la aplicación de un campo magnético transversal, se obtiene que:

$$\frac{dM_z}{dt} = 0, \quad (1-11)$$

$$\frac{d\bar{M}_{\perp}}{dt} = \gamma \bar{M}_{\perp} \times \bar{B}_{ext}. \quad (1-12)$$

Si se considera la interacción entre protones en las ecuaciones (1-11) y (1-12), es necesario añadir los siguientes términos:

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z), \quad (1-13)$$

$$\frac{d\bar{M}_{\perp}}{dt} = \gamma \bar{M}_{\perp} \times \bar{B}_{ext} - \frac{1}{T_2} \bar{M}_{\perp}; \quad (1-14)$$

donde T_1 es conocido como el **tiempo de recuperación de la magnetización longitudinal** y cuantifica la rapidez con la que se recupera la componente longitudinal de la magnetización cuando se quita el \bar{B}_{ext} . Físicamente, T_1 representa el tiempo de relajación espín-red, que está relacionado con la rapidez con la que la energía de los momentos magnéticos puede disiparse en la red a medida que estos cambian su orientación espacial.

T_2 es conocido como **tiempo de pérdida de la magnetización transversal** y cuantifica la rapidez de la disminución de la componente transversal de la magnetización cuando se quita el B_{ext} . Físicamente representa el tiempo de relajación espín-espín.

La ecuación de Bloch une ambos términos en una sola expresión:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M}_{\perp} \times \vec{B}_{ext} + \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z) - \frac{1}{T_2} \vec{M}_{\perp}. \quad (1-15)$$

Resolviendo la ecuación diferencial, se obtiene la evolución temporal del campo magnético cuando se retira el campo externo:

$$M_z(t) = M_0[1 - e^{-\frac{t}{T_1}}]; \quad (1-16)$$

$$M_{\perp}(t) = M_{\perp}(0)e^{-\frac{t}{T_2}}. \quad (1-17)$$

En la Figura 1-3 se pueden ver las evoluciones temporales que resultan de las ecuaciones (1-16) y (1-17) respectivamente, en donde, mientras que la magnetización longitudinal (M_z) se recupera con una constante de tiempo T_1 , la magnetización transversal (M_{\perp}) se pierde con una constante T_2 .

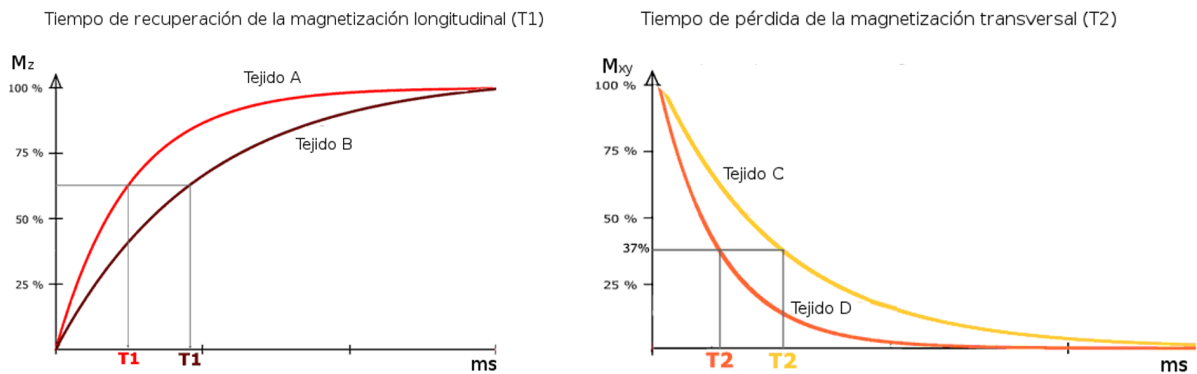


Figura 1-3: Tiempo de recuperación de la magnetización longitudinal (izquierda) y tiempo de pérdida de la magnetización transversal (derecha) para distintos tejidos. En ambas figuras se muestra las diferencias en tiempos T_1 y T_2 para diferentes tejidos. Nótese que para dos tejidos diferentes en un tiempo T_i arbitrario se recuperarán diferentes magnitudes de señal de magnetización. Es este fenómeno el que permite generar contraste entre los diferentes tejidos en las MRI.

De una manera muy simplificada, entonces las MRI se basan en producir campos magnéticos transitorios que alejan a los momentos magnéticos de los protones del campo permanente, siendo los ángulos de estimulación más comunes 90° y 180° . Los tiempos de pérdida de la magnetización transversal y de recuperación de la magnetización permanente permiten estudiar a los tejidos a partir de diferentes secuencias de pulsos (en duración y ángulos) mediante los cuales es posible aumentar el contraste entre tejidos y estudiar diversas propiedades de los mismos [9].

1.4. Los tiempos de relajación T1, T2 y T2*

Como se explicó anteriormente, el tiempo T1 es una medida de la rapidez con la que los átomos excitados recuperan la orientación del campo permanente, puede ser considerado constante para cada tejido y describe el proceso por el cual los átomos, luego de pasar a un estado energético mayor, liberan la energía absorbida al medio a través de movimientos moleculares y vibraciones en la red. Esta pérdida de energía sólo puede realizarse en paquetes discretos, por lo que las estructuras más eficientes para permitir este intercambio tienen menores tiempos T1. Los materiales cuya energías vibracionales y rotacionales son más cercanas a la frecuencia de Larmor de los núcleos de hidrógeno tienen mayor facilidad de absorber la energía que estos ceden al medio.

Por ejemplo, la molécula del agua es pequeña y al vibrar y rotar rápidamente sus frecuencias son demasiado rápidas comparadas con la de Larmor, por lo tanto el intercambio de energía es de baja tasa y su T1 es elevado. En cambio, la grasa tiene mayor viscosidad por lo que sus moléculas se mueven más lentamente, acercándose a la frecuencia de Larmor, mayormente debido a la rotación de los enlaces Carbono-Carbono, por lo tanto su T1 es menor. En cuanto a las estructuras sólidas, estas presentan frecuencias mucho menores a la de Larmor y por lo tanto la relajación de los espines a su estado de menor energía es más difícil, con un consiguiente T1 elevado. En la Tabla 1-3 se muestran los valores de T1 para diferentes tejidos y diferentes valores de campo permanente [14].

Magnitud del campo	Tejido	T1 (ms)	T2(ms)	T2*(ms)	Densidad de protones
1.5	Sustancia blanca	510	67	78	0.61
	Sustancia gris	760	77	69	0.69
	Sangre arterial	1441	290	55	0.72
	Líquido cefalorraquídeo	2650	280	no reportado	1.0
3.0	Sustancia blanca	1080	70	50	0.61
	Sustancia gris	1820	100	50	0.69
	Sangre arterial	1932	275	46	0.72
	Líquido cefalorraquídeo	3817	1442	no reportado	1.0

Tabla 1-3: Valores de T1, T2, T2* y densidad de protones para diferentes tejidos del cuerpo humano.

Como se mencionó anteriormente, T2 es una medida de la rapidez con la cual se pierde la magnetización transversal y está asociada no solo a la vuelta de los dipolos permanentes a su estado de equilibrio con el campo permanente, sino que también a la pérdida de coherencia de fase entre los diferentes átomos y contrariamente al T1, este no depende principalmente de una pérdida de energía, sino que está asociado a un fenómeno de aumento de la *entropía* o de *desincronización* del movimiento de precesión de los dipolos permanentes. Una vez que se elimina la estimulación del campo transversal, los espines de los átomos comienzan a interactuar por lo que se generan inhomogeneidades locales que reducen el campo transversal más rápidamente de lo que se recupera la magnetización longitudinal.

El tiempo T2* (T2 observado empíricamente) difiere del teórico principalmente por las siguientes razones:

1. Las pequeñas inhomogeneidades del campo magnético permanente (por más pequeñas que sean) hacen que los protones giren a diferentes frecuencias de Larmor. Por ejemplo diferencias de 1ppm generan diferencias de 63 Hz que en 8 ms (si estas diferencias están en un mismo voxel) generan desfases de 180° que hacen que las señales se anulen, produciéndose una pérdida de intensidad en la imagen final.
2. La composición química de las moléculas, por ejemplo con átomos muy electronegativos como el oxígeno, generan movimiento de las nubes electrónicas, lo que aumenta la frecuencia de precesión de los protones y por lo tanto desfases.
3. La permeabilidad magnética de las distintas sustancias provoca que las líneas de campo tiendan a pasar (materiales ferromagnéticos) o a ser repelidas (materiales diamagnéticos), por lo que se producen inhomogeneidades de campo magnético y por ende diferencias en las frecuencias de precesión de los núcleos, similar a lo explicado en el punto 1).

Considerando estas fuentes de desviación del tiempo teórico T_2 , puede obtenerse un T_2^* empírico que responde a la ecuación:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}, \quad (1-18)$$

donde T_2 es el tiempo de relajación intrínseco debido a la geometría de la molécula y T_2' el tiempo de relajación debido a la inhomogeneidad de la muestra, del imán y de los gradientes.

Existen secuencias que usan pulsos que ponen en fase todos los núcleos, los cuales hacen que T_2' se minimice y por lo tanto es posible obtener T_2 . Sin embargo, como se verá posteriormente el tiempo T_2^* es sumamente útil y es la base de la fMRI.

El tiempo de relajación transversal espín-espín viene determinado por la libertad que tengan los núcleos para desfasearse entre sí, produciendo una desincronización, lo que dependerá principalmente de la sustancia. Por ejemplo en el agua las moléculas se mueven rápidamente, promediando las inhomogeneidades de campo rápidamente y por lo tanto el desfase se produce lentamente, por lo que tiene un T_2 largo. En cambio en los sólidos, al ser compactos hay una gran interacción espín-espín que produce grandes inhomogeneidades de campo, presentando un T_2 pequeño. En la Tabla 1-3 se muestran los valores de T_2 y T_2^* para diferentes tejidos y diferentes valores de campo permanente [14].

Debido a que el desfase de espines es un proceso mucho más rápido que la recuperación de la magnetización longitudinal, en la mayoría de los materiales el $T_2 \ll T_1$, mientras que el T_2 generalmente se ubica entre los $10 \mu\text{s}$ y los 100ms , el T_1 está entre los $50 \mu\text{s}$ y 1s . Además, se ha verificado que el T_1 depende del campo transitorio aplicado, del tipo de equipo, la temperatura e inclusive del espesor de tejido, mientras que T_2 es independiente del campo transitorio aplicado [9, 15, 16].

1.5. Adquisición de la señal

Cuando se apaga el campo magnético transitorio en el plano xy , entonces el momento magnético de los núcleos comienza a volver en dirección al campo magnético permanente de acuerdo a la ecuación de Bloch. Es en ese momento que las bobinas receptoras, las cuales se encuentran en el plano xy , reciben la variación de campo únicamente transversal, por lo tanto en las antenas se observa una señal, llamada *Free Induction Decay* (FID), que es producida por la corriente inducida debido a la variación de campo magnético de acuerdo a la Ley de Faraday, la cual está representada en la Figura 1-4. Entonces, la envolvente de la señal recibida es la del decaimiento del campo transversal. Como puede observarse en la figura, si se aplica un campo único solo puede recuperarse la señal $T2^*$, pero utilizando combinación de diferentes pulsos a diferentes ángulos es posible recuperar los tiempo $T2$ y $T1$, y de esta forma ponderar el contraste de las imágenes producidas de acuerdo a diferentes propiedades del tejido.

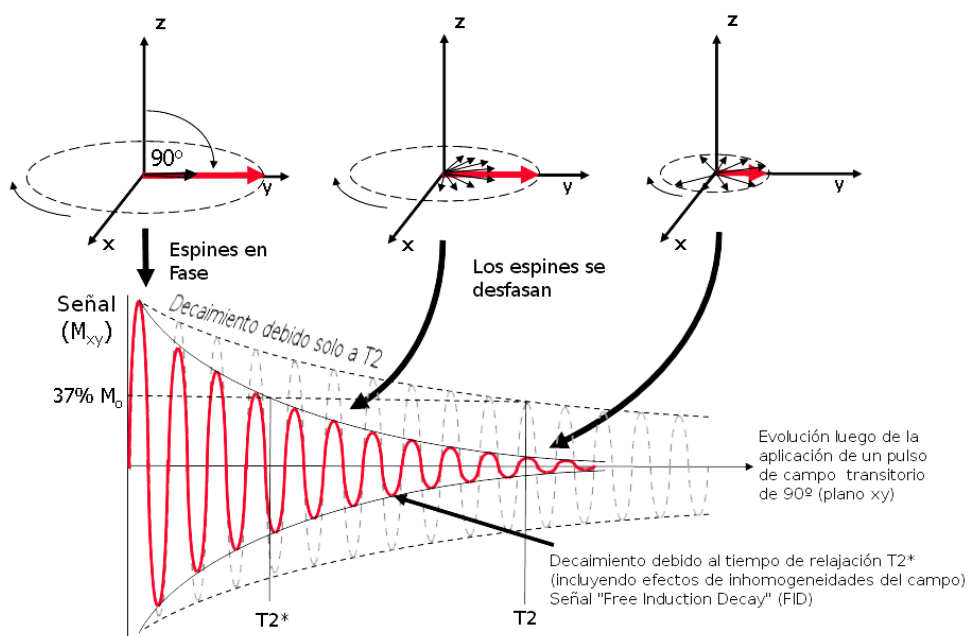


Figura 1-4: Señal de *Free Induction Decay* luego de la aplicación de un pulso de 90° . Imagen modificada de [17]. En la imagen puede observarse que posterior a la eliminación del pulso de gradiente transitorio de 90° el tejido produce una señal a la frecuencia de Larmor del campo magnético al que se halla expuesto el mismo. Esta señal decae de acuerdo al tiempo de decaimiento $T2^*$ debido a las inhomogeneidades propias del tejido y las interacciones internas. En gris claro se muestra la trayectoria que seguiría el decaimiento debido sólo a $T2$, en ausencia de los efectos de interacciones internas. En la parte superior de la imagen se muestra la evolución de los desfases entre espines a medida que pasa el tiempo.

1.6. Secuencias en MRI

Como se explicó anteriormente, en la práctica el decaimiento teórico $T2$ se ve afectado por las inhomogeneidades y la señal de decaimiento transversal obtenida es $T2^*$, la cual es menor a $T2$. A partir

de este fenómeno surgen dos familias de secuencias: *Gradient Echo*(GRE) y *Spin Echo* (SE)¹.

Para poder entender estas secuencias primarias, primero es necesario explicar cuales son los tipos de pulsos existentes. Estos pulsos se muestran en la Figura 1-5, en la cual debe destacarse que existen dos tipos de pulso de 180°, los primeros (Figura 1-5d) que se dan en el plano xy, que re-sincronizan los momentos magnéticos de todos los protones, que es llamado pulso de refoco o *refocusing pulse*. Y los segundos pulsos de 180° (Figura 1-5e) que invierten los momentos en el eje z, que se llaman pulsos de inversión o *inversion pulse*. El pulso de 90° (Figura 1-5c) es el que se aplicó en la Figura 1-4. De acuerdo a esto, es posible diseñar secuencias mediante la combinación de pulsos con diferentes duraciones y ángulos, obteniéndose así contrastes con información complementaria.

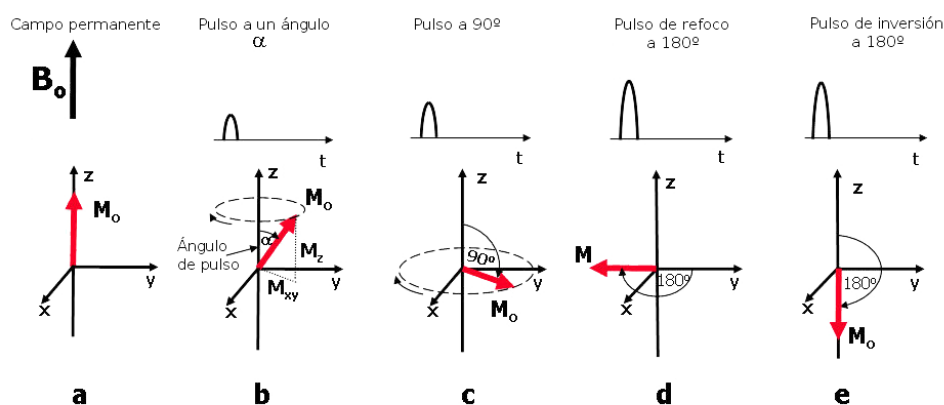


Figura 1-5: Disposición de los momentos magnéticos protónicos ante la aplicación de diferentes pulsos. Modificado de [17].

1.6.1. Secuencias *Gradient Echo*

Existe una gran variedad de secuencias dentro de la familia de las GRE, pero en general se caracterizan por no tener un pulso de refoco (180°) en el medio de la secuencia, sino que la señal de eco se produce cuando los pulsos se resincronizan al estimular con dos gradientes iguales, pero en sentido contrario. Esta característica central hace que las imágenes GRE sean ponderadas en T_2^* y por lo tanto tengan un tiempo de eco (TE) menor a las SE.

Debido a que las secuencias GRE están ponderadas por T_2^* , estas secuencias se caracterizan por ser rápidas y sensibles a las inhomogeneidades del campo. Es por esta razón que la presencia de metales (inclusive a nivel de la microestructura del tejido) producen artefactos, por lo que en este tipo de imágenes deben ser corregidas las deformaciones geométricas producidas por inhomogeneidades en el campo del resonador.

¹Estos términos usualmente son traducidos como Eco de Gradiente y Eco de Espín, pero dado que son conocidos por su nombre en inglés, inclusive en los países de habla hispana, en esta tesis serán referidos por sus nombres en inglés.

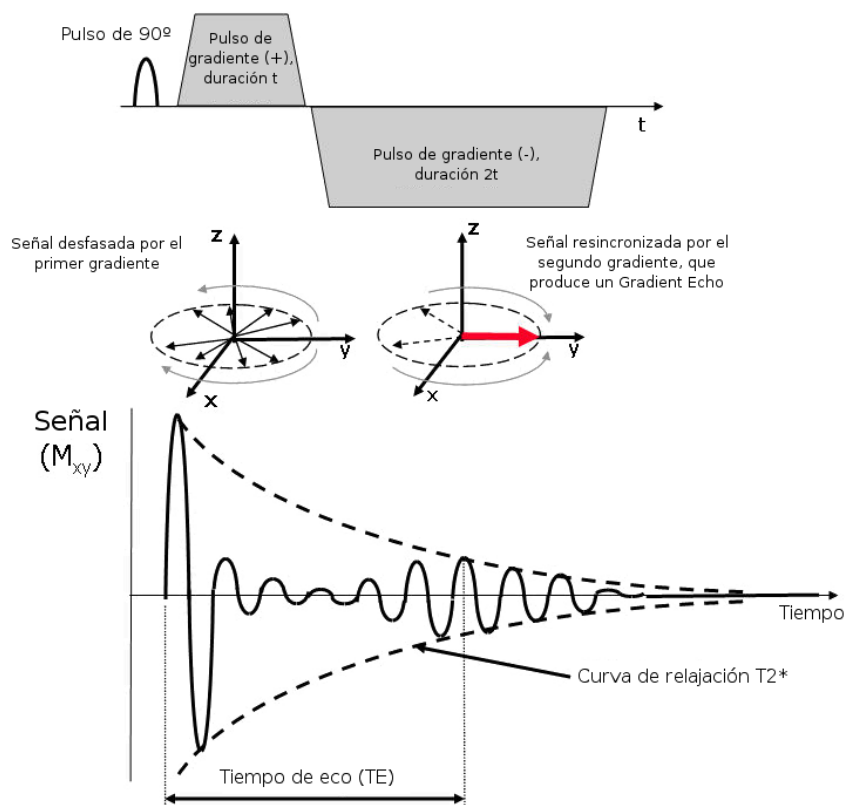


Figura 1-6: Secuencia Gradient Echo y la disposición de los vectores de magnetización a lo largo del proceso. Modificado de [17]. Puede observarse que el gradiente permite recuperar la señal de eco a partir de pulsos de gradiente opuestos luego de un tiempo de eco. En el sector superior de la figura se muestra el diagrama de la disposición de pulsos, mientras que en el sector medio se muestra el proceso de desfase y resincronización de los espines. Finalmente, en el sector inferior se muestra la señal de FID generada por la disposición de pulsos, en la cual debe notarse que se recupera una señal que responde al tiempo $T2^*$.

1.6.2. Secuencias Spin Echo

Esta es también una gran familia de secuencias, pero que se caracteriza principalmente por el pulso de re-enfoque a la mitad de la secuencia, mediante el cual es posible sincronizar las fases, recuperando la señal que está relacionada con $T2$. A esta señal que se recupera al poner en fase todos los núcleos se le llama señal de eco y a partir de ella puede estimarse la curva del decaimiento de $T2$, como puede observarse en la Figura 1-7.

Comparadas con las secuencias GRE que están pesadas por $T2^*$, las SE están pesadas por el tiempo $T2$, lo cual les da una muy buena relación señal ruido y hace que no sean tan propensas a artefactos generados por inhomogeneidades de campo como las que generan los metales ferromagnéticos o las grandes cavidades de aire como las senos paranasales.

1.7. Imágenes ponderadas

A partir de lo expuesto hasta el momento surge una pregunta natural... ¿Cómo es posible producir secuencias que ponderen uno u otro de los tiempos de relajación? Para poder explicarlo, es nece-

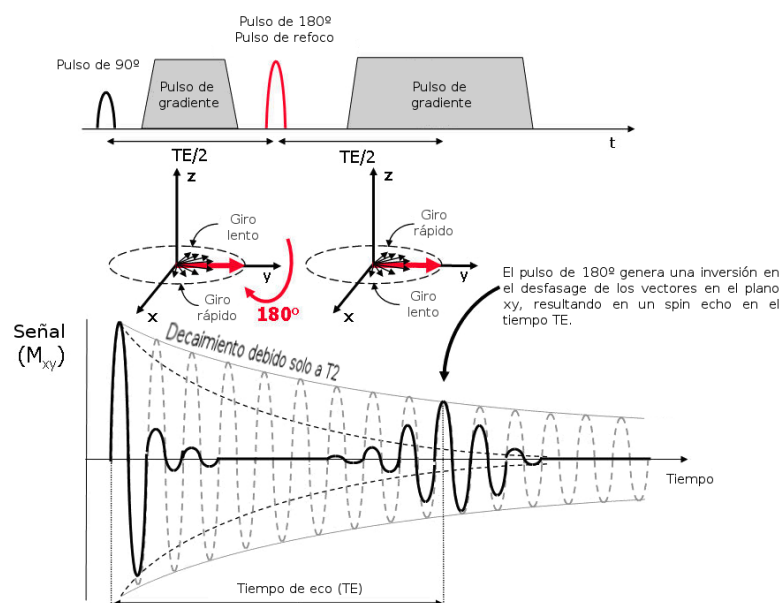


Figura 1-7: Secuencia Spin Echo y la disposición de los vectores de magnetización a lo largo del proceso. Modificado de [17]. En la parte superior se muestra el diagrama de pulsos magnéticos que componen una secuencia Spin Echo, donde el componente característico es el pulso de refoco de 180° (marcado en rojo). En el sector medio se muestra el efecto del pulso de refoco a nivel de los espines, razón por la cual se produce la resincronización. Finalmente, en el sector inferior se muestra la señal de FID obtenida, en la misma se muestra que la magnitud del eco responde al decaimiento con un tiempo T2 en un tiempo de eco (TE).

sario introducir el concepto de Tiempo de Repetición (TR). Las MRI no se producen a partir de una única secuencia de pulsos, sino que a partir de una serie de los mismos, es decir se repite una misma “estimulación” electromagnética una y otra vez, excitando periódicamente a los protones del área escaneada. El periodo al cual se repite esta secuencia de pulsos es el TR y como se verá es determinante para el contraste de las imágenes generadas.

1.7.1. Imágenes ponderadas en T1

Ya sea en una secuencia GRE o SE, cuanto mayor es el TR, más cerca estarán los protones de volver a su posición original entre estimulación y estimulación, es decir, de recuperar la magnetización longitudinal. Por lo tanto, a mayor TR, menor impacto de T1, debido a que todos los tejidos volverán al estado basal. A medida que se reduce el TR, los tejidos con mayor T1, ya no volverán a su magnetización basal, por lo que la imagen comenzará a ponderarse o a generar contraste de acuerdo a las diferencias de T1 entre los tejidos. Es por ello que como regla general, cuanto mayor sea el TR, menor ponderación de T1 tendrán las imágenes generadas y viceversa.

1.7.2. Imágenes ponderadas en T2

Las imágenes ponderadas en T2 pertenecen a la familia de las SE y dado que no se desea que tengan ponderación T1, tienen TR elevados. El parámetro fundamental de este tipo de imágenes es el TE y a medida que se aumenta, el punto de trabajo se corre hacia la derecha en las curvas T2 de la Figura

1-3. Por lo tanto, dependerá de qué tejidos quieren estudiarse, el TE que se seleccione. Como puede verse en la Tabla 1-3, los T2 de la sustancia blanca y la sustancia gris se encuentran muy próximos entre si, por lo tanto estas imágenes tienden a tener poco contraste entre estos tejidos. En cambio, el líquido cefalorraquídeo (LCR) posee un valor de T2 muy superior y por lo tanto es una secuencia útil para detectar edema.

1.7.3. Imágenes ponderadas en T2*

Las imágenes ponderadas por T2* tienen la característica de tener una muy baja relación señal ruido (en general), por lo tanto su utilidad esta relacionada con la capacidad de detectar cambios relacionados con la inhomogeneidad del campo producidos por el hierro (en el caso de las hemorragias) o, como se verá posteriormente, los cambios en la permeabilidad magnética de la hemoglobina en su estado oxigenado o desoxigenado. El principio de ponderación de estas imágenes es el mismo que para las T2, con la única diferencia que las secuencias utilizadas pertenecen a la familia de las GRE.

1.8. Codificación espacial y recuperación de la imagen

Codificación en el eje principal Hasta aquí se ha explicado la forma en la cual se generan los contrastes en las MRI, finalmente se presentará sintéticamente de qué manera se codifica el espacio para poder obtener la información de cada voxel. De acuerdo a la ecuación (1-1), se puede deducir que si junto al campo permanente B_0 se superpone un segundo campo con un gradiente espacial, es decir, que varíe su intensidad a lo largo del eje z, entonces los protones de cada sección o *slice* en el eje z, tendrán frecuencias de Larmor ligeramente distintas. En la Figura 1-8 se muestra esquemáticamente este principio, donde en el panel rojo se puede ver que sin un gradiente todos los protones emiten señales FID a la misma frecuencia, mientras que cuando se superpone un campo de gradiente en el eje z, es posible separar las muestras (panel naranja) y así recuperar las cantidades de cada muestra, así como su ubicación en el espacio (panel verde).

Codificación en el plano transversal La codificación en el plano xy o transversal (de forma más generalizada), se realiza con una estrategia combinada de codificación en frecuencia y en fase. En la Figura 1-9 se muestra la estrategia usualmente usada; al igual que en la selección del *slice* pero con un rango menor, se codifica en uno de los ejes de acuerdo a la frecuencia de Larmor usando un gradiente. Con respecto a la otra dimensión, se usa un desfasaje selectivo, usando pulso de sincronización con diferentes *delays*. De esta forma cada voxel genera una FID específica y es posible reconstruir así la intensidad de la señal con un origen espacial específico.

Técnicas de optimización de secuencias En primer lugar es importante aclarar que las estrategias mostradas para la codificación del voxel son a modo ilustrativo, ya que actualmente cada secuencia ha sido optimizada de acuerdo a su finalidad. Por ejemplo, las secuencias 3D (donde se adquieren volúmenes enteros, en vez de un *slice* a la vez) codifican los *slices* en la fase y además se usan métodos

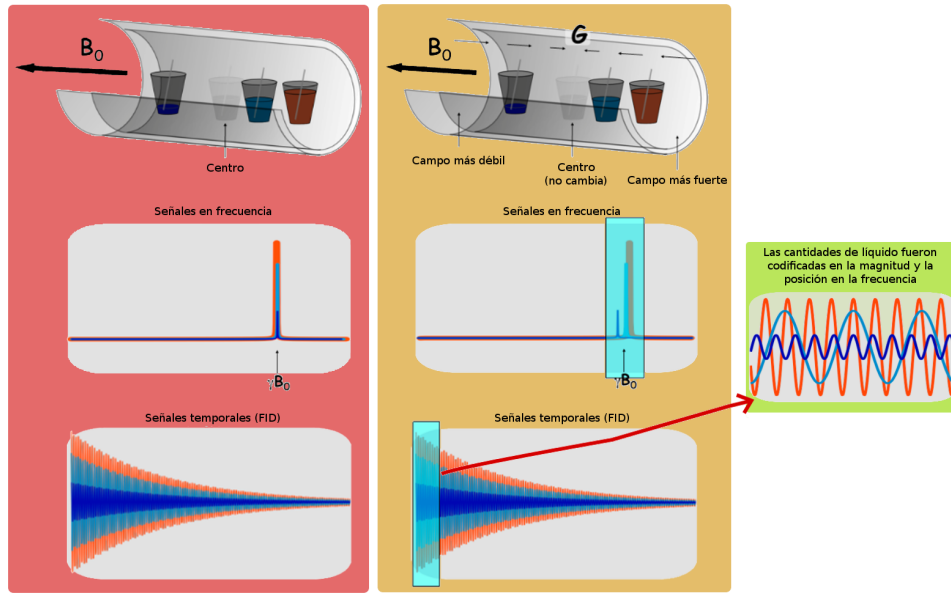


Figura 1-8: Proceso de codificación en frecuencia usando un gradiente en el eje z. Basado en [18]. En la figura de la izquierda se puede observar que con la única presencia de un campo permanente B_0 no es posible recuperar la ubicación ni el contenido de cada vaso. En el centro se muestra que cuando se agrega un gradiente en el eje del B_0 se hace posible separar los vasos en el espacio debido a diferencias en las frecuencias de precesión de los protones de cada vaso. Adicionalmente, a la derecha se muestra que la codificación en frecuencia permite estimar las cantidades de líquido en cada vaso ya que la magnitud de cada señal responde a la cantidad de protones presentes.

de localización espacial que se basan en medir la diferencia de amplitud entre las señales recibidas por cada antena, las antenas que están más cerca de la fuente recibirán señales con mayor amplitud que las más alejadas. De esta forma la localización se puede obtener de forma más precisa [19]. Una técnica de optimización utilizada en las imágenes 2D se basa en la multiplexación de los ecos, en el tiempo de repetición (ya que en un TR entran muchos TE) y de esta forma se aceleran las secuencias, ya que es posible adquirir varios *slíces* a la vez [19].

Reconstrucción de la imagen Para reconstruir la imagen (para el caso de las imágenes 2D) se utiliza una Transformada de Fourier 2D, de la siguiente manera. Las antenas reciben señales FID a diferentes frecuencias (codificación del eje x en la Figura 1-9), sin embargo la pregunta es cómo se recupera la información de la fase. Para resolver este problema se puede plantear un ejemplo simplificado, en el que el gradiente que codifica las fases (gradiente y en la Figura 1-9) es lineal. Entonces, el gradiente puede ser expresado como $G(x) = G \cdot x$ y por lo tanto la frecuencia en cada punto será:

$$f(x) = \gamma \cdot B(x) = \gamma \cdot B_0 + \gamma \cdot G(x) = f_0 + \gamma \cdot G \cdot x, \quad (1-19)$$

donde f_0 es la frecuencia de precesión de los protones cuando son expuestos únicamente al campo permanente B_0 . Entonces, se puede observar que mientras se mantiene el gradiente, el desfase entre los protones a lo largo del eje x irá aumentando de acuerdo a la ecuación:

$$\phi(x, t) = (\gamma \cdot G(x)) \cdot t = (\gamma \cdot G \cdot x) \cdot t = (\gamma \cdot G \cdot t) \cdot x = k_x(t) \cdot x, \quad (1-20)$$

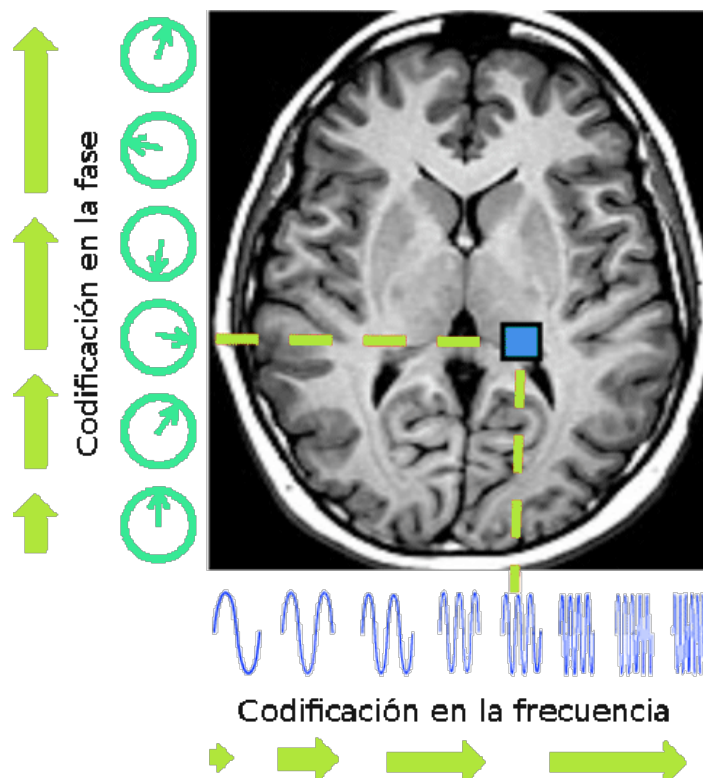


Figura 1-9: Proceso de codificación en el plano usando codificación en frecuencia y fase. Basado en [19]. En la figura se muestra el proceso de codificación en el plano. En el eje x se muestra una codificación en frecuencia, mientras que en el eje y se representa el proceso de codificación en la fase. Estas dos coordenadas (frecuencia, fase) permiten reconstruir el nivel de gris de cada voxel.

donde k_x es la cantidad de veces que entra el momento giromagnético γ bajo la curva de G en el tiempo t , que justamente es la función del espacio de la transformada de Fourier. En la Figura 1-10 se muestra este principio en dos momentos de la adquisición. En un $T_{temprano}$ el desfase entre los espines es pequeño, por lo que la alta sincronización produce señales de alta amplitud, que representan los cambios espaciales de menor frecuencia. A medida que pasa el tiempo del gradiente, el desfase entre los espines a lo largo del eje x aumenta y esto produce una menor sincronización de fase y, por lo tanto, es posible obtener los cambios espaciales relativos a altas frecuencias espaciales. Este proceso repetido para cada campo gradiente permite llenar el k -space para reconstruir la imagen en el espacio anatómico.

En la Figura 1-11 se muestra como con el principio utilizado en la Figura 1-10 es posible llenar el espacio complejo o k -space. Es de esta manera que solo haciendo la transformada inversa de Fourier del k -space es posible recuperar la imagen original en su distribución espacial original.

Hay muchos aspectos relativos a la reconstrucción, el llenado del k -space y a la optimización de la adquisición que escapan al alcance de esta tesis, puede verse una explicación detallada en [9, 19].

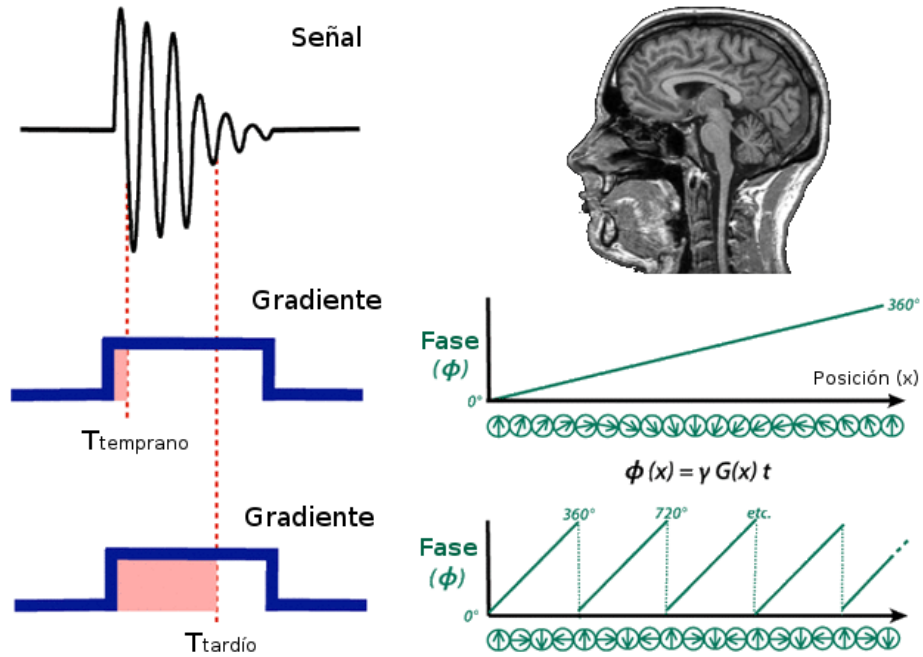


Figura 1-10: Obtención de la señal en el k -space a partir de un pulso de gradiente. Basado en [19]. En un $T_{temprano}$ el desfase entre los espines es pequeño, por lo que la alta sincronización produce señales de alta amplitud, los cuales representan cambios espaciales de menor frecuencia. A medida que pasa el tiempo, el desfase entre espines aumenta, produciéndose una menor sincronización y, por lo tanto, representando los cambios espaciales en altas frecuencias espaciales. Este proceso es repetido para cada campo gradiente, llenándose así el k -space.

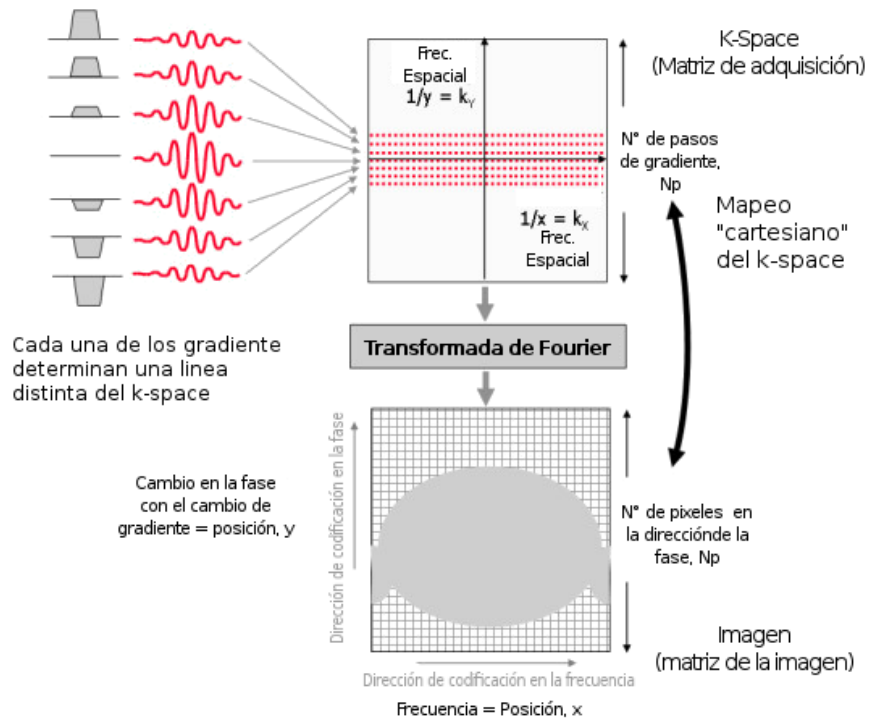


Figura 1-11: Reconstrucción de la MRI a partir del barrido en el k -space. Basado en [17]. En la figura se muestra en primer lugar el proceso de llenado del k -space (arriba), con el que luego se utiliza la transformada inversa de Fourier para reconstruir la imagen en el espacio anatómico (abajo).

Capítulo 2

El estudio del cerebro mediante imágenes por resonancia magnética

El progreso en el estudio del cerebro que se ha logrado en los últimos 30 años, ha sido impulsado en gran medida por el desarrollo intenso en diversas tecnologías [20]. Dentro de estas, las MRI son las que permiten unificar el estudio de un amplio espectro de propiedades del cerebro, específicamente permiten unificar una gran resolución espacial y de contrastes de tejidos, junto a indicadores de integridad física e inclusive contar con imágenes que reflejan el estado bioquímico del tejido.

En esta tesis se realizó un desarrollo para el análisis combinado de toda la información contenida en las MRI en diversas modalidades. Es por eso que para poder explicar los alcances, primero es necesario hacer un breve repaso de cuales son las modalidades que se integraron en este trabajo y que información es posible extraer de cada una de ellas.

2.1. Neuroanatomía normal y patológica con MRI

La primera pregunta que surge cuando se aborda tal título es: *¿Qué es normal?* Hasta que punto es posible asegurar que algo es normal o patológico y de acuerdo a qué criterios. A lo largo de los años el cerebro va cambiando en su forma, en los volúmenes y espesores de las estructuras constitutivas y es por ello que se vuelve difícil poder definir qué es normal y qué es patológico. En la Figura 2-1 se muestran cerebros de pacientes sanos de diferentes edades, en la que puede verse como a medida que pasan los años el tejido (tanto sustancia blanca como gris) reduce su volumen y en consecuencia, las cavidades con LCR se agrandan. Estos cambios han sido estudiados desde diversos focos y la evidencia actual muestra que no están relacionados a una atrofia, sino que a cambios a nivel del tejido de soporte del tejido nervioso [21, 22, 23].

Entonces, para poder estudiar la neuroanatomía se necesita en primer lugar una secuencia que permita distinguir las marcas anatómicas, es decir, tejidos constituyentes, surcos, cavidades, tejido circundante al cerebro. Estas son las secuencias ponderadas en T1, en las que los tejidos se pueden observar con un contraste similar al que puede encontrarse en un preparado histológico: la sustancia blanca se ve hiperintensa, la sustancia gris menos intensa y el LCR y el hueso se ven oscuros. En la Figura 2-2

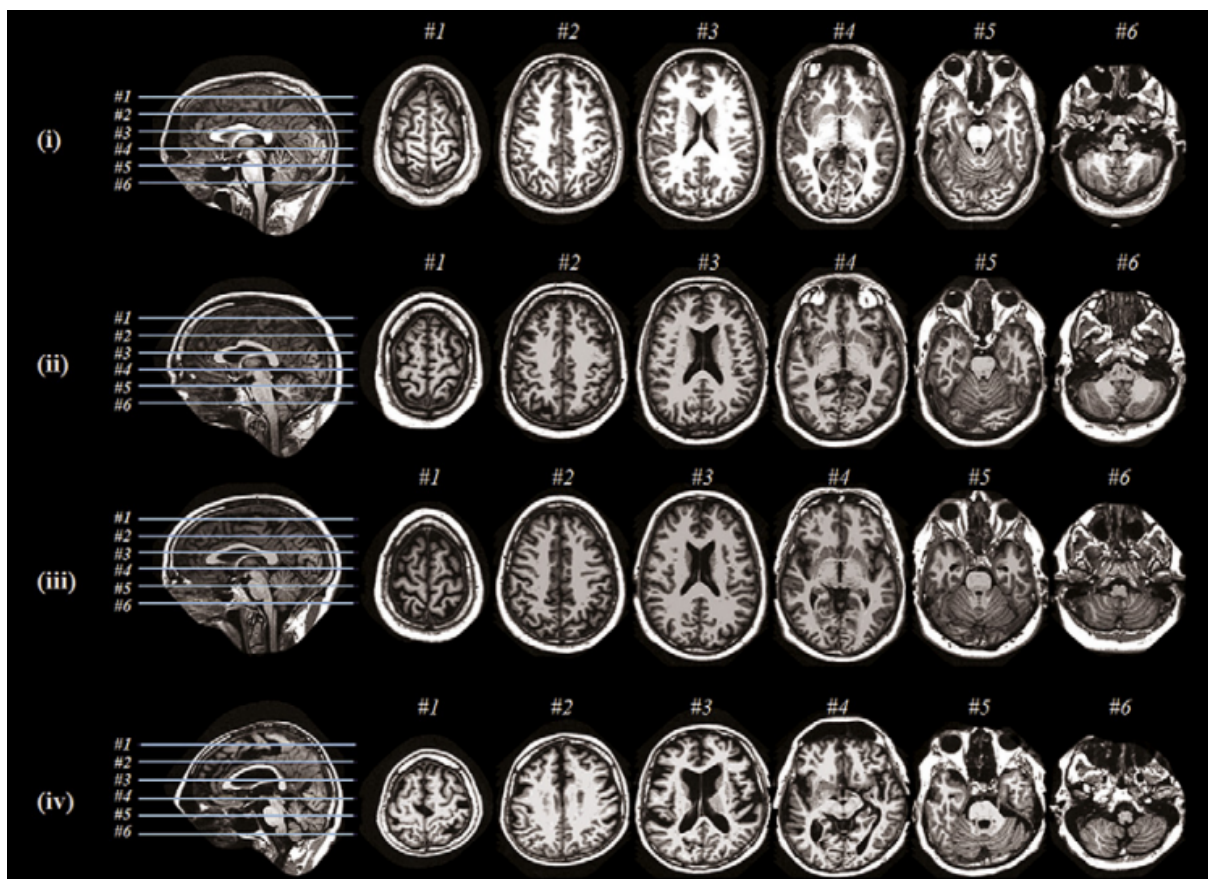


Figura 2-1: Cerebro de sujetos sanos de diferentes edades (i) 24 años, (ii) 46 años, (iii) 64 años y (iv) 86 años. Extraído de [24]. En la figura se muestran para cortes correspondientes el efecto del envejecimiento a nivel estructural. Puede observarse el agrandamiento de los volúmenes que contienen líquido cefalorraquídeo (ventrículos y espacios entre corteza y cráneo) y consecuentemente un achicamiento de los volúmenes de sustancia gris y blanca.

se muestra un ejemplo de estas secuencias en los tres cortes estándar en los que se analizan las neuroimágenes (sagital, coronal y axial) y también se incluyen referencias espaciales con terminología imagenológica.

Además de las secuencias ponderadas en T1, en el ámbito clínico se utilizan otras para resaltar procesos patológicos desde el punto de vista anatómico e histológico, algunas de ellas se listan a continuación [9, 19]:

- **T1 con contraste (Gadolinio):** Este tipo de estudio se utiliza para resaltar los vasos sanguíneos (que de otra forma son hipointensos) y para detectar la rotura de la barrera hematoencefálica. Es muy utilizada en el diagnóstico de tumores. El Gadolinio es también utilizado en una secuencia especial (angioresonancia) para estudiar los vasos sanguíneos del cerebro y posibles malformaciones u obstrucciones.
- **T2:** Esta secuencia tiene un contraste opuesto a las imágenes T1, es decir, el LCR es hiperintenso, y los tejidos son hipointensos (la sustancia gris tiene mayor intensidad que la blanca). Este tipo de secuencia es útil para estudiar procesos que producen edema en el tejido, ya que, a mayor proporción agua/grasa, mayor intensidad. Una de las desventajas de las secuencias T2 es que las anomalías en regiones rodeadas de LCR pueden ser enmascaradas por la saturación de la

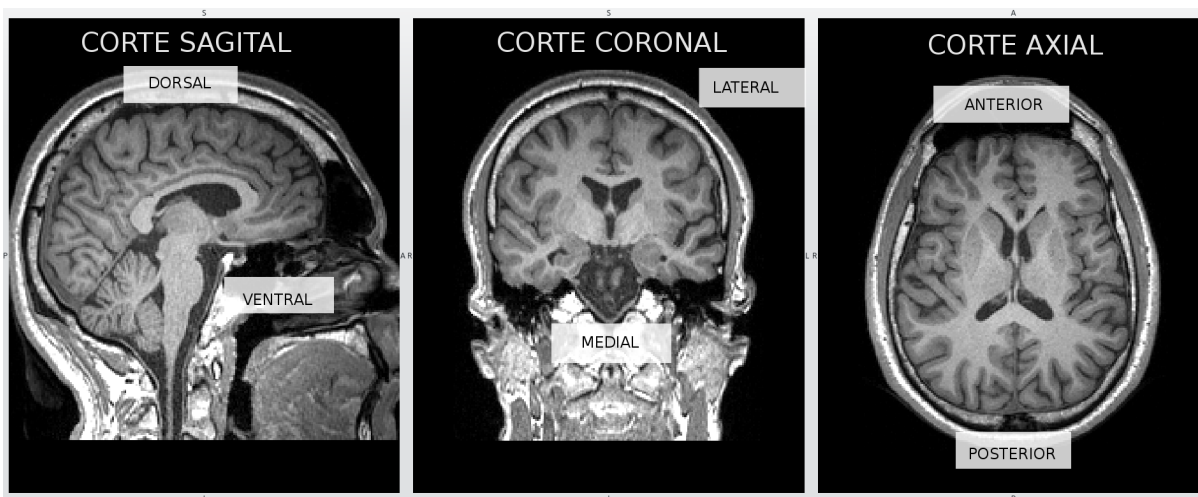


Figura 2-2: Secuencia ponderada en T1 junto con referencias de planos y posiciones espaciales anatómicas.

señal que produce el líquido.

- **T2 FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery):** Es una secuencia ponderada por T2, en donde se agrega un pulso de inversión para producir una pérdida de señal en el LCR y por lo tanto se logra corregir la debilidad descrita en las imágenes T2, es decir, el líquido se ve hipointenso. En esta secuencia las lesiones intra-tejido se ven hiperintensas, lo que la hace sumamente útil en la práctica clínica.
- **STIR (Short TI Inversion Recovery):** Es una secuencia que permite combinar contrastes de las T1 y las T2, en donde gracias a un tiempo corto de inversión se logra atenuar la señal de la grasa. Tiene utilidad para estudiar los nervios ópticos en enfermedades como la esclerosis múltiple.
- **GRE de alta resolución):** este tipo de secuencias son ponderadas por T2*, que como se explicó en el Capítulo 1 hace sensibles a las imágenes a agentes que puedan provocar inhomogeneidades de campo. La acumulación de metales en el tejido genera este tipo de inhomogeneidades, es por eso que estas imágenes tienen gran utilidad en hemorragias, calcificaciones y en acumulación de otro tipo de metales, como por ejemplo el cobre en la Enfermedad de Wilson o acumulación de hierro en patologías hepáticas [25].
- **Secuencia BOLD (Blood-oxygen-level dependent):** esta secuencia produce otro tipo de imágenes ponderadas por T2*, pero a diferencia de las anteriores son extremadamente rápidas (un volumen entero puede ser adquirido entre 1 a 2 segundos) y poseen una resolución espacial baja. Se utiliza para estimar la actividad cerebral en el tiempo y es la base de la resonancia magnética funcional, por lo que será desarrollada en el Capítulo 4 en profundidad.
- **Secuencia DWI:** Es una secuencia que se caracteriza por ser sensible al movimiento del agua en el tejido, por lo que es posible estimar diferentes propiedades referentes a la microestructura del tejido. A partir de esta secuencia es posible estimar la disposición de las fibras nerviosas dentro del cerebro, es decir, la forma en la cual se conecta estructuralmente el cerebro [26, 27, 28].

En la Figura 2-3 se muestran algunas de las secuencias descritas anteriormente para un caso clíni-

co estudiado durante la realización de esta tesis para mostrar las diferencias de contraste. El paciente presenta un tumor en el lóbulo temporal izquierdo (en la convención radiológica el hemisferio izquierdo se ve a la derecha y viceversa), que está produciendo un edema. Esto puede verse dado que en la secuencia T1 se observa una hipointensidad (aumento de la proporción de agua en el tejido), que puede confirmarse por la hiperintensidad en la secuencia T2. Las áreas tumorales específicas (donde la barrera hematoencefálica está dañada) puede verse en las imágenes con contraste, como hiperintensidades. Nótese que los vasos sanguíneos también se tornan hiperintensos en la misma secuencia, por efecto del contraste con Gadolinio. Finalmente en la imágenes T2 FLAIR es posible ver que el tumor se ve hiperintenso y también es interesante observar la baja resolución de los cortes sagitales y coronales, lo que se debe a que la secuencia no es 3D, sino que solamente es un conjunto de cortes axiales (a eso se debe la alta resolución axial).

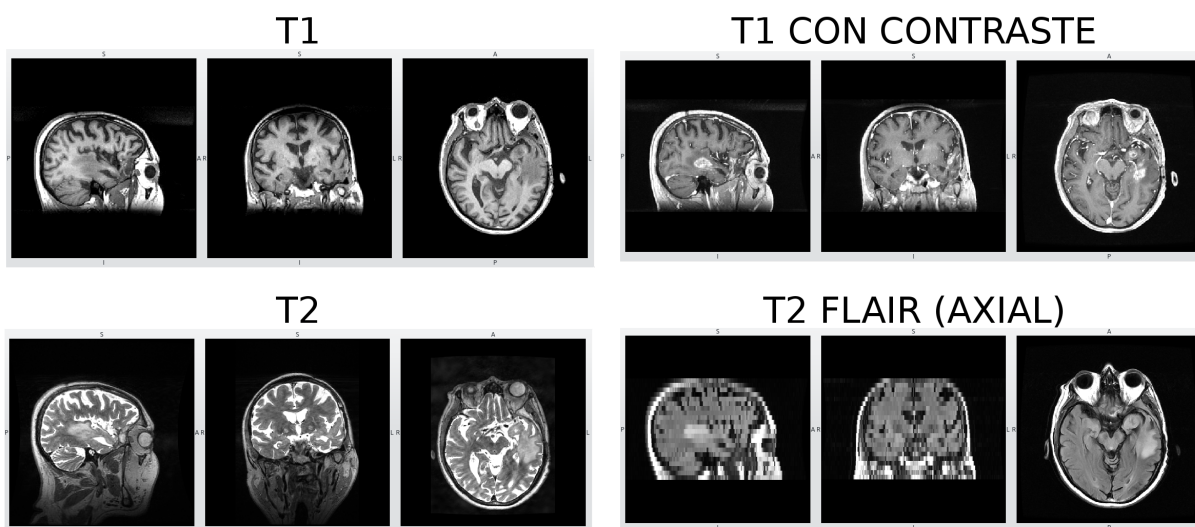


Figura 2-3: Secuencias T1, T1 con contraste, T2 y T2 FLAIR para un caso con un tumor en el lóbulo temporal izquierdo, se pueden observar los efectos producidos por el proceso patológico en cada una de ellas. En la figura puede observarse el proceso patológico en cada secuencia. En la secuencia T1 puede observarse como una hipointensidad con respecto a la misma región en el hemisferio derecho. Con la introducción de contraste se puede ver que la lesión se vuelve hiperintensa, indicando una rotura de la barrera hematoencefálica. En la secuencia T2 se observa la región hiperintensa, que indice un edema y un mayor contenido de agua en el tejido. Finalmente en la secuencia T2 FLAIR se puede observar una hiperintensidad en la lesión.

2.2. Las MRI en el diagnóstico diferencial de neuropatologías

En la actualidad las MRI tienen un rol crucial en el diagnóstico de neuropatologías, así como en las decisiones terapéuticas de variadas enfermedades. A continuación se expone un breve resumen de algunas de las patologías más usuales:

- **Enfermedades neurodegenerativas:** las patologías como la Enfermedad de Alzheimer, Demencia Fronto-Temporal, Enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica son diagnosticadas de acuerdo al grado de atrofia con respecto al modelo mental de cerebro que tienen los médicos especialistas en imágenes y los médicos tratantes con respecto a la edad. Claro que las MRI no dejan de ser un estudio complementario y gran parte del diagnóstico tiene que ver con los sig-

nos y síntomas clínicos que observa el neurólogo a partir de diversos estudios y/o instrumentos de análisis. A pesar de ello, las MRI tienen un rol fundamental en este proceso [29, 30, 31, 32].

A pesar de que en la clínica solo se utiliza la información estructural y por lo general de forma cualitativa, hay indicios de que en los próximos años se impondrá el uso de medidas cuantitativas, con el uso de herramientas derivadas de la minería de datos y el machine learning, usando no sólo información estructural, sino también funcional [33, 34, 35].

- **Epilepsia:** el uso de neuroimágenes en el estudio de la epilepsia en sus diversos tipos está siendo desarrollado. Desde el punto de vista clínico es muy común que las neuroimágenes solo sean usadas para buscar anomalías estructurales que pudiesen estar relacionadas con el foco epileptogénico [36] como las displasias corticales [37] o los tumores cerebrales [38].

Entre los desarrollos que se están realizando en la actualidad se pueden destacar la optimización en el uso de la información estructural, como por ejemplo el espesor de corteza y el contraste intensidad de sustancia gris/intensidad de sustancia blanca para encontrar displasias de forma automatizada o semi-automatizada. También se está desarrollando el uso de la información multimodal (T1+T2 FLAIR) para encontrar lesiones o displasias corticales [39]. El uso de la conectividad funcional (que se explicará en el Capítulo 4) y estructural (que se explicará en el Capítulo 3) también se está explorando para poder encontrar focos epilépticos o posibles terapias no ablativas [40].

- **Tumores y malformaciones arterio-venosas (MAVs):** Este tipo de patologías requiere un análisis de cuáles son las estructuras comprometidas por el proceso patológico y las MRI generalmente se utilizan para su seguimiento y para la planificación prequirúrgica. En este análisis prequirúrgico se estudia cuáles son las alternativas para realizar la cirugía y se tienen en cuenta las imágenes estructurales (las cuales sirven para estudiar la extensión del proceso), así como la conectividad estructural (cómo los paquetes de fibras conectan grupos corticales y subcorticales de cuerpos neuronales) y también la conectividad funcional (cuáles son los grupos neuronales implicados en una o varias tareas). De este modo es posible estimar cuáles son las consecuencias funcionales de cada alternativa prequirúrgica. Esta aplicación será presentada con ejemplos en el Capítulo 6.
- **Esclerosis múltiple:** esta es la patología en donde se puede tener una magnitud de la real utilidad de las MRI en las neurociencias clínicas. Los criterios de diagnóstico y seguimiento de la esclerosis múltiple están definidos de acuerdo a los resultados de las MRI [41] y los pacientes deben seguir un régimen de seguimiento muy estricto, en donde deben hacerse MRI cada 6 meses para estudiar su evolución.

Debido a esto, existen diversos desarrollos tecnológicos de MRI para cuantificar la evolución de la materia gris y más especialmente la materia blanca [42, 43, 44]. Debido a la gran cantidad de estudios y a su frecuencia, esta es una de las patologías donde existe mayor interés en tener herramientas robustas de cuantificación estructural y funcional [45, 46, 47].

2.3. Neuromorfometría con MRI

La neuromorfometría es un área que conjuga la neurología, la neurorradiología y la bioingeniería, cuyo objetivo es la descripción cuantitativa de diferentes características del encéfalo (volúmenes, superficies, espesores, núcleos, parcelas corticales, formas y otras) a partir de las imágenes (principalmente MRI). Este conjunto de técnicas surge como una alternativa al análisis visual de las imágenes y permite realizar estudios cuantificados de la estructura cerebral, que no dependan del observador.

El proceso de segmentación de estructuras está dividido en diversos pasos y de acuerdo a las características del cerebro que se quieran estudiar, se utilizan diferentes abordajes. A partir de ello han surgido subdivisiones de la neuromorfometría, las más importantes son:

- Morfometría basadas en voxel (*Voxel-based morphometry* (VBM)) [48]: fue la primera técnica desarrollada para realizar morfometría. Generalmente se utiliza un atlas (un cerebro promedio) para detectar diferentes zonas de interés y a partir de ello se comparan niveles de grises y características a nivel de voxel entre sujetos o entre grupos de sujetos. La mayor debilidad de esta técnica es que todos los cerebros deben registrarse¹ al cerebro estándar y ello provoca que los cerebros con malformaciones y/o atrofias significativas produzcan resultados con artefactos. A pesar de ello, esta técnica es utilizada y está implementada en paquetes de software (como SPM (*Statistical Parametric Mapping* [49])). Un ejemplo del resultado de una segmentación VBM se muestra en la Figura 2-4, en donde se indican algunas de las regiones segmentadas.
- Morfometría basada en superficies (*Surface-based morphometry* (SBM)) [50]: Fue una técnica posterior, que mejora las deficiencias de la VBM, ya que genera superficies (utilizando mallas) corticales y subcorticales y a partir de allí utiliza los surcos y saliencias (circunvoluciones) del cerebro para registrar el cerebro a un atlas y así determinar las diferentes regiones. Uno de los procesos que se puede realizar con este abordaje es estirar la corteza, como si se pudiese "inflar" el cerebro (como se verá en el Capítulo 5), pudiéndose observar áreas corticales que de otra forma quedan ocultas por los pliegues. En la Figura 2-5 se muestra el resultado final de un procesamiento utilizando SBM, donde es posible obtener todo tipo de métricas respecto al espesor, volumen, área, curvatura, desvío estándar del espesor y otras métricas de cada región marcada.
- Morfometría basada en deformación (*Deformation-based morphometry* (DBM)) [51, 52]: este tipo de morfometría permite valorar la forma de las diversas estructuras y realizar un seguimiento de cómo cambian con el tiempo. Existen investigaciones que demuestran que estructuras corticales se deforman selectivamente de acuerdo a una enfermedad, y que posiblemente estas deformaciones tienen un significado patológico particular. Múltiples ejemplos de ello se muestran en la Figura 2-6. En esta tesis no se abordará este tipo de morfometría, pero para más información consultar².
- Morfometría basada en regiones o parcelas (*Region- or label-based morphometry* (RBM)): este

¹Término que proviene del término *Image Registration* en inglés y se refiere al proceso de encontrar la función que relacione ambos espacios, pudiéndolos llevar a un mismo espacio de coordenadas y así encontrar regiones ya etiquetadas en el atlas, en la imagen nueva.

²<http://gsl.lab.asu.edu/>

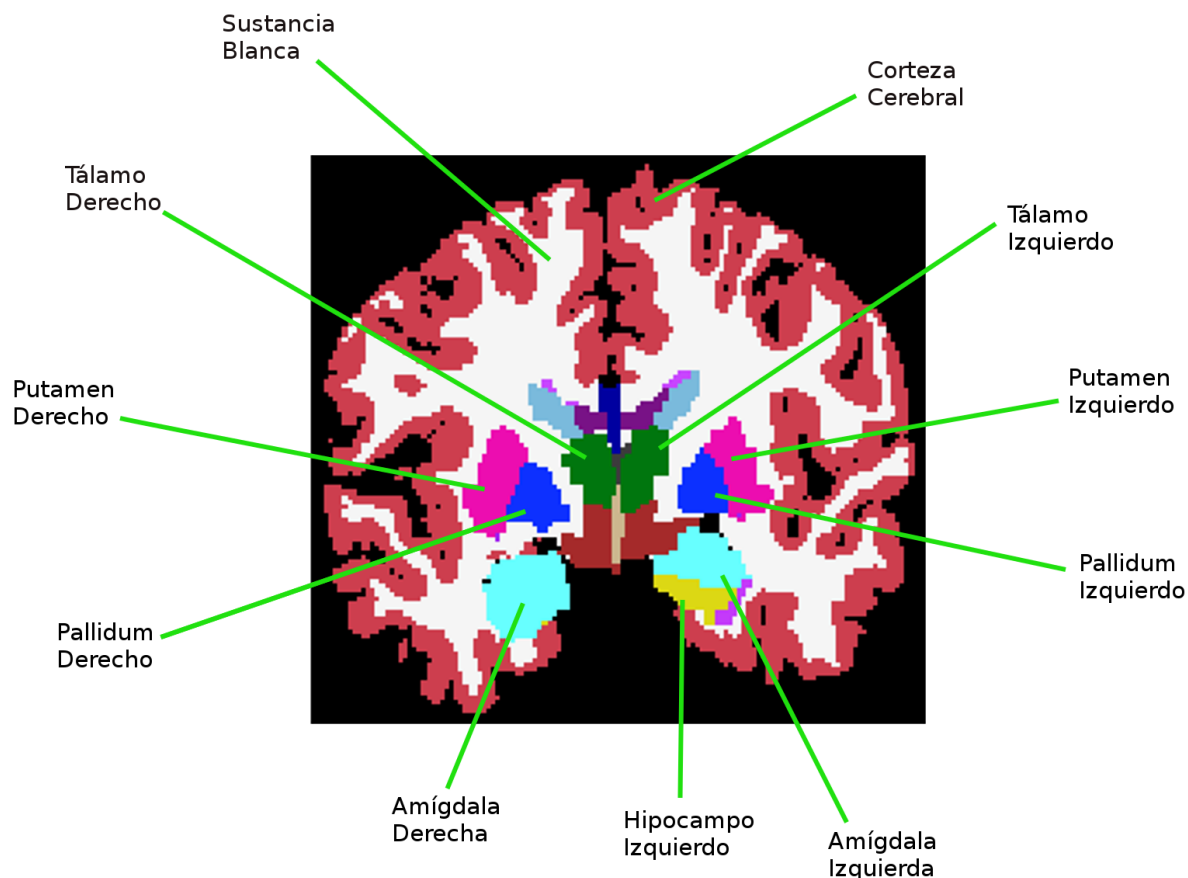


Figura 2-4: Regiones subcorticales segmentadas por VBM usando FreeSurfer.

abordaje intenta responder a la pregunta sobre cómo es más apropiado dividir al cerebro en diferentes regiones y sub-regiones. Se halla sumamente relacionado con la VBM y con la SBM, ya que dependiendo del abordaje de registración y modelado tridimensional del cerebro, la delimitación de regiones será planteada de una manera diferente [55]. Adicionalmente, diversos estudios plantean la necesidad de parcelar al cerebro de forma individualizada, ya no de acuerdo a marcas neuroanatómicas, sino que a los perfiles de conectividad estructural [56] y/o funcional [57, 58].

- Otros (Detección y cuantificación de lesiones, *source-based morphometry*, etc) [59, 60]

Es razonable esperar que la neuromorfometría tenga un uso extensivo, con un gran impacto en la práctica médica, ya que una de las principales limitaciones en la inspección visual del cerebro es la dificultad para analizar una estructura irregular tridimensional a partir de observar diferentes planos. Esta particularidad del cerebro limita la capacidad de un profesional a detectar (y cuantificar) procesos que se extienden en el espacio de forma tridimensional. Es por ello que la morfometría pueden ser aplicada en las siguiente áreas:

- Seguimiento de procesos fisiológicos (crecimiento, desarrollo, envejecimiento) [61, 62, 63].
- Asistencia en la detección de patologías [64, 65, 66, 67].
- Asistencia en el seguimiento de patologías progresivas o de procesos patológicos [68, 69].

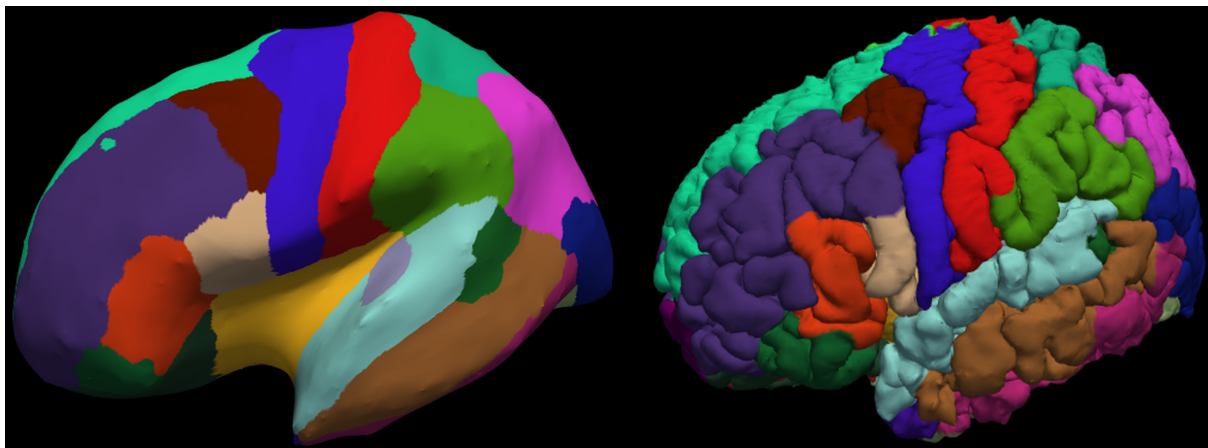


Figura 2-5: Resultados de una segmentación cortical usando FreeSurfer. A la izquierda se muestra la corteza "inflada" y a la derecha la corteza dividida en regiones, de acuerdo a la distribución anatómica original. Nótese que en la corteza "inflada" se puede ver un gran área amarilla (la ínsula), que en la superficie anatómica (superficie pial) se oculta dentro de la Cisura de Silvio.

- Asistencia en el diagnóstico diferencial [70, 71].
- Uso de herramientas de clasificación estadística en la detección de patrones patológicos en neuroimágenes [34, 60, 72].
- Uso de la segmentación obtenida como base anatómica para un posterior análisis multimodal [56, 56, 57, 58].

A lo largo de este trabajo se abordarán varios de los aspectos de las aplicaciones enumeradas y se mostrarán ejemplos prácticos de su desarrollo y utilización.

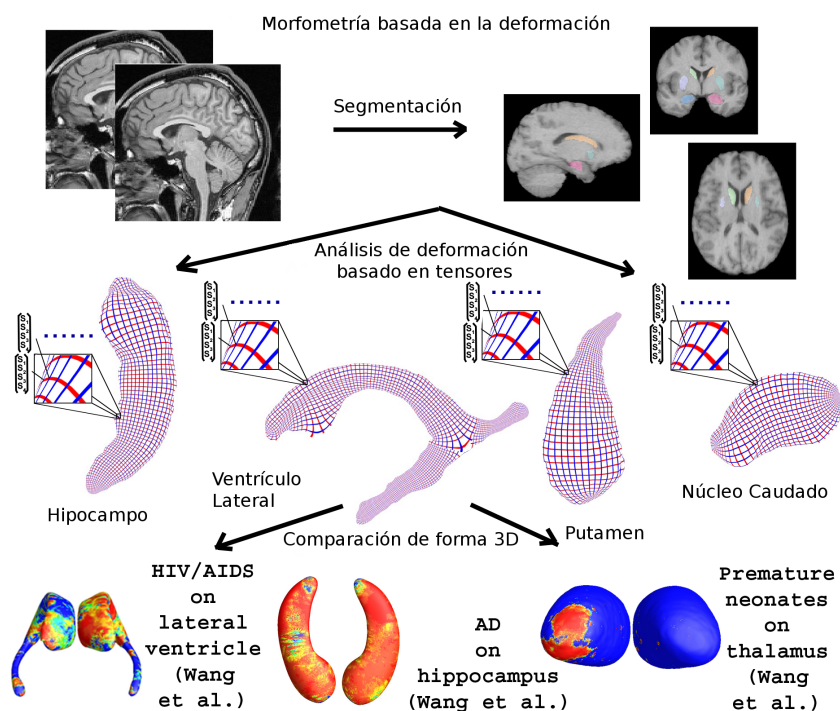


Figura 2-6: Ejemplos del proceso de análisis de deformación para estructuras subcorticales. Imagen modificada de <http://gsl.lab.asu.edu/conformal/substructure.png> (Accedido el 20/09/2017). En la figura se muestra que mediante análisis de forma se encontraron cambios específicos en los ventrículos en el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) [51], en los hipocampos en enfermedad de Alzheimer [53] y en el tálamo en niños nacidos prematuramente [54].

Capítulo 3

Resonancia magnética funcional y conectividad funcional

La fMRI es una técnica que permite estudiar al cerebro en funcionamiento. A pesar de que existen numerosas tecnologías para realizar esta tarea, las principales ventajas que tiene la fMRI son su gran rango de resolución espacial y temporal, al mismo tiempo que es completamente inocua y no invasiva [73]. Si se compara con el electroencefalograma (EEG), las fMRI tienen una mejor resolución espacial y permiten tener información de estructuras mediales y subcorticales. Por otro lado, el EEG cuenta con una excelente resolución temporal y el equipamiento necesario para su realización es sumamente accesible.

Una de las principales ventajas de la fMRI es que la información obtenida puede ser combinada con el resto de las modalidades de MRI. De esta manera, es posible caracterizar al funcionamiento del cerebro teniendo en cuenta la información estructural y de conectividad estructural. A pesar de ello, actualmente este uso es prácticamente inexistente en la clínica y escaso en el ámbito de la investigación, es por ello que esta tesis intenta avanzar en el uso sinérgico de las diferentes modalidades en MRI.

3.1. El contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD)

Como se ha explicado hasta el momento, las MRI nos permiten extraer una gran cantidad de información estructural sobre el cerebro de un determinado sujeto. Es esperable que la información estructural pueda tener un grado de correlación con ciertos aspectos funcionales. Por ejemplo, un sujeto con una demencia tipo Alzheimer generalmente presenta algún tipo de atrofia en los lóbulos temporales, en los hipocampos y regiones aledañas. Sin embargo, también es cierto que existen ciertos aspectos que pueden no tener un correlato estructural y que solo tienen una expresión funcional. Por ejemplo, muchas veces es importante conocer si frente a la extracción de un tumor en el lóbulo frontal izquierdo un paciente puede o no quedar afásico. Para poder responder este tipo de cuestiones, es necesaria una herramienta como la fMRI, la cual nos permite entender al cerebro como un fenómeno dinámico, en el cual diferentes módulos de procesamiento trabajan en conjunto, de forma organizada

y descentralizada para lograr una tarea [74].

El principio de funcionamiento de la fMRI surge en el año 1936, cuando Pauling describe el cambio de las propiedades magnéticas de la hemoglobina de acuerdo a su estado de oxigenación [75]. En el trabajo demuestra que la hemoglobina es *diamagnética* cuando está unida a moléculas de oxígeno (oxi-hemoglobina o HbO₂), es decir, es fuertemente repelida por los campos magnéticos; mientras que cuando está desoxigenada (desoxi-hemoglobina o Hb) es *paramagnética*, es decir, es débilmente atraída hacia los campos magnéticos. En 1990, Ogawa utiliza este principio físico-químico para mostrar que las secuencias pesadas por T2* (GRE) eran sensibles a este cambio en la propiedades de la hemoglobina y mostró cambios en las imágenes de la corteza de una rata frente a diferentes condiciones de oxigenación [76]. En la Figura 3-1 se muestran los resultados obtenidos por Ogawa [76], en donde puede observarse la diferencia en contraste que produce la sangre cuando esta oxigenada y desoxigenada. Es por esta razón que a la señal producida por este fenómeno se la llamo señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD por *Blood-oxygen-level-dependent*).

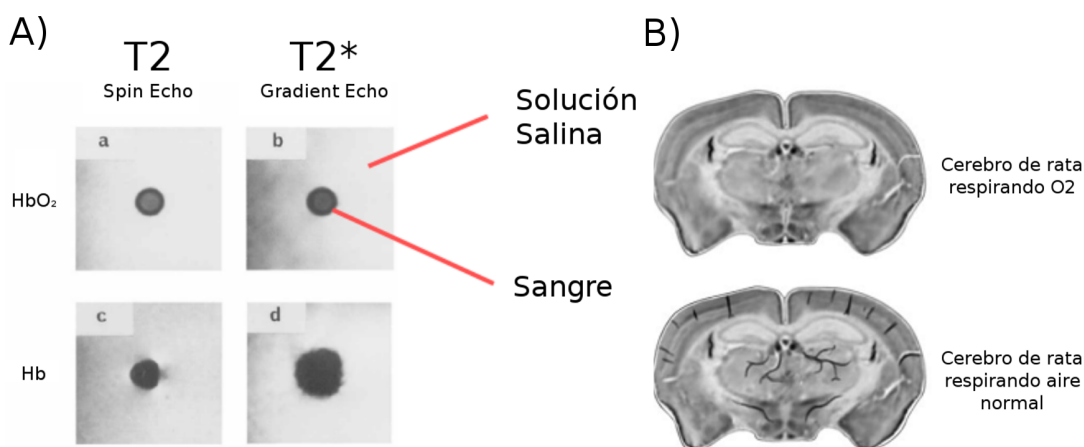


Figura 3-1: Influencia de la oxigenación de la hemoglobina en la señal T2*. En A se muestran las diferencias en contraste SE y GRE frente a sangre oxigenada y desoxigenada. En B se muestra la utilización de este mismo efecto en un tejido *in-vivo*, en este caso con el cerebro de una rata. Debe observarse que la presencia de sangre desoxigenada a nivel de los capilares produce una caída en la señal de BOLD (imagen inferior). Imagen modificada de [76].

De los experimentos de Ogawa se concluyó que la concentración de Hb reduce la señal de BOLD y por lo tanto es posible obtener una estimación de la concentración de oxígeno a nivel de los capilares a través de una MRI con una secuencia GRE.

3.2. Bases fisiológicas de la resonancia magnética funcional

Para asociar la señal de BOLD con la actividad neuronal, es necesario responder varios interrogantes: 1) ¿Cuál es el significado fisiológico de la concentración de oxígeno en los capilares cerebrales?, 2) ¿Existe alguna correlación entre el flujo cerebral y la actividad?, 3) ¿Hay alguna relación entre la actividad eléctrica neuronal y el consumo de oxígeno? y 4) ¿Qué mecanismos fisiológicos locales y globales se ponen en marcha frente a una determinada actividad?.

Estas son preguntas que tienen mucha historia dentro de la investigación neurofisiológica y que han generado mucho debate en las comunidades científicas. Para responderlas de forma ordenada, primero se debe repasar cual es la organización celular en el tejido nervioso y de qué manera se realiza el consumo metabólico en las neuronas. Contrariamente al tejido muscular, la neuronas no tienen la capacidad de realizar trabajo anaeróbico durante tiempo prolongado, es por ello que el consumo de oxígeno a nivel neuronal refleja de forma fiable las demandas metabólicas [8]. Sin embargo, no es seguro que las necesidades metabólicas del tejido nervioso estén altamente relacionadas con la actividad de procesamiento. Profundizando en este sentido, Attwell y Laughlin cuantificaron en roedores la cantidad de energía que es utilizada para cada función y hallaron que alrededor del 75 % es usada para actividades de procesamiento, mientras que únicamente el 25 % es para mantener la homeostasis del tejido [77, 78].

Además, diversas investigaciones han corroborado que frente a un aumento en la demanda neuronal, hay una respuesta hemodinámica en la cual el aumento de la demanda de oxígeno por parte del tejido es menor al aumento de disponibilidad que se da localmente, por lo que se dice que hay una sobrecompensación [8]. En la Figura 3-2 se muestran los cambios fisiológicos que se producen frente a un aumento de la actividad neuronal. En primer lugar se produce un aumento del consumo metabólico, que genera un estímulo al sistema vascular para que se produzca un aumento del volumen minuto que llega a la región. Este aumento genera una marcada disminución de la concentración de Hb a nivel de los capilares periféricos a la población neuronal. Como consecuencia de ello, se produce un aumento en la intensidad en las secuencias con contraste T2* [79].

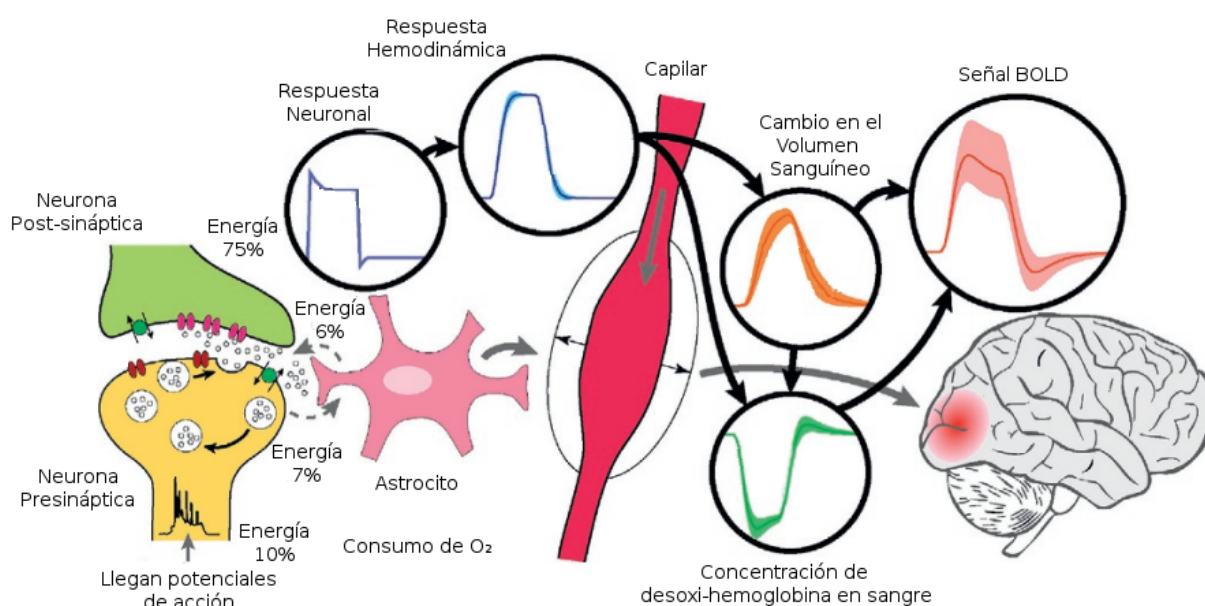


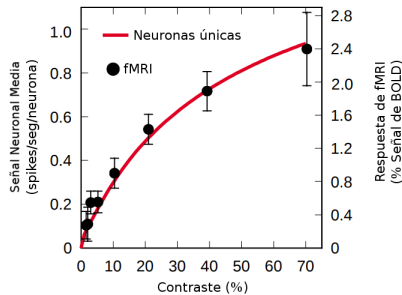
Figura 3-2: Cambios fisiológicos implicados en la señal de BOLD. Imagen modificada de [79]. En la figura se muestran todos los procesos implicados en la generación de la señal de BOLD, desde el consumo energético producido por la respuesta neuronal (75%), que luego da lugar a una respuesta hemodinámica a nivel de los capilares, lo cual da como resultado un cambio en la concentración de Hb en sangre a nivel de los capilares cerebrales y un cambio en el volumen sanguíneo, que provocan en un cambio en la señal de BOLD registrada por la secuencia ponderada por T2*.

Entonces, hasta el momento se ha explicado cuales son los procesos fisiológicos que hacen que la

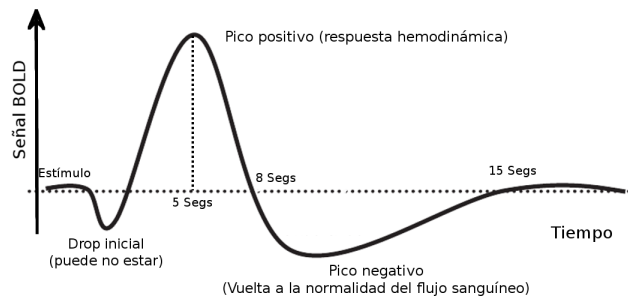
señal de BOLD y la actividad neuronal estén correlacionados entre si, pero todavía quedan dos interrogantes muy importantes: 1) *¿Qué tipo de relación vincula a la actividad neuronal y la señal de BOLD?* y 2) *¿Existe alguna respuesta estereotipada que podamos modelar y de ser así es similar entre regiones y entre sujetos?*

La primera de estas preguntas fue investigada por Heeger en animales, a través de estudios neurofisiológicos, en donde se observó que la relación entre la señal de BOLD y la actividad eléctrica neuronal. En el año 2000 Heeger y colaboradores mostraron la relación que existe entre la activación de grupos neuronales en la corteza visual V1 de los monos y la señal de BOLD, la cual se muestra en la Figura 3-3A [80]. Reforzando estos hallazgos, diversas investigaciones concluyeron que, en grupos de cuerpos neuronales, la señal de BOLD está altamente correlacionada con la actividad electro-fisiológica [80, 81]. La segunda de las preguntas también fue estudiada y encontrándose que la respuesta observada en la señal de BOLD es una respuesta estereotipada con respecto a un estímulo, es decir, fue posible hallar una función de transferencia con la cual, a partir de una entrada estímulo $x(t)$ es posible predecir la señal de salida BOLD $y(t)$ (Figura 3-3B). A esta señal se la llamó *Hemodynamic Response Function* (HRF), la cual fue estudiada en diversas zonas corticales y subcorticales frente a diferentes estímulos [82, 83]. En la Figura 3-3C y 3-3D se muestra que la HRF presenta cierta variabilidad, pero a pesar de ello conserva su forma inalterada frente a diferentes estímulos, respondiendo de manera lineal a la amplitud y duración del mismo [82, 84, 85].

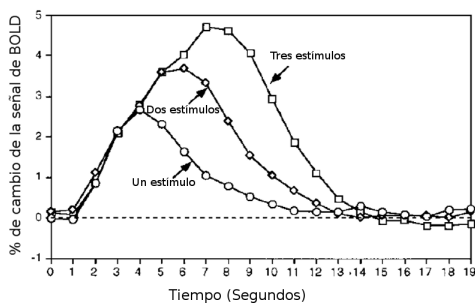
A) Relación entre la actividad eléctrica neuronal y la señal de BOLD



B) Hemodynamic Response Function



C) Linealidad de la HRF



D) Variabilidad de la HRF

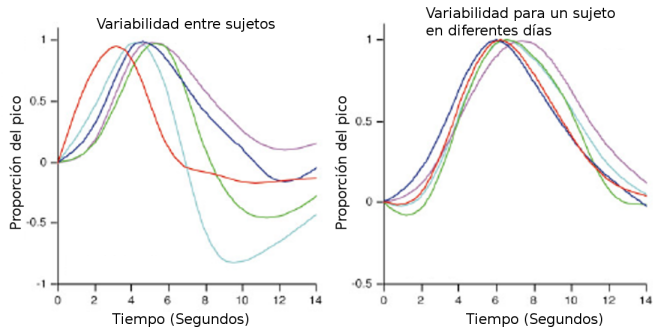


Figura 3-3: La señal de BOLD y su relación con la actividad neuronal. En A) se muestra los resultados de un estudio realizado en monos, relacionando la actividad neuronal y la señal de BOLD para diferentes imágenes con contrastes en aumento (eje x) (Imagen basada en [80]). En B) se muestra un diagrama esquemático de la señal HRF. En C) los resultados de un estudio sobre la variación de la HRF frente a estímulos de diferente duración y amplitud, en la cual se puede observar la linealidad de la respuesta de la HRF (Imagen basada en [83]). En D) se muestra la linealidad de HRF (Imagen basada en [83]) y en D) la variabilidad inter-sujetos e intra-sujeto de la HRF (Imagen basada en [84])

3.3. Paradigmas en fMRI

Dado que se tiene una técnica que permite estimar la actividad neuronal a partir de una imagen 4D, surge la pregunta *¿Cómo se utiliza la técnica para responder preguntas biomédicas relevantes?*, es allí donde surgen los distintos paradigmas de estimulación. A continuación se resumen brevemente cuales son las bases de cada paradigma y sus aplicaciones más típicas:

- Paradigma por bloques:** Este paradigma fue el primero en ser desarrollado y es actualmente el más utilizado en las aplicaciones clínicas. Su alto éxito se debe a que tiene menor cantidad de problemas con el ruido y es más sencillo de implementar experimentalmente. En la Figura 3-4 se muestra la disposición de los bloques, en los que generalmente A y B son dos tareas diferentes. Estos bloques serán definidos dependiendo de la pregunta que se quiera responder [86].

En la práctica clínica, como se verá en el Capítulo 6, generalmente la pregunta responde a *¿Qué regiones están implicadas con una determinada tarea?*, es por ello que en uno de los bloques se utiliza el reposo o un no estímulo. Además, en las investigaciones neurocognitivas muchas veces se intenta responder preguntas como *¿Qué regiones se reclutan frente a una tarea con un grado de complejidad mayor?* o *¿Qué áreas se utilizan cuando una determinada imagen tiene un contenido emocional, frente a imágenes neutras?*, en estos casos ambos bloques tendrán estímulos.

Con respecto a los tiempos para cada bloque, es importante utilizar tiempos de bloques de manera que se respeten los procesos fisiológicos implicados en la señal de BOLD. Como se mostró, la HRF tiene un tiempo hasta que vuelve al reposo que es importante tener en consideración (aproximadamente 12 segundos). En la práctica clínica, debido a que los métodos de procesamiento implementados por los software proporcionados por los fabricantes de los resonadores son muy rudimentarios, es necesario tener esto en consideración. Es por ello que generalmente se recomiendan tiempos de bloque de aproximadamente 30 segundos. Sin embargo, dado que la señal BOLD pueden ser modelada como un sistema lineal invariante en el tiempo (LTI), existen métodos de procesamiento en los que el tiempo de bloque puede ser fijado en cualquier duración.

A pesar de que la duración del bloque puede ser de cualquier duración, es importante tener en cuenta ciertos puntos para obtener resultados de mejor calidad. El tiempo de cada bloque, debe tener una frecuencia que no se solape con ningún proceso fisiológico conocido (frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria) y el estímulo no debe estar asociado a algún movimiento que tenga la misma frecuencia que el estímulo. Esto se debe a que si existe algún ruido a una misma frecuencia que los bloques, entonces los resultados estarán contaminados por un proceso que será difícil de filtrar.

- Paradigma por eventos:** El paradigma por eventos es una generalización del paradigma por bloques, en donde los eventos son interpretados como bloques de duración arbitraria. En la práctica clínica no es utilizado por su difícil sistematización y procesamiento, pero es muy utilizado en investigaciones neurocognitivas [86].

La mayor problemática metodológica es que la actividad espontánea cerebral es considerada

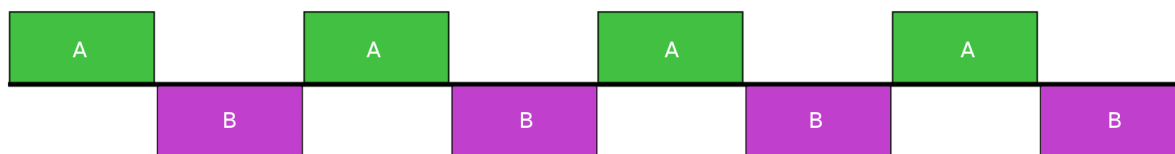


Figura 3-4: Diseño por bloques en fMRI. En la figura se puede observar que el diseño por bloques está compuesto por dos tareas que se intercalan en el tiempo. A partir de la diferencia entre ambas tareas, se puede hipotetizar que las regiones activadas diferencialmente son las implicadas en el proceso cerebral diferencial entre ambas tareas.

”ruido”, aunque esta explica (como mínimo) el 80 % de la varianza de la señal. Esta hipótesis de trabajo lleva a una muy baja relación señal/ruido por realización de un evento, por lo que para poder sortear este problema un mismo evento debe ser repetido numerosas veces, para a partir de ello utilizar técnicas de promediación coherente para aumentar la relación señal/ruido [87].

- **Paradigma de reposo:** Este paradigma será tratado en la próxima sección, pero se basa en hacer que el sujeto simplemente se recueste en el resonador, sin una tarea definida. Una de las dificultades de esta técnica es que no se puede definir una señal de entrada (estímulo) y por lo tanto no se puede usar las mismas técnicas de procesamiento que en los métodos anteriores [88].
- **Paradigma de estímulos naturales:** En este paradigma se estimula al sujeto con una serie de estímulos continuos y complejos, los cuales pueden ser descompuestos en diversas componentes semánticas. Utilizando esto se puede mapear al cerebro realizando tareas reales, y así estudiar la organización del procesamiento a lo largo del tiempo, encontrando módulos de procesamiento semántico específico [89, 90, 91, 92, 93]. Es una de las áreas de mayor desarrollo actualmente en el estudio de la neurocognición [93].

3.4. Resonancia funcional en reposo

La resonancia magnética funcional en reposo o *resting state fMRI* (rs-fMRI) es una técnica que surge en el año 1995, con un estudio realizado por Bharat Biswal [94], pero que, como él mismo cuenta, fue muy difícil que fuese aceptada e inclusive fue muy criticado en su momento por sus compañeros de laboratorio [95]. Sin embargo, no fue hasta el 2002/2003 que la idea de estudiar al cerebro en reposo fue acuñada por otros científicos [96, 97].

En un principio, la rs-fMRI fue una serie de observaciones científicas fenomenológicas, sin bases fisiológicas que pudieran justificarlas. Se reportó que diversas regiones distantes entre sí presentaban patrones de actividad (o de señal BOLD) altamente correlacionados y que, interesantemente, estas regiones estaban relacionadas con tareas en estudios de fMRI en bloques y también con otros tipos de abordajes neurofisiológicos [94, 96, 97, 95]. Uno de los hechos que fomentó el estudio de la rs-fMRI fue que existían muchas preguntas relacionadas con la variabilidad intrínseca de la señal de BOLD debido a la varianza explicada por la ejecución de una tarea representaba como máximo el 5 % de la señal BOLD, mientras que la variabilidad propia del reposo representaba un 80 % de la varianza de la

señal [87, 98].

Estudios posteriores encontraron que la actividad intrínseca del cerebro en reposo tiene una organización estructurada en diferentes redes y que éstas son consistentes entre sujetos. En 2006, Damoiseaux y colaboradores respondieron dos preguntas centrales de la resonancia magnética en reposo, 1) Si existían redes funcionales¹ que podían ser encontradas a partir de registros de resonancia magnética funcional en reposo y 2) Si estas redes podrían ser consistentemente encontradas en diferentes sujetos. Ambas preguntas fueron respondidas favorablemente y, utilizando la técnica de procesamiento Análisis de Componentes Independientes o *Independent Component Analysis* (ICA), fue posible aislar redes que consistentemente pueden ser encontradas en diferentes sujetos [99]. Posteriormente, Smith y colaboradores profundizaron este trabajo, comparando las redes de conectividad en reposo o *Resting State Networks* (RSNs) encontradas en 36 sujetos con una base de datos de 7.342 mapas de activación en fMRI (provenientes de 29.671 sujetos), en donde se encontró que las RSNs estaban relacionadas con diferentes redes asociadas a distintas tareas y que por lo tanto es posible estudiar la organización funcional del cerebro a través de la actividad del cerebro en "reposo" [100]. En la Figura 3-5 se muestran las 10 redes más importantes que fueron descritas por ser las más consistentes, junto a su interpretación funcional a partir de la correlación con estudios de fMRI por bloques o eventos [100].

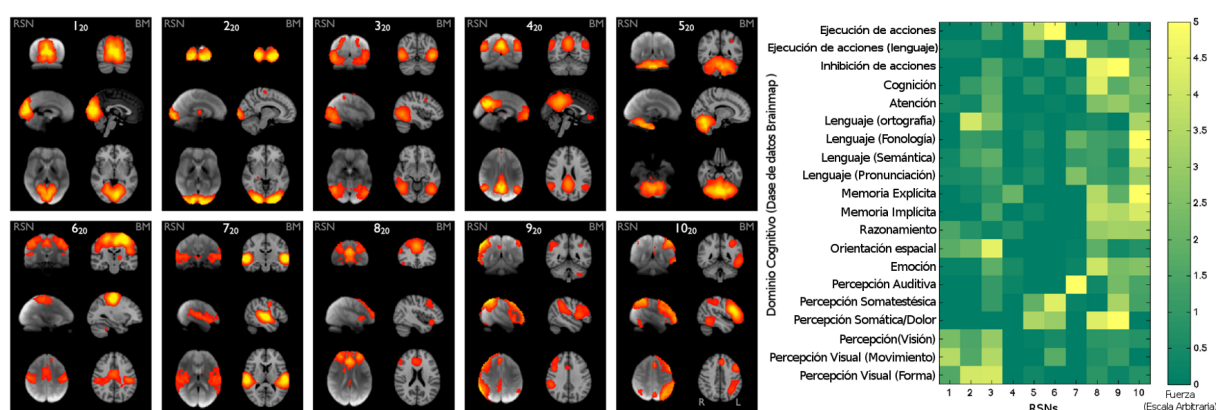


Figura 3-5: Redes de conectividad en reposo y los dominios funcionales implicados según [100]. Imagen basada en [100]. En la izquierda se muestran las 10 redes de conectividad en reposo principales encontradas por Smith y colaboradores, las cuales se encontró están altamente relacionadas con procesos cerebrales específicos como se muestra en la derecha. Se puede observar como las RSNs de la 1 a la 3 están relacionadas con la percepción visual y su procesamiento. Otro ejemplo es la RSN número 10, la cual está relacionada a procesos relacionados con el lenguaje y la memoria.

Hallazgos posteriores mostraron que la organización (o conectividad) funcional y la conectividad estructural estaban relacionadas [88, 101, 102, 103] e inclusive se ha descrito cómo esta relación cambia durante la vida [104]. A pesar de ello, también existe evidencia de que la conectividad funcional tiene aportes dinámicos y cambios de estados que no pueden ser explicados únicamente por la conectividad estructural [105, 106, 107, 108].

¹Se entiende por *Red Funcional* a un conjunto de regiones separadas espacialmente y que presentan un alto grado de correlación en sus patrones de actividad.

3.5. Conectividad funcional

Hasta el momento se han desarrollado algunos de los conceptos implicados en lo que es la Conectividad Funcional, sin embargo, en esta sección se profundizará más en algunos aspectos metodológicos de su estudio y algunos de los interrogantes actuales que serán retomados en el Capítulo 8.

El concepto de conectividad funcional se halla ligado a que dos regiones del cerebro que se encuentran separadas espacialmente, pueden tener algún tipo de relación funcional entre si. Experimentalmente, esta relación puede ser medida de distintas formas, de manera de que es posible redefinir la conectividad funcional de acuerdo a la manera en la cual se cuantifica el parecido en la actividad de dos regiones. La correlación lineal ha mostrado ser capaz de captar la relación funcional que existe entre dos regiones [109] y por ello se ha establecido como un estándar para cuantificar la conectividad funcional entre dos regiones. Para corregir la correlación de Pearson, de manera de asegurar una distribución gaussiana, se usa la transformación de la correlación a *Z-score*, usando la transformación de Fisher [110, 111, 112].

En la Figura 3-6 se muestra la comparación de resultados utilizando la correlación para estimar la conectividad funcional en reposo y los vóxeles funcionales en un protocolo de fMRI por bloques de *finger tapping* (movimiento de dedos). Como puede observarse las áreas que trabajan en conjunto para realizar una tarea tienen una alta conectividad funcional también en reposo, que en un principio permitiría estudiar una gran cantidad de redes específicas del cerebro a partir de una única adquisición y con un protocolo experimental simple.

Considerando al registro de BOLD como una imagen 4D, en donde la señal de cada vóxel puede ser seguida en el tiempo, es posible interpretar a la fMRI como un conjunto de señales temporales (como en el electroencefalograma). Si se utiliza una parcelación y se promedia la intensidad del conjunto de vóxeles que componen cada parcela para cada instante de tiempo es posible obtener un conjunto de señales temporales promedio por parcela. A partir de ello, se puede expresar la conectividad funcional a través de la *matriz de conectividad funcional*, que consiste en una matriz de correlación de las señales temporales de cada parcela con las demás.

Además, diversas investigaciones han mostrado que la conectividad funcional (inclusive en reposo) no es un fenómeno estacionario y que, por lo tanto, es necesario considerar su dinámica [107, 113, 114]. A partir de ello, se han desarrollado métricas que tienen en cuenta esta dinámica de la conectividad funcional o *functional connectivity dynamics* (FCD) [115], en contraposición con la conectividad funcional que considera la sesión de rs-fMRI en su totalidad, a la cual se designó como *static functional connectivity* [107] o *grand average functional connectivity* [116] o simplemente *Functional Connectivity* (FC) dependiendo del autor. La forma más sencilla de estudiar la FCD consiste en el estudio del cambio de la correlación entre las diferentes parcelas cerebrales en el tiempo. En la Figura 3-7 se muestra un resumen del concepto de la FCD (en a) y posteriormente se muestra la evolución temporal de la correlación para diferentes regiones.

El estudio de la conectividad funcional se encuentra en desarrollo actualmente y existen muchos conceptos que no han podido ser abordados en este capítulo por cuestiones de extensión. Cada red funcional de las que se han presentado en la Figura 3-5 ha sido estudiada en procesos fisiológicos y pa-

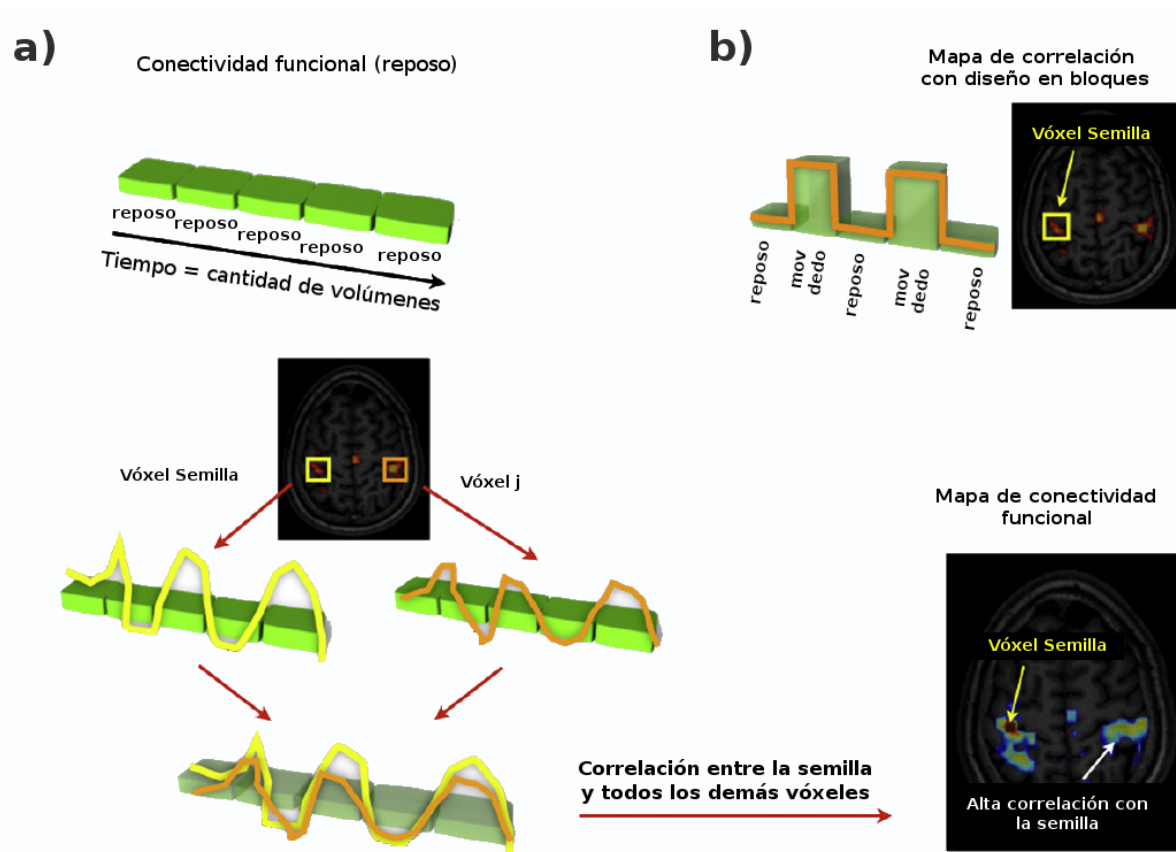


Figura 3-6: Concepto de conectividad funcional utilizando un vóxel como semilla (en a) y su comparación con los resultados de un experimento de fMRI con bloques (b) utilizando el mismo vóxel semilla. Imagen basada en [88]. En la figura se muestra los resultados comparativos entre la conectividad funcional hallada para las regiones implicadas en el movimiento de dedos usando el paradigma basado en tareas (en b) y las regiones halladas mediante el uso de la correlación de las señales de BOLD mediante un paradigma de reposo. Como puede observarse abajo a la derecha, si se utiliza una semilla en la corteza motora las regiones con alta correlación recuperan las mismas regiones que las involucradas en el movimiento durante la tarea.

tológicos, y actualmente hay un gran interés en la profundización sobre cada una de las redes. Para más información sobre estos temas se recomienda la lectura de [79].

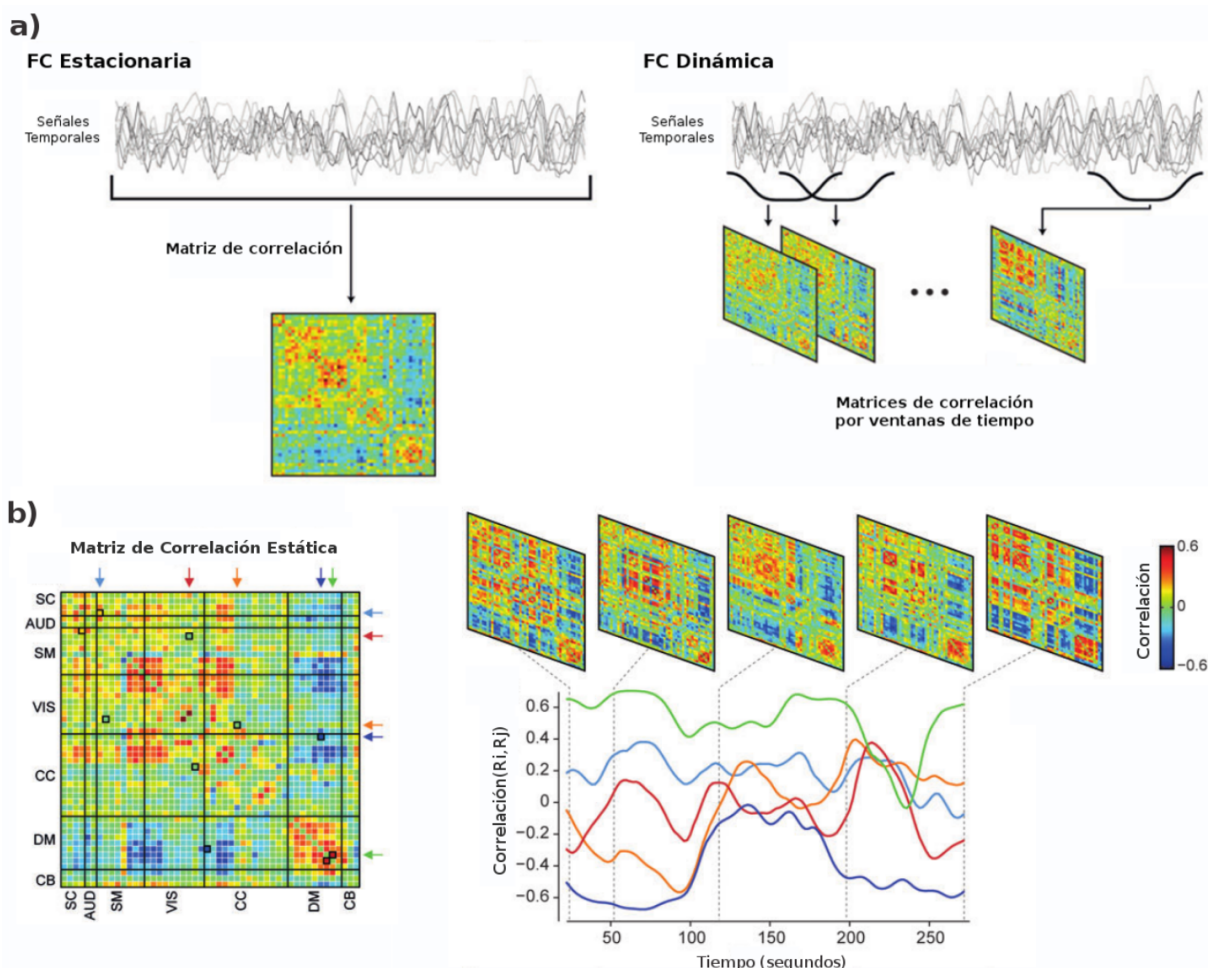


Figura 3-7: Concepto de FCD utilizando ventanas de tiempo (en a) y el estudio del cambio de la correlación entre áreas, junto a la matriz de correlación estática (en b). Imagen basada en [107]. En a) puede observarse que mediante el uso de un paradigma estacionario los cambios en el tiempo son colapsados en un único indicador de correlación mediante la matriz de correlación, mientras que mediante el paradigma de la FC dinámica se consideran los cambios temporales y por lo tanto se pueden plantear hipótesis que consideran cambios de estados en el tiempo. En b) se muestran los cambios de las correlaciones en el tiempo para cinco "conexiones" a modo de ejemplo. Los puntos que representan cada curva en la derecha están representados como flechas alrededor de la matriz estática abajo a la izquierda.

Capítulo 4

Procesamiento de avanzado de neuroimágenes

4.1. Definición del procesamiento avanzado de neuroimágenes

Se entiende como procesamiento avanzado de neuroimágenes a los procesos y algoritmos tendientes a generar información a partir de las neuroimágenes de forma tal que sea independiente del operador. Para ello, es necesario desarrollar *pipelines* de procesamiento que sean automatizados, con puntos de control de calidad y, a su vez, recopilar información de diferentes grupos de sujetos sanos y de pacientes que respondan a patologías específicas. De esta manera es posible definir cuales son los patrones característicos y, a partir de ello, ayudar al diagnóstico y seguimiento de patologías.

En los Capítulos anteriores se ha presentado el marco conceptual necesario para entender el desarrollo realizado en esta tesis. En este Capítulo se presentará una serie de *pipelines* o flujos de procesamiento, los cuales han sido desarrollados para poder resolver el proceso completo de extracción de características a partir de las neuroimágenes, es decir, para utilizar como entrada las neuroimágenes tal cual salen del resonador y obtener como salida métricas que se puedan usar para desarrollar tecnología de información adecuadas para la investigación y/o la asistencia en la práctica médica.

Para diseñar e implementar los *pipelines* que serán presentados en este Capítulos fue necesario realizar una gran cantidad de tareas entre las que se encuentran:

- **Investigación crítica de metodologías utilizadas:** el primer desafío en una tarea de investigación+desarrollo+innovación es poder interpretar a partir de la información disponible (tesis, artículos científicos, páginas web, libros, información de expertos), cuáles son las metodologías que se usan para abordar una problemática. En el caso de mi tesis esta tarea no fue fácil, dado que, al ser una temática altamente interdisciplinaria, existen múltiples razones por las que se usa una determinada tecnología.

En el problema del procesamiento de neuroimágenes se encontró una gran dificultad a la hora de seleccionar la "mejor" tecnología. Por un lado, los médicos especialistas por imágenes que se dedican a la clínica utilizan el software proporcionado por el fabricante del resonador

y tienen un conocimiento específico en el uso de ese software, el cual carece de capacidad de realizar cualquier tipo de procesamiento adecuado para la innovación que esta tesis plantea. Por otro lado, los centros de investigación que publican artículos científicos y que, en teoría, dominan el proceso de extracción de características, en general están compuestos en su mayoría por investigadores con mucha experiencia en la interpretación de resultados y la generación de conocimiento biomédico, pero que a la hora de seleccionar la tecnología para procesar las imágenes desconocen cuales son las limitaciones y/o el sesgo que una determinada selección puede generar. Luego de haber observado y trabajado con laboratorios de diferentes partes del mundo y con perfiles disímiles, en general se utiliza la tecnología más fácil de usar y que, al mismo tiempo, no sea cuestionada por revisores; ignorando muchas veces cuales son las consecuencias del uso de una determinada tecnología y sin una validación adecuada.

Para desarrollar una tecnología que integre las mejores alternativas existentes, se realizaron los siguientes pasos: 1) se investigó cuales eran las alternativas, 2) se testearon las diferentes alternativas, 3) se generó un conocimiento profundo en las tecnologías que se consideraron mejores.

- **Investigación del flujo de la información en el entorno clínico y de la estructura de recursos humanos implicados:** para desarrollar una tecnología utilizable, es necesario conocer la realidad del entorno al cual se deberá acoplar esta tecnología. Por esta razón, parte del trabajo de desarrollo implicó conocer cuál es la forma de trabajo de los servicios de neurorradiología, profundizando en el proceso de obtención de neuroimágenes, pero sin perder de vista el contexto administrativo y comercial, ya que los requerimientos de calidad de la tecnología desarrollada deben ser implementables en la práctica clínica y considerar el contexto regional.

Con respecto a la organización de recursos humanos, resultó importante conocer cual es el perfil de los profesionales implicado en la producción de imágenes médicas y cual es su dinámica de trabajo. De esta manera se puede diseñar estrategias organizacionales de los recursos humanos para asegurar una correcta adquisición de las imágenes que serán la entrada a la solución tecnológica desarrollada.

- **Relevamiento de requerimientos para el desarrollo tecnológico:** esta etapa constituye una síntesis de los dos puntos mencionados anteriormente. Una vez que se conoció en profundidad la calidad de las imágenes que podían generarse, la manera de gestionarlas y las tecnologías disponibles para su procesamiento, se procedió a considerar un punto de intersección en forma de requerimientos, que desembocaron en la propuesta presentada en la presente tesis. Por cuestiones de claridad y orden, cada conjunto de requerimientos específicos para cada etapa de procesamiento será presentado en la presentación del *pipeline* específico.
- **Diseño del flujo de procesamiento:** Una vez que se tuvieron los requerimientos, se procedió a diseñar el flujo desde el punto de vista conceptual, es decir, cuales eran los procesos y la secuencia para obtener los resultados buscados.
- **Selección de tecnologías:** Se seleccionó la tecnología más adecuada para cada proceso, intentando mantener la complejidad de cada proceso lo más baja posible, es decir, tratando de utilizar la menor cantidad de paquetes de software y considerando la posibilidad de automatización

de la mayor cantidad de procesos. También se tuvo en cuenta para la selección de tecnologías la posibilidad de implementación de control de calidad a lo largo de los procesos.

- **Desarrollo de los *pipelines* y automatización de procesos:** Se desarrollaron los *pipelines* diseñados, se automatizaron la mayor cantidad de procesos posibles y se establecieron puntos de ajuste y control de calidad para asegurar el correcto procesamiento.
- **Validación del funcionamiento adecuado de las tecnologías:** Una vez desarrollados los *pipelines* se realizaron pruebas o estudios para comprobar el correcto funcionamiento y posteriormente se optimizaron procesos a partir de la experiencia práctica.
- **Testeo real en casos prácticos:** Finalmente se testeó el funcionamiento en casos reales y se comprobó su utilidad.

4.2. Un ejemplo del procesamiento de neuroimágenes a nivel de vóxeles

A continuación se muestra uno de los primeros trabajos que realicé, para introducirme al procesamiento de imágenes [117].

4.2.1. Resumen

La remoción de tejido no cerebral es una tarea crítica en el preprocesamiento de neuroimágenes. La extracción del cerebro (EC) depende de diferentes factores como el nivel de ruido de la imagen, la anatomía del sujeto y la secuencia de adquisición. Por estas y otras razones, una EC ideal debe ser rápida, precisa, fácil de usar, de código abierto y con bases conceptuales explícitas (para conocer los métodos y poder modificarlos en caso de ser necesario). Estas características permiten obtener resultados estables y automatizados, para procesar así gran cantidad de imágenes de forma automática. Actualmente existen una gran cantidad de herramientas para realizar estas tareas, pero ninguna de ellas cumple con todos los criterios buscados. En este trabajo se describe una herramienta de código abierto para realizar la EC, la cual llamamos OSBET por (*Open Source Brain Extraction Tool*). Esta herramienta está compuesta por cuatro pasos, utilizando operaciones conocidas del procesamiento de imágenes: i) umbralizado óptimo, ii) morfología binaria, iii) etiquetado y iv) análisis geométrico; los cuales apuntan a ensamblar todas las características deseadas. Se presenta un experimento comparando a OSBET con seis otros algoritmos utilizados actualmente, públicamente disponibles en paquetes de software de referencia. Para evaluar los resultados se utilizó una base de datos pública con 40 imágenes 3D T1 y sus segmentaciones manuales. OSBET mostró un bajo costo computacional, baja duración del proceso y una excelente precisión, obteniendo además el mejor coeficiente de Dice. Futuros trabajos deberán evaluar su precisión y desempeño en poblaciones patológicas para poder generalizar su uso al campo clínico.

4.2.2. Introducción

La remoción de tejidos no cerebrales en las neuroimágenes es una tarea muy importante, que es requerida por la mayoría de los algoritmos usados en el ámbito biomédico como por ejemplo en la segmentación automática, el análisis volumétrico, el registro de imágenes e inclusive para la visualización. Esta etapa es normalmente llamada extracción del cerebro (EC) y es frecuentemente realizada a partir de las imágenes 3D T1.

Un importante número de técnicas ha sido desarrollado para lograr realizar la EC eficientemente y con una alta precisión [118, 119]. Estudios previos han comparado el desempeño de los métodos más utilizados y concluyeron que los mismos poseen fortalezas y debilidades [120, 121, 122, 123, 124]. El software más utilizado para la EC es el *Brain Extraction Tool* (BET) de FSL [125], el *Statistical Parameter Mapping* (SPM) en sus múltiples versiones [126], el *Model-based Level Sets* (MLS) [127] y el *Hybrid Watershed Algorithm* (HWA) de FreeSurfer [128]. Estos algoritmos tienen problemas conocidos que deben ser mejorados para lograr obtener una EC ideal.

Un método ideal debe ser rápido, preciso, amigable con el usuario y no debe requerir la configuración de parámetros, de manera de permitir la automatización de procesos y la obtención de resultados robustos cuando grandes bases de datos de imágenes son procesadas. Por estas razones, en este trabajo se presenta un método que cumple con esos requerimientos. Adicionalmente se presenta una comparación con los seis métodos más utilizados y se enumeran y describen las ventajas y desventajas de la estrategia desarrollada.

4.2.2.1. Métodos de segmentación del cerebro

A continuación se hace un resumen de los seis métodos más utilizados en la actualidad para realizar la EC. Todos ellos están disponibles públicamente e incluyen la segmentación del cerebelo y el tallo cerebral:

- *Brain Extraction Tool (BET) de FSL [125]*: Este algoritmo es parte del paquete FSL y usa un modelo deformable inicializado como una malla esférica en el centro de gravedad de la cabeza que gradualmente crece usando una *tesselation* triangular de la superficie de la malla. BET es muy rápido y relativamente insensible a los parámetros, obteniéndose buenos resultados teniendo en consideración su simplicidad. Su uso sistemático y sin control de calidad usualmente produce falsos positivos alrededor del tallo cerebral, lo que puede ser solucionado utilizando un *pipeline* de preprocesamiento que consiste de, 1) correr BET, 2) registrar el resultado a un atlas y, 3) finalmente correr BET nuevamente. A pesar de que este método mejora los falsos positivos, al mismo tiempo se aumenta en gran medida el costo computacional, como veremos en la sección de resultados. Una debilidad de BET es que es necesario realizar la extracción del cuello previamente a su utilización o en caso contrario se obtendrán malos resultados [129].
- *Model-based Level Sets (MLS)[127]*: Como su nombre lo indica, este método implementa un algoritmo que genera curvas de umbral en el espacio usando niveles basados en ecuaciones diferenciales, donde la evolución de la curva es controlada por dos términos en las ecuaciones de determinación del umbral. Los valores de estos términos representan fuerzas que determinan

la velocidad de evolución de la curva. La primera fuerza es derivada de la curvatura media de la superficie que modela el límite y la segunda está relacionada al cambio de intensidad entre la corteza y el líquido cefalorraquídeo en las MRI. La combinación de estas dos fuerzas generan una superficie que termina rodeando al cerebro.

- *Statistical Parameter Mapping (SPM)*[126]: Este es un paquete de Matlab que permite el procesamiento de neuroimágenes en un amplio espectro, incluyendo la segmentación, el registro y el procesamiento de fMRI. En este trabajo hemos usado SPM v12 para realizar la EC y como esperamos, al estar desarrollado en Matlab, la mayor desventaja radica en su costo computacional. Adicionalmente, esta versión de SPM utiliza un proceso de EC que no es trivial y debe ser realizado en dos pasos. Primero, el usuario debe generar, a partir de la imagen original (O_i), mapas de probabilidad de tejidos de materia blanca (P_w) y de materia gris (P_g), a través de la utilización de la herramienta de segmentación `spm_imcalc`. El segundo paso consiste en realizar una operación aritmética representada por (\bullet) en la ecuación (4-1), entre tres entidades como es descrito en la misma, donde B_i es la imagen cerebral y el umbral T_h debe ser manualmente definido. Este paso se realiza usando el módulo `spm_imcalc` para realizar operaciones aritméticas entre imágenes. En resumen, el procedimiento no solo requiere la definición de un parámetro libre, sino que además no es nada trivial para una persona que no está familiarizada con la aplicación en sí.

$$B_i = O_i \bullet ((P_w + P_g) > T_h) \quad (4-1)$$

- *AFNI*[130]: este software contiene un paquete específico para la EC, llamado `3dSkullStrip`, que combinado con el paquete `3dcalc` provee una solución similar a la implementada en BET, pero con algunas modificaciones. De acuerdo con los autores [131], las diferencias radican en los ojos y los ventrículos, reduciendo las fallas hacia el cráneo y utiliza datos externos a la superficie límite (no solo internos) para guiar la evolución de la superficie.
- *Filtro de EC implementado en ITK (Insight Segmentation and Registration Toolkit)* [132]: este método de código abierto fue desarrollado usando la librería ITK y esta basado en un procedimiento de dos pasos. En el primero se registra la imagen a un atlas usando una transformación afín (en inglés *affine*) de 12 grados de libertad y posteriormente la máscara cerebral del atlas es trasladada a la imagen del paciente a través de la transformación inversa. El segundo paso es la erosión de la máscara cerebral y la optimización de la máscara usando un método basado en curvas de nivel (en inglés *level-sets*)
- *ROBEX*[129]: este sistema usa una solución híbrida que combina modelos discriminativos y modelos generativos para lograr una EC adecuada. El modelo discriminativo es un clasificador *Random Forest*, entrenado para detectar el límite del cerebro y el generativo es un modelo que estima las probabilidades de que la distribución obtenida sea plausible. Cuando una nueva imagen es presentada al sistema, el modelo generativo es usado para estimar qué contorno de los generados por el modelo discriminativo tiene la mayor probabilidad de ser el contorno real. Dado que muchas veces el contorno obtenido no responde a la anatomía real, posteriormente el contorno es refinado utilizando cortes de grafos para obtener la segmentación final. La mayor desventaja de este método radica en que es altamente dependiente del registro, que puede

llegar a fallar.

En la Tabla 4-1 se resumen las principales características relevadas en el rol de usuarios finales por los autores de este trabajo. Como puede verse, todos los métodos fallan en al menos una de las características deseadas. Por esta razón, en este trabajo se estableció como objetivo el desarrollo de un método de EC de código abierto que presente alto desempeño y sea libre de parámetros, que pueda ser utilizado de forma simple y produzca resultados robustos. Para mantener el diseño lo más simple posible, hicimos que OSBET sea independiente de un atlas, evitando así el registro a un espacio estándar y además se utilizaron procesos simples y de bajo costo computacional para generar un algoritmo rápido.

Método	Requerimientos/Limitaciones	Velocidad	Facilidad de uso	Parámetros necesarios
BET	Se necesita remover el cuello Se recomienda la alineación estándar	Rápida	Buena	Opcional
MLS		Intermedia	Intermedia	Si
SPM	Basado en atlas (dependiente de la orientación)	Lenta	No trivial	Si
AFNI	Remoción del cuello recomendada	Intermedia	Intermedia	Si
ITK-Filter	Basado en atlas (dependiente de la orientación)	Lenta	No trivial	No
ROBEX	Basado en atlas (dependiente de la orientación)	Intermedia	Intermedia	No

Tabla 4-1: Comparación de los principales algoritmos de EC testados durante el análisis exploratorio.

4.2.3. Métodos

El método de OSBET es una versión 3D mejorada del propuesto por Somansundaram y Kalaiselvi [124]. Está compuesto por cuatro pasos, en contraste con los dos propuestos originalmente. En primer lugar, se crea una máscara estimada del cerebro usando un etiquetado de tejidos basado en la intensidad de la imagen. En segundo lugar, un filtro basado en el histograma remueve la mayor parte de los nervios ópticos, para evitar falsos positivos en el procesamiento morfológico posterior. Tercero, una segmentación morfológica 3D se llevó a cabo, incluyendo un filtrado de componentes conectados. Finalmente, se realiza un rellenado de agujeros en 2D que recupera vóxeles que pueden ser eliminados durante los pasos de segmentación 3D. OSBET fue implementado en C++ como un filtro de ITK. Una distribución del código puede ser descargada de <http://www.cifasis-conicet.gov.ar/namias/Files/Filters/-OSBET.tar.gz>.

4.2.3.1. Etiquetados de tejidos y detección del cerebro

Esta primera etapa del procesamiento está compuesta por tres pasos que están resumidos en la Figura 4-1. Cada uno de estos se encarga del etiquetado de los diferentes tejidos y órganos presentes en la cabeza.

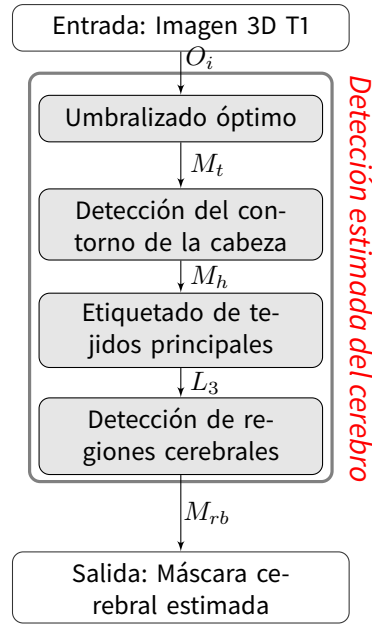


Figura 4-1: Diagrama de flujo del primer paso: Detección estimada del cerebro.

Generación de la máscara de la cabeza. En el primer paso se realiza un procedimiento iterativo, en el cual se aplica un umbral óptimo a la imagen utilizando la técnica propuesta por Ridler[133] a la imagen de entrada (O_i). El valor óptimo del umbral T_{op} se calcula iterativamente utilizando la ecuación:

$$T^{t+1} = \frac{\mu_{bg}^t + \mu_{fg}^t}{2}, \quad (4-2)$$

donde μ_{bg}^t y μ_{fg}^t son la media del fondo (hipointensidades) y de las partes activas (hiperintensidades) en cada iteración t respectivamente. Posteriormente, la imagen O_i es binarizada aplicando el umbral óptimo y manteniendo los vóxeles tal que $I(x, y, z) \geq T_{op}$. La máscara volumétrica resultante (M_t) es luego etiquetada usando la técnica de emisión de rayos (del inglés *ray-cast*) en los ejes x y y . En cada rodaja correspondiente al eje z , un rayo en x y otro en y sobre cada fila y columna respectivamente son generados buscando la primer transición $[0, 1]$ de vóxeles (afuera-adentro) y la última transición $[1, 0]$ (adentro-afuera). Por lo tanto, cada rayo marcará el inicio y el final del cráneo en las direcciones x y y . A todos los vóxeles del interior del cráneo se les otorga el valor de 1, constituyéndose así la máscara de la cabeza M_h .

Etiquetado de regiones. Combinando M_t y M_h , se procede a identificar las regiones hipointensas y el LCR con la etiqueta 2. La salida de este etiquetado es una máscara con tres etiquetas (L_3):

$$L_3(x, y, z) = \begin{cases} 0 & \text{si } M_t(x, y, z) = 0 \text{ y } M_h(x, y, z) = 0 \\ 1 & \text{si } M_t(x, y, z) = 1 \\ 2 & \text{si } M_t(x, y, z) = 0 \text{ y } M_h(x, y, z) = 1 \end{cases} \quad (4-3)$$

En esta máscara de tres niveles el fondo es etiquetado con el valor 0, los vóxeles pertenecientes al cuero cabelludo y los tejidos cerebrales como 1 y los vóxeles del CSF, el cráneo y otros son etiquetados con el valor 2.

Detección del cerebro. Para generar una máscara estimativa del cerebro, se utiliza una recorrida lineal como el descrito en [134] sobre la máscara de 3 niveles L_3 . Se buscan por las líneas que se inicien con 1 y terminen con 2, que representan los tejidos cerebrales (R_{bt}). De esta manera, se realiza esta identificación sobre los tres ejes, obteniendo una máscara cerebral estimada a los vóxeles que cumplan con:

$$M_{rb} = \begin{cases} M_h(x, y, z) & \text{si } (x, y, z) \in R_{bt}^d \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4-4)$$

donde $R_{bt}^d = R_{bt}^x \cup R_{bt}^y \cup R_{bt}^z$ representa un voxel R_{bt} en alguna de las tres direcciones $d = \{x, y, z\}$.

Como puede verse en la Figura 4-2), la máscara resultante M_{rb} tiene regiones adicionales que serán removidas en la etapa de segmentación morfológica. A pesar de ello, los nervios ópticos son especialmente difíciles para lograr su eliminación. Estos nervios son hiperintensos en las imágenes 3D T1, de forma similar a la materia blanca del cerebro. Por esta razón, es muy difícil que estas estructuras sean eliminadas mediante operaciones morfológicas de la máscara en M_{rb} (abajo a la izquierda en la Figura 4-2).

4.2.3.2. Extracción de ojos y nervio óptico

Este segundo paso se encarga de eliminar los ojos y el nervio óptico para evitar falsos positivos en el resultado final. Este filtro utiliza la hiperintensidad característica de los nervios ópticos en las imágenes 3D T1. Para ello, se calcula la función de distribución acumulativa (CDF por el inglés *Cumulative Distribution Function*) a partir del histograma de la imagen y se selecciona el umbral $T_{lim} = CDF(x \geq 0,99)$ (Figura 4-3a). Posteriormente, se genera la máscara de los nervios ópticos (M_{op}), usando el umbralamiento binario con $T = T_{lim}$ (Figura 4-3b). Finalmente, se obtiene la máscara cerebral mejorada (M'_{rb}) a partir de la extracción de M_{op} de la máscara cerebral estimativa: $M'_{rb} = M_{rb} - M_{op}$.

4.2.3.3. Segmentación morfológica

El objetivo de esta etapa es obtener una máscara del cerebro (M_{br}) de la máscara estimada refinada M'_{rb} de la etapa anterior. Se realiza una apertura morfológica 3D (erosión seguida de dilatación) asíncrona con un filtrado de componentes conectadas entre ambas operaciones, como se muestra en la Figura 4-4.

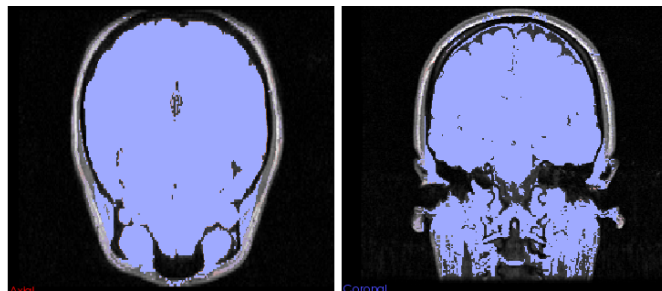


Figura 4-2: Ejemplo del primer paso: máscara cerebral estimada (M_{rb}) en sus cortes sagital y axial.

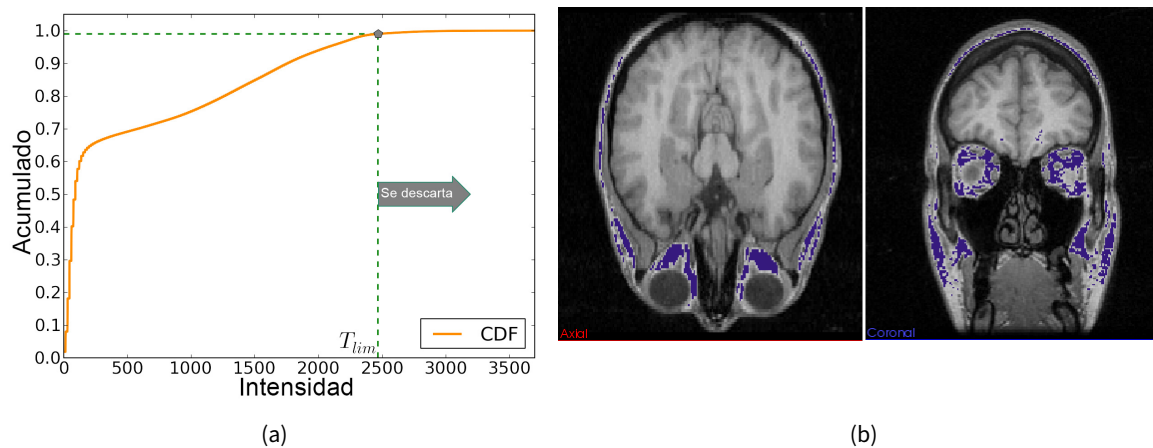


Figura 4-3: Ejemplo del segundo paso: Extracción del nervio óptico. (a) Detección del nivel automático T_{lim} a partir de la función de distribución acumulativa (CDF por el inglés Cumulative Distribution Function). (b) máscara de los nervios ópticos (M_{op})(dark-violet): vistas axial y coronal.

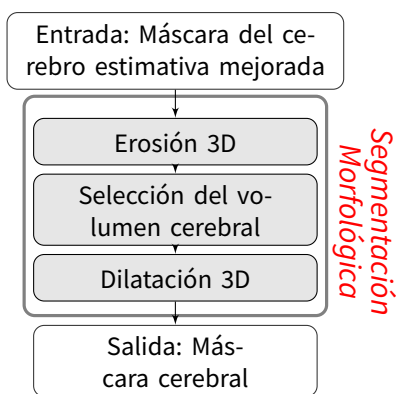


Figura 4-4: Diagrama de flujo del tercer paso: Segmentación morfológica.

Erosión 3D. La máscara cerebral mejorada M'_{rb} es erosionada por una estructura esférica de radio 4 mm. Luego de la erosión, se obtiene una máscara compuesta por una serie de regiones separadas en el espacio ($R_i, i = 1 \dots n$). Estas regiones desconectadas en el espacio son etiquetadas usando una técnica clásica de componentes conectadas.

Selección del volumen cerebral. El próximo paso es seleccionar de todas las regiones desconectadas R_i , la correspondiente al cerebro. Por lo tanto, se calcula el volumen de cada región $V(R_i), i = vol_{voxel} \dots n$ y se selecciona la región con el mayor volumen (R_l):

$$R_l = \max_{i=1..n} V(R_i), \quad (4-5)$$

donde R_l representa la máscara al final de la erosión M_{er} .

Dilatación 3D. Como se mencionó antes, el procedimiento completo de segmentación está compuesto por una operación asimétrica de apertura morfológica 3D. Para obtener mejores resultados, se utilizó una estructura esférica de mayor radio para realizar la dilatación 3D, con un radio de 5 mm. Luego de la dilatación, se obtuvo la máscara cerebral (M_{br}). Aunque la máscara cerebral tiene bordes suaves, algunas veces presenta agujeros internos (Figura 4-5). En el próximo paso esas imperfecciones internas son solucionadas.

4.2.3.4. Rellenado de huecos

El relleno de huecos final usa una estrategia 2D, *slice a slice*, usando un filtro de ITK para el relleno de huecos en máscaras binarias [135]. A pesar de que el filtro funciona en 3D, su uso volumétrico no es conveniente, dado que no se rellenan zonas comunicadas con el exterior, como en el caso de los ventrículos. Por esta razón, se utilizó una estrategia de relleno slice a slice en el plano axial (Figura 4-6). En resumen, en este paso final se obtiene la máscara final (M_f) mediante la aplicación de un filtro 2D para el relleno de agujeros a la máscara M_{br} . En la Figura 4-7 se muestran los cambios producidos durante este último paso en rosa.

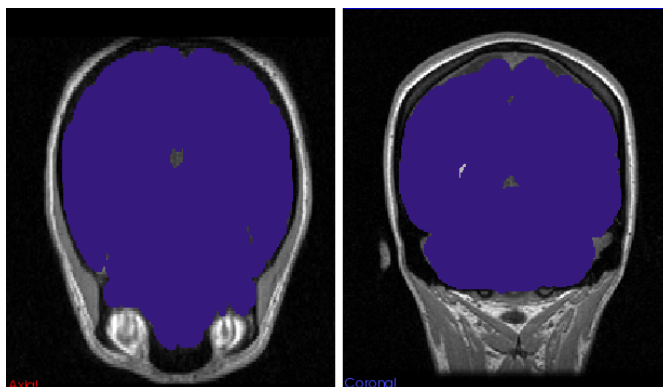


Figura 4-5: Ejemplo del tercer paso: Máscara generada por la segmentación morfológica (M_{br}). Cortes axial y coronal.

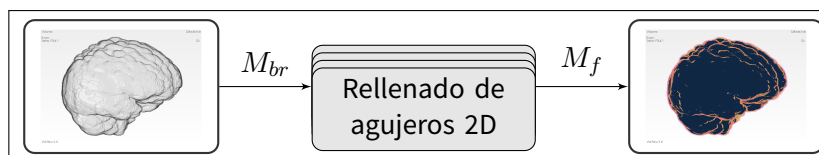


Figura 4-6: Diagrama del cuarto paso: Rellenado de agujeros 2D.

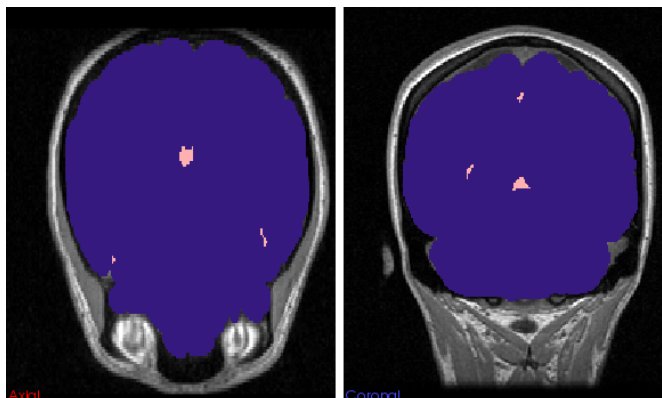


Figura 4-7: Ejemplo del cuarto paso: Rellenado de agujeros 2D, resultando en la máscara final (M_f). Los agujeros rellenados son mostrados en rosa sobre la máscara resultante de la segmentación morfológica M_{br} , en violeta oscuro. Se muestran las vistas axial y coronal.

4.2.4. Validación

4.2.4.1. Dataset

Se utilizó el dataset de LONI Probabilistic Brain Atlas (LPBA40) [136], que está públicamente disponible en <http://sve.loni.ucla.edu/>. Esta base de datos consiste de 40 imágenes 3D T1 (20 varones y 20 mujeres, edad promedio 29.24 ± 6.30 años), con sus correspondientes datos demográficos. Las imágenes fueron adquiridas con una secuencia 3D T1, *Spoiled Gradient Echo* (SPGR) en un resonador General Electrics (GE) de 1.5 T. Los parámetros de adquisición fueron: TR: 10.0-12.5 ms; TE 4.22-4.5 ms; ángulo de flip 20° . Los cortes coronales fueron adquiridos con un espesor de 1.5 mm y una separación de 0.86 mm (en 38 sujetos) o 0.78 mm (en 2 sujetos). Para cada volumen, expertos realizaron una segmentación manual del cerebro y de 56 estructuras del mismo.

4.2.4.2. Proceso de comparación

El método propuesto fue comparado con los métodos actualmente disponibles descritos en 4.2.2.1, sin ningún tipo de preprocesamiento previo. Para cada método que requería algún tipo de configuración de parámetros, se utilizó la mejor práctica descrita en la bibliografía.

En el caso de BET, se testearon dos configuraciones diferentes:

- *BET rápido*: En esta configuración, se utilizó el procesamiento estándar y por defecto, en el que se usó un umbral de intensidad fraccional de 0.5.
- *BET sugerido por sus desarrolladores (BET-AS por el inglés BET author's suggestion)*: Está fue la configuración sugerida por sus desarrolladores y es citada en [131], la cual consiste en una

extracción iterativa del cerebro, seguida de una alineación con un atlas y finalmente una nueva EC. Este método incrementa el costo computacional y por lo tanto el tiempo de procesamiento.

De acuerdo a los desarrolladores de BET, también es necesario previo al procesamiento la remoción del cuello [131]. Este requerimiento no fue aceptado para este trabajo debido a que para poder llamar robusto a un método de EC, su desempeño no debe verse influenciado por la presencia del cuello en la imagen.

Para la herramienta 3dSkullStrip de AFNI, se probaron dos configuraciones:

- *Por defecto*: Una EC por defecto se realizó utilizando los parámetros por defecto.
- *Configuración sugerida por los desarrolladores (AFNI-AS)*: consiste en la utilización de dos parámetros en valores no estándares, particularmente *shink_fac_bot_lim=0.65* y *shink_fac=0.72* [131].

Las segmentaciones realizadas por los métodos computacionales fueron comparadas con las segmentaciones manuales para cuantificar la efectividad de cada método de EC. Las métricas para cuantificar la precisión, robustez y velocidad de cada método fueron:

- *Coefficiente de Sorensen-Dice (DC)*: Este coeficiente toma valores entre 0 y 1 representa el grado de similitud entre dos máscaras A y B, y se calcula mediante la ecuación:

$$D(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (4-6)$$

Una debilidad de este coeficiente es que pequeños volúmenes con mucha importancia pueden ser subestimados ya que esta métrica considera que todos los vóxeles tienen el mismo peso.

- *Falsos positivos (FP)*: indica en qué proporción los vóxeles de la máscara del cerebro fueron incorrectamente clasificados.
- *Falsos negativos (FN)*: indica en qué proporción los vóxeles marcados como no-cerebrales fueron clasificados incorrectamente.
- *Distancia de Hausdorff (DH)*: es la máxima desviación en mm de la máscara de referencia [137].
- *Especificidad (S_p)*: mide la proporción de vóxeles no-cerebrales que fueron correctamente identificados.
- *Sensibilidad (S)*: mide la proporción de vóxeles cerebrales que fueron correctamente identificados.
- *Duración promedio (DP)*: cuantifica el costo computacional a través del tiempo promedio que tardó el proceso por cada volumen.

El método de EC ideal debe tener una DC, S y S_p iguales a 1, y consecuentemente una FP y FN iguales a 0. Además la DP debe ser lo más corta posible .

4.2.5. Resultados

Como se explicó anteriormente, realizamos un experimento aplicando a OSBET y los otros métodos de EC presentados en 4.2.2.1 usando 40 neuroimágenes de la base de datos LPBA, realizando posteriormente un análisis cuantitativo. BET y el método de AFNI fueron testeados usando dos configuraciones diferentes, como se explicó en 4.2.4. En la Tabla 4-2 se muestran las 7 alternativas testeadas, utilizando además 2 configuraciones diferentes para BET y AFNI. En la misma, podemos observar que OSBET obtuvo el mejor DC, lo cual significa que para el experimento planteado es el método más preciso. Además, esto es reforzado por el bajo valor de DH. Cuando analizamos el costo computacional, se puede observar que OSBET es el segundo método más rápido, en donde debe notarse que en el código no se han implementado paralelización y/o optimización del mismo. El tiempo medio de BET fue de $2,72 \pm 0,850$, mientras que para OSBET fue de $4,28 \pm 0,146$, lo cual significa que en promedio BET fue más rápido pero que, a pesar de ello, OSBET tuvo menor dispersión.

Es interesante observar que el peor desempeño lo obtuvo el otro método de EC implementado en ITK (además de OSBET). Este filtro obtuvo un DC de 0.910 y una DP muy grande, mostrando que no es rápido, ni robusto y ni siquiera fácil de utilizar, dado que utiliza un atlas y las imágenes tuvieron que ser reorientadas para poder ser procesadas adecuadamente. El método de SPM obtuvo la menor DH, pero el tiempo requerido por cada volumen hace que no sea utilizada en grandes bases de datos. BET-AS tuvo un desempeño mejor que BET, pero a expensas de un gran incremento en el tiempo requerido por cada volumen, con una media de 65.29 segundos. MLS resultó un algoritmo de fácil utilización y buenos resultados en general, lamentablemente algunos defectos en la segmentación del nervio óptico incrementaron significativamente la DH. AFNI-AS mostró ser sumamente robusto con una elevado DC, con una baja DH y una DP regular.

En el caso de ROBEX, en primer lugar se testeó la versión 1.2, disponible en <http://www.nitrc.org/-projects/robex>, pero detectamos un error importante en el registro. Luego de contactar a sus autores, ellos nos comunicaron que el registro fue cambiado entre la versión 1.0 [129] y la 1.2. Por esta razón, finalmente decidimos utilizar ROBEX v1.0 y, como puede verse en la Tabla 4-2, mostró un buen desempeño. Como desventaja podemos destacar que ROBEX v1.0 no acepta imágenes en formato NIFTI y que las imágenes debieron ser reorientadas para corresponderse con el atlas que utiliza el paquete de software. En cuanto a la usabilidad, este paquete resultó de muy fácil utilización y no requiere la optimización de ningún parámetro.

Luego de este análisis principal, se seleccionaron dos indicadores secundarios, la S y la S_p , que muestran la tendencia de cada método en la clasificación de vóxeles, es decir, si un método es más preciso en detectar vóxeles cerebrales (alta S), muchas veces a expensas de una sobre-segmentación (baja S_p); o si por el contrario, es más preciso en detectar vóxeles no-cerebrales (alta S_p), frecuentemente a expensas de una sub-segmentación (baja S). La Tabla 4-3 muestra los resultados obtenidos en el segundo análisis, donde se puede observar qué métodos presentan un comportamiento equilibrado.

En el caso del BET se puede observar que presentó la mayor S , pero con la menor S_p , lo cual significa que hay una sobre-segmentación, mientras que el BET-AS mostró una S considerablemente baja y una S_p elevada, realizándose una sub-segmentación. En SPM, MSL, ROBEX y OSBET ambos valores están equilibrados. La segmentación de AFNI mostró bajas S y S_p , lo cual significa que es un mal

Método	Coficiente de Dice	Distancia de Hausdorff[mm]	Duración promedio[s]
BET	0,945±0,032	28,54±10,93	2,72
BET-AS	0,951±0,022	20,06±9,16	65,29
SPM	0,952±0,020	11,19±2,65	210,10
MLS	0,957±0,022	30,02±17,45	51,86
AFNI	0,936±0,026	23,48±13,04	58,59
AFNI-AS	0,954±0,007	13,70±2,96	52,21
Filtro ITK	0,910±0,017	14,92±3,50	311,84
ROBEX	0,966±0,003	12,18±3,94	60,40
OSBET	0,968±0,012	13,83±5,19	4,28

Tabla 4-2: Análisis comparativo de los diferentes métodos de extracción cerebral testados utilizando múltiples indicadores de desempeño. El método propuesto (OSBET) tiene el mayor valor de Coeficiente de Dice, una baja Distancia de Housdorff y la segunda menor duración promedio.

método, mientras que en el caso de AFNI-AS la S_p fue aceptable y la S baja, presentándose una sub-segmentación. El filtro de ITK está realizando una sub-segmentación severa.

Queremos destacar el desempeño de OSBET, que mostró un excelente balance entre la sub-segmentación y la sobre-segmentación y por lo tanto puede ser visto como un buen método de EC, adicionándose que es rápido y no requiere configuración de parámetros.

Los experimentos fueron realizados con un procesador Intel(R) Core(TM) i5-3570 CPU @ 3.40GHz y 16 Gb de memoria RAM, utilizándose un kernel de Linux versión: 3.11.0-26-generic.

4.2.6. Conclusión

En este trabajo se presentó un método de extracción cerebral totalmente automatizado, que no requiere la optimización de parámetros. Los objetivos del diseño fueron la búsqueda de un método de código abierto, que sea rápido, preciso, robusto, sin la configuración de parámetros, permitiendo el

Método	Sensibilidad (S)	Especificidad (S_p)
BET	0,985 ± 0,006	0,982 ± 0,014
BET-AS	0,917 ± 0,042	0,998 ± 0,001
SPM	0,969 ± 0,011	0,988 ± 0,009
MLS	0,957 ± 0,015	0,992 ± 0,008
AFNI	0,959 ± 0,010	0,983 ± 0,011
AFNI-AS	0,958 ± 0,009	0,991 ± 0,004
Filtro ITK	0,860 ± 0,037	0,995 ± 0,006
ROBEX	0,958 ± 0,009	0,995 ± 0,011
OSBET	0,964 ± 0,027	0,995 ± 0,002

Tabla 4-3: Análisis comparativo entre los diferentes métodos de extracción cerebral, utilizando a la sensibilidad y la especificidad como indicadores. El método propuesto (OSBET) muestra un excelente balance entre ambas métricas. Debe ser notado que muchos métodos presentan una alta sensibilidad a expensas de una baja especificidad y viceversa.

procesamiento de grandes cantidades de volúmenes de neuroimágenes. El método propuesto está compuesto por cuatro pasos y utiliza como entrada una imagen 3D T1. En el primer paso se etiquetan diferentes regiones y se genera una máscara estimativa del cerebro, posteriormente se realiza la extracción de nervios ópticos y de los ojos, luego se realiza una segmentación morfológica y finalmente se rellenan los agujeros interiores en el cerebro.

El método desarrollado fue validado con una base de datos pública, la cual consiste de 40 volúmenes. Durante el testeo se comparó a OSBET con seis de los métodos de EC más utilizados y para dos de ellos se consideraron diferentes formas de uso. Los métodos de este trabajo están basados en datos y métodos públicamente accesibles, por lo que todas las experiencias pueden ser reproducidas.

Para cuantificar los resultados se seleccionaron 3 parámetros principales: DC, DH y DP; y dos indicadores secundarios: S y S_p . OSBET mostró el mejor DC, con un valor de 96,8%, seguido por ROBEX con un 95,9%, y también obtuvo una de las DH más pequeñas, con un valor de 13.83 mm, mientras que el de menor DH fue el SPM con 11.19 mm. Es interesante destacar que OSBET fue uno de los dos métodos que obtuvo una DP menor a 10 segundos, con una media de 4.28 segundos. Con respecto a los indicadores secundarios, muchos métodos obtuvieron buena S y baja S_p , o viceversa, mientras que OSBET fue uno de los pocos, junto con MLS, SPM y ROBEX que obtuvieron un comportamiento balanceado.

Comparado con otros métodos, OSBET es una interesante alternativa ya que presenta características deseadas como una alta velocidad, es preciso, fácil de utilizar y es de código abierto. Además no usa ningún atlas, trabajando en el espacio estándar y es independiente de la orientación y de problemas en el registro.

4.3. Pipeline de procesamiento neuromorfométrico

El procesamiento morfométrico tiene un impacto muy grande sobre todos los resultados que uno puede obtener, ya que en general la parcelación realizada en el procesamiento morfométrico es la base para la extracción de señales o la construcción de *streamlines* en el estudio de la conectividad estructural.

A continuación se detalla la lista de requerimientos planteados en esta etapa:

Requerimientos generales

Los requerimientos generales tienen como objetivo que todos los *pipelines* desarrollados puedan ser utilizados en múltiples entornos, implementados en servidores (por la posibilidad de montar servicios de procesamiento en la nube) y también en *clusters* sin costos de licencias. Además se buscó poder chequear la forma en la que están implementados diferentes métodos críticos y (de ser necesario) actualizarlos de acuerdo a nuevos avances en la temática. A continuación se enumeran los requerimientos generales:

1. Los paquetes usados deben ser (dentro de lo posible) software con código abierto.
2. Los paquetes usados deben poder ser utilizados en un *cluster*.

3. Los paquetes usados no deben requerir software propietario (ej: MATLAB) y dentro de lo posible deben poderse automatizar para no utilizar interfaz gráfica.

Requerimientos específicos

Los requerimientos específicos fijados para este proceso en particular buscaron utilizar las mejores prácticas de segmentación a partir del estado del arte descrito en el Capítulo 2 y al mismo tiempo sean de fácil articulación con cualquier servicio de neuroimágenes tanto nacional como internacional. A continuación se enumeran los requerimientos específicos:

1. El procesamiento estructural debe realizarse en el espacio nativo.
2. El registro a un atlas debe realizarse utilizando información de surcos y no de volumen cerebral.
3. La segmentación morfométrica debe poder realizarse con imágenes de diversas resoluciones.
4. El resultado de la segmentación debe tener poca dependencia del modelo del resonador, su marca, campo permanente y resolución de adquisición.
5. Para la segmentación debe ser necesaria una única imagen T1 3D.

Una vez planteados los requerimientos se encontró un único paquete que cumplía con todos ellos de manera adecuada. El paquete FreeSurfer¹, es un software desarrollado por el *Laboratory for Computational Neuroimaging*, perteneciente al *Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging*, el cual fue seleccionado por el *Human Connectome Project* para ser su software de procesamiento estructural.

FreeSurfer es el resultado de un proyecto que se inicia en el año 1999 [138, 139, 140] con trabajos en la delimitación de la corteza cerebral a través de mallas con fines de visualización y delimitación cortical. Posteriormente FreeSurfer se convirtió en un software para la cuantificación de propiedades morfométricas como volúmenes subcorticales; volúmenes, áreas y espesores corticales y medición de curvaturas a nivel de corteza [141, 142]. Este paquete se transformó en una gran herramienta para poder cuantificar todo tipo de propiedades globales y también locales del cerebro, con la ventaja de tener poca influencia de la secuencia de MRI [143] y que al mismo tiempo permite lograr una parcelación del cerebro para poder aplicarla a otros análisis (por ejemplo en conectividad estructural y conectividad funcional) [144]. Otras de las ventajas de FreeSurfer es que es un procesamiento sumamente automatizable, lo que lo hace óptimo para procesar grandes volúmenes de imágenes. En la Figura 4-8 se muestra un resumen de los pasos implicados en el *pipeline* de FreeSurfer.

A continuación se resumen brevemente los pasos implicados y su objetivo:

0. **Recepción de la imagen de entrada:** Se recibe una imagen en formato DICOM, NIFTI (formato que será explicado en la sección 4.3.1) o MGZ. La cual se transforma en caso de ser necesario. Nótese que este paso se número con 0 (cero) dado que muchas veces no se tiene control del mismo y uno debe adaptarse al *dataset* suministrado por otro grupo de investigación e inclusive realizar control de calidad sobre el mismo.
1. **Preprocesamiento:** Tiene como objetivo quitar el efecto de las inhomogeneidades de campo,

¹<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

normalizar las intensidades (de manera de que las características del resonador tengan poca influencia), remover el tejido no perteneciente al cerebro y llevar el cerebro a un espacio donde se puedan establecer semillas para posteriores análisis.

2. **Segmentación basada en vóxel:** Este procedimiento tiene como objetivo delimitar las estructuras subcorticales y dividir al cerebro en sus estructuras constituyentes para posteriores análisis basados en superficie.
3. **Normalización de intensidad mejorada:** En esta segunda normalización de intensidad se utiliza la información proveniente de la segmentación para optimizar el contraste entre los tejidos.
4. **Segmentación precisa de la materia blanca:** Esta es la última etapa de procesamiento volumétrico, en la que se realiza una segmentación precisa de la materia blanca para las etapas basadas en superficies.
5. **Modelado de la corteza cerebral:** Es un conjunto de procesos que se encargan de construir de forma sumamente precisa dos superficies que delimitan la corteza cerebral. Del lado más interno del cerebro se genera la superficie de materia blanca, que rodea la segmentación de materia blanca generada en el paso anterior, considerando las etiquetas de espacios no permitidos. Desde el lado más externo del cerebro se genera la superficie pial, que rodea al cerebro. Entre estas dos superficies, siempre que haya una etiqueta de materia gris entre cada nodo de las mallas, se genera un espacio de materia gris, que es el modelado de la corteza cerebral.
6. **Registro a un atlas esférico:** Una vez que se obtuvo un modelo de superficie de la corteza cerebral, es posible utilizar herramientas que provienen del uso de mallas. Una de las herramientas más potentes es el proceso de inflado de la corteza, esto es, es posible generar una corteza plana, inflada, y mapear información en la misma, sin el inconveniente de los surcos y giros que tiene la superficie cerebral original. En la Figura 4-9 se muestra un resumen de los cambios de espacio que se realizan en FreeSurfer y las diferentes superficies, las cuales serán descritas en la sección 4.3.2.

4.3.1. Preprocesamiento

Para entender en profundidad un método o un conjunto de métodos como es un *pipeline* es necesario tener una visión amplia de cuales son los métodos y cuales son las dificultades que se deben afrontar para desarrollarlo. Es por eso que es importante mencionar que durante el curso de esta tesis, he desarrollado un método propio de extracción del cerebro, el cual se encuentra publicado en [117] y se ha presentado en la Sección 4.2. Además, he desarrollado pipelines de preprocesamiento estructural con otras tecnologías, específicamente con el FSL², los cuales se hallan publicados en [145] y presentado en el Capítulo 5. Es por ello que a pesar de presentar un único método en esta sección, previamente ha habido un proceso de selección exhaustivo.

²<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>

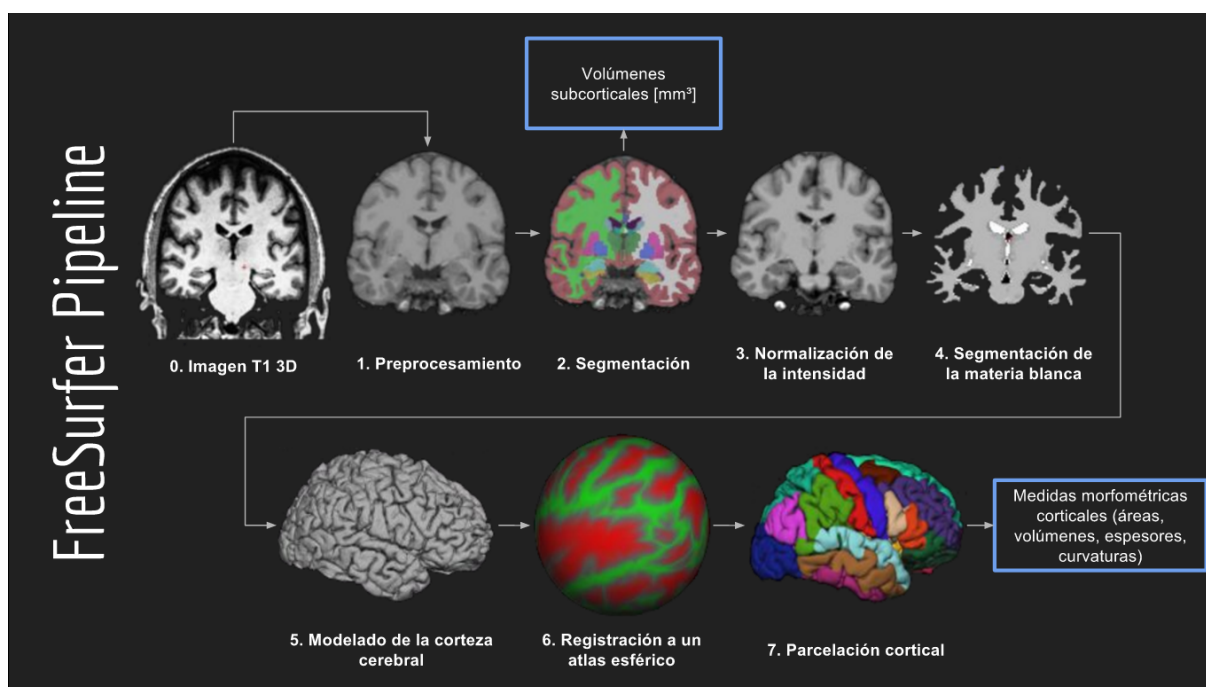


Figura 4-8: Resumen esquemático de los pasos implicados en el pipeline de FreeSurfer.

4.3.1.1. Formatos de archivos en neuroimágenes

Antes de abordar el preprocesamiento realizado por FreeSurfer, es importante dedicarle un segmento de esta sección a los formatos de imágenes médicas utilizados en neurociencias. Existen múltiples formatos de imágenes médicas que coexisten que pueden ser separados en dos categorías, 1) Formatos de los fabricantes del equipamiento y de los prestadores médicos y 2) Formato de investigación y desarrollo.

En la primera categoría se encuentra el formato DICOM por *Digital Imaging and Communication in Medicine*, que se caracteriza por ser un formato robusto a los posibles errores en la gestión de la información, es decir, se centra en la trazabilidad tanto del paciente y del estudio realizado, así como también en la seguridad en la transmisión de la información entre diferentes equipos. En contraposición es un formato que tiene una redundancia muy grande de datos, por ejemplo en neuroimágenes una serie de fMRI rutinaria puede estar compuesta por alrededor de 4000 *slices*, es decir, en 4000 archivos DICOM, y en cada uno se repite toda la metainformación del paciente, fabricante, datos del estudio. Como resultado, la serie puede llegar a ocupar 400 Mb. En conclusión, es un formato seguro, pero ineficiente.

En la segunda categoría se encuentra una serie de formatos que han ido evolucionando (y siguen haciéndolo actualmente). El más importante es el formato NIFTI por *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*, el cual se encarga de eliminar la redundancia propia del formato DICOM, pero sin perder los datos que pueden ser de relevancia clínica, como la referencia espacial. Estos archivos pueden ser de diferentes dimensiones de acuerdo al tipo de estudio, 2D (en estudios por *slices*), 3D (en estudios volumétricos) y 4D (en estudios funcionales o de difusión). Su desarrollo está auspiciado por el *National Institute of Mental Health* y el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* de los Estados Unidos y tiene una capacidad de compresión de unas 10 veces. Es un formato soportado por la mayo-

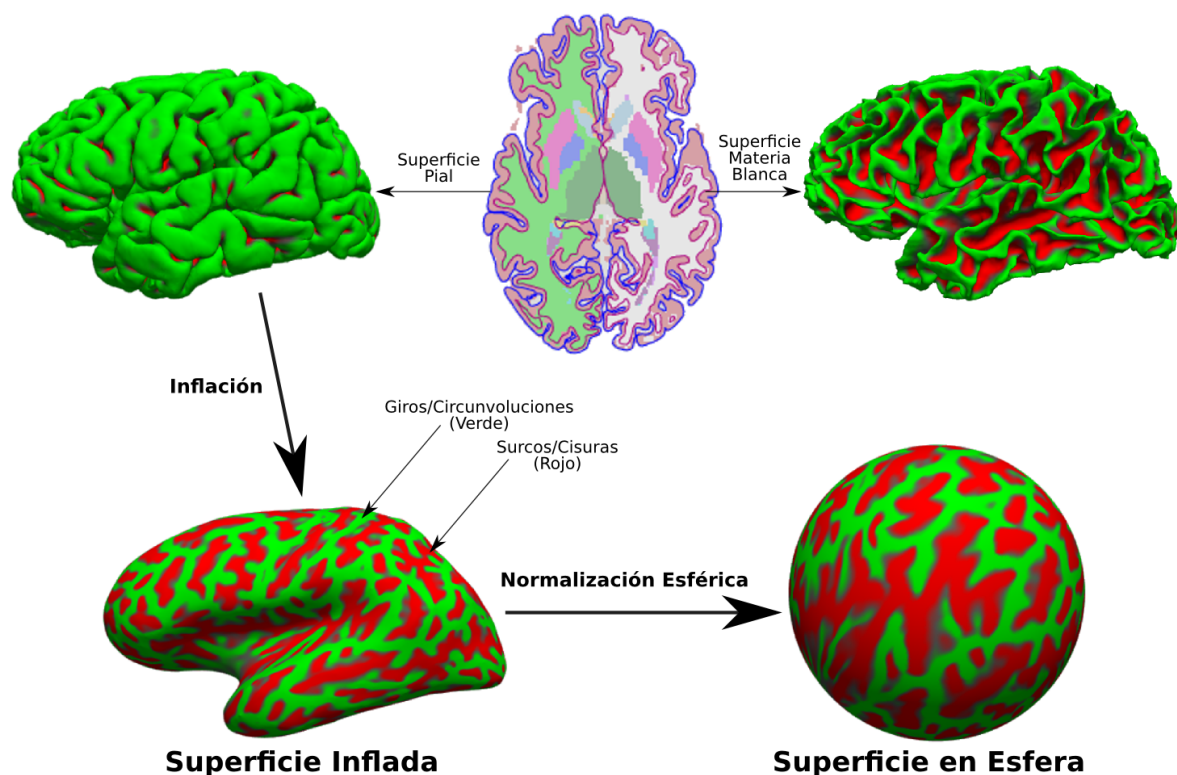


Figura 4-9: Resumen de superficies y espacios en FreeSurfer.

ría de los paquetes de software de desarrollo y procesamiento en neuroimágenes, entre ellos los más importantes son:

- AFNI (*Analysis of Functional NeuroImages*)³
- FreeSurfer⁴
- FSL⁵
- MIPAV (*Medical Image Processing, Analysis, and Visualization*)⁶
- SPM (*Statistical Parametric Mapping*)⁷
- BrainVoyager⁸
- Trackvis y Diffusion Toolkit⁹

Finalmente, actualmente se encuentra en desarrollo una evolución conceptual en el formato de neuroimágenes, que comprende la estandarización de la estructura de archivos en estudios, usando el formato NIFTI, para que de esta forma sea posible realizar procesamientos multimodales de forma

³<https://afni.nimh.nih.gov/>

⁴<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

⁵<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>

⁶<https://mipav.cit.nih.gov/>

⁷<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

⁸<http://www.brainvoyager.com/products/brainvoyager.html>

⁹<http://www.trackvis.org>

semiautomatizada con *pipelines* validados por grandes laboratorios mundiales. Este formato se llama BID (*Brain Imaging Data Structure*) [146] y se centra en la reproducibilidad de las investigaciones y en la automatización de procesos.

4.3.1.2. Compresión de los archivos DICOM

Entonces, el primer paso para poder realizar cualquier tipo de procesamiento es extraer el/los estudio/s de la computadora de adquisición. Este proceso generalmente no es trivial, es lento y se producen múltiples errores en la grabación ya sea del DVD o de un dispositivo de almacenamiento USB debido a la gran cantidad de archivos DICOM.

El segundo paso es la transformación del formato DICOM a NIFTI, para esto se utiliza el software **dcm2nii**¹⁰, el cual puede ser utilizado mediante una línea de comandos o con una interfaz gráfica a través de la aplicación **dcm2niigui**. Para automatizar el proceso y generar automáticamente una estructura de archivos sistematizada y anonimizada, en el marco de esta tesis se desarrolló una aplicación de Python (llamada **ordenador_bd.py**) el cual lee un árbol de carpetas con archivos DICOM y genera una organización de archivos en NIFTI con sus respectivas subcarpetas de acuerdo a las secuencias incluidas en la adquisición de la MRI.

4.3.1.3. Preprocesamiento en FreeSurfer

El preprocesamiento realizado por FreeSurfer está explicado en dos artículos complementarios [138] y [139]. Brevemente está compuesto por los siguientes pasos:

1. **Registro a la orientación de Tailarach:** En este procesos se usa un descenso por el gradiente (a muchas escalas espaciales), maximizando la correlación entre la imagen y una imagen promedio generada como el promedio de un gran número de imágenes previamente orientadas.
2. **Normalización de la intensidad previa a la segmentación:** Debido a que las imágenes generalmente poseen variaciones en la intensidad y el contraste debidas a las variaciones de campo, el mismo tejido en diferentes partes del espacio pueden tener diferentes intensidades. Para que una herramienta sea independiente del resonador, es necesario aplicar una normalización que pueda eliminar estas variaciones. FreeSurfer implementa una normalización que presupone que la máxima intensidad en un *slice* en el plano X-Y estará en la materia blanca y a partir de ello fija puntos de control, que luego son utilizados en un proceso de 11 pasos iterativos (descritos en [138]). Como resultado de este proceso se obtiene un mapa de corrección de campo, que es aplicado a la imagen original para obtener una en la cual la intensidad de la imagen no dependa de la posición en el espacio. Este proceso es sumamente importante para los pasos subsiguientes y cualquier error en el mismo puede llegar a arruinar el proceso globalmente. Es por eso que es importante que frente a una nueva secuencia T1 3D, sea testado el procesamiento antes de empezar a adquirir sujetos en un experimento.

¹⁰<https://www.nitrc.org/projects/dcm2nii/>

3. **Extracción del cráneo y tejidos circundantes (*Skull-Stripping*):** Tiene como objetivo extraer de forma robusta el cráneo y los tejidos anexos para contar con una nueva imagen que contenga únicamente el tejido nervioso intra-craneal. El procedimiento utilizado está basado en un proceso iterativo con una malla deformable, en la cual el proceso de deformación es dirigido por dos fuerzas, 1) Una fuerza que es guiada por los cambios de intensidad de la imagen de MRI, que está diseñada para detectar el límite entre el tejido y el LCR y 2) Una fuerza que penaliza la inhomogeneidad de la malla, con el objetivo que sea una superficie suave. El procedimiento completo está descrito con detalle en [138] y su versión actualizada en [128].
4. **Segmentación de la materia blanca:** En este proceso se utiliza una serie de intensidades de referencia y un conjunto de decisiones lógicas en conjunto con un algoritmo basado en vecindades para generar una máscara de la materia blanca cerebral [138]. Este paso es crítico, ya que se utiliza esta segmentación de la materia blanca para posteriores pasos de generación de superficies.
5. **Cortes con planos:** Se separa la imagen en una serie de sub-imágenes para definir operaciones lógicas posteriormente y evitar "conectividad" entre estas sub-imágenes. Se realiza un corte sagital en el cuerpo calloso para separar los dos hemisferios, que a partir de aquí se procesan por separado. Un segundo corte en el plano horizontal se realiza a la altura de la protuberancia para separar tejidos supra y sub-tentoriales.
6. **Generación de componentes conectados:** Con el fin de darle una continuidad a la materia blanca, se aplica un algoritmo que busca completar vacíos o discontinuidades en la segmentación de la materia blanca.
7. **Generación de las superficies deformables:** Utilizando la segmentación de la materia blanca y la segmentación del cerebro y mediante el uso de superficies deformables, se generan la superficie de materia blanca y la superficie pial, las cuales fueron señaladas en la Figura 4-9.

4.3.2. Segmentación y parcelación

Una de las características que hace único al paquete FreeSurfer, es la capacidad de segmentar de forma sumamente precisa regiones corticales y subcorticales en el espacio nativo del sujeto, es decir, generando máscaras precisas en la imagen original de sujeto teniendo en cuenta las particularidades del cerebro individual que está siendo analizado.

La técnica de segmentación subcortical se halla descrita en [142] y se basa en la generación de un atlas probabilístico realizado por múltiples segmentaciones manuales realizadas por expertos y registradas en un espacio común (MNI305). Posteriormente, de acuerdo a las intensidades de la imagen T1 y la función no lineal de transformación entre el espacio del atlas y el cerebro analizado, se calcula una función de probabilidad de pertenencia a cada región subcortical teniendo en cuenta tres factores: 1) La distribución de intensidades normalizadas para cada estructura, 2) La distribución de intensidades en la vecindad y 3) Las reglas anatómicas de relación espacial entre estructuras. Para considerar estas reglas se utilizan campos aleatorios de Markov[147], la cual es un técnica que permite establecer reglas condicionales a una tarea de asignación de etiquetas de acuerdo a diferentes factores.

Con respecto a la parcelación cortical, se utilizan las mismas técnicas que en las subcorticales, pero en este caso a nivel de superficies y utilizando operaciones de transformación adecuadas para los espacios de superficies. El procedimiento de parcelación cortical se encuentra descrito en [144]. Es de particular interés remarcar que el registro entre superficies corticales con un atlas parcelado manualmente se realiza utilizando la transformación de registro pasando por el espacio esférico descrito en [139] y mostrado en las Figuras 4-8 y 4-9. Una vez considerado el método de registro cortical y utilizando superficies corticales segmentadas manualmente, es posible utilizar campos aleatorios de Markov para generar un atlas probabilístico que tenga en cuenta intensidades y distribuciones espaciales locales y globales (como en el caso de la segmentación subcortical).

Ambos procedimientos fueron validados en los artículos que presentan las técnicas y han mostrado tener un desempeño similar a la segmentación manual, pero con la ventaja de seguir reglas que no dependen del desempeño humano y pudiendo contar con un proceso totalmente automatizado.

Utilizando este conjunto de técnicas es posible obtener un cerebro totalmente segmentado en 83 regiones en un tiempo promedio de 8 horas de procesamiento y con una utilización de entre 4 a 8 Gb. Para validar y comprobar el desempeño de este procesamiento se realizó un trabajo en el cual se procesaron alrededor de 600 imágenes de una base de datos pública [61]. El algoritmo demostró un excelente desempeño y una gran estabilidad, además se pudieron describir los cambios en el cerebro durante la adultez de forma consistente con estudios realizados con otras técnicas.

Finalmente, es importante mencionar que la parcelación cortical y subcortical realizada por FreeSurfer ha demostrado ser relativamente independiente de los parámetros de adquisición [143] y que la división en parcelas realizada tiene un correlato anátomo-funcional, lo que es de suma importancia en la aplicación de esta segmentación para la extracción de señales medias BOLD que se explicará en la sección 4.5.3 [148]. A pesar de ello, existen investigaciones que plantean que la parcelación usada por FreeSurfer divide a la corteza en porciones demasiado grandes y por lo tanto inhomogéneas funcionalmente [55], por lo que en esta tesis se ha implementado un método para poder subdividir las parcelas en porciones progresivamente más pequeñas de forma estandarizada (la cual se presentará en la sección 4.7).

4.4. Pipeline de análisis de la conectividad estructural

El modelado de la conectividad estructural se realiza a partir de las imágenes de difusión. Para este procesamiento, además de respetar los requerimientos generales presentados en la sección 4.3 se definieron los siguientes requerimientos específicos:

1. Todo el procesamiento de difusión debe ser realizado en el espacio nativo.
2. El preprocesamiento debe eliminar los efectos indeseados de movimiento y de efectos que reduzcan la relación señal/ruido.
3. Debe poder utilizarse la información de la segmentación morfológica para seleccionar regiones de forma automatizada.

4. Los resultados obtenidos deben poder ser usados para una exploración manual de los tractos (por ejemplo para un estudio prequirúrgico) o para un procesamiento automatizado (matriz de conectividad estructural).

4.4.1. Preprocesamiento

4.4.1.1. Fuentes de distorsión en DWI

Las fuentes de distorsión en DWI pueden englobarse en tres tipos [149]:

- **Artefactos debidos al movimiento:** Las DWI usualmente consisten en la adquisición de volúmenes en múltiples direcciones y la duración de un protocolo completo de adquisición puede ir entre los 50 segundos (6 direcciones), una media de entre 6 y 10 minutos (para 32 direcciones) y hasta horas (actualmente se hacen adquisiciones de 128 o más direcciones). Dada una duración media de entre 6 y 10 minutos es lógico pensar que el sujeto va a moverse durante el escaneo, lo que llevará a la generación de artefactos [150].
- **Inhomogeneidades del campo magnético:** Debido a que las secuencias DWI utilizan un método de adquisición rápido llamado *Echo Planar Imaging* (EPI) –en el cual cada plano (*slice*) puede ser adquirido en alrededor de 50 a 100 [ms]–, están expuestas a artefactos de inhomogeneidades en el campo magnético. Estas inhomogeneidades se producen por una combinación de efectos, 1) El campo magnético permanente no es constante en el tubo y 2) Cuando el sujeto se introduce en el resonador, la diferencia de susceptibilidad magnética de los diferentes espacios anatómicos (por ejemplo los senos paranasales) y tejidos, produce inhomogeneidades locales que son especialmente observables en las secuencias EPI [150].
- **Corrientes de Foucault:** Durante la adquisición de las DWI se producen cambios rápidos en los gradientes magnéticos, que a su vez generan corrientes parásitas de Foucault y las cuales generan secundariamente cambios en los campos magnéticos y por lo tanto artefactos llamados *Eddy Current Artifacts*. Estos campos magnéticos "parásitos" han sido reportados como generadores de artefactos de escalado, cizalla (*shearing*) y de traslación por lo que es muy importante su corrección [150, 151]. La distorsión generada por estas corrientes es altamente dependiente no sólo del resonador, sino también de la dirección particular de adquisición de cada volumen [150].

4.4.1.2. Secuencias adecuadas para un correcto preprocesamiento

Para un correcto preprocesamiento es necesario contar con una buena secuencia de adquisición. Debido a la complejidad de la temática, las diferentes secuencias están fuera de los aspectos a analizar dentro de esta tesis, pero aun así se delinearán algunos de los parámetros básicos recomendados a partir del conocimiento teórico-práctico:

CAPÍTULO 4. PROCESAMIENTO DE AVANZADO DE NEUROIMÁGENES

Parámetro	Valores	Observaciones
Numero de B0s	Un volumen cada 10 direcciones	Es utilizado para disminuir las distorsiones por corrientes de Foucault
Cantidad de direcciones	32 para modelo acDT 64 o más para modelos más complejos (HARDI)	Respetar el numero de direcciones es esencial para tener buenas estimaciones en los modelos.
Parámetro b	1000 para 32 direcciones. 1500 para 64 direcciones.	
Disposición de las direcciones	Deben distribuirse uniformemente en el espacio esférico de radio b (no mapear únicamente la semiesfera superior)	En secuencias con múltiples valores de parámetros b, deben mapear uniformemente cada una de las esferas.
Tamaño del vóxel	Preferentemente isotrópico. Un tamaño muy común es 2x2x2 mm.	
Corrección de inhomogeneidades de campo	Para realizar este tipo de corrección se recomienda adquirir uno o varios volúmenes en el orden contrario al que normalmente se realiza la adquisición (conocido como inversión de fase). Es decir, si las 32 direcciones se adquieren desde el plano anterior a posterior, previamente se deben adquirir uno o más volúmenes desde el plano posterior al anterior [152].	

Tabla 4-4: Recomendaciones para secuencias de DWI. El Modelo Tensor de Difusión se abrevia como DT.

4.4.1.3. Pipeline de preprocesamiento en DWI

Cómo se resumió en la Tabla 4-4, es importante que en la adquisición de DWI se obtenga la información para construir un mapa del campo magnético. A pesar de ello, muchas veces el software de control del resonador no lo permite o no se dispone del tiempo necesario. Es por ello que en esta sección se describen dos opciones de preprocesamiento, una con y otra sin la adquisición con inversión de fase.

En la Figura 4-10 se muestran los *pipelines* sugeridos para este proceso. En el mismo puede verse que todos los procesos realizados pertenecen al paquete FSL¹¹ y a continuación se describe en detalle cada uno de ellos:

Pasos obligatorios

- Selección de imagen B0 de referencia:** En este proceso se utiliza el comando FSL ROI¹², el cual permite la extracción de un subconjunto de puntos de una imagen. En este caso, dado que la imagen es 4D, se extrae el volumen de referencia B0, que será utilizado posteriormente para construir el mapa de deformaciones de campo, así como también en las correcciones de deformaciones de corrientes de Foucault.
- Extracción del cerebro:** Para una mejor corrección de deformaciones y de movimiento es necesario contar con una máscara del cerebro. Ésta se genera utilizando el programa FSL BET¹³ (por *brain extraction tool*) [125, 153], que puede ser completamente controlado desde la línea de comandos y genera excelentes resultados. En este punto del proceso recae en el valor de un parámetro crítico, el *umbral de intensidad*, que en casos patológicos debe ajustarse adecuadamente para tener buenos resultados.
- Corrección del movimiento:** Este proceso está integrado dentro del comando **eddy**¹⁴ y es una de las novedades de la nueva versión de FSL. Durante este proceso se alinean las imágenes de difusión (en cada dirección). Además, la última versión de este comando tiene la novedad de

¹¹<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>

¹²<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>

¹³<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/BET/UserGuide>

¹⁴<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/eddy>

corregir movimiento dentro de la adquisición de un mismo volumen, es decir entre *slices* a partir de la detección de valores incongruentes (*outliers*) [149, 154].

- **Corrección de corrientes de Foucault:** El efecto de estas corrientes se corrige en simultáneo con el movimiento. Se utilizan algoritmos predictivos (utilizando modelos generativos) que únicamente asumen que la difusión es un proceso gaussiano. Para detalles sobre el algoritmo ver [149, 154]. El algoritmo de corrección se implementa en el comando **eddy**.

Pasos opcionales (con imagen B0 con inversión de fase)

- **Alineación:** Se realiza una co-registro entre la B0 de las DWI y la B0 con inversión de fase para que queden solapadas espacialmente. El comando utilizado para este proceso es el **FLIRT**¹⁵, el cual es un comando de registro lineal muy potente que permite realizar alineación entre imágenes de mismas o diferentes secuencias y entre el mismo sujeto o inclusive distintos. Dado que en este caso las imágenes son del mismo sujeto e inclusive de la misma modalidad se usa como métrica de comparación la correlación y se utilizan 6 grados de libertad (3 traslaciones + 3 rotaciones, sin escalado de ningún tipo).
- **Estimación de mapa de deformaciones de campo:** Mediante el uso de dos imágenes adquiridas a contra fase, por ejemplo Anterior->Posterior y Posterior->Anterior, es posible utilizar el comando **topup**¹⁶ para estimar las distorsiones del campo. Como salida de este proceso se obtiene un mapa de distorsiones [152].
- **Corrección de deformaciones de campo:** Mediante un parámetro opcional del comando **eddy** es posible tomar la salida del **topup** y utilizarla para corregir las distorsiones de campo en simultáneo con la corrección de movimiento y de corrientes de Foucault[154].

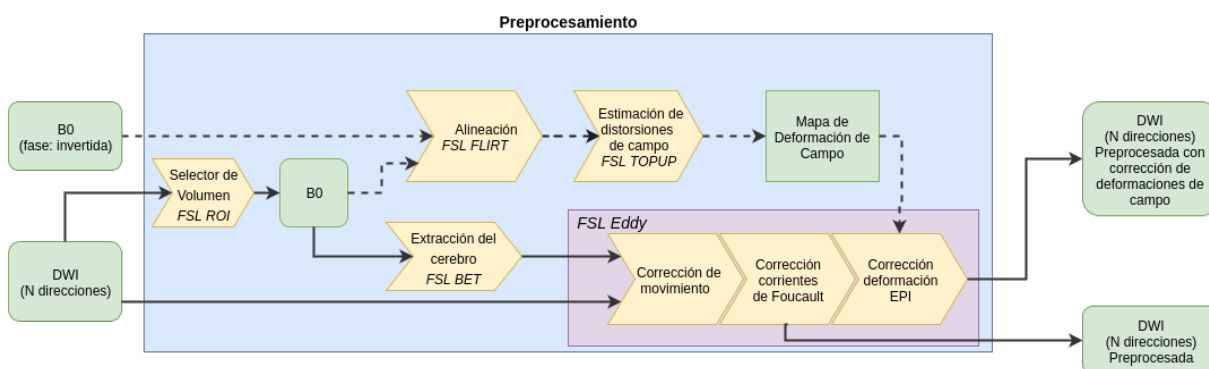


Figura 4-10: Resumen del preprocesamiento para DWI. En verde se grafican los paquetes de datos, mientras en amarillo los procesos. En líneas punteadas se denotan los pasos opcionales.

4.4.2. Obtención de tractos para la exploración manual

Una vez que se han preprocesado las DWI, uno de los principales usos que tienen las imágenes de difusión es poder estudiar visualmente la disposición de los tractos a nivel espacial, por ejemplo durante

¹⁵<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FLIRT>

¹⁶<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/topup>

un análisis prequirúrgico [155, 156]. Para ello, es necesario recuperar la disposición de los tractos, así como también llevar la información de las diferentes modalidades adquiridas a un espacio común. Finalmente, se debe utilizar un software de visualización y filtrado de la información para poder seleccionar y observar la porción de la información que se considere más relevante.

En la Figura 4-11 se muestra este proceso, junto con las tecnologías empleadas para cada uno de los pasos. A continuación se describe en detalle cada uno de ellos:

- **Selector de Volumen:** Este paso es el mismo que el explicado en la sección 4.4.1.3, solo se incluye aquí a fines didácticos, pero en realidad es el mismo proceso dentro del *pipeline*.
- **Alineación a espacio DWI:** Este proceso es similar al de alineación presentado en la sección 4.4.1.3, pero en este caso con la diferencia de que son modalidades (secuencias) y tamaños de vóxeles generalmente diferentes, por lo que al usar la aplicación FSL FLIRT es necesario utilizar como función de costo la información mutua y como imagen de referencia a la B0. En este caso la salida estará alineada con el espacio de DWI y tendrá el mismo tamaño de voxel que la B0 y el resto de las imágenes de DWI.

Es importante mencionar que como producto secundario de esta alineación se obtiene la matriz de transformación del espacio anatómico (de alta resolución) al espacio DWI y es posible, utilizando el comando **convert_xfm**¹⁷ de FSL con el parámetro **-inverse**, generar la matriz de transformación para llevar todos los resultados al espacio anatómico de alta resolución (como se verá posteriormente).

- **Semilleo:** Para generar las semillas de reconstrucción de tractos es necesario utilizar una estrategia que mapee todas las zonas por donde posiblemente pasa un tracto. Una de las formas más comunes es utilizar un umbral de fracción de anisotropía (FA) del Modelo Tensor de Difusión (DT), generalmente 0.3, para generar una máscara donde aleatoriamente se generará un número N de semillas. Otra de las formas que puede utilizarse (y la que se propone en esta tesis), es utilizar la segmentación de la materia blanca realizada por el FreeSurfer, llevada al espacio de difusión para generar semillas aleatoriamente distribuidas en esta. Utilizando esta estrategia es posible utilizar cualquier modelo y no se tendrá un bias propio de la utilización de un modelo u otro.

Para realizar esta tarea se utiliza en primer lugar, la función **mri_binarize**¹⁸, un comando que forma parte del paquete de FreeSurfer, el cual permite generar una máscara a partir de una lista de valores de intensidad. Luego, se utiliza una función del paquete de Dipy, específicamente la función **seeds_from_mask**¹⁹ para generar un número N de puntos que luego servirán para inicializar el proceso de *tracking*.

- **Modelo DT:** En esta etapa se ajusta el modelo de DT a partir de las DWI. Para ello es necesario contar con las DWI preprocesadas, las direcciones y los parámetros b utilizados; y además una máscara del cerebro, la cual fue obtenida en la etapa de preprocesamiento (será la región en donde se ajuste el modelo). Existen dos estrategias para realizar este proceso, la aplicación **DTI-**

¹⁷<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FLIRT/UserGuide>

¹⁸https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/mri_binarize

¹⁹<https://github.com/nipy/dipy/blob/master/dipy/tracking/utils.py>

FIT²⁰ de FSL y la función **fit** de la clase **TensorModel**²¹. A partir de ello es posible obtener las distintas imágenes escalares propias del modelo DT. En la Figura 4-11 se muestran estas imágenes abajo a la derecha. Particularmente es importante aclarar que las imágenes V# son las V1, V2 y V3, que son imágenes vectoriales, en las que el valor de cada voxel es un vector de tres componente, que apunta en la dirección principal, secundaria y terciaria respectivamente. Asimismo, las imágenes L# (L1, L2 y L3) son imágenes de los autovalores λ_1 , λ_2 y λ_3 respectivamente. Todas estas imágenes escalares han probado tener una gran utilidad para el estudio de fenómenos fisiológicos (como la plasticidad cerebral [157, 158]) y también patológicos [159, 160]. Sin embargo, el nivel de aprovechamiento actual de este tipo de imágenes todavía es muy reducido, por lo que hay muchos proyectos en marcha para mejorar la utilización de estas imágenes escalares.

- **Otros modelos:** La utilización de otros modelos dependerá principalmente de la cantidad de direcciones que se puedan adquirir y por lo tanto del tiempo que se disponga para la adquisición de las DWI. En la práctica clínica generalmente la cantidad máxima de direcciones que se pueden adquirir son 32, por lo que en ese caso el único modelo que se podrá utilizar adecuadamente será el DT. En cambio, en investigación muchas veces es posible adquirir 64 direcciones o más, por lo que en ese caso se podrá utilizar modelos como las QBall [161] o SD [162].
 - *QBall*: Este es un modelo alternativo al de DT [163, 164] y actualmente ha sido superado para la tarea de reconstrucción de tractos y cuestionado para su uso clínico [165]. Sin embargo, puede ser utilizado para generar una interesante imagen escalar, el índice Fracción de Anisotropía Generalizado (GFA), el cual es una extensión del FA, pero contrariamente a este no se ve reducido en los cruces de fibras. A pesar de que este escalar también ha sido cuestionado, es interesante tenerlo en cuenta para investigación [165]. Para utilizar este modelo se utiliza la función **fit** de la clase **CsaOdfModel**²² en Dipy, que implementa el algoritmo de QBall mejorado presentado en [166].
 - *Spherical Deconvolutions (CSD)*: Este es el modelo complejo que actualmente produce mejores resultados y puede ser realizado con secuencias de adquisición relativamente sencillas. Puede ser utilizado en Dipy con la función **fit** de la clase **ConstrainedSpherical-DeconvModel**²³. Contrariamente a los modelos DT y QBall, este modelo sirve únicamente para el proceso de *Tracking* y no produce ningún tipo de imagen escalar.
- **Tracking:** Este proceso consiste en unir las direcciones procedentes del modelo ajustado en cada voxel para la generación de tractos y puede ser determinístico o probabilístico. Cuando la tractografía se produce para una inspección visual, es mejor la utilización de un *tracking* determinístico, dado que produce una información más concreta para poder entender un modelo simplificado de la disposición de los tractos. Para realizar el *tracking* son necesarios un modelo, la máscara de la materia blanca y un conjunto de semillas de inicio de la generación de tractos. A partir de ello se utiliza la función **EuDX** de Dipy, la cual implementa un novedoso algoritmo desarrollado por Eleftherios Garyfallidis en su tesis doctoral de la Universidad de Cambridge [167]. Posteriormente, la información de los tractos es integrada con la información de localiza-

²⁰<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide>

²¹<https://github.com/nipy/dipy/blob/master/dipy/reconst/dti.py>

²²<https://github.com/nipy/dipy/blob/master/dipy/reconst/shm.py>

²³<https://github.com/nipy/dipy/blob/master/dipy/reconst/csdeconv.py>

ción espacial (información del tamaño de los vóxeles y orígenes del espacio de coordenadas) y se guarda en el formato .trk²⁴ para su posterior visualización.

- Visualización:** Una vez que se han generado todos los archivos en el mismo espacio, es necesario visualizar los resultados. Para ello existen dos alternativas, la primera y que se realiza para inspeccionar visualmente los resultados es revisarlos en el espacio de difusión (generalmente con un tamaño de voxel de 2x2x2 mm). La segunda, es transformar a todos los archivos al espacio de alta resolución espacial de 1x1x1 mm. Una vez comprobada la calidad de los resultados, generalmente se realiza este proceso de transformación para el encuadre de todos los resultados en un mismo espacio de alta resolución, para una mejor visualización de las imágenes finales.

Independientemente del espacio de visualización, el procedimiento consiste en el cargado de los tractos en el software **TrackVis**²⁵, el cual es parte de un conjunto de programas llamado *Diffusion Toolkit*[168]. Adicionalmente se cargan también los volúmenes en sus diferentes modalidades y a partir de ello es posible generar regiones de interés (ROIs) para segmentar paquetes de tractos (fascículos) de interés clínico. En esta etapa muchas veces también se generan máscaras con información clínica relevante (por ejemplo: la segmentación de un tumor) para superponerlo con el resto de la información. Para dicha tarea se utiliza el software **FSL View**²⁶, parte del paquete FSL. Tanto la utilización del Trackvis como del FSL View requieren experiencia por parte del operador y el desarrollo de su uso no será explicado en esta tesis, ya que está más relacionado con aplicaciones clínicas de análisis de casos.

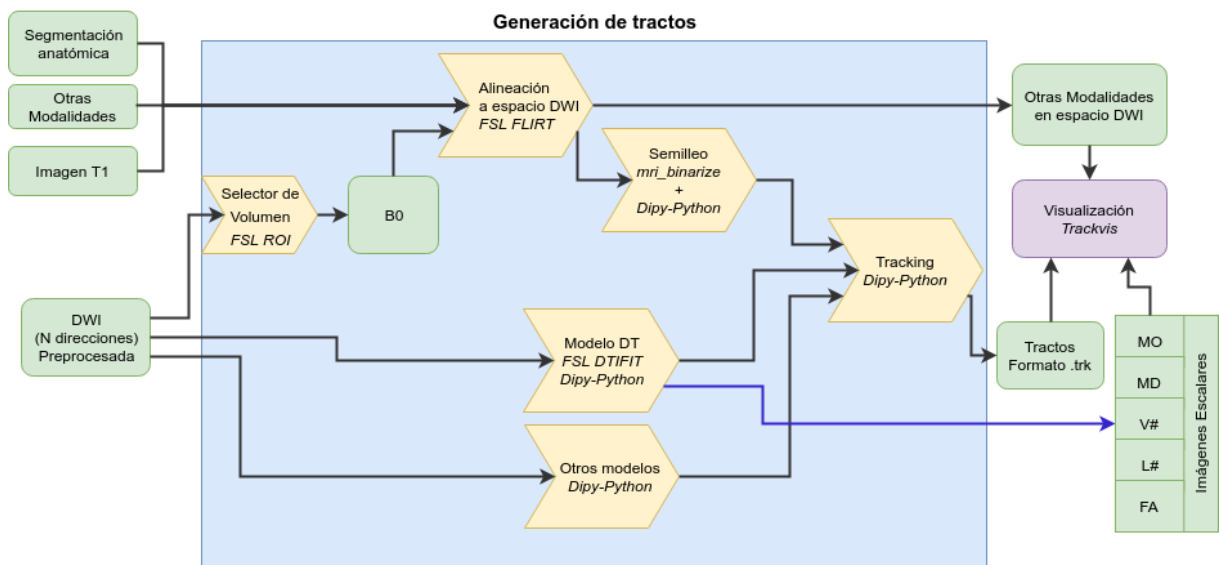


Figura 4-11: Resumen de procesos para la generación de tractos para su exploración visual. En verde se grafican los paquetes de datos, mientras en amarillo los procesos. En los recuadros amarillos se muestra en cursiva la tecnología seleccionada para cada proceso. La flecha azul representa la salida de un paquete de imágenes escalares basadas en difusión.

²⁴ <http://www.trackvis.org/docs/?subject=fileformat>

²⁵ <http://www.trackvis.org/>

²⁶ <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FslView>

4.4.3. Obtención de la matriz de conectividad estructural

La matriz de conectividad estructural consiste en estimar cuán conectado está un núcleo funcional o una parcela con otro/a. Una de las complicaciones que surge a la hora de estimar conectividad con los tractos, en combinación con una parcelación nativa, es que por lo general las parcelas o núcleos funcionales están compuestos por materia gris y por lo tanto se encuentran fuera del espacio de *tracking* (o *espacio trackeable*) con DWI. Es por ello, que si para realizar el *tracking* utilizamos semillas que se encuentran en las parcelas funcionales, se estima una conectividad con un sesgo muy grande.

Para evitar este sesgo y poder generar semillas vinculadas a cada núcleo funcional y al mismo tiempo dentro del *espacio trackeable*, se desarrolló una estrategia de proyección de las parcelas hacia la sustancia gris, la cual se resume en los siguientes pasos:

- Se genera la máscara con la parcelación de materia gris.
- Se dilatan la máscara con un algoritmo que permite una dilatación sin generar conflicto en regiones contiguas. Este proceso se implementó utilizando el paquete de Python **Easy Lausanne**²⁷, el cual está basado en la aplicación **Connectome Mapper**[169], la cual empaqueta estas funcionalidades de una manera inaccesible como procesos.
- Se hace una resta entre la parcelación y la dilatada de manera de obtener las cáscaras envolventes de cada parcela.
- Se hace una intersección entre las envolventes y la máscara de materia blanca. Una alternativa más restrictiva para la máscara de intersección con las envolventes es utilizar el *espacio trackeable*, el cual en general se toma como la máscara resultante de aplicar un umbral de 0.20 a la imagen de FA. Esta alternativa asegura que todos los puntos que se usan como semilla puedan iniciar tractos. En la Figura 4-12 se muestra un ejemplo gráfico del proceso de proyección de la parcelación hacia el *espacio trackeable*.

En la Figura 4-13 se resumen los pasos que comprenden el *pipeline* para obtención de la matriz de conectividad estructural. Muchos de los pasos implicados ya han sido descritos en los *pipelines* anteriores, por lo que el diagrama ha sido simplificado para resaltar los procesos específicos de esta etapa. A continuación se describe en detalle cada uno de ellos:

- **Transformación al espacio DWI:** En este paso se realiza el registro descrita en la etapa anterior. Se puede añadir que en este proceso es importante considerar la función de interpolación utilizada durante la transformación de un espacio a otro, la cual es un parámetro en **FLIRT**. Para transformaciones de imágenes con niveles de grises o valores escalares se utiliza la interpolación trilinear, la cual interpola con funciones lineales en los tres ejes principales. Contrariamente, cuando se quiere transformar una imagen con valores enteros (etiquetas) como es el caso de una segmentación o un atlas, es necesario utilizar una interpolación que no genere nuevos valores de etiquetas y por lo tanto se debe utilizar la interpolación por vecinos cercanos. En la Sección 4.7 se discutirán algunos de los cuidados necesarios cuando se utiliza este tipo de interpolación en el caso de contarse con regiones pequeñas.

²⁷https://github.com/mattcieslak/easy_lausanne

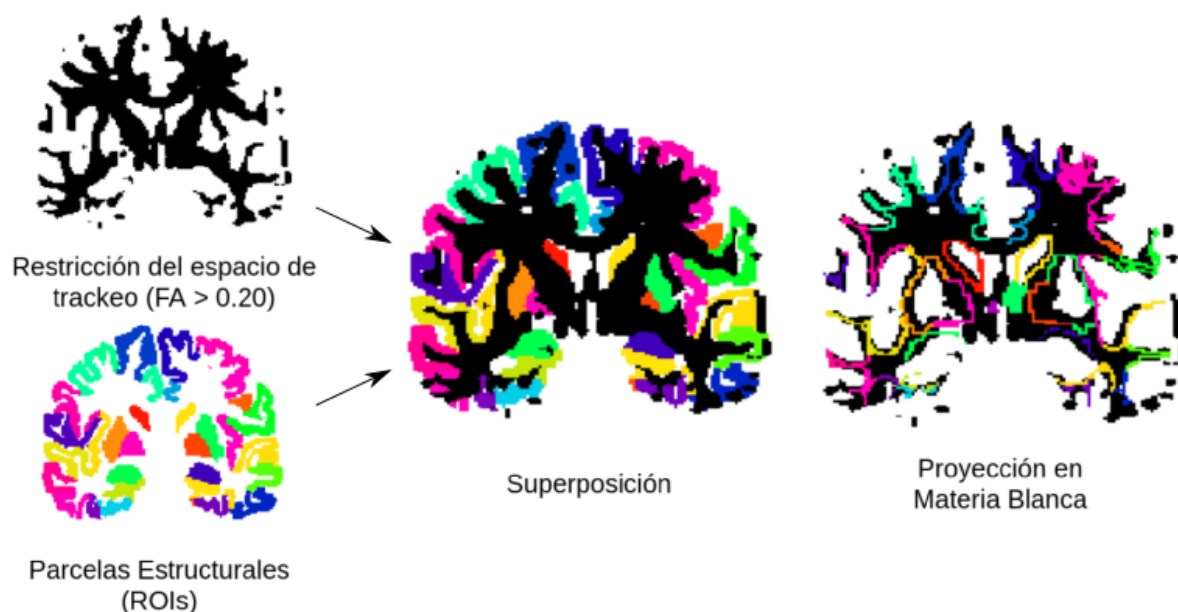


Figura 4-12: Ejemplo de una proyección de la parcelación hacia la materia blanca.

- **Proyección de sustancia gris a sustancia blanca:** Este es el proceso descrito anteriormente (Figura 4-12).
- **Generación del modelo de difusión:** Este paso ya fue descrito en la etapa anterior. En la misma se obtiene el modelo de la difusión del agua con el modelo DT y otros (si la cantidad de direcciones así lo permite). Además, a partir del modelo DT se obtienen las imágenes escalares descritas en la etapa anterior y se utiliza el FA para definir el *espacio trackeable*. Por el contrario, en el caso de que se realice un proceso *tracking* probabilístico se utilizará el GFA para definir el *espacio trackeable*.
- **Semilleo:** El proceso depende de cual será el método de *tracking* utilizado. En el caso de utilizar un *tracking* determinístico, se utiliza una vez cada uno de los vóxeles que componen cada una de las parcelas en sustancia blanca.
- **Tracking:** Como se mencionó antes, este proceso puede ser determinístico o probabilístico. El caso determinístico ya ha sido explicado en la etapa anterior. En el caso del *tracking* probabilístico, se inicia el proceso un gran número de veces por cada semilla (≈ 5000), lo que permite estimar una probabilidad de que dos regiones estén conectadas entre sí de acuerdo a la proporción de veces que al iniciarse el proceso en una semilla, se llega a la otra. Es importante remarcar que cuando se utiliza esta técnica la probabilidad de que se llegue de una región a otra es inversamente proporcional a la distancia. Además, dado que con el *tracking* probabilístico es posible que se generen bucles o caminos demasiado largos para lo biológicamente posible, es muy importante establecer un largo máximo de tracto para cortar el proceso y declararlo como no válido.

A nivel de la implementación, el proceso del *tracking* probabilístico se realizó con Dipy y está comprendido por dos procesos principales. El primero consiste en mapear de forma discreta la función ODF para obtener las probabilidades en las diferentes direcciones, lo cual se realiza

con la función **ProbabilisticDirectionGetter**²⁸. El segundo paso consiste en utilizar esta información y las semillas para realizar el *tracking*, el cual se realiza con la clase **LocalTracking**²⁹.

- **Cómputo de matriz de conectividad estructural:** Una vez obtenidos todos los tractos, se contabiliza la cantidad de veces que partiendo de cada una de las parcelas se llega a cada una de las otras, resumiéndose este proceso en una matriz de conectividad estructural.

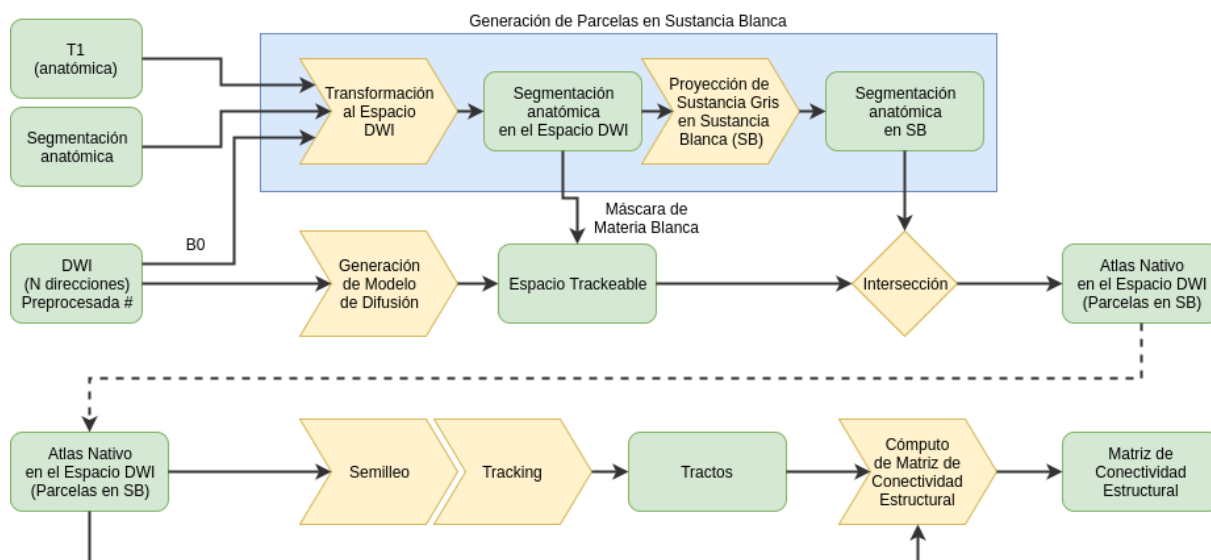


Figura 4-13: Resumen de procesos para la generación de la matriz de conectividad estructural. En verde se grafican los paquetes de datos, mientras en amarillo los procesos. En los recuadros amarillos se muestra en cursiva la tecnología seleccionada para cada proceso. Los procesos ya explicados en las etapas anteriores han sido simplificados para mayor claridad conceptual.

4.5. Pipelines de análisis de resonancia magnética funcional

Como se mencionó en el Capítulo 4, generalmente la fMRI se realiza de dos formas, 1) la más general en la práctica clínica actual es la fMRI por bloques de tareas (Tarea/Reposo) o (Tarea A/Tarea B) y 2) la fMRI en reposo. Estas dos formas de utilización difieren mayormente en que en la primera se conoce la función de entrada (función estímulo) y la función de transferencia (función HRF) y por lo tanto puede modelarse al sistema estimándose una salida esperada, mientras que en el segundo caso no es posible realizar esto.

4.5.1. Preprocesamiento

Dado que en cada *Pipeline* de las secciones subsiguientes los preprocesamientos son ligeramente distintos, en esta sección se describirán los procesos implicados en el preprocesamiento de la fMRI y cuál es su importancia para el resultado final. Además se discutirán algunas cuestiones metodológicas y algunas alternativas de preprocesamiento.

²⁸https://github.com/nipy/dipy/blob/master/dipy/direction/probabilistic_direction_getter.py

²⁹<https://github.com/nipy/dipy/blob/master/dipy/tracking/local/localtracking.py>

4.5.1.1. Corrección de movimiento

Cuando un sujeto se encuentra en un resonador, existen numerosas fuentes de movimiento que generan pequeños (o no tan pequeños) cambios en la posición del cerebro a medida que transcurre el tiempo. Las fuentes de movimiento más usuales son una mala sujeción de la cabeza del sujeto dentro de la bobina, un protocolo que induce a que el paciente (consciente o inconscientemente) mueva su cabeza, vibraciones que se trasladen a la camilla y finalmente movimientos relacionados con la respiración y la onda de pulso. El movimiento tiene tanta influencia en los resultados finales obtenidos en los experimentos de fMRI, que generalmente se establecen criterios de exclusión de registros frente a grandes desplazamientos o rotaciones [170]. Es por eso que a la hora de diseñar el protocolo de adquisición deben extremarse las medidas para reducir al máximo las fuentes de ruido.

Más allá de las medidas que se tomen, se produce movimiento que debe ser preprocesado y eliminado de la mejor manera. Existen diferentes herramientas para eliminar el movimiento en los registros de BOLD, las cuales pueden verse comparadas en [171].

Habiendo considerado las diferentes alternativas se seleccionó para este paso la aplicación de corrección de movimiento de **FSL MCFLIRT**³⁰, la cual utiliza a la herramienta antes presentada para registro entre imágenes (**FLIRT**) para la corrección de movimiento [172]. Es una herramienta que puede ser utilizada desde línea de comandos y que permite corregir el movimiento, obtener una imagen 3D media a partir de registros 4D y generar informes gráficos del movimiento a través del tiempo, los cuales son mostrados para un ejemplo en la Figura 4-14. En investigación (más específicamente en fMRI en reposo) desplazamientos del orden del milímetro o los 2 milímetros hacen al registro inaceptable y debe ser eliminado o aunque sea los volúmenes en donde se concentra la mayor cantidad de movimiento. En la práctica clínica, en donde generalmente se usa el paradigma por bloques y es complejo reprogramar una nueva cita para el paciente, existen límites más permisivos y muchas veces se debe recurrir a técnicas de extracción de movimiento adicionales como ICA.

4.5.1.2. Corrección de desfase de planos durante la adquisición o *slice timing correction*

La optimización de tiempos en las secuencias – en especial en secuencias 4D – ha generado que las estrategias de adquisición muchas veces generen un desfase entre diferentes rodajas (o *slices*) del cerebro. Una de las estrategias más comunes en la adquisición de la señal BOLD es adquirir las rodajas pares en un tiempo y las rodajas impares en otro para evitar que se produzca interferencia entre rodajas contiguas. Esta estrategia produce que diferentes rodajas tengan un muestreo distinto de los fenómenos temporales que están siendo medidos. Es por ello que para corregir este desfase se realiza una interpolación, de manera de tener todos los planos sincronizados y con un muestreo común [173].

Para realizar este proceso se utiliza la aplicación **slicetimer**³¹ de FSL, la cual puede ser utilizada desde línea de comandos y por lo tanto es automatizable. A partir del uso de esta aplicación, la señal temporal de cada voxel es procesada independientemente y las intensidades son estimadas en un

³⁰<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MCFLIRT>

³¹<http://poc.vl-e.nl/distribution/manual/fsl-3.2/slicetimer/index.html>

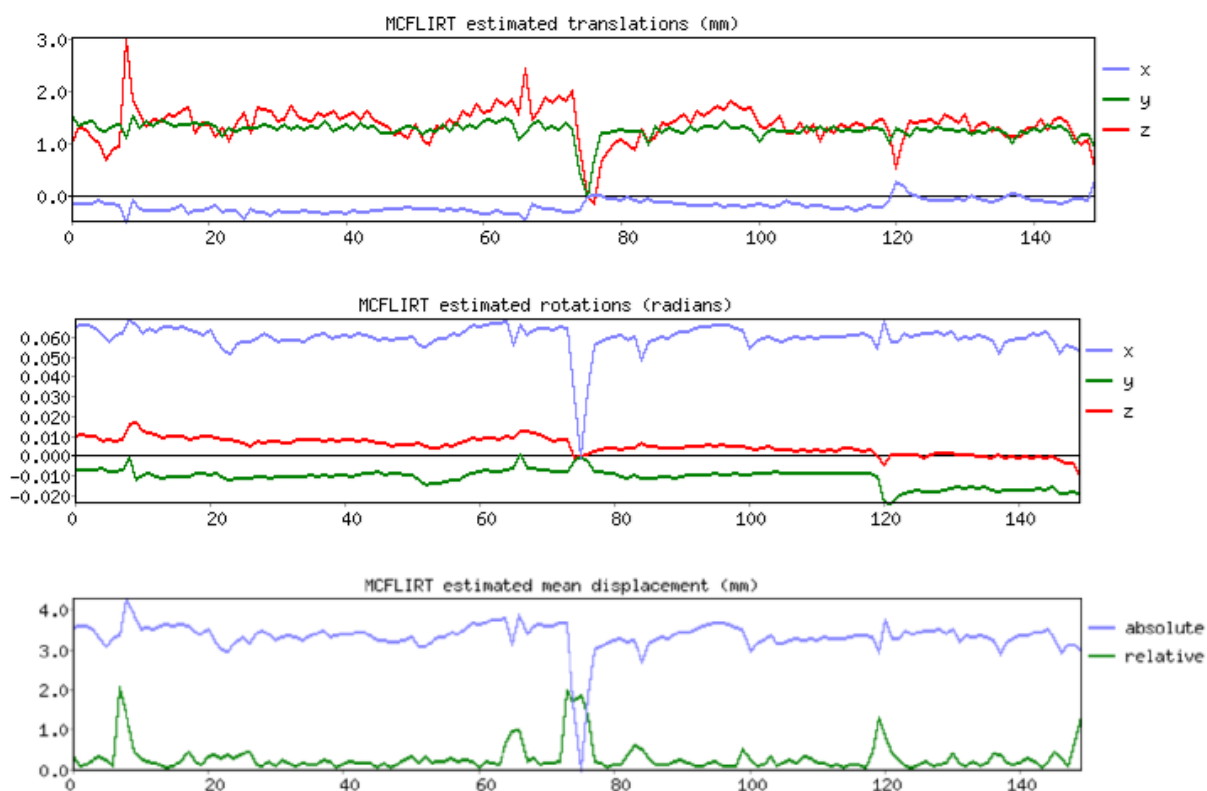


Figura 4-14: Gráficos generados por la herramienta de corrección de movimiento MCFLIRT. En la parte superior se muestran los desplazamientos a través del tiempo (el eje x representa el tiempo en volúmenes), en el gráfico central se muestran las rotaciones y en el inferior los desplazamientos totales, tanto absolutos (con respecto al volumen central) como relativos (con respecto al volumen previo). Es importante observar un gran movimiento producido alrededor del volumen 75, el cual debe ser tenido especialmente en cuenta durante el procesamiento.

tiempo común para todos los vóxeles, generando una nueva imagen en la que todos los puntos están sincronizados. La aplicación usa una interpolación Sinc con una ventana de Hann.

4.5.1.3. Corrección de la deformación EPI

Al igual que en el caso del *pipeline* de preprocesamiento para DWI, este es un paso opcional y se realiza en el caso de contar con la adquisición de imágenes con la fase invertida. En resonadores de muy alto campo es muy recomendable realizar esta corrección ya que la secuencia de BOLD genera muchas deformaciones en la zona órbito-frontal.

En el caso de contar con las imágenes de inversión de fase es necesario seguir un procedimiento similar al descrito en la sección 4.4.1.3, utilizando la herramienta **topup** de FSL.

4.5.1.4. Extracción del cerebro

Al igual que en los *pipelines* anteriores, es importante extraer el cerebro del cráneo para mejorar los resultados de el corregistro con el espacio anatómico de alta resolución. Para ello se utiliza la herramienta **BET** de FSL.

4.5.1.5. Suavizado Gaussiano

Dado que las imágenes de fMRI tienen una baja relación señal ruido, es necesario utilizar técnicas que permitan eliminar ese ruido. Una de las más utilizadas en fMRI en bloques es el suavizado con un kernel Gaussiano. A partir de ello y dado que el ruido se distribuye aleatoriamente y con una media de cero, es posible eliminar parcialmente los ruidos puntuales. Para realizar este proceso se utiliza la aplicación **fslmaths**³² con el parámetro *-kernel gauss <radio en milímetros>*. En general se utilizan 3 o 4 milímetros de radio.

4.5.1.6. Extracción de primeros volúmenes

Dado que los gradientes durante la secuencia de BOLD tardan un tiempo en estabilizarse, es necesario eliminar los primeros 5 a 10 volúmenes. Para ello se utiliza la herramienta **fslroi** del paquete FSL.

4.5.1.7. Filtrado frecuencial

Debido a que la señal de BOLD intrínsecamente tiene una componente de ruido de baja frecuencia (entre 0 y 0.015 Hz) a lo largo de un registro [174], es necesario aplicar un filtro pasa altos a la señal cruda de manera de eliminar este efecto. Además, existen ruidos de alta frecuencia que deben ser eliminados por un filtro pasa bajos. En el caso de los registros de fMRI en reposo, se conoce que la señal relacionada con la actividad neuronal se encuentra en un rango de frecuencias acotado (entre 0.04 y 0.07 Hz) [94, 175, 176, 177], mientras que en la fMRI por bloque el filtrado pasa bajos genera cambios notorios en los resultados dado que la estimulación tiene patrones bien marcados.

Para realizar el filtrado de pasa altos, que es común a ambos tipos de fMRI se utiliza el filtro proporcionado por FSL en la función **fslmaths -bptf** que permite aplicar un filtro pasa banda, pero es preferible aplicar con el mismo solamente el filtro pasa altos.

Para realizar el filtrado pasa bajos (en el caso de fMRI) se recomienda utilizar un filtro diseñado de acuerdo al problema concreto estudiado. En el *pipeline* propuesto en esta tesis se utiliza un filtro digital Butterworth de sexto orden con fase cero, utilizando el módulo **scipy.signal**³³ de Python. En este paso es muy importante realizar una inspección visual de los resultados cuando se procesa una nueva secuencia o una nueva frecuencia de corte, comparando la señal original con la filtrada para un subconjunto acotado de canales.

4.5.1.8. Regresión de efectos indeseados

Una práctica común en el preprocesamiento (y también en el procesamiento en si) de la señal de BOLD es considerar diferentes efectos indeseados –por ejemplo movimiento y sus derivadas, respiración, pulsaciones cardíacas– y eliminarlos de la señal [178, 179]. El método más sencillo para realizar este proceso es utilizar un modelo lineal para modelar la señal provocada por un determinado efecto

³²<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>

³³<https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/signal.html>

indeseado para posteriormente eliminarla de la señal de cada voxel. La señal de BOLD (y_{BOLD}) puede ser explicada como una señal relacionada a fenómenos fisiológicos (y_{real}) más una señal de ruido ($y_{regresor}$) generada por un efecto indeseado ($X_{regresor}$). Si se considera que el efecto indeseado provoca un efecto lineal en la señal de y_{BOLD} , entonces ese efecto puede ser modelado por la ecuación:

$$y_{BOLD} = X_{regresor}\beta + \varepsilon, \quad (4-7)$$

donde ε es el error entre la predicción lineal y la variable dependiente y_{BOLD} . Aplicando mínimos cuadrados se puede encontrar la matriz β óptima de manera de reducir la diferencia entre la señal modelada por el modelo lineal \hat{y} . Utilizando la matriz β es posible calcular una señal temporal $y_{regresor}$ a lo largo del tiempo y a partir de ello recuperar la señal sin el efecto del ruido (y_{real}) de la forma:

$$y_{regresor}^{\hat{}} = X_{regresor}\beta; \quad (4-8)$$

$$y_{real}^{\hat{}} = y_{BOLD} - y_{regresor}^{\hat{}}. \quad (4-9)$$

Existe controversia de si usar este procedimiento es positivo para la recuperación real o no, pero actualmente se ha convertido casi en un estándar en las publicaciones de las mejores revistas de neuroimágenes y a partir de ello se generan resultados consistentes con otras técnicas [180, 181, 182]. Dado que se ha demostrado que esta técnica está lejos de ser efectiva para eliminar realmente los efectos de los diferentes factores, esta es un área de desarrollo activo en la actualidad [183, 184].

En el *pipeline* la regresión de efectos indeseados se realiza utilizando la función **lstsq**³⁴ implementada en el paquete numpy de Python. Utilizando esta técnica es posible generar regresores de los factores que se crea necesario. En este caso se utiliza para eliminar la señal media de la sustancia blanca y del líquido cefalorraquídeo, dado que se supone que no generan una señal de BOLD que esté relacionada con la actividad neuronal.

4.5.2. Pipeline de análisis para resonancia funcional en bloques

El *pipeline* de procesamiento para la fMRI en bloques está compuesto por dos grandes etapas que se muestran en la Figura 4-15. Los procesos implicados en la etapa de preprocesamiento han sido explicados en su totalidad en la sección anterior. Con respecto a la etapa de estimación de zonas significativas, el procesamiento se basa en la utilización del Modelo Lineal General (GLM por *General Linear Model*) con un post-procesamiento para la selección de zonas altamente explicadas por el estímulo.

4.5.2.1. El modelo lineal general aplicado a la fMRI

El GLM es una generalización de la regresión lineal, el cual permite modelar una variable dependiente como una combinación lineal de diferentes variables explicativas. La ecuación del GLM es:

³⁴<https://docs.scipy.org/doc/numpy-1.13.0/reference/generated/numpy.linalg.lstsq.html>

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\beta + \varepsilon, \quad (4-10)$$

donde \mathbf{y} es la señal observable (en este caso la señal de BOLD de un voxel a lo largo del tiempo), \mathbf{X} es una matriz que contiene la evolución temporal de cada variable explicativa (VE) a lo largo del tiempo, β es el vector de coeficientes de combinación lineal y ε el vector de error en el tiempo. Si expandimos la ecuación (4-10) para un único vóxel i se puede expresar como:

$$y_i(t) = \beta_{i0} + \beta_{i1}x_{i1}(t) + \beta_{i2}x_{i2}(t) + \dots + \beta_{iN}x_{iN}(t) + \varepsilon_i(t). \quad (4-11)$$

Esta ecuación puede ser resuelta utilizando mínimos cuadrados mediante la solución:

$$\hat{\beta} = (\mathbf{X}^T\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}^T\mathbf{y} = \left(\sum \mathbf{x}_i\mathbf{x}_i^T\right)^{-1}\left(\sum \mathbf{x}_i\mathbf{y}_i\right). \quad (4-12)$$

El estimador $\hat{\beta}$ es consistente siempre y cuando el error tenga una varianza finita y no este correlacionados con las variables explicativas, es decir, siempre que se cumpla que:

$$E(\varepsilon|\mathbf{X}) = 0. \quad (4-13)$$

Entonces, utilizando el GLM es posible estimar cuanta influencia ha tenido cada VE sobre la señal de BOLD en cada voxel. Pero previamente es necesario calcular cual es la señal de BOLD que se podrá predecir a partir de conocer un estímulo determinado. Para ello es necesario retomar los conceptos desarrollados en el Capítulo 4, donde se mostró que la señal de BOLD puede ser modelada como un sistema lineal invariante en el tiempo, en donde la función de transferencia es la señal HRF (función de respuesta hemodinámica). Entonces a partir de una función estímulo f_e es posible estimar una función de respuesta hemodinámica al estímulo f_{he} de la forma:

$$f_{he}(t) = f_e(t) * hrf(t). \quad (4-14)$$

Por lo tanto, el procesamiento que se realiza en fMRI con tareas puede resumirse en los siguientes pasos:

1. Se calcula la f_{he} a partir de la Ecuación (4-14).
2. Se genera una matriz de variables explicativas con la f_{he} , las funciones de movimiento (traslación y rotación) y sus derivadas.
3. Se realiza un análisis masivo de GLMs (uno por cada voxel) para estimar los coeficientes β_i .
4. Se realiza una prueba estadística para saber en qué vóxeles se puede rechazar la hipótesis nula para β_1 (el relacionado con la f_{he}). Es decir para cuantificar en que vóxeles la señal de BOLD respondió significativamente al estímulo.
5. Se corrigen los resultados por múltiples comparaciones para eliminar los falsos positivos.

6. Se genera una imagen en la que el valor del vóxel responda al estadístico de la prueba realizada en el paso anterior.

Una temática muy importante en el procesamiento individual (y también grupal) de fMRI es la corrección por múltiples comparaciones con respecto a la prueba estadística. Un volumen de fMRI puede tener alrededor de 167.936 vóxeles ($64 \times 64 \times 41$) y por lo tanto en el caso de no corregir por múltiples comparaciones y considerando un valor $p < 0,05$, la cantidad de falsos positivos será el 5% de 167.936, es decir, 8.396 vóxeles. Existen múltiples métodos de correcciones por comparaciones múltiples, el más conocido es la corrección por Bonferroni, en la cual el valor p umbral debe ser dividido por la cantidad de comparaciones, en este caso ejemplo el valor p corregido es 0.0000003. Sin embargo, la corrección de Bonferroni es utilizada para comparaciones múltiples que son independientes entre sí y en este caso la señal temporal de cada vóxel no es independiente de su vecindad, por lo que este tipo de corrección resulta demasiado conservadora.

La alternativa utilizada en cambio es una combinación de tres estrategias: 1) Por un lado se realiza un aumento del valor p umbral para lograr una menor cantidad de falsos positivos. Por ejemplo, con un $Z=3.5$ ($p=0.0005$) la cantidad de falsos positivos baja a 78 vóxeles. 2) Dado que es esperable que las zonas activadas ocupen varios vóxeles, mientras que los falsos positivos tengan una distribución homogénea en el volumen, se realiza un filtrado de vóxeles aislados, manteniéndose únicamente los grupos de vóxeles conexos significativos. 3) Se verifica que los patrones anatómicos obtenidos tengan un sustento clínico y fisiológico a partir de la experiencia práctica y la bibliografía.

Todo este procesamiento es posible realizarlo con la herramienta **FEAT**³⁵ de FSL, la cual es una aplicación sumamente versátil que tiene una implementación por línea de comandos, así como también por interfaz gráfica. FEAT permite integrar todo el *pipeline* en un solo proceso (siempre que no se corrija por deformaciones de campo) y obtener informes del proceso de una manera muy práctica. En el caso de querer realizar procesos más complejos es posible llamar a todas sus funcionalidades mediante la línea de comandos. Además del procesamiento de un único sujeto la aplicación permite realizar análisis de "segundo nivel", en el cual es posible generar medias grupales o comparar grupos de sujetos y obtener métricas estadísticas. Dado que esta tesis se centra en procesamientos para analizar un paciente a la vez este tipo de análisis no serán explicados.

4.5.3. Pipeline para resonancia funcional en reposo

La fMRI en reposo es una técnica que actualmente se utiliza únicamente en el ámbito de la investigación y por lo tanto los procesos que deben utilizarse para su procesamiento están mucho menos estandarizados y consensuados. El *pipeline* que se diseñó fue realizado a partir de la lectura crítica de numerosos trabajos de investigación y ya ha sido testeado en investigaciones propias, con buenos resultados. En la Figura 4-16 se muestra un esquema de los procesos implicados en el *pipeline* propuesto para fMRI en reposo.

Fundamentalmente, el *pipeline* está compuesto por dos etapas de preprocesamiento: 1) El Preprocesamiento #1 en el que se realizan las correcciones a nivel imagenológico y 2) El Preprocesamiento #2

³⁵<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT>

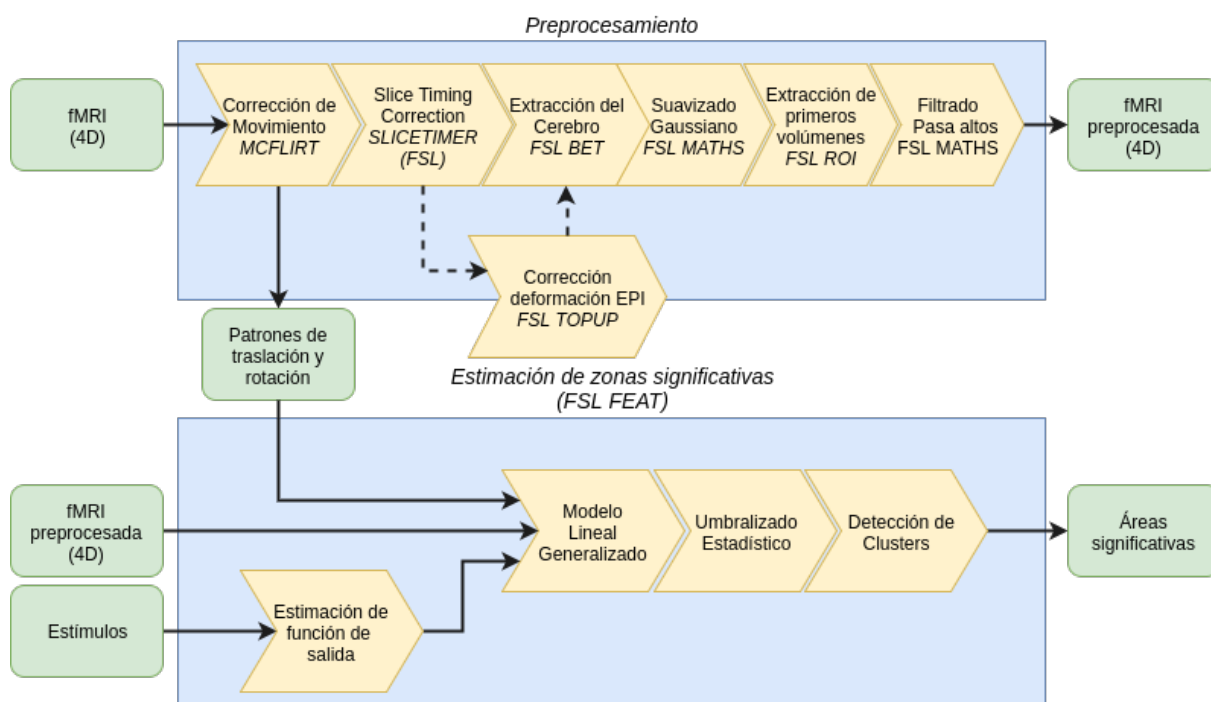


Figura 4-15: Resumen de procesos para la estimación de áreas significativas en fMRI por bloques. En verde se grafican los paquetes de datos, mientras en amarillo los procesos. En los recuadros amarillos se muestra en cursiva la tecnología seleccionada para cada proceso. Los procesos ya explicados en las etapas anteriores han sido simplificados para mayor claridad conceptual.

en el cual se realizan procesamientos de las señales temporales.

El Preprocesamiento #1 está compuesto por los siguientes pasos:

1. Corrección de movimiento.
2. Corrección de muestreo (*slice timing correction*).
3. Corrección de deformaciones EPI: este paso es opcional y depende de si se tiene la adquisición de inversión de fase.
4. Extracción del cerebro.
5. Suavizado Gaussiano: este paso es opcional ya que posteriormente se realiza una promediación de todos los vóxeles de una parcela.
6. Extracción de primeros volúmenes.

El Preprocesamiento #2 está compuesto por los siguientes pasos:

1. Regresión del movimiento: en este paso se utiliza la información generada por la corrección de movimiento en un archivo (.par) para generar un regresor y eliminar la influencia del movimiento en las señales temporales.
2. Regresión señal de sustancia blanca y del LCR: Utilizando las máscaras generadas por la segmentación anatómica, llevadas al espacio de las imágenes BOLD, es posible extraer las señales medias de estos dos tejidos y posteriormente utilizarlos para corregir a la imagen por efectos

aleatorios que puedan estar generando ruidos indeseados. Este paso presupone que tanto la SB como el LCR no producen cambios señal de BOLD relacionados con la actividad neuronal.

3. Filtro pasa altos: se realiza un filtrado para eliminar ruidos de baja frecuencia que se sabe que no están relacionados con la actividad neuronal. La frecuencia de corte utilizada generalmente es de 0.01 Hz.

Una vez generada la imagen 4D con ambos preprocesamientos, el único proceso restante es utilizar la parcelación estructural (con estructuras corticales y subcorticales) para extraer la señal media de cada una de ellas. Para este proceso se utiliza el comando **fslmeants**³⁶. Como producto final de este proceso se obtienen las señales temporales asociadas a cada una de las parcelas en un archivo de texto, las cuales que pueden ser abiertas desde cualquier software de programación o procesamiento estadístico.

Para implementar este *pipeline* se utilizó de base uno disponible públicamente³⁷, se corrigieron errores de programación y se lo integró en un análisis que usa el espacio nativo con la parcelación de FreeSurfer (en contraposición del algoritmo original que utiliza el espacio estándar). Además se corrigieron errores en el filtrado frecuencial y se acopló su funcionamiento a un procesamiento integral, desde los archivos estructurales y funcionales hasta los archivos de señales.

4.5.4. Obtención de la matriz de conectividad funcional

Los pasos a seguir para la obtención de la matriz de conectividad funcional son simples:

1. Abrir el archivo de señales temporales.
2. Filtrado frecuencial (pasa bajos y/o pasa altos).
3. Control de calidad de las señales.
4. Generación de la matriz de conectividad funcional y graficación.

Todos estos pasos han sido automatizados en Python (incluyendo el control de calidad). Además el *pipeline* genera un archivo .csv para poder utilizar los valores de la matriz con algoritmos de inteligencia artificial o con pruebas estadísticas. En la Figura 4-17 se muestra la salida generada en uno de los procesamientos. Los títulos de los gráficos están en inglés debido a que el paquete se programó para poder ser distribuido internacionalmente. El control de calidad al filtrado de las imágenes y señales (paso 3) consiste en la impresión de la Figura 4-17 para cada registro de fMRI para posteriormente realizar una exploración visual de cada una. De este modo es posible encontrar errores en los registros como por ejemplo el exceso de movimiento, el cual genera matrices "hiperconectadas", es decir, matrices en donde el nivel de correlación medio es mucho mayor, resultado en matrices casi en su totalidad rojas.

³⁶<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>

³⁷https://wiki.biac.duke.edu/biac:analysis:resting_pipeline

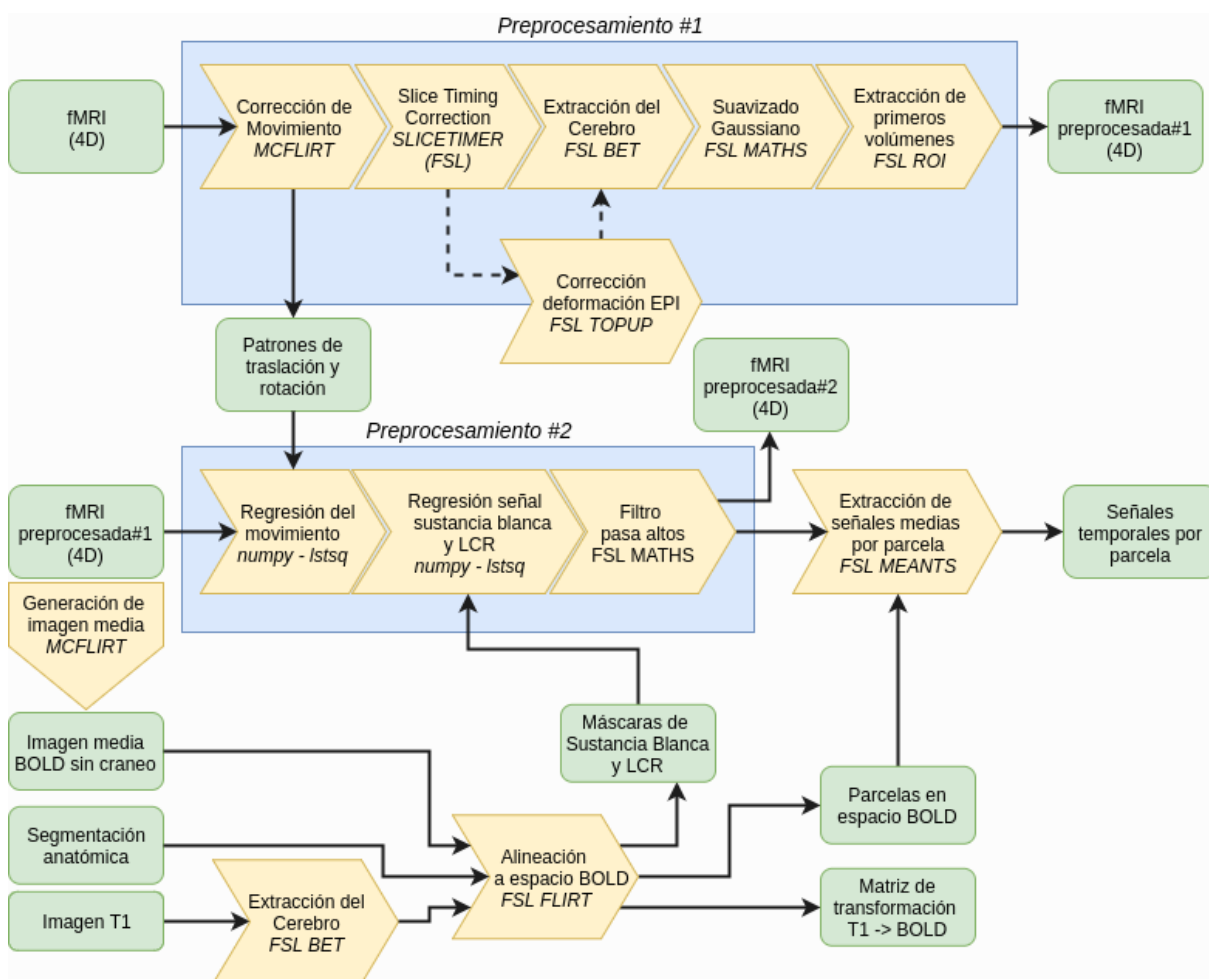


Figura 4-16: Resumen de procesos para la extracción de señales temporales a partir de registros de fMRI en reposo. En verde se grafican los paquetes de datos, mientras en amarillo los procesos. En los recuadros amarillos se muestra en cursiva la tecnología seleccionada para cada proceso. Los procesos ya explicados en las etapas anteriores han sido simplificados para mayor claridad conceptual.

4.6. Integración multimodal

La integración multimodal está referida a poder conectar la información de diversas modalidades de MRI cerebral de manera de analizar la información globalmente y así relacionar los hallazgos de forma complementaria. Para lograr esto se abordó la integración de dos formas: 1) Integración orientada a la asistencia del profesional médico y 2) Integración para el desarrollo de métricas de procesamiento automatizado.

4.6.1. Integración orientada a la clínica

Esta integración se realizó utilizando las matrices de transformación de cada *pipeline* y a partir de **FLIRT** también es posible integrar todas las modalidades 3D que sean necesarias. A partir de este tipo de transformaciones es posible llevar todos los resultados (parcelaciones, tractos, imágenes escalares de la utilización del modelo DT, áreas elocuciadas en fMRI, máscaras de tumores, máscaras de lesiones vasculares, etc.) a un mismo espacio de alta resolución (se usa el espacio de la imagen T1 3D).

Llevando los resultados a este espacio de alta resolución se posibilita al profesional médico a que analice la información de una manera más cómoda a la que esta acostumbrado, pudiendo combinar la información y tomar mejores decisiones. Este tipo de integración no será desarrollado en esta tesis.

4.6.2. Integración orientada al desarrollo de métricas

Este tipo de integración esta orientado a poder utilizar los resultados de forma automatizada en combinación con algoritmos de aprendizaje automatizado, de manera de poder detectar patrones multidominio. Para realizar esta integración se utilizó un modelo biofísico que integra la información estructural (mediante la parcelación), la información de la conectividad estructural (la matriz de conectividad estructural) y la información de conectividad funcional (la señales temporales de cada parcela) para generar métricas únicas por región.

En los Capítulos 6 y 8 serán mostrados ejemplos de integración multimodal desarrollados durante la tesis.

4.7. Análisis de escalas múltiples

Una de las desventajas de la parcelación realizada por FreeSurfer es que divide al cerebro en un total de 83 regiones, lo que resulta en zonas corticales demasiado extensas y muy heterogéneas funcionalmente. Este factor es una contra para los *pipelines* presentados en la tesis. Para poder solventar esta desventaja se buscó contar con un algoritmo que permita subdividir las áreas originales en subregiones progresivamente más pequeñas y se llamó a este concepto *Análisis de escalas múltiples*.

Para la implementación está subdivisión progresiva se utilizó el paquete **Easy Lausanne**³⁸, el que permite contar con 5 diferentes escalas de acuerdo a [28], cada escala tiene la siguiente cantidad de parcelas:

1. Escala 0: con 83 regiones (original de FreeSurfer).
2. Escala 1: con 129 regiones.
3. Escala 2: con 234 regiones.
4. Escala 3: con 463 regiones.
5. Escala 4: con 1015 regiones.

A partir de ello es posible extraer las señales temporales de cada parcela y construir las matrices de conectividad estructural de la misma manera que se realizó con la parcelación original (escala 0).

En la Figura 4-18 se muestra la construcción de matrices de conectividad funcional en escalas múltiples, junto a una muestra de las distribución de las parcelas en cortes estructurales para un corte coronal y uno axial.

³⁸https://github.com/mattcieslak/easy_lausanne

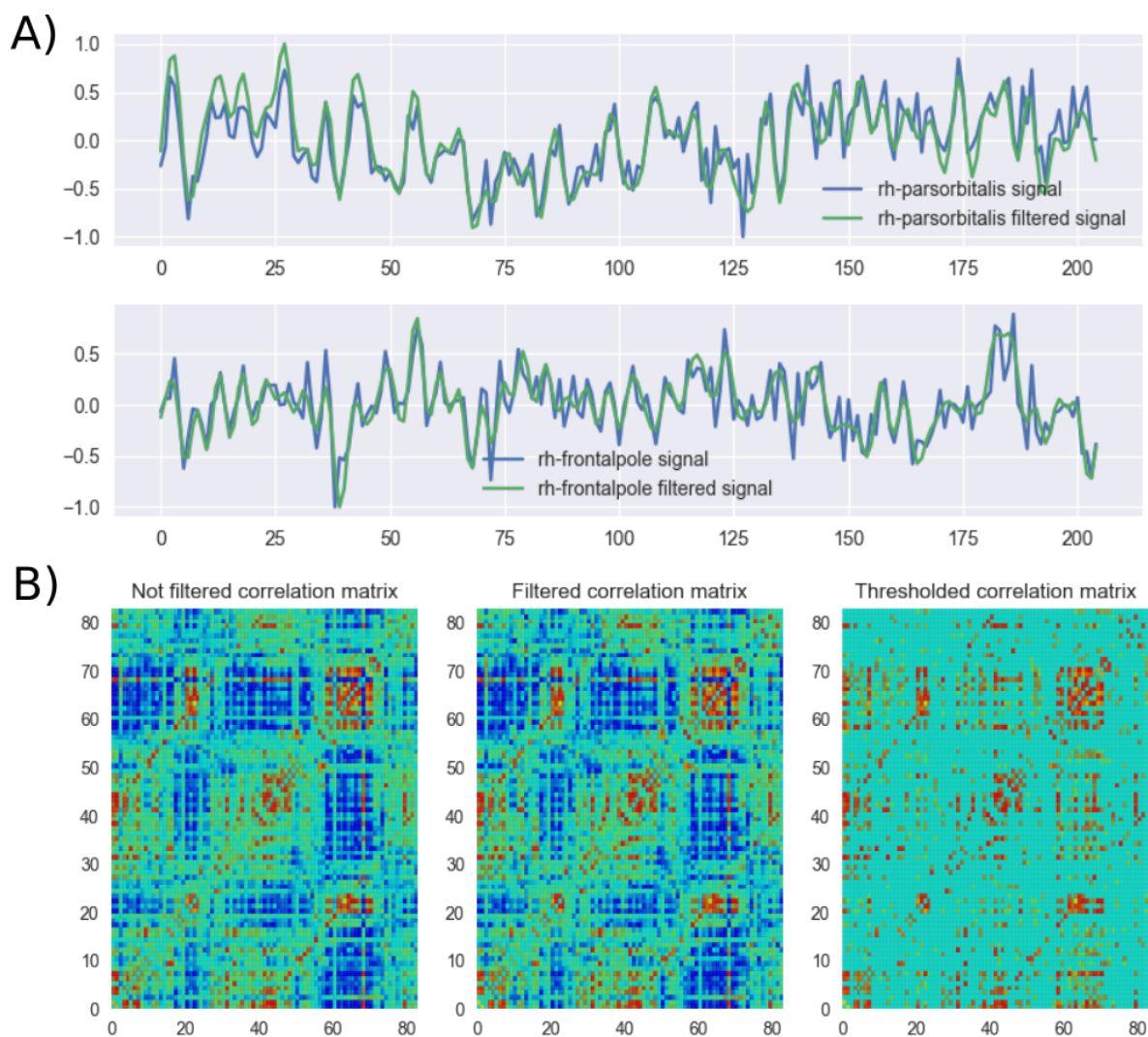


Figura 4-17: Figura producida por el pipeline para realizar el control de calidad del algoritmo de generación de matrices de conectividad funcional para un registro de fMRI. En A) se grafican las señales temporales para dos regiones antes y después del proceso de filtrado, donde en azul se grafican las señales sin filtrar y en verde las filtradas. En B) se grafican las matrices de conectividad funcional, con tres versiones de la matriz (sin filtrar, filtrada y con un umbral mínimo de correlación). El control de calidad consiste en una comprobación visual en la cual se observa que las señales filtradas sigan a las sin filtrar pero con ausencia de fluctuaciones rápidas y que las matrices de conectividad antes y después del filtrado sean similares.

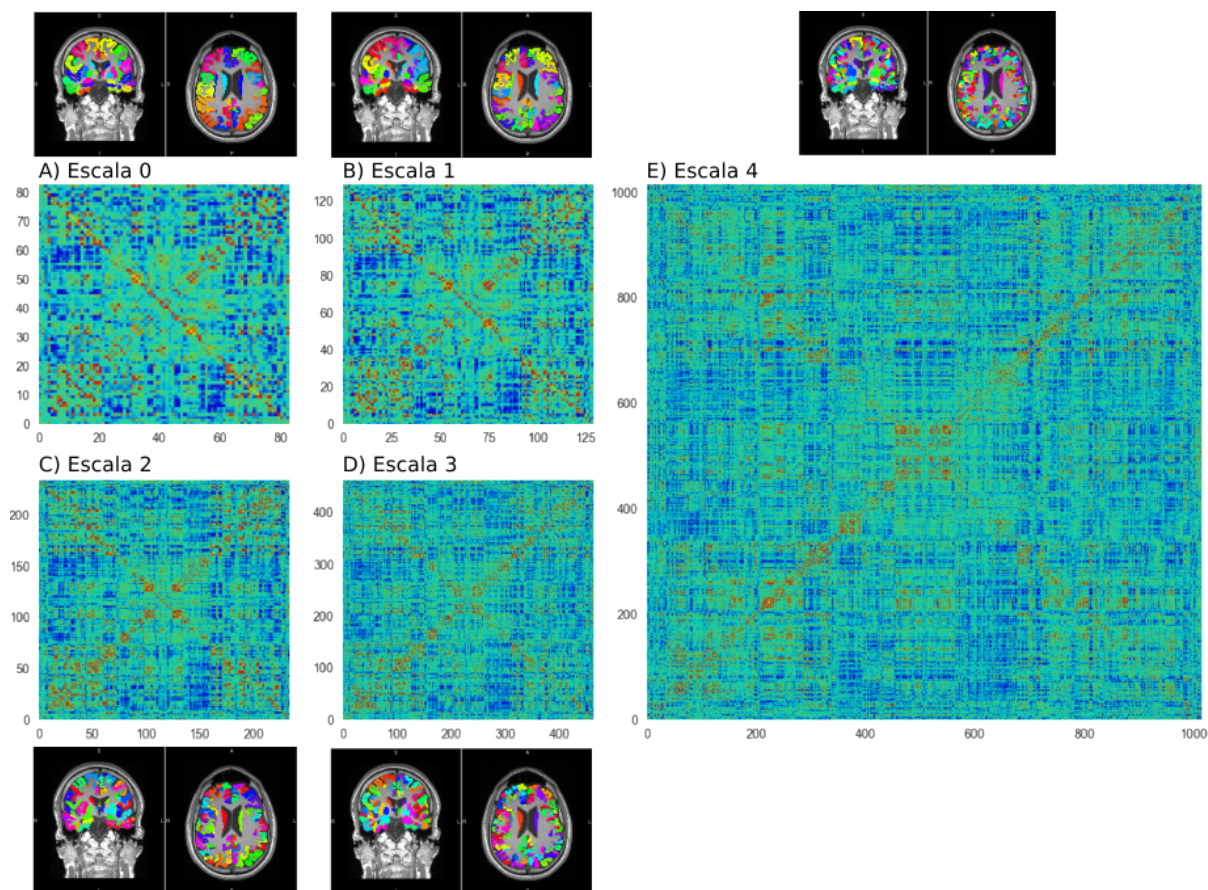


Figura 4-18: Matrices de conectividad funcional para diferentes escalas de parcelación. Las parcelaciones a nivel estructural se muestran en los cortes coronales y axiales, mientras que en el centro de la figura se muestran las matrices de conectividad en donde puede observarse que a medida que se usan escalas de mayor resolución los grupos de parcelas altamente correlacionadas pueden estudiarse en mayor detalle.

Capítulo 5

Análisis de Componentes Independientes y Conectividad Funcional

5.1. Resumen

Diversos estudios han mostrado que el cerebro está constituido por regiones específicas que están separadas anatómicamente y funcionalmente, que trabajan sinérgicamente, constituyendo redes complejas. En este contexto, cuando un individuo no realiza ninguna tarea en particular, el cerebro se encuentra realizando únicamente tareas pasivas de recepción y respuesta, sino que activamente mantiene una representación modulada por la información sensorial. Usando ICA sobre registros de rs-fMRI se han podido identificar un número discreto de RSNs, las cuales se han encontrado sistemáticamente en las personas. Estas RSNs pueden ser modificadas por el estado de consciencia y también por enfermedades. El mayor inconveniente de ICA es que las componentes consisten en una serie de mapas estadísticos 3D en donde el ruido y las componentes fisiológicas se encuentran mezcladas aleatoriamente. En este trabajo se presenta un método computacional en el cual los registros de rs-fMRI son filtrados del ruido usando ICA y posteriormente mediante un algoritmo de identificación basado en plantillas que combina métricas de comparación a través de un sistema de votación, se encuentran las RSNs propias de cada sujeto y ordenadas de acuerdo a la plantilla de mapas. Para validar el método se utilizó una base de datos que consiste de 75 registros de rs-fMRI con tres sesiones de 25 voluntarios. Para la mayoría de las RSNs el candidato correcto ganó la votación el 93 % de las veces y fue votada al menos una vez el 99 %. A partir de ello, se probó que la correspondencia (utilizando la correlación de mapas espaciales) de cada RSNs entre sesiones es mayor que entre diferentes sujetos. Finalmente, se compararon los mapas medios obtenidos en la experiencia con otros obtenidos a partir de un análisis con 30,000 participantes y se mostró que el método presentado arroja resultados muy similares, constituyendo un aporte importante para acortar la distancia entre la investigación de RSNs y sus posibles aplicaciones clínicas.

5.2. Introducción

El cerebro puede ser analizado como un sistema complejo de subsistemas de procesamiento altamente especializados que se encuentran organizados anatómicamente y funcionalmente, trabajando sinérgicamente [74, 185, 28]. Desde el punto de vista metabólico, aunque el cerebro representa el 2 % de la masa corporal, consume aproximadamente el 20 % del consumo metabólico, el cual tiene poca variación sin importar el nivel de las actividades cognitivas o la estimulación sensorial [186, 187, 28]. La conectividad neuronal del cerebro y su alto consumo energético sugiere que el cerebro no se dedica a sensor información pasivamente y responder, sino que mantiene activamente una representación de las respuestas cognitivas y comportamentales, independientemente de la realización de una tarea [188, 189, 190]. Bajo estas premisas, el rol de la actividad espontánea cerebral es la de mantener una representación activa, la cual es modulada por la información sensorial recibida. Por lo tanto, la actividad espontánea no debe ser considerada "ruido", sino que como un conjunto de patrones estructurados espacio-temporalmente que reflejan la arquitectura funcional del cerebro [191].

Para estudiar esta arquitectura funcional o *conectividad funcional* en la cual se presentan patrones espacio-temporales de actividad altamente correlacionada entre regiones distantes del cerebro, se han desarrollado numerosos métodos [94, 192, 193, 194]. Usando algoritmos de identificación de fuentes sobre registros de rs-fMRI, numerosos estudios han mostrado que la actividad espontánea cerebral está organizada en un conjunto finito de patrones, llamadas redes de conectividad funcional (RSNs) y que estas RSNs reflejan arquitecturas y distribuciones funcionales ya descritas en paradigmas de tareas como las redes sensoriales, motoras, visuales, auditivas, atencionales y las relacionadas al lenguaje y a la memoria [99, 100, 195]. Otros estudios encontraron que algunas de las RSNs están también presentes en ratas [196] y monos [197] y que algunas características de las RSNs son modificadas por los diferentes estados de consciencia [198, 199] y por múltiples enfermedades, incluyendo la enfermedad de Alzheimer [200, 201, 202], enfermedad de Parkinson [203, 204], esclerosis múltiple [205] y esclerosis lateral amiotrófica [206].

Debido a estos descubrimientos y dada la simplicidad experimental del rs-fMRI, se ha hecho foco en el desarrollo de métodos de procesamiento para el uso clínico de las RSNs [207, 189, 87, 208]. Se han desarrollado múltiples herramientas para la obtención de RSNs, incluyendo FSL [209, 210, 211], DPARSF [212] y REST [213], entre otras, así como para el post-procesamiento y visualización de las mismas como es el caso de FIX [214, 215] y BrainNet [216].

Un *pipeline* de procesamiento para obtener RSNs debe empezar por un preprocesamiento que generalmente consiste en la conversión y compresión de las imágenes, la remoción de los primeros volúmenes, la corrección de movimiento, la corrección del desfase temporal o *slice timing*, la remoción de tejidos no cerebrales o EC, normalización, suavizado espacial y filtrado pasa-banda [217, 218]. Luego, se realiza una etapa más específica en la cual se analizan los patrones espacio-temporales usando la señal de BOLD y las coordenadas de los vóxeles [219, 209, 210, 211, 212, 213]. Uno de los métodos más utilizados para esto es el ICA [220, 221], en el cual los datos son analizados en ausencia de reglas definidas a priori, buscándose fuentes de información estadísticamente independientes. A partir de ello, se construyen mapas de los grupos de regiones con alta correlación a la señal temporal de cada fuente (o componente). El ICA puede extraer fuentes relacionadas a diversos procesos, como ser

componentes relacionadas a la realización de una tarea específica, a procesos fisiológicos e inclusive a efectos artificiales o indeseados [222].

Uno de los mayores problema del uso de ICA para el análisis de sujetos individuales o la compaginación de resultados grupales analizados sujeto a sujeto, es que las componentes son obtenidas sin seguir un orden particular y, por lo tanto, es difícil utilizar métodos de análisis automático para explorar alguna red funcional particular en busca de *features* relevantes. Por estas razones, en este trabajo exploramos cómo se pueden usar algoritmos de preprocesamiento basados en ICA, en combinación con métricas de comparación de patrones espaciales para detectar RSNs de forma efectiva. Para mostrar el índice de acierto en la detección de RSNs se utilizó un grupo de redes conocidas y definidas por Smith y colaboradores en 2009 [100], en el cual se identificaron las 10 redes más consistentes usando un ICA grupal en 36 sujetos sanos y se comparó con un análisis de miles de mapas de activación de la base de datos BrainMap, que reúne resultados de alrededor de 30.000 sujetos sanos. De esta manera, los métodos propuestos representan un primer paso para desarrollar métricas clínicas basada en descriptores basados en RSNs.

Se utilizó una base de datos públicamente disponible, comprendida por tres sesiones de rs-fMRI en 25 sujetos sanos [223].

Finalmente, se realizó un análisis para caracterizar diferencias en la consistencia de las RSNs entre sesiones y entre sujetos.

5.3. Materiales y Métodos

5.3.1. Datos y diseño experimental

Se utilizó una base de datos públicamente disponible en (http://www.nitrc.org/projects/nyu_trt/). En el experimento se reclutaron 25 sujetos (edad media, 29.4 ± 8.6 años, 10 varones) y fueron escaneados tres veces cada uno. Ningún participante tuvo historial de enfermedades psiquiátricas o neurológicas, lo cual fue confirmado clínicamente. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos, previo a su participación. Los datos fueron adquiridos de acuerdo a protocolos aprobados por directorio de la Universidad de Nueva York (NYU) y de la escuela de medicina de la NYU [223].

Además se utilizó un conjunto de imágenes, tipo plantillas, de mapas de RSNs generado por Smith y colaboradores [100] y por Laird y colaboradores [195], disponible en <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/analysis/brainmap+rsns/>. De este conjunto se utilizó un subconjunto conformado por las 10 RSNs mayormente mapeadas en la base de datos de BrainMap, que involucró a alrededor de 30.000 sujetos sanos.

5.3.2. Adquisición de las fMRI

Para cada sujeto se adquirieron tres sesiones de rs-fMRI usando un resonador Siemens Allegra 3 T. Cada sesión consistió de 197 imágenes contiguas de una secuencia eco-planar (EPI) (TR=2000 ms; TE=25 ms; ángulo de flip=90°, 39 *slices*, matriz= 64 × 64; campo de visión (FOV)=192 mm; tamaño de cada

voxel= $3 \times 3 \times 3\text{mm}$). La segunda y tercer sesión fueron obtenidas en un único encuentro con 45 minutos de separación, luego de entre 5 a 16 meses (media, 11 ± 4 meses) luego de la primer sesión. La única instrucción a los individuos fue relajarse y mantener los ojos abiertos durante la adquisición. Para la normalización espacial y la localización de estructuras anatómicas, se adquirió una imagen 3DT1 del tipo *magnetization-prepared rapid gradient-echo* (MPRAGE), TR=2500 ms; TE=4.35 ms; TI=900 ms; ángulo de flip= 8° ; 176 slices, FOV=256 mm)[223, 224].

5.3.3. Procesamiento de las imágenes y análisis de los datos

5.3.3.1. Preprocesamiento

El preprocesamiento fue automatizado mediante scripts de Bash en linux y está compuesto por tres pasos: Preprocesamiento #1, Preprocesamiento #2 y Preprocesamiento #3. Luego de preprocesar todos los datos, los resultados fueron inspeccionados visualmente para encontrar defectos en el preprocesamiento. El *pipeline* de preprocesamiento se muestra en la Figura 5-1.

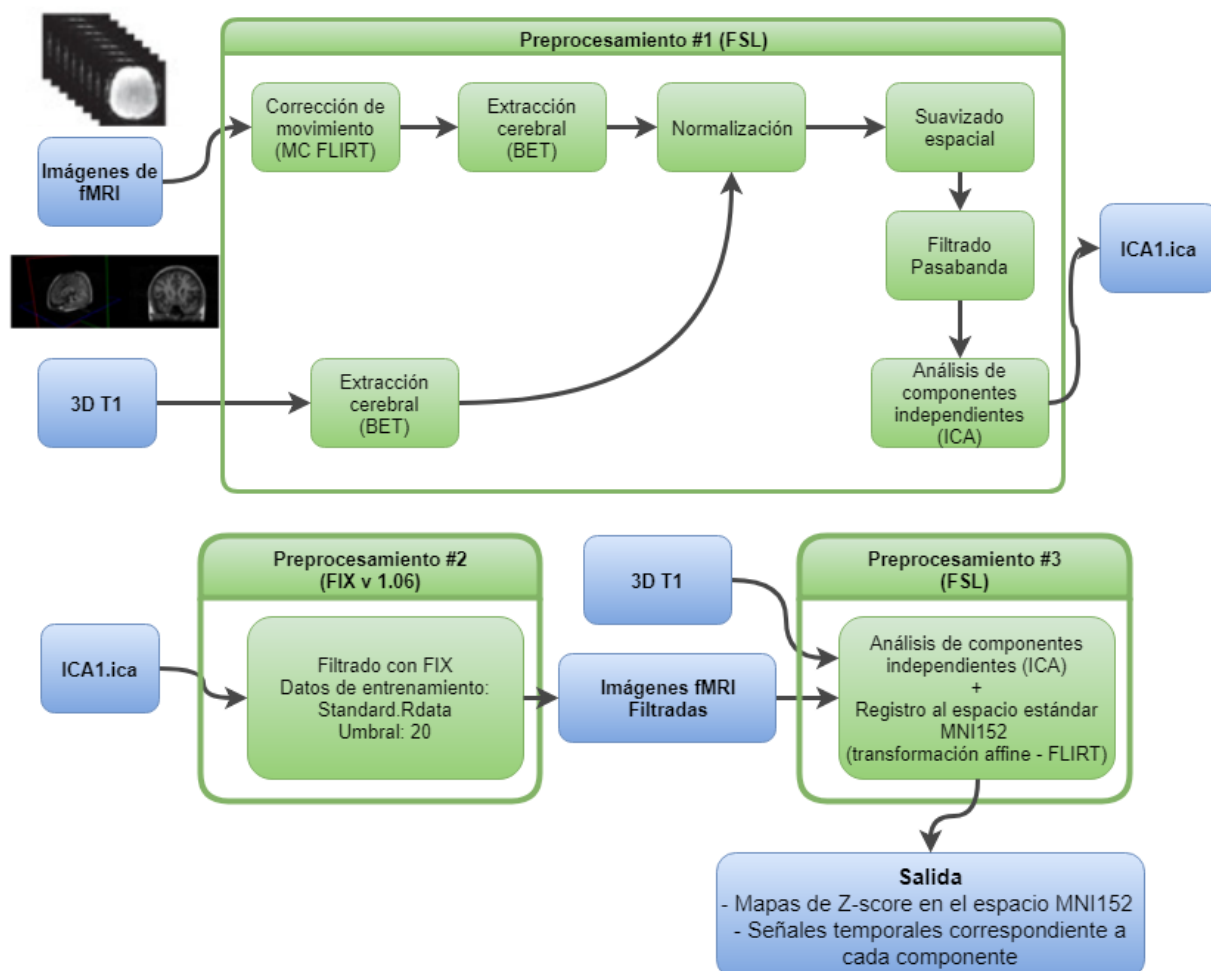


Figura 5-1: Diagrama de flujo del pipeline de preprocesamiento. El diagrama muestra los diferentes pasos implicados en el preprocesamiento, donde se aclara el paquete de software utilizado. Los recuadros azules representan los paquetes de datos, mientras que los verdes representan subprocesos.

Paso 1: Preprocesamiento #1 El procesamiento de los datos de fMRI fue llevado a cabo por el paquete FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*) Versión 6.00, parte de FSL. Los siguientes pasos fueron llevados a cabo: corrección de movimiento con MCFLIRT [172]; extracción cerebral usando BET [125]; suavizado espacial usando un kernel Gaussiano FWHM (*Full width at half maximum* o Anchura a media altura) 5mm; una normalización de media global se realizó usando todo el registro 4D de fMRI usando un único factor multiplicativo; un filtrado temporal pasa altos (filtro gaussiano con un optimización de mínimos cuadrados, con $\sigma=0,50$ segundos). Se realizó un registro al espacio de alta resolución 3D T1 y al espacio estándar usando FLIRT, con 6 grados de libertad y 12 grados de libertad correspondientemente [225, 172].

El análisis de componentes independientes fue realizado de acuerdo al método presentado por Beckmann [220] e implementado en MELODIC (*Multivariate Exploratory Linear Decomposition into Independent Components*) Versión 3.14, parte de FSL. Los siguiente procedimientos fueron aplicados a los datos de entrada: enmascarado de vóxeles no cerebrales; media cero de cada voxel a lo largo del tiempo; normalización de la varianza (desvío estándar igual a uno) para cada voxel a lo largo del tiempo; posteriormente los datos fueron blanqueados y proyectados en el plano N-dimensional usando análisis de componentes independientes, en donde la cantidad de componentes (N) fue estimado usando la aproximación de Laplace al modelo bayesiano [226, 220]. Cada señal luego del blanqueo fue descompuesta en vectores para describir la variación en el curso temporal (usando las señales temporales) y en el dominio espacial, mediante la creación de mapas optimizados usando el modelado de una distribución no-gaussiana mediante una técnica de punto fijo iterativa [227]. Los mapas espaciales de pertenencia a cada componente fueron divididos por el desvío estándar del ruido residual y umbralizados usando un modelo de mezcla con el histograma de intensidades [220].

Paso 2: Preprocesamiento #2 Usando la salida del Preprocesamiento #1 (ICA1.ica en la Figura 5-1), se realizó un filtrado de efectos indeseados de los de datos de fMRI mediante la combinación del ICA con una fusión jerárquica de clasificadores usando MRIB's ICA-based Xnoiseifier (FIX) v1.061 Beta[214, 215]. Para esta etapa se utilizaron los datos de entrenamiento Standard.RData y un umbral de 20 en el parámetro libre que controla la sensibilidad (para más información se puede consultar <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIX>).

Paso 3: Preprocesamiento #3 En este paso se utilizaron los datos de fMRI filtrados (la salida del Preprocesamiento #2) y se implementó un procesamiento ICA similar al Preprocesamiento #1, pero en este caso utilizando un número fijo de 20 componentes. Finalmente los mapas de *Z-score* fueron registrados al espacio estándar MNI152 [228] usando FLIRT [225, 172] con el flujo [imagen fMRI]->[3D T1]->[atlas MNI152], usando 6 grados de libertad en la primera transformación y 12 en la segunda.

La salida final estuvo compuesta por el grupo de componentes, consistiendo de los mapas de *Z-score* registrados al MNI152 y las señales temporales de cada componente.

5.3.3.2. Identificación de componentes de referencia

La extracción de componentes estándar fue implementada mediante el lenguaje de programación estadística R [229] y fue dividido en múltiples pasos, los cuales se resumen en la Figura 5-2. Todos los archivos de imágenes fueron leídos en R en el formato .nii.gz usando el paquete AnalyzeFMRI [230].

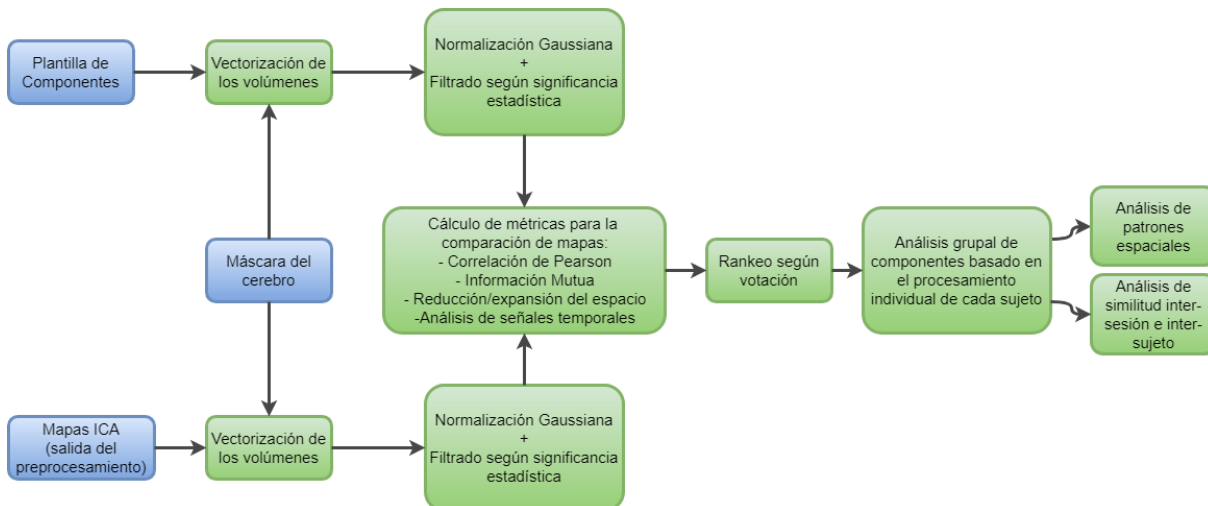


Figura 5-2: Diagrama de flujo del pipeline de procesamiento. El diagrama muestra el flujo de los datos y los subprocesos implicados. Los recuadros azules representan los paquetes de datos, mientras que los verdes representan subprocesos.

Definición de las máscaras Se definió una máscara representativa del cerebro en el espacio estándar MNI152 [228]. Esta máscara fue definida extrayendo los ojos y ventrículos de la máscara original, para de esta forma hacer que el procesamiento no sea influenciado por estas regiones sin actividad neuronal.

Vectorización de los volúmenes Las plantillas de mapas de Z -score y los mapas de cada individuo fueron vectorizados de acuerdo a la máscara para lograr una coincidencia espacial de los vóxeles relevantes.

Normalización y filtrado según significancia estadística En este paso las plantillas y los mapas de cada individuo fueron procesados estadísticamente basados en [231]. En primer lugar se llevó a una media cero y desvío estándar de uno a cada mapa. Formalmente, si se denota cada componente i como IC_i y M_Z^i a su mapa de Z -score, la normalización se puede expresar como:

$$M_Z^i = (IC_i - \text{mean}(IC_i)) / \text{std}(IC_i)$$

Posteriormente, cada M_Z^i fue filtrada de acuerdo a la siguiente regla:

$$M_Z^i(x, y, z) = \begin{cases} M_Z^i(x, y, z) : & \text{si } |M_Z^i(x, y, z)| \geq Z_T \\ Z_L : & \text{si } M_Z^i(x, y, z) \leq Z_L \\ Z_U : & \text{si } M_Z^i(x, y, z) \geq Z_U \\ 0 : & \text{para otros valores} \end{cases}$$

En la misma, se utilizó un umbral $Z_T = 1,96$ (el cual corresponde al p -valor < 0.05), $Z_U = 6$ y $Z_L = -6$ (ambos correspondientes a valores de p -valor $< 5 \times 10^{-9}$).

Selección del patrón más similar Para detectar cual de las componentes de cada individuo se correspondían con cada plantilla, se utilizaron las siguientes métricas:

- *Coefficiente de correlación de Pearson*: implementado usando el paquete Stats de R.
- *Coefficiente de información mutua*: usando la versión discretizada de cada mapa, se utilizó el paquete "infotheo" de R para el cálculo de este coeficiente.
- *Reducción/expansión del espacio de análisis*: ambos coeficientes (correlación de Pearson e información mutua fueron calculados varias veces (la correlación tres veces y la información mutua dos). Estas diferentes formas de computar se realizaron usando un nuevo concepto desarrollado en este trabajo, el cual se llamo reducción y expansión del espacio.

El espacio reducido es considerado el que incluye únicamente los vóxeles que son distintos de cero en el volumen de referencia de la operación. El volumen que es tomado como referencia es considerado el centro de la operación. De esta manera, si se tienen dos mapas de Z -score, la componente (C) y la plantilla (T) y se comparan usando la correlación reducida que considera únicamente los vóxeles distintos a cero en T, entonces esa operación será llamada correlación reducida centrada en T y será expresada como $rCor(T)$.

El espacio expandido es el que incluye todos los vóxeles que no son cero en cualquiera de los dos mapas, la plantilla o en el mapa de Z -score propuesto en la operación.

Luego de una serie de pruebas preliminares, se seleccionaron 5 coeficientes de comparación y fueron nombrados de acuerdo al proceso realizado:

- $rCor(T)$ (*correlación reducida, centrada en la plantilla*): esta operación calcula el coeficiente de correlación de Pearson entre la componente y la plantilla, considerando únicamente los vóxeles que no son cero en la plantilla T.
- $eCor$ (*correlación expandida*): esta operación calcula el coeficiente de correlación de Pearson entre el vector de la plantilla y el vector de la componente, considerando los elementos que no son cero en la plantilla o en la componente propuesta.
- $rCor(C)$ (*correlación reducida, centrada en la componente*): esta operación calcula el coeficiente de correlación de Pearson entre la componente y la plantilla, considerando únicamente los vóxeles que no son cero en la componente C.

- $rMI(T)$ (*información mutua, centrada en la plantilla*): esta operación calcula el coeficiente de información mutua entre la componente y la plantilla, considerando únicamente los vóxeles que no son cero en la plantilla T.
- $rMI(C)$ (*información mutua reducida, centrada en la componente*): esta operación calcula el coeficiente de información mutua entre la componente y la plantilla, considerando únicamente los vóxeles que no son cero en la componente C.

Para evitar la posibilidad de empates en la votación y luego de las pruebas preliminares, se decidió darle 1,5 puntos al ganador del ranking usando $rCor(T)$ y 1 punto a los ganadores del ranking utilizando el resto de las métricas. De esta manera, $rCor(T)$ fue la métrica prioritaria en el caso de que todas las métricas dieran como ganadora a una componente diferente.

Luego del cálculo de cada métrica y de la votación, las componentes de cada individuo fueron ordenadas de acuerdo con el conjunto de plantillas, para coincidir con las plantillas realizadas por Smith y colaboradores [100].

Para validar la identificación computarizada, se realizó una identificación manual entre componentes y las correspondientes plantillas, generándose así una tabla de referencia. Por lo tanto, en cada uno de los 75 grupos de componentes se identificaron (cuando fue posible) cada una de las 20 componentes. En los casos en los que no se encontró la componente, se marcó como no encontrada.

Análisis del proceso de selección. Para validar el algoritmo de detección se realizaron tres análisis diferentes:

- *Nivel de coincidencia con la tabla de referencia (TT del inglés Truth Table)*: se construyó para poder cuantificar cuantas de las componentes fueron correctamente seleccionadas en el proceso de votación, cuantos fueron sugeridas (votadas por aunque sea un método de comparación, pero no resultó ganadora) y cuantos errores el algoritmo de detección realizó (la componente no fue votada ni siquiera una vez).
- *Análisis de patrones espaciales medios*: para conocer la potencia del método para realizar análisis de componentes basados en el procesamiento individuo a individuo, se compararon los patrones medios de cada componente con las plantillas utilizadas. Adicionalmente, se cuantificó el grado de coincidencia de cada RSN detectada con la plantilla correspondiente.
- *Análisis de coincidencia inter-sesión e inter-sujetos*: en este análisis se buscó cuantificar el nivel de coincidencia de la componente detectada para un mismo individuo en distintas sesiones de rs-fMRI, comparándola también con la variabilidad inter-sujetos.

5.4. Resultados

5.4.1. Preprocesamiento

Como se mencionó anteriormente, todo el preprocesamiento fue automatizado mediante scripts de bash. Todos los registros de fMRI en la base de datos (N=75) fueron procesados satisfactoriamente

luego de la verificación visual usando el software FSL View. Por lo tanto, se puede afirmar que la automatización del proceso fue implementada satisfactoriamente.

5.4.2. Procesamiento

5.4.2.1. Construcción de la tabla de referencia

En la Figura 5-3 se muestra el resumen de la tabla de referencia construida, en donde las RSNs definidas por Smith y colaboradores son listadas en el eje x [100] y en el eje y se muestra el número de veces que cada RSN fue encontrada en la salida del *pipeline* de preprocesamiento. La RSN #1 y la RSN #4 fueron encontradas en la mayoría de las sesiones, mientras que la RSN #3 y la RSN #5 fueron las menos encontradas. Además debe notarse que una sesión tuvo que ser eliminada debido al excesivo ruido, por lo que el N final fue de 74.

En correspondencia con lo esperado, la corteza visual primaria (RSN #1) estuvo presente en todas las sesiones y la red neuronal por defecto (DMN por *Default mode network*) no pudo ser identificada solo en dos de todas las sesiones. Por otro lado, la red del cerebelo (RSN #5) fue encontrada solo en 32 de las 74 sesiones, posiblemente debido a que muchas veces el cerebelo no es completamente cubierto por el escaneo, priorizándose las regiones corticales. Con respecto a las RSN #2 y RSN #3, ambas presentan un solapamiento funcional y espacial con la RSN #1, dado que las tres están relacionadas con el procesamiento visual y están ubicadas en el lóbulo occipital. Por esta razón, muchas veces estas tres componentes se presentaron englobadas en una gran componente (de procesamiento visual). Es por ello que se explican los bajos porcentajes de aparición de las RSN #2 y RSN #3. Adicionalmente, RSN #8 está espacialmente superpuesta con la RSN #4, la RSN #9 y la RSN #10; es por esta razón que creemos que fue encontrada únicamente en 58 sesiones de un total de 74.

5.4.2.2. Detección de redes de conectividad funcional en reposo estándares

Luego de la construcción de la tabla de referencia y teniendo en cuenta las observaciones realizadas en el proceso, primeramente se analizó cuales de las RSNs eran detectables considerando posibles superposiciones funcionales y espaciales, dado que esto conlleva a imposibilidades desde el punto de vista técnico. Por esta razón, aunque se decidió no eliminar ninguna RSN, se definió un subgrupo prioritario para los análisis subsecuentes. Se decidió excluir a las RSNs #2, #3, #5 y #8 del subgrupo prioritario debido a las razones expuestas en la sección anterior.

Por lo tanto, para los análisis en profundidad se priorizaron las RSNs: #1 (red visual), #4 (DMN), #6 (red témporo-parietal), #7 (red auditiva), #9 (red fronto-parietal derecha) y #10 (red fronto-parietal izquierda). Como se describió previamente, para evaluar al algoritmo de detección dos posibles casos fueron tenidos en cuenta: i) cuando la componente seleccionada manualmente resultó ganadora en el proceso de votación, la votación se marcó como *seleccionada correctamente*; y ii) cuando la componente seleccionada manualmente no resultó ganadora del proceso de votación, pero resultó elegida por algunas de las métricas de comparación, entonces esa red fue marcada como *sugerida*. Estas dos categorías fueron definidas considerando que este estudio puede ser utilizado para el desarrollo de un

método de detección semi-automatizado, en el que el usuario final tenga que seleccionar finalmente entre las componentes candidatas.

Los resultados del método de identificación computarizada para cada RSN son presentados en la Figura 5-3, en donde debe ser notado que para las RSNs prioritarias, concretamente #1, #4, #6, #7, #9 y #10, el porcentaje de *selección correcta* fue muy alto, con un máximo de 98,6 % en el caso de la RSN #1 y un mínimo de un 85 % en el caso de la RSN #6. Con respecto al porcentaje de *sugerencia*, el mismo grupo de RSNs osciló entre un 100 % para las RSNs #1, #4, #6 y #9, mientras que el mínimo se registró en la RSN #7 con un 96.9 %.

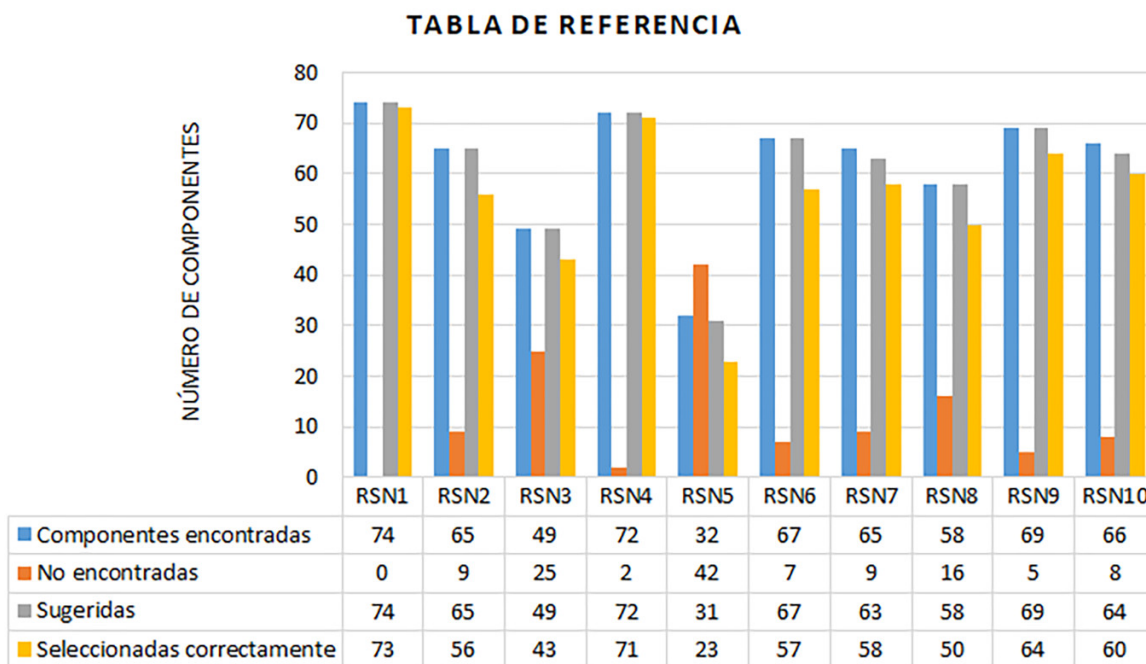


Figura 5-3: Comparación entre la detección visual de las componentes y la detección computacional. En la comparación, Componentes encontradas y No encontradas se refieren a la cantidad de veces que una RSN fue encontrada o no, respectivamente, en la salida del ICA mediante inspección visual. Además, Sugeridas y Seleccionadas correctamente se refieren a si la componente correcta fue votada al menos una vez o si fue ganadora del proceso de votación respectivamente, mediante el método computacional.

La Tabla 5-1 muestra la $rCor(T)$ media para la componente ganadora en los casos en que la RSN buscada estaba presente y en los casos en los que no. Como puede verse, el valor de la $rCor(T)$ fue el doble cuando la RSN estuvo presente entre las candidatas, sugiriendo que este coeficiente puede ser usado no solo para seleccionar la mejor candidata, sino que también si está presente en el conjunto. La significancia estadística entre ambos casos no pudo ser calculado debido a la baja cantidad de casos en el que las RSNs no fueron encontradas (para las redes seleccionadas como relevantes).

5.4.2.3. Nivel de coincidencia con la tabla de referencia

La Figura 5-4 muestra la efectividad de cada métrica utilizada para detectar la componente correcta. En general, la mejor métrica resultó la $rCor(T)$, seguida por la $rMI(T)$, $rCor(C)$, $rMI(C)$ y finalmente

	RSN1	RSN2	RSN3	RSN4	RSN5	RSN6	RSN7	RSN8	RSN9	RSN10
Componentes encontradas rCor(T) media	0.51	0.43	0.27	0.49	0.27	0.26	0.33	0.32	0.36	0.38
Componentes encontradas rCor(T) DE	0.11	0.15	0.12	0.09	0.15	0.15	0.1	0.11	0.07	0.13
Componentes no encontradas rCor(T) media	—	0.23	0.12	0.11	0.12	0.14	0.17	0.20	0.24	0.17
% Diferencia	—	47	56	78	56	46	48	38	33	55

Tabla 5-1: Diferencias de la rCorr(T) media de la máxima candidata en los grupos de RSN cuando la componente fue Encontrada y No encontrada. El desvío estándar se abrevia como DE.

eCor, sugiriendo que los métodos expandidos no son efectivos para la detección de las RSNs y para la comparación de mapas espaciales. Como puede verse en la figura, para la mayoría de los casos el resultado de la votación resultó más precisa que cualquiera de las métricas sugeridas. Por ejemplo, en el caso de la DMN (RSN #4) la métrica más precisa fue rCor(T) con 63 de 72 aciertos, mientras que la votación obtuvo 71 de 72.

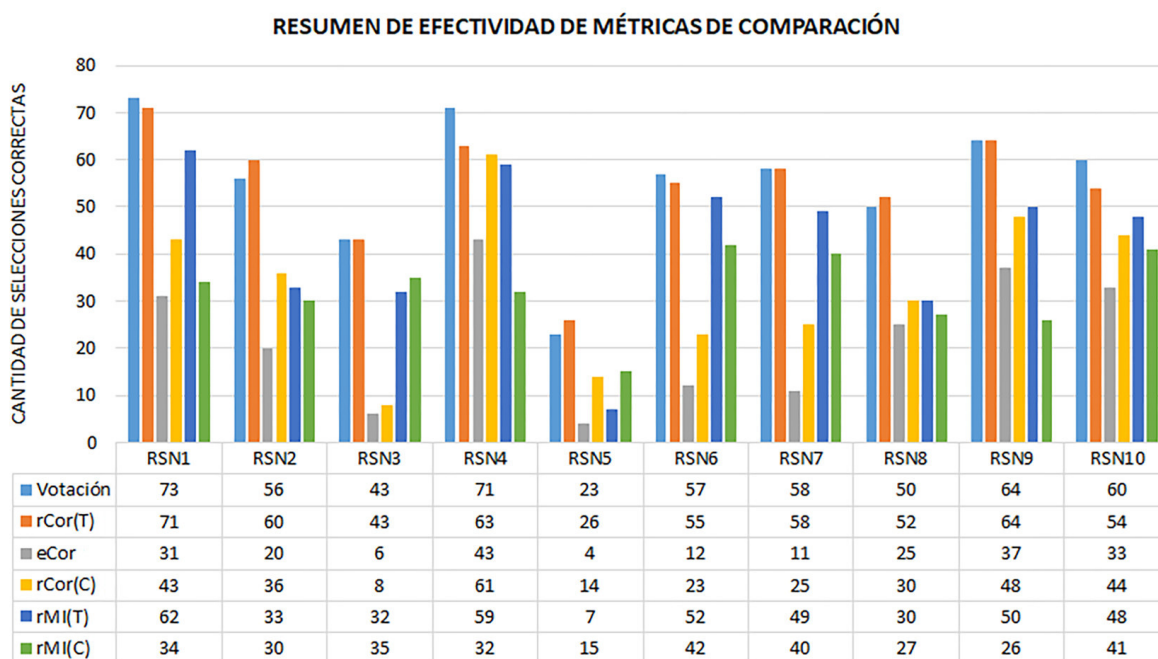


Figura 5-4: Evaluación de métricas individuales y su uso mediante votación. El gráfico de barras muestra el número de identificaciones correctas para cada métrica por separado y para la votación. Es importante resaltar que para cada RSN la máxima cantidad posible de detecciones correctas depende de la cantidad de veces que pudo ser identificada visualmente (mostrado en la Figura 5-3).

5.4.2.4. Análisis inter-sesiones

Se realizó un análisis espacial para estudiar la variabilidad en los mapas de cada RSN en el mismo individuo, en diferentes sesiones (variabilidad inter-sesión) y compararlo con la variabilidad de todas las detectadas (variabilidad inter-sujetos). Para calificar la coincidencia espacial se utilizó la *correlación reducida media*, que para dos mapas A y B es computada como $(rCor(A) + rCor(B))/2$. En la Tabla 5-2 se muestran los resultados comparativos entre la variabilidad inter-sesión y la inter-sujetos. En la misma puede observarse que la variabilidad inter-sesión es significativamente menor a la encontrada

inter-sujetos.

# RSN	#1	#4	#6	#7	#9	#10
Correlación media inter-sesión (N)	0.56 (71)	0.41 (67)	0.31 (45)	0.31 (46)	0.47 (56)	0.36(47)
Correlación inter-sesión (DE)	0.177	0.154	0.184	0.155	0.142	0.17
Correlación media inter-sujetos (N)	0.44* (2628)	0.31* (2485)	0.21** (1596)	0.20* (1653)	0.28* (2016)	0.23* (1770)
DE correlación inter-sujetos	0.14	0.10	0.125	0.088	0.08	0.092

(*) Las medias son significativamente diferentes de acuerdo a una prueba t de Student (alpha = 0.01; prueba a dos colas; $p < 0.0001$)

(**) Las medias son significativamente diferentes de acuerdo a una prueba t de Student (alpha = 0.01; prueba a dos colas; $p < 0.001$)

Tabla 5-2: Análisis de variabilidad inter-sesión e inter-sujetos. Comparación entre la correlación reducida media entre las RSNs detectadas correctamente para un mismo sujeto (variabilidad inter-sesión) y la variabilidad general inter-sujetos.

5.4.2.5. Redes de conectividad en reposo medias obtenidas

Como resultado final se obtuvieron las RSNs de cada sujeto y a partir de ello se calculó la RSN media para cada una de las 6 RSNs de interés. Las Figuras 5-5 a 5-7 muestran las RSNs medias obtenidas en nuestro *análisis grupal basado en ICA de sujeto único*, que como puede observarse son muy similares a las obtenidas por Smith y colaboradores usando ICA grupal [100]. Esto sugiere que el método desarrollado permite extraer y detectar RSNs en una forma de trabajo sujeto-a-sujeto, mucho más orientada a la forma de trabajo de la clínica médica.

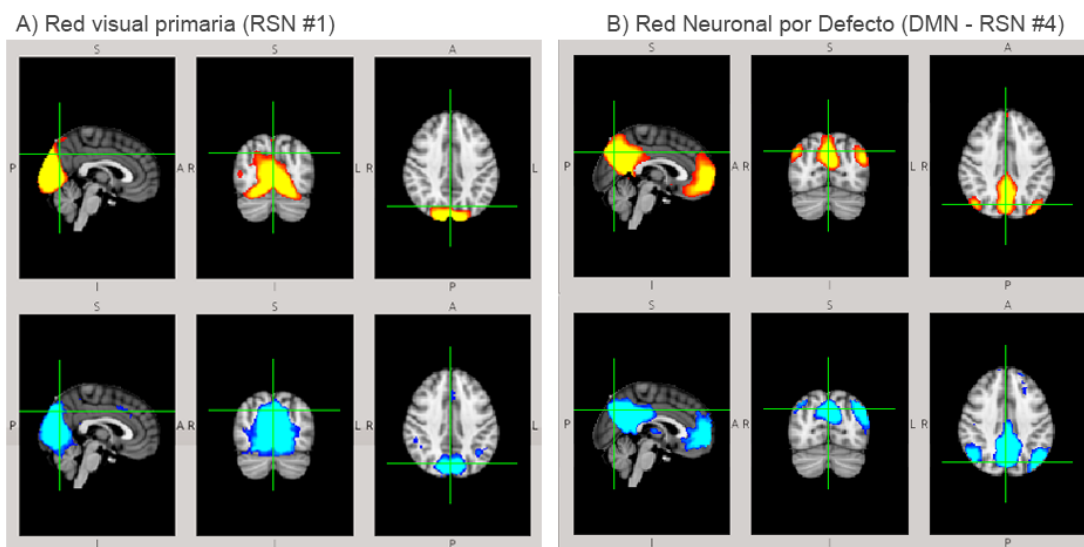


Figura 5-5: Comparación entre las RSNs medias obtenidas mediante el procedimiento sujeto-a-sujeto desarrollado (en la imágenes superiores con una escala de rojo a amarillo) y su análoga correspondiente hallada por Smith y colaboradores en un análisis ICA grupal [100] (imágenes inferiores con una escala de azul a celeste). En A) la corteza visual primaria (RSN #1) y en B) la red neuronal por defecto (DMN)(RSN #4).

5.5. Conclusión

En este trabajo [145] se diseñó y testeó un *pipeline* filtrar sesiones de rs-fMRI basado en componentes de ICA y luego obtener RSNs ordenadas y categorizadas de forma personalizada para un sujeto de acuerdo a un conjunto de plantillas. El método fue testeado en una base de datos públicamente

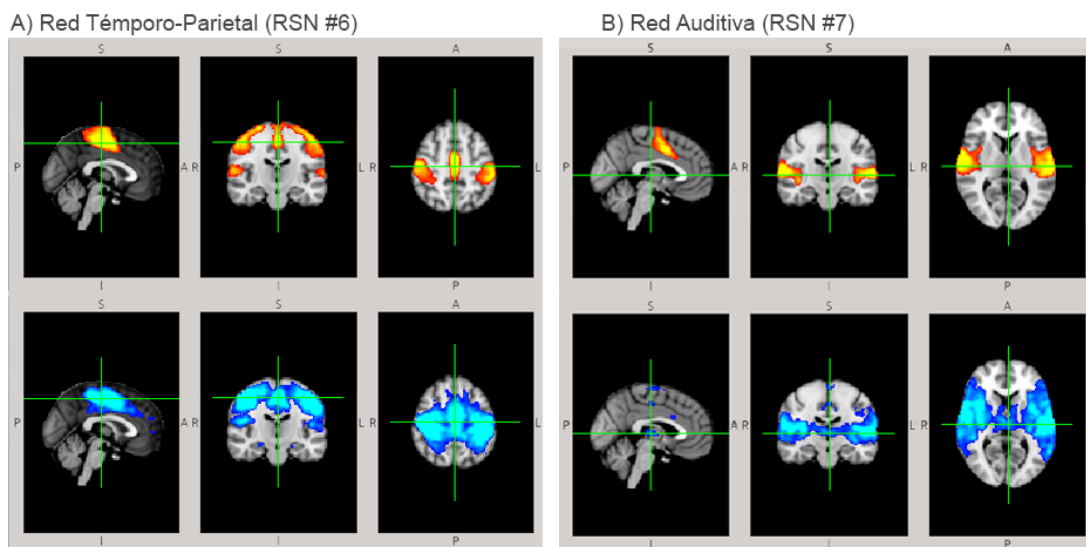


Figura 5-6: Comparación entre las RSNs medias obtenidas mediante el procedimiento sujeto-a-sujeto desarrollado (en la imágenes superiores con una escala de rojo a amarillo) y su análoga correspondiente hallada por Smith y colaboradores en un análisis ICA grupal [100] (imágenes inferiores con una escala de azul a celeste). En A) la red parieto-temporal (RSN #6) y en B) la red auditiva (RSN #7).

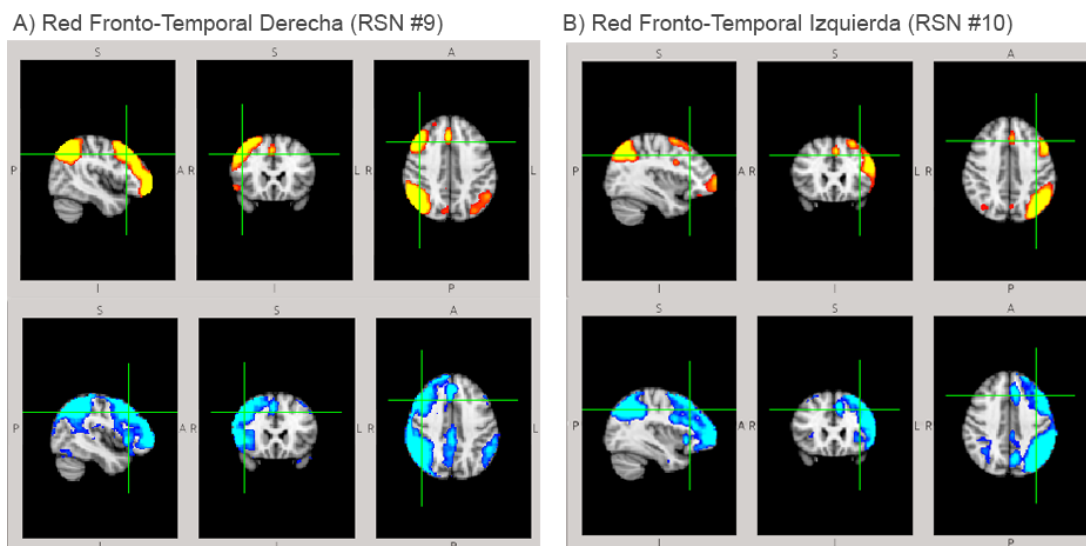


Figura 5-7: Comparación entre las RSNs medias obtenidas mediante el procedimiento sujeto-a-sujeto desarrollado (en la imágenes superiores con una escala de rojo a amarillo) y su análoga correspondiente hallada por Smith y colaboradores en un análisis ICA grupal [100] (imágenes inferiores con una escala de azul a celeste). En A) la red fronto-temporal derecha (RSN #9) y en B) la red fronto-temporal izquierda (RSN #10).

accesible que consiste de 75 sesiones de rs-fMRI y mostró ser robusto en los casos en el que la RSN buscada estaba presente en la salida del ICA. A pesar de ello, quedó pendiente el desafío de la detección de si la RSN está presente o no en dicha salida. Dicho impedimento puede ser superado mediante la combinación del algoritmo desarrollado con la selección manual por parte de un usuario, mediante la implementación en un sistema de sugerencia de RSNs. Considerando esta alternativa, el sistema mostró una muy alta efectividad para la sugerencia de la RSNs más comunes (#1, #4, #6, #7, #9 y #10), en las cuales obtuvo un porcentaje de sugerencia del 99 % (409 de 413 casos) y en las mismas el 93 % de las veces la candidata ganadora de la votación fue la correcta. Por estas razones, se puede concluir que el uso del *pipeline* presentado puede ayudar a reducir tiempo y esfuerzos para detectar y analizar RSNs sujeto a sujeto de forma sistemática.

Con respecto a la detección de si la RSN buscada se encuentra o no en la salida del ICA, se encontró que la correlación puede ser utilizada para detectar si la red se encuentra o no entre las candidatas. En este caso no pudo medirse la significancia estadística de la diferencia, dada la baja cantidad de RSNs que no fue hallada.

Además, se analizó qué métricas son más precisas para detectar las RSNs, mostrándose que los índices expandidos tienen el peor rendimiento y que los reducidos, en particular los centrados en la plantilla tienen un mejor funcionamiento que los centrados en el candidato evaluado. A pesar de esto, la combinación de todas las métricas mediante el proceso de votación obtuvo mejor rendimiento que cualquiera de las métricas por separado.

Para estudiar la variación inter-sesión de las RSNs detectadas se realizó un análisis espacial, encontrándose que la variabilidad inter-sesión en los mapas de las RSNs, medida mediante la correlación reducida media fue significativamente menor que la variabilidad inter-sujetos.

Finalmente, se obtuvieron las RSNs grupales usando la estrategia sujeto-a-sujeto y mostró una alta similitud a las obtenidas mediante un ICA grupal por Smith y colaboradores [100], lo cual sugiere que la metodología de trabajo planteada en este capítulo puede ser utilizada para realizar análisis de RSNs centradas en el sujeto, lo cual constituye un procedimiento más compatible con el trabajo clínico, constituyendo un avance para la traslación de la investigación a las aplicaciones clínicas.

Capítulo 6

Estudio de reproducibilidad en conectividad funcional

6.1. Introducción

Para entender el aporte que genera este capítulo se explicará el contexto. El trabajo expuesto se inicia a partir de una instancia de pasantía en el *Center for Brain and Cognition, Computational Neuroscience Group, Department of Information and Communication Technologies*, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España. El grupo de investigación con el que se trabajó en la misma es dirigido por el Dr. Gustavo Deco, y se especializa en el desarrollo de modelos computacionales aplicados a las neurociencias. En la pasantía se realizó un relevamiento de las líneas de trabajo y se seleccionó junto al Dr. Deco la línea que mayor potencial de aplicación clínica tuviese hasta el momento.

El Modelo de Hopf, como fue presentado en su momento, era en su momento un modelo computacional en el que varios investigadores del centro se encontraban trabajando en varias líneas de aplicación a nivel de comparación de sujetos. El trabajo consistía hacer estudios exploratorios de la organización cerebral [116] o comparar estados, por ejemplo estados de consciencia [232] o estudiar los efectos de la estimulación cerebral profunda en pacientes con Enfermedad de Parkinson [233]; pero siempre con una misma operatoria de trabajo. Para aumentar la relación señal ruido y para generar un único patrón descriptivo se concatenaban todos los registros de fMRI pertenecientes a un mismo grupo y a partir de ellos se obtenían patrones de organización cerebral que luego podían ser comparados entre grupos o usados para simular señales representativas de los mismos.

Dado que el modelo tenía una utilidad a nivel grupos, pero que hasta ese momento era imposible utilizarlo para analizar caso por caso, es decir, era inaplicable en un uso clínico, se propuso adaptar el modelo para que pueda ser utilizado para un uso caso a caso y además estudiar cómo la exactitud de los descriptores que el modelo suministra a medida que se adicionaba información, pudiéndose simular así diferentes longitudes de registros de fMRI. En este Capítulo se presentan los resultados obtenidos durante esa investigación, que fueron publicados preliminarmente en [234] y aceptados para publicación a la revista *Human Brain Mapping*.

6.2. Marco conceptual del modelo

El cerebro puede ser entendido como un conjunto de módulos de procesamiento interconectados a partir de conexiones que transmiten información de un módulo a otro. Dependiendo de la actividad que se esté realizando, estos módulos de procesamiento pueden tener diferentes roles dentro de la red. En general se pueden identificar 3 roles: (1) Un **rol pasivo** que no aporta información a la red, ni cambia su comportamiento cuando se producen cambios en las señales de entrada procedentes de otros módulos, (2) Un **rol de integración** en donde el módulo genera nueva información pero respondiendo a las señales de entrada procedentes de otros módulos y (3) Un **rol emisor ciego** en el que el módulo genera nueva información que se propaga en la red, pero que no depende de las señales de entrada. Estos roles generarían entonces una escala continua, desde el rol pasivo puro, pasando luego por un rol integrador puro y finalmente hasta un rol emisor ciego.

Bajo este marco, es de esperarse que diferentes estados cerebrales, ya sea por cambios de tareas, por cambios en el estado de consciencia, el estado de salud/enfermedad o inclusive la interacción con equipamiento biomédico como ser un estimulador magnético transcraneal o un estimulador cerebral profundo; puedan afectar o cambiar los roles de los módulos del cerebro en el tiempo y que estos cambios tengan información neurofisiológica que pueda ser usada con fines descriptivos, diagnósticos o terapéuticos. Por ejemplo, un foco epileptogénico podría ser entendido como un módulo que en una situación específica (cuando se desata la crisis) se convierte en un **emisor ciego**.

La concepción del cerebro en reposo, es decir, cuando no se está centrando la atención en ningún proceso particular, puede pensarse como un estado que se ha desarrollado evolutivamente para poder responder al entorno de una forma rápida y flexible [116]. Por lo tanto, sería esperable que cuando el cerebro se encuentra en reposo, exista una mayoría de nodos en el rol de integración. Cuando un estímulo llega a la percepción y el cerebro tiene que adaptar su estado para responder al ambiente, algunos módulos migrarían hacia un rol más emisor (comandando la acción concreta), mientras que otros se inhibirían, migrando a un estado más pasivo.

6.3. Modelado de la señal nodal

Basado en los comentarios anteriores, se puede plantear que es posible modelar la actividad cerebral considerando a cada nodo del cerebro como un generador de señal [106, 116]. Para modelar la señal de cada nodo j con una máxima flexibilidad se utiliza el Modelo de Bifurcación de Hopf en su forma normal (también conocido como oscilador de Landau-Stuart), cuyo comportamiento puede ser descrito por la ecuación:

$$\frac{dz_j}{dt} = z[BP_j + i\omega_j - |z_j^2|] + \beta\eta_j(t), \quad (6-1)$$

en donde

$$z_j = \rho_j e^{i\theta_j} = x_j + iy_j, \quad (6-2)$$

y donde ω_j es la frecuencia de oscilación óptima para el nodo j y $\eta_j(t)$ es un ruido gaussiano aditivo con desviación estándar $\beta = 0,02$.

Podemos obtener la parte real y la parte imaginaria de la ecuación (6-1) utilizando la ecuación (6-2):

$$\begin{cases} \frac{x_j}{dt} = [BP_j - x_j^2 - y_j^2]x_j - \omega_j y_j + \beta \eta_j(t) \\ \frac{y_j}{dt} = [BP_j - x_j^2 - y_j^2]y_j - \omega_j x_j + \beta \eta_j(t) \end{cases} \quad (6-3)$$

El comportamiento del modelo depende mayormente de un único parámetro, el parámetro de bifurcación (o en inglés *Bifurcation Parameter*) BP_j y tiene un punto de bifurcación supercrítico para $BP_j = 0$, por lo que el comportamiento se puede caracterizar por intervalos:

- Para valores de $BP_j < 0$ la ecuación tiene una solución estable en el punto $z_j = 0$ por lo que la salida del sistema estará condicionada dinámicamente por el ruido aditivo gaussiano que viene dado por el término $\beta \eta_j(t)$. Por lo tanto, para valores de $BP_j < 0$, el sistema se comporta como un nodo mayormente asíncrono y por lo tanto con un **rol pasivo** dentro de la red.
- Para valores de $BP_j > 0$ la solución del sistema se convierte en un ciclo límite estable con oscilaciones a una frecuencia $f_j = \omega_j/2\pi$. Variando el valor BP_j en el rango positivo el sistema puede simular un generador sincrónico, que puede ser visto como un nodo con rol de **emisor ciego**.

De esta manera la función $x_j(t)$ puede describir la señal generada por un nodo aislado con una gran versatilidad, desde una señal asíncrona para $BP_j < 0$ hasta una señal completamente oscilatoria para $BP_j > 0$ e inclusive puede simular una señal con ambos componentes sincrónicos y asincrónicos a la vez, para valores de $BP_j \approx 0$.

6.4. Acoplamiento de los nodos en una red

Para acoplar a los nodos en una red y no simular señales aisladas se utiliza un término adicional en la ecuación (6-3), el cual incorpora los aportes realizados por los nodos a los que cada nodo j está conectado. Para ello se utiliza un término de conectividad C_{ij} que refleja la modulación específica de la conexión entre el nodo j y el nodo i . Adicionalmente, se agrega un parámetro de **acople global** de las conexiones G para encontrar el punto óptimo de ajuste entre los coeficientes C y las señales de salida generadas por el modelo. A partir de ello, las ecuaciones diferenciales del sistema acoplado en red toma la forma:

$$\begin{cases} \frac{x_j}{dt} = [BP_j - x_j^2 - y_j^2]x_j - \omega_j y_j + G \sum S_{in}(t) + \beta \eta_j(t) \\ \frac{y_j}{dt} = [BP_j - x_j^2 - y_j^2]y_j - \omega_j x_j + G \sum S_{in}(t) + \beta \eta_j(t) \end{cases} \quad (6-4)$$

Reemplazando la señal de entrada S_{in} :

$$\begin{cases} \frac{x_j}{dt} = [BP_j - x_j^2 - y_j^2]x_j - \omega_j y_j + G \sum_i C_{ij}(x_i(t) - x_j(t)) + \beta \eta_j(t) \\ \frac{y_j}{dt} = [BP_j - x_j^2 - y_j^2]y_j - \omega_j x_j + G \sum_i C_{ij}(y_i(t) - y_j(t)) + \beta \eta_j(t) \end{cases} \quad (6-5)$$

6.5. Integración multimodal mediante el modelo de Hopf

La ecuación (6-5) permite simular la generación de señales temporales $x_j(t)$ dentro de una red conectada, con pesos de conexión descritos por los valores C_{ij} . Esta característica permite utilizar a este modelo para obtener una integración multimodal de la siguiente manera:

1. Es posible utilizar como parámetros de conexión C_{ij} a los valores obtenidos por la matriz de conectividad estructural.
2. Por otro lado se puede usar un método de búsqueda de los valores G y de los parámetros de bifurcación óptimos BP_s para lograr que la red se comporte de una manera similar al comportamiento observado empíricamente en los registros de fMRI.
3. Una vez ajustados los valores óptimos del modelo, se pueden utilizar para describir al sistema cerebro tanto global como localmente.

En la Figura 6-1 se muestra un esquema de la integración multimodal usando el modelo de bifurcación de Hopf. A la izquierda se muestra que los datos provenientes de la matriz de conectividad estructural sirve para establecer pesos de conexión de una red inicial de nodos. Cada nodo es modelado por un sistema de ecuaciones diferenciales que permiten generar señales con un amplio de características, desde una señal asíncrona ($BP \ll 0$) hasta una completamente oscilatoria ($BP \gg 0$). A la derecha la figura esquematiza que los parámetros de cada nodo son optimizados para lograr que la red se comporte de una manera similar a los registros de fMRI del sujeto, es decir para que pueda simular un conjunto de señales equivalente al observado empíricamente.

6.6. Estrategias para la optimización del modelo de Hopf

El modelo de Hopf aplicado a información de conectividad fue desarrollado por el Dr. Gustavo Deco [116], con el que se trabaja en colaboración en la adaptación del mismo para poder utilizarlo en aplicaciones clínicas [108]. La optimización del modelo tiene como objetivo lograr elegir los parámetros G y los BPs de manera de que el sistema se comporte de la forma más similar al sistema real. Es en esta instancia que surge la pregunta de qué significa que el modelo se parezca al sistema real. En este caso, se definen medidas de semejanza, tanto a nivel local como global.

6.6.1. Medidas de semejanza local

Diversas investigaciones han encontrado que la señal de BOLD esta compuesta por diversos factores y que dentro de estos la señal relacionada a la actividad neuronal ocupa un ancho de banda acotado

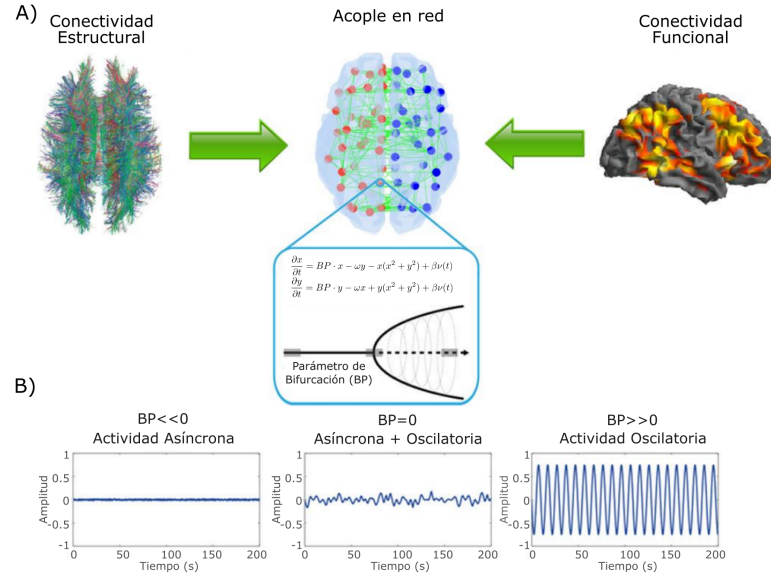


Figura 6-1: Integración multimodal usando el modelo de bifurcación en Hopf. En A) se muestra el acople de información funcional y estructural. En B) se muestra la variación de la señal generada por un nodo a medida que se varía el parámetro BP. En la figura se muestra la forma en la cual los datos provenientes de la conectividad estructural sirven para establecer un marco de conectividad (en A) que será modulado por los datos provenientes de la conectividad funcional. Estos datos son integrados modelando a cada nodo en la red como un modelo de bifurcación de Hopf con un parámetro libre que permite modelar a la señal generada en una amplia gama de comportamientos (en B), desde una actividad asíncrona (ruido) pasando por una mezcla entre ruido y oscilaciones y finalmente como una señal puramente oscilatoria.

entre 0.04 y 0.07 Hz [94, 175, 176, 177]. Por lo tanto, una manera de comparar si dos nodos se comportan de forma similar es comparar la proporción de energía en el ancho de banda útil con respecto al ancho de banda total. Es decir, considerando que un nodo j tiene una función de espectro de frecuencia $p_j(f)$, entonces la proporción de banda útil (pbu) se define como:

$$pbu_j = \frac{\int_{0,04}^{0,07} p_j(f) df}{\int_{0,01}^{0,25} p_j(f) df}. \quad (6-6)$$

A partir de esta métrica se puede decir que un nodo simulado \hat{j} se comportará más similar al empírico j a medida que

$$abs(pbu_j - pbu_{\hat{j}}) \rightarrow 0. \quad (6-7)$$

Esta concepción toma especial importancia para comparar localmente dos nodos debido a que en la resonancia funcional en reposo no se tiene una señal de control y por lo tanto no se conoce la diferencia de fase entre dos señales que son adquiridas en diferentes instantes de tiempo. Adicionalmente, la métrica pbu está relacionada con dos métricas ampliamente difundidas en el estudio de la fMRI en reposo a nivel de vóxel como lo son la ALFF (por el término en inglés *amplitude of low-frequency fluctuation*) y la fALFF (del término en inglés *fractional ALFF*), la cuales han probado tener muy alta reproducibilidad entre sujetos y entre sesiones [235, 236].

6.6.2. Medidas de semejanza global

6.6.2.1. Meta-estabilidad

La medida de meta-estabilidad se deriva del modelo de Kuramoto [237], el cual plantea una resolución al problema de medir la sincronización de un sistema compuesto por múltiples osciladores acoplados con diferentes frecuencias y que inclusive permite considerar la inclusión de ruido [238, 239]. El modelo de Kuramoto consiste en una población de N osciladores acoplados en fase $\theta_i(t)$ con frecuencias naturales ω_i en los cuales la dinámica está gobernada por la ecuación,

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \sum_{j=1}^N K_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i), \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (6-8)$$

donde K_{ij} es el acoplamiento entre los osciladores i y j y θ son las fases. En el modelo, cada oscilador trata de funcionar independientemente del resto, a su propia frecuencia interna, mientras que el acoplamiento tiende a sincronizarlo con los otros.

El modelo permite una solución exacta para $N \rightarrow \infty$ utilizando los parámetros de orden de Kuramoto, r y ψ de manera tal que,

$$r e^{i\psi} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j}, \quad (6-9)$$

donde r representa la coherencia de fase de la población de osciladores y ψ indica el promedio de fase. Por lo tanto, a partir de la ecuación (6-9) es posible definir una función $R(t)$ la cual representa el nivel de sincronización de todos los osciladores a lo largo del tiempo [116],

$$R(t) = \left| \sum_{j=1}^N e^{i\psi_j(t)} \right| / N, \quad (6-10)$$

donde $\psi_j(t)$ es la fase instantánea de la señal de BOLD en el nodo j . Cuando los osciladores trabajan con una total independencia, las fases se encuentran distribuidas uniformemente y por lo tanto $R \approx 0$, mientras que cuando las fases son todas iguales (bajo sincronización total), $R = 1$. A partir de $R(t)$, se define la meta-estabilidad como una variable global del sistema que se calcula como el desvío estándar de la función de orden de Kuramoto ($R(t)$).

Para obtener la fase instantánea de la señal $s(t)$ se utiliza la transformada de Hilbert para descomponer a $s(t) = A(t) \cos(\psi(t))$. Utilizando la transformada de Hilbert es posible obtener a la señal compleja $z(t)$, dada por $z(t) = s(t) + iH[s(t)]$ donde H es la transformada de Hilbert y a partir de la cual es posible obtener $\theta(t)$.

Entonces, dado un conjunto de señales $s_1(t), s_2(t), s_3(t), \dots, s_N(t)$, es posible encontrar una función meta-estabilidad de manera de cuantificar la sincronización del sistema. Esta métrica puede ser utilizada para cuantificar el parecido entre el sistema real y el simulado, utilizando las señales temporales

empíricas y simuladas.

6.6.2.2. Fitting

La medida de similaridad se conoce como *Fitting*, la cual puede ser traducida como Ajuste. En esta tesis se conservará el nombre original. Se refiere a la comparación de las matrices de correlación considerando todo el tiempo del registro. A partir de ello se vectorizan ambas matrices a comparar y se utiliza la correlación de Pearson para medir el parecido entre ambas matrices. Por lo tanto, el *Fitting* se acercará a 1 cuanto mayor sea el parecido global entre el sistema empírico y el simulado.

6.6.2.3. KSDist

Debido a que el *Fitting* considera a la conectividad como un fenómeno estacionario, es importante incluir una métrica de comparación que tenga en cuenta los cambios temporales y que considere los cambios de fase entre las señales en el tiempo. Para ello, se utiliza la métrica KSDist, la cual se obtiene de la siguiente manera [240, 234]:

1. Utilizando las señales de BOLD filtradas entre 0.04-0.07 Hz se calcula la función de fase instantánea ($\psi_k(t)$) para cada nodo k usando la transformada de Hilbert (Figura 6-2A).
2. El conjunto de señales de fase instantánea constituyen un estado de coherencia cerebral en donde puede obtenerse para cada nodo k una matriz de coherencia utilizando como métrica el coseno de la diferencia de fases para cada tupla de tiempos (t_1, t_2) , como muestra la Figura 6-2B.
3. Utilizando este método y promediando en ventanas de tiempo pequeñas (≈ 10 segundos) es posible obtener matrices para las señales empíricas y simuladas (Figura 6-2C) para posteriormente generar histogramas como se muestra en la Figura 6-2D.
4. Ambos histogramas pueden ser comparados con la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov, la cual es una prueba no paramétrica que permite cuantificar la bondad de ajuste entre dos distribuciones de probabilidades. De esta manera es posible tener un índice que cuantifica de manera global que tanto se parecen los comportamientos con respecto a la coherencia de fases. Al estadístico resultante de esta prueba se lo llama KSDist (de distancia de Kolmogorov-Smirnov) y los valores aceptables son menores 0.25, con un deseable de 0.15 o menos.

6.6.2.4. Similitud Global

A partir de los índices de semejanza global presentados y con el fin de poder buscar un óptimo global, se diseñó una métrica que pudiera unificar todas las escalas [234]. Para ello, se definió a la escala de similitud global (GS – del inglés *Global Similarity*)– como:

$$GS = (1 - |EmpMet - SimMet|) \times Fit \times (1 - KSDist)^2, \quad (6-11)$$

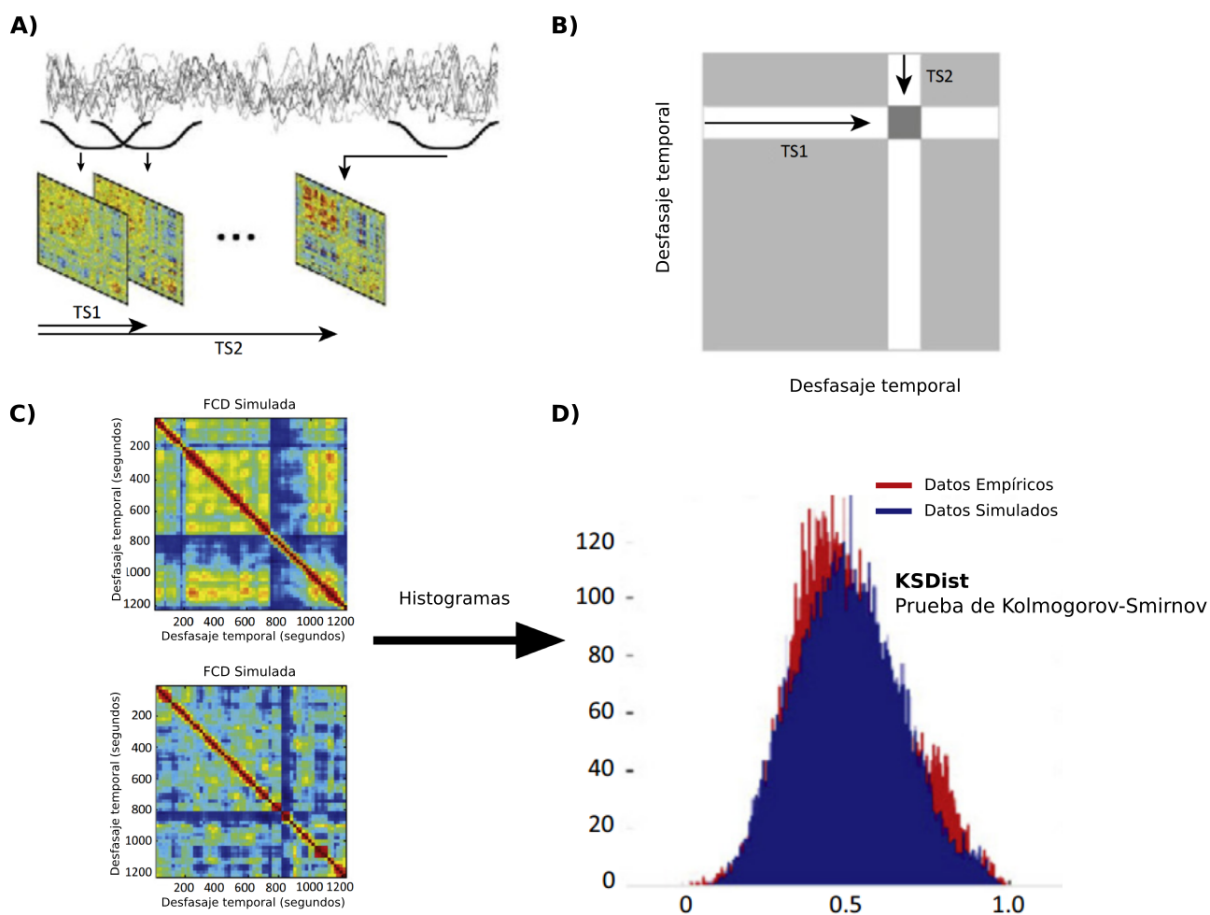


Figura 6-2: Estimación del índice KSDist. En A) se muestran las señales de fase instantánea calculadas a través de la transformada de Hilbert. En B) Se muestra la construcción de matrices de coherencia de fase para cada nodo. En C) Se muestran matrices de coherencia para señales empíricas y simuladas y finalmente, en D, se muestra la construcción de histogramas globales y la comparación a través de la Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Imagen basada en [106, 116].

donde $EmpMet$ es la Meta-estabilidad empírica del registro de fMRI en reposo; $SimMet$ la meta-estabilidad simulada de un registro simulado con la misma cantidad de muestras que el empírico; Fit es el *Fitting* entre la matriz de correlación empírica y la simulada ; y finalmente $KSDist$ es la distancia de Kolmogorov-Smirnov entre los histogramas de coherencia de fase empírico y simulado.

Cuanto mayor sea el GS, entonces más parecida serán las señales empíricas y las simuladas. Se adiciona el factor cuadrático al termino que depende de la $KSDist$ para priorizar el parecido dinámico antes que los de Meta-estabilidad y *Fitting*.

6.6.3. Optimización del modelo para un valor de acople global

La optimización del modelo esta compuesto por dos etapas, una primera que consiste en encontrar los parámetros nodales BP_j para cada nodo con un valor de acople global G_i fijo, y una segunda etapa que consiste en elegir un G_{opt} para lograr un acople óptimo en el sistema.

La optimización del sistema para un G_i fijo se realiza utilizando información únicamente local, de manera de poder simular al sistema usando información regionalizada y evitar un sobre-ajuste del sistema. Para lograr encontrar los BP óptimos se utiliza una estrategia de descenso por gradiente utilizando como métrica de semejanza al pbu . Se utiliza una estrategia iterativa, en el que para cada nodo j el valor de BP para un instante $t + 1$ se actualizará de la siguiente manera:

$$BP_j(t + 1) = BP_j(t) + \eta(pbu_j^{empirico} - pbu_j^{simulado}), \quad (6-12)$$

hasta lograr la convergencia, que heurísticamente se observó se logra con menos de 200 iteraciones. Además se fijó un factor de aprendizaje $\eta = 0,005$. Luego de las 200 iteraciones se elije el BP en el cual el sistema obtuvo la mejor performance global, es decir en la cual se minimizó la distancia espectral global (SpD), la cual se calcula como:

$$SpD = \frac{\sum_j |pbu_j^{empirico} - pbu_j^{simulado}|}{\sum_j pbu_j^{empirico}}. \quad (6-13)$$

6.6.4. Estrategias para la obtención del acople global óptimo

Para lograr obtener un modelo óptimo es necesario optimizar los BPs y también el factor de acople global óptimo, que representa el punto en donde la información de conectividad estructural acopla óptimamente la red. Para ello, es necesario hallar el conjunto de BPs para distintos valores de G, desde un valor de 0, hasta un valor de 12 con un paso de 0.1, consistiendo en un total de 120 optimizaciones con 200 iteraciones cada una. Una vez recorrido se obtiene para cada uno de los valores de G, las métricas globales y se elije el punto en donde la GS es máxima. En la Figura 6-3 se muestra un ejemplo de las métricas obtenidas para un proceso de optimización.

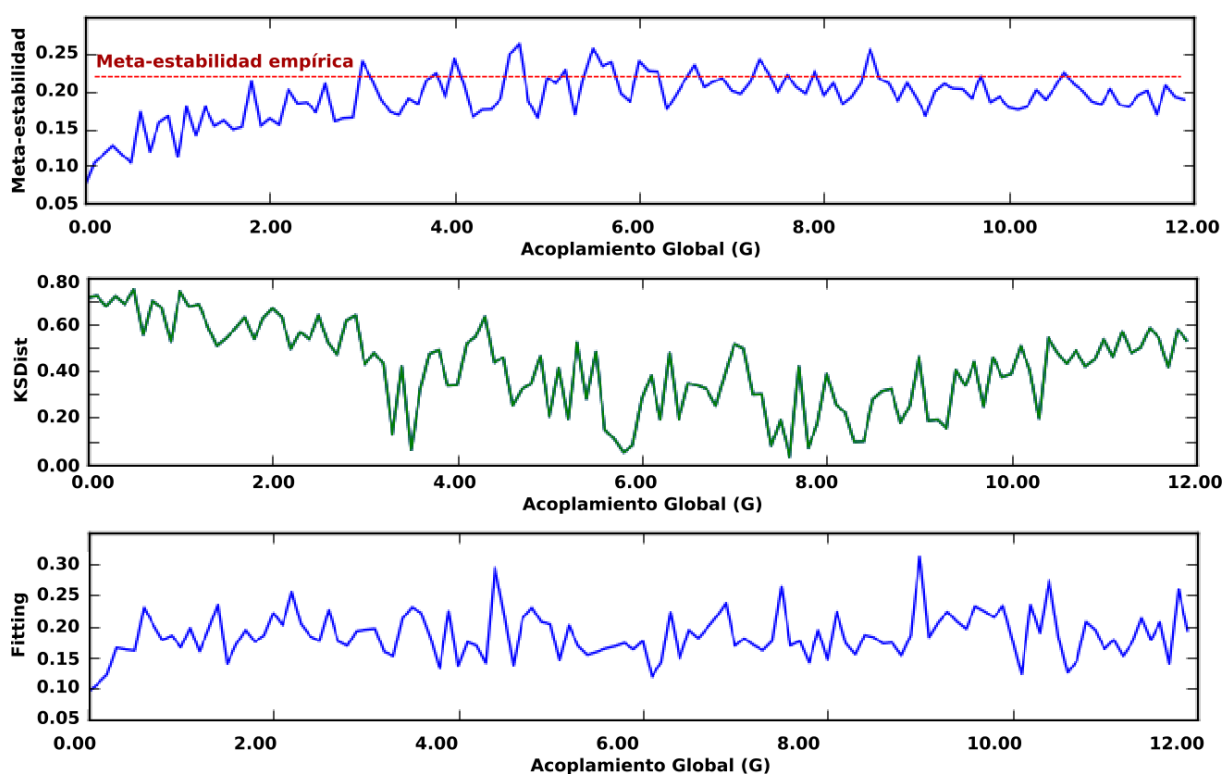


Figura 6-3: Valores de métricas globales de similitud para diferentes valores de G como ejemplo de la búsqueda de un punto de funcionamiento óptimo del modelo. En la figura se puede ver que la meta-estabilidad simulada tiende a mantenerse cercana a la empírica. Por otro lado, la métrica que describe el comportamiento dinámico tiene un comportamiento más cambiante con los distintos valores de G , llegando a un mínimo alrededor de 6. Por otro lado puede observarse que el Fitting tiene un comportamiento estable alrededor de 0,20 con picos de 0,30.

6.7. Adaptaciones para la obtención de métricas derivadas del modelo

6.7.1. Normalización de los parámetros de bifurcación

Uno de los problemas del modelo para poder realizar estudios comparativos o para usarlo a nivel de un único sujeto, como se podría realizar en un ámbito clínico, es que los valores óptimos de los BPs dependen del valor de G_{opt} y por lo tanto valores de BPs de distintos procesos de optimización no pueden ser comparados o procesados estadísticamente. Es por ello que se diseñó una estrategia de normalización [234]. El proceso de normalización se resume en el siguiente procedimiento:

1. Para cada G_i se divide los BPs en valores mayores a cero (pBPs) y valores menores a cero (nBPs).
2. Se obtiene el BP más positivo (mpBP) y el BP más negativo (mnBP).
3. Finalmente se obtienen los BPs normalizados (NBPs) de la forma,

$$NBP_{s_i} = \begin{cases} \frac{BP_i}{mpBP}, & \text{para los BPs} \in pBPs \\ \frac{BP_i}{mnBP}, & \text{para los BPs} \in nBPs \end{cases} \quad (6-14)$$

Este procedimiento permite obtener parámetros de bifurcación entre -1 y 1 en donde se logra tener un rango fijo y además se minimizan los cambios con respecto a diferentes G_i como se muestra en la Figura 6-4.

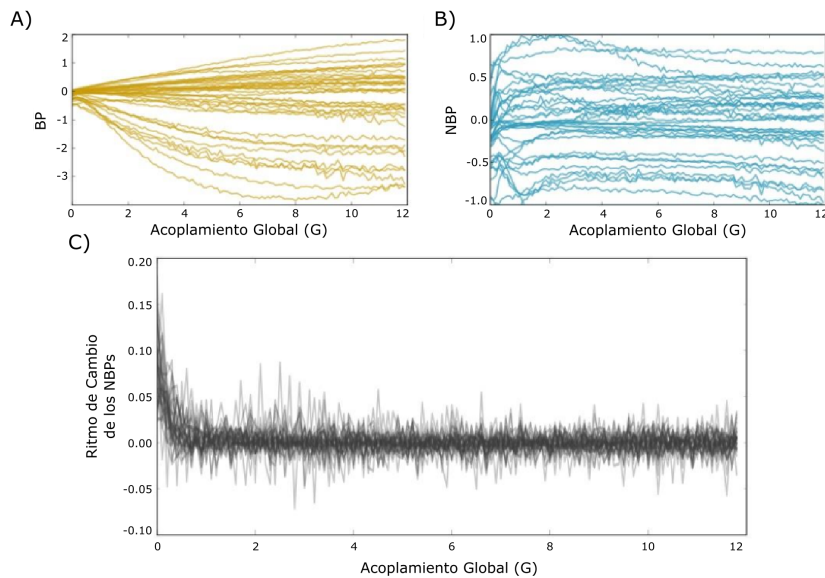


Figura 6-4: Resultados del proceso de normalización de los parámetros de bifurcación. En A) se muestran los BPs para diferentes valores de G , sin normalizar. En B) se muestra el cambio producido con el proceso de normalización y en C) se puede observar el resultado de la normalización en la derivada de los NBPs con respecto a G para 50 optimizaciones diferentes (con 50 registros de fMRI en reposo diferentes) en todo el rango de G . La normalización provoca que el valor de los parámetros de bifurcación sea independiente del valor de G , permitiendo así realizar operaciones estadísticas y comparaciones entre los resultados de valores óptimos obtenidos con distintos registros de fMRI.

6.7.2. El núcleo dinámico del cerebro o *Dynamical Core*

A partir de todo lo explicado, se plantea que el conjunto de todos los NBPs puede ser entendido como un conjunto de descriptores que pueden mostrar de forma simple cual es el estado organizacional del cerebro, considerando tanto la conectividad estructural, como la funcional. Debido a que el conjunto de NBPs permite simular la señales de fMRI producidas por el cerebro con una alta correspondencia en la dinámica, se plantea a este conjunto como el núcleo dinámico del cerebro o *Dynamical Core* (DynCore) [116, 234].

6.8. Validación de las métricas derivadas del modelo

En esta sección se mostrará el proceso de validación para medir la consistencia inter-sesión del DynCore y se comparará con la consistencia inter-sujeto. Además, se presentará un ejemplo de como el DynCore puede ser usado para estudiar características organizacionales del cerebro [234].

6.8.1. Materiales y métodos

6.8.1.1. Datos de neuroimágenes

Para validar la técnica se utilizaron datos proporcionados por diferentes centros de investigación. A continuación se resume la técnica utilizada para cada tipo.

Datos de fMRI. Los datos de fMRI fueron proporcionados por el Center for Lifespan Psychology, Max Planck Institute for Human Development, Berlin, Alemania. Los mismos se proporcionaron en forma de matrices numéricas de 90 nodos por 140 puntos temporales.

Para obtener los datos, 51 participantes fueron reclutados, de los cuales una participante fue voluntaria (mujer de 29 años) para someterse a un estudio longitudinal en el cual se la escaneó 50 veces en el transcurso de 6 meses. Los 50 participantes restantes (todas mujeres, edad = $24 \pm 3,14$, rango: 18-32) fueron sometidos a un único escaneo con la misma secuencia de MRI.

En cuanto al protocolo de adquisición de fMRI, se utilizó un resonador 3 T Magnetom Trio (Siemens Medical System, Erlangen, Alemania) usando una bobina de cabeza de 12 canales. Las imágenes estructurales fueron obtenidas usando una secuencia T1 3D (MPRAGE) basada en el protocolo del proyecto *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI). Las imágenes de BOLD fueron obtenidas con una secuencia EPI pesada en T2*, con un TR=2000 ms, TE=30 ms, un tamaño de vóxel de 3 x 3 x 3 mm y un factor de aceleración de 2, con una duración total de 5:08 minutos. Para más información técnica se sugiere consultar [61].

Debido a que los datos fueron suministrados ya preprocesados, no se utilizó la estrategia propuesta en la tesis durante esta etapa. A pesar de ello se utilizó una estrategia similar y los resultados obtenidos durante este capítulo pueden ser extrapolados a lo que puede obtenerse utilizando los *pipelines* propuestos en esta tesis. Debido a que los sujetos escaneados durante esta investigación son jóvenes

y sanos, el preprocesamiento utilizado no tiene mayores incidencias, sin embargo, en poblaciones con atrofia es necesario utilizar los *pipelines* basados en superficies y espacio nativo propuestos en esta tesis.

El preprocesamiento consistió en (1) la eliminación de los primeros diez volúmenes para permitir un equilibrio dinámico en la magnetización, (2) corrección de *slice timing*, (3) corrección del movimiento de la cabeza, (4) remoción de las tendencias lineales y (5) normalización al atlas estándar MNI usando el paquete SPM5¹[49] y el software DPARSF²[212] (*Data Processing Assistant for Resting-State fMRI*), ambos paquetes se ejecutan dentro del entorno de MATLAB. Posteriormente, se aplicó un filtro espacial de kernel gaussiano de FWHM de 4 mm ($\sigma = 1,70mm$). Un registro de fMRI fue descartado por presentar movimientos de traslación mayores a 3 mm y rotaciones mayores a 1.0°. Para reducir fluctuaciones espurias se utilizó regresión lineal para eliminar los efectos del movimiento con mínimos cuadrados [241].

Finalmente, las señales de cada vóxel fueron filtradas en el rango amplio entre 0.01 y 0.25 Hz para reducir cambios de muy baja frecuencia y ruidos de alta frecuencia como los relacionados a la respiración y la frecuencia cardíaca [94]. Luego se extrajeron las señales temporales usando la parcelación AAL (*Automated Anatomical Labelling*) [242]. A partir de cada registro de fMRI se obtuvieron señales de 140 puntos temporales en 90 regiones de interés (nodos corticales y subcorticales). Adicionalmente se obtuvieron las señales de ancho de rango angosto (0.04-0.07 Hz) utilizando un filtro digital fase cero de Butterworth de sexto orden programado en Python.

Datos de DWI. Debido a que no se contaba con datos de conectividad estructural de los sujetos evaluados con fMRI, el Center for Music in the Brain (MIB) (Dept. of Clinical Medicine, Aarhus University, Dinamarca) suministró una matriz de conectividad estructural promedio a partir de 16 sujetos, que fue utilizada para toda la experiencia.

Los participantes fueron 16 sujetos (diestros, 11 hombres y 5 mujeres, edad = $24,75 \pm 2,54$), reclutados online en la Universidad de Aarhus. En el estudio, todos los participantes con desórdenes psiquiátricos o neurológicos (o historia de los mismos) fueron excluidos. Los datos de MRI fueron adquiridos en una única sesión utilizando un resonador 3 T Siemens Skyra en el Center of Functionally Integrative Neuroscience, Aarhus University, Dinamarca.

Se adquirió una imagen estructural T1 3D con tamaño de vóxel isotrópico de 1 mm, con un TR = 2300 ms y un TE = 3.8 ms.

En cuanto al protocolo de adquisición de DWI, se utilizó una secuencia con un TR = 9000 ms, TE = 84 ms, ángulo de flip = 90°, con un tamaño de vóxel de 1.98 x 1.98 x 2 mm. Se adquirieron 62 direcciones no colineales con un b = 1500 s/mm². Adicionalmente, se adquirió una imagen b0 cada 10 direcciones para evitar distorsiones debidas a las corrientes de Foucault. Se adquirieron imágenes con inversión de fase para corregir distorsiones de campo. Se utilizó la parcelación AAL y se obtuvo una matriz de conectividad estructural utilizando tractografía probabilística, utilizando el modelo de CSD con el Software MRTrix³. Para más detalles técnicos consultar [116, 234].

¹<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>

²<http://rfmri.org/DPARSF>

³<http://www.mrtrix.org/>

Se obtuvo una matriz de conectividad estructural promedio que fue utilizada en el modelo de Hopf.

6.8.1.2. Análisis realizados con el Modelo de Hopf

Objetivos. Para estudiar la reproducibilidad del DynCore se diseñaron análisis que pudiesen mostrar el comportamiento con respecto a los siguientes factores:

- Reproducibilidad inter-sesiones para un mismo sujeto. A partir de este análisis se define un DynCore de referencia.
- Error respecto al DynCore de referencia a medida que se agrega información de fMRI.
- Comparación del error respecto al DynCore de referencia para diferentes tiempos de escaneo inter-sesión e inter-sujeto.
- Estudio de la estabilidad de los NBPs de acuerdo a la región cerebral para un mismo sujeto.

Análisis combinatorio. Para responder todas estas cuestiones se diseñó un análisis combinatorio tipo *Bootstrapping*, en el cual tanto para los 50 registros inter-sesión (para un mismo sujeto) como inter-sujeto (diferentes sujetos) se siguieron los siguientes pasos:

1. Se obtuvo el DynCore concatenando los 50 registros de fMRI en uno solo como en [116].
2. Para cada sesión por separado se obtuvo su DynCore, resultando en 50 DynCores.
3. Aumentando la cantidad de sesiones entre 2 y 20, seleccionadas al azar, se calculó el DynCore utilizando su concatenación. Este proceso se repitió 50 veces. De esta forma se simuló el efecto de sesiones de diferente duración en la estimación del DynCore.

Métricas auxiliares. Para cuantificar los diferentes resultados obtenidos se utilizaron métricas auxiliares de comparación. Las cuales son:

- Para la comparación entre diferentes DynCores se utilizó la distancia euclidiana, de manera de obtener una referencia de cuán alejadas estaban dos DynCores en el espacio N dimensional.
- Para analizar la consistencia del valor de cada nodo, es decir la consistencia de cada NBP se diseñó una medida relativa, que se llamo **diferencia de errores nodales relativos** (RNE – por *relative nodal error difference* en inglés–), la cual se definió como:

$$RNE = \frac{\text{error local medio}_{bs} - \text{error local medio}_{ws}}{\text{error local medio}_{bs}}, \quad (6-15)$$

donde el *error local medio* es la media del error para cada NBP con respecto a su valor en el DynCore de referencia, para las distintas estimaciones en el análisis combinatorio. Los subíndices *ws* y *bs* significan intra-sujeto (intra-sesión) y inter-sujetos correspondientemente por sus siglas en inglés (*within-subject* y *between-subjects*).

La métrica RNE tiene la utilidad de cuantificar la diferencia nodal con respecto a la variabilidad entre sujetos, por lo tanto cuanto más elevado es el RNE, entonces más consistente es una región con respecto a lo esperado entre distintos sujetos.

6.8.2. Resultados

6.8.2.1. Estudio de consistencia a nivel global

Análisis de la variabilidad de los DynCore para múltiples sesiones. En primer lugar, se realizó un análisis únicamente intra-sujeto para analizar la variabilidad que se observa entre diferentes cálculos del DynCore utilizando diferentes sesiones. Para ello, se graficó la mediana de los valores de NBPs calculado para cada nodo (cada región) y la distribución de las medianas del análisis combinatorio intra-sujeto. Se utilizó la mediana (y no la media) para evitar que valores extremos pudiesen desviar la tendencia central. Además se comparó la distribuciones de las medianas a lo largo del análisis combinatorio con el DynCore obtenido concatenando los 50 registros de fMRI del mismo sujeto. En la Figura 6-5 se muestran los resultados obtenidos.

Como puede verse en la Figura 6-5, se encontró que el cómputo del DynCore tiene un alto nivel de consistencia, así como también de simetría inter-hemisférica. Por lo que el DynCore resulta un buen candidato como métrica para caracterizar al cerebro como un sistema dinámico con una base de conectividad estructural. Debido al alto grado de consistencia que se encontró en los resultados nodales en el análisis combinatorio, se decidió utilizar a las medias de cada distribución de medianas de NBPs como el DynCore de referencia (*reference DynCore*) para los subsecuentes análisis (valores unidos por líneas verdes en la Figura 6-5).

Determinación de una duración óptima de escaneo para el cálculo del DynCore. Utilizando el DynCore formado por las medianas de cada número combinatorio i con $(i=1,2,\dots,20)$, se usó a la distancia euclidiana del $DynCore_i$ al DynCore de referencia para estimar como varía el error de la estimación a medida que se incrementa el tiempo de fMRI (simulado por el análisis combinatorio). En la Figura 6-6 se muestra como, a medida que se incrementa el número de sesiones utilizadas en la estimación, la distancia desciende llegando a un valor que se mantiene aproximadamente constante para más de 4 sesiones (20 minutos de fMRI). Adicionalmente, y para su uso como referencia, se muestra la distancia de la referencia al DynCore calculado usando las 50 sesiones del mismo sujeto, en donde como se muestra en la Figura 6-5, la diferencia al DynCore de referencia es muy baja.

Estimación de la exactitud de una única estimación. En la práctica clínica, generalmente no es posible realizar múltiples mediciones a un mismo paciente. Es por ello, que para evaluar al DynCore como un descriptor de utilidad clínica, también se analizó su desempeño usando estimaciones únicas. Esto se realizó estudiando la variación de la distancia euclidiana al DynCore de referencia utilizando cada estimación y no de estimadores estadísticos puntuales como es la mediana (que fue utilizada en los análisis anteriores). Para estudiar el error de cada estimación, se utilizó el análisis combinato-

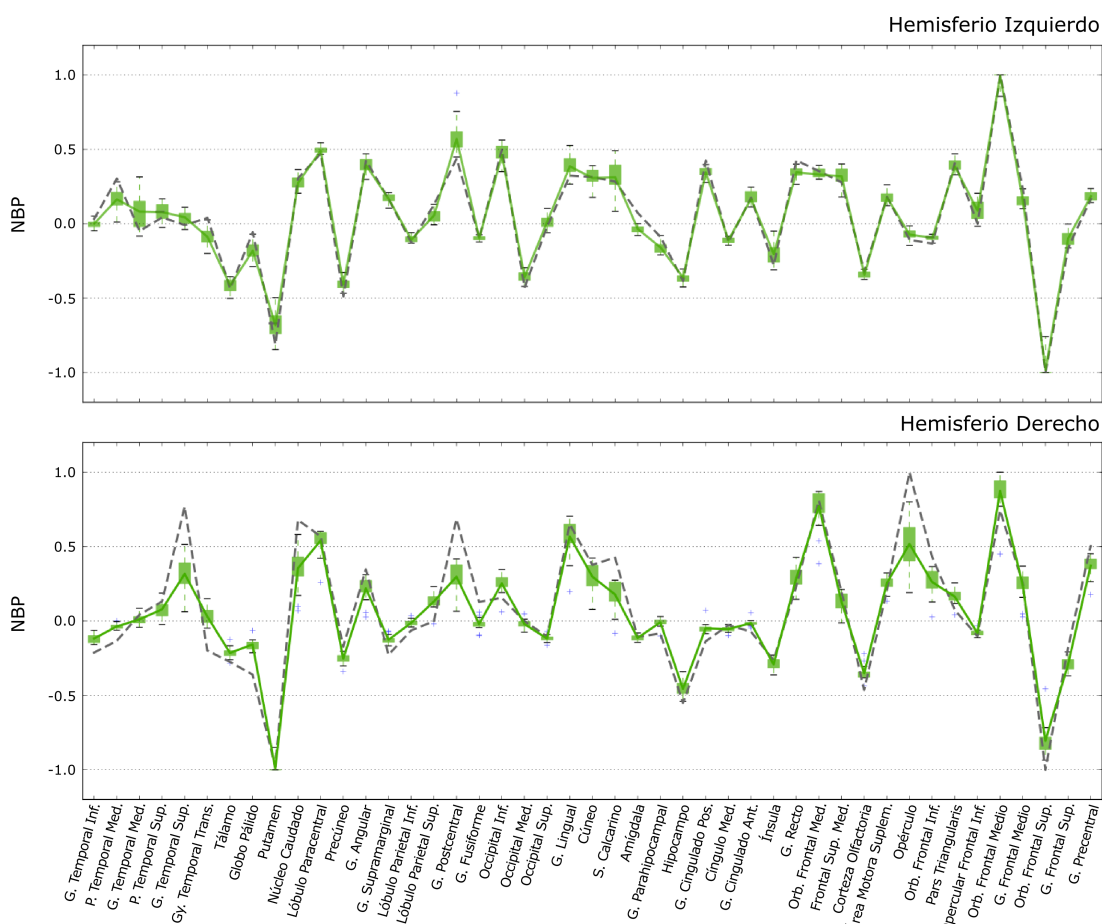


Figura 6-5: Distribución de los NBPs para cada región. En las cajas verdes se muestra la distribución de las medianas para distintos números de registros concatenados, desde uno hasta veinte. Las medias de cada caja están conectadas por líneas verdes. Además, en líneas punteadas grises se muestra el DynCore obtenido a partir de un único computo concatenando los 50 registros del mismo sujeto. Es importante observar la poca dispersión de los resultados obtenidos para estimaciones utilizando sesiones individuales para diferentes duraciones y la forma en que se corresponden con la estimación utilizando las 50 sesiones concatenadas.

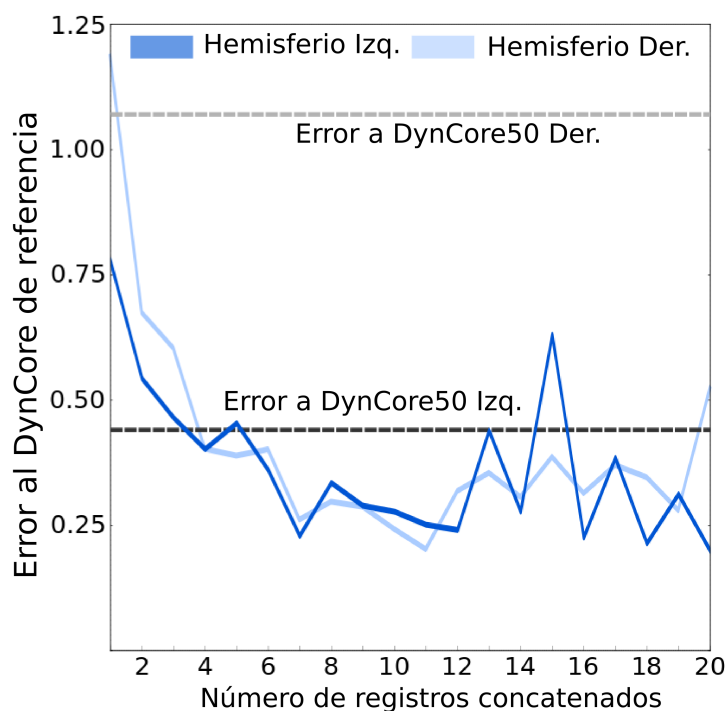


Figura 6-6: Evolución de la distancia euclidiana al DynCore de referencia para ambos hemisferios en función del tiempo de escaneo, simulado a través del análisis combinatorio. En líneas punteadas se muestra la distancia obtenida para la estimación usando 50 (DynCore50) registros concatenados a forma de referencia. Es importante notar que a partir de las 4 sesiones concatenadas el error de ambos hemisferio es menor al de las 50 sesiones concatenadas, lo cual indica una convergencia del valor del DynCore con 20 minutos de registro.

rio inter-sesión y además se comparó con el resultado del mismo procesamiento pero inter-sujeto (en donde también se estimó el DynCore de referencia).

En la Figura 6-7 se muestran los errores para ambos análisis para cada hemisferio por separado. Como puede verse, el hemisferio izquierdo presenta mayores diferencias entre la consistencia global inter-sesiones que inter-sujetos. Adicionalmente, se puede observar que a medida que más sesiones son agregadas, el error de ambos análisis disminuye progresivamente, lo que demostraría el porque es más fácil encontrar resultados significativos comparando grupos de sesiones concatenados.

Adicionalmente, este análisis muestra que, a pesar de que los errores para estimaciones únicas son mayores a los obtenidos para las estimaciones puntuales, los resultados se acercan al valor de referencia y pueden ser utilizados como estimaciones con cierta estabilidad alrededor del valor deseado. Por lo tanto, se mostró que la técnica sigue siendo válida y por lo que dependerá del efecto a medir, cual deba ser la duración del registro necesario para poder observarlo. Para ello, es necesario realizar estudios similares con sujetos patológicos.

6.8.2.2. Estudio de consistencia local

Finalmente, se estudió la relevancia de los DynCore para describir propiedades del cerebro a nivel de regiones. Para ello, en primer lugar se comparó el error local medio obtenido en ambos análisis combinatorios (inter-sesión e inter-sujetos). En la Figura 6-8 se muestran los resultados obtenidos, en donde puede verse que existen regiones en donde la consistencia intra-sujeto (inter-sesiones) es

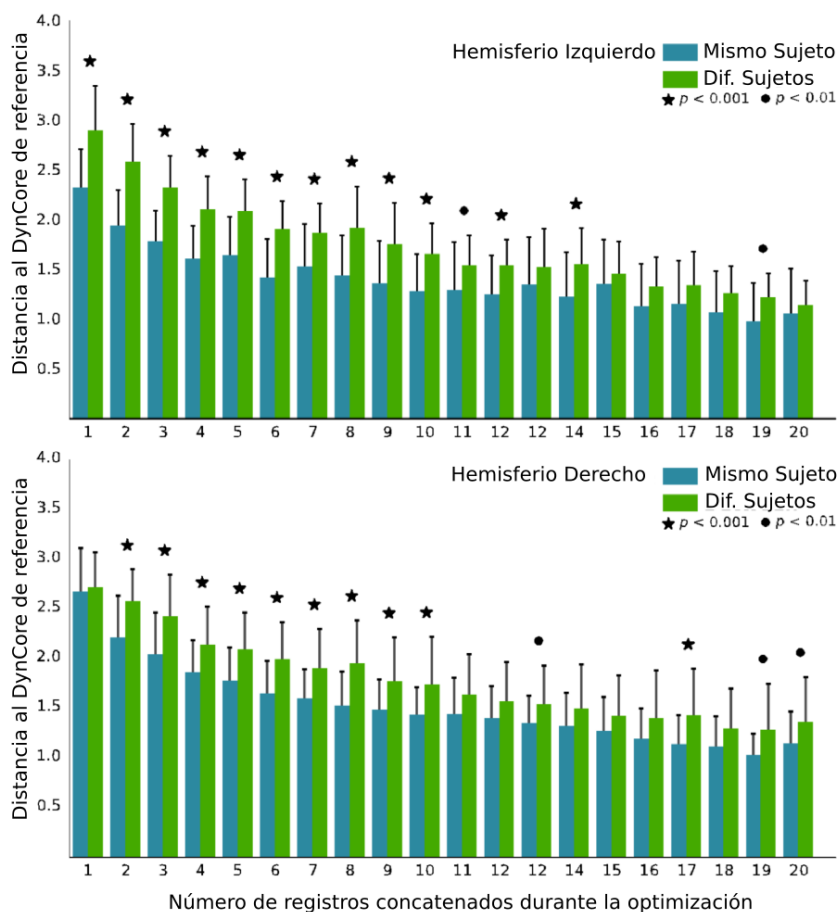


Figura 6-7: Distancia euclidiana al DynCore de referencia. En la Figura se comparan las distancias euclidianas al DynCore de referencia para cada estimación de DynCore en el análisis combinatorio. En el eje x se muestra el cambio a medida que se concatenan mayor cantidad de sesiones de fMRI, mientras que en colores se comparan los errores inter-sesiones e inter-sujetos. Los niveles de significancia han sido calculados usando un t-test con corrección de múltiples comparaciones de Bonferroni.

varias veces mayor que la inter-sujetos (regiones en la parte superior de la figura), mientras que existen otras regiones en donde los errores son similares o superiores (regiones en la parte inferior de la figura).

Es muy importante observar que las regiones con mayor consistencia intra-sujeto son en general estructuras relacionadas con funciones cognitivas superiores como la memoria (hipocampo, corteza temporal inferior, polo temporal) y las funciones ejecutivas (corteza orbito-frontal superior, media e inferior). Además se encuentran regiones que han sido relacionadas con la organización del cerebro en reposo como el precúneo y el tálamo [243]. Por otro lado, muchas de las regiones de baja consistencia inter-sesión se corresponden con regiones cuya principal función es de procesamiento sensorial como la corteza post-central (corteza sensitiva primaria), la corteza occipital (corteza visual primaria) y el polo temporal superior (corteza auditiva primaria).

Finalmente, para establecer una métrica de cuan consistente es una región en un mismo sujeto (inter-sesión) con respecto a la variabilidad inter-sujeto esperada, se utilizó el RNE para establecer un ranking de regiones más consistentes y además se generó una imagen escalar de la distribución del RNE en el cerebro, que se muestra en la Figura 6-9. Nuevamente puede observarse que las regiones del hemisferio izquierdo resultaron más consistentes, siendo las regiones órbito-frontales las más consistentes. Adicionalmente, los patrones de consistencia intra-sujeto resultan muy similares inter-hemisféricamente, esto podría indicar que estas regiones pueden tener funciones importantes en el mantenimiento de la organización dinámica del cerebro. Por otro lado, las regiones sensitivas como las parietales y occipitales mostraron bajos niveles de consistencia.

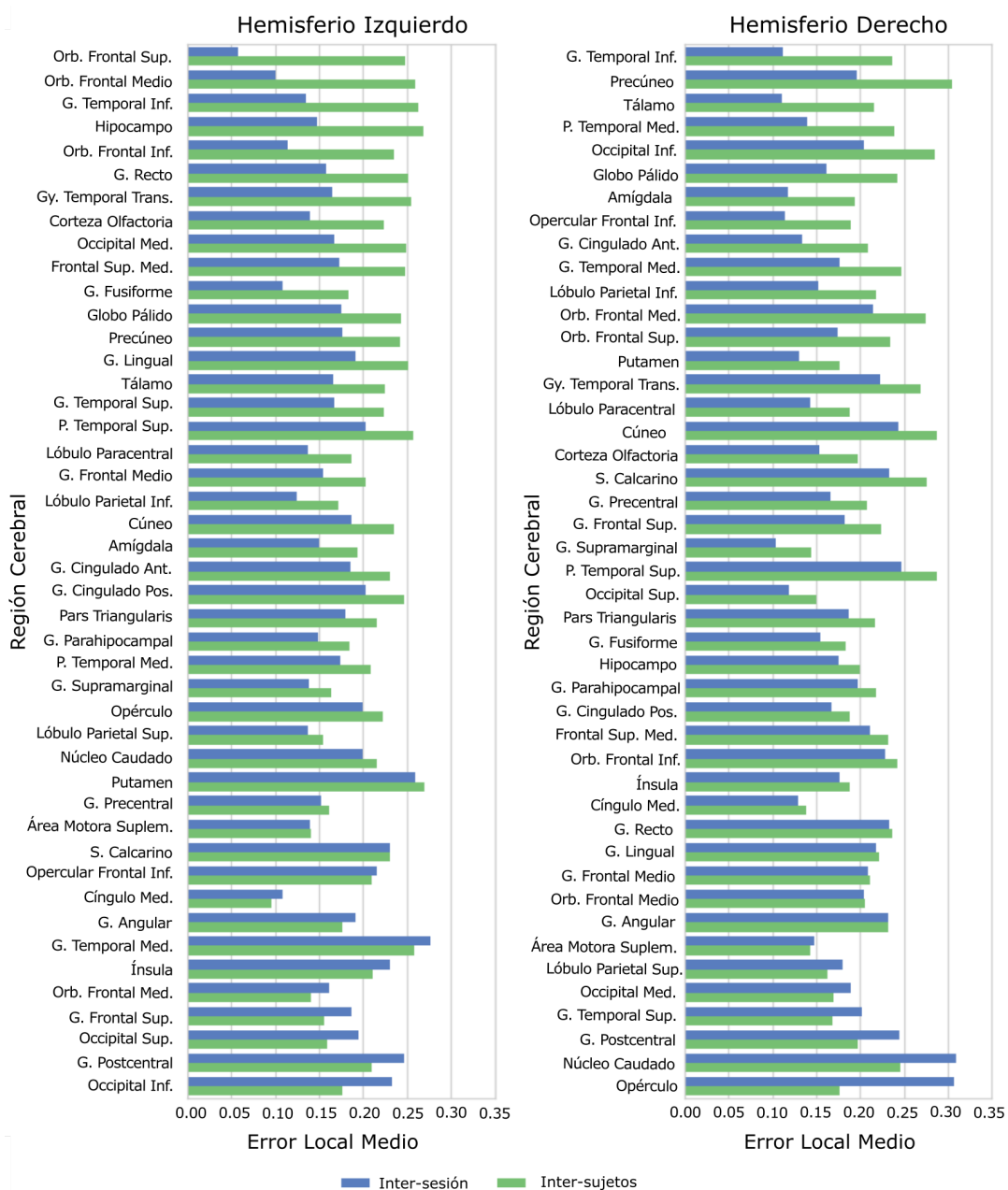


Figura 6-8: Errores locales medios para cada región. Las regiones se hallan ordenadas de acuerdo a la diferencia absoluta del error local medio inter-sujeto - inter-sesiones. Es importante notar que las regiones superiores tienen una alta consistencia en el valor de su NBP en comparación con la dispersión encontrada cuando se calculan los NBPs con registros inter-sujetos. Por otro lado los valores inferiores tienen una variabilidad similar inter-sesiones que inter-sujetos, lo cual indicaría que son regiones con alta variabilidad

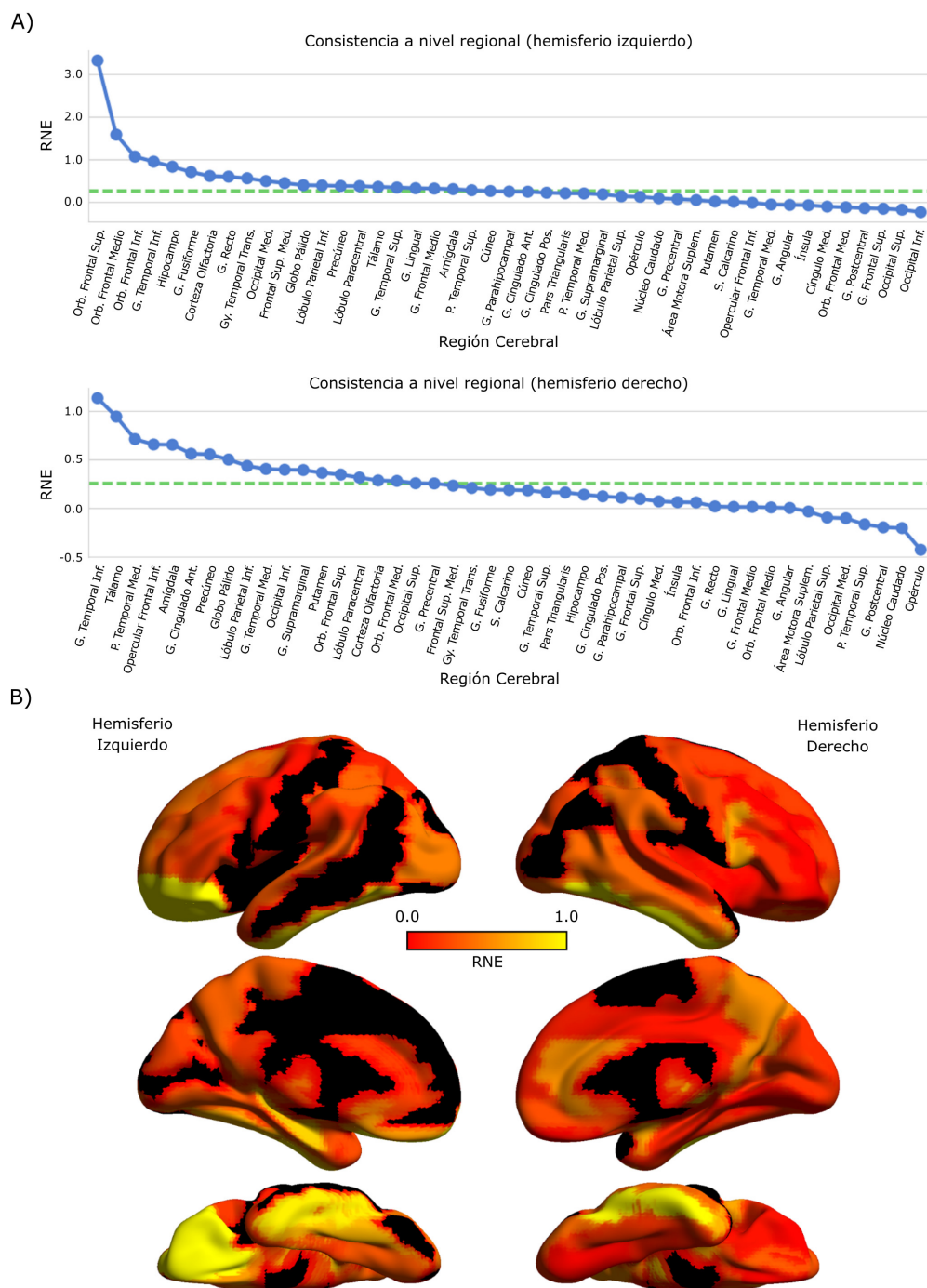


Figura 6-9: RNE para las distintas regiones del cerebro. En A) se muestran las regiones ordenadas de izquierda a derecha de acuerdo al valor de RNE decreciente. Las regiones más consistentes inter-sesión en comparación con las inter-sujeto se muestran a la izquierda. En líneas punteadas verdes se muestra un umbral de 0.25 que se estableció como umbral para considerar una región como consistente inter-sesión, el cual representaría que la diferencia entre ambos errores representa el 25% del valor de la variabilidad inter-sujeto. En B) se muestra la distribución espacial de los valores de RNE, con valores extremos de 0 a 1. Los valores negativos (donde la variabilidad inter-sesión resultó mayor a la inter-sujeto) se muestran en negro, mientras que los valores mayores a 1 se saturan en amarillo.

Capítulo 7

Estudio de la neuroanatomía mediante métodos automatizados

7.1. Estudio del envejecimiento normal mediante técnicas de análisis automatizados

7.1.1. Resumen

El uso clínico en neuroimágenes históricamente estuvo basado en el análisis comparativo de un ojo entrenado para ver si las características de una o varias imágenes responden a un patrón saludable o no. Múltiples estudios han descrito que en el envejecimiento saludable se produce una disminución del volumen de los tejidos en el cerebro, así como una expansión de las cavidades con líquido cefalorraquídeo, haciendo que el mencionado patrón saludable un modelo dinámico y complejo. Por estas razones, en este trabajo se propone que la neurorradiología estructural debe ser asistida por un modelado cuantitativo y estadístico que pueda dar un significado a las medidas morfométricas del cerebro, dándole de esta manera información adicional al médico clínico sobre posibles desviaciones que sean indicios de procesos patológicos. Con este objetivo, en este trabajo se obtuvo una base de referencia de valores morfométricos del cerebro en sujetos sanos de diferentes edades, mediante un *pipeline* automatizado que utiliza métodos de modelado a nivel de vóxeles y de superficies, mediante el paquete de software FreeSurfer. Para ello se utilizó una base de datos públicamente disponible, la IXI del *Imperial College London* de la cual se obtuvieron 135 métricas en 539 personas sanas de entre 20 y 86 años de edad. En concordancia con las investigaciones previas, se encontraron cambios en la mayoría de métricas analizadas para los volúmenes y los espesores corticales. Finalmente, se exploró cómo se estratifican los percentilos con la edad, encontrándose que los cambios en el envejecimiento no pueden ser descritos por una media, ya que, por el contrario, cada percentilo presenta una dinámica específica que debe ser considerada.

7.1.2. Introducción

El uso clínico de las MRI del cerebro generalmente consiste en que un médico altamente entrenado (especialista por imágenes) compare la estructura neuroanatómica del paciente en cuestión, así como las intensidades en diferentes modalidades con su modelo mental de un sujeto saludable, teniendo en consideración (a veces) la edad y la historia clínica del paciente en evaluación. Las propiedades analizadas del tejido normalmente dependen de caso clínico y del grupo de secuencias que ha sido adquirido. Las medidas anatómicas analizadas usualmente incluyen el espesor cortical (CT por *cortical thickness*) y los volúmenes de SG y SB de las diferentes estructuras, las cuales son un importante indicador del estado de salud y normalmente se realiza mediante una evaluación cuantitativa "a ojo" y no mediante técnicas cuantitativas, que tengan consideración el modelado estadístico de estas variables.

Los estudios de MRI han reportado consistentemente que existe una asociación entre el envejecimiento normal y una pérdida de volumen en el tejido neural (tejido neuronal + tejido de sostén o neuroglia), que complementariamente produce una expansión de las cavidades de LCR como son los ventrículos cerebrales [244, 245, 246, 247, 248, 24]. Como fue confirmado por estudios post-mortem, estos cambios están asociados principalmente a una reducción de los tejidos de soporte, con una reducción menor de dendritas, terminales sinápticas y fibras nerviosas; es por ello que esta reducción de volúmenes no está relacionada directamente a una pérdida de neuronas [21, 22, 23].

Durante los últimos 15 años, se han realizado un importante número de estudios que describen los cambios en los volúmenes cerebrales, los cuales utilizan una variada cantidad de alternativas tecnológicas, las cuales van desde la segmentación manual de regiones hasta segmentaciones semi-automatizadas e inclusive técnicas totalmente automatizadas usando VBM y SBM, las cuales encontraron patrones específicos de cambios en los volúmenes y espesores para las diferentes regiones [244, 245, 246, 247, 248, 21]. Por ejemplo, Lemaitre y colaboradores hicieron uno de los primeros estudios sobre envejecimiento utilizando SBM, analizando 216 voluntarios de entre 18 y 87 años, en el cual encontraron mayores ritmos de atrofia en regiones frontales y temporales que en las regiones sensitivas primarias [21].

La morfometría cerebral (BM por *Brain Morphometry*) también ha producido avances en la descripción de diferentes patologías como la Enfermedad de Alzheimer (AD por *Alzheimer's Disease*) [249, 250, 251, 252], la Enfermedad de Parkinson (PD por *Parkinson's Disease*) [253, 254, 255, 256], la Esquizofrenia (SCZ por *Schizophrenia*) [52, 257, 258, 259], la Enfermedad de Huntington (HuD por *Huntington's Disease*) [260, 261] y la Esclerosis Múltiple (MS por *Multiple Sclerosis*) [262, 263, 60]. Hay numerosos ejemplos de morfometría cerebral que muestran una alta madurez en las técnicas y en sus posibles usos, como es el caso de Steenwijk y colaboradores, publicado en 2015, en el cual utilizaron una técnica llamada morfometría basada en la fuente (*source-based morphometry*) para mostrar que la MS es una enfermedad no solo de la SB, sino que también de la SG, atrofiándola con patrones característicos y clínicamente relevantes [60]. Otra evidencia de la madurez de la técnica es que la FDA de los Estados Unidos aprobó el primer sistema de procesamiento y reporte morfométrico computarizado para ser utilizado en la clínica médica (<http://www.cortechslabs.com/neuroquant/general/>) [264, 265, 266].

Complementariamente a estos hechos, la accesibilidad de bases de datos públicas de neuroimáge-

nes, disponibles en línea ha aumentado significativamente y sigue aumentando día a día [267, 268, 269, 270]. A partir de lo expuesto se puede afirmar que se están abriendo nuevos desafíos para combinar la información cuantitativa basada en neuroimágenes con algoritmos de aprendizaje automatizado y minería de datos para detectar así anomalías y optimizar procesos médicos tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Para realizar esto de forma exitosa es necesario un trabajo riguroso y analítico, dado que cuando se trabaja en un campo altamente interdisciplinario en donde confluyen la biología, estadística, procesamiento de señales, matemáticas, computación y medicina, hay numerosas posibilidades de tener sesgos o errores indetectables que perjudiquen los resultados obtenidos [271].

En este trabajo utilizamos una base de datos públicamente disponible de 539 sujetos sanos para obtener una base de referencia de métricas del cerebro basadas en VBM y SBM en diferentes etapas de la vida, usando un *pipeline* de procesamiento completamente automático usando el paquete de software FreeSurfer [138, 272, 141, 273, 142, 143, 139, 140, 144, 274, 275, 128, 276, 277]. Adicionalmente, se comparan los resultados obtenidos con estudios similares y se analizan las diferencias entre los resultados [245, 278, 24, 21].

7.1.3. Materiales y métodos

7.1.3.1. Base de datos

Se utilizó una base de datos de acceso público, la IXI creada por el *Imperial College London* (disponible en [http://brain-development.org/ixi-conjunto de datos/](http://brain-development.org/ixi-conjunto-de-datos/)). La base de datos está compuesta por MRI de cerca de 600 sujetos escaneados con cinco secuencias diferentes: T1, T2, densidad de protones, angiografía por resonancia magnética y imágenes pesadas por difusión adquiridas en tres hospitales diferentes: el Hospital Hammersmith usando un resonador Philips 3T (MRI_{m_1}), el Hospital Guy usando un resonador Philips 1.5T (MRI_{m_2}) y el Instituto de Psiquiatría de Londres usando un resonador General Electric (MRI_{m_3}). Los sujetos enrolados fueron de diferentes etnias, ocupaciones y niveles educativos. Debido a los objetivos de esta publicación, solo se utilizaron las imágenes 3D T1 (TR = 9.6 s, TE = 4.6 s, matriz = 208 x 208, ángulo de flip = 8°). La información de la base de datos fue filtrada para eliminar los individuos con información demográfica incompleta o registros repetidos. El grupo final de sujetos estuvo compuesto por 539 individuos (241 varones) con edades en el rango de [20.07, 86.2] (media 45.8 +/- 31.8) y 298 mujeres con edades en el rango [19.98, 86.32] (media 49.4 +/- 32.4).

7.1.3.2. Procesamiento de los datos

Todos los volúmenes 3D T1 fueron procesados para obtener una descripción morfométrica completa de cada sujeto. La reconstrucción cortical y la segmentación fue realizada con el paquete de software FreeSurfer, el cual está documentado, es de libre su uso en investigación y puede ser descargado en <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>. Los detalles técnicos de los procedimientos están descritos en estudios previos [138, 272, 141, 273, 142, 143, 139, 140, 144, 274, 275, 128, 276, 277] y fueron resumidos en el Capítulo 4.

Una vez que el procesamiento de FreeSurfer fue realizado, las cuantificaciones fueron procesadas usando programas propios realizados en Python v2.7 para transformar los datos de archivos de texto (salida de FreeSurfer) a datos estructurados para realizar análisis estadísticos. Finalmente, todos los volúmenes fueron expresados como un porcentaje del volumen intracraneal estimado (eTIV) (suministrado también por FreeSurfer) para hacer las medidas comparables entre sujetos, independientemente del tamaño de la cabeza [279, 280]. Para medidas de áreas y espesores corticales no se realizó ningún tipo de normalización [148].

7.1.3.3. Cálculo del espesor medio por lóbulo

Para comparar los resultados con otro estudio realizado por Long y colaboradores en 314 individuos, con un *pipeline* de procesamiento similar [24], se realizó el cálculo del espesor medio cortical por lóbulo. Para hacerlo, se agruparon varias parcelas corticales, listadas en la Tabla 7-1 y graficadas en el ejemplo mostrado en la superficie pial de la Figura 7-1. A partir de ello, se computó el espesor de lóbulo medio como se muestra en las Ecuaciones (7-1), (7-2) y (7-3).

$$Volumen_{region} = Espesor_{region} \times rea_{region} \quad (7-1)$$

$$Volumen_{lobulo} = \sum_{i \text{ en regiones}} Volumen_i \quad (7-2)$$

$$Espesor_{lobulo} = \frac{Volumen_{lobulo}}{\sum_{i \text{ en regiones}} Area_i} \quad (7-3)$$

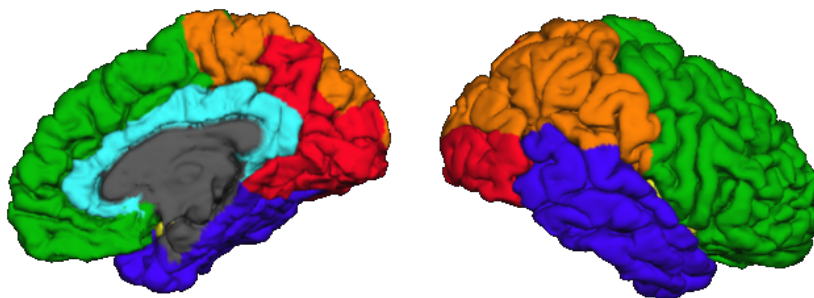


Figura 7-1: Agrupamiento de regiones corticales en lóbulos: la Figura muestra en la superficie pial de uno de los individuos analizados el agrupamiento de regiones en lóbulos para poder analizar el espesor cortical medio por lóbulo durante el envejecimiento. Los colores representan los lóbulos de acuerdo a: lóbulo Frontal en verde, lóbulo Parietal en naranja, lóbulo Occipital en rojo, lóbulo Temporal en Violeta/Azul, corteza Cingulada en magenta e Ínsula en amarillo (puede verse entre el lóbulo Frontal y el Temporal). Es importante notar que la porción superior del lóbulo Occipital no pudo ser perfectamente delimitado debido a que su parte superior y superior medial pertenecen a una gran parcela de FreeSurfer llamada *parietal_superior* [148] y no pudo ser subdividida.

7.1.3.4. Optimización de los rangos de edades

Para estudiar la evolución de las medidas cerebrales en el tiempo fue necesario dividir los datos en grupos etarios homogéneos. Para dividir estos rangos etarios se establecieron los siguientes criterios:

Lóbulo cerebral	Región
Frontal	Polo Frontal, Frontal órbito-medial, Órbito-frontal lateral, Frontal rostral medial, Frontal caudal medial, Parsorbitalis, Precentral, Parsopercularis, Parstriangularis, Frontal superior
Parietal	Post-Central, Para-Central, Supramarginal, Parietal superior, Parietal inferior
Temporal	Temporal superior, Temporal medio, Temporal inferior, Polo temporal, Temporal transverso, Corteza entorrinal, Surco temporal superior, Giro parahipocampal, Corteza fusiforme
Ínsula	Ínsula
Occipital	Occipital Lateral, Corteza Lingual, Cuneo, Precúneo, Corteza Pericalcarina
Cíngulo	Cíngulo caudal anterior, Cíngulo rostral anterior, Istmo del giro cingular, Cíngulo posterior

Tabla 7-1: Agrupamiento de regiones de la parcelación de FreeSurfer [148] en lóbulos para el cálculo del espesor medio de cada lóbulo.

1) El número de individuos por cada rango etario debería estar entre 30 y 90; y 2) El número de individuos por grupo debía ser lo más parejo posible entre los diferentes grupos, considerando no solo el grupo general de sujetos, sino la subdivisión interna por resonador dentro de cada grupo (MRI_{m_1} , MRI_{m_2} and MRI_{m_3}).

Con este objetivo, se desarrolló un algoritmo para la determinación automática de límites entre grupos etarios, el cual itera en un rango de individuos por grupo (N) y usa una prueba estadística Chi-Cuadrado para distribuciones uniformes sobre los histogramas para optimizar la distribución de los grupos (globalmente y por resonador). La Figura 7-2 muestra un diagrama de flujo esquemática del algoritmo, el cual consistió de los siguientes pasos:

1. Se cargan los datos demográficos de los pacientes y del resonador de cada estudio.
2. Los sujetos son ordenados por edad.
3. Los siguientes pasos son repetidos para cada N en el intervalo de 30 a 90:
 - a) Los sujetos son elegidos uno a uno en orden ascendente de edad, dividiendo los datos en M grupos de N sujetos cada uno, haciendo que el último grupo (los más mayores) absorban el residuo de la división de N/M .
 - b) De acuerdo a la división del paso previo, se van determinando los límites de edad entre los grupos etarios.
 - c) Usando los límites del paso anterior, se generaron 4 histogramas. Uno usando a todos los individuos y otros tres usando los datos de cada resonador.
 - d) Para cada uno de los cuatro histogramas se realiza la prueba de Chi-cuadrado para distribuciones uniformes (χ^2). A partir de ello, se calcula el valor de Chi-cuadrado medio ($\bar{\chi}^2$, de acuerdo a la Ecuación (7-4) y guardado con los límites de edades de ese N.

$$\bar{\chi}^2 = \text{mean}(\chi_{Global}^2, \chi_{MR_1}^2, \chi_{MR_2}^2, \chi_{MR_3}^2) \quad (7-4)$$

4. Una vez que las iteraciones fueron terminadas, el mínimo Chi-cuadrado medio absoluto es seleccionado y por lo tanto se obtiene la división óptima de edades para ese conjunto de datos (ver el círculo rojo en la Figura 7-2).

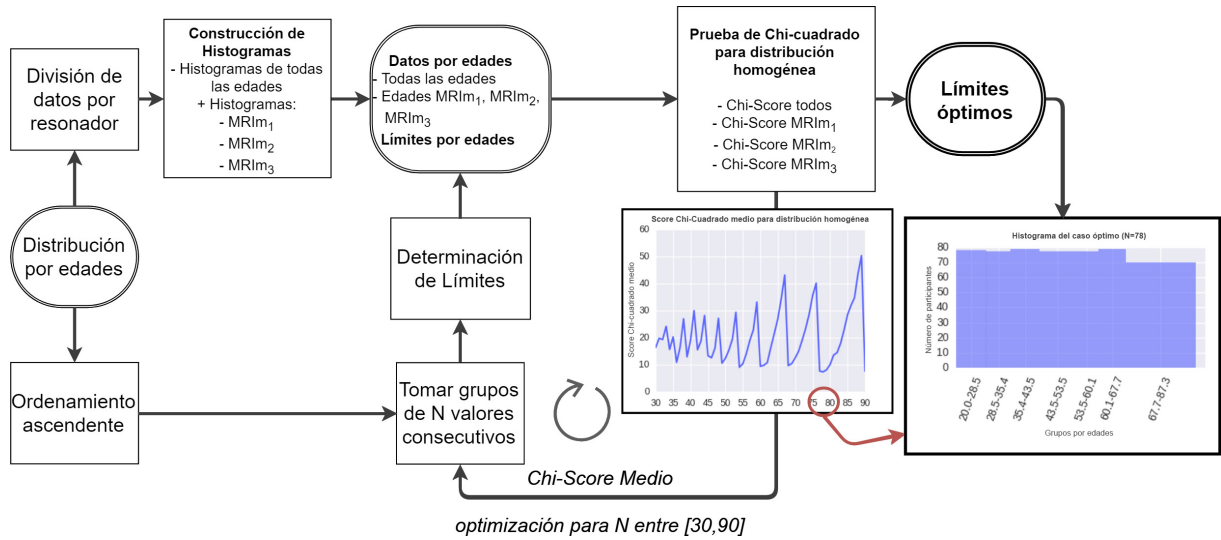


Figura 7-2: Algoritmo de agrupamiento óptimo por edades: flujo esquemático para la determinación del agrupamiento óptimo de sujetos por edades y equipos. Los cuadros de texto en azul representan conjuntos de datos, mientras que los verdes representan funciones o procedimientos. El gráfico central a la derecha muestra la evolución del valor del de Chi-cuadrado medio a medida que se incrementan la cantidad de participantes por grupo, desde 30 hasta 90. El histograma inferior presenta el histograma óptimo obtenido por el algoritmo.

7.1.3.5. Estudiando el envejecimiento saludable

La evolución temporal del tamaño de diferentes estructuras (volumen y/o espesor) fue analizado usando métodos gráficos y estadísticos. Se utilizaron diagramas de puntos (*scatter plots*) para estudiar la relación entre las estructuras del cerebro y la edad. Para modelar la evolución de cada estructura se ajustó una regresión a los datos empíricos y se usó la métrica Coeficiente de Determinación (R^2) para cuantificar que tan bien el modelo representó a los datos. Además se analizó la evolución de las estructuras a través de las diferentes edades de dos maneras: 1) Computando la media y la dispersión para cada grupo (mediante gráficos de cajas y percentilos) para cada grupo, y 2) calculando el porcentaje medio de cambio por año ($\% CR$ por el inglés *change rate*) entre los grupos calculados por la Ecuación (7-5).

$$\% CR = \frac{\tilde{x}_i - \tilde{x}_{i-1}}{\tilde{x}_{i-1} \times (\tilde{t}_i - \tilde{t}_{i-1})} \times 100 \left[\frac{\%}{year} \right], \quad (7-5)$$

donde \tilde{x} es el valor medio de la estructura en el grupo i y \tilde{t} es el centro del intervalo de edades. Como puede verse en la Ecuación (7-5) el ritmo de cambio fue expresado en porcentaje con respecto al intervalo de edades inferiores (el grupo de sujetos más jóvenes).

7.1.4. Resultados

7.1.4.1. Distribución de los participantes en los grupos etarios

En la Tabla 7-2 se muestra la división final en grupos etarios, la distribución general y por resonador (MRI_{m_1} , MRI_{m_2} y MRI_{m_3}). Como puede verse y posteriormente será discutido, no se pudo lograr una distribución homogénea por resonador ya que el MRI_{m_3} presentó un desbalance insalvable. De cualquier modo, se logro un buen balance general y para los resonadores MRI_{m_1} and MRI_{m_2} .

Grupo etario	Individuos (Hombres/Mujeres)				Todos	Edad media (Rango)		
	Todos	MRI_{m_1}	MRI_{m_2}	MRI_{m_3}		MRI_{m_1}	MRI_{m_2}	MRI_{m_3}
20.00 - 28.50	78 (35/43)	36 (19/17)	28 (13/15)	14 (3/11)	24.83 (20.07 - 28.48)	24.71 (20.17 - 28.35)	24.47 (20.07 - 28.12)	25.85 (21.15 - 28.48)
28.50 - 35.40	77 (46/31)	21 (12/9)	40 (25/15)	16 (9/7)	31.66 (28.51 - 35.07)	32.20 (28.56 - 35.02)	31.19 (28.51 - 35.07)	32.10 (28.81 - 34.28)
35.40 - 43.50	79 (39/40)	25 (15/10)	43 (20/23)	11 (4/7)	39.38 (35.41 - 43.46)	39.70 (35.41 - 43.16)	39.51 (35.80 - 43.46)	38.17 (35.46 - 43.08)
43.50 - 53.50	77 (37/40)	22 (12/10)	45 (20/25)	10 (5/5)	48.23 (43.82 - 53.41)	48.78 (43.82 - 53.33)	48.28 (44.02 - 53.41)	46.82 (44.38 - 50.57)
53.50 - 60.10	77 (29/48)	23 (12/11)	52 (17/35)	2 (0/2)	57.25 (53.54 - 60.08)	57.22 (53.57 - 60.07)	57.20 (53.54 - 60.08)	58.89 (58.79 - 58.99)
60.10 - 67.70	79 (25/54)	30 (8/22)	43 (16/27)	6 (1/5)	63.54 (60.10 - 67.53)	63.48 (60.11 - 67.53)	63.48 (60.10 - 67.33)	64.23 (61.37 - 67.24)
67.70 - 87.30	70 (30/40)	23 (9/14)	39 (19/20)	8 (2/6)	72.50 (67.70 - 86.32)	72.13 (67.82 - 81.94)	72.35 (67.70 - 86.20)	74.31 (68.13 - 86.32)

Tabla 7-2: Información descriptiva del agrupamiento de edades final

7.1.4.2. Cambios de volúmenes en el envejecimiento saludable

Para analizar los cambios globales se ajustaron regresiones para las principales estructuras globales, las cuales se muestran en la Figura 7-3. Mientras que la materia gris total (del lado izquierdo) decae monótonamente con la edad, la materia blanca (en el centro) se incrementa de forma sutil hasta los 50 años y luego comienza a decrecer. Finalmente, las cavidades ventriculares (a la derecha) parecen tener una dinámica exponencial de expansión en el tiempo, la cual puede ser explicada por la reducción del volumen de los tejidos circundantes.

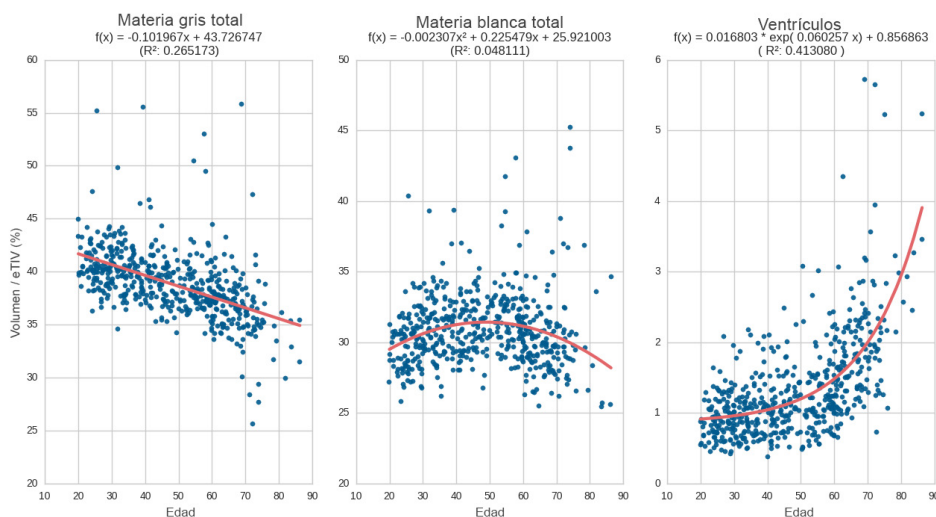


Figura 7-3: Análisis de ajuste por regresiones para estructuras globales en el cerebro: gráfico de dispersión con curvas de regresión para la materia blanca total (a la izquierda), materia blanca (en el centro) y cavidades ventriculares (a la derecha). Para cada estructura el volumen fue expresado como un porcentaje del eTIV a través de los rangos etarios.

Para cada medida se optimizó una curva de regresión a los datos empíricos: para la materia gris total una función lineal ($R^2 = 0,26$), para la materia blanca una regresión cuadrática ($R^2 = 0,048$) y para las cavidades ventriculares una curva exponencial simple ($R^2 = 0,41$). El bajo R^2 para las curvas se debió a la gran dispersión (a pesar de la normalización) producida por la variabilidad intrínseca inter-sujeto, sumado a que fueron utilizados múltiples resonadores.

Se obtuvo evidencia de una reducción de volumen con la edad en prácticamente todas las estructuras subcorticales. En la Figura 7-4 se muestran los volúmenes normalizados para las diferentes estructuras subcorticales y su cambio en los diferentes rangos etarios solo para el hemisferio izquierdo, dado que el comportamiento para el hemisferio derecho fue similar.

Algunas estructuras subcorticales como el Tálamo, Hipocampo, Amígdala y tres porciones del tronco y el rostro del cuerpo calloso (CC) muestran que en los jóvenes hay un menor ritmo de reducción que en las edades avanzadas, mientras que otras estructuras como el Núcleo Caudado y el Globo Pálido tienen un mayor ritmo de reducción en sujetos jóvenes que en los de edades avanzadas. Por otro lado, en todos los grupos etarios se puede observar una reducción continua del volumen del Putamen, el Diencefalo Ventral y el Núcleo Accumbens, mientras que el Esplenio del Cuerpo Calloso mantiene su volumen en todos los grupos.

En la Tabla 7-3 (porción superior) se muestran los porcentajes medios de decrecimiento anual ($\% CR$) para el volumen normalizado de las estructuras globales y todas las estructuras subcorticales.

En los últimos dos periodos (56.5-63.5 y 63.5-77) hay un incremento de los valores absolutos del $\% CR$, lo cual indica una aceleración en el achicamiento de las estructuras cerebrales y también un incremento en el agrandamiento de las cavidades ventriculares como se describió en estudios previos [244, 245, 246, 247, 248, 21]. En contraposición con la mayoría de las estructuras subcorticales, el Núcleo Caudado y el Globo Pálido (izquierdo) no mostraron modificaciones significativas de $\% CR$ en los sujetos de edades avanzadas.

7.1.4.3. Cambios en el espesor cortical durante el envejecimiento saludable

Se obtuvieron espesores corticales para cada region y con fines de comparación se analizó la evolución del espesor medio por lóbulo. Los resultados del lóbulo Frontal se muestran en la Figura 7-5, donde una recta decreciente se pudo ajustar, con una dispersión similar en todas las edades hasta los 70 años de edad, donde se pueden observar casos con una reducción no lineal. Además, se puede ver en los gráficos para la corteza Temporal (Figura 7-6), la Parietal (Figura 7-7), la Insular (Figura 7-8), la Cingular (Figura 7-9) y Occipital (Figura 7-10) exhiben un comportamiento similar a la corteza Frontal (se muestran solo los gráficos del hemisferio izquierdo, ya que los derechos tienen el mismo comportamiento). En los gráficos de percentilos en el lado izquierdo de las Figuras 7-5 a 7-10 se puede notar que todos los lóbulos tienen una reducción del espesor medio constante con la edad, lo cual es evidenciado también por la pendiente negativa de los coeficientes de regresión lineal ajustados a los datos empíricos para cada lóbulo (en el lado derecho).

Mientras que en los percentilos superiores (80, 90 y 100) la declinación del espesor se da al mismo ritmo que para la mediana, los percentilos inferiores (0 y 10) tiene una caída más abrupta (especial-

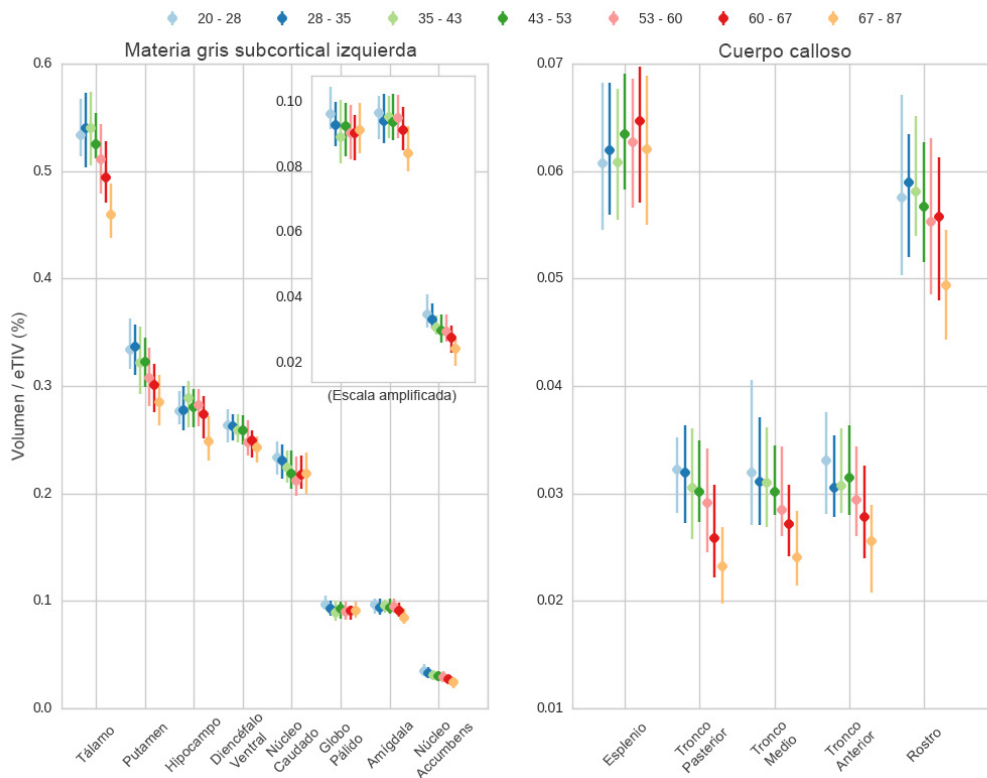


Figura 7-4: Volumen de las estructuras subcorticales como porcentaje del eTIV a través de los diferentes rangos etarios. En el lado izquierdo, se muestran los valores medios con puntos, mientras que el rango de los percentilos 25 y 75 se expresan mediante la barra para el Tálamo, Putamen, Hipocampo, Diencéfalo Ventral, Núcleo Caudado, Globo Pálido, Amígdala y Núcleo Accumbens para el hemisferio izquierdo (se observó el mismo comportamiento en el hemisferio derecho). En el rectángulo superior (de la izquierda) se amplificó el rango para Globo Pálido, Amígdala y Núcleo Accumbens para mostrar mejor la dinámica. En el gráfico de la derecha se muestran las evoluciones de las distintas porciones del cuerpo calloso (Esplenio, Tronco Posterior, Tronco Medio, Tronco Anterior y Rostro).

mente en los sujetos de edades avanzadas).

La Tabla 7-3 (porción inferior) muestra el ($\% CR$) con una constante negativa con el envejecimiento y un aumento importante de esta pendiente en el último periodo (63.5 - 77) para las cortezas Frontal, Parietal, Temporal, Occipital e Insular, en el cual el ($\% CR$) de reducción prácticamente dobla a los periodos anteriores

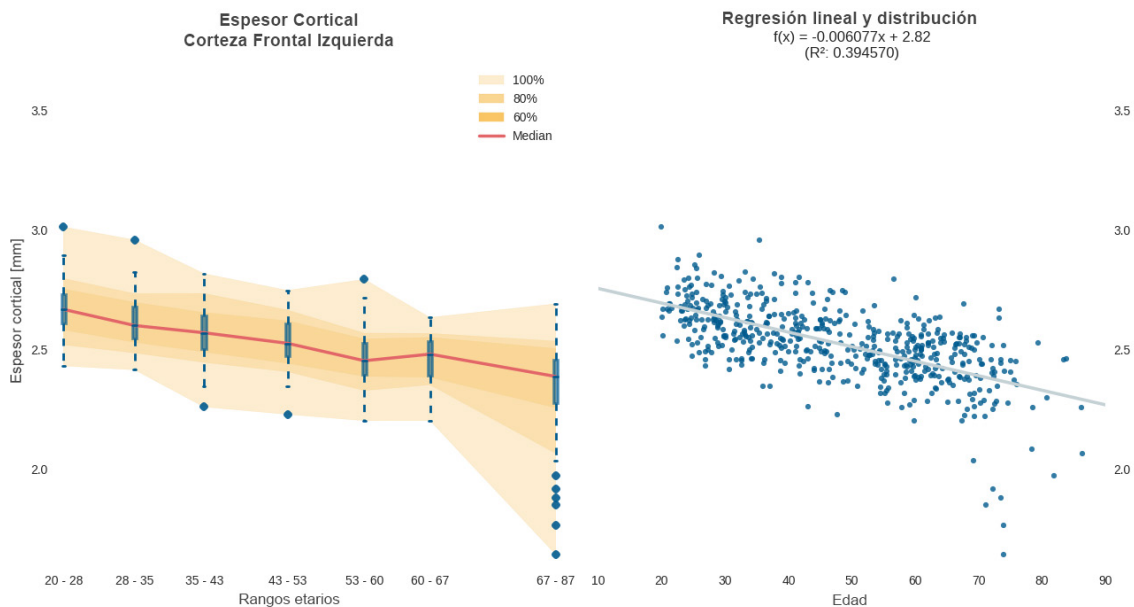


Figura 7-5: Espesor de la corteza Frontal izquierda durante los rangos etarios: en el lado izquierdo se puede ver el gráfico de percentilos, donde las medianas están unidas por una línea roja, los percentilos 25 y 75 están representados por las cajas azules y los percentilos 5 y 95 por líneas azules de puntos. Los valores anormales (outliers) están representados por puntos azules. Los valores centrales que contienen 100 %, 80 % y 60 % de los sujetos están dentro del área con intensidades crecientes respectivamente. En el lado derecho se puede ver un diagrama de dispersión, donde el espesor de cada individuo es situado con respecto a la edad y se ajustó un regresor lineal a los datos.

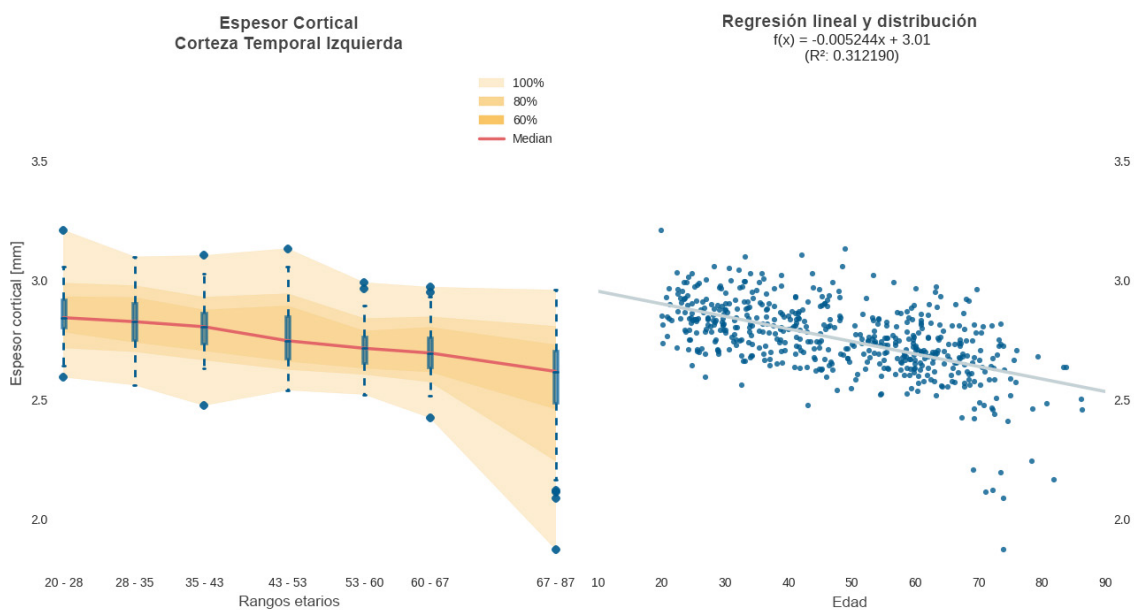


Figura 7-6: Espesor de la corteza Temporal izquierda durante los rangos etarios: en el lado izquierdo se puede ver el gráfico de percentilos, donde las medianas están unidas por una línea roja, los percentilos 25 y 75 están representados por las cajas azules y los percentilos 5 y 95 por líneas azules de puntos. Los valores anormales (outliers) están representados por puntos azules. Los valores centrales que contienen 100 %, 80 % y 60 % de los sujetos están dentro del área con intensidades crecientes respectivamente. En el lado derecho se puede ver un diagrama de dispersión, donde el espesor de cada individuo es situado con respecto a la edad y se ajustó un regresor lineal a los datos.

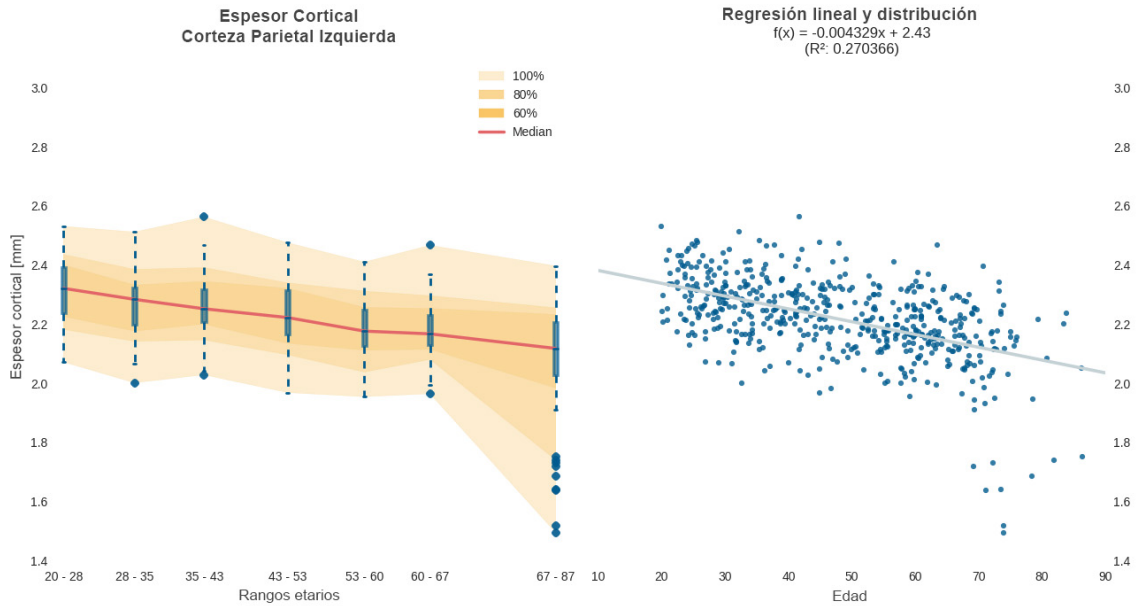


Figura 7-7: *Espeor de la corteza Parietal izquierda durante los rangos etarios: en el lado izquierdo se puede ver el gráfico de percentilos, donde las medianas están unidas por una línea roja, los percentilos 25 y 75 están representados por las cajas azules y los percentilos 5 y 95 por líneas azules de puntos. Los valores anormales (outliers) están representados por puntos azules. Los valores centrales que contienen 100 %, 80 % y 60 % de los sujetos están dentro del área con intensidades crecientes respectivamente. En el lado derecho se puede ver un diagrama de dispersión, donde el espeor de cada individuo es situado con respecto a la edad y se ajustó un regresor lineal a los datos.*

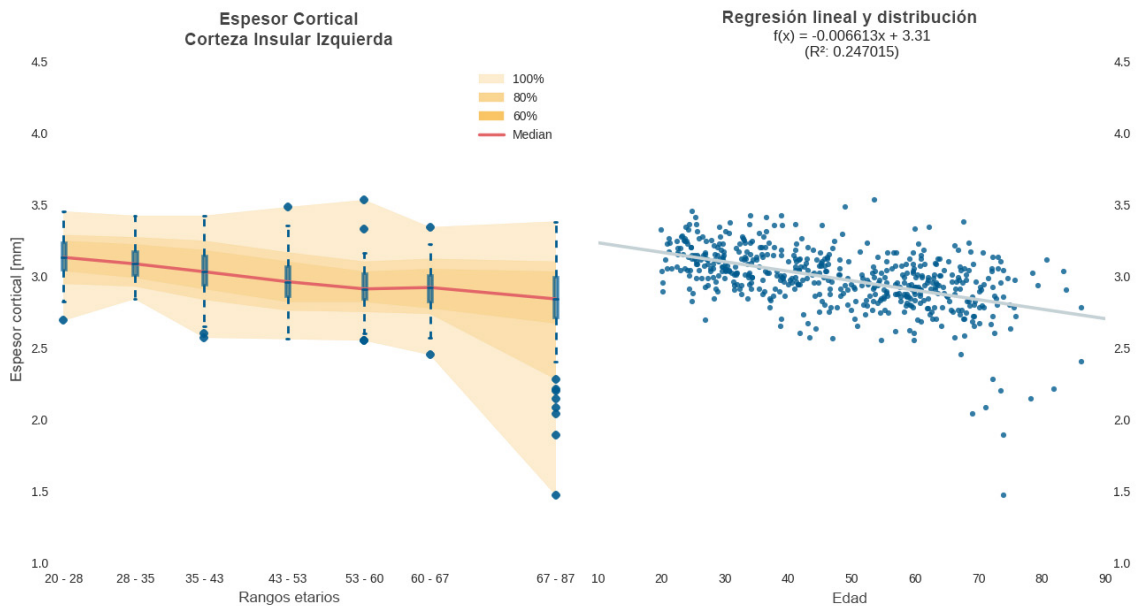


Figura 7-8: *Espeor de la corteza Insular izquierda durante los rangos etarios: en el lado izquierdo se puede ver el gráfico de percentilos, donde las medianas están unidas por una línea roja, los percentilos 25 y 75 están representados por las cajas azules y los percentilos 5 y 95 por líneas azules de puntos. Los valores anormales (outliers) están representados por puntos azules. Los valores centrales que contienen 100 %, 80 % y 60 % de los sujetos están dentro del área con intensidades crecientes respectivamente. En el lado derecho se puede ver un diagrama de dispersión, donde el espeor de cada individuo es situado con respecto a la edad y se ajustó un regresor lineal a los datos.*

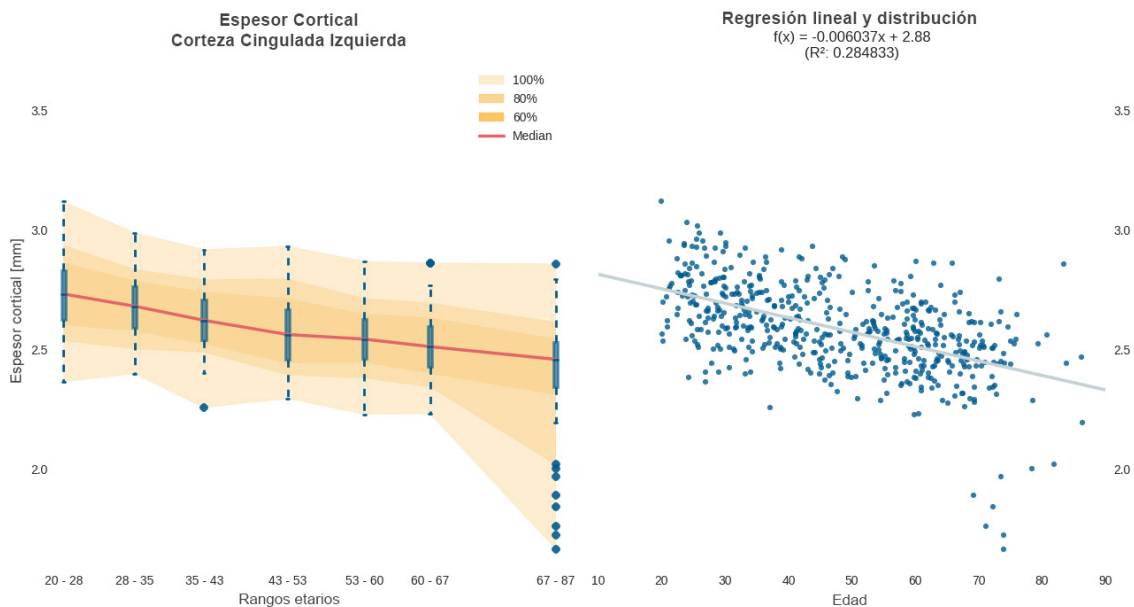


Figura 7-9: Espesor de la corteza del Cíngulo izquierdo durante los rangos etarios: en el lado izquierdo se puede ver el gráfico de percentilos, donde las medianas están unidas por una línea roja, los percentilos 25 y 75 están representados por las cajas azules y los percentilos 5 y 95 por líneas azules de puntos. Los valores anormales (outliers) están representados por puntos azules. Los valores centrales que contienen 100 %, 80 % y 60 % de los sujetos están dentro del área con intensidades crecientes respectivamente. En el lado derecho se puede ver un diagrama de dispersión, donde el espesor de cada individuo es situado con respecto a la edad y se ajustó un regresor lineal a los datos.

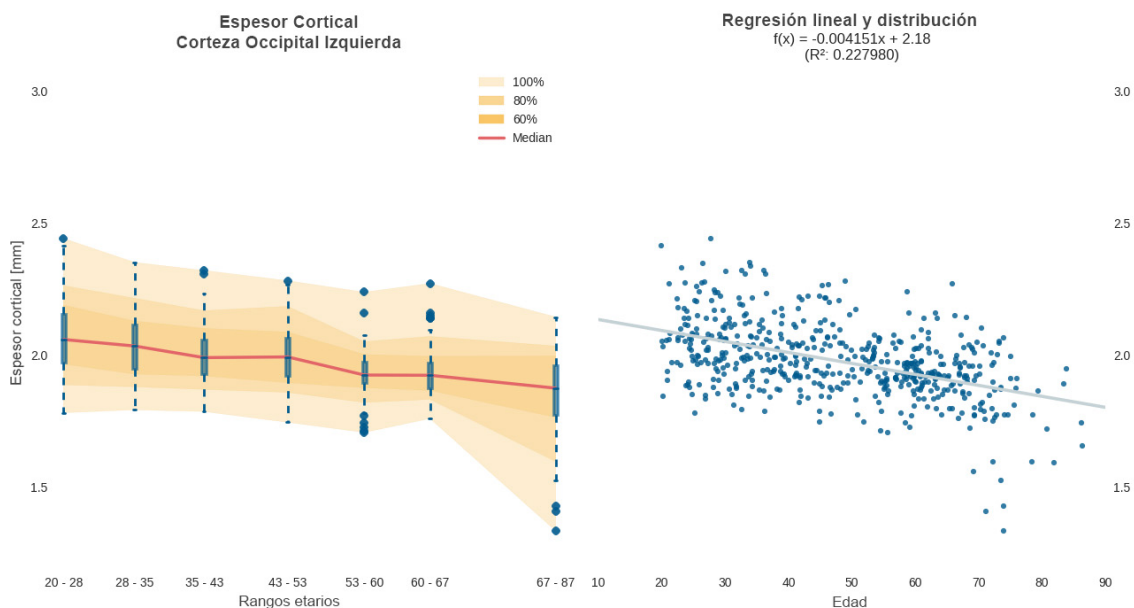


Figura 7-10: Espesor de la corteza Occipital izquierda durante los rangos etarios: en el lado izquierdo se puede ver el gráfico de percentilos, donde las medianas están unidas por una línea roja, los percentilos 25 y 75 están representados por las cajas azules y los percentilos 5 y 95 por líneas azules de puntos. Los valores anormales (outliers) están representados por puntos azules. Los valores centrales que contienen 100 %, 80 % y 60 % de los sujetos están dentro del área con intensidades crecientes respectivamente. En el lado derecho se puede ver un diagrama de dispersión, donde el espesor de cada individuo es situado con respecto a la edad y se ajustó un regresor lineal a los datos.

CAPÍTULO 7. ESTUDIO DE LA NEUROANATOMÍA MEDIANTE MÉTODOS AUTOMATIZADOS

Rango etario		24 - 31.5	31.5 - 39.5	39.5 - 48	48 - 56.5	56.5 - 63.5	63.5 - 77
Volumen normalizado	Materia gris total	-0.0092	-0.1425	-0.3383***	-0.2786	-0.1680**	-0.3449**
	Materia blanca	0.2235**	0.2261	0.0606	-0.0288	-0.6303***	-0.0776
	Ventrículos	0.5748	1.3543	0.6884	0.7106	5.3984***	2.5732***
	Tálamo (HI)	0.1555	-0.0029	-0.3075	-0.3248*	-0.4665	-0.5111***
	Tálamo (HD)	0.0901	-0.0700	-0.0462	-0.5386**	-0.2589	-0.4161**
	Putamen (HI)	0.0996	-0.5812	0.0215	-0.5479	-0.3261*	-0.3839
	Putamen (HD)	-0.0402	-0.3236	-0.3201**	-0.5411	-0.0990	-0.3038
	Hipocampo (HI)	0.0469	0.5442	-0.3038	0.0605	-0.4037*	-0.6754***
	Hipocampo (HD)	0.1952	0.2216	0.0777	-0.0968	-0.3916**	-0.5610**
	Diencéfalo Ventral (HI)	-0.0660	-0.1899	0.0002	-0.5210	0.0941	-0.1694
	Diencéfalo Ventral (HD)	-0.1213	0.0214	-0.0686	-0.2745	-0.1458	-0.2248**
	Núcleo Caudado (HI)	-0.1580	-0.3865	-0.2794	-0.3589	0.3588	0.0254
	Núcleo Caudado (HD)	0.1349	-0.0344	-0.3549	-0.0666	0.0729	0.0254
	Globo Pálido (HI)	-0.4546	-0.5385	0.4327	-0.2723	0.0163	0.0709
	Globo Pálido (HD)	-0.0295	-0.6272	0.5032	-0.6797	0.1927	-0.4351
	Amígdala (HI)	-0.3129	0.1793	-0.1906	0.1648	-0.5607*	-0.5665**
	Amígdala (HD)	0.2546	0.0146	-0.0813	-0.2144	-0.0596	-0.4666**
	Núcleo Accumbens (HI)	-0.5394	-0.9460**	-0.4110	-0.1036	-0.9389*	-0.9030***
	Núcleo Accumbens (HD)	0.1476	-1.1557**	-0.2269	-0.3810	-0.3881	-0.4860**
	Esplenio(CC)	0.2609	-0.2358	0.4632	-0.1301	0.4365	-0.2975
	Tronco Posterior(CC)	-0.1469	-0.5656	-0.1526	-0.3957	-1.6077*	-0.7297**
	Tronco Medio (CC)	-0.3597	-0.0256	-0.3173	-0.6651	-0.6442**	-0.8484**
	Tronco Anterior (CC)	-1.0016	0.0758	0.2759	-0.7943	-0.7385	-0.5981***
	Rostro (CC)	0.3184	-0.1916	-0.2760	-0.2856	0.1057	-0.8352**
	Corteza del Cerebelo (HI)	-0.0784	-0.2677	-0.1545	-0.1610	-0.3609**	-0.2796
	SB del Cerebelo (HI)	-0.1449	0.6174	0.2080	-0.1907	-0.4137*	-0.2984
	Corteza del Cerebelo (HD)	0.0195	-0.3104	-0.1320	0.0556	-0.9136***	-0.1880
	SB del Cerebelo (HD)	-0.2686	0.5525	0.1115	-0.0880	-0.0544	-0.3968
	Tallo cerebral	0.1571	0.3638*	0.0822	-0.1842	-0.2392*	-0.2248
	Espesor cortical	Frontal (HI)	-0.3279***	-0.1549	-0.1900*	-0.3464***	0.1579
Frontal (HD)		-0.3684***	-0.1025	-0.2381**	-0.2936***	-0.0760	-0.2321***
Parietal (HI)		-0.2086**	-0.1852	-0.1457*	-0.2482**	-0.0597	-0.1673***
Parietal (HD)		-0.3019**	0.0063	-0.1525*	-0.3505**	-0.0776	-0.1430***
Temporal (HI)		-0.0763	-0.0996	-0.2313	-0.1379**	-0.1019	-0.2105***
Temporal (HD)		-0.2078	-0.0575	-0.2513	-0.1022**	-0.1731*	-0.1916***
Occipital (HI)		-0.1552	-0.2869	0.0145	-0.4128***	-0.0069	-0.1862***
Occipital (HD)		-0.0767	-0.2059	-0.0143	-0.4139***	-0.0592	-0.1503**
Cíngulo (HI)		-0.2419*	-0.2934*	-0.2498*	-0.0899	-0.1737	-0.1553**
Cíngulo (HD)		-0.3293***	-0.3609*	-0.1084	-0.1425	-0.1735	-0.1274*
Insular (HI)		-0.1861	-0.2369*	-0.2544*	-0.2028	0.0482	-0.2008**
Insular (HD)		0.0000	-0.3268**	-0.2776*	-0.1242	0.0000	-0.2808***

Tabla 7-3: Cambio porcentual medio por año (% CR).

*** $p < 0,001$

** $p < 0,01$

* $p < 0,05$

7.1.5. Discusión

En este estudio se analizó la evolución de diferentes estructuras corticales y subcorticales del cerebro a través de la vida. Usando FreeSurfer, el software de análisis anatómico presentado en el Capítulo 4 y algoritmos desarrollados en Python para el post-procesamiento y análisis se logró estudiar la evolución de 135 estructuras en 539 sujetos sanos de una base de datos pública de neuroimágenes.

Para evaluar la validez del método, se compararon los resultados con otros estudios. En 2001, Good y colaboradores publicaron un estudio utilizando VBM en 465 sujetos, en el mismo describieron cambios sobre el total de la materia gris, materia blanca y LCR. Los resultados mostraron una reducción continua de la materia gris y una evolución bifásica para la materia blanca, con una primera etapa de un crecimiento sutil hasta los 45 años y un decrecimiento continuo luego. Con respecto al LCR describieron una expansión exponencial [245]. Los resultados obtenidos en este trabajo se condicen con estos hallazgos y se muestran en la Figura 7-3.

Otro estudio realizado por Fjell y colaboradores y publicado en 2009 usó FreeSurfer para procesar 833 sujetos de 6 estudios previos en los cuales múltiples resonadores de 1.5T de diferentes fabricantes fueron usados. En dicho estudio se encontró un encogimiento generalizado de la corteza, con resultados muy similares a los mostrados en las Figuras 7-5 a 7-10 [278].

Un estudio más reciente publicado por Long y colaboradores en 2012 usó una base de datos pública con 314 sujetos para estudiar el envejecimiento saludable y en el mismo se encontraron evoluciones diferentes a las halladas en el presente estudio [24]. Se encontró una discrepancia importante en los ventrículos, para los cuales Long describe una evolución asintótica para sujetos de edad avanzada, la cual no fue encontrada en este trabajo. Otras diferencias fueron observadas con respecto a los volúmenes subcorticales pero no pudo ser directamente comparado por la falta de normalización en el trabajo de Long, lo cual representa una importante limitación. Con respecto al análisis de espesor cortical, Long describe un estrechamiento muy significativo en la corteza Insular, lo cual también se contradice con nuestros resultados. Es importante señalar que, a pesar de que la investigación de Long estuvo hecha con 314 participantes, las edades no estuvieron distribuidas homogéneamente y existió un importante desvío hacia las edades más jóvenes.

Con respecto al ritmo de cambio por año, se compararon los hallazgos con una investigación realizada por Lamaitre y colaboradores en 2012, en el que ellos calcularon el estrechamiento por año de la corteza de cada región, los cuales se corresponden con las medidas obtenidas y presentadas en la Tabla 7-3 (en la porción inferior)[21].

Aunque nuestros resultados se corresponden con la mayoría de los trabajos previamente publicados por otros grupos de investigación, muchos estudios han estudiado la influencia de utilizar datos de diferentes resonadores con FreeSurfer y encontraron diferencias sutiles, pero no clínicamente relevantes en los resultados obtenidos [274, 277]. Se considera que se necesita seguir trabajando en ese aspecto, ya que este trabajo utilizó tres resonadores diferentes e inclusive con dos campos permanentes diferentes, lo cual podría haber influenciado en los resultados obtenidos. Dada la variabilidad encontrada en los datos, se considera que es importante trabajar en técnicas que permiten homogeneizar los datos (armonizar), eliminando la influencia de diferentes resonadores y/o secuencias. En el

Capítulo 8 se trabaja este aspecto.

Otra investigación realizada por Thambisetty y colaboradores, y publicada en 2010 encontró que existen áreas corticales, cuyo espesor sería dependiente del género en poblaciones de edad avanzada [281]. Por estas razones futuros trabajos deberían considerar ajustar a los datos no solo por los datos de la adquisición, sino que también por variables demográficas como el sexo, el nivel académico y la ocupación.

En conclusión, en este estudio se logró hacer una descripción de los cambios estructurales durante el envejecimiento saludable, lo cual sirvió para validar una forma de trabajo con datos neuroanatómicos. Se pudieron analizar múltiples métricas y mostrar de forma cuantitativa que el modelo de un cerebro saludable es un fenómeno dinámico. Este último punto realza la necesidad de que los médicos especialistas en imágenes tengan herramientas cuantitativas para el análisis estructural de las imágenes, para poder considerar al análisis de las imágenes en un contexto bioestadístico, permitiendo optimizar la detección de patologías mediante herramientas tecnológicas y el procesamiento adecuado de la información.

7.2. Detección de la enfermedad de Alzheimer a partir de imágenes estructurales mediante métodos de análisis automatizado

7.2.1. Resumen

Introducción. En este trabajo se presentan los resultados en la *International challenge for automated prediction of MCI from MRI data* realizada a través de la plataforma Kaggle (<https://www.kaggle.com/>) y los cuales fueron publicados en [64]. En el mismo se evaluó el desempeño de descriptores morfo-métricos basados en MRI (nMF por *neuromorfometric features*) en la clasificación de sujetos sanos (HC por *healthy controls*), pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI por *mild cognitive impairment*), MCI que luego se convirtieron en Enfermedad de Alzheimer (cMCI por *converters MCI*) y pacientes con AD. En la competencia se planteó la particularidad de que las imágenes tanto de pacientes como de HC provenían de distintos resonadores con distintos protocolos de adquisición.

Metodología. Dada la disponibilidad de una evaluación neuropsicológica, el Mini Mental Examination Score (MMSE), en este trabajo se propone utilizar esta información de desempeño cognitivo para segregar a los sujetos en tres grupos, buscando las principales nMF para cada uno. Luego, se utilizó esa información para desarrollar un sistema de múltiples clasificadores (MCS por *Multi Classifier System*). Se comparó el desempeño del MCS con el uso del MMSE+nMF y las nMF solas usando un único clasificador. Además se repitieron estas comparaciones usando tres de los algoritmos de clasificación más utilizados en la actualidad.

Resultado. El MCS obtuvo el mejor desempeño en precisión de las predicciones (*accuracy*) y en el área bajo la curva ROC (AUC) en comparación con los clasificadores individuales. La AUC multiclase para el MCS en los datos de test fueron 0.83 para HC, 0.76 para cMCI, 0.65 para MCI y 0.95 para AD. Además, el MCS obtuvo un *accuracy* para detección de procesos neurodegenerativos (AD+cMCI vs MCI+HC) de

un 81.0 % (AUC = 0.88), mientras que los clasificadores individuales obtuvieron 71.3 % (AUC = 0.86) y 63.1 % (AUC = 0.79) para MMSE+nMF y solo nMF respectivamente.

Conclusiones. Estos hallazgos sugieren que el uso de instrumentos de evaluación cognitiva, por ejemplo el MMSE, en el diseño de un sistema de múltiples clasificadores puede mejorar el desempeño de la clasificación, permitiendo una mejor selección de los biomarcadores basados en neuroimágenes para cada subgrupo evaluado.

7.2.2. Introducción

La AD es una enfermedad neurodegenerativa que se desarrolla gradualmente y está caracterizada por una disfunción en la memoria y otras funciones cognitivas, así como por cambios conductuales [282]. Además, de acuerdo a los registros de muertes de los Estados Unidos, en 2013 el AD fue la sexta causa de muerte [283]. El criterio diagnóstico de la AD propone tres etapas de la enfermedad, la presentación preclínica del AD, el MCI debido a AD y la demencia debida a AD. El MCI es un decremento anormal del rendimiento de las funciones cognitivas, que no puede ser explicado de acuerdo a la edad y el nivel educativo del sujeto, y que no llega a cumplir con los criterios diagnósticos del AD [284]. Aproximadamente el 15 % de los adultos mayores a 65 años sufren de MCI y de ellos, más de la mitad de ellos se convierten en AD dentro de los 5 años del primer diagnóstico [285]. En este contexto, entre las personas con AD y otras demencias, menos de la mitad de ellos son diagnosticados apropiadamente [283]. Es por ello que el desarrollo de herramientas simples y económicas de AD y cMCI son campos de estudio de gran influencia en la salud pública [283].

Las MRI combinadas con diferentes post-procesos han demostrado ser un método robusto para obtener métricas morfométricas del cerebro para diferentes sujetos y utilizando diferentes resonadores. Como se explicó anteriormente, FreeSurfer ha mostrado ser una herramienta poderosa para caracterizar de forma confiable los volúmenes de las estructuras cerebrales, áreas, espesores y curvaturas corticales a través de un procesamiento automatizado que no requiere la interacción de un usuario final [138, 141, 273, 142, 139, 140, 144]. Además, numerosos estudios han demostrado una buena reproducibilidad usando diferentes parámetros de adquisición y condiciones clínicas [143, 274, 275, 276].

Para poder usar *machine learning* en una determinada problemática se necesitan tres cuestiones principales: 1) métodos de extracción de *features* confiables y robustos, 2) disponibilidad de datos de calidad y 3) la adaptación de algoritmos y optimización para la aplicación específica. En el estudio de la estructura cerebral, el software FreeSurfer puede ser utilizado como un método robusto para la extracción de *features* y la disponibilidad de datos continuamente se ve mejorada gracias a la creciente cantidad de bases de datos de acceso público, las cuales incluyen múltiples condiciones clínicas, como por ejemplo ADNI [286], NeuroVault.org [287], openfMRI.org [288], AddNeuroMed [268] y otras [270, 267, 269]. La investigación de métodos de *machine learning* para análisis cuantitativo de neuroimágenes que puedan ser usados para la asistencia en la clínica médica es un campo de intenso desarrollo. Específicamente en la detección de AD, hay una gran cantidad de trabajos que analizan el uso de diferentes abordajes, incluyendo la morfología a nivel de vóxel de la materia gris combinada con la evaluación neuropsicológica [34], morfometría basada en superficie y el uso de clasificadores ensamblados (*ensembles*) [289], múltiples métodos de segmentación hipocampal y discriminadores

lineales [290], detección de similitud usando RFC [291], entre otros [292, 293, 294].

Este trabajo fue realizado en el marco de la **International challenge for automated prediction of MCI from MRI data**, que fue desarrollada en la plataforma Kaggle, (<https://inclass.kaggle.com/c/mci-prediction>) y organizada por Alessia Sarica y colaboradores del *Institute of Molecular Bioimaging and Physiology* (IBFM), del Consejo Nacional de Ciencia de Italia; en asociación con el *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* [295]. La competición tuvo como objetivo obtener biomarcadores confiables derivados de las imágenes 3D T1 para distinguir entre cuatro categorías: i) sujetos con AD, ii) individuos con cMCI, iii) individuos con MCI y iv) sujetos sanos (HC). En este trabajo se presentan las conclusiones del proceso de análisis realizado durante la competencia y posterior a la misma, analizando las principales *features* y testeando diferentes algoritmos de clasificación usando los datos neuromorfológicos obtenidos con FreeSurfer.

7.2.3. Materiales y métodos

7.2.3.1. Preprocesamiento de datos

Datos de la competencia

Selección de los datos El objetivo principal de la competición fue evaluar la posibilidad de clasificar entre las cuatro poblaciones antes enumeradas a partir de la información derivada de MRI, las cuales fueron adquiridas en diferentes centros, protocolos, resonadores y tecnologías. Las MRI fueron seleccionadas de la base de datos ADNI (disponible en adni.loni.usc.edu). ADNI fue iniciado en 2003 como una iniciativa público-privada, dirigida por el investigador principal Dr. Michael W. Weiner. El objetivo primario de ADNI fue el testeo de diferentes técnicas para el estudio de la progresión del MCI y del inicio de la AD. Las técnicas incluyen MRI, tomografía por emisión de positrones, biomarcadores bioquímicos y evaluación neuropsicológica, las cuales pueden ser utilizadas por separado o combinadas.

Los organizadores de la competición seleccionaron de forma aleatoria y automáticamente sujetos usando la plataforma Konstanz Information Miner (KNIME) [296]. Los sujetos de ADNI fueron seleccionados filtrando documentos de texto descargados del sitio web de ADNI. En particular, se utilizó el archivo que contiene la conversión de diagnósticos (DXSUM_PDXCONV_ADNIALL.csv) para seleccionar individuos sanos, y pacientes MCI, cMCI y AD.

El segundo paso fue seleccionar el ID de la visita de cada sujeto para la primera cita para obtener datos demográficos y parámetros clínicos en ese punto temporal, incluyendo edad, género y el resultado de la prueba de screening neuropsicológico MMSE (del inglés Mini-Mental Scale Examination score) [297].

Los datos fueron ordenados por el diagnóstico y se generó un conjunto balanceado en sujetos por cada grupo, conteniendo 400 sujetos en 4 clases (HC, MCI, cMCI and AD), con 100 sujetos por clase. El último paso fue obtener la MRI de cada sujeto para la primera visita del archivo MPRAGEMETA.csv. En particular, seleccionaron la primera secuencia MPRAGE adquirida a 3T.

Preprocesamiento de los datos Los datos fueron preprocesados por los organizadores de la competición y los mismos estuvieron compuestos por los datos demográficos (edad, género y MMSE) y datos morfométricos de los 400 sujetos divididos de forma homogénea en las cuatro clases. Posteriormente, fueron divididos en un grupo de entrenamiento (240 sujetos, 60 por clase) y un grupo de test (160 sujetos, 40 por clase).

Los organizadores aseguraron con una prueba ANOVA (análisis de varianza, la abreviación proviene del inglés *ANalysis Of VAriance*) y con una prueba Chi-cuadrado que no se encontraron diferencias significativas de edad y género, respectivamente, entre las diferentes clases. Por otro lado, una prueba ANOVA mostró diferencias significativas en el MMSE; múltiples t-test revelaron que las diferencias existieron entre HC y AD, HC y MCI, HC y cMCI, AD y MCI; y AD y cMCI. No se encontraron diferencias entre cMCI y MCI. El conjunto de test fue aumentado por datos falsos de 340 sujetos, con un total de 500 casos. Este conjunto fue dividido por la mitad, una mitad pública y una privada.

Las imágenes 3D T1 fueron procesadas con FreeSurfer (v5.3) con el *pipeline* estándar con la adición de la subsegmentación hipocampal (recon-all -hippo-subfields) en una computadora con GNU/Linux Ubuntu 14.04 con 16 CPUs y 16 Gb de RAM. Los organizadores usaron el plugin de KNIME, llamado K-Surfer [296] para extraer los datos numéricos producidos por FreeSurfer en formato de tabla. Luego a esta tabla le fueron agregados los datos demográficos.

Control de calidad y corrección de los datos Las *features* generas por los organizadores de la competición consistieron en 430 valores para cada sujeto que incluyeron valores corticales, subcorticales y mediciones de subestructuras hipocampales. La importancia de las subestructuras hipocampales radica en que diversas investigaciones han identificado al hipocampo como la principal estructura que se atrofia durante la AD [251, 252]. Las medidas demográficas consistieron en edad, genero y MMSE. Los organizadores suministraron los datos de testeo incluyendo las mismas *features*, pero sin el diagnóstico.

Se obtuvieron los datos en un archivo de texto, como se mencionó anteriormente. Luego se procedió a una inspección visual de los datos, la cual consistió en gráficas de las *features* vs la edad a través de *scatter plots*, en los cuales se observó una cantidad considerable de valores atípicos. Una examinación más en detalle de este fenómeno reveló una desviación de los valores muy posiblemente debida a un problema de codificación durante el guardado de los datos, ya que los valores discrepaban en varios órdenes de magnitud. A partir de ello, se desarrolló un método para corregir los valores atípicos usando una estrategia de k-vecino cercanos, prediciendo el valor más posible en una *feature*, a partir de los vecinos en otras *features* en donde ese sujeto no resultaba un valor atípico. Este análisis reveló que los valores atípicos se debían a un error en el método de lectura de los datos ya que, en la mayoría de los casos el valor presente era igual al predicho, pero multiplicado por 1000. Por lo tanto, los valores con un valor absoluto mayor a un umbral fueron divididos por el factor 1000, en concordancia con la escala de cada medición.

Normalización anatómica Para lograr que las medidas sean comparables entre sujetos, se realizó una normalización anatómica de las medidas. Para cada sujeto en el dataset, todas las cuantificacio-

nes de volúmenes fueron divididas por su correspondiente eTIV y las áreas fueron divididas por el área total del hemisferio correspondiente (también explicitadas en el conjunto de datos). Los espesores y curvaturas no debieron ser normalizados anatómicamente.

Features optimizadas (conocimiento experto) El principal cambio que se observa visualmente en la MRI de un paciente con enfermedades neurodegenerativas, es el encogimiento progresivo del tejido neural. Esto se ve particularmente reflejado en el crecimiento del volumen de las cavidades ventriculares y una reducción significativa de los volúmenes de materia blanca, principalmente en los hipocampos. Un estudio reciente analizó datos de 1074 sujetos (AD=295, MCI=444 y HC=335) de los Estados Unidos y de Europa y encontró que el AD está caracterizado por el mismo patrón de atrofia, independientemente de la población, siendo las estructuras hipocampales y perihipocampales las más atrofiadas y los ventrículos laterales inferiores las más expandidas [251, 252].

Basados en estos hallazgos, se decidió generar un grupo nuevo de *features*, dividiendo el volumen de cada subestructura hipocampal por el volumen del ventrículo lateral inferior del mismo hemisferio. Este nuevo conjunto de *features* se añadió al conjunto de datos original y se le agregó el prefijo "e-", siendo la abreviación de *enhanced* (inglés de potenciadas o mejoradas).

Normalización numérica La mayoría de las técnicas de *machine learning* generan un modelo a partir de la relación entre los datos. Dependiendo en cómo cada técnica funciona, está puede ser sensible al escalado de las *features*. Para evitar esta influencia, cada *feature* en el conjunto de datos fue normalizada a media cero y varianza unitaria.

7.2.3.2. Analizando el sesgo de las métricas cognitivas

Dado que el MMSE es el estándar para el *screening* neuropsicológico en demencias [298], nos preguntamos si el MMSE induce un sesgo en la clasificación. Es por ello que se realizaron dos Eliminaciones Progresivas de *Features* (PFE del inglés *Progressive Feature Elimination* – usando únicamente las *features* basadas en MRI y agregándoles el MMSE –. El PFE consistió en optimizar la precisión de un clasificador *Random Forest* (RFC) disminuyendo progresivamente el número de *features* utilizadas desde todas a una única *feature* de acuerdo al ranking de importancia. RFC cuantifica la importancia de una *feature* dependiendo de cuánto decrece el índice de impureza de Gini en el bosque debido al uso de la misma como nodo en un árbol [299], así que se utilizó esta métrica para eliminar *features* progresivamente, removiendo la de menor importancia por cada iteración. En este procedimiento se utilizó el 80 % del conjunto de entrenamiento, dividido en 10 grupos, para entrenar 10 RFC y seleccionar el mejor en un proceso de validación cruzada. A partir de ello, se utilizó la importancia de las *features* del clasificador seleccionado en el análisis RFC, en el cual se entrenó un nuevo RFC con todos los datos del primer conjunto del 80 % de datos de entrenamiento y se testeó en el 20 % restante de los datos de entrenamiento (grupo de validación).

Estos análisis fueron realizados con el RFC implementado en el paquete de Python, *scikit-learn* [300], con un número de arboles óptimo de (1000) —que fue determinado por medio de un procedimiento

iterativo de validación cruzada— y usando el número recomendado de features para cada árbol (P), el cual se calcula como ($P = \sqrt{\text{number of features}(\text{train})}$).

7.2.3.3. Segregación a partir del nivel cognitivo

Se utilizó un árbol de decisión con el índice de impureza de Gini (del paquete de Python, *scikit-learn* [300]) para seleccionar el mejor valor del MMSE para dividir el conjunto de entrenamiento en grupos de acuerdo al desempeño cognitivo. Finalmente se utilizaron dos umbrales de MMSE para separar a los datos en tres grupos como se muestra en la Tabla 7-4.

Grupo cognitivo	Rango de MMSE	Edad media	DE edad	HC	MCI	cMCI	AD	Total
Todos	19 - 30	73.06	7.02	60	60	60	60	240
Bajo (L) MMSE	19 - 23.5	75.06	8.31	0	0	0	29	29
Medio (M) MMSE	23.5 - 26.5	74.09	6.82	2	8	27	31	68
Alto (H) MMSE	26.5 - 30	72.16	6.73	58	52	33	0	143

Tabla 7-4: Grupos segregados por desempeño cognitivo en el conjunto de datos de entrenamiento

7.2.3.4. Análisis de selección de features

Se realizaron dos análisis de PFE, pero en este caso en los grupos de medio MMSE (M-MMSE) y de alto MMSE (H-MMSE) por separado y utilizando una estrategia de validación cruzada dejando uno fuera (LOOCV del inglés *Leave-one-out cross-validation*) debido a la baja cantidad de sujetos en cada grupo. En cada iteración, un sujeto fue seleccionado como validación y un RFC (de 1000 árboles) fue entrenado sobre el resto. Como resultado se obtuvo la precisión estimada para diferente cantidad de *features* y la distribución de importancia para cada LOOCV.

7.2.3.5. Sistema de múltiples clasificadores

Una vez que el número de *features* por grupos M-MMSE y H-MMSE fue seleccionada, se diseñó un sistema de múltiples clasificadores (MCS), compuesto por tres clasificadores como se muestra en la Figura 7-11. Los clasificadores C#1 y C#2 fueron entrenados con los grupos M-MMSE y H-MMSE respectivamente. El clasificador C#0 usa el mismo número de *features* que el C#1 y fue entrenado con la unión de los grupos de bajo MMSE (L-MMSE) y M-MMSE, utilizando las etiquetas binarias AD y NO_{AD} de acuerdo a la clasificación. Este clasificador extra tiene el propósito de mejorar la clasificación de todos los sujetos cuyo MMSE sea menor a 23.5.

Adicionalmente, cada clasificador modular C#n estuvo compuesto internamente por dos clasificadores, un primer clasificador (siempre RFC) que se encarga de seleccionar las primeras K *features*, donde K es el número óptimo de *features* para cada problema de clasificación específico (determinado en la Sección 7.2.3.4). Luego, un segundo clasificador que se encarga de utilizar las K *features* seleccionadas para clasificar cada caso. Este último puede utilizar cualquier algoritmo existente.

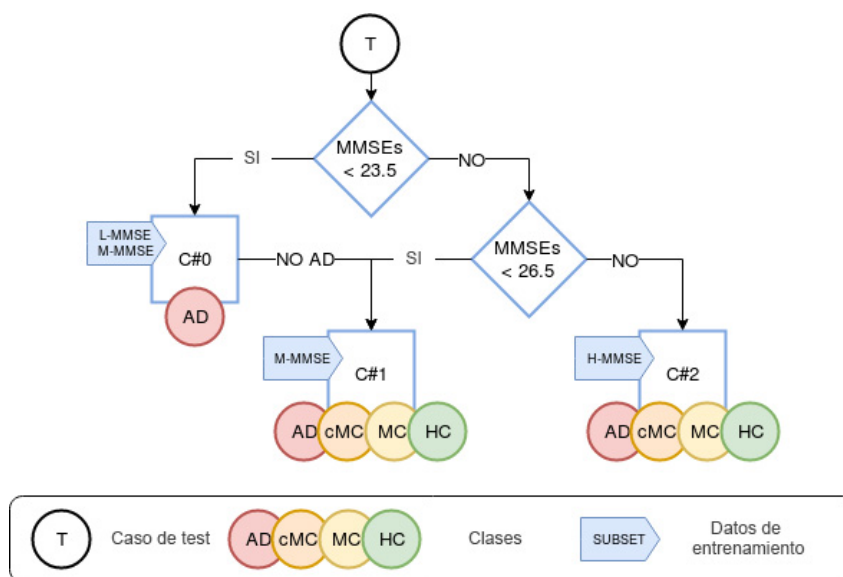


Figura 7-11: Sistema de múltiples clasificadores. El mismo fue implementado usando tres clasificadores individuales que fueron entrenados con distintos subconjuntos de los datos, de acuerdo al MMSE, es decir al desempeño cognitivo.

7.2.3.6. Análisis de diferentes técnicas de aprendizaje automatizado

Se testearon tres algoritmos de clasificación diferentes: i) Clasificador Random Forest [299, 301], ii) Clasificador de Máquina de Soporte Vectorial (SVM por sus siglas en inglés *Support Vector Machine*) [302] con un kernel función de base radial (RBF de sus siglas en inglés *radial basis function* [303, 304] y iii) Clasificador Ada-Boost (AB) [305, 306, 307] (implementado en el paquete de Python *scikit-learn* [300]). Se implementaron tres arquitecturas por cada algoritmo:

1. Mezclando todas las *features*, específicamente edad, género, MMSE y las morfométricas. A partir de ello se obtuvieron los clasificadores RF#1, SVM#1 y AB#1.
2. Todas las *features* excepto el MMSE. Se obtuvieron los clasificadores RF#2, SVM#2 y AB#2.
3. Sistema de Múltiples Clasificadores explicado en la Sección 7.2.3.5. Se obtuvieron los clasificadores RF#3, SVM#3 y AB#3.

Para cada clasificador, los parámetros fueron optimizados usando un proceso de validación cruzada. Cada test fue repetido 300 veces, seleccionando un conjunto de entrenamiento aleatoriamente del 80 % y validándolo con el 20 % restante. La selección automática de *features* fue realizada de forma independiente en cada una de las 300 iteraciones, usando el grupo de entrenamiento correspondiente.

Además, una vez que la competencia terminó, los organizadores compartieron la lista de diagnósticos correspondientes al conjunto de test, indicando a su vez si eran datos reales o ficticios. A partir de ello, se realizó una nueva prueba de 300 iteraciones, usando todo el conjunto de entrenamiento para entrenar y los datos de test para cuantificar el desempeño final de cada clasificador.

7.2.3.7. Curva ROC

Se utilizaron las probabilidades de pertenencia a cada clase que se estimaron con los clasificadores para generar dos curvas ROC (del inglés *Receiver Operating Characteristic* con la metodología descrita en [308, 309]). La primer curva fue una ROC multi-clase generada considerando solo las probabilidades obtenidas para cada clase independientemente y agrupando las otras clases como una sola. Para la segunda curva ROC, se obtuvo la probabilidad de discriminar si la presencia de un proceso neurodegenerativo (ND del inglés *neurodegenerative disease*), es decir, si un paciente padecía cMCI o AD, sin hacer ningún tipo de distinción. Ambos análisis fueron realizados sobre el conjunto de entrenamiento y sobre el conjunto de test por separado.

Usando la información obtenida de las curvas ROC, se obtuvo la **precisión óptima** de test, que fue definida como la precisión con los datos de test que se obtuvieron cuando la curva ROC de validación tuvo el máximo valor del estadístico de Youden [310].

7.2.4. Resultados

7.2.4.1. Sesgo de métricas cognitivas

Como se esperaba, el MMSE fue la *feature* más importante en la clasificación por un amplio margen (como puede observarse en la Figura 7-12). La precisión de la clasificación (en la validación cruzada) sin la utilización del MMSE fue de alrededor del 29 % utilizando solo una *feature*, es decir 4 % más que la precisión de una elección al azar, para luego incrementarse lentamente hasta llegar a un 43 % para una cantidad óptima de *features* de 100. Sin embargo, la clasificación cuando se incluyó al MMSE mostró una precisión inicial (en la validación cruzada y con solo una *feature*, el MMSE) de 46 %, para luego incrementarse hasta un máximo de 56 %, con un número óptimo de *features* de 70. Cuando el MMSE fue usado en la clasificación, éste obtuvo tres veces más importancia que las *features* morfométricas y su remoción no cambió la importancia de las *features* restantes. Este análisis permitió la cuantificación y análisis de la utilidad del MMSE en el diagnóstico clínico y también demostró que la importancia de las *features* morfométricas se conservó en ambos casos (en orden y en magnitud).

7.2.4.2. Features de alta importancia para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer

Como se mostró en la sección anterior, las *features* morfológicas por si solas no pudieron obtener una buena precisión. La precisión máxima no pudo alcanzar ni siquiera la obtenida utilizando sólo el MMSE. Para superar este obstáculo se implementó un análisis dependiente del perfil cognitivo como se describió en las Secciones 7.2.3.3 y 7.2.3.4, apuntando a obtener una clasificación mejor al uso exclusivo de las *features* morfológicas.

En la Figura 7-13 se muestra un resumen visual de los principales hallazgos sobre la importancia de las *features* en el grupo M-MMSE. Las *features* más importantes estuvieron relacionadas con el volumen y la regularidad de la corteza cerebral. La porción rostral del Cíngulo Anterior mostró un rol crucial de

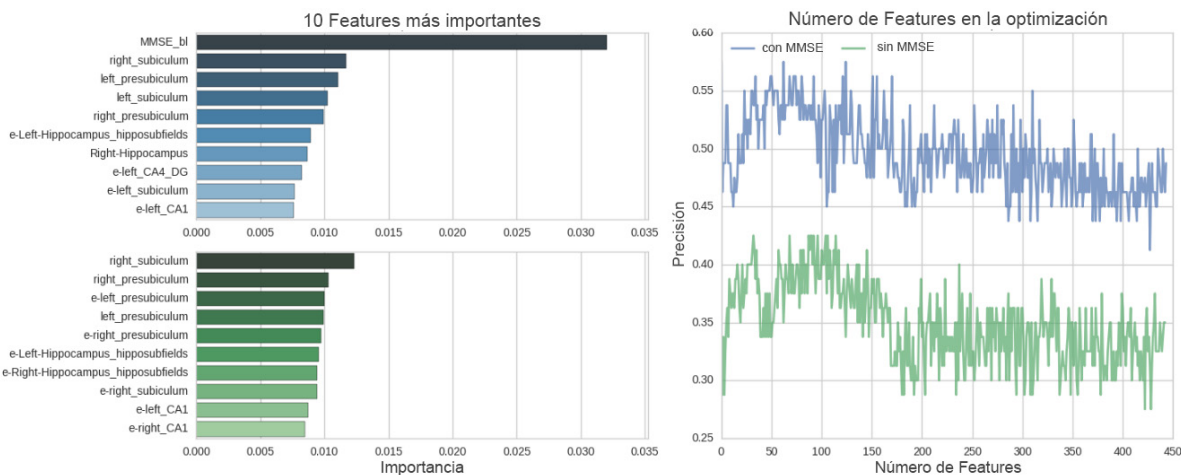


Figura 7-12: Análisis de sesgo a partir del desempeño cognitivo. En la Figura se muestra la precisión para diferente cantidad de features (a la derecha) y la importancia para la clasificación con y sin el MMSE.

forma bilateral en la diferenciación de clases en este grupo. El desvío estándar y la curvatura en las regiones corticales y temporales también mostraron ser indicadores importantes.

Con respecto al grupo H-MMSE, la Figura 7-14 muestra la importancia de las *features*, en la que puede observarse que los principales marcadores estuvieron relacionados con las subestructuras hipocampales y regiones peri-hipocampales. Además, debe ser notado que las *features* optimizadas, presentadas en la Sección 7.2.3.1 ocuparon lugares de interés en la lista.

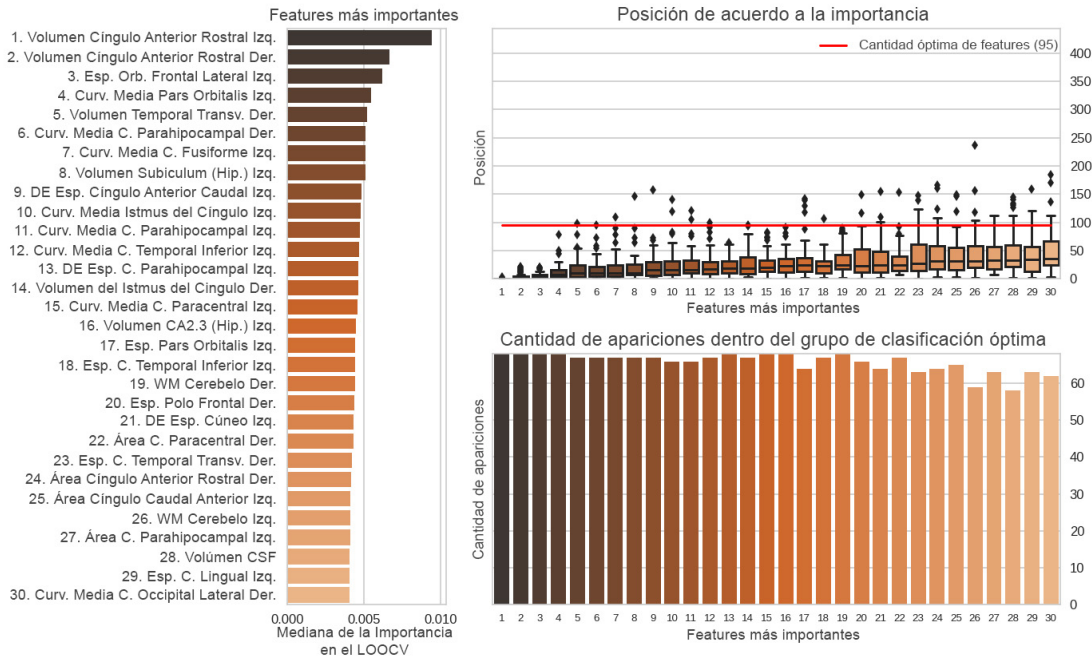


Figura 7-13: Análisis de features para el grupo M-MMSE. En la izquierda se ve la importancia media durante el análisis LOOCV. Arriba a la derecha se muestra la distribución de posiciones para cada features de acuerdo con el orden mostrado en la figura de la izquierda. La línea roja indica la cantidad óptima de features (K) para la clasificación ($precision \approx 45\%$), en la parte inferior a la derecha se muestra la cantidad de veces que cada variable fue incluida entre las primeras K features, mostrando la estabilidad de cada una en la clasificación final.

CAPÍTULO 7. ESTUDIO DE LA NEUROANATOMÍA MEDIANTE MÉTODOS AUTOMATIZADOS

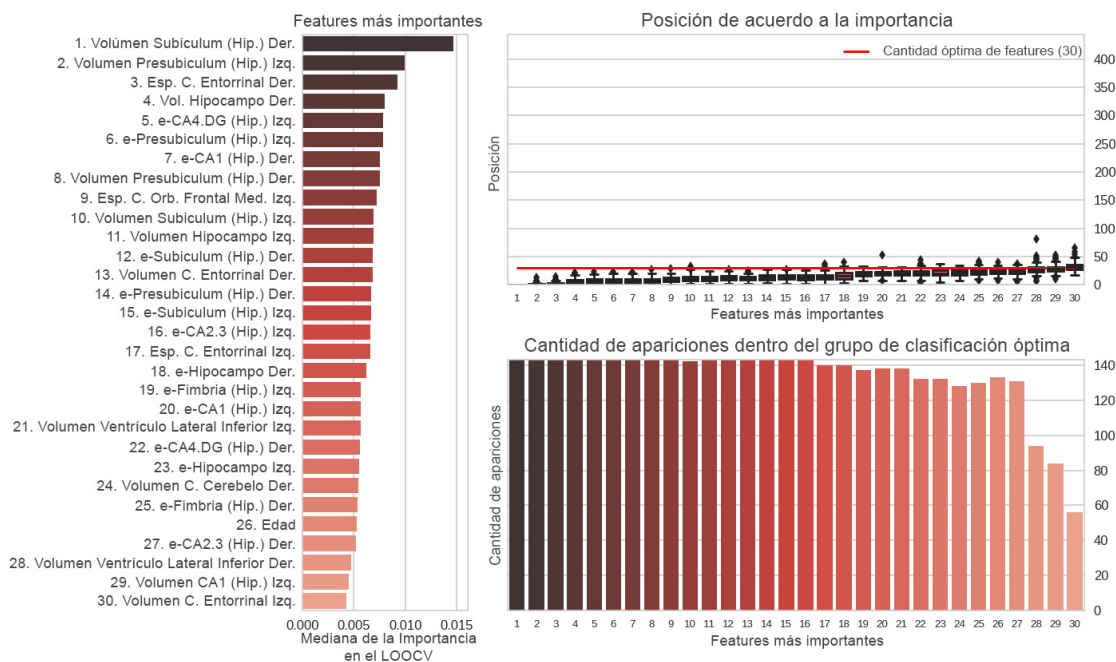


Figura 7-14: Análisis de features para el grupo H-MMSE. En la izquierda se ve la importancia media durante el análisis LOOCV. Arriba a la derecha se muestra la distribución de posiciones para cada features de acuerdo con el orden mostrado en la figura de la izquierda. La línea roja indica la cantidad óptima de features (K) para la clasificación ($precision \approx 45\%$), en la parte inferior a la derecha se muestra la cantidad de veces que cada variable fue incluida entre las primeras K features, mostrando la estabilidad de cada una en la clasificación final.

7.2.4.3. Comparación de clasificadores

En la Tabla 7-5 se muestra la segregación cognitiva en el conjunto de testeo, en el cual se separó entre datos reales y ficticios. La distribución de clases de los datos reales de test usando los umbrales de MMSE fue similar a la observada en los datos de entrenamiento de la Tabla 7-4. Sin embargo, en el caso de los datos ficticios la distribución fue prácticamente uniforme entre las cuatro clases.

Grupo Cognitivo	Rango de MMSE	Edad media	DE Edad	HC	MCI	cMCI	AD	Total
Todos	18.1 - 32.1	73.03/72.41	7.16/7.83	40/77	40/89	40/84	40/90	160/340
L-MMSE	19 - 23.5	74.39/71.45	8.24/8.84	0/13	1/14	0/9	25/13	26/49
M-MMSE	23.5 - 26.5	73.15/72.78	7.52/8.00	1/12	9/19	12/20	15/20	37/71
H-MMSE	26.5 - 30	72.62/72.51	6.73/7.56	39/52	30/56	28/55	0/57	97/220

Tabla 7-5: Grupos segregados por desempeño cognitivo en el conjunto de datos de test (Reales/Ficticios)

La comparación entre diferentes clasificadores cambiando la arquitectura y el algoritmo de clasificación es mostrado en la Figura 7-15 y resumido en la Tabla 7-6. Es interesante observar que en todos los clasificadores se perdió alrededor del 10 % de precisión (en la validación) cuando se eliminó el MMSE y que en el MCS la precisión fue ligeramente mayor. En todos los casos, el desempeño en la validación fue un buen estimador del desempeño en los datos de test reales. Finalmente, puede notarse que la retroalimentación proveída por la competencia en los datos de test (reales + ficticios) fue sumamente distorsionada de la realidad por los datos ficticios.

Con respecto a la confusión entre clases, la Figura 7-16 muestra las matrices de confusión construidas

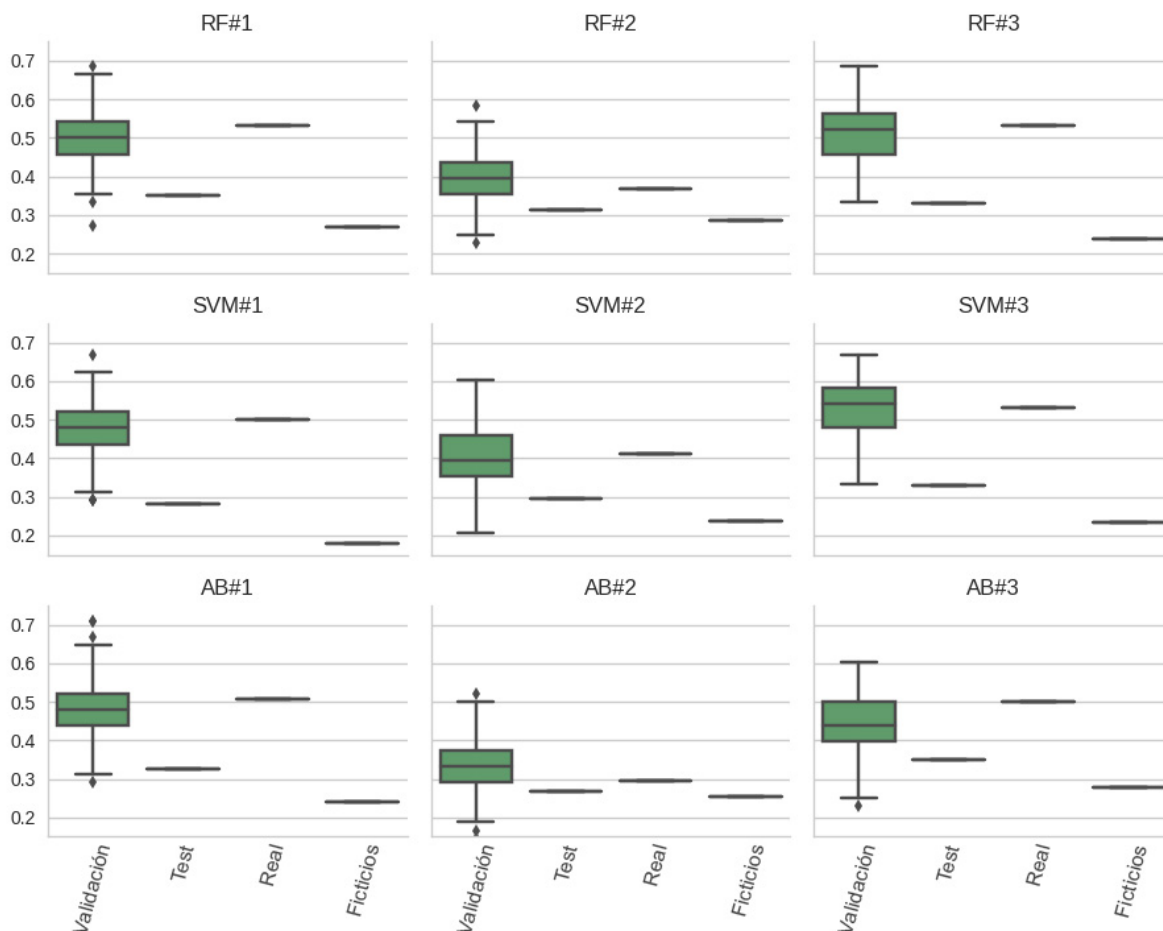


Figura 7-15: Comparación de la precisión obtenida para cada clasificador. En el título de cada sub-figura está indicado el clasificador utilizado y el número indica la arquitectura. El número #1 es el clasificador que utiliza todas las features combinadas (incluyendo el MMSE), #2 son los clasificadores que no utilizaron el MMSE y #3 corresponden a los clasificadores usando la arquitectura descrita en la Sección 7.2.3.5. De izquierda a derecha, la primera caja indica la precisión obtenida en la validación, en la segunda se muestra la obtenida entrenando con todos los datos de entrenamiento y testeando con los datos de entrenamiento distribuidos durante la competencia (reales + ficticios), luego de que fueron reveladas las respuestas esperadas. Finalmente, la tercera y cuarta caja muestran los mismos resultados, pero discriminando entre datos reales y ficticios correspondientemente.

Métrica de desempeño	RF#1	RF#2	RF#3	SVM#1	SVM#2	SVM#3	AB#1	AB#2	AB#3
Precisión durante la validación (DE)	0.495 (0.06)	0.394 (0.06)	0.512 (0.06)	0.474 (0.06)	0.407(0.06)	0.533 (0.06)	0.481 (0.07)	0.330 (0.06)	0.443 (0.07)
Precisión en el conjunto de test	0.352	0.312	0.332	0.282	0.294	0.330	0.326	0.266	0.350
Precisión en datos reales (test)	0.531	0.369	0.531	0.500	0.413	0.531	0.506	0.294	0.500
Precisión en datos ficticios (test)	0.268	0.285	0.238	0.179	0.238	0.235	0.241	0.253	0.279
AUC(HC) media en validación (DE)	0.812 (0.06)	0.791 (0.06)	0.806 (0.05)	0.818 (0.06)	0.798 (0.06)	0.824 (0.06)	0.640 (0.07)	0.590 (0.08)	0.624 (0.08)
AUC(HC) en datos reales (test)	0.786	0.721	0.830	0.774	0.742	0.824	0.671	0.508	0.758
AUC(MCI) media en validación (DE)	0.667 (0.08)	0.636 (0.08)	0.704 (0.07)	0.669 (0.08)	0.655 (0.07)	0.717 (0.07)	0.564 (0.08)	0.514 (0.07)	0.557 (0.08)
AUC(MCI) en datos reales (test)	0.643	0.603	0.629	0.659	0.658	0.644	0.583	0.471	0.558
AUC(cMCI) media en validación (DE)	0.708 (0.08)	0.649 (0.08)	0.728 (0.08)	0.692 (0.08)	0.646 (0.08)	0.773 (0.07)	0.626 (0.08)	0.526 (0.08)	0.612 (0.08)
AUC(cMCI) en datos reales (test)	0.767	0.651	0.750	0.783	0.666	0.761	0.617	0.567	0.625
AUC(AD) media en validación (DE)	0.893 (0.05)	0.787 (0.06)	0.922 (0.04)	0.865 (0.05)	0.795 (0.06)	0.947 (0.02)	0.796 (0.07)	0.594 (0.08)	0.729 (0.08)
AUC(AD) en datos reales (test)	0.913	0.755	0.945	0.877	0.788	0.960	0.813	0.571	0.725
AUC(ND) media en validación (DE)	0.887 (0.05)	0.858 (0.05)	0.897 (0.05)	0.887 (0.05)	0.869 (0.05)	0.913 (0.04)	0.788 (0.06)	0.672 (0.07)	0.765 (0.06)
AUC(ND) en datos reales (test)	0.860	0.794	0.880	0.858	0.829	0.883	0.744	0.656	0.700
Precisión óptima en test para ND	0.713	0.631	0.810	0.755	0.728	0.720	0.720	0.562	0.662

Tabla 7-6: Comparación de desempeño entre diferentes clasificadores y arquitecturas.

para 300 iteraciones usando los datos de entrenamiento y de testeo, con *Random Forest* en las tres arquitecturas descritas en la Sección 7.2.3.5 (RF#1, RF#2, RF#3) y, además se muestra la matriz de confusión obtenida durante la competencia con el clasificador RF#3.

Aunque la arquitectura RF#1 mostró un buen desempeño general, las confusiones estuvieron distribuidas de forma aleatoria entre estados. Por otro lado, cuando la información del MMSE se elimina para la toma de decisión, la precisión baja mayormente por la pérdida de distinción entre AD y SVM (como se muestra en la matriz de confusión del RF#2). Finalmente, cuando se usa el RF#3 la precisión se recupera y el patrón de confusión se vuelve más polarizado y significativo desde el punta de vista clínico (profundizándose en las categorías Estados Neurodegenerativos y Estados No Neurodegenerativos). Por ejemplo, en el caso de pacientes con AD que son falsos negativos, estos se concentran en la clase cMCI, la cual es una condición neurodegenerativa. Además, con el RF#3, las confusiones de los HC se concentran en la clase MCI, el cual es un estado no degenerativo.

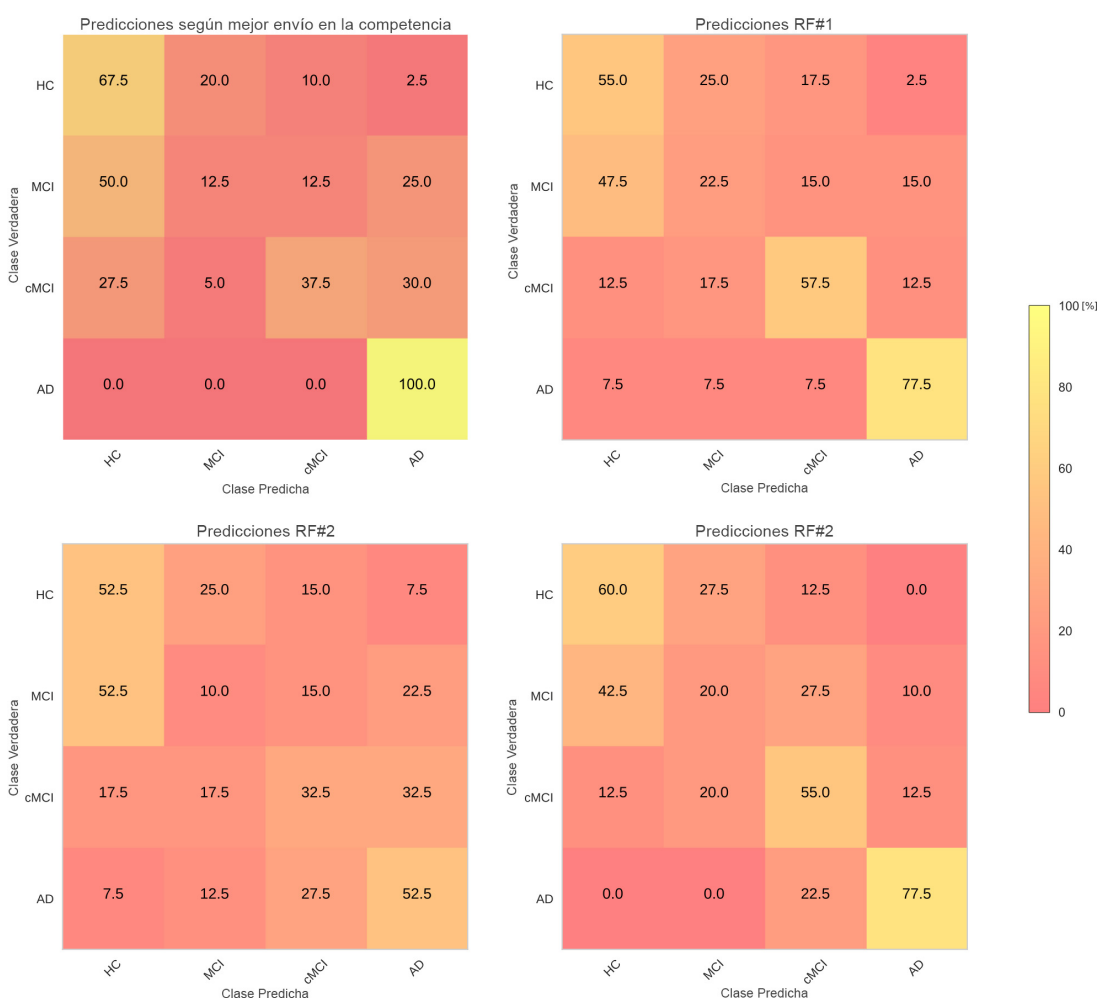


Figura 7-16: Matrices de confusión porcentual para las diferentes arquitecturas usando *Random Forest*. En la región superior izquierda se muestra la matriz de confusión para la mejor clasificación obtenida en la competencia usando el RF#3. Las otras matrices de confusión fueron obtenidas a través de 300 iteraciones de entrenamiento/testeo con diferentes arquitecturas, RF#1 (arriba a la derecha), RF#2 (abajo a la izquierda) y RF#3 (abajo a la derecha). Los colores codifican el porcentaje de precisión obtenido.

7.2.4.4. Curvas ROC

En la Tabla 7-6 se muestra la AUC obtenidas a partir de las curvas ROC como fue descrito en la Sección 7.2.3.7. La Figura 7-17 muestra las curvas ROC multiclase generadas usando el RF#3 con el mejor clasificador en las 300 iteraciones (Sección 7.2.3.6), el cual tuvo una precisión del 54.3 % en los datos reales de testeo. Se encontró un buen nivel de coincidencia para HC, cMCI y AD entre las curvas de validación y de testeo, mientras que para MCI se produjo una sobre-estimación. Es interesante remarcar que la mejor AUC se obtuvo para la detección de AD, mientras que para la detección de MCI se obtuvo el peor desempeño.

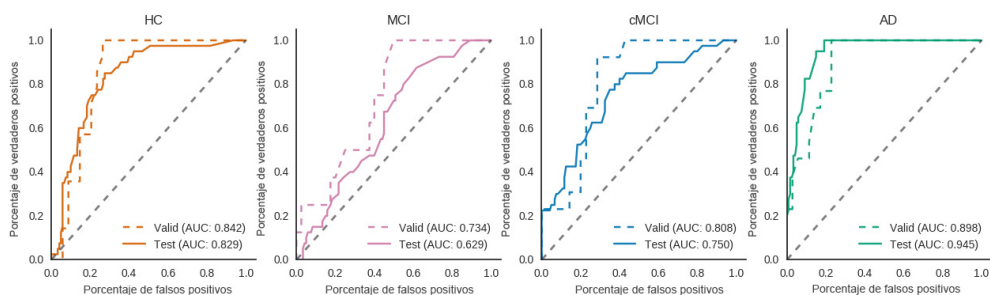


Figura 7-17: Curvas ROC multiclase para HC (naranja), MCI (rosa), cMCI (azul) y AD (verde) generadas usando el mejor clasificador RF#3 (en validación) de entre 300 iteraciones (Sección 7.2.3.6). Las líneas de puntos muestran las curvas obtenidas en validación, mientras que las curvas con línea sólida los resultados obtenidos durante el testeo con los datos reales. En la leyenda de cada curva se muestra el AUC.

En la parte superior de la Figura 7-18 se muestran las curvas ROC de validación y test para la detección de enfermedad neurodegenerativa, es decir, la clasificación agrupando cMCI con AD, y MCI con HC para los mejores RF#1, RF#2 y RF#3 (como en la Figura 7-17). En la parte inferior de la Figura 7-18 se muestran la precisión de testeo para cada punto de la curva ROC, en la cual se resalta el punto de **precisión óptima**. Estas **precisiones óptimas** para la detección de ND fueron 71.3 % para RF#1, 63.1 % para RF#2 y 81.0 % para RF#3 las cuales son resumidas en la Tabla 7-6.

Además se compararon la Especificidad (1-proporción de falsos positivos) y la Sensibilidad (proporción de verdaderos positivos) en el punto de **precisión óptima**. RF#3 obtuvo una Especificidad de 87 % y una Sensibilidad de 76 % mientras que el RF#1 tuvo una Especificidad de 90.9 % y una Sensibilidad de solo 55.3 %. La clasificación usando sólo *features* basadas en MRI (RF#2) tuvo una Especificidad de 90 % y una Sensibilidad de 41.5 %.

7.2.5. Discusión y conclusiones

En este trabajo se presentó un análisis en profundidad del uso de técnicas de aprendizaje automatizado (*machine learning*) en la detección de AD y los estados asociados mediante el uso de información estructural, independientemente del protocolo de MRI o el resonador utilizado. Bajo el contexto de una competencia internacional de *machine learning*, buscamos la mejor clasificación posible, explorando las *features* más significativas (los biomarcadores), algoritmos y arquitecturas de clasificación, patrones de confusión y curvas ROC.

Dado que el MMSE fue la única métrica de desempeño cognitivo presente en el conjunto de datos, la

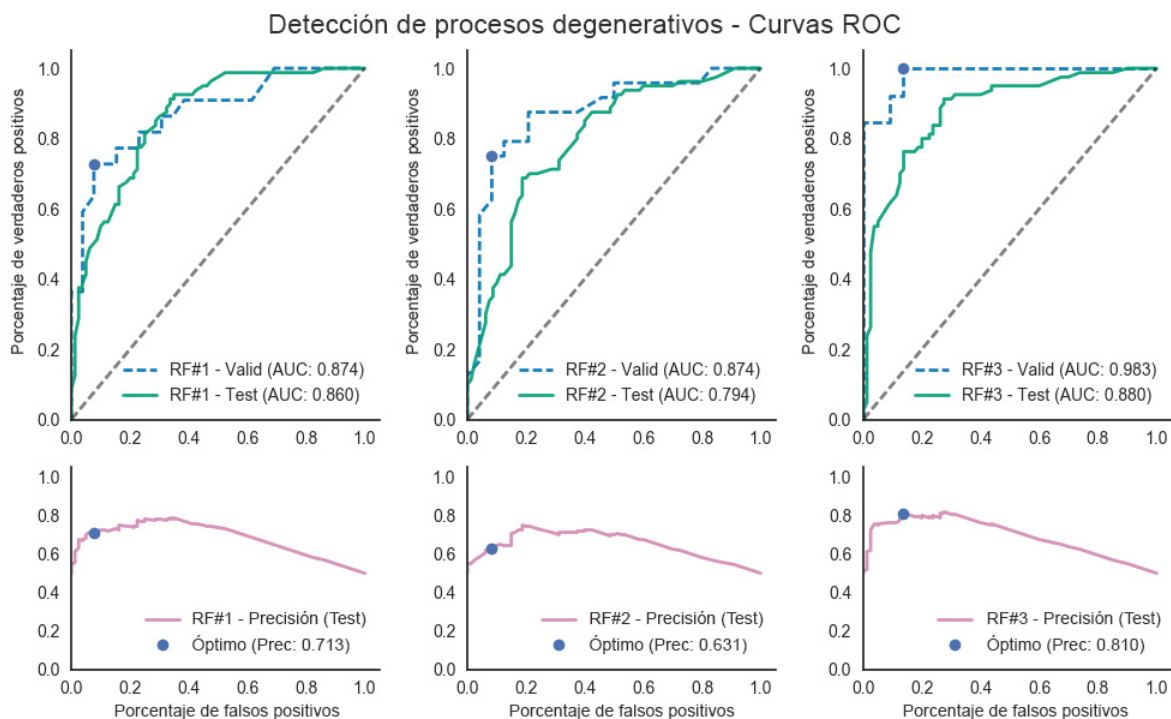


Figura 7-18: Curvas ROC y precisión de testeo para la clasificación de enfermedades neurodegenerativas para RF#1, RF#2 y RF#3 (de izquierda a derecha). En los gráficos superiores se muestran las curvas con datos de testeo (reales), mientras que en líneas de puntos los datos obtenidos durante la validación. Cada curva está asociada con su AUC. En la parte inferior se muestran una curvas indicando la precisión para cada punto de cada curva ROC. Se remarcan los puntos de **precisión óptima**.

descripción cognitiva que se pudo utilizar fue limitada. A pesar de que las limitaciones y cualidades del MMSE ya han sido estudiadas en diversos trabajos [298, 311], en este trabajo se demostró de forma computacional el impacto de eliminar la información que la métrica aporta, constando en una pérdida de precisión de un 10 %. Fue interesante encontrar que la *feature* morfométrica principal con y sin el MMSE en la clasificación fue la misma cuando se agruparon a todos los sujetos en un mismo conjunto.

Para eliminar el MMSE del proceso de clasificación sin perder su información, decidimos segregar los datos de entrenamiento de acuerdo al perfil cognitivo de los sujetos. Este abordaje nos permitió recuperar la precisión perdida al eliminar el MMSE y al mismo tiempo encontrar *features* distintivas para cada grupo.

Esta segregación nos permitió construir el MCS presentada en la Sección 7.2.3.5, con la que exploramos las regiones y medidas que fueron más útiles en la detección de las clases. Como se mencionó previamente, el grupo M-MMSE fue clasificado principalmente por regiones corticales, más específicamente frontales y temporales. Las *features* mejores rankeadas fueron el volumen bilateral de la corteza cingulada en su porción anterior rostral, el espesor de la corteza orbito-frontal lateral izquierda, la curvatura media (CM) del parsorbitalis izquierdo, el volumen de la corteza temporal transversa, la CM de la corteza parahipocampal, la CM de la corteza fusiforme izquierda, y otras listadas en la Figura 7-13. Fue interesante encontrar que las curvaturas medias y la desviación estándar del espesor cortical en regiones frontales y temporales fueron buenos predictores del AD en estados avanzados de la enfermedad, es decir, en la transición de cMCI a AD. Pocas regiones no corticales estuvieron pre-

sentes en las primeras 30 *features* para el grupo M-MMSE, estas incluyeron la sustancia blanca del cerebelo de forma bilateral, el LCR (indicando el nivel global de atrofia) y sólo dos sub-estructuras hipocampales (en contraste con el grupo H-MMSE).

Dado que los estudios previos sobre AD usando FreeSurfer solo reportaron cambios en volumen y espesor cortical [251], a priori no esperamos que el desvío estándar de la corteza cerebral y la curvatura media fuesen importantes. A pesar de ello, mostraron ser informativas en las etapas más avanzadas de las enfermedades neurodegenerativas. Creemos que en las etapas más avanzadas del AD, o en el cambio de cMCI a AD, la regularidad de la corteza se pierde, repercutiendo en estas variables. Estos hallazgos revelan que las métricas de regularidad de la corteza no deben ser descartadas arbitrariamente, antes de la aplicación de técnicas de *machine learning*, ya que podrían contener información relevante sobre los procesos patológicos en estudio.

Las *features* importantes para el grupo H-MMSE fueron menos cantidad y congruentes a lo hallado en la bibliografía [312, 291, 290]. Adicionalmente, en este trabajo comprobamos la utilidad de la sub-segmentación hipocampal en la detección de AD/MCI. Las *features* más importantes para el H-MMSE fueron las subestructuras hipocampales, las *features* optimizadas y las regiones corticales cercanas al hipocampo (corteza entorrinal de forma bilateral). Como fue descrito previamente por Westman y colaboradores, la expansión de los ventrículos lateral inferiores resultaron ser un buen indicador para la detección de AD y la descripción de su progresión [251, 252] y por lo tanto la mayoría de las *features* optimizadas tuvieron un rol predominante en la detección de enfermedad neurodegenerativa para el grupo H-MMSE.

Se comparó la precisión de nueve diferentes clasificadores usando los puntajes de validación y de testeo. Como se mencionó anteriormente, la eliminación del MMSE de las *features* provocó una pérdida significativa de la precisión, que luego fue recobrada (e incluso se mejoró) mediante el uso de un sistema MCS (Figura 7-15 y Tabla 7-6). Aunque la precisión del RF#1 y el RF#3 fueron similares, cuando se tomaron en cuenta las matrices de confusión (Figure 7-16) es posible notar que los errores cometidos por el RF#1 están distribuidos uniformemente entre estados neurodegenerativos y no neurodegenerativos, mientras que en el RF#3 los errores estuvieron agrupados en estos dos estados. Esto muestra que una caracterización morfológica de la enfermedad permite identificar los procesos degenerativos de una manera más precisa.

Con respecto a la comparación entre algoritmos de clasificación, *Random Forest* y las SVM mostraron niveles similares de precisión, mientras que Ada-Boost obtuvo puntuaciones menores. Dado que el algoritmo *Random Forest* es más simple de optimizar, esta fue elegida como el mejor algoritmo.

Las curvas ROC multiclase mostraron que el clasificador obtenido tuvo un mejor desempeño para distinguir pacientes con AD y sujetos sanos. La detección de pacientes con MCI tuvo el peor desempeño de todos. Las curvas ROC y las matrices de confusión mostraron que los estados MCI y cMCI son las condiciones más difíciles de distinguir utilizando una sola medición. Trabajos previos realizados por otros grupos encontraron que esta dificultad no puede ser resuelta usando información multimodal [291], pero que puede ser mejorada usando información longitudinal [313, 314].

Con respecto a la detección de enfermedad neurodegenerativa, la curva ROC de la Figura 7-18 confirmó que el RF#3 es mejor que el RF#1 y el RF#2. Desde un punto de vista clínico, los hallazgos pre-

sentados en este trabajo representan una mejora notable, ya que con el RF#3 se logró una mejora de aproximadamente el 10 % de la **Precisión Óptima** con respecto al RF#1 (81.0 % vs. 71.3 %) y también una importante diferencia en la Sensibilidad (76 % vs. 55 %). La precisión de la clasificación usando únicamente *features* basadas en MRI fue de un 63.1 % (sólo un 13.1 % por encima de la clasificación aleatoria) y además una sensibilidad de 41.5 %, esto mostró el uso de imágenes de diversas fuentes sin un tratamiento adecuado (por ejemplo una normalización por resonador) no arroja resultados consistentes por si sola.

Como fue reportado en otro trabajo por Gray y colaboradores, actualmente el uso de clasificadores *Random Forest* en el ámbito de las neuroimágenes es bajo [291]. En el trabajo actual RFC nos permitió construir un procedimiento basado en los datos (*data-driven method*) en el cual la selección de *features* para el clasificador no fue realizada por un experto, sino que de forma totalmente automatizada. Este diseño permite que el sistema de clasificación sea adaptativo porque a medida que se obtienen más datos, puede ser re-entrenado, actualizando de esta forma el conocimiento sobre las *features* principales.

No se pudo hacer una comparación de precisión y patrones de confusión con trabajos existentes ya que los trabajos existentes presentaban diferentes criterios de inclusión, resonadores y modalidades, a su vez muchas veces diferían en los métodos de extracción de *features* utilizados o inclusive en los métodos de validación o cuantificación de resultados. Adicionalmente, se encontró que la mayoría de los trabajos en el campo realizan clasificación tomando de a dos clases, es decir, AD vs MCI, AD vs cMCI, MCI vs cMCI, mientras que en este trabajo se clasificó entre 4 clases en simultáneo. Notablemente, ninguno de los trabajos previos utilizó matrices de confusión [312, 315, 316, 291, 292, 289]. Por estas razones, consideramos que la realización de competencias abiertas como la **International challenge for automated prediction of MCI from MRI data** representan logros muy importantes para el desarrollo de métodos robustos y para la comparación entre diferentes abordajes e implementaciones de algoritmos de aprendizaje automatizado en la detección de AD usando datos estructurales basados en MRI.

Con respecto a la competencia, realizamos algunas sugerencias para mejorar futuras iniciativas. En primer lugar, los datos contenían errores debido al error de conversión mencionado anteriormente. La corrección de esta corrupción llevo un tiempo considerable de análisis antes de poder ser rectificada. En segundo lugar, la inclusión de datos ficticios en el puntaje de testeado calculado durante la competición hizo muy difícil tener un indicador de progreso, así como del ranking durante la misma. Para futuras competencias sugerimos estimar una precisión utilizando un subconjunto de datos reales (seleccionados al azar) como indicador de progreso y para el ranking.

En conclusión, en este trabajo comparamos diferentes métodos de clasificación para asistir en el diagnóstico temprano de Enfermedad de Alzheimer usando un conjunto de datos provisto por la **International challenge for automated prediction of MCI from MRI data**. Se comparó el rendimiento de diferentes algoritmos y arquitecturas. Dado que nuestro objetivo no era analizar una clasificación binaria, sino que poder asistir en el diagnóstico diferencial, se estudió la clasificación en cuatro posibles clases (HC, MCI, cMCI y AD). A partir de ello, encontramos que la construcción de un sistema de múltiples clasificadores construido mediante una segregación de perfiles cognitivos fue la mejor opción, especialmente para detectar sujetos sanos y pacientes con AD, así como para detectar un proceso

neurodegenerativo está implicado.

Capítulo 8

Uso combinado de la conectividad funcional y el estudio neuroanatómico para la detección de demencia

8.1. Resumen

Objetivos. El diagnóstico temprano de la variante comportamental de la demencia frontotemporal (bvFTD por su siglas en inglés *behavioral-variant frontotemporal dementia*) sigue siendo un reto dado que depende de la experticia clínica y de guías diagnósticas amplias, las cuales están sujetas a la interpretación entre sitios con alta variabilidad socio-demográfica. Las recomendaciones actuales remarcan el rol del procesamiento multimodal de neuroimágenes y el uso de aprendizaje automatizado para la optimización del diagnóstico. Este estudio se focaliza en el desarrollo y validación de métodos automáticos y multicéntricos para la clasificación de pacientes con bvFTD y HC.

Materiales y Métodos. Se analizaron MRI y rs-fMRI de 44 pacientes con bvFTD y 60 HC (de tres centros de imágenes con protocolos de adquisición diferentes) usando un *pipeline* de procesamiento automático incluyendo extracción de *features* en el espacio nativo, normalización por sitio, reducción de *features*, eliminación progresiva de *features*, clasificación con RF unimodal e integración multimodal mediante una máquina de soporte vectorial. La clasificación unimodal se implementó para MRI estructural (sMRI) y rs-fMRI, en las cuales se obtuvieron potenciales biomarcadores a través de métodos de minería de datos. Se generó un espacio bidimensional mediante la combinación de información relevante de cada dominio usando las probabilidades de los clasificadores unimodales y se usó una SVM para la clasificación en ese espacio.

Resultados. Las *features* importantes en cada modalidad estuvieron relacionadas con regiones frontales y temporales, consiguiéndose una clasificación multimodal con una precisión de 91 %, sensibilidad de (83 %) y una especificidad del 96.6 %. La generalización entrenando con dos centros y testeando con el otro también mostró una clasificación robusta. Los valores obtenidos sobrepasaron los

desempeños obtenidos en todos los trabajos publicados previamente y permitieron obtener métricas robustas basadas en la información de neuroimágenes funcionales.

Interpretación. El método presentado combina de forma efectiva información multimodal proveniente de diferentes centros con alta sensibilidad y especificidad. El abordaje multimodal mejoró el desempeño del sistema y permitió obtener información útil desde el punto de vista clínico. Nuestros resultados confirmaron la potencialidad de las neuroimágenes multimodales en combinación con el aprendizaje automatizado para ser incorporado como un *gold-standad* en los criterios diagnósticos en demencia.

8.2. Introducción

Hasta el momento, las neurociencias clínicas no han logrado obtener el máximo provecho posible de las neuroimágenes, dado que para lograrlo es necesario desarrollar métodos más robustos y reproducibles [317, 318], lo cual cobra especial importancia particularmente para las enfermedades neurodegenerativas [319]. El diagnóstico temprano de tales patologías sigue siendo un reto, ya que depende de una alta experticia clínica para seguir e interpretar las guías diagnósticas [320], en un contexto de alta variabilidad social y demográfica [321]. Esto es particularmente importante para la bvFTD —la segunda demencia más común antes de los 65 años—, la cual presenta un inicio a edades relativamente tempranas, un solapamiento clínico con otras patologías y patrones variables de atrofia cerebral [322]. El análisis automatizado multimodal de neuroimágenes (mayormente basado en sMRI y medidas de PET), combinado con métodos computarizados de soporte a la toma de decisiones, han sido propuestos como potenciales técnicas para ayudar al diagnóstico temprano [317, 318]. Sin embargo, pocos estudios han evaluado la robustez de rs-fMRI y la conectividad funcional (FC) asociada para discriminar pacientes con bvFTD de HC con métodos automáticos, a pesar de que la neurodegeneración es un proceso complejo que impacta en la estructura, la función y la conectividad del cerebro como red [323, 324]. Además, estudios previos solo han mostrado que las alteraciones a nivel de redes asociadas con la enfermedad preceden a la atrofia cerebral [324, 325]. Sin embargo, los potenciales beneficios de combinar la FCy las medidas de atrofia con métodos de aprendizaje computacional todavía no han sido testeados en bvFTD. Los métodos no asumen una hipótesis (*data-driven methods*) no han tenido una mayor incidencia en el campo, a pesar de que han mostrado tener éxito en condiciones clínicas complejas [318] debido a su capacidad de generalización y a la reducción de sobre-ajuste (*over-fitting*). Aquí presentamos un nuevo método para combinar información multimodal asociada con la neurodegeneración (atrofia y FC), generando modelos multicéntricos (a través de un procedimiento de normalización multicéntrica), y usando métodos de *machine learning* robustos para clasificar pacientes con bvFTD de HC.

Diferentes modalidades no invasivas de neuroimágenes han sido utilizadas para discriminar entre pacientes con bvFTD y HC. Sin embargo, no existe una evidencia clara sobre la combinación de diferentes técnicas de neuroimágenes (por ejemplo sMRI y DWI) [326]. Además, más allá de buenos porcentajes de precisión, la mayoría de los estudios presentan múltiples limitaciones, incluyendo a

tamaños de muestra pequeño [327], la inclusión de variantes heterogéneas de FTD con diferentes perfiles anatómo-patológicos [326, 327, 328, 329], la ausencia de HC [330], la ausencia de comparaciones entre centros [326, 327, 328, 329], el uso de procedimientos no automáticos [331], y la ausencia de métodos *data-driven*. Más importante, ninguno de estos reportes han incluido datos de la FC, a pesar de que han sido señalados como posibles biomarcadores tempranos para el diagnóstico de demencias [323, 324, 325]. El único estudio previo de métodos de clasificación usando datos de FC, obtuvo buenos resultados de discriminación entre HC y bvFTD [331]. Sin embargo, se utilizó un tamaño de muestra muy pequeños (12 participantes por grupo), se utilizó información unimodal y las imágenes de rs-fMRI fueron adquiridas en dos resonadores diferentes sin utilización de ningún método de normalización entre resonadores.

En resumen, el desarrollo de métodos computacionales *data-driven* combinando métricas de atrofia y de FC para diferenciar entre pacientes con bvFTD y HC es un área prometedora, pero que todavía no ha sido explorada en profundidad. Para contribuir en ese camino, en este trabajo desarrollamos un *framework* computacional totalmente automatizado (Figure 8-1A) para extraer las *features* más importantes a partir de MRI multimodales (atrofia y FC) en la identificación de pacientes con bvFTD simultáneamente en tres países diferentes. Contrariamente a los métodos de *screening* cognitivos y otras estrategias basadas en modelos teóricos, nuestro abordaje no requirió ninguna presunción. Este trabajo presenta una posible herramienta complementaria en el diagnóstico clínico [317, 318], representando un paso inicial fundamental para consolidar a los métodos *data-driven* multimodales como un *gold-standard* en el diagnóstico de demencia.

8.3. Materiales y métodos

8.3.1. Participantes

El estudio comprendió a 104 participantes de un protocolo multicéntrico [332, 333, 334]. 60 de ellos fueron HC sin ningún historial de enfermedades psiquiátricas o neurológicas, y 44 fueron pacientes que cumplieron con el criterio diagnóstico revisado de probable bvFTD [335] de tres clínicas internacionales especializadas: Fundación INECO, Argentina (País 1); Hospital Universitario San Ignacio, Colombia (País 2); y el *Frontotemporal Dementia Research Group* (FRONTIER), Australia (País 3). Ambos grupos fueron equilibrados en género, edad y educación (Tabla 8-1). Para más información sobre las variables clínicas y demográficas puede consultarse [334].

El diagnóstico clínico de los pacientes fue establecido en cada centro a través de una examinación estándar que incluyó examinación neurológica, neuropsiquiátrica y neuropsicológica. Cada caso fue revisado por una junta multidisciplinaria de expertos en bvFTD, como fue reportado previamente en [332, 334, 336]. Todos los pacientes estuvieron enmarcados dentro de las etapas tempranas o leves de la enfermedad. Ninguno cumplió criterios para alguna enfermedad psiquiátrica específica o exhibió déficit primarios del lenguaje. En todos los casos, los cuidadores reportaron déficit funcionales y cambios prominentes en la personalidad y el comportamiento social. Las pruebas de MRI revelaron atrofia frontal en cada paciente y en los casos en que se pudo hacer pruebas mediante SPECT, exhibieron hipo-perfusión del lóbulo frontal.

El comité de ética institucional de cada centro aprobó el protocolo del estudio. Todos los participantes (o la persona responsable a cargo) firmaron el consentimiento informado en concordancia con la Declaración de Helsinki [337].

8.3.2. Protocolos de adquisición

Se siguió una estrategia multicéntrica que incluyó datos de diferentes resonadores, fabricantes, campos magnéticos permanentes y parámetros de los protocolos de adquisición. Esto nos permitió testar la confiabilidad y robustez de los métodos desarrollados teniendo en consideración la variabilidad entre resonadores y protocolos.

	Sujetos Sanos	bvFTD	Estadísticas	p-values
Sexo ^(a)	F = 33 M = 27	F = 25 M = 19	0.06	.79
Edad ^(b)	63.91 (7.63)	66.72 (8.33)	3.10	.08
Educación ^(b)	14.83 (4.27)	13.75 (4.06)	1.62	.20

Tabla 8-1: Información demográfica. ^(a) Prueba de Chi-cuadrado. ^(b) Prueba ANOVA. Media (desvío estándar).

8.3.2.1. Imágenes estructurales

La adquisición y preprocesamiento de las neuroimágenes estructurales fueron realizadas de acuerdo a las guías de la *Organization for Human Brain Mapping* [338]. Las imágenes T1 3D fueron obtenidas en el País 1 usando un resonador Philips Intera de 1.5T usando una secuencia *spin echo*. Las imágenes fueron adquiridas paralelas al plano conectando a las comisuras anterior y posterior (axiales) y siguiendo los siguientes parámetros: matriz = 256x240, 120 *slices*, tamaño de vóxel = 1x1x1mm³; TR = 7489 ms; TE = 3420 ms; ángulo de flip = 8°, tiempo de adquisición = 7 minutos. Para el País 2 los participantes fueron escaneados en un resonador 3T Philips Achieva. Las imágenes 3D T1 fueron adquiridas con una secuencia MPRAGE con los siguientes parámetros: matriz = 256x256, 160 *slices*, tamaño de vóxel = 1x1x1 mm³; TR = 8521 ms; TE = 4130 ms; ángulo de flip = 9° ms, tiempo de adquisición = 8 minutos. Para el País 3, las imágenes 3D T1 fueron adquirida con una secuencia *spin echo* con un resonador Philips 3T con una bobina de cabeza estándar y los siguientes parámetros: matriz = 256 x 200, 256 *slices*, tamaño de vóxel = 1x1x1 mm³; TR = 5903 ms; TE = 2660 ms; ángulo de flip = 8°.

8.3.2.2. Resonancia funcional en reposo

Todos los participantes fueron instruidos a mantener sus ojos cerrados, quedarse quietos y evitar moverse o pensar en algo en particular. Los detalles del protocolo de rs-fMRI de cada centro se muestran en la Tabla 8-2.

A. Parámetros de Adquisición				
	País 1	País 2	País 3	
Modelo resonador	Philips Intera	Philips Achieva	Philips Achieva	
Campo permanente	1.5 T	3 T	3 T	
Número de slices	33	40	29	
Tamaño de vóxel	3.6 x 3.6 x 4 mm	3 x 3 x 3 mm	1.88 x 1.88 x 4.5 mm	
Ángulo de flip	90°			
Orden de adquisición	Ascendente. Plano áxial.			
TR	2777 ms	3000 ms	2000 ms	
TE	50 ms	30 ms	30 ms	
Duración	10 min	5 min	7 min	
Instrucción	"No piense en nada en particular y mantenga los ojos cerrados"			
Número de volúmenes	209	120	208	
B. Parámetros de movimiento				
	Sujetos Sanos	bvFTD	Estadísticos ^(a)	<i>p-values</i>
Traslación media	0.07 (0.05)	0.08 (0.06)	-1.34	0.17
Rotación media (°)	0.04 (0.02)	0.06 (0.05)	-1.82	0.07

Tabla 8-2: Parámetros de adquisición de rs-fMRI y protocolo de escaneo para cada centro. ^(a) Estadístico de Mann-Whitney.

8.3.3. Preprocesamiento y análisis de imágenes estructurales

8.3.3.1. Morfometría basada en vóxeles

Los datos de sMRI de cada centro fueron analizados mediante un análisis de VBM con el *toolbox* DARTEL del SPM v12, siguiendo procedimientos validados [334]. Las imágenes fueron segmentadas en SG, SB, y CSF. Estos tejidos fueron usado para calcular el eTIV. A partir de ello se creó una plantilla para cada centro con todos los datos de cada centro con la funcionalidad "DARTEL (*create template*)". Luego se usó una transformación *affine* al espacio estándar MNI usando la función "Normalize to MNI Space". A partir de ello se aplicó estas transformaciones a todas las SG segmentadas para trasladarlas al espacio estándar. Finalmente, se suavizaron las intensidades con un kernel Gaussiano isotrópico de 12 mm FWHM. Para cada centro, se el patrón global de atrofia por paciente usando una prueba *t-test* con datos de los HC, corregidas por el eTIV. Se usó como nivel de significancia umbral el $p < .05$ (corrección Family-wise Error (FWE), con umbral por extensión mínima de *clusters* de 100 vóxeles [334].

8.3.3.2. Procesamiento para la clasificación

La información semántica propia de cada *feature* o conjunto de *features* es un factor principal para la generación de conocimiento a partir de técnicas de *machine learning*. En este contexto, aunque VBM permite la comparación entre grupos, la técnica en si no proporciona métricas específicas por región. Por el contrario, SBM permite generar métricas estructurales específicas que pueden ser interpretadas de una forma más directa para el análisis a nivel de sujetos únicos (*individualized medicine purposes*), como para el desarrollo de clasificadores o el seguimiento en estudios longitudinales [50]. SBM permite generar datos específicos a nivel de regiones estandarizadas como volúmenes, curvaturas, regularidad, y espesor cortical. Además, SBM evita el proceso de registro a un espacio estándar, por lo que se elimina la mayor fuente de error en los *pipelines* de procesamiento, mejorando el proceso de parcelación y pudiéndose así ofrecer métricas confiables para analizar cambios estructurales [50] y al mismo tiempo tener una parcelación robusta en el espacio nativo para analizar cambios funcionales [339]. Todas las imágenes 3D T1 fueron procesadas para obtener las *features* morfométricas, un modelado cortical y una parcelación cortical en el espacio nativo usando FreeSurfer (v 6.0). Se incluyeron en el procesamiento las subparcelaciones hipocampales y del tallo cerebral.

Los resultados obtenidos en texto plano, fueron post-procesados usando Python (v2.7) y transformados a una estructura adecuada para el procesamiento estadístico y para técnicas de *machine learning*. Para asegurar que los clasificadores no usen *features* que carecen de información a nivel de regiones, se eliminaron las *features* generales como volumen cortical total, espesor cortical medio, volumen cerebral, y volumen ventricular. Finalmente, para evitar un sesgo con respecto al tamaño de la cabeza [279], todos los volúmenes fueron normalizados y expresados como un porcentaje del eTIV (proporcionado por FreeSurfer). Un paciente del País 3 tuvo que se excluido del análisis dado que el procesamiento mediante FreeSurfer resultó erróneo.

8.3.3.3. Armonización inter-sitios para datos estructurales

Se llevó a cabo una normalización por sitio para evitar un sesgo dependiente del resonador o el protocolo de adquisición de las métricas estructurales. Con este fin, se replicaron procedimientos previos [340], reemplazando el *w-score* por el *z-score* debido al rango angosto de edades presente en las muestras. Para estimar los *z-score*, primero se removieron las *features* no útiles y no fisiológicas (incluyendo hipointensidades de SB y de no-Sustancia Blanca. (SB) y varias métricas de curvatura) presentando distribuciones no normales de acuerdo a la prueba estadística de Shapiro-Wilk —durante este paso no se eliminaron volúmenes o curvaturas—. Luego, para cada centro, cada *feature* fue llevada a su *z-score* basado en la media y el desvío estándar correspondiente a los sujetos sanos de cada centro.

Para corroborar la efectividad de la armonización se llevó a cabo un procedimiento de clasificación usando un RFC con LOOCV [341] para identificar el origen de los HC antes y después. En correspondencia con los resultados de Chung y colaboradores [340], antes de la armonización fue posible identificar la procedencia de los datos con un 90 % de precisión, mientras que luego de aplicado el proceso se generó una confusión completa (como se puede ver en la Figura 8-1B).

8.3.4. Procesamiento de imágenes funcionales

8.3.4.1. Preprocesamiento

Se removieron los primeros 5 volúmenes para eliminar efectos transitorios de la magnetización. El preprocesamiento de los datos fue realizado usando un *pipeline* escrito en Python 2.7, incluyendo corrección *slice timing* (con la funcionalidad *slicetimer* de FSL), corrección de movimiento de la cabeza usando el volumen medio como referencia (con una metodología de mínimos cuadrados y una transformación espacial de seis grados de libertad) (usando MCFLIRT de FSL) [172], y la eliminación de tendencias lineales. Para la eliminación de ruido se aplicó un filtro espacial con un kernel FWHM de 3 mm. Para reducir fluctuaciones espurias en la conectividad funcional [241], el movimiento y las señales medias de la SB y el CSF fueron eliminadas mediante regresión lineal usando mínimos cuadrados y reteniendo los residuos. Las máscaras de SB y CSF fueron obtenidas a partir de la segmentación de FreeSurfer y llevadas al espacio de las imágenes funcionales mediante un registro con 6 grados de libertad y usando ambos cerebros sin el cráneo y sin tejidos pericerebrales. Las señales de fMRI fueron filtradas mediante un filtro pasabanda (0.01-0.25 Hz) para reducir los cambios de bajas y altas frecuencias relacionadas con la respiración y la actividad cardíaca [94].

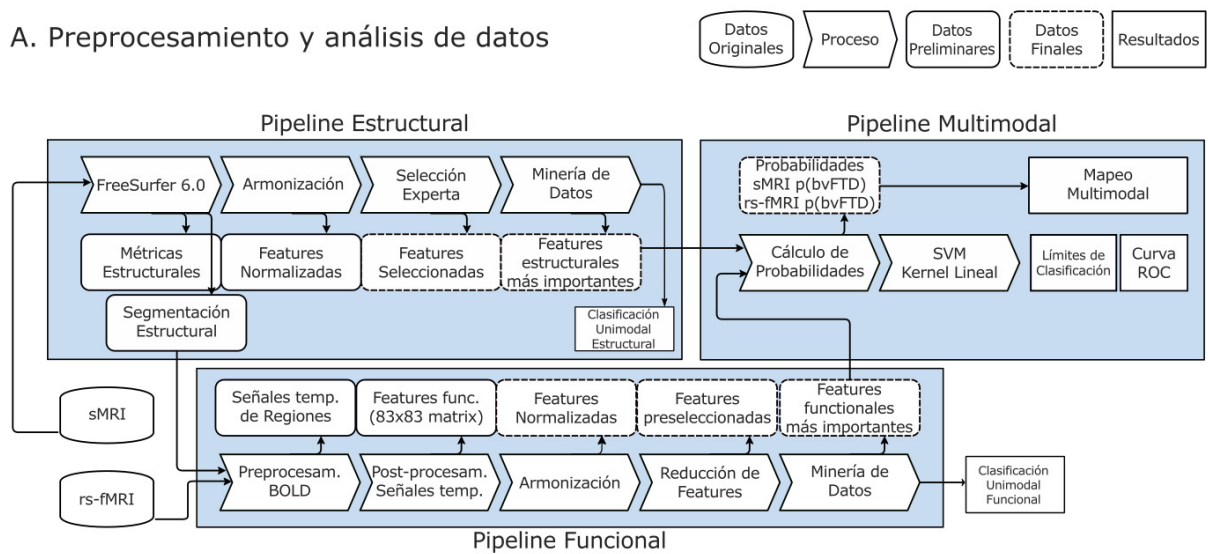
No hubo participantes con movimientos mayores a 3 mm y/o rotaciones mayores a 3°. No se encontraron diferencias en traslación y rotaciones medias entre grupos (Tabla 8-2B).

8.3.4.2. Construcción de matrices de conectividad funcional

Se realizó un registro del espacio de alta resolución anatómica (3D T1) al de baja resolución (imagen fMRI media) usando FLIRT de FSL [172] con 6 grados de libertad y usando la información mutua

CAPÍTULO 8. USO COMBINADO DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL Y EL ESTUDIO NEUROANATÓMICO PARA LA DETECCIÓN DE DEMENCIA

A. Preprocesamiento y análisis de datos



B. Validación del proceso de armonización inter-sitios

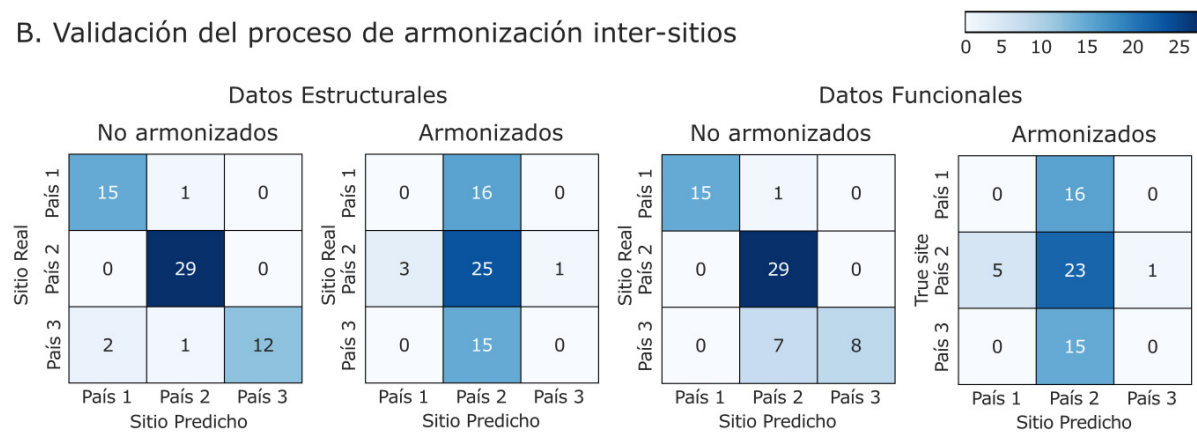


Figura 8-1: Preprocesamiento, análisis de datos y normalización intra-sitio (armonización). (A) Resumen global del framework de procesamiento usado para la integración multimodal de información estructural y funcional usando técnicas de machine learning. $p(bvFTD)$ se refiere a la probabilidad de ser clasificado como bvFTD. (B) Matrices de confusión antes y después de la armonización para los datos estructurales (a la izquierda) y funcionales (a la derecha).

como la métrica de costo para la búsqueda de la máxima coincidencia. Luego, se utilizaron máscaras individuales de cada región en el espacio nativo usando la parcelación de Desikan-Killiany [148] obtenida en el procesamiento estructural para obtener las señales medias de cada una de las 83 regiones corticales y subcorticales (usando el comando `fslmeansts` de FSL). Cada sesión de rs-fMRI fue representada por 83 nodos con diferente cantidad de puntos temporales, dependiente del centro de adquisición (Tabla 8-2).

Adicionalmente, usando un filtro pasabanda de Butterworth de sexto orden [342], se estimaron señales de ancho de banda angosto, filtrando entre 0.04 y 0.07 Hz, la cual ha sido identificada como la banda en donde se encuentra la actividad específica de la SG [94].

Se utilizó el coeficiente de correlación de Fisher para construir una red de conectividad funcional para cada sujeto. Además se integró un procedimiento de control de calidad en el *pipeline* para rápidamente comparar y explorar visualmente señales temporales y matrices de correlación antes y después el filtrado frecuencial para evitar artefactos en el procesamiento (como por ejemplo picos extremos en la señales o cambios no esperados en las fases). Las *features* para el análisis funcional fueron 3403, extraídas del triángulo superior derecho de cada matriz de conectividad.

8.3.4.3. Armonización inter-sitios para matrices de conectividad funcional

Semejante a los datos estructurales, se llevó a cabo una normalización por sitio para lograr armonizar los datos entre sitios. Se aplicó una clasificación mediante RFC con LOOCV [341]. Como puede observarse en la Figura 8-1B, previo a la armonización se obtuvo una buena identificación del sitio de procedencia (precisión $\approx 87\%$), mientras que posteriormente se obtuvo una confusión total. Es importante mencionar que ninguna *feature* tuvo que ser eliminada durante la comprobación de distribuciones normales.

8.3.4.4. Reducción de features aplicada a la conectividad funcional para machine learning

Debido a la gran cantidad de *features* y la necesidad de evitar problemas por una alta dimensionalidad y una muestra relativamente pequeña [343], se implementó una estrategia de reducción de dimensionalidad que fue integrada a todos los análisis subsecuentes que usaron datos de rs-fMRI. En cada uno de los análisis LOOCV [344] se implementó la reducción de dimensionalidad similar a la propuesta por Long y colaboradores [345]. En contraste a Long y para reducir el costo computacional, en lugar de realizar una regresión lineal entre los valores de las *features* y la clase a predecir, se computó el coeficiente de correlación de Pearson [346] entre ambos. Luego, se construyó un histograma de todos los coeficientes de correlación, se removieron los dos tercios con los menores valores absolutos, conservando de esta manera las *features* más informativas, es decir, las que se comportaran (al menos en el conjunto de entrenamiento) más similar a la clase a predecir. La decisión de conservar el tercio de *features* más informativo fue un umbral puesto *ad-hoc* para tener una cantidad manejable (≈ 1000) para el tamaño de la muestra (≈ 100).

8.3.5. Métodos de *Machine Learning*

La Figura 8-1A muestra el resumen del *pipeline* de procesamiento desarrollado para integrar técnicas de *machine learning* de manera totalmente automatizada a un análisis multimodal en el espacio nativo.

8.3.5.1. Clasificación usando modalidades por separado

Procedimiento para la selección de *features*. Las *features* preprocesadas a partir de cada modalidad de neuroimágenes fueron analizadas usando la Eliminación Progresiva de *Features* (PFE), presentada en el Capítulo 7 [64] con un esquema LOOCV. Para ello se optimizó la precisión de un RFC variando el número de *features* desde todas hasta una, de acuerdo a la relevancia en la clasificación. RFC cuantifica la importancia de las *features* dependiendo en el decremento medio que produce la *feature* en cuestión en la Impureza de Gini media en el bosque debido a su uso como nodo en un árbol. Por ello, utilizamos la métrica de importancia para eliminar progresivamente la *feature* con menor importancia en cada iteración. Finalmente, se obtuvo un número óptimo de *features* (N) cuando el uso de una mayor cantidad no mejora el desempeño del clasificador, conservando a las N *features* con mayor importancia.

Estos análisis fueron realizados con el algoritmo de RFC implementado en el paquete scikit-learn de Python, con un número fijo de árboles (2000) y el número recomendado de *features* en cada árbol, donde P es la raíz cuadrada del número total de *features*, \sqrt{N} .

El número óptimo de *features* para cada modalidad fue seleccionado visualmente, usando la cantidad mínima para la cual la precisión se mantuvo constante. Se usó ese número fijo de *features* para obtener la precisión, la matriz de confusión, la curva ROC y para obtener la probabilidad uni-modalidad (usando solo sMRI o rs-fMRI) para cada sujeto de pertenecer al grupo patológico.

8.3.6. Análisis Multimodal

Se usó la probabilidad de cada sujeto obtenida a nivel uni-modalidad (probabilidad estructural de bvFTD y probabilidad funcional de bvFTD) para generar un espacio bidimensional de probabilidades. Luego, se entrenó un clasificador SVM lineal [302] para obtener umbrales de decisión para la clasificación multimodal entre los dos grupos.

Se usó un esquema LOOCV para obtener una matriz de confusión, curvas ROC y para calcular la probabilidad de cada sujeto de ser clasificado como bvFTD [p(bvFTD)] usando la estrategia de integración multimodal. Para seleccionar el punto óptimo de clasificación, se usó la información de la curva ROC y se calculó el punto óptimo de trabajo, maximizando el coeficiente de Youden [310]. Adicionalmente, se usaron 30 iteraciones en un esquema *bootstrap* con proporción 80%/20% (entrenamiento/validación) para estudiar las regiones en donde la decisión se volvía inestable al modificar el conjunto de entrenamiento.

Generalización entre sitios. Para testear el desempeño frente a nuevos centros, se realizó un nuevo análisis utilizando para entrenar dos de los centros (País 1 + País 2) y se testeó con el restante (País 3). En esta etapa el conjunto de entrenamiento estuvo compuesto por 78 sujetos (45 HC y 33 bvFTD), mientras que el conjunto de testeó estuvo compuesto por 26 (15 HC y 11 bvFTD).

8.4. Resultados

8.4.1. Análisis Estructural

8.4.1.1. Morfometría basada en vóxeles

Los patrones de atrofia en los pacientes con bvFTD replicaron estudios previos [347, 348] y fueron consistentes entre los sitios (Figura 8-2A). Las áreas implicadas mayormente fueron la corteza cingulada anterior, la corteza insular, áreas orbitofrontales y temporal mediales (hipocampo y amígdala).

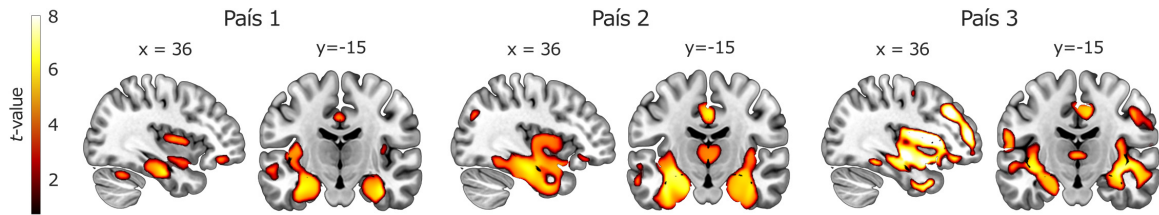
8.4.1.2. *Machine learning* usando datos morfométricos

Del análisis de datos estructurales se obtuvo un número óptimo de 29 *features*, con una precisión de 90.3 % y un AUC de 0.78 (Figura 8-2B). La matriz de confusión mostró un patrón de confusión desbalanceado entre falsos positivos y falsos negativos, con una sensibilidad de 86 % y una especificidad de 93.3 %.

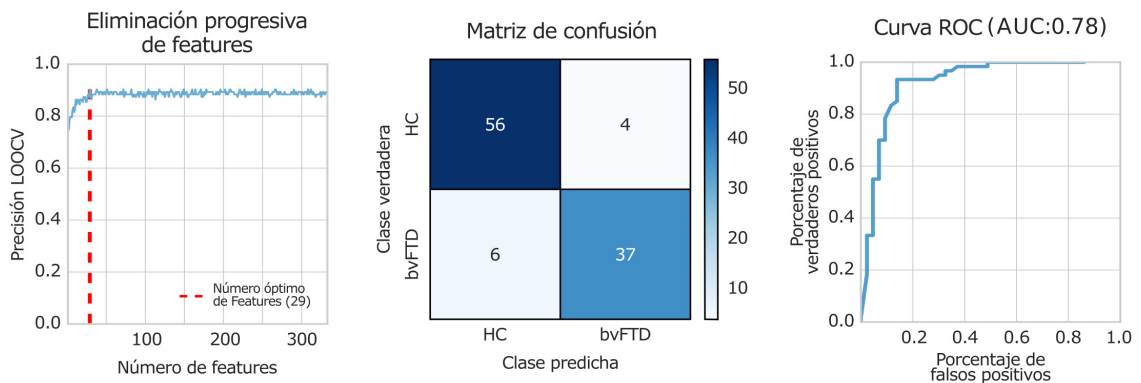
La Figura 8-2C muestra las *features* más relevantes en el análisis LOOCV. Dado que la importancia en el RFC es un número decimal, con un rango de varios órdenes de magnitud, decidimos utilizar los decibeles para comprimir las importancias de forma logarítmica. Para ello se utilizó la importancia del último elemento de *features* relevantes — en este caso la *feature* 29 — como referencia. Las *features* más importantes fueron mayormente regiones temporales (amígdala; hipocampo; giro temporal inferior, medio y superior; polo temporal) y frontales (giro frontal superior y medio; corteza cingulada anterior [263])

CAPÍTULO 8. USO COMBINADO DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL Y EL ESTUDIO NEUROANATÓMICO PARA LA DETECCIÓN DE DEMENCIA

A. Morfometría basada en vóxeles



B. Selección de features estructurales



C. Importancia de las features estructurales

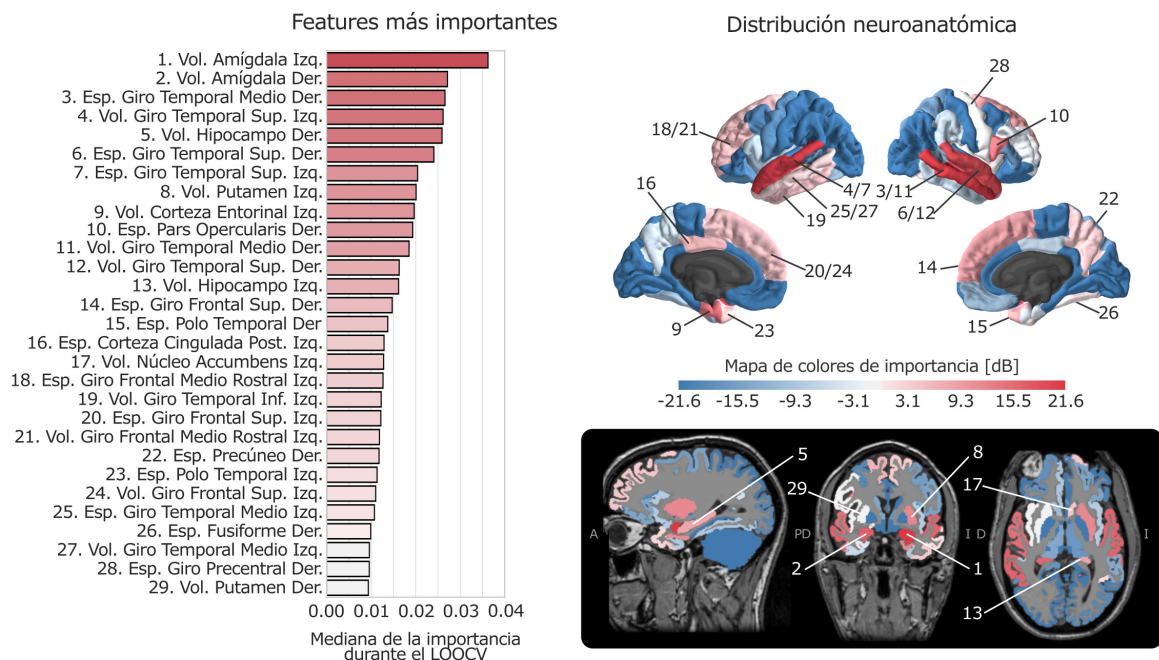


Figura 8-2: Patrones de atrofia y clasificación basada en features morfométricas. (A) Extensión de la atrofia en pacientes con bvFTD en comparación con HC para cada centro usando VBM. (B) Resumen del proceso de selección del número óptimo de features (izquierda), matriz de confusión (medio) y curva ROC (derecha). (C) Lista de las principales features utilizadas por el clasificador (derecha) y su distribución en el contexto neuroanatómico (izquierda), en donde las features que intervinieron en la clasificación se encuentran en la escala de blanco a rojo (de menor a mayor importancia) y las que no intervinieron en la clasificación se muestran de blanco a azul (de mayor a menor importancia). Los números de las regiones en la derecha y en la izquierda son coincidentes.

8.4.2. Imágenes funcionales

8.4.2.1. *Machine learning* usando conectividad funcional

En el análisis funcional se encontró que 14 *features* fue el óptimo, con una precisión del 83.5 % y una AUC de 0.89 (Figura 8-3A). La matriz de confusión mostró un perfil de confusión desbalanceado entre falsos positivos y falsos negativos, con una tendencia a producir un mayor número de falsos negativos. El clasificador funcional tuvo un desempeño peor al estructural, con una sensibilidad del 74.4 % y una especificidad del 90 %. Las *features* más importantes se muestran en la Figura 8-3B e incluyeron principalmente conexiones frontales-frontales (conexiones 3, 8, 9 y 14), fronto-temporales (conexiones 1 y 5), y fronto-parietales (conexiones 2, 4, 6 y 10).

8.4.3. Integración multimodal

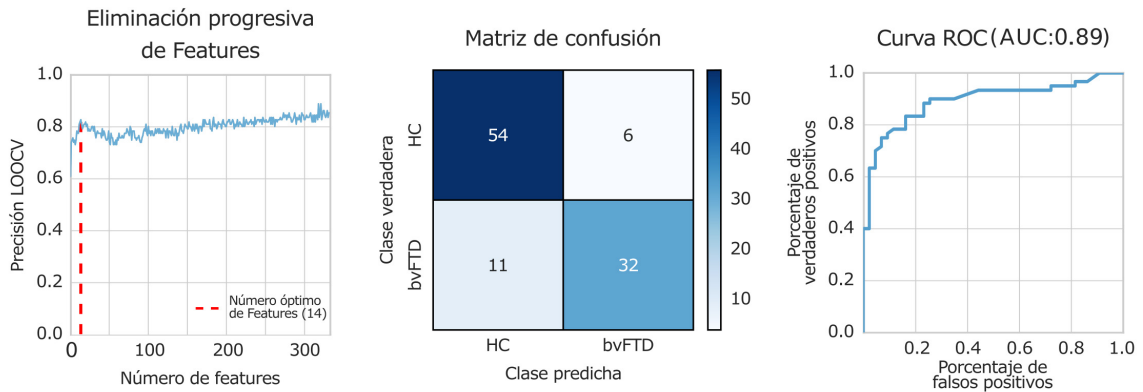
El análisis multimodal generó una distribución coherente y una consecuente clasificación robusta (Figure 8-4). Se encontró una probabilidad ($p(\text{bvDFT})$) umbral óptima de 0.65, para la cual se obtuvo una precisión de un 91 % y una AUC de 0.95 (Figura 8-4A). Además la distribución del límite de clasificación durante el análisis *bootstrap* resultó estable. Como se muestra en la Figura 8-4A, la integración multimodal redujo el número de falsos positivos hasta dos y generó siete falsos negativos, con una sensibilidad de 83.7 % y una especificidad de 96.6 %. En el testeo de la generalización para centros no incluidos en el conjunto de entrenamiento (Figura 8-4B) se obtuvo una precisión del 92.3 %, una AUC de 0.97, con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 86.6 %.

8.5. Discusión

En este trabajo se presentó y validó un método computacional para clasificar de forma automática y robusta pacientes con bvFTD de sujetos sanos utilizando datos provenientes de varios centros médicos diferentes. Se creó un método *data-driven* para combinar información estructural y de conectividad funcional, obteniendo la mejor clasificación y apoyando las teorías actuales sobre la naturaleza anatomo-funcional de la neurodegeneración [324, 349]. Estos resultados resaltan el potencial del uso combinado de técnicas automáticas de extracción de *features* de las MRI, combinado con técnicas de soporte de decisión para examinar los patrones multidimensionales específicos de las enfermedades neurodegenerativas.

Se realizó una búsqueda bibliográfica y la precisión obtenida a partir de la información estructural (90 %) resultó ser la mejor hasta el momento (Figura 8-2C), mostrando adicionalmente que las *features* principales con métodos *data-driven* predijeron de forma adecuada los patrones tempranos de neurodegeneración en bvFTD [322, 350]. Las *features* principales se correspondieron con las cortezas temporales y frontales. Aunque la amígdala, el hipocampo y la corteza temporal mostraron los mayores niveles de discriminación, la mayor precisión fue alcanzada recién cuando las regiones frontales (giro frontal izquierdo rostral medial, pars opercularis derecho, giro superior frontal) fueron incluidas en la clasificación, debido a la naturaleza multivariada de los RFC. En estudios previos multicéntricos,

A. Selección de features funcionales



B. Importancia de features funcionales

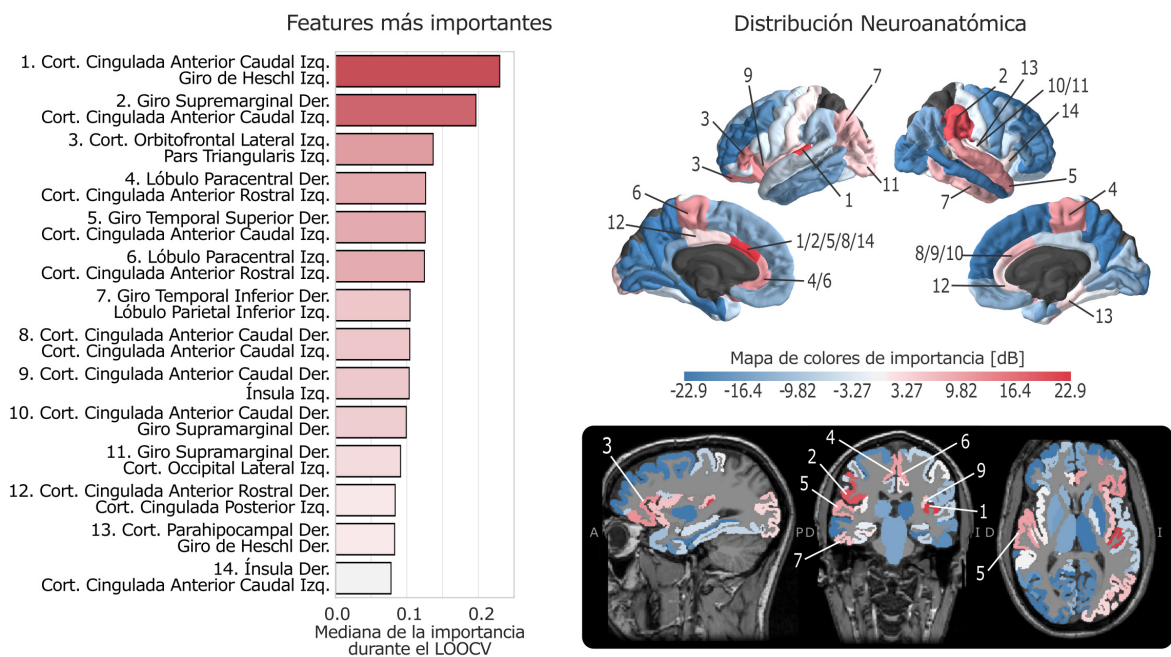
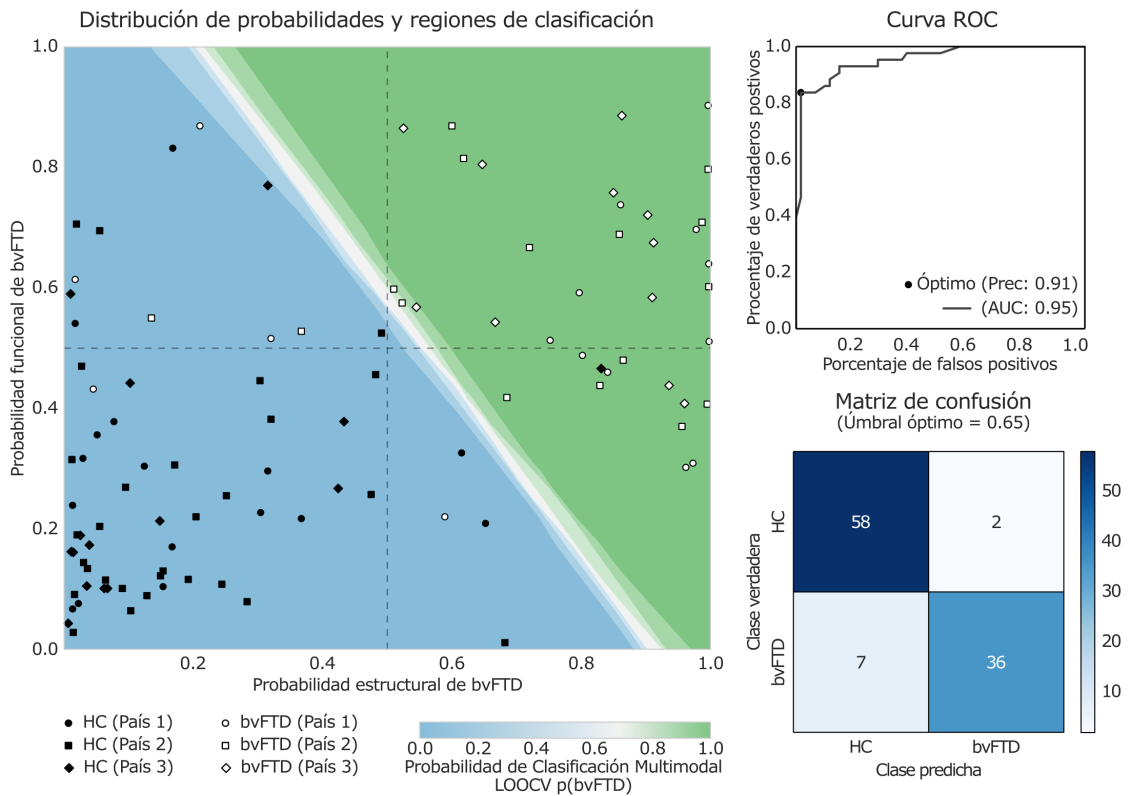


Figura 8-3: Análisis de clasificación basada en features derivadas de la conectividad funcional. (A) Resumen del proceso de selección de la cantidad óptima de features (izquierda), matriz de confusión (medio) y curva ROC (derecha). (B) Lista de las conexiones funcionales utilizadas durante la clasificación (derecha) y su distribución en el contexto neuroanatómico (izquierda). Las features que intervinieron en la clasificación se encuentran en la escala de blanco a rojo (de menor a mayor importancia) y las que no intervinieron en la clasificación se muestran de blanco a azul (de mayor a menor importancia). Los números en la izquierda apuntan a las dos regiones que se entran conectadas a partir del listado de la derecha.

A. Mapa bidimensional de integración multimodal



B. Validación con un centro para test (País 1+País 2 -> País 3)

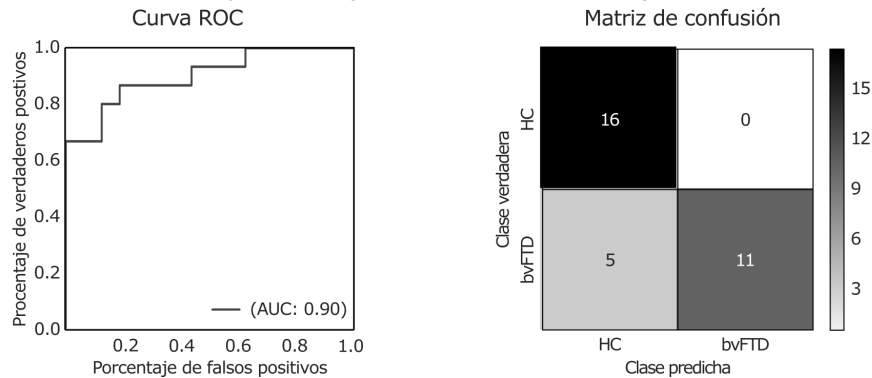


Figura 8-4: Análisis de clasificación para la valoración de la integración multimodal. (A) En la izquierda se muestran los límites de clasificación entre pacientes con bvFTD y HC en el plano multimodal, con la probabilidad estructural de bvFTD en el eje x y la funcional en el eje y. Los colores representan el promedio durante las 30 iteraciones del análisis con bootstrapping. Los puntos muestran la localización de cada participante en el plano multimodal. En la derecha se muestra un panel con la curva ROC obtenida durante el análisis LOOCV, en la cual el punto negro indica el punto de trabajo óptimo de acuerdo al coeficiente de Youden. Se muestran la AUC y la precisión para el punto de óptimo funcionamiento. (B) Curva ROC y matriz de confusión obtenida en el análisis de generalización para centros no incluidos en el conjunto de entrenamiento.

la mayor precisión obtenida con sMRI fue de hasta un 85 % [350]. Las principales mejoras comparado con los estudios previos fueron: i) el uso del espacio nativo para medir las *features* estructurales [351], eliminándose así los artefactos/errores debidos a un registro erróneo a un espacio estándar [50, 339]; ii) la inclusión y validación de métodos de armonización inter-centros para permitir utilizar sin sesgo datos de diferentes centros y protocolos de adquisición; iii) un método *data-driven* para la selección de *features* y para encontrar la dimensionalidad óptima en cada espacio de *features* y para mejorar la generalización; y iv) un sistema clasificador basado en un modelo no lineal (RFC). Estas características hicieron que el método propuesto sea especialmente robusto para diferentes resonadores y protocolos, con una alta aplicabilidad en grandes estudios multicéntricos.

La conectividad funcional por si sola fue suficiente para lograr clasificar a los pacientes con bvFTD a pesar de las múltiples fuentes de variabilidad (diferentes resonadores, centros, duración de la adquisición, número de volúmenes y las diferencias neuroanatómicas de los sujetos —ya que se trabajó en el espacio nativo—). Las redes frontotemporales, las principales redes deterioradas en la bvFTD [331, 334], constituyeron las principales *features* (Figura 8-3B) seleccionadas por nuestro abordaje *data-driven*. El clasificador con información funcional tuvo un menor desempeño en comparación con el basado en sMRI, particularmente en la sensibilidad, lo cual puede ser explicado principalmente por dos factores, la variabilidad entre-sujetos en los perfiles de conectividad funcional [352], y los cambios heterogéneos que se dan en las enfermedades neurodegenerativas, los cuales podrían cambiar en el tiempo, dependiendo de la etapa a nivel molecular y de sistemas [324]. Aunque existen estudios multicéntricos previos que han logrado mayores niveles de clasificación [331], los mismos estuvieron limitados por una muestra muy pequeña (12 HC y 12 pacientes bvFTD), la no normalización de los datos procedentes de 2 resonadores, y el empleo de métodos dependientes del usuario (utilizando la extracción manual de redes de conectividad en reposo de forma manual a partir del uso de ICA). En este trabajo obtuvimos una precisión de 83.5 % usando tamaños muestrales mayores, armonización entre centros de las correlaciones y un método totalmente automatizado y *data-driven*. Por lo tanto, el método presentado en este trabajo es mucho más apropiado para el desarrollo de biomarcadores para las enfermedades neurodegenerativas que sean independientes de la interacción humana [317, 318, 334]. Además, nuestra metodología nos permitió automatizar el procesamiento y eliminó los sesgos entre centros. Adicionalmente, se pudieron obtener las señales temporales de BOLD de cada región en el espacio nativo de cada sujeto, evitando artefactos producidos por un mal registro al espacio estándar [339]. Es por ello, que el método presentado para el procesamiento de fMRI incrementa la usabilidad de las *features* funcionales en el análisis a nivel de único-sujeto.

Mediante la combinación de información estructural y funcional (proveniente de los clasificadores) en un espacio multimodal, se obtuvo una clasificación mejorada, que pudo ser validada en un entorno multicéntrico. Aunque la mejora con el abordaje multimodal fue menor en la precisión (91 %) con respecto a los datos estructurales por si solos, el espacio multimodal permitió hacer un análisis más significativo desde el punto de vista clínico. Por ejemplo, la Figura 8-4A muestra un falso positivo en el área verde con alta probabilidad estructural de bvFTD ($\approx 83\%$) y baja probabilidad funcional ($\approx 47\%$); repasando el caso particular, este HC tiene 80 años de edad y, debido a que la mayoría de los HC son más jóvenes, la clasificación estructural se vio afectada por los cambios relacionados al envejecimiento normal [145], sin embargo la probabilidad funcional sugirió un patrón sano para el mismo sujeto. Adicionalmente, la Figura 8-4A muestra cinco falsos negativos en los cuales la probabi-

alidad funcional para bvFTD es superior a 0.5 y que fueron clasificados incorrectamente debido a una baja probabilidad estructural, sugiriendo que las métricas funcionales pueden proveer información que no está contenida en los patrones de atrofia [324, 325]. Estos casos reflejan el aporte del análisis multimodal, el cual podría informar a los clínicos sobre diferentes estados de salud y enfermedad de una manera que pueda ser integrada a la historia clínica, aportando a fines diagnósticos.

La neurodegeneración involucra múltiples dimensiones de cambios tisulares. La atrofia local y la apoptosis coexisten o pueden ser anticipadas por anomalías en la conectividad sináptica (por ejemplo en: autofagia, mitocondrias, insulina/IGF-1, señalamiento, micro ARNs)[353]. Es por ello, que los cambios en la conectividad funcional preceden a los cambios estructurales [324, 325], los que a su vez parecen estar altamente relacionados a los cambios en la conectividad funcional [353]. La neurodegeneración en bvFTD es generada por eventos fisiopatológicos [354] (incluyendo degeneración axonal, pérdida sináptica, retracción dendrítica) y la acumulación de proteínas anómalas [354, 355], lo cual impacta en la estructura y la conectividad funcional. En consecuencia, estos cambios inducen neurotoxicidad, lo cual puede activar mecanismos compensatorios y/o disruptivos en la estructura de otras regiones y balancear las redes afectadas [323, 330]. Por lo tanto, un método *data-driven* en combinación con *features* confiables del estado estructural y de conectividad funcional pueden llegar a ser modelos biológicamente más plausibles que modelos unimodales o definidos a priori (como normalmente se construyen en el ámbito de la bioestadística clásica) [349].

Los métodos *data-driven* nos permitieron introducir la información procedente de la MRI (estructural y funcional) sin considerar regiones o patrones específicos, lo cual facilitó la obtención de una clasificación no sesgada por algún tipo de pre-selección basada en un marco conceptual puntual. Adicionalmente, la atrofia de regiones frontotemporales y los cambios en la conectividad frontotemporal emergieron como descriptores fundamentales en la clasificación. Estos hallazgos indican que (i) los patrones de atrofia frontotemporales y las alteraciones en su conectividad pueden proveer de métricas probabilísticas para el diagnóstico de bvFTD; y (ii) que estas métricas son lo suficientemente robustas para soportar el ruido y la variabilidad introducidos por las diferencias entre sitios referente a adquisición de neuroimágenes, criterios diagnósticos y perfiles socio-demográficos.

El diagnóstico de bvFTD es un proceso complejo que requiere el consenso de grupos y múltiples estudios médicos (inspección visual de MRI, evaluaciones neuropsicológicas y estudio de la historia familiar). Por lo tanto, el desarrollo de herramientas de alta sensibilidad y especificidad tiene un gran impacto en la práctica clínica. Actualmente, las neuroimágenes clínicas están basadas en la inspección visual de un experto, mientras que múltiples estudios (incluyendo este) han mostrado que el análisis de métodos automáticos y el uso de las redes funcionales mejora la utilidad de las neuroimágenes a través de la generación de métricas confiables y objetivas [317, 318]. En este contexto, el desarrollo de métodos automáticos, independientes de un operador humano y *data-driven*, puede ayudar a establecer un consenso independiente de criterios teóricos específicos. Este trabajo muestra que el análisis multimodal de MRI puede ser realizado de forma totalmente automática para detectar a pacientes con bvFTD con una precisión similar a la reportada usando técnicas más invasivas y costosas como PET [356], pero de una forma más sencilla y no invasiva.

8.6. Limitaciones y proyecciones

Los resultados presentados en este trabajo tienen varias limitaciones que serán abordadas en futuros trabajos. En primer lugar, los pacientes fueron identificados basados en el diagnóstico clínico de bvFTD, y la confirmación de anatomía patológica/genética no estuvo disponible. A pesar de ello, los centros de investigación involucrados, están especializados en el diagnóstico, estudio y tratamiento de demencia, y todos ellos siguieron protocolos estrictos y validados; basándose en las guías diagnósticas. Adicionalmente, todos los estudios previos en los cuales se usaron neuroimágenes y *machine learning* presentaron las mismas limitaciones [326, 327, 328, 329, 330, 331]. Otras enfermedades neurodegenerativas deben ser incluidas en próximos estudios para lograr cuantificar el poder de las técnicas desarrolladas en el diagnóstico diferencial. Adicionalmente, próximos estudios deberán establecer la relación entre las métricas propuestas en el espacio multimodal y la severidad funcional de cada paciente. La metodología presentada podría ser utilizado también en pacientes pre-sintomáticos para buscar marcadores en etapas tempranas de la enfermedad. Adicionalmente, un estudio longitudinal podría permitir estudiar la evolución de las métricas propuestas en el tiempo y valorar su posible uso en estudios de seguimiento de pacientes individuales.

8.7. Conclusiones

Este trabajo presentó un *framework* automático, multicéntrico, multimodal, con alta sensibilidad y especificidad para la detección de pacientes con bvFTD basado en neuroimágenes. La metodología permitió obtener una clasificación robusta y asistió en la generación de un espacio multimodal, en el cual cada caso particular puede ser analizado por separado. El método fue validado analizando 103 sujetos de tres centros internacionales, obteniéndose una alta precisión en la predicción del estado de salud o enfermedad, representando un avance mayor en la consolidación de los métodos automáticos de análisis de neuroimágenes y métodos de soporte de decisión en el diagnóstico clínico. Por lo tanto, el presente estudio provee un aporte crucial en la inclusión de métodos *data-driven* y las métricas basadas en conectividad funcional como un *gold-standard* en las neurociencias clínicas.

Capítulo 9

Conclusiones y proyecciones

9.1. Conclusiones

El presente trabajo resume el trabajo realizado a lo largo de 5 años de especialización en múltiples campos, específicamente informática médica, neurociencias clínicas, neuroimágenes, procesamiento digital de imágenes y técnicas de procesamiento de datos (estadística, minería de datos e inteligencia artificial).

En una primera instancia se ha presentado una revisión actualizada de los avances en el uso de las MRI en el estudio del cerebro. En el Capítulo 1 se realizó un resumen de las bases físicas e instrumentales para la adquisición de MRI. En el Capítulo 2 se explicó cómo las MRI son utilizadas para el estudio del cerebro tanto en el ámbito clínico como en el campo de la investigación, mostrándose la potencialidad de una integración multimodal. En el Capítulo 3 se profundizó sobre la fMRI, la cual permite obtener indicadores funcionales del cerebro de forma no invasiva.

Posteriormente, se utilizaron esos contenidos introductorios para presentar el procesamiento avanzado de neuroimágenes y los desarrollos realizados bajo ese enfoque durante la tesis. Como se mostró durante la tesis, el procesamiento de imágenes para el estudio del cerebro tiene un grado de madurez importante y, por lo tanto, las problemáticas actuales se encuentran estratificadas en diferentes niveles de abstracción y complejidad. El primer nivel, es el procesamiento de vóxeles, en el cual el grado de avance es tal que ya se puede decir que son problemáticas antiguas. Sin embargo, un especialista en el procesamiento de neuroimágenes necesita conocer cuales son los procesos implicados tanto conceptual como prácticamente. Es por eso, que durante esta tesis se realizó un trabajo para comprender e innovar a nivel de procesamiento de "bajo nivel". Para ello se desarrolló un método de extracción del cerebro utilizando librerías *open-source* en C++ [117].

En segundo lugar, se trabajó en un nivel superior de abstracción, desarrollando *pipelines* de procesamiento, mediante la combinación herramientas ya validadas por grupos de investigación referentes en las temáticas. Se desarrollaron *pipelines* de procesamiento y análisis neuroanatómico, de conectividad estructural y de conectividad funcional. En los mismos se priorizó la utilización del espacio nativo, es decir, realizar las inferencias y los análisis sobre el cerebro del propio sujeto; se utilizaron también técnicas avanzadas para el preprocesamiento, el registro entre modalidades y para la extrac-

ción de *features*. Los *pipelines* desarrollados lograron generar una integración multimodal completa y una extracción de *features* confiable.

En esa misma línea de trabajo, se exploraron técnicas de extracción de redes funcionales de uso común en la investigación de la fMRI en reposo. Se desarrolló un método para utilizar ICA tanto para filtrar como para detectar redes funcionales en reposo específicas y de interés neurobiológico. Se lograron identificar las redes más comunes y se generó un método de extracción y detección capaz de procesar de a un solo sujeto [145].

Además, se profundizó en el estudio de la conectividad funcional en reposo y en el uso de los fenómenos dinámicos propios de la conectividad funcional; y en conjunto con el Laboratorio de Neurociencia Computacional de la Universitat Pompeu Fabra se desarrolló un método de extracción de *features* utilizando un modelo biofísico del cerebro que utiliza información de la conectividad estructural e intenta simular de forma adecuada la conectividad funcional a partir de la calibración de parámetros que controlan la señal generada por cada nodo. Estos parámetros se utilizaron para estudiar las zonas del cerebro con mayor y menor consistencia inter-sesión en comparación con la variabilidad inter-sujeto. Este trabajo sirvió para explorar el área de las neurociencias computacionales como una potencial fuente de nuevas *features* que integren conceptos neurobiológicos, físicos y diferentes modalidades de imágenes [234].

Dado que todos los procesamientos diseñados estuvieron basados en una misma tecnología de procesamiento estructural, específicamente el procesamiento de FreeSurfer, resultó fundamental validar exhaustivamente este procesamiento tanto en sujetos sanos como en pacientes, así como también comprobar la utilidad de la herramienta para la detección de patologías neurodegenerativas. Con este fin, se dedicó un capítulo al uso de FreeSurfer, primero para demostrar que FreeSurfer es capaz de describir los cambios a nivel cerebral durante el envejecimiento saludable [61] y posteriormente el desarrollo de clasificadores que pudiesen distinguir sujetos sanos de pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer [64]. Se obtuvo una buena descripción del envejecimiento saludable, pudiéndose encontrar un gran nivel de coincidencia con trabajos publicados utilizando otras tecnologías e inclusive se encontraron errores metodológicos en un trabajo publicado, mostrándose el desarrollo de un análisis crítico de bibliografía científica [61].

Con respecto al uso de FreeSurfer en la detección de patologías, la investigación fue realizada en el marco de una competencia internacional, lo cual permitió trabajar en un contexto diferente, con fechas estrictas y con la exigencia de desarrollar soluciones creativas, con resultados reales de forma rápida. Se logró comparar entre múltiples alternativas de algoritmos de clasificación y arquitecturas, y se demostró que para lograr una mejor clasificación era necesario segregar a los pacientes según su desempeño cognitivo, dado que a distinto nivel de deterioro funcional, los biomarcadores que permiten diferenciar entre condiciones clínicas cambian. Mientras que en los sujetos con bajo nivel de deterioro las regiones hipocampales y peri-hipocampales fueron las que permitieron distinguir entre condiciones clínicas, en los pacientes más deteriorados los cambios distintivos se encontraron a nivel de las regiones corticales, específicamente de los lóbulos temporales y frontales [64].

Finalmente, se utilizaron todas las técnicas desarrolladas a lo largo de la tesis para lograr utilizar dos modalidades en conjunto para la detección de una enfermedad neurodegenerativa, específicamen-

te la demencia frontotemporal. En la investigación se utilizaron datos provenientes de tres centros de imágenes diferentes, en los cuales los protocolos de adquisición no eran similares. Sin embargo, se diseñaron técnicas de procesamiento para armonizar los datos y se demostró a través de clasificadores el efecto positivo que tuvieron sobre los datos. A partir de ello se desarrollaron algoritmos de clasificación para cada modalidad por separado, para luego lograr unificar ambas modalidades y usar la información contenida de forma complementaria. Además se identificaron los biomarcadores propios de cada modalidad de forma automática, mostrando un gran grado de coincidencia con investigaciones previas que utilizaron técnicas de exploración de datos basados en hipótesis clínicas. Durante esta investigación, se trabajó en colaboración con múltiples centros de investigación y se mostró la potencialidad de las técnicas desarrolladas durante la tesis, lográndose la aprobación de investigadores de referencia a nivel mundial en la temática.

A lo largo de la tesis se intentó mantener un eje central, haciendo foco en obtener herramientas prácticas que permitan unir la complejidad clínica, las neuroimágenes y la informática de forma efectiva. Se desarrollaron herramientas que mostraron ser innovadoras, utilizándose en investigaciones de alto impacto.

9.2. Proyecciones

El recorrido presentado durante la tesis es un punto de partida de numerosos proyectos que actualmente se encuentran en marcha o en evaluación, entre ellos se pueden mencionar:

- **Detección multicéntrica de demencias neurodegenerativas a partir de información multi-dominio y su combinación con aprendizaje automatizado:** Este proyecto tiene como objetivo generar métricas multi-dominio que sean consistentes y estables para ser utilizadas de forma multicéntrica en todo latinoamérica. Multi-dominio hace referencia a integrar información de múltiples áreas del conocimiento y del estudio multifactorial de las enfermedades complejas, las cuales incluyen: hábitos de vida, *screening* clínico, cognitivo y conductual, neuroimágenes multimodales y *screening* genético de genoma completo. Este proyecto ha sido entregado en un subsidio R01 del NIH (*National Health Institute*) de Estados Unidos y es dirigido por el PhD. Agustín Ibáñez (INCYT, CONICET-INECO- FAVALORO). Este proyecto propone recolectar datos y aplicar técnicas de inteligencia artificial, reclutando alrededor de 3700 sujetos de todo latinoamérica. La sección de procesamiento de neuroimágenes y de *machine learning* propuesta en el proyecto ha sido basada en los trabajos presentados en esta tesis y en mejoras que han sido ideadas a partir de los trabajos presentados. El proyecto se encuentra en evaluación.
- **Aprendizaje automatizado aplicado a MRI estructural para unificar bases de datos de neuroimágenes públicamente disponibles:** Este proyecto utiliza las bases establecidas en [61] y [64] y avanzó en mayor medida en el marco de una tesis de Ingeniería Electrónica. En el mismo, se utiliza el *pipeline* estructural presentado en esta tesis para generar una gran base de datos que concentra resultados de alrededor de 2600 sujetos provenientes de diversas bases de datos de neuroimágenes de disponibilidad pública. El objetivo del proyecto es caracterizar la influencia de diferentes factores en las características morfométricas, como ser el campo permanente,

la marca del resonador, la secuencia 3D T1, variables demográficas y variables de salud y enfermedad utilizando técnicas de aprendizaje automatizado. Este proyecto es llevado a cabo en trabajo conjunto entre CIFASIS-CONICET y la Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y Agrimensura (FCEIA) de la Universidad Nacional de Rosario. Actualmente se encuentra en fase de escritura de artículos derivados para su publicación en revistas internacionales.

- **Marco de trabajo multi-escalas y multimodal para el desarrollo de métricas funcionales avanzadas:** Este proyecto tiene como objetivo sistematizar el uso del concepto multi-escalas presentado en la presente tesis y combinarlo con la extracción de características multimodales que tengan potencialidad clínica a partir del uso de modelos computacionales y el estudio de la conectividad funcional dinámica. El presente proyecto se realiza en conjunto entre CIFASIS-CONICET y la Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona.
- **Detección de focos epileptogénicos y cambios de consciencia en pacientes con epilepsia:** Esta línea de investigación consiste en un conjunto de proyectos que buscan generar herramientas basadas en neuroimágenes para el estudio de pacientes con epilepsia. Por un lado, se busca desarrollar herramientas para la asistencia en la detección de focos epileptogénicos, así como para asistir en las decisiones médicas implicadas en el estudio de los mismos. Además, se busca poder entender las razones que provocan que algunos pacientes tengan trastornos de consciencia asociados a las crisis. Este proyecto se realiza en el marco de un trabajo en conjunto entre CONICET-CIFASIS, Centro de Neurociencias Clínica y Experimental (CONICET), Hospital El Cruce, Hospital Roffo y PLADEMA-CONICET.
- **Estudio descriptivo de sujetos sanos en la ciudad de Rosario en sujetos jóvenes y adultos de edad avanzada:** Este proyecto tiene como objetivo recolectar datos de referencia de neuroimágenes multimodales para el resonador 3T de la clínica Diagnóstico Médico Oroño en sujetos sanos de entre 20 y 40 años, y entre 55 y 80 años. Este proyecto ha sido aprobado por el comité de ética de Fundación Villavicencio y ya se han adquirido 33 sujetos jóvenes y 49 sujetos adultos mayores (en los cuales también se ha realizado un *screening* cognitivo). A partir de este proyecto se obtendrán patrones multimodales para describir un cerebro sano y a partir de los mismos se podrán comparar casos y grupos clínicos para investigar los cambios que provocan diferentes patologías. Resultados preliminares de este proyecto han sido presentados en el Congreso Argentino de Neurología 2018, han sido enviados al Congreso de la Sociedad Europea de Radiología 2018 y un artículo completo se encuentra en evaluación para el Anuario 2018 de la Fundación Villavicencio (ISSN 1851-040X).
- **Análisis prequirúrgico de neuroimágenes mediante técnicas avanzadas de procesamiento:** Este es un trabajo de vinculación entre el sector científico y la práctica asistencial. Se busca mejorar el análisis prequirúrgico utilizando paquetes de software open-source y con el diseño de *pipelines* específicos para ese fin. Para ello se trabaja en conjunto con el equipo de Neurorradiología de Diagnóstico Médico Oroño y el equipo de neurocirujanos del Sanatorio Parque. Resultados de este trabajo han sido presentados en el Congreso Argentino de Neurología 2018, han sido enviados al Congreso de la Sociedad Europea de Radiología 2018 y un artículo completo se encuentra en evaluación para el Anuario 2018 de la Fundación Villavicencio (ISSN 1851-040X).

- **Estudio de alteraciones en el sueño en pacientes con esclerosis múltiple y los correlatos en neuroimágenes:** Este proyecto se enfoca en encontrar que sustratos neuronales están relacionados con las alteraciones en sueño en pacientes con esclerosis múltiple. Este proyecto se encuentra en fase de adquisición de datos y ha sido aprobado por el Comité de Ética de Fundación Villavicencio.
- **Estudio de relaciones entre los hallazgos de neuroimágenes y presentación clínica en pacientes con deterioro cognitivo en múltiples estadios funcionales (CIFASIS-CONICET + INECO Rosario):** Este proyecto pretende caracterizar los cambios neuropsicológicos, neurológicos e imagenológicos que se producen durante el proceso de declinación cognitiva en pacientes con alteraciones en su función mnésica. Dado que los participantes de la investigación son pacientes que ingresan al programa de rehabilitación cognitiva de INECO Rosario, se cuenta con una amplia descripción protocolizada de su estado de rendimiento cognitivo, así como de afectación funcional. En el proyecto se buscará desarrollar indicadores objetivables a partir de las neuroimágenes que puedan relacionarse con las deficiencias cognitivas y funcionales de los pacientes. Para ello se realiza la adquisición de MRI estructural, DWI y fMRI en reposo con un resonador Philips 3T. El proyecto se realiza en conjunto entre CIFASIS-CONICET y Fundación INECO Rosario. Este proyecto se encuentra en ejecución y ha sido aprobado por el Comité de Ética de Fundación Villavicencio.

Todos los proyectos antes mencionados tienen como marco conceptual y metodológico muchas de las técnicas presentadas en esta tesis. Durante este 2018 se han entregado dos proyectos para lograr proseguir las líneas de investigación presentadas y profundizar así en las preguntas y aplicaciones que han quedado pendientes.

Por un lado se ha entregado un proyecto PICT 2018 bajo el título "Técnicas Avanzadas de Procesamiento de Neuroimágenes y Señales de Habla, basadas en Machine Learning, para la Detección y Seguimiento de Enfermedades Neurodegenerativas" y además me he presentado a la convocatoria de beca Posdoctoral CONICET con el proyecto "Técnicas de análisis de neuroimágenes automáticas, multimodales y multicéntricas para su uso en aplicaciones clínicas en enfermedades neurodegenerativas" cuyos objetivos son:

1. Recopilar y/o generar un conjunto de datos (demográficos, clínicos y de imágenes de resonancia magnética en diferentes modalidades/secuencias) de múltiples patologías neurodegenerativas para el uso de métodos automatizados de procesamiento y análisis de neuroimágenes.
2. Procesar los datos de neuroimágenes utilizando pipelines automáticos de análisis. Se obtendrán descriptores: i) anatómicos, ii) de la microestructura del tejido, iii) de conectividad estructural, iv) de conectividad funcional, v) del análisis dinámico de la actividad cerebral (como por ejemplo la integración y la segregación).
3. Evaluar múltiples algoritmos de machine learning, así como diferentes arquitecturas de los sistemas de clasificación para: i) detectar descriptores de alta importancia en el diagnóstico diferencial de cada patología, ii) desarrollar clasificadores de alta sensibilidad y especificidad y iii) predecir el estadio o grado de afectación funcional.
4. Evaluar y comparar metodologías para desarrollar tecnologías que permitan combinar datos

CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES Y PROYECCIONES

provenientes de diferentes resonadores y adquiridos bajo diferentes protocolos. Identificar aportes, ventajas y limitaciones para su aplicación en aplicaciones clínicas.

Estos objetivos resumen los próximos pasos a seguir para profundizar los desarrollos planteados en la presente tesis.

Referencias

- [1] Pauli, W.: *Zur Frage der theoretischen Deutung der Satelliten einiger Spektrallinien und ihrer Beeinflussung durch magnetische Felder*. *Naturwissenschaften*, 12(37):741–743, 1924.
- [2] Rabi, I. I., Millman, S., Kusch, P. y Zacharias, J. R.: *The Molecular Beam Resonance Method for Measuring Nuclear Magnetic Moments. The Magnetic Moments of Li 6 3, Li 7 3 and F 19 9*. *Physical review*, 55(6):526, 1939.
- [3] Prasad, A.: *The (Amorphous) Anatomy of an Invention The Case of Magnetic Resonance Imaging (MRI)*. *Social studies of science*, 37(4):533–560, 2007.
- [4] Lauterbur, P. C. y cols.: *Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance*. 1973.
- [5] Mansfield, P. y Maudsley, A. A.: *Planar spin imaging by NMR*. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 9(15):L409, 1976.
- [6] Damadian, R.: *Tumor detection by nuclear magnetic resonance*. *Science*, 171(3976):1151–1153, 1971.
- [7] Damadian, R., Goldsmith, M. y Minkoff, L.: *NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body*. *Physiological chemistry and physics*, 9(1):97–100, 1976.
- [8] Huettel, S. A., Song, A. W. y McCarthy, G.: *Functional magnetic resonance imaging*, volumen 1. Sinauer Associates Sunderland, 2004.
- [9] Brown, R. W., Cheng, Y. C. N., Haacke, E. M., Thompson, M. R. y Venkatesan, R.: *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. John Wiley & Sons, 2014.
- [10] Blink, E. J.: *mri: Physics*. <http://www.mri-physics.net/bin/mri-physics-en-rev1.3.pdf>, 2004. Disponible en <http://www.mri-physics.net/bin/mri-physics-en-rev1.3.pdf>. Accedido el 2017-07-17.
- [11] Plewes, D. B. y Kucharczyk, W.: *Physics of MRI: a primer*. *Journal of magnetic resonance imaging*, 35(5):1038–1054, 2012.
- [12] NessAiver, M. y Sobol, W.: *All You Really Need to Know About MRI Physics*. *AJR-American Journal of Roentgenology*, 170(4):992–992, 1998.
- [13] Cabrera Gantes, R.: *Técnicas de reconstrucción de Imagen en Resonancia Magnética*. Tesis de Maestría en Física Biomédica, Universidad Complutense de Madrid, 2008. Disponible en <http://nuclear.fis.ucm.es/research/thesis/TM-Rosa-Gantes.pdf>. Accedido el 2017-07-15.

REFERENCIAS

- [14] MacIntosh, B. J. y Graham, S. J.: *Magnetic resonance imaging to visualize stroke and characterize stroke recovery: a review*. *Frontiers in neurology*, 4, 2013.
- [15] Stanisz, G. J., Odobina, E. E., Pun, J., Escaravage, M., Graham, S. J., Bronskill, M. J. y Henkelman, R. M.: *T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T*. *Magnetic resonance in medicine*, 54(3):507–512, 2005.
- [16] Just, M. y Thelen, M.: *Tissue characterization with T1, T2, and proton density values: results in 160 patients with brain tumors*. *Radiology*, 169(3):779–785, 1988.
- [17] Ridgway, J. P.: *Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I*. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, 12(1):71, 2010.
- [18] Shimony, P. M. J.: *Basic MRI Physics*. Disponible en <https://www.youtube.com/watch?v=zf5oX01bRgk>. Accedido el 2017-07-13.
- [19] Elster, A. y Burdette, J.: *Questions and answers in MRI*. London: Mosby, 2001. Disponible su contenido online en <http://mriquestions.com/>.
- [20] Labos, E., Slachevsky, A., Fuentes, P., Manes, F., Kaplan, A., Berezán, Y., Moguillansky, R., Moguillansky, S., Nussbaum, S., Wasserman, M. W. y cols.: *Tratado de neuropsicología clínica*. Informe técnico, Bolsa de Comercio de Córdoba, 2008.
- [21] Lemaitre, H., Goldman, A. L., Sambataro, F., Verchinski, B. A., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R. y Mattay, V. S.: *Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume?* *Neurobiology of aging*, 33(3):617–e1, 2012.
- [22] Pakkenberg, B., Pelvig, D., Marner, L., Bundgaard, M. J., Gundersen, H. J. G., Nyengaard, J. R. y Regeur, L.: *Aging and the human neocortex*. *Experimental gerontology*, 38(1):95–99, 2003.
- [23] Peters, A.: *Structural changes in the normally aging cerebral cortex of primates*. *Progress in brain research*, 136:455–465, 2002.
- [24] Long, X., Liao, W., Jiang, C., Liang, D., Qiu, B. y Zhang, L.: *Healthy aging: an automatic analysis of global and regional morphological alterations of human brain*. *Academic radiology*, 19(7):785–793, 2012.
- [25] McNeill, A., Birchall, D., Hayflick, S., Gregory, A., Schenk, J., Zimmerman, E., Shang, H., Miyajima, H. y Chinnery, P.: *T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation*. *Neurology*, 70(18):1614–1619, 2008.
- [26] Sporns, O., Tononi, G. y Kötter, R.: *The human connectome: a structural description of the human brain*. *PLoS computational biology*, 1(4):e42, 2005.
- [27] Hagmann, P., Kurant, M., Gigandet, X., Thiran, P., Wedeen, V. J., Meuli, R. y Thiran, J. P.: *Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI*. *PLoS one*, 2(7):e597, 2007.
- [28] Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J. y Sporns, O.: *Mapping the structural core of human cerebral cortex*. *PLoS biology*, 6(7):e159, 2008.

REFERENCIAS

- [29] Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack, C. R., Scheltens, P. y Thompson, P. M.: *The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease*. Nature Reviews Neurology, 6(2):67–77, 2010.
- [30] Boccardi, M., Laakso, M. P., Bresciani, L., Galluzzi, S., Geroldi, C., Beltramello, A., Soininen, H. y Frisoni, G. B.: *The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia*. Neurobiology of aging, 24(1):95–103, 2003.
- [31] Kipps, C. M., Davies, R. R., Mitchell, J., Kril, J. J., Halliday, G. M. y Hodges, J. R.: *Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: application of an MRI visual rating scale*. Dementia and geriatric cognitive disorders, 23(5):334–342, 2007.
- [32] Schrag, A., Kingsley, D., Phatouros, C., Mathias, C., Lees, A., Daniel, S. y Quinn, N.: *Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 65(1):65–71, 1998.
- [33] Liu, Y., Wang, K., Chunshui, Y., He, Y., Zhou, Y., Liang, M., Wang, L. y Jiang, T.: *Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer’s disease: a review of resting-state fMRI studies*. Neuropsychologia, 46(6):1648–1656, 2008.
- [34] Moradi, E., Pepe, A., Gaser, C., Huttunen, H., Tohka, J., Initiative, A. D. N. y cols.: *Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer’s conversion prediction in MCI subjects*. Neuroimage, 104:398–412, 2015.
- [35] Orrù, G., Pettersson-Yeo, W., Marquand, A. F., Sartori, G. y Mechelli, A.: *Using support vector machine to identify imaging biomarkers of neurological and psychiatric disease: a critical review*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 36(4):1140–1152, 2012.
- [36] King, M. A., Newton, M. R., Jackson, G. D., Fitt, G. J., Mitchell, L. A., Silvapulle, M. J. y Berkovic, S. F.: *Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients*. The Lancet, 352(9133):1007–1011, 1998.
- [37] Lee, B., Schmidt, R., Hatfield, G., Bourgeois, B. y Park, T.: *MRI of focal cortical dysplasia*. Neuro-radiology, 40(10):675–683, 1998.
- [38] Woermann, F. G. y Vollmar, C.: *Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review*. Epilepsy & Behavior, 15(1):40–49, 2009.
- [39] Cardinale, F., Francione, S., Gennari, L., Citterio, A., Sberna, M., Tassi, L., Mai, R., Sartori, I., Nobili, L., Cossu, M. y cols.: *SURface-PROjected FLuid-Attenuation-Inversion-Recovery Analysis: A Novel Tool for Advanced Imaging of Epilepsy*. World neurosurgery, 98:715–726, 2017.
- [40] Munsell, B. C., Wee, C. Y., Keller, S. S., Weber, B., Elger, C., Silva, L. A. T. da, Nesland, T., Styner, M., Shen, D. y Bonilha, L.: *Evaluation of machine learning algorithms for treatment outcome prediction in patients with epilepsy based on structural connectome data*. Neuroimage, 118:219–230, 2015.
- [41] Wattjes, M. P., Rovira, À., Miller, D., Yousry, T. A., Sormani, M. P., De Stefano, N., Tintore, M., Auger, C., Tur, C., Filippi, M. y cols.: *MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple*

REFERENCIAS

- sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients.* Nature Reviews Neurology, 11(10):597–607, 2015.
- [42] Filippi, M., Absinta, M. y Rocca, M.: *Future MRI tools in multiple sclerosis.* Journal of the neurological sciences, 331(1):14–18, 2013.
- [43] Jain, S., Sima, D. M., Ribbens, A., Cambron, M., Maertens, A., Van Hecke, W., De Mey, J., Barkhof, F., Steenwijk, M. D., Daams, M. y cols.: *Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images.* NeuroImage: Clinical, 8:367–375, 2015.
- [44] Griffanti, L., Zamboni, G., Khan, A., Li, L., Bonifacio, G., Sundaresan, V., Schulz, U. G., Kuker, W., Battaglini, M., Rothwell, P. M. y cols.: *BIANCA (Brain Intensity AbNormality Classification Algorithm): A new tool for automated segmentation of white matter hyperintensities.* Neuroimage, 141:191–205, 2016.
- [45] Faivre, A., Robinet, E., Guye, M., Rousseau, C., Maarouf, A., Le Troter, A., Zaaoui, W., Rico, A., Crespy, L., Soulier, E. y cols.: *Depletion of brain functional connectivity enhancement leads to disability progression in multiple sclerosis: A longitudinal resting-state fMRI study.* Multiple Sclerosis Journal, 22(13):1695–1708, 2016.
- [46] Mancini, M., Giulietti, G., Spanò, B., Bozzali, M., Cercignani, M. y Conforto, S.: *Estimating multimodal brain connectivity in multiple sclerosis: An exploratory factor analysis.* En *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the*, páginas 1131–1134. IEEE, 2016.
- [47] Zhong, J., Nantes, J. C., Holmes, S. A., Gallant, S., Narayanan, S. y Koski, L.: *Abnormal functional connectivity and cortical integrity influence dominant hand motor disability in multiple sclerosis: a multimodal analysis.* Human brain mapping, 37(12):4262–4275, 2016.
- [48] Ashburner, J. y Friston, K. J.: *Voxel-based morphometry—the methods.* Neuroimage, 11(6):805–821, 2000.
- [49] Penny, W. D., Friston, K. J., Ashburner, J. T., Kiebel, S. J. y Nichols, T. E.: *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images.* Academic press, 2011.
- [50] Clarkson, M. J., Cardoso, M. J., Ridgway, G. R., Modat, M., Leung, K. K., Rohrer, J. D., Fox, N. C. y Ourselin, S.: *A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods.* Neuroimage, 57(3):856–865, 2011.
- [51] Wang, Y., Zhang, J., Gutman, B., Chan, T. F., Becker, J. T., Aizenstein, H. J., Lopez, O. L., Tamburo, R. J., Toga, A. W. y Thompson, P. M.: *Multivariate tensor-based morphometry on surfaces: application to mapping ventricular abnormalities in HIV/AIDS.* NeuroImage, 49(3):2141–2157, 2010.
- [52] Mamah, D., Alpert, K. I., Barch, D. M., Csernansky, J. G. y Wang, L.: *Subcortical neuromorphometry in schizophrenia spectrum and bipolar disorders.* NeuroImage: Clinical, 11:276–286, 2016.
- [53] Tsao, S., Gajawelli, N., Zhou, J., Shi, J., Ye, J., Wang, Y. y Leporé, N.: *Feature selective temporal prediction of Alzheimer’s disease progression using hippocampus surface morphometry.* Brain and behavior, 7(7), 2017.

REFERENCIAS

- [54] Shi, J., Wang, Y., Ceschin, R., An, X., Lao, Y., Vanderbilt, D., Nelson, M. D., Thompson, P. M., Panigrahy, A. y Leporé, N.: *A multivariate surface-based analysis of the putamen in premature newborns: regional differences within the ventral striatum*. PloS one, 8(7):e66736, 2013.
- [55] Gordon, E. M., Laumann, T. O., Adeyemo, B., Huckins, J. F., Kelley, W. M. y Petersen, S. E.: *Generation and evaluation of a cortical area parcellation from resting-state correlations*. Cerebral cortex, 26(1):288–303, 2014.
- [56] Reus, M. A. de y Heuvel, M. P. Van den: *The parcellation-based connectome: limitations and extensions*. Neuroimage, 80:397–404, 2013.
- [57] Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R. y cols.: *The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity*. Journal of neurophysiology, 106(3):1125–1165, 2011.
- [58] Laumann, T. O., Gordon, E. M., Adeyemo, B., Snyder, A. Z., Joo, S. J., Chen, M. Y., Gilmore, A. W., McDermott, K. B., Nelson, S. M., Dosenbach, N. U. y cols.: *Functional system and areal organization of a highly sampled individual human brain*. Neuron, 87(3):657–670, 2015.
- [59] Steenwijk, M. D., Pouwels, P. J., Daams, M., Dalen, J. W. van, Caan, M. W., Richard, E., Barkhof, F. y Vrenken, H.: *Accurate white matter lesion segmentation by k nearest neighbor classification with tissue type priors (kNN-TTPs)*. NeuroImage: Clinical, 3:462–469, 2013.
- [60] Steenwijk, M. D., Geurts, J. J., Daams, M., Tijms, B. M., Wink, A. M., Balk, L. J., Tewarie, P. K., Uitendhaag, B. M., Barkhof, F., Vrenken, H. y cols.: *Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant*. Brain, 139(1):115–126, 2015.
- [61] Donnelly-Kehoe, P., Pascariello, G., Quaglino, M., Nagel, J. y Gómez, J.: *The changing brain in healthy aging: a multi-MRI machine and multicenter surface-based morphometry study*. En *12th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*, páginas 101600B–101600B. International Society for Optics and Photonics, 2017.
- [62] Jovicich, J., Marizzoni, M., Sala-Llonch, R., Bosch, B., Bartrés-Faz, D., Arnold, J., Benninghoff, J., Wiltfang, J., Roccatagliata, L., Nobili, F. y cols.: *Brain morphometry reproducibility in multi-center 3T MRI studies: a comparison of cross-sectional and longitudinal segmentations*. Neuroimage, 83:472–484, 2013.
- [63] Potvin, O., Dieumegarde, L., Duchesne, S., Initiative, A. D. N. y cols.: *Normative morphometric data for cerebral cortical areas over the lifetime of the adult human brain*. NeuroImage, 156:315–339, 2017.
- [64] Donnelly-Kehoe, P. A., Pascariello, G. O., Gómez, J. C., Initiative, A. D. N. y cols.: *Looking for Alzheimer’s Disease morphometric signatures using machine learning techniques*. Journal of neuroscience methods, 302:24–34, 2018.
- [65] McEvoy, L. K., Fennema-Notestine, C., Roddey, J. C., Hagler Jr, D. J., Holland, D., Karow, D. S., Pung, C. J., Brewer, J. B. y Dale, A. M.: *Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment*. Radiology, 251(1):195–205, 2009.

REFERENCIAS

- [66] Lehmann, M., Douiri, A., Kim, L. G., Modat, M., Chan, D., Ourselin, S., Barnes, J. y Fox, N. C.: *Atrophy patterns in Alzheimer's disease and semantic dementia: a comparison of FreeSurfer and manual volumetric measurements*. *Neuroimage*, 49(3):2264–2274, 2010.
- [67] Bailly, M., Destrieux, C., Hommet, C., Mondon, K., Cottier, J. P., Beaufiles, E., Vierron, E., Vercouillie, J., Ibazizene, M., Voisin, T. y cols.: *Precuneus and Cingulate Cortex Atrophy and Hypometabolism in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: MRI and 18F-FDG PET Quantitative Analysis Using FreeSurfer*. *BioMed research international*, 2015, 2015.
- [68] Tosun, D., Schuff, N., Truran-Sacrey, D., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Aisen, P., Peterson, R., Weiner, M. W., Initiative, A. D. N. y cols.: *Relations between brain tissue loss, CSF biomarkers, and the ApoE genetic profile: a longitudinal MRI study*. *Neurobiology of aging*, 31(8):1340–1354, 2010.
- [69] Durand-Dubief, F., Belaroussi, B., Armspach, J., Dufour, M., Roggerone, S., Vukusic, S., Hannoun, S., Sappey-Mariniere, D., Confavreux, C. y Cotton, F.: *Reliability of longitudinal brain volume loss measurements between 2 sites in patients with multiple sclerosis: comparison of 7 quantification techniques*. *American Journal of Neuroradiology*, 33(10):1918–1924, 2012.
- [70] Mak, E., Su, L., Williams, G. B., Watson, R., Firbank, M., Blamire, A. y O'Brien, J.: *Differential atrophy of hippocampal subfields: a comparative study of dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease*. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(2):136–143, 2016.
- [71] Rathakrishnan, B. G., Doraiswamy, P. M. y Petrella, J. R.: *Science to practice: translating automated brain MRI volumetry in Alzheimer's disease from research to routine diagnostic use in the work-up of dementia*. *Frontiers in neurology*, 4, 2013.
- [72] Lebedev, A., Westman, E., Van Westen, G., Kramberger, M., Lundervold, A., Aarsland, D., Soininen, H., Kłoszewska, I., Mecocci, P., Tsolaki, M. y cols.: *Random Forest ensembles for detection and prediction of Alzheimer's disease with a good between-cohort robustness*. *NeuroImage: Clinical*, 6:115–125, 2014.
- [73] Sejnowski, T. J., Churchland, P. S. y Movshon, J. A.: *Putting big data to good use in neuroscience*. *Nature neuroscience*, 17(11):1440–1441, 2014.
- [74] Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E. y Martinerie, J.: *The brainweb: phase synchronization and large-scale integration*. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(4):229, 2001.
- [75] Pauling, L. y Coryell, C. D.: *The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 22(4):210–216, 1936.
- [76] Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. y Tank, D. W.: *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24):9868–9872, 1990.
- [77] Attwell, D. y Laughlin, S. B.: *An energy budget for signaling in the grey matter of the brain*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 21(10):1133–1145, 2001.

REFERENCIAS

- [78] Howarth, C., Gleeson, P. y Attwell, D.: *Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7):1222–1232, 2012.
- [79] Toga, A. W.: *Brain mapping: An encyclopedic reference*. Academic Press, 2015.
- [80] Heeger, D. J., Huk, A. C., Geisler, W. S. y Albrecht, D. G.: *Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity?* *Nature neuroscience*, 3(7):631–633, 2000.
- [81] Logothetis, N. K.: *The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal*. *Journal of Neuroscience*, 23(10):3963–3971, 2003.
- [82] Dale, A. M. y Buckner, R. L.: *Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI*. *Human brain mapping*, 5(5):329–340, 1997.
- [83] Hu, X. y Yacoub, E.: *The story of the initial dip in fMRI*. *Neuroimage*, 62(2):1103–1108, 2012.
- [84] Aguirre, G. K., Zarahn, E. y Désposito, M.: *The variability of human, BOLD hemodynamic responses*. *Neuroimage*, 8(4):360–369, 1998.
- [85] Lindquist, M. A., Loh, J. M., Atlas, L. Y. y Wager, T. D.: *Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling*. *Neuroimage*, 45(1):S187–S198, 2009.
- [86] Filippi, M. y Filippi: *fMRI techniques and protocols*. Springer, 2009.
- [87] Fox, M. D. y Greicius, M.: *Clinical applications of resting state functional connectivity*. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 2010.
- [88] Van Den Heuvel, M. P. y Pol, H. E. H.: *Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity*. *European neuropsychopharmacology*, 20(8):519–534, 2010.
- [89] Vinje, W. E. y Gallant, J. L.: *Sparse coding and decorrelation in primary visual cortex during natural vision*. *Science*, 287(5456):1273–1276, 2000.
- [90] Huth, A. G., Nishimoto, S., Vu, A. T. y Gallant, J. L.: *A continuous semantic space describes the representation of thousands of object and action categories across the human brain*. *Neuron*, 76(6):1210–1224, 2012.
- [91] Kay, K. N., Naselaris, T., Prenger, R. J. y Gallant, J. L.: *Identifying natural images from human brain activity*. *Nature*, 452(7185):352, 2008.
- [92] Malinen, S., Hlushchuk, Y. y Hari, R.: *Towards natural stimulation in fMRI—issues of data analysis*. *Neuroimage*, 35(1):131–139, 2007.
- [93] Heer, W. A. de, Huth, A. G., Griffiths, T. L., Gallant, J. L. y Theunissen, F. E.: *The hierarchical cortical organization of human speech processing*. *Journal of Neuroscience*, 37(27):6539–6557, 2017.
- [94] Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M. y Hyde, J. S.: *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri*. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4):537–541, 1995.
- [95] Biswal, B. B.: *Resting state fMRI: a personal history*. *Neuroimage*, 62(2):938–944, 2012.

REFERENCIAS

- [96] Hampson, M., Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C. y Gore, J. C.: *Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images*. Human brain mapping, 15(4):247–262, 2002.
- [97] Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L. y Menon, V.: *Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(1):253–258, 2003.
- [98] Raichle, M. E. y Mintun, M. A.: *Brain work and brain imaging*. Annu. Rev. Neurosci., 29:449–476, 2006.
- [99] Damoiseaux, J., Rombouts, S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C., Smith, S. M. y Beckmann, C.: *Consistent resting-state networks across healthy subjects*. Proceedings of the national academy of sciences, 103(37):13848–13853, 2006.
- [100] Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R. y cols.: *Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(31):13040–13045, 2009.
- [101] Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V. y Dougherty, R. F.: *Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network*. Cerebral cortex, 19(1):72–78, 2009.
- [102] Honey, C., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R. y Hagmann, P.: *Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(6):2035–2040, 2009.
- [103] Van Den Heuvel, M. P., Mandl, R. C., Kahn, R. S., Pol, H. y Hilleke, E.: *Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain*. Human brain mapping, 30(10):3127–3141, 2009.
- [104] Betzel, R. F., Byrge, L., He, Y., Goñi, J., Zuo, X. N. y Sporns, O.: *Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan*. Neuroimage, 102:345–357, 2014.
- [105] Damoiseaux, J. S. y Greicius, M. D.: *Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity*. Brain Structure and Function, 213(6):525–533, 2009.
- [106] Deco, G., Jirsa, V. K. y McIntosh, A. R.: *Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain*. Nature reviews. Neuroscience, 12(1):43, 2011.
- [107] Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T. y Calhoun, V. D.: *Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state*. Cerebral cortex, 24(3):663–676, 2014.
- [108] Deco, G. y Kringelbach, M. L.: *Great expectations: using whole-brain computational connectomics for understanding neuropsychiatric disorders*. Neuron, 84(5):892–905, 2014.
- [109] Hlinka, J., Paluš, M., Vejmelka, M., Mantini, D. y Corbetta, M.: *Functional connectivity in resting-state fMRI: is linear correlation sufficient?* Neuroimage, 54(3):2218–2225, 2011.

REFERENCIAS

- [110] Fisher, R. A.: *Frequency distribution of the values of the correlation coefficient in samples from an indefinitely large population*. Biometrika, 10(4):507–521, 1915.
- [111] Fisher, R. A.: *On the probable error of a coefficient of correlation deduced from a small sample*. Metron, 1:3–32, 1921.
- [112] Zar, J. H. y cols.: *Biostatistical analysis*. Pearson Education India, 1999.
- [113] Deco, G., Jirsa, V. K. y McIntosh, A. R.: *Resting brains never rest: computational insights into potential cognitive architectures*. Trends in neurosciences, 36(5):268–274, 2013.
- [114] Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., Della Penna, S., Duyn, J. H., Glover, G. H., Gonzalez-Castillo, J. y cols.: *Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations*. Neuroimage, 80:360–378, 2013.
- [115] Hansen, E. C., Battaglia, D., Spiegler, A., Deco, G. y Jirsa, V. K.: *Functional connectivity dynamics: modeling the switching behavior of the resting state*. Neuroimage, 105:525–535, 2015.
- [116] Deco, G., Kringelbach, M. L., Jirsa, V. K. y Ritter, P.: *The dynamics of resting fluctuations in the brain: metastability and its dynamical cortical core*. Scientific Reports, 7, 2017.
- [117] Namias, R., Donnelly-Kehoe, P., Dámato, J. P. y Nagel, J.: *Fast, accurate, robust and Open Source Brain Extraction Tool (OSBET)*. En *11th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*, volumen 9681, página 96810X. International Society for Optics and Photonics, 2015.
- [118] Liao, M., Yang, W., Zhang, X., Lu, M. y Dou, W.: *A preprocessing method for magnetic resonance images of head to improve the performance of brain extraction tools*. En *Biomedical Engineering and Informatics (BMEI), 2014 7th International Conference on*, páginas 121–125. IEEE, 2014.
- [119] Wang, Y., Nie, J., Yap, P. T., Li, G., Shi, F., Geng, X., Guo, L., Shen, D., Initiative, A. D. N. y cols.: *Knowledge-guided robust MRI brain extraction for diverse large-scale neuroimaging studies on humans and non-human primates*. PloS one, 9(1), 2014.
- [120] Lee, J.: *Evaluation of automated and semi-automated skull-stripping algorithms using similarity index and segmentation error*. Computers in Biology and Medicine, 33(6):495–507, Noviembre 2003, ISSN 00104825.
- [121] Grau, V., Mewes, A. U., Alcaniz, M., Kikinis, R. y Warfield, S. K.: *Improved watershed transform for medical image segmentation using prior information*. IEEE Trans Med Imaging, 23(4):447–458, Apr 2004.
- [122] Hartley, S., Scher, A., Korf, E., White, L. y Launer, L.: *Analysis and validation of automated skull stripping tools: a validation study based on 296 MR images from the Honolulu Asia aging study*. Neuroimage, 30(4):1179–1186, 2006, ISSN 1053-8119.
- [123] Boesen, K., Rehm, K., Schaper, K., Stoltzner, S., Woods, R., Luders, E. y Rottenberg, D.: *Quantitative comparison of four brain extraction algorithms*. Neuroimage, 22(3):1255–1261, Jul 2004.

REFERENCIAS

- [124] Somasundaram, K. y Kalaiselvi, T.: *Automatic brain extraction methods for T1 magnetic resonance images using region labeling and morphological operations*. Computers in biology and medicine, 41(8):716–725, 2011.
- [125] Smith, S. M.: *Fast robust automated brain extraction*. Human brain mapping, 17(3):143–155, 2002.
- [126] Ashburner, J. y Friston, K. J.: *Voxel-based morphometry—the methods*. Neuroimage, 11(6 Pt 1):805–821, Jun 2000.
- [127] Zhuang, A., Valentino, D. y Toga, A.: *Skull-stripping magnetic resonance brain images using a model-based level set*. NeuroImage, 32(1):79–92, 2006, ISSN 1053-8119.
- [128] Ségonne, F., Dale, A., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. y Fischl, B.: *A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI*. Neuroimage, 22(3):1060–1075, 2004, ISSN 1053-8119.
- [129] Iglesias, J. E., Liu, C. Y., Thompson, P. M. y Tu, Z.: *Robust brain extraction across datasets and comparison with publicly available methods*. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 30(9):1617–1634, 2011.
- [130] Cox, R. W.: *AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages*. Computers and Biomedical research, 29(3):162–173, 1996.
- [131] Iglesias, J. E., Liu, C. Y., Thompson, P. M. y Tu, Z.: *Robust brain extraction across datasets and comparison with publicly available methods*. IEEE transactions on medical imaging, 30(9):1617–34, Septiembre 2011, ISSN 1558-0062.
- [132] Bauer, S., Fejes, T. y Reyes, M.: *A skull-stripping filter for ITK*. Insight Journal, 2012.
- [133] Ridler, T. y Calvard, S.: *Picture thresholding using an iterative selection method*. IEEE transactions on Systems, Man and Cybernetics, 8(8):630–632, 1978.
- [134] Meegama, R. G. y Rajapakse, J. C.: *Fully automated peeling technique for T1-weighted, high-quality MR head scans*. International Journal of Image and Graphics, 4(02):141–156, 2004.
- [135] Lehmann, G.: *Label object representation and manipulation with ITK*. Insight Journal, 2007.
- [136] Shattuck, D. W., Mirza, M., Adisetiyo, V., Hojatkashani, C., Salamon, G., Narr, K. L., Poldrack, R. A., Bilder, R. M. y Toga, A. W.: *Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures*. NeuroImage, 39(3):1064 – 1080, 2008, ISSN 1053-8119.
- [137] Huttenlocher, D. P., Klanderman, G., Rucklidge, W. J. y cols.: *Comparing images using the Hausdorff distance*. Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on, 15(9):850–863, 1993.
- [138] Dale, A. M., Fischl, B. y Sereno, M. I.: *Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction*. Neuroimage, 9(2):179–194, 1999.
- [139] Fischl, B., Sereno, M. I. y Dale, A. M.: *Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system*. Neuroimage, 9(2):195–207, 1999.

REFERENCIAS

- [140] Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B., Dale, A. M. y cols.: *High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface*. Human brain mapping, 8(4):272–284, 1999.
- [141] Fischl, B. y Dale, A. M.: *Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(20):11050–11055, 2000.
- [142] Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., Van Der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S. y cols.: *Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain*. Neuron, 33(3):341–355, 2002.
- [143] Fischl, B., Salat, D. H., Kouwe, A. J. van der, Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B. T. y Dale, A. M.: *Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images*. Neuroimage, 23:S69–S84, 2004.
- [144] Fischl, B., Van Der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Busa, E., Seidman, L. J., Goldstein, J., Kennedy, D. y cols.: *Automatically parcellating the human cerebral cortex*. Cerebral cortex, 14(1):11–22, 2004.
- [145] Donnelly-Kehoe, P., Gomez, J. C. y Nagel, J.: *Algorithm for the identification of resting state independent networks in fMRI*. En *12th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*, páginas 1016011–1016011. International Society for Optics and Photonics, 2017.
- [146] Gorgolewski, K. J., Auer, T., Calhoun, V. D., Craddock, R. C., Das, S., Duff, E. P., Flandin, G., Ghosh, S. S., Glatard, T., Halchenko, Y. O. y cols.: *The brain imaging data structure, a format for organizing and describing outputs of neuroimaging experiments*. Scientific Data, 3:160044, 2016.
- [147] Geman, S. y Geman, D.: *Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images*. IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence, (6):721–741, 1984.
- [148] Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T. y cols.: *An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest*. Neuroimage, 31(3):968–980, 2006.
- [149] Andersson, J. L., Graham, M. S., Zsoldos, E. y Sotiropoulos, S. N.: *Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images*. NeuroImage, 141:556–572, 2016.
- [150] Andersson, J. L. y Sotiropoulos, S. N.: *An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging*. Neuroimage, 125:1063–1078, 2016.
- [151] Zhuang, J., Hrabe, J., Kangarlu, A., Xu, D., Bansal, R., Branch, C. A. y Peterson, B. S.: *Correction of eddy-current distortions in diffusion tensor images using the known directions and strengths of diffusion gradients*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 24(5):1188–1193, 2006.
- [152] Andersson, J. L., Skare, S. y Ashburner, J.: *How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging*. Neuroimage, 20(2):870–888, 2003.

REFERENCIAS

- [153] Jenkinson, M., Pechaud, M., Smith, S. y cols.: *BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces*. En *Eleventh annual meeting of the organization for human brain mapping*, volumen 17, página 167. Toronto., 2005.
- [154] Andersson, J. L., Graham, M. S., Drobnyak, I., Zhang, H., Filippini, N. y Bastiani, M.: *Towards a comprehensive framework for movement and distortion correction of diffusion MR images: Within volume movement*. *NeuroImage*, 152:450–466, 2017.
- [155] Romano, A., D'andrea, G., Minniti, G., Mastronardi, L., Ferrante, L., Fantozzi, L. y Bozzao, A.: *Pre-surgical planning and MR-tractography utility in brain tumour resection*. *European radiology*, 19(12):2798, 2009.
- [156] Dimou, S., Battisti, R., Hermens, D. y Lagopoulos, J.: *A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging modalities used in presurgical planning of brain tumour resection*. *Neurosurgical review*, 36(2):205–214, 2013.
- [157] Blumenfeld-Katzir, T., Pasternak, O., Dagan, M. y Assaf, Y.: *Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task*. *PloS one*, 6(6):e20678, 2011.
- [158] Moore, E., Schaefer, R. S., Bastin, M. E., Roberts, N. y Overy, K.: *Diffusion tensor MRI tractography reveals increased fractional anisotropy (FA) in arcuate fasciculus following music-cued motor training*. *Brain and Cognition*, 116:40–46, 2017.
- [159] Teipel, S. J., Grothe, M. J., Filippi, M., Fellgiebel, A., Dyrba, M., Frisoni, G. B., Meindl, T., Bokde, A. L., Hampel, H., Klöppel, S. y cols.: *Fractional anisotropy changes in Alzheimer's disease depend on the underlying fiber tract architecture: a multiparametric DTI study using joint independent component analysis*. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(1):69–83, 2014.
- [160] Koch, K., Reeß, T. J., Rus, O. G., Zimmer, C. y Zaudig, M.: *Diffusion tensor imaging (DTI) studies in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): a review*. *Journal of psychiatric research*, 54:26–35, 2014.
- [161] Tuch, D. S.: *Q-ball imaging*. *Magnetic resonance in medicine*, 52(6):1358–1372, 2004.
- [162] Tournier, J. D., Calamante, F. y Connelly, A.: *Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution*. *Neuroimage*, 35(4):1459–1472, 2007.
- [163] Johansen-Berg, H. y Behrens, T. E.: *Diffusion MRI: from quantitative measurement to in vivo neuroanatomy*. Academic Press, 2013.
- [164] Descoteaux, M.: *High angular resolution diffusion imaging (HARDI)*. *Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering*, 2015.
- [165] Fritzsche, K. H., Laun, F. B., Meinzer, H. P. y Stieltjes, B.: *Opportunities and pitfalls in the quantification of fiber integrity: what can we gain from Q-ball imaging?* *NeuroImage*, 51(1):242–251, 2010.

REFERENCIAS

- [166] Aganj, I., Lenglet, C. y Sapiro, G.: *ODF reconstruction in q-ball imaging with solid angle consideration*. En *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2009. ISBI'09. IEEE International Symposium on*, páginas 1398–1401. IEEE, 2009.
- [167] Garyfallidis, E.: *Towards an accurate brain tractography*. Tesis de Doctorado, University of Cambridge, 2013.
- [168] Wang, R., Benner, T., Sorensen, A. G. y Wedeen, V. J.: *Diffusion toolkit: a software package for diffusion imaging data processing and tractography*. En *Proc Intl Soc Mag Reson Med*, volumen 15. Berlin, 2007.
- [169] Daducci, A., Gerhard, S., Griffa, A., Lemkaddem, A., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Hagmann, P. y Thiran, J. P.: *The connectome mapper: an open-source processing pipeline to map connectomes with MRI*. *PloS one*, 7(12):e48121, 2012.
- [170] Power, J. D., Schlaggar, B. L. y Petersen, S. E.: *Recent progress and outstanding issues in motion correction in resting state fMRI*. *Neuroimage*, 105:536–551, 2015.
- [171] Oakes, T. R., Johnstone, T., Walsh, K. O., Greischar, L. L., Alexander, A. L., Fox, A. S. y Davidson, R.: *Comparison of fMRI motion correction software tools*. *Neuroimage*, 28(3):529–543, 2005.
- [172] Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. y Smith, S.: *Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images*. *Neuroimage*, 17(2):825–841, 2002.
- [173] Sladky, R., Friston, K. J., Tröstl, J., Cunnington, R., Moser, E. y Windischberger, C.: *Slice-timing effects and their correction in functional MRI*. *Neuroimage*, 58(2):588–594, 2011.
- [174] Smith, A. M., Lewis, B. K., Ruttimann, U. E., Frank, Q. Y., Sinnwell, T. M., Yang, Y., Duyn, J. H. y Frank, J. A.: *Investigation of low frequency drift in fMRI signal*. *Neuroimage*, 9(5):526–533, 1999.
- [175] Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J. y Bullmore, E.: *A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs*. *Journal of Neuroscience*, 26(1):63–72, 2006.
- [176] Buckner, R. L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F. M., Liu, H., Hedden, T., Andrews-Hanna, J. R., Sperling, R. A. y Johnson, K. A.: *Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease*. *Journal of Neuroscience*, 29(6):1860–1873, 2009.
- [177] Glerean, E., Salmi, J., Lahnakoski, J. M., Jääskeläinen, I. P. y Sams, M.: *Functional magnetic resonance imaging phase synchronization as a measure of dynamic functional connectivity*. *Brain connectivity*, 2(2):91–101, 2012.
- [178] Lund, T. E., Madsen, K. H., Sidaros, K., Luo, W. L. y Nichols, T. E.: *Non-white noise in fMRI: does modelling have an impact?* *Neuroimage*, 29(1):54–66, 2006.
- [179] Behzadi, Y., Restom, K., Liu, J. y Liu, T. T.: *A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI*. *Neuroimage*, 37(1):90–101, 2007.

REFERENCIAS

- [180] Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. P., Frith, C. D. y Frackowiak, R. S.: *Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach*. Human brain mapping, 2(4):189–210, 1994.
- [181] Hallquist, M. N., Hwang, K. y Luna, B.: *The nuisance of nuisance regression: spectral misspecification in a common approach to resting-state fMRI preprocessing reintroduces noise and obscures functional connectivity*. Neuroimage, 82:208–225, 2013.
- [182] Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. y Petersen, S. E.: *Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion*. Neuroimage, 59(3):2142–2154, 2012.
- [183] Yakupov, R., Lei, J., Hoffmann, M. y Speck, O.: *False fMRI activation after motion correction*. Human Brain Mapping, 2017.
- [184] Patriat, R., Reynolds, R. C. y Birn, R. M.: *An improved model of motion-related signal changes in fMRI*. NeuroImage, 144:74–82, 2017.
- [185] Buzsáki, G. y Draguhn, A.: *Neuronal oscillations in cortical networks*. science, 304(5679):1926–1929, 2004.
- [186] Gusnard, D. A. y Raichle, M. E.: *Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain*. Nature Reviews Neuroscience, 2(10):685–694, 2001.
- [187] Raichle, M. E. y Gusnard, D. A.: *Appraising the brain's energy budget*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(16):10237–10239, 2002.
- [188] Engel, A. K., Fries, P. y Singer, W.: *Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing*. Nature Reviews Neuroscience, 2(10):704–716, 2001.
- [189] Fox, M. D. y Raichle, M. E.: *Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging*. Nature Reviews Neuroscience, 8(9):700–711, 2007.
- [190] Gillebert, C. R. y Mantini, D.: *Functional connectivity in the normal and injured brain*. The Neuroscientist, 19(5):509–522, 2013.
- [191] Deco, G. y Corbetta, M.: *The dynamical balance of the brain at rest*. The Neuroscientist, 17(1):107–123, 2011.
- [192] Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C. y Raichle, M. E.: *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102(27):9673–9678, 2005.
- [193] Fox, M. D., Snyder, A. Z., Zacks, J. M. y Raichle, M. E.: *Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses*. Nature neuroscience, 9(1):23, 2006.
- [194] De Luca, M., Beckmann, C., De Stefano, N., Matthews, P. y Smith, S. M.: *fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain*. Neuroimage, 29(4):1359–1367, 2006.

REFERENCIAS

- [195] Laird, A. R., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., Glahn, D. C., Beckmann, C. F., Smith, S. M. y Fox, P. T.: *Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks*. Journal of cognitive neuroscience, 23(12):4022–4037, 2011.
- [196] Lu, H., Zou, Q., Gu, H., Raichle, M. E., Stein, E. A. y Yang, Y.: *Rat brains also have a default mode network*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(10):3979–3984, 2012.
- [197] Vincent, J., Patel, G., Fox, M., Snyder, A., Baker, J., Van Essen, D., Zempel, J., Snyder, L., Corbetta, M. y Raichle, M.: *Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain*. Nature, 447(7140):83–86, 2007.
- [198] Boveroux, P., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M. A., Noirhomme, Q., Lauwick, S., Luxen, A., Degueldre, C., Plenevaux, A., Schnakers, C., Phillips, C. y cols.: *Breakdown of within-and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 113(5):1038–1053, 2010.
- [199] Heine, L., Soddu, A., Gómez, F., Vanhaudenhuyse, A., Tshibanda, L., Thonnard, M., Charland-Verville, V., Kirsch, M., Laureys, S. y Demertzi, A.: *Resting state networks and consciousness*. Frontiers in psychology, 3:295, 2012.
- [200] Rombouts, S. A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J. y Scheltens, P.: *Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study*. Human brain mapping, 26(4):231–239, 2005.
- [201] Sorg, C., Riedl, V., Mühlau, M., Calhoun, V. D., Eichele, T., Läer, L., Drzezga, A., Förstl, H., Kurz, A., Zimmer, C. y cols.: *Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(47):18760–18765, 2007.
- [202] Sanz-Arigita, E. J., Schoonheim, M. M., Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Maris, E., Barkhof, F., Scheltens, P. y Stam, C. J.: *Loss of 'small-world' networks in Alzheimer's disease: graph analysis of FMRI resting-state functional connectivity*. PloS one, 5(11):e13788, 2010.
- [203] Wu, T., Wang, L., Chen, Y., Zhao, C., Li, K. y Chan, P.: *Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease*. Neuroscience letters, 460(1):6–10, 2009.
- [204] Tessitore, A., Amboni, M., Esposito, F., Russo, A., Picillo, M., Marcuccio, L., Pellecchia, M. T., Vitale, C., Cirillo, M., Tedeschi, G. y cols.: *Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait*. Parkinsonism & related disorders, 18(6):781–787, 2012.
- [205] Bonavita, S., Gallo, A., Sacco, R., Della Corte, M., Bisecco, A., Docimo, R., Lavorgna, L., Corbo, D., Di Costanzo, A., Tortora, F. y cols.: *Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis*. Multiple sclerosis journal, 17(4):411–422, 2011.
- [206] Mohammadi, B., Kollwe, K., Samii, A., Krampfl, K., Dengler, R. y Münte, T. F.: *Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis*. Experimental neurology, 217(1):147–153, 2009.

REFERENCIAS

- [207] Matthews, P. M., Honey, G. D. y Bullmore, E. T.: *Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice*. Nature Reviews Neuroscience, 7(9):732–744, 2006.
- [208] Rosazza, C. y Minati, L.: *Resting-state brain networks: literature review and clinical applications*. Neurological Sciences, 32(5):773–785, 2011.
- [209] Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M. y Matthews, P. M.: *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. Neuroimage, 23 Suppl 1:S208–219, 2004.
- [210] Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., Beckmann, C., Jenkinson, M. y Smith, S. M.: *Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL*. Neuroimage, 45(1):S173–S186, 2009.
- [211] Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W. y Smith, S. M.: *Fsl*. Neuroimage, 62(2):782–790, 2012.
- [212] Chao-Gan, Y. y Yu-Feng, Z.: *DPARSF: a MATLAB toolbox for “pipeline” data analysis of resting-state fMRI*. Frontiers in systems neuroscience, 4, 2010.
- [213] Song, X. W., Dong, Z. Y., Long, X. Y., Li, S. F., Zuo, X. N., Zhu, C. Z., He, Y., Yan, C. G. y Zang, Y. F.: *REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing*. PloS one, 6(9):e25031, 2011.
- [214] Salimi-Khorshidi, G., Douaud, G., Beckmann, C. F., Glasser, M. F., Griffanti, L. y Smith, S. M.: *Automatic denoising of functional MRI data: combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers*. Neuroimage, 90:449–468, 2014.
- [215] Griffanti, L., Salimi-Khorshidi, G., Beckmann, C. F., Auerbach, E. J., Douaud, G., Sexton, C. E., Zsoldos, E., Ebmeier, K. P., Filippini, N., Mackay, C. E. y cols.: *ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging*. Neuroimage, 95:232–247, 2014.
- [216] Xia, M., Wang, J. y He, Y.: *BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics*. PloS one, 8(7):e68910, 2013.
- [217] Gargouri, F., Delphine, S., Lehericy, S. y Hamida, A. B.: *The influence of preprocessing steps on functional connectivity in resting state fMRI*. En *2016 2nd International Conference on Advanced Technologies for Signal and Image Processing (ATSIP)*, páginas 103–107. IEEE, 2016.
- [218] Vergara, V. M., Mayer, A. R., Damaraju, E., Hutchison, K. y Calhoun, V. D.: *The effect of preprocessing pipelines in subject classification and detection of abnormal resting state functional network connectivity using group ICA*. NeuroImage, 2016.
- [219] Yan, C. G., Wang, X. D., Zuo, X. N. y Zang, Y. F.: *DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging*. Neuroinformatics, páginas 1–13, 2016.
- [220] Beckmann, C. F. y Smith, S. M.: *Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging*. IEEE transactions on medical imaging, 23(2):137–152, 2004.

REFERENCIAS

- [221] Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T. y Smith, S. M.: *Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences, 360(1457):1001–1013, 2005.
- [222] Storti, S. F., Formaggio, E., Nordio, R., Manganotti, P., Fiaschi, A., Bertoldo, A. y Toffolo, G. M.: *Automatic selection of resting-state networks with functional magnetic resonance imaging*. Front Neurosci, 7:1–10, 2013.
- [223] Shehzad, Z., Kelly, A. C., Reiss, P. T., Gee, D. G., Gotimer, K., Uddin, L. Q., Lee, S. H., Margulies, D. S., Roy, A. K., Biswal, B. B. y cols.: *The resting brain: unconstrained yet reliable*. Cerebral cortex, 19(10):2209–2229, 2009.
- [224] Zuo, X. N., Di Martino, A., Kelly, C., Shehzad, Z. E., Gee, D. G., Klein, D. F., Castellanos, F. X., Biswal, B. B. y Milham, M. P.: *The oscillating brain: complex and reliable*. Neuroimage, 49(2):1432–1445, 2010.
- [225] Jenkinson, M. y Smith, S.: *A global optimisation method for robust affine registration of brain images*. Medical image analysis, 5(2):143–156, 2001.
- [226] Minka, T. P.: *Automatic choice of dimensionality for PCA*. En *NIPS*, volumen 13, páginas 598–604, 2000.
- [227] Hyvarinen, A.: *Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis*. IEEE Trans Neural Netw, 10(3):626–634, 1999.
- [228] Grabner, G., Janke, A. L., Budge, M. M., Smith, D., Pruessner, J. y Collins, D. L.: *Symmetric atlasing and model based segmentation: an application to the hippocampus in older adults*. Med Image Comput Comput Assist Interv, 9(Pt 2):58–66, 2006.
- [229] R Development Core Team: *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2008. ISBN 3-900051-07-0.
- [230] Bordier, C., Dojat, M. y Micheaux, P. L. de: *Temporal and Spatial Independent Component Analysis for fMRI Data Sets Embedded in the AnalyzeFMRI R Package*. Journal of Statistical Software, 44(9):1–24, 2011.
- [231] Wang, Z. y Peterson, B. S.: *Partner-matching for the automated identification of reproducible ICA components from fMRI datasets: algorithm and validation*. Hum Brain Mapp, 29(8):875–893, 2008.
- [232] Jobst, B. M., Hindriks, R., Laufs, H., Tagliazucchi, E., Hahn, G., Ponce-Alvarez, A., Stevner, A. B., Kringelbach, M. L. y Deco, G.: *Increased stability and breakdown of brain effective connectivity during slow-wave sleep: mechanistic insights from whole-brain computational modelling*. Scientific Reports, 7(1):4634, 2017.
- [233] Saenger, V. M., Kahan, J., Foltynie, T., Friston, K., Aziz, T. Z., Green, A. L., Hartvelt, T. J., Cabral, J., Stevner, A. B., Fernandes, H. M. y cols.: *Uncovering the underlying mechanisms and whole-brain dynamics of deep brain stimulation for Parkinson's disease*. Scientific Reports, 7(1):9882, 2017.

REFERENCIAS

- [234] Donnelly-Kehoe, P. A., Saenger, V. M., Lisofsky, N., Kuhn, S., Kringelbach, M. L., Schwarzbach, J. y Deco, G.: *Consistent local dynamics in the brain across sessions are revealed by whole brain modeling of resting state activity*. bioRxiv, página 104232, 2017.
- [235] Zou, Q. H., Zhu, C. Z., Yang, Y., Zuo, X. N., Long, X. Y., Cao, Q. J., Wang, Y. F. y Zang, Y. F.: *An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF*. Journal of neuroscience methods, 172(1):137–141, 2008.
- [236] Zuo, X. N. y Xing, X. X.: *Test-retest reliabilities of resting-state FMRI measurements in human brain functional connectomics: a systems neuroscience perspective*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 45:100–118, 2014.
- [237] Kuramoto, Y.: *Chemical oscillations, waves, and turbulence*, volumen 19. Springer Science & Business Media, 2012.
- [238] Strogatz, S. H.: *From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators*. Physica D: Nonlinear Phenomena, 143(1):1–20, 2000.
- [239] Acebrón, J. A., Bonilla, L. L., Vicente, C. J. P., Ritort, F. y Spigler, R.: *The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena*. Reviews of modern physics, 77(1):137, 2005.
- [240] Deco, G. y Kringelbach, M. L.: *Metastability and coherence: Extending the communication through coherence hypothesis using a whole-brain computational perspective*. Trends in neurosciences, 39(3):125–135, 2016.
- [241] Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Mitra, A., Gordon, E. M., Gratton, C., Adeyemo, B., Gilmore, A. W., Nelson, S. M., Berg, J. J., Greene, D. J. y cols.: *On the stability of BOLD fMRI correlations*. Cerebral Cortex, páginas 1–14, 2016.
- [242] Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. y Joliot, M.: *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain*. Neuroimage, 15(1):273–289, 2002.
- [243] Deco, G., Van Hartevelt, T. J., Fernandes, H. M., Stevner, A. y Kringelbach, M. L.: *The most relevant human brain regions for functional connectivity: evidence for a dynamical workspace of binding nodes from whole-brain computational modelling*. NeuroImage, 146:197–210, 2017.
- [244] Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., Harwood, M., Hinds, S. y Press, G. A.: *Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers 1*. Radiology, 216(3):672–682, 2000.
- [245] Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Fristen, K. y Frackowiak, R. S.: *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains*. En *Biomedical Imaging, 2002. 5th IEEE EMBS International Summer School on*, páginas 16–pp. IEEE, 2002.
- [246] Lemaître, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alperovitch, A., Tzourio, C. y Mazoyer, B.: *Age-and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly*. Neuroimage, 26(3):900–911, 2005.

REFERENCIAS

- [247] Smith, C. D., Chebrolu, H., Wekstein, D. R., Schmitt, F. A. y Markesbery, W. R.: *Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly*. *Neurobiology of aging*, 28(7):1075–1087, 2007.
- [248] Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E., Quinn, B. T., Salat, D., Makris, N. y Fischl, B.: *Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures*. *Neurobiology of aging*, 26(9):1261–1270, 2005.
- [249] Gutman, B. A., Wang, Y., Yanovsky, I., Hua, X., Toga, A. W., Jack, C. R., Weiner, M. W., Thompson, P. M., Initiative, A. D. N. y cols.: *Empowering imaging biomarkers of Alzheimer’s disease*. *Neurobiology of aging*, 36:S69–S80, 2015.
- [250] Eskildsen, S. F., Coupé, P., Fonov, V. S., Pruessner, J. C., Collins, D. L., Initiative, A. D. N. y cols.: *Structural imaging biomarkers of Alzheimer’s disease: predicting disease progression*. *Neurobiology of aging*, 36:S23–S31, 2015.
- [251] Westman, E., Simmons, A., Muehlboeck, J. S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Soininen, H., Weiner, M. W., Lovestone, S. y cols.: *AddNeuroMed and ADNI: similar patterns of Alzheimer’s atrophy and automated MRI classification accuracy in Europe and North America*. *Neuroimage*, 58(3):818–828, 2011.
- [252] Westman, E., Muehlboeck, J. S. y Simmons, A.: *Combining MRI and CSF measures for classification of Alzheimer’s disease and prediction of mild cognitive impairment conversion*. *Neuroimage*, 62(1):229–238, 2012.
- [253] Gerrits, N. J., Loenhoud, A. C. van, Berg, S. F. van den, Berendse, H. W., Foncke, E. M., Klein, M., Stoffers, D., Werf, Y. D. van der y Heuvel, O. A. van den: *Cortical Thickness, Surface Area and Subcortical Volume Differentially Contribute to Cognitive Heterogeneity in Parkinson’s Disease*. *PLoS one*, 11(2):e0148852, 2016.
- [254] Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D. y O’Brien, J. T.: *Cerebral atrophy in Parkinson’s disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer’s disease, dementia with Lewy bodies and controls*. *Brain*, 127(4):791–800, 2004.
- [255] Beyer, M. K., Janvin, C. C., Larsen, J. P. y Aarsland, D.: *A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson’s disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(3):254–259, 2007.
- [256] Jubault, T., Gagnon, J. F., Karama, S., Ptito, A., Lafontaine, A. L., Evans, A. C. y Monchi, O.: *Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson’s disease*. *Neuroimage*, 55(2):462–467, 2011.
- [257] Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M. y McCarley, R. W.: *A review of MRI findings in schizophrenia*. *Schizophrenia research*, 49(1):1–52, 2001.
- [258] Xu, L., Groth, K. M., Pearlson, G., Schretlen, D. J. y Calhoun, V. D.: *Source-based morphometry: The use of independent component analysis to identify gray matter differences with application to schizophrenia*. *Human brain mapping*, 30(3):711–724, 2009.

REFERENCIAS

- [259] Schnack, H. G., Nieuwenhuis, M., Haren, N. E. van, Abramovic, L., Scheewe, T. W., Brouwer, R. M., Pol, H. E. H. y Kahn, R. S.: *Can structural MRI aid in clinical classification? A machine learning study in two independent samples of patients with schizophrenia, bipolar disorder and healthy subjects*. *Neuroimage*, 84:299–306, 2014.
- [260] Younes, L., Ratnanather, J. T., Brown, T., Aylward, E., Nopoulos, P., Johnson, H., Magnotta, V. A., Paulsen, J. S., Margolis, R. L., Albin, R. L. y cols.: *Regionally selective atrophy of subcortical structures in prodromal HD as revealed by statistical shape analysis*. *Human brain mapping*, 35(3):792–809, 2014.
- [261] Kassubek, J., Gaus, W. y Landwehrmeyer, G. B.: *Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis*. *Neurology*, 62(3):523–524, 2004.
- [262] Bendfeldt, K., Kuster, P., Traud, S., Egger, H., Winklhofer, S., Mueller-Lenke, N., Naegelin, Y., Gass, A., Kappos, L., Matthews, P. M. y cols.: *Association of regional gray matter volume loss and progression of white matter lesions in multiple sclerosis—a longitudinal voxel-based morphometry study*. *Neuroimage*, 45(1):60–67, 2009.
- [263] Prinster, A., Quarantelli, M., Orefice, G., Lanzillo, R., Brunetti, A., Mollica, C., Salvatore, E., Morrà, V. B., Coppola, G., Vacca, G. y cols.: *Grey matter loss in relapsing–remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study*. *Neuroimage*, 29(3):859–867, 2006.
- [264] Brewer, J.: *Fully-automated volumetric MRI with normative ranges: translation to clinical practice*. *Behavioural neurology*, 21(1-2):21–28, 2009.
- [265] Ross, D. E., Ochs, A. L., Seabaugh, J. y Henshaw, T.: *NeuroQuant® revealed hippocampal atrophy in a patient with traumatic brain injury*. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 24(1):E33–E33, 2012.
- [266] Ross, D. E., Ochs, A. L., Seabaugh, J. M. y Shrader, C. R.: *Man Versus Machine: Comparison of Radiologists’ Interpretations and NeuroQuant® Volumetric Analyses of Brain MRIs in Patients With Traumatic Brain Injury*. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 25(1):32–39, 2013.
- [267] Wyman, B. T., Harvey, D. J., Crawford, K., Bernstein, M. A., Carmichael, O., Cole, P. E., Crane, P. K., DeCarli, C., Fox, N. C., Gunter, J. L. y cols.: *Standardization of analysis sets for reporting results from ADNI MRI data*. *Alzheimer’s & Dementia*, 9(3):332–337, 2013.
- [268] Simmons, A., Westman, E., Muehlboeck, S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Wahlund, L. O., Soininen, H., Lovestone, S. y cols.: *The AddNeuroMed framework for multi-centre MRI assessment of Alzheimer’s disease: experience from the first 24 months*. *International journal of geriatric psychiatry*, 26(1):75–82, 2011.
- [269] Hodge, M. R., Horton, W., Brown, T., Herrick, R., Olsen, T., Hileman, M. E., McKay, M., Archie, K. A., Cler, E., Harms, M. P. y cols.: *ConnectomeDB—sharing human brain connectivity data*. *Neuroimage*, 124:1102–1107, 2016.

REFERENCIAS

- [270] Marcus, D. S., Wang, T. H., Parker, J., Csernansky, J. G., Morris, J. C. y Buckner, R. L.: *Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): cross-sectional MRI data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults*. Journal of cognitive neuroscience, 19(9):1498–1507, 2007.
- [271] Eklund, A., Nichols, T. E. y Knutsson, H.: *Cluster failure: why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates*. Proceedings of the National Academy of Sciences, página 201602413, 2016.
- [272] Dale, A. M. y Sereno, M. I.: *Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach*. Journal of cognitive neuroscience, 5(2):162–176, 1993.
- [273] Fischl, B., Liu, A. y Dale, A. M.: *Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex*. IEEE transactions on medical imaging, 20(1):70–80, 2001.
- [274] Han, X., Jovicich, J., Salat, D., Kouwe, A. van der, Quinn, B., Czanner, S., Busa, E., Pacheco, J., Albert, M., Killiany, R. y cols.: *Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer*. Neuroimage, 32(1):180–194, 2006.
- [275] Jovicich, J., Czanner, S., Greve, D., Haley, E., Kouwe, A. van der, Gollub, R., Kennedy, D., Schmitt, F., Brown, G., MacFall, J. y cols.: *Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data*. Neuroimage, 30(2):436–443, 2006.
- [276] Reuter, M., Rosas, H. D. y Fischl, B.: *Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach*. Neuroimage, 53(4):1181–1196, 2010.
- [277] Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D. y Fischl, B.: *Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis*. Neuroimage, 61(4):1402–1418, 2012.
- [278] Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Agartz, I., Salat, D. H., Greve, D. N., Fischl, B. y cols.: *High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples*. Cerebral cortex, página bhn232, 2009.
- [279] Whitwell, J. L., Crum, W. R., Watt, H. C. y Fox, N. C.: *Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging*. American Journal of Neuroradiology, 22(8):1483–1489, 2001.
- [280] Buckner, R. L., Head, D., Parker, J., Fotenos, A. F., Marcus, D., Morris, J. C. y Snyder, A. Z.: *A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume*. Neuroimage, 23(2):724–738, 2004.
- [281] Thambisetty, M., Wan, J., Carass, A., An, Y., Prince, J. L. y Resnick, S. M.: *Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging*. Neuroimage, 52(4):1215–1223, 2010.
- [282] Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B. y Phelps, C. H.:

REFERENCIAS

- The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.* *Alzheimer's & Dementia*, 7(3):270–279, Mayo 2011, ISSN 15525260.
- [283] Alzheimer's Association: *2015 Alzheimer's disease facts and figures.* *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 11(3):332–384, Marzo 2015, ISSN 1552-5279.
- [284] Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., Leon, M. de, Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P. y Winblad, B.: *Mild cognitive impairment.* *The Lancet*, 367(9518):1262–1270, Abril 2006, ISSN 01406736.
- [285] Farlow, M. R.: *Treatment of Mild Cognitive Impairment (MCI).* *Current Alzheimer Research*, 6(4):362–367, 2009, ISSN 1567-2050.
- [286] Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Cedarbaum, J., Green, R. C., Harvey, D., Jack, C. R., Jagust, W. y cols.: *2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception.* *Alzheimer's & dementia*, 11(6):e1–e120, 2015.
- [287] Gorgolewski, K. J., Varoquaux, G., Rivera, G., Schwarz, Y., Ghosh, S. S., Maumet, C., Sochat, V. V., Nichols, T. E., Poldrack, R. A., Poline, J. B. y cols.: *NeuroVault.org: a web-based repository for collecting and sharing unthresholded statistical maps of the human brain.* *Frontiers in neuroinformatics*, 9, 2015.
- [288] Poldrack, R. A. y Gorgolewski, K. J.: *OpenfMRI: open sharing of task fMRI data.* *NeuroImage*, 2015.
- [289] Iftikhar, M. A. y Idris, A.: *An ensemble classification approach for automated diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.* En *Open Source Systems & Technologies (ICOSST), 2016 International Conference on*, páginas 78–83. IEEE, 2016.
- [290] Platero, C. y Tobar, M. C.: *A fast approach for hippocampal segmentation from T1-MRI for predicting progression in Alzheimer's disease from elderly controls.* *Journal of Neuroscience Methods*, 270:61–75, 2016.
- [291] Gray, K. R., Aljabar, P., Heckemann, R. A., Hammers, A., Rueckert, D., Initiative, A. D. N. y cols.: *Random forest-based similarity measures for multi-modal classification of Alzheimer's disease.* *NeuroImage*, 65:167–175, 2013.
- [292] Ota, K., Oishi, N., Ito, K., Fukuyama, H., Group, S. J. S., Initiative, A. D. N. y cols.: *Effects of imaging modalities, brain atlases and feature selection on prediction of Alzheimer's disease.* *Journal of neuroscience methods*, 256:168–183, 2015.
- [293] Schouten, T. M., Koini, M., Vos, F. de, Seiler, S., Grond, J. van der, Lechner, A., Hafkemeijer, A., Möller, C., Schmidt, R., Rooij, M. de y cols.: *Combining anatomical, diffusion, and resting state functional magnetic resonance imaging for individual classification of mild and moderate Alzheimer's disease.* *NeuroImage: Clinical*, 11:46–51, 2016.

REFERENCIAS

- [294] Hojjati, S. H., Ebrahimzadeh, A., Khazaee, A., Babajani-Feremi, A., Initiative, A. D. N. y cols.: *Predicting conversion from MCI to AD using resting-state fMRI, graph theoretical approach and SVM*. *Journal of Neuroscience Methods*, 282:69–80, 2017.
- [295] Sarica, A., Cerasa, A., Quattrone, A. y Calhoun, V.: *Editorial on special issue: Machine learning on MCI*. *Journal of neuroscience methods*, 302:1, 2018.
- [296] Sarica, A., Di Fatta, G. y Cannataro, M.: *K-Surfer: A KNIME extension for the management and analysis of human brain MRI FreeSurfer/FSL data*. En *International Conference on Brain Informatics and Health*, páginas 481–492. Springer, 2014.
- [297] Folstein, M. F., Robins, L. N. y Helzer, J. E.: *The mini-mental state examination*. *Archives of general psychiatry*, 40(7):812–812, 1983.
- [298] Tombaugh, T. N. y McIntyre, N. J.: *The mini-mental state examination: a comprehensive review*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9):922–935, 1992.
- [299] Breiman, L.: *Random forests*. *Machine learning*, 45(1):5–32, 2001.
- [300] Zhu, J., Zou, H., Rosset, S. y Hastie, T.: *Multi-class adaboost*. *Statistics and its Interface*, 2(3):349–360, 2009.
- [301] Breiman, L., Friedman, J., Stone, C. J. y Olshen, R. A.: *Classification and regression trees*. CRC press, 1984.
- [302] Vapnik, V.: *The nature of statistical learning theory*. Springer science & business media, 2013.
- [303] Shawe-Taylor, J. y Cristianini, N.: *Kernel methods for pattern analysis cambridge univ*. Cambridge, UK, 2004.
- [304] Scholkopf, B. y Smola, A. J.: *Learning with kernels: support vector machines, regularization, optimization, and beyond*. MIT press, 2001.
- [305] Freund, Y., Schapire, R. E. y cols.: *Experiments with a new boosting algorithm*. En *icml*, volumen 96, páginas 148–156, 1996.
- [306] Schapire, R. E. y Singer, Y.: *Improved boosting algorithms using confidence-rated predictions*. En *Proceedings of the eleventh annual conference on Computational learning theory*, páginas 80–91. ACM, 1998.
- [307] Freund, Y., Schapire, R. y Abe, N.: *A short introduction to boosting*. *Journal-Japanese Society For Artificial Intelligence*, 14(771-780):1612, 1999.
- [308] Bradley, A. P.: *The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms*. *Pattern recognition*, 30(7):1145–1159, 1997.
- [309] Fawcett, T.: *An introduction to ROC analysis*. *Pattern recognition letters*, 27(8):861–874, 2006.
- [310] Youden, W. J.: *Index for rating diagnostic tests*. *Cancer*, 3(1):32–35, 1950.
- [311] Lancu, I. y Olmer, A.: *The minimal state examination—an up-to-date review*. *Harefuah*, 145(9):687–90, 2006.

REFERENCIAS

- [312] Klöppel, S., Stonnington, C. M., Chu, C., Draganski, B., Scahill, R. I., Rohrer, J. D., Fox, N. C., Jack Jr, C. R., Ashburner, J. y Frackowiak, R. S.: *Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease*. Brain, 131(3):681–689, 2008.
- [313] Hinrichs, C., Singh, V., Xu, G., Johnson, S. C., Initiative, A. D. N. y cols.: *Predictive markers for AD in a multi-modality framework: an analysis of MCI progression in the ADNI population*. Neuroimage, 55(2):574–589, 2011.
- [314] Zhang, D., Shen, D., Initiative, A. D. N. y cols.: *Predicting future clinical changes of MCI patients using longitudinal and multimodal biomarkers*. PloS one, 7(3):e33182, 2012.
- [315] Cuingnet, R., Gerardin, E., Tessieras, J., Auzias, G., Lehéricy, S., Habert, M. O., Chupin, M., Benaïli, H., Colliot, O., Initiative, A. D. N. y cols.: *Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database*. neuroimage, 56(2):766–781, 2011.
- [316] Davatzikos, C., Bhatt, P., Shaw, L. M., Batmanghelich, K. N. y Trojanowski, J. Q.: *Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification*. Neurobiology of aging, 32(12):2322–e19, 2011.
- [317] Cohen, J. D., Daw, N., Engelhardt, B., Hasson, U., Li, K., Niv, Y., Norman, K. A., Pillow, J., Ramadge, P. J., Turk-Browne, N. B. y cols.: *Computational approaches to fMRI analysis*. Nature neuroscience, 20(3):304, 2017.
- [318] Huys, Q. J., Maia, T. V. y Frank, M. J.: *Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications*. Nature neuroscience, 19(3):404, 2016.
- [319] Arbabshirani, M. R., Plis, S., Sui, J. y Calhoun, V. D.: *Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: promises and pitfalls*. NeuroImage, 145:137–165, 2017.
- [320] Forman, M. S., Farmer, J., Johnson, J. K., Clark, C. M., Arnold, S. E., Coslett, H. B., Chatterjee, A., Hurtig, H. I., Karlawish, J. H., Rosen, H. J. y cols.: *Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 59(6):952–962, 2006.
- [321] Parra, M. A., Baez, S., Allegri, R., Nitrini, R., Lopera, F., Slachevsky, A., Custodio, N., Lira, D., Piguet, O., Kumfor, F. y cols.: *Dementia in Latin America: Assessing the present and envisioning the future*. Neurology, páginas 10–1212, 2018.
- [322] Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E. y Hodges, J. R.: *Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management*. The Lancet Neurology, 10(2):162–172, 2011.
- [323] Pievani, M., Filippini, N., Van Den Heuvel, M. P., Cappa, S. F. y Frisoni, G. B.: *Brain connectivity in neurodegenerative diseases—from phenotype to proteinopathy*. Nature Reviews Neurology, 10(11):620, 2014.
- [324] Palop, J. J., Chin, J. y Mucke, L.: *A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases*. Nature, 443(7113):768, 2006.

REFERENCIAS

- [325] Dopper, E. G., Rombouts, S. A., Jiskoot, L. C., Heijer, T. den, Graaf, J. R. A. de, Koning, I. de, Hammerschlag, A. R., Seelaar, H., Seeley, W. W., Veer, I. M. y cols.: *Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia*. *Neurology*, 80(9):814–823, 2013.
- [326] Dukart, J., Mueller, K., Horstmann, A., Barthel, H., Möller, H. E., Villringer, A., Sabri, O. y Schroeter, M. L.: *Combined evaluation of FDG-PET and MRI improves detection and differentiation of dementia*. *PLoS One*, 6(3):e18111, 2011.
- [327] Bron, E. E., Smits, M., Papma, J. M., Steketee, R. M., Meijboom, R., De Groot, M., Swieten, J. C. van, Niessen, W. J. y Klein, S.: *Multiparametric computer-aided differential diagnosis of Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia using structural and advanced MRI*. *European radiology*, 27(8):3372–3382, 2017.
- [328] Zhang, Y., Schuff, N., Camacho, M., Chao, L. L., Fletcher, T. P., Yaffe, K., Woolley, S. C., Madison, C., Rosen, H. J., Miller, B. L. y cols.: *MRI markers for mild cognitive impairment: comparisons between white matter integrity and gray matter volume measurements*. *PloS one*, 8(6):e66367, 2013.
- [329] Kuceyeski, A., Zhang, Y. y Raj, A.: *Linking white matter integrity loss to associated cortical regions using structural connectivity information in Alzheimer’s disease and fronto-temporal dementia: the Loss in Connectivity (LoCo) score*. *Neuroimage*, 61(4):1311–1323, 2012.
- [330] Tahmasian, M., Shao, J., Meng, C., Grimmer, T., Diehl-Schmid, J., Yousefi, B. H., Förster, S., Riedl, V., Drzezga, A. y Sorg, C.: *Based on the network degeneration hypothesis: separating individual patients with different neurodegenerative syndromes in a preliminary hybrid PET/MR study*. *J. Nucl. Med*, 57:410–415, 2016.
- [331] Zhou, J., Greicius, M. D., Gennatas, E. D., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Rabinovici, G. D., Kramer, J. H., Weiner, M., Miller, B. L. y Seeley, W. W.: *Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease*. *Brain*, 133(5):1352–1367, 2010.
- [332] Baez, S., Couto, B., Torralva, T., Sposato, L. A., Huepe, D., Montañes, P., Reyes, P., Matallana, D., Viglicca, N. S., Slachevsky, A. y cols.: *Comparing moral judgments of patients with frontotemporal dementia and frontal stroke*. *JAMA neurology*, 71(9):1172–1176, 2014.
- [333] Melloni, M., Billeke, P., Baez, S., Hesse, E., Fuente, L. De la, Forno, G., Birba, A., García-Cordero, I., Serrano, C., Plastino, A. y cols.: *Your perspective and my benefit: multiple lesion models of self-other integration strategies during social bargaining*. *Brain*, 139(11):1–19, 2016.
- [334] Sedeño, L., Piguet, O., Abrevaya, S., Desmaras, H., García-Cordero, I., Baez, S., Fuente, L. Alet-hia de la, Reyes, P., Tu, S., Moguilner, S. y cols.: *Tackling variability: A multicenter study to provide a gold-standard network approach for frontotemporal dementia*. *Human brain mapping*, 38(8):3804–3822, 2017.
- [335] Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., Van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G., Onyike, C. U. y cols.: *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia*. *Brain*, 134(9):2456–2477, 2011.
- [336] Piguet, O.: *Eating disturbance in behavioural-variant frontotemporal dementia*. *Journal of Molecular Neuroscience*, 45(3):589–593, 2011.

REFERENCIAS

- [337] Mundial, A. M.: *Declaración de Helsinki*. Relaciones Internacionales, 2009.
- [338] Nichols, T. E., Das, S., Eickhoff, S. B., Evans, A. C., Glatard, T., Hanke, M., Kriegeskorte, N., Milham, M. P., Poldrack, R. A., Poline, J. B. y cols.: *Best practices in data analysis and sharing in neuroimaging using MRI*. Nature Neuroscience, 20(3):299, 2017.
- [339] Zuo, X. N., Xu, T., Jiang, L., Yang, Z., Cao, X. Y., He, Y., Zang, Y. F., Castellanos, F. X. y Milham, M. P.: *Toward reliable characterization of functional homogeneity in the human brain: preprocessing, scan duration, imaging resolution and computational space*. Neuroimage, 65:374–386, 2013.
- [340] Chung, J., Yoo, K., Lee, P., Kim, C. M., Roh, J. H., Park, J. E., Kim, S. J., Seo, S. W., Shin, J. H., Seong, J. K. y cols.: *Normalization of cortical thickness measurements across different T1 magnetic resonance imaging protocols by novel W-Score standardization*. NeuroImage, 159:224–235, 2017.
- [341] Efron, B.: *The jackknife, the bootstrap, and other resampling plans*, volumen 38. Siam, 1982.
- [342] Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A. y Meyerand, M. E.: *Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data*. AJNR Am J Neuroradiol, 22(7):1326–1333, 2001.
- [343] Saeys, Y., Inza, I. y Larrañaga, P.: *A review of feature selection techniques in bioinformatics*. bioinformatics, 23(19):2507–2517, 2007.
- [344] Kohavi, R. y cols.: *A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection*. En *Ijcai*, volumen 14, páginas 1137–1145. Montreal, Canada, 1995.
- [345] Long, D., Wang, J., Xuan, M., Gu, Q., Xu, X., Kong, D. y Zhang, M.: *Automatic classification of early Parkinson's disease with multi-modal MR imaging*. PloS one, 7(11):e47714, 2012.
- [346] Hall, M. A.: *Correlation-based feature selection of discrete and numeric class machine learning*. 2000.
- [347] Whitwell, J. L., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Ivnik, R. J., Vemuri, P., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Shiung, M. M., Boeve, B. F., Knopman, D. S. y cols.: *Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study*. Brain, 132(11):2932–2946, 2009.
- [348] Ibañez, A. y Manes, F.: *Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia*. Neurology, 78(17):1354–1362, 2012.
- [349] Oxtoby, N. P. y Alexander, D. C.: *Imaging plus X: multimodal models of neurodegenerative disease*. Current opinion in neurology, 30(4):371, 2017.
- [350] Meyer, S., Mueller, K., Stuke, K., Bisenius, S., Diehl-Schmid, J., Jessen, F., Kassubek, J., Kornhuber, J., Ludolph, A. C., Prudlo, J. y cols.: *Predicting behavioral variant frontotemporal dementia with pattern classification in multi-center structural MRI data*. NeuroImage: Clinical, 14:656–662, 2017.
- [351] Muñoz-Ruiz, M. Á., Hartikainen, P., Koikkalainen, J., Wolz, R., Julkunen, V., Niskanen, E., Herukka, S. K., Kivipelto, M., Vanninen, R., Rueckert, D. y cols.: *Structural MRI in frontotemporal demen-*

REFERENCIAS

- tia: comparisons between hippocampal volumetry, tensor-based morphometry and voxel-based morphometry.* PLoS One, 7(12):e52531, 2012.
- [352] Finn, E. S., Shen, X., Scheinost, D., Rosenberg, M. D., Huang, J., Chun, M. M., Papademetris, X. y Constable, R. T.: *Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity.* Nature neuroscience, 18(11):1664, 2015.
- [353] Bano, D., Agostini, M., Melino, G. y Nicotera, P.: *Ageing, neuronal connectivity and brain disorders: an unsolved ripple effect.* Molecular neurobiology, 43(2):124–130, 2011.
- [354] Yates, D.: *Neurodegenerative disease: Neurodegenerative networking.* Nature Reviews Neuroscience, 13(5):288, 2012.
- [355] Raj, A., Kuceyeski, A. y Weiner, M.: *A network diffusion model of disease progression in dementia.* Neuron, 73(6):1204–1215, 2012.
- [356] Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., Reiman, E. M., Holthoff, V., Kalbe, E., Sorbi, S. y cols.: *Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias.* Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 49(3):390, 2008.