



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y  
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica y Automática Industrial

## TRABAJO FIN DE GRADO

SEGMENTACIÓN AUTOMÁTICA DE LA SUSTANCIA-NIGRA  
DESDE IMÁGENES DE NEUROMELANINA Y T1 EN LA  
DETECCIÓN TEMPRANA DEL PARKINSON

Víctor Cavero Herranz

*Cotutor:* Jose Angel Pineda  
Pardo  
*Departamento:* Investigador  
Postdoctoral

*Tutor:* Carlos Platero Dueñas  
*Departamento:* Ingeniería  
Eléctrica, Electrónica,  
Automática y Física aplicada

Madrid, Septiembre, 2019





UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y  
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica y Automática Industrial

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

SEGMENTACIÓN AUTOMÁTICA DE LA SUSTANCIA-NIGRA  
DESDE IMÁGENES DE NEUROMELANINA Y T1 EN LA  
DETECCIÓN TEMPRANA DEL PARKINSON

Firma Autor

*Firma Cotutor*

*Firma Tutor*



Copyright ©2019. Víctor Cavero Herranz

Esta obra está licenciada bajo la licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 3.0 Unported (CC BY-NC-ND 3.0). Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es> o envíe una carta a Creative Commons, 444 Castro Street, Suite 900, Mountain View, California, 94041, EE.UU.

Todas las opiniones aquí expresadas son del autor, y no reflejan necesariamente las opiniones de la Universidad Politécnica de Madrid.



**Título:** Segmentación automática de la sustancia-nigra desde imágenes de neuromelanina y T1 en la detección temprana del Parkinson

**Autor:** Víctor Cavero Herranz

**Tutor:** Carlos Platero Dueñas

**Cotutor:** Jose Angel Pineda Pardo

## EL TRIBUNAL

Presidente:

Vocal:

Secretario:

Realizado el acto de defensa y lectura del Trabajo Fin de Grado el día ..... de ..... de ... en ....., en la Escuela Técnica Superior de Ingeniería y Diseño Industrial de la Universidad Politécnica de Madrid, acuerda otorgarle la CALIFICACIÓN de:

VOCAL

SECRETARIO

PRESIDENTE



# Agradecimientos

En primer lugar agradezco a mis padres el haberme permitido estudiar la carrera que quería y dónde quería, a pesar de las dificultades que ello conllevaba. Gracias a ellos he podido realizar el presente estudio y por ello les doy las gracias por todo lo que han hecho por mi. Para mi hermana no tengo palabras para agradecerle todo lo que ha hecho por mi y por aguantarme durante el tiempo que hemos vivido juntos.

A mi tutor, Carlos Platero, le agradezco el haberme dado la oportunidad de descubrir el mundo de la neurociencia. Esta experiencia ha sido muy enriquecedora a nivel personal, ya que para realizar el trabajo se ha de tener ciertas nociones básicas, de temas que para mi eran totalmente desconocidos antes de comenzar con el proyecto. Por haberme enseñado una metodología de trabajo y por incentivarme a dar todo lo mejor de mi mismo, lo que espero que quede reflejado en cada una de las líneas escritas.

Al equipo del Centro Integral de Neurociencias (CINAC) del Hospital HM de Móstoles por haberme tratado como uno más desde el primer día y por hacerme sentir como en casa. Por toda la ayuda recibida durante mi periodo de prácticas por parte de mi cotutor José Angel. Y por dejarme ver como es el día a día del mundo de la investigación.

A todos mis amigos que me han apoyado y que me han ofrecido su ayuda y su opinión del presente trabajo. Gracias a vosotros y al mundo del rugby por darme aire y fuerzas cuando más lo necesitaba.

Este trabajo, supone el fin de mi etapa como estudiante y el inicio de mi etapa trabajando, aunque es posible que dentro de un tiempo vuelva a estudiar. Por ello era tan importante para mi, terminar mi etapa de estudiante con un trabajo que me llenara y me enorgulleciera. Este trabajo me ha enseñado que con esfuerzo y dedicación se puede llegar a cualquier sitio, simplemente hay que proponerse lo y trabajar.

Por último, pero no menos importante, le doy las gracias a mi tío Juan Sirera por toda la ayuda que me ha ofrecido con las matemáticas de la carrera y de la selectividad. Eres un gran profesor y un ejemplo a seguir. Me quedo con una frase que me decías cuando me mandabas tareas, *“Hazlo o no lo hagas, pero no lo intentes”*, nos vemos en el Riurao.



# Resumen

La enfermedad del Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al sistema motor provocando los temblores característicos en los pacientes.

El proyecto abarca la obtención y la evaluación de biomarcadores para la enfermedad del Parkinson. Los biomarcadores son obtenidos mediante imágenes de resonancia magnética sensibles a la neuromelanina. Todas las imágenes de los pacientes se registran de manera afín en el espacio de un sujeto, llamado sujeto estandar. De esta manera los resultados del volumen de las estructuras tomadas como posibles biomarcadores está normalizado. La obtención de resultados se realizó de dos formas, manual y automática. Durante el estudio, se observó una pérdida de neuromelanina en la sustancia nigra de manera manual y automática, sin embargo, en la estructura del locus ceroleus, de forma automática no se observó la pérdida de neuromelanina. Los resultados del volumen de la sustancia nigra, como biomarcador, son mejores que para el volumen del locus ceroleus. Lo que se debe al reducido tamaño del locus ceroleus y a la baja resolución de las imágenes disponibles.

Para determinar la calidad de los biomarcadores se evaluaron mediante el análisis de varianza (ANOVA) y el análisis de validación cruzada dejando uno fuera (LOO). Además, a partir del LOO se obtiene el rendimiento del biomarcador mediante el área bajo la curva y sus características operativas (ROC).

**Palabras clave:** Neuromelanina, sustancia nigra, locus ceroleus, segmentación automática, Parkinson.



# Abstract

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease that affects the motor system causing characteristic tremors in patients.

The project includes obtaining and evaluation biomarkers for Parkinson's disease. Biomarkers are obtained by magnetic resonance imaging sensitive to neuromelanin. All patient's images are registered by affine register in the space of a subject, called standard subject. In this way the results of the volume of the structures taken as possible biomarkers is normalized. The results were obtained of two ways, manual and automatic. During the study, a loss of neuromelanin in the substantia nigra was observed manually and automatically. However, in the structure of the locus ceruleus, the loss of neuromelanin was not observed in the automatic method. The results of the volume of the substantia nigra, as a biomarker, are better than the volume of the locus ceruleus. That which is due to the small size of the locus ceruleus and the low resolution of the available images.

To determine the quality of the biomarkers were evaluated by analysis of variance (ANOVA) and cross-validation analysis leaving one out (LOO). In addition, the biomarker performance is obtained from the LOO through the area under the curve and its operational characteristics (ROC).

**Keywords:** Neuromelanin, substantia nigra, locus ceruleus, automatic segmentation, Parkinson.



# Índice general

<b>Agradecimientos</b>	<b>IX</b>
<b>Resumen</b>	<b>XI</b>
<b>Abstract</b>	<b>XIII</b>
<b>Índice</b>	<b>XVII</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Introducción a la enfermedad del parkinson . . . . .	1
1.1.1. Síntomas de la enfermedad del parkinson . . . . .	2
1.1.2. Factores de riesgo [21] [22] . . . . .	3
1.1.3. Tratamiento . . . . .	4
1.2. Objetivos . . . . .	5
1.3. Estructura del documento . . . . .	5
1.3.1. Estructura del documento redactado . . . . .	5
1.3.2. Estructuración digital . . . . .	5
<b>2. Estado del arte</b>	<b>7</b>
2.1. Neuromelanin imagin and Dopaminergic loss un parkinson's disease [20] . . . . .	7
2.2. In vivo assessment of brainstem depigmentation in parkinson disease [28] . . . . .	8
2.3. Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach [13] . . . . .	10
2.4. In vivo visualization of the locus coeruleus in humans: quantifying the test-retest reliability [29] . . . . .	11
2.5. Automated Neuromelanin Imaging as a Diagnostic Biomarker for Parkinson's Disease [12] . . . . .	13
2.6. Multi-Atlas based segmentation of brain images: Atlas selection and its effect on accuracy [7] . . . . .	14
2.7. A label fusion method using conditional random fields with higher-order potentials: Application to hippocampal segmentation [23] . . . . .	16
<b>3. Materiales y herramientas</b>	<b>19</b>
3.1. Herramientas . . . . .	19
3.1.1. MATLAB (MATrix LABoratories) . . . . .	19
3.1.2. ITK SNAP . . . . .	20
3.1.3. ANT's [11][10] . . . . .	20

3.1.4.	Máquinas . . . . .	20
3.1.5.	Xming . . . . .	21
3.1.6.	Tmux . . . . .	21
3.2.	Datos . . . . .	22
<b>4.</b>	<b>Métodos empleados</b>	<b>27</b>
4.1.	Registro de imágenes . . . . .	27
4.1.1.	Registro NM a NM del soma25 . . . . .	27
4.1.2.	Comprobación registro NM a NM del soma25 . . . . .	32
4.1.3.	Registro T1 a T1 del soma 25 . . . . .	37
4.1.4.	Registro T1 a NM del soma 25 . . . . .	38
4.2.	Construcción de los atlas . . . . .	40
4.2.1.	Ubicación del mesencéfalo . . . . .	41
4.2.2.	Ubicación de la máscara binaria de la SN . . . . .	42
4.2.3.	Ubicación de los pedúnculos cerebrales (PCs) . . . . .	45
4.2.4.	Obtención de la SN . . . . .	46
4.2.5.	Ubicación de las ROIs del LC . . . . .	49
4.2.6.	Obtención del LC . . . . .	52
4.2.7.	Creación de los atlas . . . . .	54
4.3.	Segmentación multi-atlas . . . . .	57
4.3.1.	Input . . . . .	57
4.3.2.	Output . . . . .	57
4.3.3.	Funcionamiento . . . . .	57
4.3.4.	Métodos de fusión de etiquetas . . . . .	62
<b>5.</b>	<b>Resultados</b>	<b>71</b>
5.1.	Control de calidad del registro de las imágenes . . . . .	71
5.2.	Experimento bet vs freesurfer . . . . .	77
5.3.	Segmentación manual de la SN . . . . .	79
5.4.	Experimento comparación MES y SN . . . . .	81
5.5.	Segmentación automática de la SN . . . . .	85
5.6.	Segmentación manual del LC . . . . .	89
5.7.	Segmentación automática del LC . . . . .	92
<b>6.</b>	<b>Discusión y conclusiones</b>	<b>101</b>
6.1.	Discusión . . . . .	101
6.2.	Conclusión . . . . .	103
6.3.	Impacto social y económico [17] . . . . .	104
6.4.	Desarrollos futuros . . . . .	104
<b>A.</b>	<b>Comparación segmentador 1 vs segmentador 2</b>	<b>107</b>
<b>B.</b>	<b>Análisis ROC</b>	<b>109</b>
<b>C.</b>	<b>Análisis ANOVA (Analysis of Variance)</b>	<b>111</b>
<b>D.</b>	<b>Análisis de similitud DICE</b>	<b>113</b>
<b>E.</b>	<b>Análisis chi cuadrado del género de los sujetos</b>	<b>115</b>

<b>F. Obtención de calidad del biomarcador</b>	<b>119</b>
<b>G. Tipos de registros</b>	<b>123</b>
G.1. Registro lineales . . . . .	123
G.1.1. Registro afín . . . . .	123
G.1.2. Registro rígido . . . . .	124
G.2. Registros no lineales . . . . .	125
<b>H. Tabla de acrónimos</b>	<b>127</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>129</b>



# Índice de figuras

1.1. Síntomas clínicos y progreso del PD [21]. . . . .	3
1.2. Factores de riesgo en la PD [21]. . . . .	4
3.1. Logotipo de Matlab. . . . .	20
3.2. Logotipo de ITK SNAP. . . . .	20
3.3. Logotipo de Xming. . . . .	21
3.4. Instrucciones para instalar Tmux en diferentes sistemas operativos. . . . .	22
3.5. Logotipo de Tmux. . . . .	22
3.6. Análisis ANOVA para la edad de los pacientes. Siendo 0 los sujetos sanos y 1 los sujetos con PD. . . . .	23
4.1. Diagrama del registro de NM del soma 13 a T1 del soma 13, junto con la forma de calcular la matriz. Paso 1. . . . .	29
4.2. Diagrama del registro de T1 del soma 13 a T1 del soma 25, junto con la forma de calcular la matriz. Paso 2. . . . .	30
4.3. Diagrama del registro de NM del soma 25 a T1 del soma 25, junto con la forma de calcular la matriz. Paso 3. . . . .	31
4.4. Diagrama de la aplicación de las matrices de transformación para el soma 13. Paso 5. . . . .	32
4.5. Resultado de la comprobación del registro del soma 79. Ejemplo de un buen registro. . . . .	36
4.6. Diagrama de la aplicación de las matrices de transformación para el soma 13 en el registro de T1 del soma 13 a T1 del soma 25. . . . .	38
4.7. Diagrama de la aplicación de las matrices de transformación para el soma 13 en el registro de T1 del soma 13 a T1 del soma 25. . . . .	39
4.8. Corte transversal del mesencéfalo [1]. . . . .	41
4.9. Ubicación del MES, en corte sagital [4]. . . . .	41
4.10. Ubicación de la SN (subregión morada superior) y locus coreoleous (subregión morada inferior) dentro del MES, [9]. . . . .	43
4.11. Comparación entre la imagen umbralizada y la imagen de neuromelanina del soma 13. Slab 4. . . . .	47
4.12. Segmentación semi-automática de la SN del soma 13. . . . .	48
4.13. Ubicación del cuarto ventrículo del soma 15. A la derecha se muestra el slab 10 dónde se observa el acueducto de silvo. A la izquierda se muestra el slab 9, dónde el acueducto de silvo ya no está presente. . . . .	50
4.14. La ubicación del cuarto ventrículo, marca verde, del soma 15. . . . .	50

4.15. Segmentaciones según Chen para el soma 15 del slab 8. En verde se presenta la ROI definida por Chen, en amarillo y en rojo son las ROIs de los LC, las que son invariantes y por último en rojo el cuarto ventrículo. . . . .	51
4.16. Segmentaciones según Tona para el soma 15 del slab 8. En verde se presenta la ROI definida por Tona, en amarillo y en rojo son las ROIs de los LC, las que son invariantes y por último en rojo el cuarto ventrículo. . . . .	51
4.17. Resultado de la segmentación semi-automática del LC según Chen y Tona. Las imágenes muestran el la segmentación del slab 8 del soma 13. . . . .	53
4.18. Comparación entre los diferentes métodos automáticos con la segmentación de referencia realizada por el segmentador 2. Las imágenes muestran el la segmentación del slab 10 del soma 13. . . . .	60
5.1. Ejemplo de control de calidad de la segmentación del MES. Cuando no se ha resuelto el error. . . . .	72
5.2. Imagen T1 del soma 36 registrada en el espacio del soma 25, sobre los bordes de las estructuras de la imagen T1 del soma 25 (líneas azules). Como se puede ver los volúmenes no concuerdan. . . . .	73
5.3. Imagen T1 del soma 38 registrada en el espacio del soma 25, sobre los bordes de las estructuras de la imagen T1 del soma 25 (líneas azules). Como se puede ver los volúmenes no concuerdan. . . . .	74
5.4. Ejemplo de control de calidad de la segmentación del MES. . . . .	74
5.5. Imagen T1 del soma 36 registrada en el espacio del soma 25, después de corregir el error, sobre los bordes de las estructuras de la imagen T1 del soma 25 (líneas azules). Como se puede ver los volúmenes no concuerdan. . . . .	75
5.6. Imagen T1 del soma 38 registrada en el espacio del soma 25, después de corregir el error, sobre los bordes de las estructuras de la imagen T1 del soma 25 (líneas azules). Como se puede ver los volúmenes no concuerdan. . . . .	75
5.7. Comparación de la diferencia de ICVs de las imágenes registradas en el espacio estándar en tanto por ciento. Dónde <i>Dif_vol_inicial</i> es la diferencia de ICV sin solventar el error y <i>Dis_vol_corregida</i> es la diferencia de ICV una vez solventado el fallo. . . . .	76
5.8. En la figura se muestran los ICVs de los sujetos registrados en el espacio estándar una vez corregido el error detectado. En este registro se usó la función <i>bet</i> . . . . .	77
5.10. En la figura se muestran los ICVs de los sujetos registrados sobre el soma 25 obtenidos con <i>freesurfer</i> . . . . .	78
5.9. Comparación entre el ICV registrado de cada sujeto con el ICV del sujeto estándar. Dónde <i>Percent_bet</i> es la diferencia en tanto por ciento usando la función <i>bet</i> y <i>Percent_freesurfer</i> es la diferencia en tanto por ciento usando las funciones dadas por <i>freesurfer</i> . . . . .	78
5.11. Segmentaciones del MES, ROI de la SN y semillas de los PCs realizadas de forma manual, del soma 68. . . . .	79
5.12. Resultado de la segmentación semi-automática de la SN, del soma 68. . . . .	79

5.13. Diagramas caja bigotes para el volumen de la SN obtenida de forma manual para una $z = 2.15$ . . . . .	80
5.14. Diagramas caja bigotes para el volumen de la SN obtenida de forma manual para una $z = 2.20$ . . . . .	80
5.15. DICE de las segmentaciones del MES de segmentador 1 vs segmentador 2. . . . .	82
5.16. DICE de las segmentaciones de la SN del segmentador 1 vs segmentador 2. . . . .	82
5.17. Diagramas caja bigotes para el volumen de la SN obtenida de forma manual por el segmentador 1 para una $z = 1.85$ . . . . .	84
5.18. Diagramas caja bigotes para el volumen de la SN obtenida de forma manual por el segmentador 1 para una $z = 1.90$ . . . . .	84
5.19. Diagramas caja bigotes del DICE de cada método para cada estructura. Los marcadores grises representan cada uno de los 42 resultados obtenidos para cada método. . . . .	86
5.20. Diagramas caja bigotes para el volumen de la SN obtenida de forma automática mediante para todos los métodos. . . . .	89
5.21. Segmentación manual de las ROIs del LC realizadas de forma manual mediante dos métodos, del soma 68. . . . .	90
5.22. Segmentación semi-automática del LC, del soma 68. Debido al escaso tamaño de las segmentaciones obtenidas, se ha ampliado las imágenes de cada método para facilitar su visualización. . . . .	90
5.23. Diagramas caja bigotes para el volumen del LC obtenido con el método de Chen. . . . .	91
5.24. Diagramas caja bigotes para el volumen del LC obtenido con el método de Tona. . . . .	91
5.25. Diagramas caja bigotes del DICE de cada método para el LC según chen. Los marcadores grises representan cada uno de los 42 resultados obtenidos para cada método. . . . .	93
5.26. Diagramas caja bigotes del DICE de cada método para el LC según tona. Los marcadores grises representan cada uno de los 42 resultados obtenidos para cada método. . . . .	93
5.27. Diagramas caja bigotes para el volumen del LC según Chen obtenida de forma automática mediante para todos los métodos. . . . .	97
5.28. Diagramas caja bigotes para el volumen del LC según Tona obtenida de forma automática mediante para todos los métodos. . . . .	99
6.1. . Mapa representativo de las muertes por enfermedad de Parkinson por millón de habitantes [27]. . . . .	105
B.1. Curva ROC. . . . .	110
C.1. Diferentes partes del diagrama caja y bigotes [2]. . . . .	112
E.1. Tabla de probabilidades de la distribución chi cuadrado [5]. . . . .	116
E.2. Gráfico para la validación de la hipótesis nula [3]. . . . .	117
G.1. Matriz de transformación en coordenadas homogéneas [30]. . . . .	123

- G.2. Ejemplo de un registro afín. Las imágenes superiores (a.img y b.img) son las imágenes de partida, las entradas. Las imágenes inferiores (bwarp.im y awarp.img) son el resultado de aplicar las matrices calculadas con *ANTS* a las imágenes de entrada.[11] . . . . . 124
- G.3. Ejemplo de un registro no lineal. Las imágenes superiores (a.img y b.img) son las imágenes de partida, las entradas. Las imágenes inferiores (bwarp.im y awarp.img) son el resultado de aplicar las matrices calculadas con *ANTS* a las imágenes de entrada.[11] . . . . . 125
- G.4. Ejemplo de los tipos de registros lineales y no lineales [6]. . . . . 125

# Índice de tablas

2.1.	Diferencia de volumen normalizado de NM en determinadas zonas del tronco encefálico. . . . .	9
2.2.	Resultados del análisis AUC para los volúmenes ajustando el umbral y sin ajustarlo. . . . .	9
2.3.	Resultados volumétricos de la SN y del LC. . . . .	13
2.4.	Número de atlas necesarios para cada método de fusión de etiquetas. . . . .	17
3.1.	Atajos por teclado para Matlab. . . . .	19
3.2.	Datos técnicos de cada tipo de imagen usada. . . . .	22
3.4.	Datos demográficos de los pacientes. . . . .	23
3.5.	Análisis ANOVA del poder discriminativo de la edad media de los pacientes en la enfermedad del parkinson. Dónde <i>HC</i> es la media de edad de los pacientes sanos, con su desviación típica, <i>PD</i> es la media de edad de los pacientes con PD, junto con su desviación típica, <i>F</i> y <i>p-valor</i> son los valores estadísticos. . . . .	23
3.6.	Resultados del análisis chi cuadrado del poder discriminativo del género. Dónde <i>HC</i> es el número de sujetos control (mujeres/hombres), <i>PD</i> es el número de sujetos con Parkinson (mujeres/hombres), $X^2$ y <i>p-valor</i> son los valores obtenidos del calculo de chi cuadrado. . . . .	24
3.3.	Datos usados para la elaboración del trabajo. Siendo <i>Diag</i> el diagnóstico de cada sujeto (PD paciente con parkinson y HC sujeto control), <i>onset side</i> lado afectado por el parkinson (0 derecha, 1 izquierda, 2 ambos y 9 sujeto control), <i>edad</i> edad del paciente en el momento de la obtención de las imágenes, <i>género</i> sexo del paciente (0 femenino y 1 varón), <i>hand</i> mano hábil del sujeto (0 derecha y 1 izquierda) e <i>ICV</i> volumen intracraneal de cada sujeto. . . . .	25
4.1.	Segmentación del MES para el soma 13. El tamaño de la estructura presentada, MES, es mayor en el slab 11 que en el 7. En la tabla se ha ajustado su tamaño para mejorar su visualización. . . . .	42
4.2.	Segmentacion de la SN para el soma 13. . . . .	44
4.3.	Segmentacion de la máscara binaria SN para el soma 13. . . . .	44
4.4.	Marca de los PCs para el soma 13. . . . .	46

5.1. Muestra algunos de los resultados obtenidos en el control de calidad mediante ICV. Dónde <i>Vol nativo</i> es el volumen de cada sujeto en el espacio nativo, <i>VolEspacioEstandar</i> es el volumen de cada sujeto registrado en el espacio estandar y <i>Diferencia</i> es el tanto por cierto de diferencia entre el volumen de cada sujeto registrado con el volumen nativo del sujeto estandar. . . . .	73
5.2. Muestra algunos de los resultados obtenidos en el control de calidad mediante ICV una vez corregido el error. Dónde <i>Vol nativo</i> es el volumen de cada sujeto en el espacio nativo, <i>VolEspacioEstandar</i> es el volumen de cada sujeto registrado en el espacio estandar y <i>Diferencia</i> es el tanto por cierto de diferencia entre el volumen de cada sujeto registrado con el volumen nativo del sujeto estandar. . . . .	76
5.3. Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación semi-automática de la SN. . . . .	79
5.4. Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría de la SN obtenida de forma manual. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD). . . . .	80
5.5. Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación semi-automática de la SN del segmentador 1. . . . .	83
5.6. Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría de la SN obtenida de forma manual por el segmentador 1. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD). . . . .	83
5.7. Muestra la comparación de las segmentaciones del soma 15 entre las segmentaciones del segmentador 2 vs Segmentador 1. Segmentaciones de colores son las realizadas por el segmentador 2. Segmentaciones blancas son las realizadas por el segmentador 1. . . . .	84
5.8. Valores promedios junto con su desviación típica del coeficiente DICE para los métodos usados. . . . .	85
5.9. Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación automática de la SN mediante todos los métodos analizados para cada biomarcador estudiado. El volumen se divide en dos grupos, los sujetos control (HC) y los pacientes con Parkinson (PD). . . . .	86
5.10. Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría de la SN obtenida de forma automática para cada método. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD). . . . .	87
5.11. Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación semi-automática del LC. . . . .	90
5.12. Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría del LC obtenida de forma manual mediante dos métodos. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD). . . . .	91
5.13. Valores promedios junto con su desviación típica del coeficiente DICE para los métodos usados. . . . .	93

5.14. Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación automática del LC segun Chen mediante todos los métodos analizados para cada biomarcador estudiado. El volumen se divide en dos grupos, los sujetos control (HC) y los pacientes con Parkinson (PD).	94
5.15. Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación automática del LC segun Tona mediante todos los métodos analizados para cada biomarcador estudiado. El volumen se divide en dos grupos, los sujetos control (HC) y los pacientes con Parkinson (PD).	94
5.16. Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría del LC según Chen obtenida de forma automática para cada método. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD).	95
5.17. Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría del LC según Tona obtenida de forma automática para cada método. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD).	95
A.1. Valores del DICE de las segmentaciones del MES y la SN entre el segmentador 1 vs segmentador 2.	108
E.1. Definición variables chi cuadrado.	115
E.2. Datos demográficos a estudiar con la distribución de chi cuadrado. Tabla de probabilidad real.	116
E.3. Tabla de frecuencias o probabilidades esperadas.	116
E.4. Resultados análisis chi cuadrado.	117
H.1. Tabla resumen de los acrónimos usados en el trabajo.	128



# Lista de algoritmos

1.	Algoritmo de registro de imágenes al espacio estandar (T1_NM_S2T1_S_SOMA.m)	32
2.	Algoritmo usado para determinar si un registro ha tenido éxito (edge3d.m)	37
3.	Algoritmo del registro T1 a T1 del soma 25 (T1_2_T1Standard.m)	38
4.	Algoritmo del registro T1 a T1 del soma 25 (T1_2_NMStandard.m)	40
5.	Segmentación semi-automática de la SN (getSEG_SN.m)	48
6.	Segmentación previa para obtener la SN (segPrev.m)	48
7.	Limpieza de la segmentación previa (segClear.m)	49
8.	Segmentación semi-automática del LC (getSEG_LC.m)	53
9.	Limpieza de la segmentación previa para el LC (segClear.m)	53
10.	Algoritmo de creación de los atlas (buildingAtlases_MES.m)	56
11.	Algoritmo interfaz de la segmentación automática (segm_auto_MES.m)	60
12.	Algoritmo que realiza la segmentación automática mediante diferentes métodos (getLF_PATCH_MES.m)	61
13.	Algoritmo para la obtención de la calidad del biomarcador (getScores_PD.m)	121
14.	Algoritmo para el cálculo de la volumetría de los voxeles hiperintensos de la SN (getVolHU_Man.m)	121



# Capítulo 1

## Introducción

En el siguiente capítulo se presenta una introducción a la enfermedad del parkinson junto con la explicación de las diferentes partes de las que se conforma el proyecto. Para facilitar la comprensión del trabajo se ha creado una tabla de acrónimos en el anexo H.

### 1.1. Introducción a la enfermedad del parkinson

En un principio se pensaba que la enfermedad del parkinson (parkinson disease, PD) se debía solo a factores ambientales. Sin embargo, investigaciones posteriores demostraron que la genética también juega un papel crucial. Desde entonces la PD se ve como una enfermedad neurodegenerativa [21]. Actualmente la PD es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después del Alzheimer.

En la PD afectan principalmente tres sustancias presentes de forma natural en el cerebro, la neuromelanina (NM), el hierro y la dopamina. El presente trabajo se centra en la NM como factor indicativo de la PD. La NM no está presente en el nacimiento, sin embargo se va acumulando a lo largo de los años. La NM en las células dopaminérgicas de la sustancia nigra (sustancia nigra SN) tiene un doble papel, puede ser tanto beneficiosa como tóxica [31].

Para la detección del PD no existen tests que permitan un diagnóstico definitivo en etapas tempranas [21]. Sin embargo, se puede observar la neurodegeneración en diferentes zonas del cerebro, siendo las más representativas del estado del PD, la SN y el locus ceroleus (LC) [31] [21]. Siendo la SN la zona donde se puede observar mejor la pérdida de NM. Ya que LC es muy pequeño y la resolución de las imágenes por resonancia magnética (magnetic resonance images, MRI) de las que se dispone es insuficiente para poder obtener un buen diagnóstico [20].

El volumen medido en sujetos control en [28] de la SN, para ambos hemisferios, es de  $187,8mm^3 \pm 34,1$ . Solo un 68 % de la SN contiene NM, por lo tanto, el volumen de células dopaminérgicas que contienen NM es de  $127,7mm^3 \pm 23,1$  [28].

La neurodegeneración en el parkinson comienza mucho antes de que aparezcan los síntomas motores. Esta neurodegeneración es debida a diversos factores como una neuroinflamación, la degradación de una proteína o procesos de oxidación, entre otros.

La PD es una enfermedad que se caracteriza por la pérdida de un 60 % de las células que contienen NM en la SN en comparación con sujetos sanos, para los casos de un PD severo [31][20]. El síntoma más característico de la PD es la hipocinesia en los movimientos, es decir, los sujetos con PD tienen movimientos reducidos [22]. Una vez se ha perdido el 60 % de las neuronas dopaminérgicas es muy difícil desarrollar procedimientos médicos que puedan detener la neurodegeneración [20]. Por ello es fundamental diagnosticar el PD en su fase prodrómica<sup>1</sup>. Lo que resulta complicado ya que muchas de sus características en la fase prodrómica, a menudo se confunden con otras enfermedades. Como ocurre con la enfermedad de Huntington (EH), que se caracteriza por una hipercinesia de los movimientos, es decir, los sujetos con EH tienen movimientos acentuados [22]

### 1.1.1. Síntomas de la enfermedad del parkinson

Los síntomas entre los pacientes de PD son heterogéneos, lo que permite clasificar en fases a los pacientes. No existe un consenso en la clasificación del PD pero las observaciones clínicas permiten una clasificación en tres grupos [21], [22]:

#### 1. Síntomas no motores, fase prodrómica

Los siguientes síntomas son característicos antes de que los síntomas motores sean visibles. Los síntomas de dicha fase son:

- Disfunción cognitiva leve (MCI).
- Desordenes del sueño, como:
  - Durante el día, el paciente permanece demasiado tiempo adormilado (EDS).
  - Desorden en la fase REM del sueño (RBD).
- Fatiga.
- Depresión.
- Estreñimiento.

#### 2. Síntomas motores, fase temprana

Es cuando empiezan a ser visibles los síntomas motores.

- Temblor en reposo.
- Rigidez.
- Acinesia.
- Desequilibrio.

---

<sup>1</sup>Se considera que un paciente está en la fase prodrómica cuando aún no ha presentado los síntomas motores de la PD.

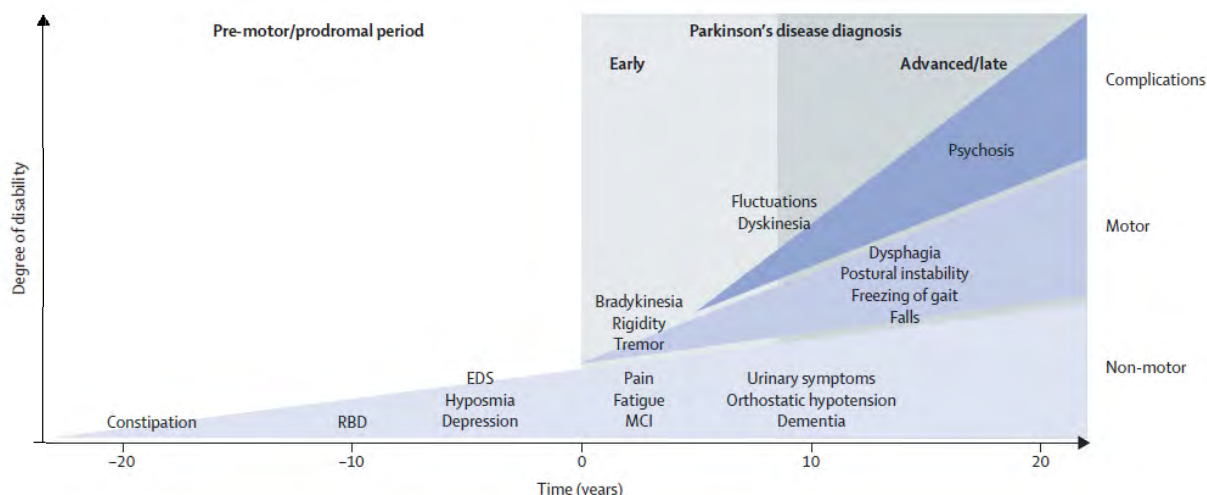


Figura 1.1: Síntomas clínicos y progreso del PD [21].

### 3. Síntomas cognitivos, fase avanzada

Es cuando los síntomas motores están presentes en su totalidad y se produce una discapacidad.

- Demencia.
- Declive cognitivo.
- Psicosis, para casos muy avanzados.

En la figura 1.1 se muestra un gráfico donde se resumen las etapas del PD. Según avanza la PD los síntomas motores empeoran, hasta derivar en discinesia<sup>2</sup> y psicosis. Después de 17 años con PD un 80 % de los pacientes sufren caídas y rigidez en los movimientos y un 50 % sufren asfixia. Un 83 % de los pacientes con PD desde hace 20 años sufren demencia [21].

#### 1.1.2. Factores de riesgo [21] [22]

Se calcula que entre 10 y 18 personas de cada 100000 sufrirán la PD. La edad es un factor de riesgo determinante. Los sujetos sanos según avanzan en la edad pierden neuronas dopaminérgicas de forma lineal, sin embargo, los sujetos con PD pierden neuronas dopaminérgicas de manera exponencial. El riesgo aumenta según avanza la edad de los pacientes, hasta llegar al pico de riesgo a los 80 años. La esperanza de vida de la sociedad tiende a aumentar cada año, por lo que se calcula que en el 2030 los pacientes de PD habrán aumentado más de un 50 %.

En la figura 1.2 se muestra un resumen tanto de los factores de riesgo, como factores que resultan beneficiosos a la hora de evitar la PD. Un dato interesante sobre los fumadores de tabaco es que, si un paciente fumador deja el tabaco con facilidad, es posible que sufra PD, ya que es posible que parte de las neuronas que producen la adicción hayan muerto.

<sup>2</sup>Movimientos coreiformes o distónicos involuntarios, que ocurren con mayor frecuencia cuando las concentraciones de levodopa están en su máximo.

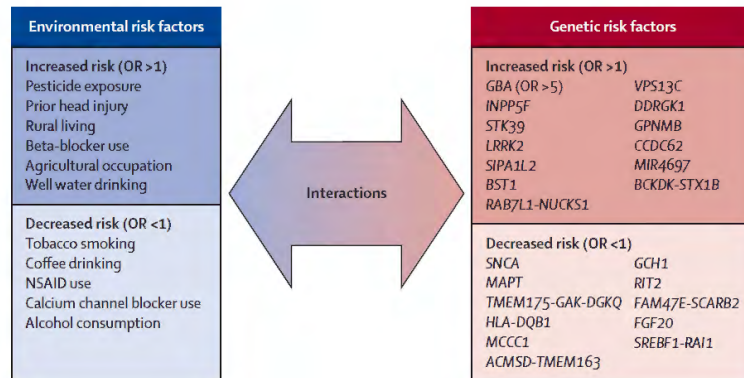


Figura 1.2: Factores de riesgo en la PD [21].

El factor genético está asociado a la historia clínica de la familia de cada sujeto. Si algún familiar tiene o tuvo la mutación genética *SNCA*<sup>3</sup> las probabilidades de heredar la mutación y por consiguiente la PD aumentan. Sucede lo mismo con las mutaciones *LRRK2* y *parkin*. Un sujeto que no tiene antecedentes familiares de PD, también puede sufrir la enfermedad, debido a que puede sufrir mutaciones en la proteína  $\alpha$ -synuclein.

### 1.1.3. Tratamiento

Hasta la fecha, no se ha logrado curar la enfermedad del PD, sin embargo existen fármacos para paliar los síntomas y mejorar la vida de los pacientes, como es el caso de la levodopa y la dopamina agonista<sup>4</sup>, entre otros, que ayudan a paliar los síntomas motores en pacientes con un PD severo. El efecto de estos medicamentos no afectan a todos los pacientes por igual, ni durante el mismo tiempo con la misma intensidad, según la enfermedad avanza los medicamentos pierden efectividad [21].

Los tratamientos no solo son farmacológicos, también pueden ser quirúrgicos como: la ablación por radiofrecuencia, radiocirugía estereotáxica, *gamma knife* o la estimulación cerebral profunda. Estos métodos tienen una gran probabilidad de éxito, sin embargo, debido a las complicaciones post-operatorias, se buscan otros métodos con menor riesgo para los pacientes. Como son las técnicas no invasivas por ultrasonidos (High-Intensity Focused Ultrasound, HIFU). Que permiten, a través de un aumento de la temperatura, mediante haces de ultrasonidos, de una región concreta del cerebro, eliminar su función anormal [26].

<sup>3</sup>La mutación SNCA codifica la proteína  $\alpha$ -synuclein que es una proteína responsable de la PD.

<sup>4</sup>Definición de agonista obtenida de la RAE: “Dicho de un compuesto, como una hormona, un neurotransmisor, una enzima, un medicamento, etc. Que incrementa la actividad de otro”. La dopamina agonista no siempre es adecuada, ya que sus efectos secundarios pueden ser adversos. Por ello no se recomienda su uso en pacientes con historiales de drogodependencia, trastornos obsesivos compulsivos, personalidad impulsiva y pacientes con deterioro cognitivo leve.

## 1.2. Objetivos

El proyecto tiene como objetivos los siguientes puntos:

- Obtener biomarcadores en el espacio estandar con un buen rendimiento. De este modo el volumen obtenido a partir del biomarcador estaría normalizado, mejorándose así su calidad.
- Realización de un código que permita comprobar el correcto registro de las imágenes.
- Completar un registro automático del biomarcador a partir de los atlas obtenidos.

## 1.3. Estructura del documento

Para facilitar la comprensión del trabajo, a continuación se expone la estructura del trabajo, tanto la parte escrita como la digital.

### 1.3.1. Estructura del documento redactado

- En el capítulo 1, se realiza una introducción a la enfermedad del Parkinson.
- En el capítulo 2, se resumen los artículos mas relevantes estudiados para la realización del trabajo.
- En el capítulo 3, se detallan las herramientas usadas para la elaboración del trabajo.
- En el capítulo 4, se explican las diferentes técnicas usadas para la obtención de los resultados.
- En el capítulo 5, se exponen los resultados obtenidos.
- En el capítulo 6, se obtienen las conclusiones finales sobre el trabajo.
- Anexos, se explica en detalle ciertos aspectos técnicos y se respaldan los resultados con tablas completas de datos.

### 1.3.2. Estructuración digital

En este punto se describe el contenido de las carpetas del repositorio digital.

- **DEMO:** Es la carpeta principal, donde se guarda todos los datos relativos al trabajo.
  - **DATA:** Es la carpeta donde se guardan las imágenes obtenidas de códigos de MATLAB y las imágenes de partida.
    - **NEUROMELANINA:** Son las imágenes de NM de cada sujeto.
    - **RegistrosAuxiliares:** Son las imágenes de los dos tipos de registros adicionales.

- **STANDARD\_SOMA25:** Es la carpeta donde se guardan las imágenes del registro principal, del registro de NM de un sujeto a NM del soma 25. Dentro de ella hay dos carpetas:
  - ◇ **ATLAS\_STANDARD(SOMA25):** Son las imágenes registradas con el cerebro completo como referencia.
  - ◇ **RegistroBrainstem:** Son las imágenes registradas con el tronco encefálico como referencia.
- **T1:** Aquí se encuentran las imágenes T1 de cada sujeto, con y sin skull stripping.
- **SEGMENTACIÓN AUTOMÁTICA:** Son los resultados de la segmentación automática de la SN, del MES y del LC, mediante los diferentes métodos.
- **DATA\_is:** Son las segmentaciones realizadas por el segmentador 1.
- **DATA\_MATLAB:** Son los datos obtenidos de los códigos de MATLAB en formato `.mat`.
- **SCRIPTS:** En esta carpeta se guardan los códigos usados.
  - **WINDOWS:** Es donde se guardan los códigos usados en el sistema operativo Windows.
  - **DEBIAN:** Es donde se guardan los códigos usados en el sistema operativo Linux.

## Capítulo 2

# Estado del arte

En este capítulo se muestran resúmenes de los artículos principales en los que se basa el trabajo. El orden en el que aparecen tiene un orden lógico, dicho de otra manera, los primeros resúmenes tratan temas generales del PD. Mientras que los últimos se basan en temas específicos de la segmentación automática. Durante la explicación de diferentes puntos del proyecto se ha optado por redactarlos como un resumen de artículos leídos.

### 2.1. Neuromelanin imagin and Dopaminergic loss un parkinson's disease [20]

La PD se caracteriza por la pérdida de NM en las neuronas dopaminérgicas de la SN. Y como una deposición de hierro en la SN. Un paciente con PD que presenta los síntomas motores ha perdido alrededor del 60 % de la NM en la SN. Identificar a los pacientes en la fase prodómica es fundamental para desarrollar una estrategia de acción contra el PD. El estudio se realiza con 18 sujetos con PD y 18 sujetos control.

Durante el experimento se analizan tres tipos diferentes de imágenes:

- **SPECT con FP-CIT:** de esta manera se obtienen valores para los transportadores de recaptación de dopamina (DAT) del putamen y del núcleo caudado. Para calcular el índice asimétrico del putamen y del núcleo caudado se usa:

$$AI_{Putamen} = \left| \frac{Putamen_{Ipsi} - Putamen_{Contra}}{Putamen_{Ipsi} + Putamen_{Contra}} \right| \times 200 \quad (2.1)$$

Al comparar los resultados obtenidos se observa que existe una reducción del DAT entre sujetos control y pacientes de PD. También se observa que el valor DAT del putamen<sub>Contra</sub> esta correlacionado negativamente con la duración de la enfermedad.

- **Imágenes NM:** son MRI sensibles a la NM. Para obtener el volumen de la SN, primero se segmenta de forma manual una región de interés (region of interest, ROI). La cual es el una marca de los pedúnculos cerebrales (PCs) de 4mm de diámetro. Posteriormente se umbralizan los voxels con una intensidad superior a:

$$MN_{CC} + 3 \times SD_{CC} \quad (2.2)$$

Siendo el  $MN_{CC}$  la media de la señal de los PCs y la  $SD_{CC}$  su desviación típica. Por último, el volumen de la SN se calcula como el número de voxels segmentados por la dimensión del voxel. Además se calcula la relación señal/ruido (contrast to noise ratio, CNR) entre la SN y los PCs, de la siguiente manera:

$$CNR_{SN} = \frac{MN_{SN} - MN_{CC}}{SD_{CC}} \quad (2.3)$$

Donde la  $MN_{SN/CC}$  se corresponde a la media de la intensidad de la SN y de los PCs y la  $SD_{CC}$  es la desviación típica de los PCs.

Del LC no se ha realizado volumetría, debido a la limitación de la resolución de las imágenes. Por ello solo se ha calculado el CNR entre el LC y el tegmento del mesencefalo (TG).

Para poder comparar resultados entre los dos CNRs, se normalizan con la media del valor de los sujetos control, obteniéndose un tanto por ciento. Para eliminar la variabilidad, se repiten los calculos cuatro veces y luego se calcula la media. Se observa una pérdida de NM entre los sujetos control y los PD en las estructuras analizadas. Además existe una correlación positiva entre el  $CNR_{Contra}$  de la SN y del LC ( $\rho=0.56$ ,  $p<0.05$ ). También se obtiene un valor de corte para el volumen de la SN contralateral ( $292\text{mm}^3$  precisión=86 %, sensibilidad=89 % y especificidad=83 %). Por último, se ha observado que el volumen de la SN predice la reducción de DAT producida en el putamen y el núcleo caudado.

- **Imágenes sensibles al hierro:** son MRI sensibles al hierro, llamadas T2. Para calcular el volumen de la SN, se define como ROI la SN bilateral. Se procede a calcular el volumen de la SN de igual manera que en las Imágenes de NM. El proceso de volumetría se repite dos veces y se calcula la media.

Los resultados obtenidos de estas imágenes no muestran una diferenciación entre sujetos sanos y pacientes con PD. Tampoco se ha encontrado una correlación con los datos obtenidos en las imágenes SPECT. Por lo que se concluye que el proceso de deposición del hierro no se comprende en su plenitud.

## 2.2. In vivo assessment of brainstem depigmentation in parkinson disease [28]

La PD se caracteriza por la pérdida de neuronas catecolaminérgicas en diferentes partes del tronco encefálico. Como en la sustancia nigra pars compacta (substantia nigra pars compacta, SNpc), el área tegmental ventral (ventral tegmental area VTA) y el LC. Esta pérdida se puede apreciar, debido a una despigmentación producida dentro de las células que contienen NM. La NM, en el nacimiento no está presente y se va acumulando durante la etapa adulta. La neurodegeneración no se produce por igual en todas las subestructuras del tronco encefálico, sino que hay zonas predilectas. Para observar la pérdida de NM se usan MRI T1 sensibles a la NM.

El objetivo del estudio es estudiar y cuantificar la despigmentación producida por la PD e investigar una manera de normalizar la forma de obtener los datos. El conjunto de sujetos disponibles para el estudio es de 69 pacientes (30 sujetos control y 39 PD). Los datos se obtuvieron mediante dos máquinas de resonancia magnética diferentes, dando lugar a 3 protocolos diferentes<sup>1</sup>.

La SNpc se estudia en dos zonas, la zona anterior (aSNpc) y la posterior (pSNpc). La SNpc se compone en un 68% de células con NM. Siendo el volumen normal de estas células de  $127,7mm^3 \pm 23,1$ . Al comparar pacientes PD con sujetos control, se observa una disminución del volumen de NM en la SNpc y el LC, como se puede observar en la tabla 2.1.

	Sujetos control ( $mm^3$ )	Pacientes con PD ( $mm^3$ )	Valor p
SNpc (pSNpc + aSNpc)	$112,8 \pm 46,1$	$52,8 \pm 29,4$	$< 0,001$
LC	$16,7 \pm 9,1$	$11,7 \pm 6,2$	$< 0,02$

Tabla 2.1: Diferencia de volumen normalizado de NM en determinadas zonas del tronco encefálico.

Para determinar los voxels más hiperintensos de cada región, se usó la siguiente ecuación:

$$THR_{si} = BG_{mean} + MULT * SD_{BG} \quad (2.4)$$

Donde  $BG_{mean}$  es la media de la intensidad de la señal de referencia, la  $SD_{BG}$  es la desviación típica de dicha señal y  $MULT$  es un valor variable, el cual se ajusta dependiendo de la máquina usada. El valor de  $MULT$  en un principio vale 3, obteniéndose valores volumétricos dispares para cada estructura analizada. Se tomo como protocolo de referencia el valor obtenido del método PHIL MT ( $129mm^3 \pm 46$  para la suma de aSNpc, pSNpc, VTA y LC). Para obtener un valor del  $MULT$  adecuado, se vario su valor hasta conseguir que el error fuese igual al cometido con el método de referencia. El valor de  $MULT$  para los protocolos GE MT y PHIL SPIR es igual a 2.75 y 3.57 respectivamente. Aplicando los valores anteriores, no se observó ninguna diferencia en el volumen de los voxels hiperintensos ni en su distribución, para ninguna estructura.

Normalizando los volúmenes obtenidos anteriormente con el volumen intracraneal (intracraneal volume ICV) de cada sujeto, se observó que se mejora su precisión. En la tabla 2.2 se muestra las estructuras con mayor mejora de diagnóstico.

	AUC ajustado	AUC sin ajustar
pSNpc	$0,92 \pm 0,03, p < 0,001$	$0,82 \pm 0,05, p < 0,001$
SNpc (pSNpc + aSNpc)	$0,88 \pm 0,04, p < 0,001$	$0,76 \pm 0,06, p < 0,001$

Tabla 2.2: Resultados del análisis AUC para los volúmenes ajustando el umbral y sin ajustarlo.

<sup>1</sup>Una unidad es la GE Healthcare (GE MT) y la otra es una Philips. Al obtener resultados con la Philips se usaron dos métodos. Uno basado en la presurización espectral de inversión-recuperación espectral (PHIL SPIR) y otro basado en "off-resonance" MT pulse (PHIL MT).

A pesar de que existe una diferencia del valor del AUC en las estructuras de la tabla 2.2, se demostró que no hay diferencia de diagnóstico entre ellas ( $z=1.03$ ,  $P=0.30$ ). Pero si lo hay cuando se comparan con las demás estructuras analizadas.

En resumen, las imágenes T1 sensibles a la NM son sensibles a la despigmentación en la SNpc. Para poder confirmar el potencial de estas imágenes son necesarios estudios longitudinales. Con un diagnóstico excelente para las zonas pSNpc y SNpc. El método propuesto para corregir las diferencias en la adquisición del volumen de las estructuras, es un avance en las técnicas de laboratorio.

### 2.3. Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach [13]

Las estructuras del tronco encefálico SN y LC están relacionadas con enfermedades neurodegenerativas como el PD o el Alzheimer. Para identificar el daño producido por la enfermedad en dichas estructuras se observa la pérdida de NM en las neuronas. Para poder detectar la NM en MRI se usa una técnica diferente a la usada en MRIs convencionales.

Es difícil obtener MRIs donde se observe de manera nítida el LC, debido a su reducido tamaño. Para ello sería necesario imágenes con un SNR (Signal to noise ratio) bajo, un tamaño menor del voxel y una exposición del sujeto a una radiación mayor. Además, este tipo de imágenes tienen artefactos que no se pueden corregir.

El conjunto de sujetos estudiados son 6 (3 mujeres y 3 hombres). Se ha usado tres tipos de secuencias diferentes obtenidas con una misma máquina de resonancia magnética. Cada sujeto se sometió a las tres secuencias para comparar la sensibilidad de cada una.

Al no haber protocolos de segmentación del LC y de la SN, se desarrolló un protocolo para cada estructura. El cual es el siguiente:

- Segmentación del LC: Para la segmentación del LC se define una ROI circular de referencia en la pertuberancia de la cual se obtiene la intensidad media ( $I_{mean}$ ) y su desviación típica ( $I_{sd}$ ). El siguiente paso es detectar el núcleo rojo, el cual se sitúa aproximadamente en el cuarto ventrículo. Por último se genera una ROI circular de los LC. Las cuales tienen un radio de 3 mm y se sitúan a 3mm a la derecha o izquierda y a 2mm del núcleo rojo.

Los voxeles pertenecientes a las ROIs de los LC que tengan una intensidad mayor a:

$$T = I_{mean} + 4 \times I_{sd} \quad (2.5)$$

Son considerados pertenecientes al LC. Con la ecuación anterior, no se obtiene un buen resultado en cuanto al volumen del LC. Para ello se puede bajar el umbral de 4 a 3, obteniéndose un mejor volumen. Sin embargo se producen artefactos. Por ello el umbral se fija en 4.

- Segmentación de la SN: A la hora de definir la ROI de referencia se tomó círculos de 4mm de diámetro situados en una zona adyacente a la SN. Las ROIs se situaron de 1 a 3 slabs consecutivos donde se observa la SN se observaba. Posteriormente se binariza la MRI mediante la intensidad media ( $I_{mean}$ ) y la desviación típica ( $I_{sd}$ ) de las ROIs de referencia. Para ello, se usa la siguiente ecuación:

$$I_{diff} = I_{voxel} - I_{mean} - 2 \times I_{sd} \quad (2.6)$$

La ecuación anterior se aplica a cada voxel, obteniéndose un valor para cada voxel. Para tomar la decisión de que voxel poner a 1 y cual a 0 (binarización) se usa la siguiente ecuación:

$$B_{voxel} = \begin{cases} 1 & \text{si } I_{diff} > 0 \\ 0,4 & \text{si } otro\ caso \end{cases} \quad (2.7)$$

Para finalizar, se define la SN izquierda y derecha como la región de voxeles hiperintensos de la imagen binarizada perteneciente a la región anatómica de la SN.

Como conclusión, se presenta una nueva forma de aproximar las medidas relativas al LC y la SN. La cual se basa en la obtención de datos de diferentes imágenes. Con ello se consigue superar el reto de la baja resolución del LC. Además, se presenta un método semi-automático para estimar los volúmenes de la SN y del LC.

## 2.4. In vivo visualization of the locus coeruleus in humans: quantifying the test-retest reliability [29]

Recientes avances en los métodos y en los protocolos de obtención de imágenes en la neuroimagen han hecho posible la visualización del locus coeruleus (LC) en troncos encefálicos de humanos vivos. El LC es un núcleo pequeño situado en el tronco encefálico, el cual tiene múltiples funciones cognitivas. Por lo tanto, es objeto de estudio en desordenes como el Parkinson o el Alzheimer. Para observar el LC se usa una sustancia presente de forma natural en el cerebro, la neuromelanina (NM). El LC se considera que puede ser un biomarcador eficaz en tratamientos farmacológicos o para diagnosticar el Parkinson.

Se segmentó el LC dos veces por dos evaluadores independientes. Antes de segmentar el LC ambos evaluadores se entrenaron y estudiaron un riguroso proceso de segmentación del LC y del pedúnculo cerebral medio (middle cerebral peduncle MCP) el cual funciona como una ROI. Una vez se ha segmentado el LC se registran los slabs en el espacio MNI 0.5 mm. Posteriormente se revisan todas las imágenes para asegurarse de que no se han producido errores.

Una vez se han registrado todas las segmentaciones se crea un atlas probabilístico de la localización del LC. Este atlas es la unión de voxels de mayor intensidad de cada imagen registrada en el espacio MNI y de cada sujeto. Para ser más representativo, los sujetos del atlas tienen edades similares.

Los volúmenes analizados en el artículo se han obtenido del espacio nativo de cada sujeto. Se han estudiado dos volúmenes, todo el volumen del LC, que es volumen de cada evaluador. Y la unión del volumen, que es el volumen que ambos evaluadores tienen en común.

Para obtener la media de la señal del LC por hemisferio se usa la siguiente fórmula:

$$LC_{contrastratio} = [(SI_{LC} - SI_{MCP})/SI_{MCP}] \quad (2.8)$$

Dos participantes obtuvieron un valor del coeficiente DICE igual a cero. Por lo tanto se excluyeron del análisis. El resultado medio del DICE intra-evaluadores, es decir, la diferencia entre segmentaciones, para los diferentes scans, sesiones de segmentaciones y hemisferios está entre 0.65 y 0.74.

El resultado medio del DICE inter-evaluadores, es decir, la diferencia entre el volumen común a ambos evaluadores, los diferentes scans, sesiones de segmentaciones y hemisferios está entre 0.54 y 0.64. El intra-evaluadores no muestra diferencias entre ambos ( $p=0.79$ ), ni en las diferentes sesiones ( $p=0.42$ ), ni entre hemisferios ( $p=0.43$ ). Ocurre lo mismo para el caso de inter-evaluadores. El volumen medio de cada evaluador es de  $9.53 \pm 3.83 \text{ mm}^3$ . La media para el evaluador 1 es igual a  $7.96 \text{ mm}^3$  y para el evaluador 2  $11.11 \text{ mm}^3$ . Durante las sesiones de scan el volumen se mantuvo estable ( $p=0.92$ ), sin embargo, hay diferencias entre evaluadores ( $p<0.001$ ), en las sesiones de segmentación ( $p=0.035$ ) y en los hemisferios ( $0.024$ ). Para el volumen conjunto de ambos evaluadores ocurre algo similar, a excepción del volumen intra-evaluadores que se mantiene estable durante las sesiones de scan ( $p=0.78$ ) y entre los hemisferios ( $p=0.36$ ).

El resultado al analizar el contraste de la ROI la media del  $LC_{contrastratio}$  fue de 13.9% con una desviación típica de 3.8. El  $LC_{contrastratio}$  no muestra diferencias entre sesiones de scan, pero si hay una lateralización. Es decir, el  $LC_{contrastratio}$  es mayor en el lado derecho que en el izquierdo para ambas sesiones de segmentación. Se observa una alta correlación entre el  $LC_{contrastratio}$  del lado derecho y el izquierdo del LC en la sesión de scan 1 ( $p=0.026$ ) pero no en la sesión 2 ( $p=0.82$ ).

Para concluir, se observa una buena confianza entre scans en la visualización del LC. El volumen obtenido del LC es menor que en estudios realizados postmortem. Y por último se observa una lateralización en volumen e intensidad del LC.

## 2.5. Automated Neuromelanun Imaging as a Diagnostic Biomarker for Parkinson's Disease [12]

La PD es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la bradicinesia<sup>2</sup> asimétrica, restremor, la rigidez y la pérdida de NM en las estructuras de la SN y LC.

Los sujetos con las mutaciones LRRK2 and PARKIN muestran una mayor pérdida de NM en la SN y el LC, como se observa en el parkinson idiopático (idiopathic parkinson disease, iPD). El análisis *post-mortem* sigue siendo la única manera de corroborar la precisión del diagnóstico.

Se ha usado un método de segmentación y medida de volumen completamente automático, a partir de MRI sensibles a la NM, para cuantificar el volumen de la SN y del LC. Y por consiguiente conseguir diferenciar entre sujetos sanos y PD.

Durante el experimento se usó imágenes de 36 pacientes de PD y 37 sujetos control. Los cuales se clasificaron en tres grupos: (1) iPD, (2) LRRK2 y (3) PARKIN. Se observó que los pacientes del grupo 2 tenían más afectado el lado derecho y los del grupo 3 el lado izquierdo. La única diferencia entre los grupos fue que el grupo 3 tiene una mayor duración y aparición más temprana de los síntomas motores.

Para calcular el volumen de los voxeles hiperintensos, se modificó un trabajo previo. Se desarrollo una técnica que calcula un umbral óptimo para el calculo.

La ventaja de usar una segmentación y obtención de volumen automática es que permite eliminar la objetividad del operario. Lo que hace más fácil los estudios multi-centros.

El volumen de la SN y del LC obtenidos son menores en los sujetos con PD que en los sujetos control. Sin embargo, el volumen de la SN muestra mejor precisión en el diagnóstico en los pacientes con iPD. En la tabla 2.3 se muestran los valores obtenidos.

Estructura	Sujetos control	iPD	LRRK2	PARKIN
<b>SN volumen <math>mm^3</math></b>	248,2	155,5 P<0.001 AUC=0.91	162,8 P=0.005 AUC=0.86	122,5 P=0.002 AUC=0.97
<b>LC volumen <math>mm^3</math></b>	15,2	11,9 P<0.019 AUC=0.73	10,4 P=0.002 AUC=0.88	18,2 P=0.004 AUC=0.95

Tabla 2.3: Resultados volumétricos de la SN y del LC.

<sup>2</sup>Bradicinesia: lentificación de los movimientos.

Al comparar la SN ipsilateral y la contralateral con los sujetos control, se observa que el volumen contralateral se reduce en pacientes con iPD (de media  $12.8mm^3$ ,  $P=0.007$ ) con respecto al volumen ipsilateral. Pero no sucede lo mismo para pacientes con PD monogénico (mPD).

La mejor clasificación, según el análisis ROC (90%) se obtiene para un valor de corte del volumen de la SN igual a  $103.1mm^3$ .

Resumiendo, mediante el método automático, se ha conseguido obtener unos resultados discriminativos entre sujetos sanos y PD con una buena precisión. Además los resultados obtenidos están correlacionados con otros estudios posteriores. En futuros estudios se puede seguir desarrollando el método para incluir otras mutaciones del PD.

## 2.6. Multi-Atlas based segmentation of brain images: Atlas selection and its effect on accuracy [7]

Es común el uso de imágenes cerebrales segmentadas, obtenidas mediante MRI, en la ciencia de la neuroimagen. El método multi-atlas proporciona unas segmentaciones precisas obtenidas a partir de múltiples segmentaciones de sujetos. Usando la técnica del multi-atlas se evitan errores, debidos a diferencias anatómicas o errores de propagación, que se dan cuando solo se usa una segmentación.

Este experimento consiste en el estudio de una estrategia a la hora de decidir que atlas se usan para la segmentación de cada sujeto. El estudio se realizó con un conjunto de 275 imágenes T1 y sus respectivas segmentaciones manuales. Las zonas segmentadas manualmente son diferentes estructuras subcorticales, como por ejemplo el hipocampo, el núcleo caudado y el putamen, entre otras. Las edades de los sujetos varían de los 4 a los 83 años con una media de  $27.9 \pm 21.1$  años.

La razón del porque se escoge un número determinado de atlas, para realizar la segmentación es debido al alto coste computacional de las operaciones y a que no todas las estructuras anatómicas son representativas. Se estudian dos maneras clasificar los atlas:

- **Similitud de las imágenes:** Para hacer el menor número de operaciones, todas las imágenes T1 se registran, de manera afín, al espacio Montreal Neurological Institute (MNI). Es en este momento cuando se calcula la similitud, mediante el método de información mutua normalizada (normalised mutual information NMI) de las imágenes. Las 20 imágenes que obtienen los mejores resultados, son las elegidas para formar un multi-atlas para un sujeto.
- **Meta información:** Cualquier información recogida durante el escáner, puede ser usada para la clasificación de los atlas. En este estudio se eligió la edad como parámetro clasificador. Esta clasificación se realizó con 224 imágenes de pacientes, debido a que no se dispone de las edades del resto de pacientes. Dicha clasificación se llevó a cabo escogiendo los 20 atlas de edades más próximas al del sujeto deseado.

Se comparó los resultados de las dos maneras descritas anteriormente de clasificar los atlas. Los pacientes se dividieron en tres grupos jóvenes, adultos y ancianos. Se compararon resultados del DICE para cada clasificación. El resultado para el grupo de jóvenes es que la clasificación por edad produce una disminución del DICE. Mientras que para el grupo de los ancianos produce una mejoría de media  $0.007 \pm 0.0057$ .

Una vez se ha realizado el proceso de selección de las imágenes se procede al proceso de creación de la segmentación de las estructuras del sujeto. Primero se realiza un registro no rígido de las imágenes seleccionadas. El registro no rígido se compone de un registro afín usando como modelo un free-form deformation (FFD) desplazando el punto de control y la función B-spline. Una vez se ha realizado el registro se procede a la fusión de etiquetas <sup>3</sup> para obtener la segmentación del sujeto final. Para medir la exactitud de la fusión de etiquetas se calcula el NMI. Además los resultados también se comparan con el resultado de elegir 20 atlas de manera aleatoria.

La visualización de los datos se realiza de dos maneras, una global en la que se usan las 275 imágenes y otra local en la que se usa 3 pacientes. Estos 3 pacientes representan tres rangos de edad, jóvenes, adultos y ancianos. Las edades de los sujetos elegidos son 12, 29 y 79 años respectivamente. Para el caso global, se calcula el DICE con las segmentaciones manuales tanto para los 20 atlas con mayor similitud, como para los elegidos al azar. EL resultado muestra una mejoría de rango 0.02 a 0.05 cuando se usa el criterio de similitud.

Para el caso local, se calcula el DICE de cada segmentación obtenida con las segmentaciones manuales. Posteriormente, dicho resultado se compara con 1000 segmentaciones aleatorias, obtenidas mediante la fusión de etiquetas. Los resultados no tienen un patrón común para los 3 sujetos, lo que significa que existe una diferenciación entre los sujetos.

Para observar cual de las dos formas de elegir los atlas, por similitud o aleatoria, es más exacta, se estandarizan los datos del caso local mediante el *z-scores* de los resultados del DICE. Los resultados obtenidos indican que la selección de los atlas por similitud es mucho mejor que la elección aleatoria. Obteniéndose un *z-scores* igual a 2.91 de media.

Por último, se estudió el efecto que produce una variación del número de atlas usados para la segmentación. Dicho experimento se realizó escogiendo los atlas con mayor similitud y de forma aleatoria. Se usó los 3 sujetos de diferentes edades para realizar el experimento. Para clasificar los resultados se calculó el DICE con la segmentación manual de cada uno. El resultado fue que cuando se usan mas 25 atlas, existe una leve disminución lineal del DICE para los atlas escogidos por similitud y un leve incremento lineal para los aleatorios.

---

<sup>3</sup>El método de fusión de etiquetas usado es el majority vote. Se ha escogido este tipo de fusión de etiquetas para disminuir la carga computacional

Como conclusión, los resultados obtenidos clasificando los atlas con el criterio de similitud son más precisos que los obtenidos mediante la clasificación aleatoria. La clasificación mediante meta información no produce una mejoría casi intangible, pero demuestra el potencial clasificatorio de este tipo de información. Con 20 atlas para la clasificación se obtiene una precisión cercana a la máxima.

Uno de los posibles trabajos derivados del artículo, es la adaptación del número de atlas para cada paciente o usar otro método de fusión de etiquetas.

## 2.7. A label fusion method using conditional random fields with higher-order potentials: Application to hippocampal segmentation [23]

La segmentación automática de MRI son cruciales en enfermedades neurodegenerativas. Como por ejemplo, en la enfermedad del Alzheimer o epilepsia, entre otras. La dificultad de la segmentación es el pequeño tamaño y bajo contraste de las zonas de interés.

Para obtener la segmentación automática, se usa una segmentación basada en multi-atlas. Lo que minimiza los errores asociados a diferencias morfológicas entre sujetos. La segmentación automática se puede resumir en dos pasos: primero, registrar las imágenes y segundo, fusión de etiquetas. El artículo se centrará en el segundo paso.

El método de fusión de etiquetas (conditional random fields, CRF) usa el “graph cuts” con información de la apariencia, forma y contexto de las imágenes registradas al espacio del sujeto referencia. El proceso se describe con más detalle a continuación.

En el preprocesado de las imágenes se elimina el cráneo, para mejorar la calidad del registro posterior. Una vez eliminado el cráneo, se registran las imágenes al espacio del sujeto referencia, para normalizar el volumen.

Después, se define una región de interés (region of interest ROI) para cada estructura. Siendo ésta, la caja delimitadora mínima que contiene la estructura deseada. Se aplica la caja calculada sobre la imagen del sujeto referencia para recortar la imagen. Para generar los atlas se usa el logaritmo de odds (logarithm of odds LogOdds). En este momento se calcula la similitud, a través de la información mutua (mutual information MI). Con el objetivo de listar los atlas con mayor similitud al de referencia.

A la hora de generar la fusión de etiquetas, se analizan varios métodos, que son: STAPLE, Majority voting (MV), Weighted voting (WV), Generative CRF model (GN) y Discriminative CRF model (DS). Para obtener un resultado preciso, en cada método es necesario un número de atlas diferente. Para calcular el número idóneo, se usa el método de leave one out (LOO). Dando como resultados, los obtenidos en la tabla 2.4.

<b>Método</b>	<b>STAPLE</b>	<b>MV</b>	<b>WV</b>	<b>GN</b>	<b>DS</b>
<b>Número de atlas</b>	5	5	15	15	15

Tabla 2.4: Número de atlas necesarios para cada método de fusión de etiquetas.

Los métodos GN y DS se basan en un modelo de campos aleatorios condicionales CRF. El cual aplica el algoritmo de mínimo corte, máxima continuidad. El CRF se entrena para la segmentación de los voxels cuya segmentación no es segura. De esta forma se reduce la carga computacional.



## Capítulo 3

# Materiales y herramientas

En el presente capítulo se especifica las herramientas usadas para la elaboración del trabajo, junto con los datos relativos a la corte de sujetos usada. También se añaden datos demográficos de los sujetos.

### 3.1. Herramientas

#### 3.1.1. MATLAB (MATrix LABoratoryes)

Es una herramienta muy versátil, permite realizar un amplio número de operaciones de disciplinas diferentes. Está orientado a las operaciones matemáticas y representación gráfica de resultados. Lo que le convierte en una herramienta inseparable para los ingenieros. Además su forma de gestionar las matrices es muy eficiente, lo que evita horas de trabajo perdidas. El lenguaje que se usa a la hora de programar en MATLAB es de alto nivel, similar al C++ o C.

Cuenta con una pagina web propia (<https://es.mathworks.com/help/>) donde se resuelven dudas online o donde se pueden consultar ayudas y ejemplos sobre los comandos. Cuenta con multiples extensiones que ayudan al programador a desarrollar soluciones en un tiempo menor y de manera más eficiente. Como es el caso del análisis de las imágenes de resonancia magnética. Descargandose *Image Processing Toolbox* se obtiene algoritmos para la lectura o escritura de imagenes MRI, entre otras funciones.

En la tabla 3.1 se muestran unos atajos por teclado útiles para el manejo de Matlab y para otros lenguajes de programación.

Tecla	Descripción de funcionamiento
F5	Ejecución del código hasta llegar a <i>break-point</i> <sup>1</sup>
F9	Se ejecuta lo seleccionado y se observa su resultado en el <i>command windows</i>
F10	Ejecución del código deseado
F11	Ejecución paso a paso del código deseado

Tabla 3.1: Atajos por teclado para Matlab.

---

<sup>1</sup>Un *break-point* es un punto escogido del código ejecutado donde el programador desea que la ejecución del programa se detenga. Para poner un *break-point*, simplemente se pincha sobre la línea deseada en el margen izquierdo



Figura 3.1: Logotipo de Matlab.

### 3.1.2. ITK SNAP

Es una herramienta software que permite visualizar MRIs. Esta herramienta, además, permite realizar modelados 3D y realizar segmentaciones manuales de las estructuras observadas. El modelado 3D lo realiza de forma automática, pero para ello se ha de tener primero las segmentaciones manuales. Permite la visualización al mismo tiempo de los tres cortes cerebrales y la reconstrucción 3D. Sin embargo, se puede visualizar solo una de las imágenes deseadas. ITK SNAP es un software libre, distribuido por GNU (General public license).

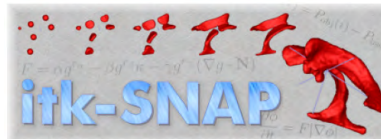


Figura 3.2: Logotipo de ITK SNAP.

### 3.1.3. ANT's [11][10]

La herramienta Advanced Normalization Tools (ANTs) se usa en el ámbito médico y biológico, dotando al usuario de métodos para trabajar con las estructuras anatómicas desde un ordenador. El principal uso de ANTs son sus numerosos tipos de transformaciones, que pueden ser tanto lineales como no lineales. Además permite la segmentación de diferentes estructuras cerebrales.

Todos los métodos de ANTs tienen una serie de parámetros para obtener la mejor transformación posible. Las funciones de ANTs se han realizado para obtener un balance entre el coste computacional de la deformación y la información a procesar.

ANTs es una herramienta de software libre la cual se puede descargar desde el enlace <http://picsl.upenn.edu/software/>.

### 3.1.4. Máquinas

Durante la elaboración del trabajo se ha dispuesto de dos máquinas de forma remota ofrecidas por la universidad. Las cuales han sido útiles para almacenar los datos y para realizar tareas pesadas computacionalmente. Las máquinas y su función se especifican a continuación:

- **Curie:** es una máquina con el sistema operativo Windows 7. Su objetivo es almacenar los datos relacionados con el trabajo y lanzar programas pesados.
- **Copérnico:** es una máquina con el sistema operativo Linux (Debian). Su objetivo es procesar programas pesados que tienen funciones específicas de Linux.

---

e inmediatamente aparecerá una bola roja.

### 3.1.5. Xming

Este programa permite conectarse a un servidor de forma remota. Lo que permite acceder a las máquinas desde cualquier lugar y en cualquier momento. Este programa ha sido usado para conectarse a Copernico desde cualquier ordenador.

Una vez descargado el programa, hay que seguir una serie de pasos para poder conectarse a un servidor. En este caso se explica como se conecta a Copérnico, para otro servidor, el método puede variar.

- Primero, se ejecuta el programa **Xming**. No se obtendrá ningún resultado.
- Segundo, se ejecuta el programa **XLaunch**. Se abrirá una ventana nueva.
- Tercero, en la casilla *Display number* se elige un puerto de conexión y se pulsa siguiente. Los puertos van del 0 al 50, estando reservados los 5 primeros puertos.
- Cuarto, se elige la pestaña *Start a program* y se pulsa siguiente.
- Quinto, se elige la pestaña *Using PuTTY (plink.exe)* y se rellenan los campos *Connect to computer* y *Login as user* con la dirección IP y el usuario, respectivamente y se pulsa siguiente tres veces.
- Sexto, se introduce la contraseña.



Figura 3.3: Logotipo de Xming.

### 3.1.6. Tmux

El programa *Tmux* permite al usuario, conectarse a un servidor y dejar ejecutándose un programa el tiempo necesario. Lo cual ha sido útil, ya que, algunas operaciones han requerido varias horas de ejecución ininterrumpida.

La forma de usarlo es sencilla, pero necesita el programa descrito en la sección 3.1.5, para poder ser de utilidad. Una vez dentro del servidor, se puede iniciar varias sesiones paralelas desde el propio terminal. Permitiendo la ejecución de varios procesos y ahorrando mucho tiempo de espera.

Para instalarlo simplemente hay que poner la línea de código indicada en la figura 3.4

```

$ sudo apt-get install tmux (para Ubuntu)
$ sudo pacman -S tmux      (para Arch Linux)
$ sudo yum install tmux    (para Fedora)

```

Figura 3.4: Instrucciones para instalar Tmux en diferentes sistemas operativos.

Para ejecutar *Tmux*, en el terminal se escribe la orden *tmux*, inmediatamente se borra lo escrito en el terminal y aparece una barra verde en la parte inferior de este. Ahora se ejecutan las operaciones necesarias y para salir se usa el atajo por teclado *ctrl+b* y pulsamos la letra *d*. De esta forma se sale del terminal de *Tmux* sin cerrar su ejecución. A continuación se especifican los comandos básicos:

- Nueva sesión: `tmux new -s [NombreSesion]`
- Lista de sesiones activas `tmux list-sessions`
- Entrar en sesión activa: `tmux attach -t [NombreSesion]`
- Salir sin terminar ejecución: *ctrl+b*, pulsar *d*
- Salir terminando ejecución: *ctrl+b*, pulsar *ℓ* y elegir la opción *y*

Se recomienda realizar archivos `.sh` con las rutas de los programas usados normalmente. De esta manera es más cómodo el manejo del terminal.



Figura 3.5: Logotipo de Tmux.

## 3.2. Datos

Las imágenes necesarias para este estudio se han obtenido del Centro Integral de Neurociencias HM Cinac. De cada paciente se ha obtenido las siguientes imágenes: T1 SLAB NEUROMELANINA y T1 WHOLE BRAIN. Los aspectos técnicos de las imágenes se muestran en la tabla 3.2. Los datos de cada paciente se muestran la tabla 3.3.

	<b>T1 SLAB NEUROMELANINA</b> (T1 NM)	<b>T1 WHOLE BRAIN</b> (T1)
Dimensiones	0.7× 0.7× 3 mm	1× 1× 1 mm

Tabla 3.2: Datos técnicos de cada tipo de imagen usada.

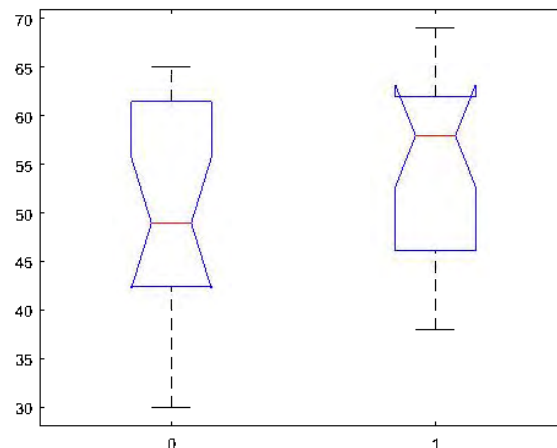


Figura 3.6: Análisis ANOVA para la edad de los pacientes. Siendo 0 los sujetos sanos y 1 los sujetos con PD.

En un principio se trabajaba con imágenes de 43 pacientes, sin embargo, debido a diferencias morfológicas entre sujetos, se descartó un paciente. Al no tener un conjunto elevado de sujetos, no se tiene una gran variabilidad morfológica. Por lo tanto, es de interés tener sujetos con estructuras similares para poder maximizar los datos usados. Los pacientes eliminados son los somas 36 y 38.

Los datos demográfico relativos a los sujetos analizados en el trabajo se resumen en la tabla 3.4.

características	HC(n=20)	PD(n=23)
N. mujeres/hombres (%)	10/10 (50/50%)	10/13 (43.48/56.52%)
Edad media(min/max)	49.8 (30, 65)	54.87 (38, 69)
Lado afectado D/I/B <sup>2</sup>	-	12/6/5

Tabla 3.4: Datos demográficos de los pacientes.

Se ha analizado el poder discriminativo de la edad de los pacientes, mediante el análisis ROC y ANOVA, los resultados son los mostrados en la tabla 3.5 y en las figuras 3.6.

	HC	PD	F	p-valor
Edad media (Desviación típica)	49.9 (10.97)	54.87 (9.14)	2.73	0.106

Tabla 3.5: Análisis ANOVA del poder discriminativo de la edad media de los pacientes en la enfermedad del parkinson. Dónde *HC* es la media de edad de los pacientes sanos, con su desviación típica, *PD* es la media de edad de los pacientes con PD, junto con su desviación típica, *F* y *p-valor* son los valores estadísticos.

<sup>2</sup>Las siglas D,I y B significan derecho,izquierdo y bilateral, respectivamente

Como se observa, la edad no tiene la capacidad de diferenciar entre sujetos sanos y PD ya que observando el p-valor es superior a 0.05, [28] [20], por lo tanto no se puede rechazar la hipótesis nula.

Para comprobar si el sexo de los pacientes es un factor determinante a la hora de la enfermedad del parkinson, se realizó un estudio estadístico mediante el chi cuadrado o distribución de Pearson. Los resultados obtenidos de dicha distribución se pueden observar en la tabla 3.6.

	<b>HC</b>	<b>PD</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>	10/10	10/13	0.18	0.67

Tabla 3.6: Resultados del análisis chi cuadrado del poder discriminativo del género. Donde *HC* es el número de sujetos control (mujeres/hombres), *PD* es el número de sujetos con Parkinson (mujeres/hombres),  $X^2$  y *p-valor* son los valores obtenidos del cálculo de chi cuadrado.

Los valores de Chi tabla y p valor obtenidos son superiores a los fijados para rechazar la hipótesis nula (3.841 y 0.05 respectivamente). Por consiguiente se deduce que el genero no es un factor discriminante en la enfermedad del parkinson. Para ver en detalle los cálculos se recomienda ir al anexo E.

ID	Diag.	Onset side (0-R, 1-L, 2-Sym, 9-HC)	Edad	Género (0-F, 1-V)	Hand (0-R, 1-L)	ICV mm <sup>3</sup>
soma13	PD	2	44	1	0	1605272
soma15	PD	1	51	0	1	1324121
soma19	PD	0	64	0	0	1422113
soma20	PD	0	42	0	0	1511546
soma22	PD	0	38	0	0	1696341
soma25	PD	1	46	1	0	1688987
soma26	HC	9	42	0	0	1298294
soma27	PD	1	45	1	0	1587389
soma28	PD	0	47	1	0	1612958
soma29	HC	9	47	0	0	1285819
soma31	HC	9	48	1	0	1613951
soma32	HC	9	43	0	0	1375118
soma35	HC	9	49	1	2	1433235
soma36	PD	2	58	0	0	1428069
soma38	HC	9	41	0	0	1348270
soma39	PD	0	60	0	2	1286627
soma40	PD	0	62	1	-	1513186
soma43	PD	1	66	1	0	1465316
soma44	PD	1	69	0	0	1291159
soma45	PD	0	49	1	0	1730594
soma46	PD	0	62	1	0	1387164
soma48	PD	2	59	1	-	1473237
soma51	HC	9	64	1	-	1283550
soma52	HC	9	62	1	-	1571664
soma53	PD	2	66	1	-	1617661
soma54	HC	9	55	1	-	1575165
soma60	PD	0	56	0	-	1413363
soma61	PD	0	62	0	-	1445967
soma62	HC	9	63	1	-	1325268
soma63	PD	2	60	0	-	1187934
soma64	HC	9	63	1	-	1382179
soma66	PD	1	49	1	-	1908020
soma67	PD	0	63	1	-	1688018
soma68	HC	9	30	0	-	1352814
soma69	HC	9	30	1	-	1702395
soma70	HC	9	35	0	-	1424376
soma72	HC	9	65	1	-	1630699
soma74	PD	0	44	1	-	1562652
soma75	HC	9	61	1	-	1654046
soma76	HC	9	50	0	-	1503271
soma77	HC	9	51	0	-	1367938
soma78	HC	9	48	0	-	1407842
soma79	HC	9	49	0	-	1183083

Tabla 3.3: Datos usados para la elaboración del trabajo. Siendo *Diag* el diagnóstico de cada sujeto (PD paciente con parkinson y HC sujeto control), *onset side* lado afectado por el parkinson (0 derecha, 1 izquierda, 2 ambos y 9 sujeto control), *edad* edad del paciente en el momento de la obtención de las imágenes, *género* sexo del paciente (0 femenino y 1 varón), *hand* mano hábil del sujeto (0 derecha y 1 izquierda) e *ICV* volumen intracraneal de cada sujeto.



# Capítulo 4

## Métodos empleados

En este capítulo se desarrollan las técnicas usadas, para elaboración del trabajo. Se detalla el funcionamiento de los códigos empleados y los métodos matemáticos empleados.

### 4.1. Registro de imágenes

Para la elaboración del trabajo, se han realizado varios registros diferentes. Todos tienen en común el destino final, es decir, el sujeto que se ha usado como referencia, el cual es el soma 25. La razón del porque se ha elegido este sujeto, es porque es el que más similitud presenta con los demás sujetos. Esta elección se ha deducido a partir del resultado obtenido del código descrito en [16].

A continuación, se describen los diferentes registros usados.

#### 4.1.1. Registro NM a NM del soma25

Este registro es la base del trabajo. A partir del resultado obtenido de este registro, se llevó a cabo el resto del trabajo. Sirviendo de base a las segmentaciones manuales, de las que se generan los atlas. A continuación, se describe en detalle el proceso de registro.

#### Inputs

- Imagen T1 con cráneo.
- Imagen NM.
- Imagen T1 del soma 25 con cráneo.
- Imagen NM del soma 25.
- Segmentación de la SN.
- Segmentación del MES.
- Segmentación de la SN del soma 25.
- Segmentación del MES del soma 25.

### Output

- Imagen NM registrada en el espacio estandar.
- Segmentación del MES registrada en el espacio estandar.
- Segmentación de SN registrada en el espacio estandar.
- Imagen T1 sin cráneo del sujeto y del sujeto estandar.
- Matrices de transformación.

### Funcionamiento

El código registra una imagen de NM de un sujeto, en el espacio de NM del sujeto estandar (soma 25). El objetivo de este proceso es normalizar los volúmenes de los cerebros de los sujetos. Reduciendo la variabilidad de las medidas volumétricas [24]. El proceso consta de 3 sub-registros, los cuales son necesarios para evitar un desplazamiento en las estructuras craneales. El registro consta de cinco pasos bien diferenciados:

- **Paso 1:** obtención de las imágenes necesarias para la transformación de NM a T1. En este paso se adapta la imagen T1 en base a la imagen NM de cada sujeto. El funcionamiento se puede ver de forma gráfica en la figura 4.1. Para ello primero se reconstruye la imagen NM en base a la T1:

```
WarpImageMultiTransform 3 <In> <Out> -R
<Ref> - -tightest-bounding-box - -reslice-by-header
```

- *In*: imagen NM de cada sujeto con cráneo.
- *Out*: imagen NM reconstruida en el espacio de la imagen T1 de referencia.
- *Ref*: imagen T1 de cada sujeto.
- `--tightes-bounding-box --reslice-by-header`: flag que indica que se va a realizar una reconstrucción.

Posteriormente se calcula una máscara binaria de la reconstrucción:

```
fslmaths <In> -bin <Out>
```

- *In*: imagen NM reconstruida.
- *Out*: máscara de la imagen de entrada.

Una vez calculada la máscara se aplica sobre la imagen T1:

```
fslmaths <In> -mul <Máscara> <Out>
```

- *In*: imagen T1 sobre la que se aplica la máscara.
- *Máscara*: máscara obtenida previamente.
- *Out*: imagen T1 recortada.

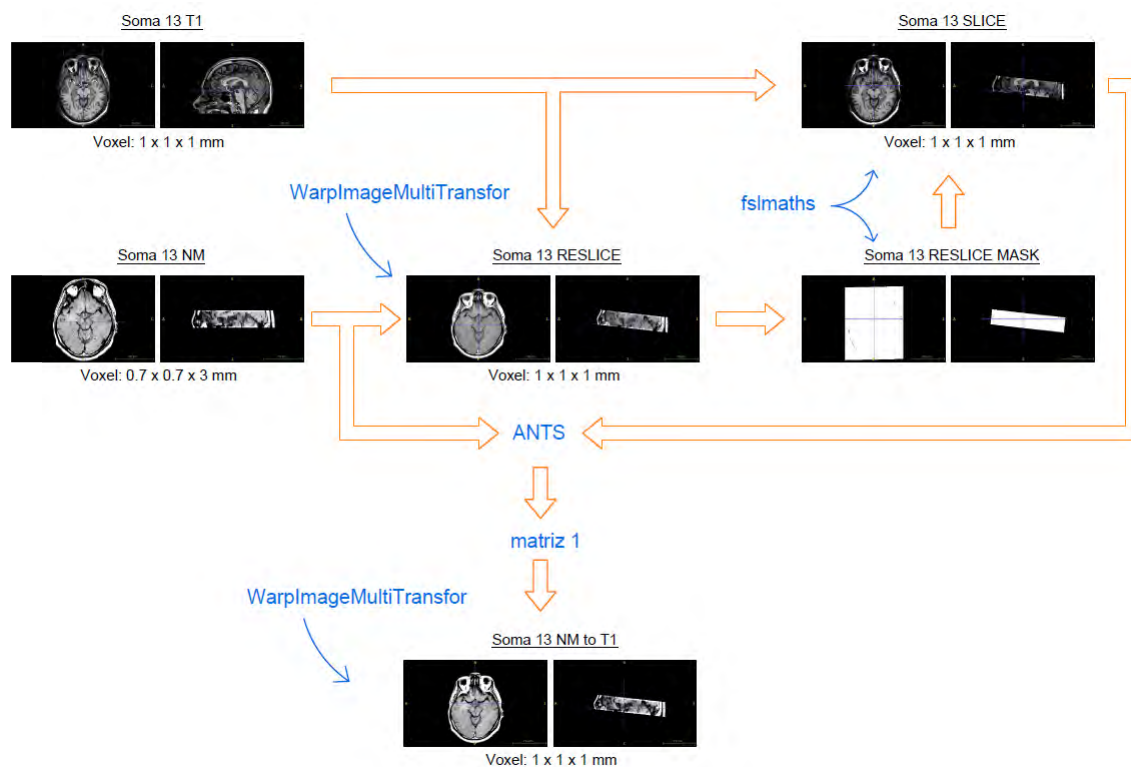


Figura 4.1: Diagrama del registro de NM del soma 13 a T1 del soma 13, junto con la forma de calcular la matriz. Paso 1.

- **Paso 2:** obtención de las imágenes necesarias para la transformación de T1 a T1 del soma 25. Para mejorar el resultado obtenido de este paso, se realiza un skull-stripping<sup>1</sup> de las imágenes T1 [9] [24]. El funcionamiento se puede ver de forma gráfica en la figura 4.2. El skull-stripping se realiza con BET de la siguiente manera:

```
bet <In> <Out> -B -f 0.3 -g 0 -m
```

- *In*: imagen T1 sobre la que se realiza el skull-stripping.
- *Out*: imagen T1 sin cráneo.

- **Paso 3:** obtención de las imágenes necesarias para la transformación T1 del soma 25 a NM del soma 25. Este paso es idéntico al paso 1, con la salvedad de que el proceso solo se calcula una vez. Debido a que es invariante para todo el proceso. El funcionamiento se puede ver de forma gráfica en la figura 4.3

<sup>1</sup>Realizar un skull-stripping significa eliminar el cráneo y otras estructuras como la duramadre y los ojos de las imágenes.

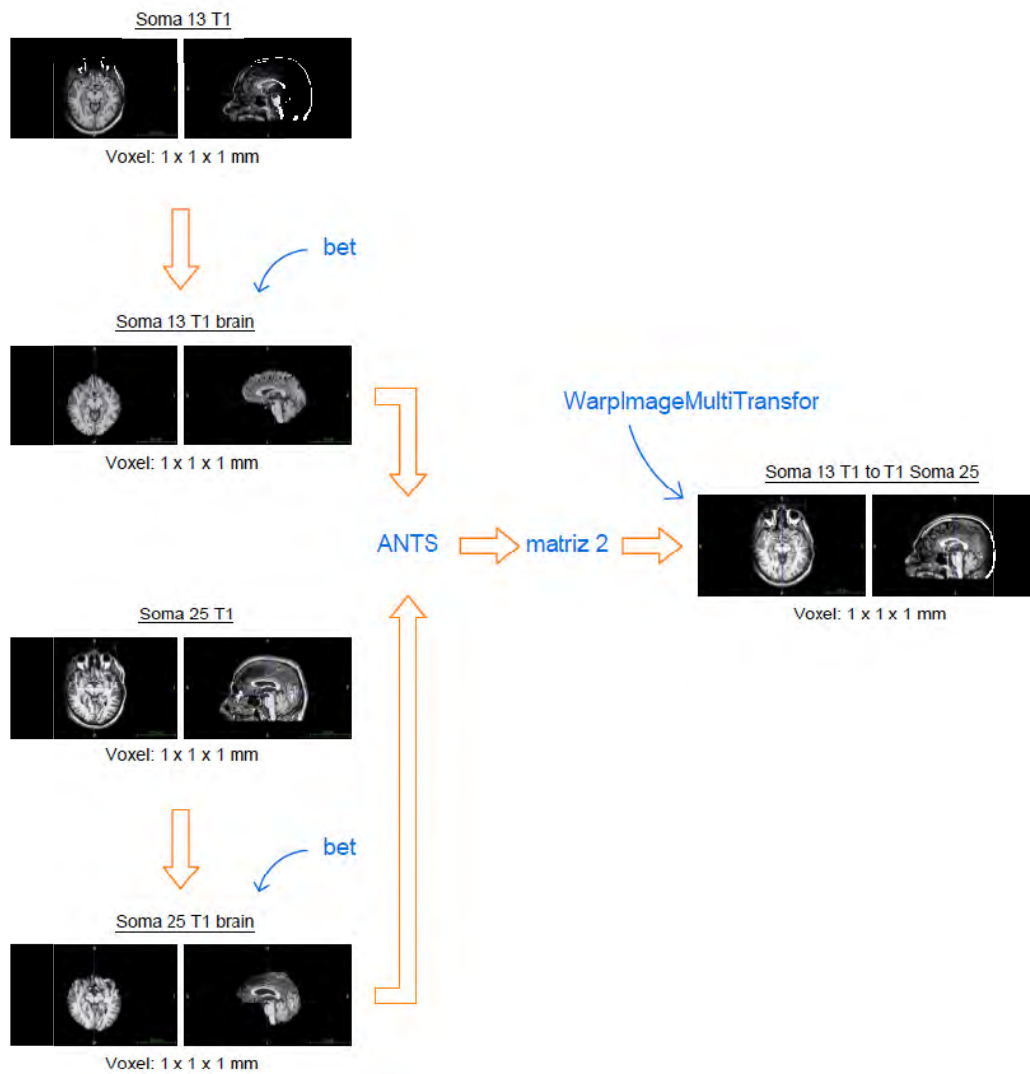


Figura 4.2: Diagrama del registro de T1 del soma 13 a T1 del soma 25, junto con la forma de calcular la matriz. Paso 2.

- **Paso 4:** cálculo de las matrices de transformación. Para calcular las matrices se usa una función de ANTs. Se calcula una transformación afín para adaptar la forma de cada sujeto al espacio estandar, sin producir desplazamientos. Se realiza de la siguiente manera:

```
ANTS 3 -m CC[<Out>,<In>,1,4] -o <Matriz> -i 0
```

- *Out*: imagen con las dimensiones deseadas.
- *In*: imagen de partida.
- *Matriz*: matriz de transformación para pasar de la imagen de entrada a la de salida.
- *-i 0*: flag que indica una transformación puramente afín.

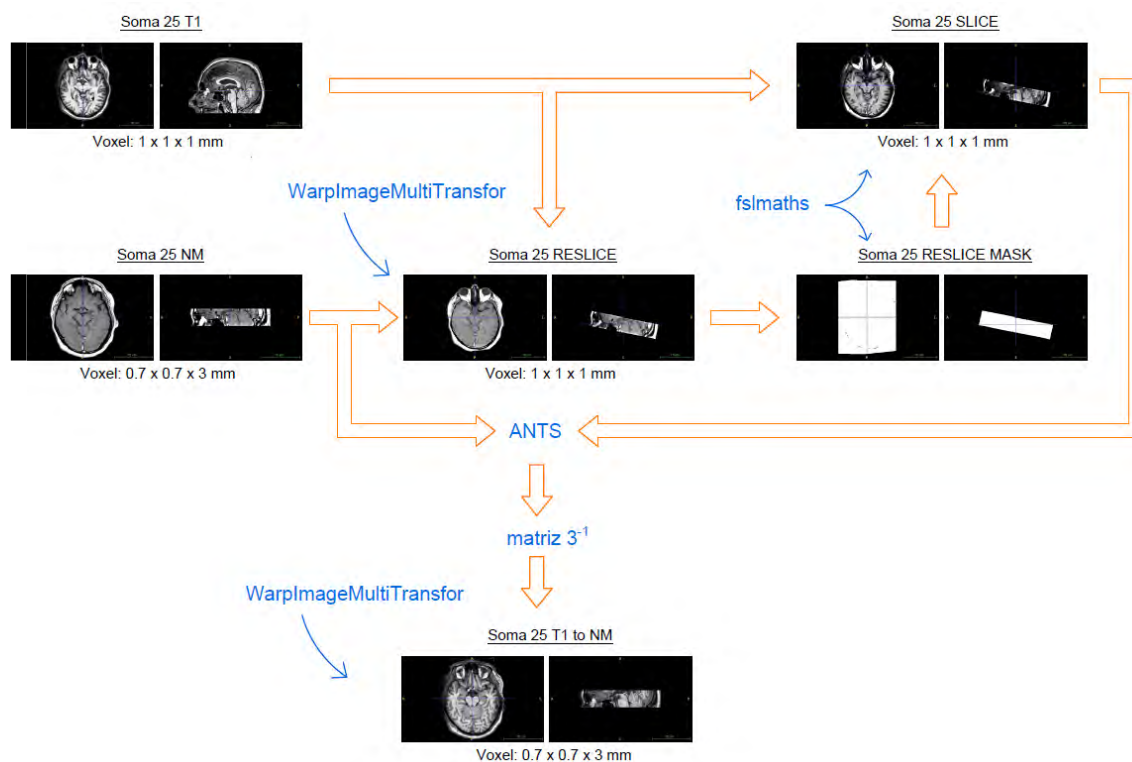


Figura 4.3: Diagrama del registro de NM del soma 25 a T1 del soma 25, junto con la forma de calcular la matriz. Paso 3.

- **Paso 5:** se aplican las matrices a la imagen de NM del sujeto deseado. Las matrices relativas a los pasos 1 y 2 se aplican de forma directa, mientras que la matriz obtenida en el paso 3, se aplica de forma inversa. El funcionamiento se puede ver de forma gráfica en la figura 4.4. Esta operación se lleva a cabo de la siguiente manera:

Aplicación de las matrices a la imagen NM de cada sujeto:  
 WarpImageMultiTransform 3 <In> <Out> -R <Ref> <Matriz1>  
 <Matriz2> -i <Matriz3>

Aplicación de las matrices a las segmentaciones:  
 WarpImageMultiTransform 3 <In> <Out> -R <Ref> <Matriz1>  
 <Matriz2> -i <Matriz3> - -use-NN

Donde:

- *In*: es la imagen NM de cada sujeto a la que se aplican las matrices.
- *Out*: es la imagen NM registrada en el espacio estandar.
- *Ref*: es la imagen que se usa como referencia a la hora de la transformación. La cual es el la imagen NM del soma 25.
- *Matriz<i>*: son las matrices de transformación calculadas de forma previa.
- *--use-NN*: flag que indica el uso de interpolación por el vecino más cercano. Las segmentaciones se realizan con este flag activado, debido a que no son una matriz de intensidades sino una matriz lógica.

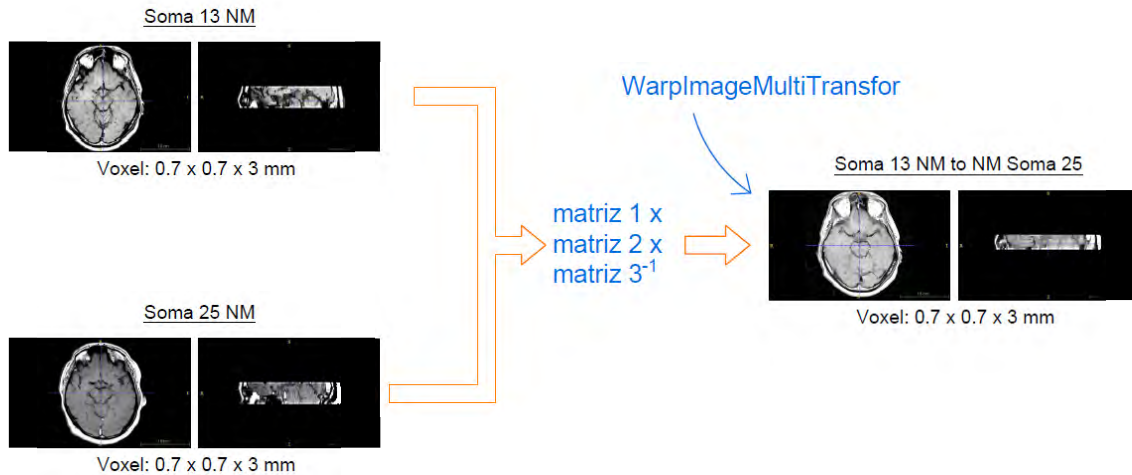


Figura 4.4: Diagrama de la aplicación de las matrices de transformación para el soma 13. Paso 5.

En el algoritmo 1 se describe en detalle el código usado para el registro.

---

**Algoritmo 1** Algoritmo de registro de imágenes al espacio estandar (T1\_NM\_S2T1\_S\_SOMA.m)

---

**Entrada:** Imágenes T1 y NM de cada sujeto y del sujeto estandar.

**Salida:** Imagen registrada, matrices de transformación y skull-stripping.

- 1: **for**  $i = 3$  hasta  $num\text{sujetos}$  **do**
  - 2: Paso 1: transformación NM a T1.
  - 3: Paso 2: transformación NM espacio estandar a T1 espacio estandar.
  - 4: Paso 3: transformación T1 a T1 espacio estandar.
  - 5: Calculo de las matrices de cada transformación.
  - 6: Aplicación de las matrices calculadas.
  - 7: **end for**
- 

#### 4.1.2. Comprobación registro NM a NM del soma25

Para comprobar que el registro de la sub-sección 4.1.1 se realizó de manera correcta se ha desarrollado un código adicional.

##### Inputs

- Imagen T1 del soma 25 sin cráneo.
- Imagen NM del soma 25.
- Imagen T1 registrada en el espacio estandar (soma 25) de cada sujeto.
- Imagen NM registrada en el espacio estandar (soma 25) de cada sujeto.

**Output**

- Figura con los bordes de la imagen T1 del soma 25 sin cráneo sobre la imagen T1 registrada en el espacio estandar de cada sujeto. Visualización de la materia blanca y gris.
- Figura con los bordes de la imagen T1 del soma 25 sin cráneo sobre la imagen T1 registrada en el espacio estandar de cada sujeto. Visualización del MES.
- Figura con los bordes de la imagen NM del soma 25 sin cráneo sobre la imagen NM registrada en el espacio estandar de cada sujeto.

**Funcionamiento**

El algoritmo procesa las imágenes de entrada para calcular los bordes de las estructuras cerebrales. De esta forma se puede observar si el registro se ha producido de forma correcta o no.

Primero a todas las imágenes se le ajusta su histograma, para dotarlas de mayor contraste y facilitar su análisis.

$$\boxed{\text{ImgAjus} = \text{imadjust}(\text{Img});} \quad (4.1)$$

Donde *Img* es la imagen a ajustar y *ImgAjus* la imagen ajustada. En las MRI, la tercera dimensión de la matriz, indica el número de imágenes de las que se compone. Por lo tanto el ajuste del histograma hay que realizarlo para todas ellas de manera individual.

Después, las imágenes del soma 25, se filtran a través de un gradiente morfológico por dilatación. Para llevar a cabo el filtrado se siguen los siguientes pasos:

- Se define el parámetro estructurador, como un objeto de tipo disco de radio 2. Se ha elegido un valor de disco 2, ya que experimentalmente se ha observado que ofrece un buen resultado.

$$\boxed{\text{se} = \text{strel}(\text{'disk'}, 2);} \quad (4.2)$$

- Se dilata la imagen deseada con el parámetro estructurante calculado.

$$\boxed{\text{ImgDilatada} = \text{imdilate}(\text{Img}, \text{se});} \quad (4.3)$$

- Por último, se calcula el gradiente morfológico por dilatación. Siendo la resta entre la dilatación y la imagen original.

$$\boxed{\text{GraDilatacion} = \text{ImgDilatada} - \text{Img};} \quad (4.4)$$

El siguiente paso es calcular los bordes de las imágenes correspondientes al soma 25 pre-procesadas. Para realizar esta operación se ha elegido una aproximación de canny con un umbral igual a 0.15 y 0.2 de valor mínimo y máximo respectivamente.

$$\boxed{\text{ImgBordes}=\text{edge3}(\text{Img},\text{'approxanny'},[.15 .2]);} \quad (4.5)$$

Por último, es necesario redimensionar las imágenes. Este proceso se aplica a todas las imágenes. Este paso es necesario, debido a la manera de mostrar el resultado.

$$\boxed{\text{ImgRedim}=\text{reshape}(\text{Img},\text{NuevoTamaño});} \quad (4.6)$$

Para poder ver los bordes superpuestos en las imágenes deseadas, es necesario seguir el siguiente proceso:

- Primero, la imagen sobre la que se desea mostrar los bordes, se separa en los colores rojo, verde y azul.

$$\boxed{\begin{array}{l} \text{b}(:,:,1,:)=\text{img}; \\ \text{b}(:,:,2,:)=\text{img}; \\ \text{b}(:,:,3,:)=\text{img}; \end{array}}$$

- Después, se crea una imagen auxiliar que contiene la imagen sobre la que se desea superponer los bordes. Luego se binariza la imagen auxiliar con los bordes obtenidos. De esta manera la estructura auxiliar, solo contiene los bordes calculados.

$$\boxed{\begin{array}{l} \text{aux}=\text{img}; \\ \text{aux}(\text{ImgBordes})=1; \end{array}}$$

- Se le confiere un determinado color a los bordes almacenados en la estructura auxiliar.

$$\boxed{\begin{array}{l} \text{b}(:,:,3,:)=\text{aux}; \\ \text{b}(:,:,2,:)=\text{aux}; \end{array}}$$

- Para finalizar, se muestra el resultado obtenido. En las imágenes T1 es inviable mostrar todas las imágenes, por lo tanto mediante el flag '*Indices*' se elige el número de slabs a mostrar. Para maximizar las imágenes, con el flag '*Size*' se elige la distribución, filas y columnas, de las imágenes en la figura. El resultado es almacenado para poder guardar cada imagen.

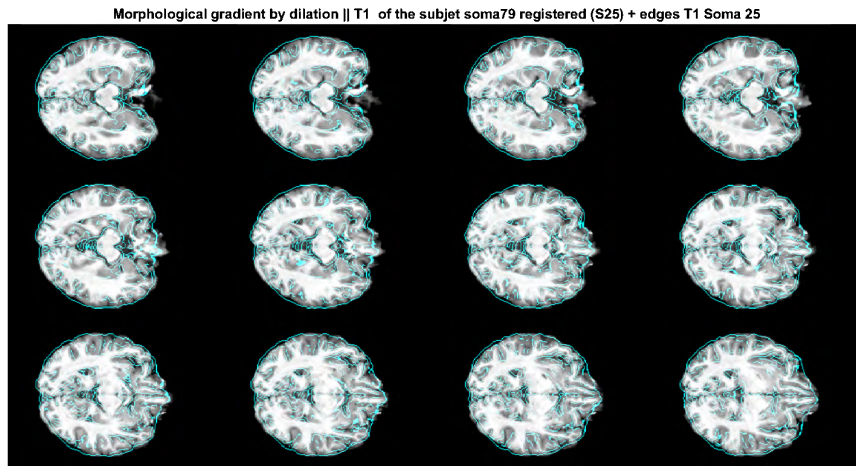
$$\boxed{\text{fig1}=\text{montage}(\text{b},\text{'Indices'},106:118,\text{'Size'},[3 4]);} \quad (4.7)$$

Si se desea, se puede almacenar el resultado de las figuras. Esta operación se realiza si el valor de la variable *save\_figures* es igual a *true*. La manera de guardar las imágenes es la siguiente:

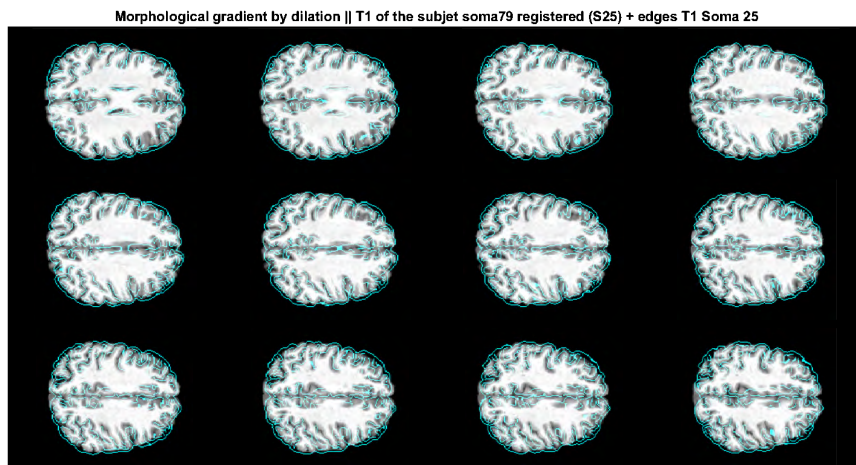
$$\boxed{\text{saveas}(\text{figura},\text{ruta de guardado})} \quad (4.8)$$

El algoritmo 2 muestra el funcionamiento global descrito.

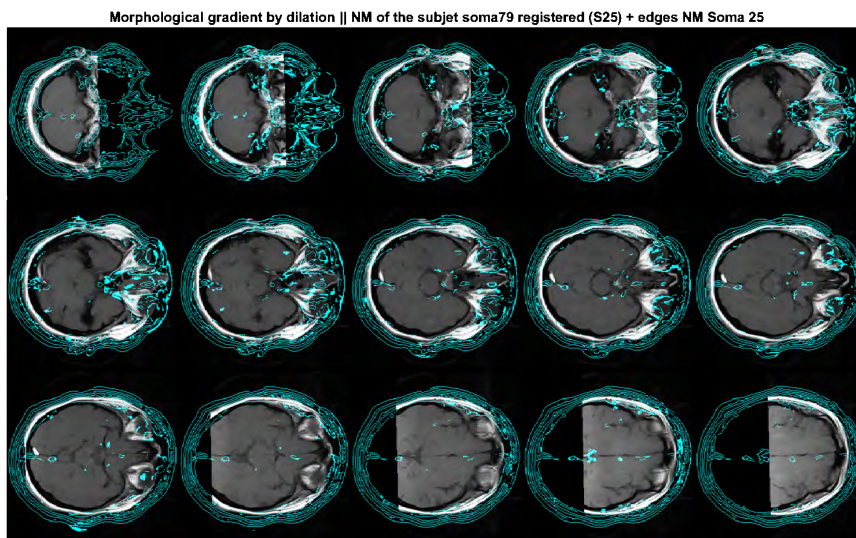
Para observar si el registro ha tenido éxito, se debe observar la estructura cerebral. Es decir las formas de la materia gris, blanca, el MES, entre otras. Las formas de dichas estructuras no han de ser idénticas, porque es imposible, pero si deben ser similares. No solo es importante las estructuras, se debe observar el tamaño del cerebro, los tamaños han de ser muy similares debido a la transformación usada. En la figura 4.5 se muestra un ejemplo de un buen registro. Las imágenes T1 permiten conocer si el registro de T1 a T1 del soma 25 se ha producido correctamente. Mientras que las imágenes de NM permiten conocer si el registro completo se ha llevado a cabo con éxito. A la hora de mostrar los resultados se ha eliminado el cráneo por dos motivos. Primero, para una mejor interpretación de los resultados. En segundo lugar, porque cuando se calculó la matriz de transformación afín se hizo con imágenes sin cráneo. En la figura 4.5 se puede ver un ejemplo de los resultados obtenidos.



(a) Bordes de la imagen T1 del soma 25, sobre la imagen T1 registrada en el espacio estandar del soma79. Visualización del MES.



(b) Bordes de la imagen T1 del soma 25, sobre la imagen T1 registrada en el espacio estandar del soma79. Visualización de la materia blanca y gris.



(c) Bordes de la imagen NM del soma 25, sobre la imagen NM registrada en el espacio estandar del soma79. Visualización del MES.

Figura 4.5: Resultado de la comprobación del registro del soma 79. Ejemplo de un buen registro.

---

**Algoritmo 2** Algoritmo usado para determinar si un registro ha tenido éxito (edge3d.m)

---

**Entrada:** Imágenes T1 sin cráneo y NM del soma 25 e imágenes T1 y NM registradas al espacio estándar (soma25) de cada sujeto.

**Salida:** Bordes de las imágenes del soma 25 sobre las imágenes de cada sujeto.

```

1: for  $i = 3$  hasta  $num\text{sujetos}$  do
2:   Lectura de las imágenes.
3:   for  $j = 1$  hasta  $número\ de\ slabs\ de\ cada\ imagen$  do
4:     Obtención de los tamaños de cada imagen.
5:   end for
6:   Pre-procesamiento de las imágenes:
7:   Se redimensionan las imágenes y se calculan los bordes.
8:   save_figures=true o false
9:   Visualización de los resultados.
10:  if save_figures igual a true then
11:    Se guardan los resultados.
12:  end if
13: end for

```

---

#### 4.1.3. Registro T1 a T1 del soma 25

Este registro se llevo a cabo, debido a la elaboración del algoritmo 2. Para la realización de la transformación han sido necesarias las siguientes imágenes:

##### Inputs

- Imagen T1 con cráneo de cada soma.
- Imagen T1 con cráneo del soma 25.

##### Outputs

- Imagen T1 del sujeto sin cráneo registrada en el espacio estándar.

##### Funcionamiento

El funcionamiento de este registro es una pequeña parte del código realizado en el algoritmo 1. En este caso, no interesa registrar las ROIs, simplemente se registra la imagen T1 de cada sujeto. El objetivo de este registro es dotar al algoritmo 2 de las imágenes que son necesarias para su ejecución.

La matriz de transformación se calcula como se indica en la figura 4.2 y se aplica a la imagen deseada de la siguiente manera:

WarpImageMultiTransform 3 <In> <Out> -R <Ref> <Matriz2>

- *In*: Es la imagen T1 sin cráneo de cada sujeto a la que se aplican las matrices.
- *Out*: Es la imagen T1 sin cráneo registrada en el espacio estándar.
- *Ref*: Es la imagen que se usa como referencia a la hora de la transformación. La cual es el la imagen T1 del soma 25 sin cráneo.
- *Matriz*: Es la matriz de transformación calculada de forma previa.

En la figura 4.6 muestra de forma gráfica como se aplican las matrices para obtener el resultado deseado.

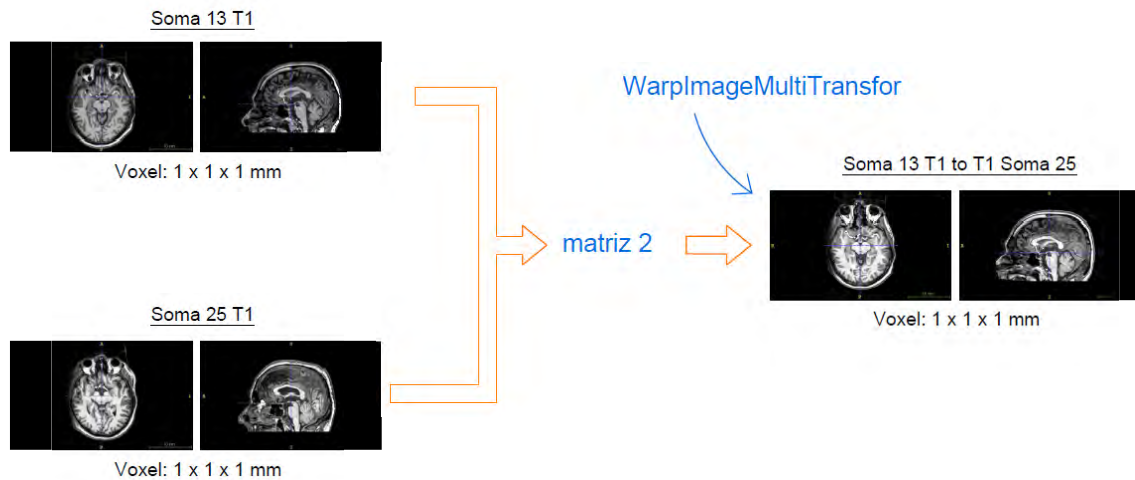


Figura 4.6: Diagrama de la aplicación de las matrices de transformación para el soma 13 en el registro de T1 del soma 13 a T1 del soma 25.

El algoritmo 3 muestra el funcionamiento descrito.

---

**Algoritmo 3** Algoritmo del registro T1 a T1 del soma 25 (T1\_2\_T1Standard.m)

---

**Entrada:** Imágenes T1 de los sujetos y del soma 25.

**Salida:** Imagen T1 sin cráneo registrada en el espacio estandar.

- 1: **for**  $i = 3$  hasta *numsujeitos* **do**
  - 2: Transformación T1 a T1 espacio estandar.
  - 3: Cálculo de la matriz de transformación.
  - 4: Aplicación de la matriz calculada.
  - 5: **end for**
- 

#### 4.1.4. Registro T1 a NM del soma 25

En un principio este registro no es necesario, sin embargo, a través de las imágenes obtenidas del registro se intenta mejorar el resultado de la segmentación automática de la sección 4.3. De este modo se proporciona tres imágenes, de donde los métodos de fusión de etiquetas pueden obtener información. Este código permite adaptar las dimensiones de las imágenes T1 a las dimensiones de las imágenes de NM.

##### Input

- Imagen T1 de cada sujeto.
- Imagen T1 del soma 25.
- Imagen NM del soma 25.

### Output

- Imagen NM registrada en el espacio estandar.

### Funcionamiento

Este registro es una combinación de dos sub-registros definido en 4.1.1.

Las figuras 4.2 y 4.3 muestran los diagramas para obtener las matrices de transformación necesarias. Una vez obtenidas las matrices se aplican a las imágenes de la siguiente manera:

```
WarpImageMultiTransform 3 <In> <Out> -R
<Ref> <Matriz2> -i <Matriz3>
```

- *In*: es la imagen T1 de cada sujeto a la que se aplican las matrices.
- *Out*: es la imagen NM registrada en el espacio estandar.
- *Ref*: es la imagen que se usa como referencia a la hora de la transformación. La cual es el la imagen NM del soma 25.
- *Matriz<i>*: son las matrices de transformación calculadas de forma previa.

En la figura 4.7 muestra de forma gráfica como se aplican las matrices para obtener el resultado deseado.

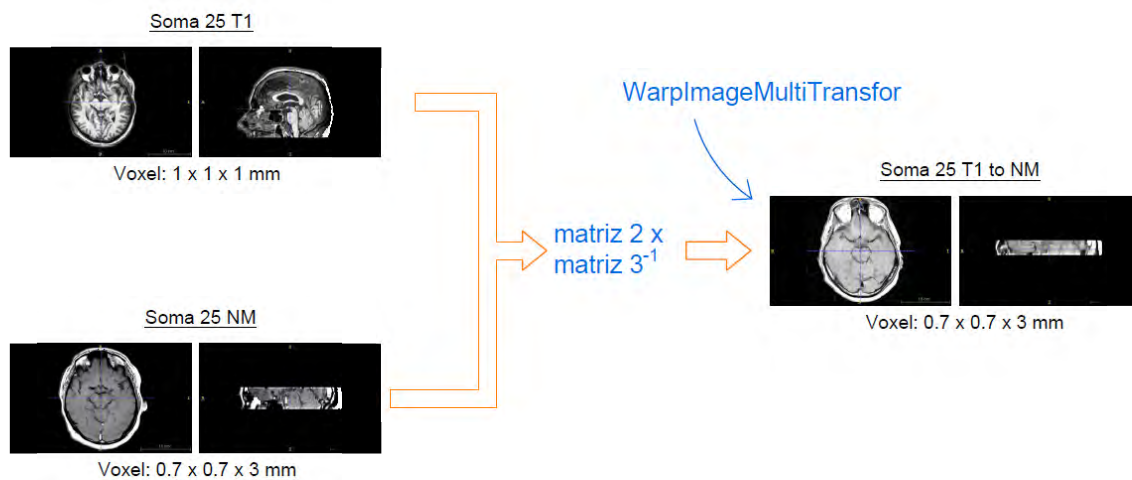


Figura 4.7: Diagrama de la aplicación de las matrices de transformación para el soma 13 en el registro de T1 del soma 13 a T1 del soma 25.

El algoritmo 4 muestra el funcionamiento descrito.

---

**Algoritmo 4** Algoritmo del registro T1 a T1 del soma 25 (T1\_2\_NMStandard.m)

---

**Entrada:** Imágenes T1 de los sujetos y del soma 25.

**Salida:** Imagen NM registrada en el espacio estandar.

- 1: **for**  $i = 3$  hasta  $num\text{sujetos}$  **do**
  - 2: Transformación NM espacio estandar a T1 espacio estandar.
  - 3: Transformación T1 a T1 espacio estandar.
  - 4: Cálculo de las matrices de transformación.
  - 5: Aplicación de las matrices calculadas.
  - 6: **end for**
- 

## 4.2. Construcción de los atlas

Antes de explicar como se generan los atlas, se definen las estructuras y su método de obtención. De todos y cada uno de los sujetos al alcance del trabajo se han obtenido las siguientes imágenes:

- Segmentación del mesencéfalo (MES).
- Región de interés de la sustancia nigra (ROI SN).
- Regiones de interés de los locus ceroleous según Chen (ROIs LC Chen).
- Regiones de interés de los locus ceroleous según Tona (ROIs LC Tona).
- Marca de los pedúnculos cerebrales PCs.
- Imagen de neuromelanina registrada al espacio estandar.
- Segmentación semi-automática de la SN.
- Segmentación semi-automática del LC según Chen.
- Segmentación semi-automática del LC según Tona.

Las segmentaciones del MES, de la ROI SN, de los PCs y de ambas ROIs para los LC se han realizado de forma manual en el espacio estandar del soma 25 para cada sujeto.

La manera de obtención de la segmentación de la SN y del LC es semi-automática, debido a que ha sido necesaria una labor de segmentación manual previa a la obtención de la SN.

En la figura 4.8 se puede observar algunas de las estructuras que se definirán en la presente sección.

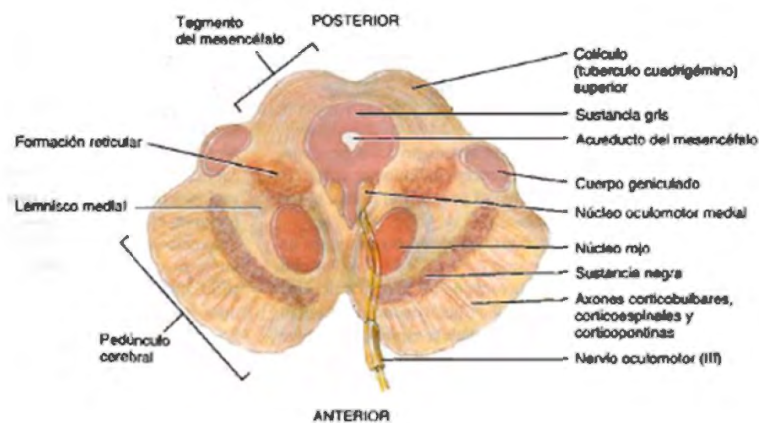


Figura 4.8: Corte transversal del mesencéfalo [1].

Se ha de destacar que la forma de describir la segmentación y las marcas de las partes descritas se va a realizar sobre una orientación del MES diferente a la mostrada en la figura 4.8. Concretamente la variación es un giro de 180°.

#### 4.2.1. Ubicación del mesencéfalo

##### Definición del MES

El mesencéfalo o cerebro medio es la estructura superior del tronco encefálico. Está atravesado por un conducto estrecho, el acueducto de Silvio. Su función es conducir impulsos motores desde la corteza cerebral hasta el puente troncoencefálico y conducir impulsos sensitivos desde la médula espinal hasta el tálamo. El mesencéfalo también se relaciona con algunos aspectos de la visión, la audición, el sueño y no vigilia.

En la figura 4.9 se puede observar donde se localiza.

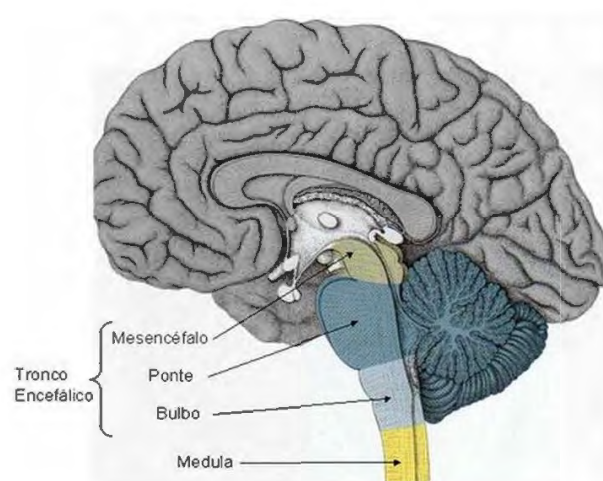


Figura 4.9: Ubicación del MES, en corte sagital [4].

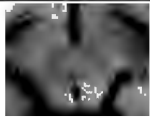
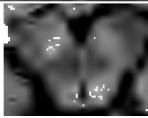
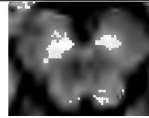
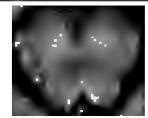
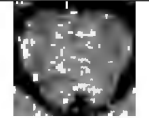
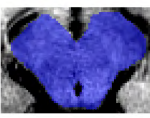



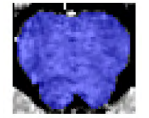
	Slabs				
	11	10	9	8	7
Imagen T1 registrada en el espacio estandar					
Segmentación del MES					

Tabla 4.1: Segmentación del MES para el soma 13. El tamaño de la estructura presentada, MES, es mayor en el slab 11 que en el 7. En la tabla se ha ajustado su tamaño para mejorar su visualización.

### Descripción del método de segmentación del MES

Para proceder a su segmentación se ha de tener en cuenta una serie de factores:

- Los slabs segmentados son de cuatro a seis, en los cuales se observa la SN.
- De estos slabs es posible que en uno o en dos no se visualice de forma nítida la SN.
- Normalmente cuando es posible observar el LC, ya no hay SN en el MES y por lo tanto no hay que segmentar más partes del MES. Aunque existen casos en los que ambas estructuras son visibles en un mismo slab.
- Para facilitar la correcta visualización de la SN se recomienda otorgar a la imagen un alto contraste.
- El MES tiene un abertura, llamada acueducto de silvo o del mesencéfalo, la cual no se ha de segmentar.
- En ocasiones, en partes del MES no se consigue detectar una frontera entre el MES y otra parte del cerebro. En estos casos, se ha de observar el slab anterior y posterior para deducir la correcta segmentación.
- La forma del MES se va empequeñeciendo según se acerca al puente.

En la tabla 4.1 se muestra una correcta segmentación del MES.

#### 4.2.2. Ubicación de la máscara binaria de la SN

##### Definición de la SN

Se localiza en el MES. Esta región se considera parte del tronco cerebral y se relaciona con el movimiento, la consciencia, la alerta, la visión y la audición. En el cerebro encontramos sustancia negra a ambos hemisferios del encéfalo. Las funciones de la SN son: La recompensa, motricidad fina, aprendizaje, procesamiento temporal, movimientos oculares y regulación del sueño.

### Descripción del método de segmentación de la máscara binaria SN

Para poder describir el proceso de segmentación de la máscara binaria SN, primero se describe la localización de la SN. Para posteriormente detallar como se realiza la segmentación de la máscara binaria SN.

### Ubicación de la SN

Para poder ver la SN con facilidad hay que dar un buen contraste a la imagen a observar. De esta forma se podrá ver la SN como los voxels hiperintesos. Normalmente cada sujeto tendrá de cuatro a seis slabs de SN. En tres o cuatro de ellos, la SN se observará de forma nítida mientras que en uno de ellos no.

La forma de la SN se puede observar en la figura 4.10. Donde se la figura morada de la parte superior se corresponde con la SN y la figura morada inferior con el locus coreoleous.

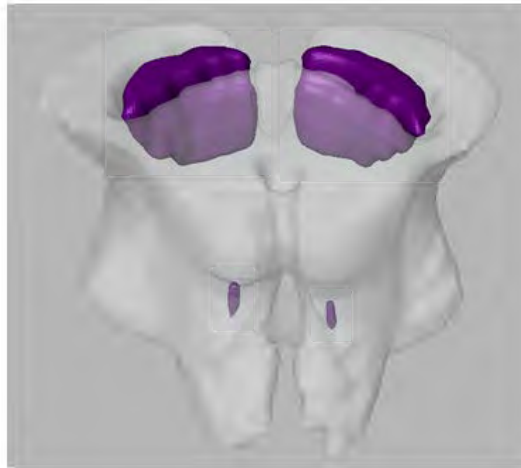


Figura 4.10: Ubicación de la SN (subregión morada superior) y locus coreoleous (subregión morada inferior) dentro del MES, [9].

Como se observa en la figura 4.10 en los slabs más próximos al diencéfalo la SN tiene un mayor volumen. Mientras que en los slabs cercanos al LC el volumen de la SN es menor.

En la tabla 4.2, se muestra en ejemplo de una correcta segmentación de la SN, la cual no se ha de confundir con la segmentación de la máscara binaria SN.



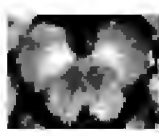
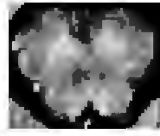
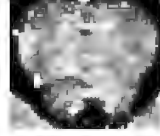
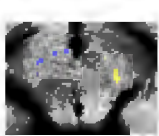
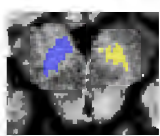
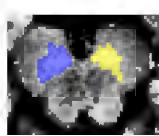
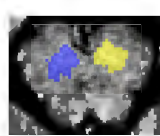
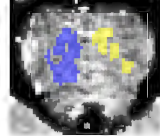
	Slabs				
	11	10	9	8	7
Imagen T1 registrada en el espacio estandar					
Segmentación de la SN					

Tabla 4.2: Segmentacion de la SN para el soma 13.

### Segmentación de la máscara binaria SN

En este punto se explica como se segmenta la máscara binaria SN. Está máscara es una aproximación de la ubicación de la SN. Por lo tanto, dicha máscara debe envolver a la SN y a sus voxeles circundantes.

A continuación, se muestran una serie de conceptos importantes a la hora de segmentar la ROI SN:

- Solo se segmentarán los slabs donde aparezca la SN. Como se ha dicho anteriormente de cuatro a seis slabs.
- La segmentación no debe ser excesivamente grande. Ya que a la hora de obtener la SN, se obtendría una segmentación con voxeles erróneos.
- La forma de la máscara binaria SN es de elipse gruesa.
- Debe existir continuidad entre los diferentes slabs de la SN. Es decir, no debe haber cambios bruscos de volumen de SN con respecto a slabs contiguos.

En la tabla 4.3 se puede observar una máscara binaria SN.




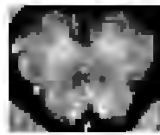
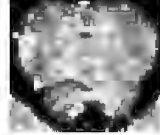
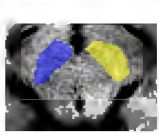
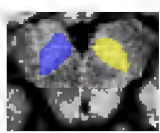
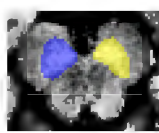
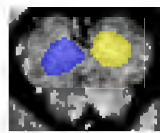
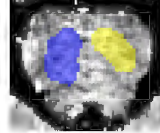
	Slabs				
	11	10	9	8	7
Imagen T1 registrada en el espacio estandar					
Segmentación de la ROI SN					

Tabla 4.3: Segmentacion de la máscara binaria SN para el soma 13.

### 4.2.3. Ubicación de los pedúnculos cerebrales (PCs)

#### Definición de los PCs

Son dos masas o cordones nerviosos blancos de forma cilíndrica separados entre sí por una fosa interpeduncular. Contienen tres haces (el corticobulbar, el corticoespinal y el corticopontino).

#### Descripción del método para obtener las semillas de los PCs

Para poder describir el proceso de segmentación de los PCs, primero se describe la localización de los PCs. Para posteriormente detallar como se realiza su segmentación.

#### Ubicación de los PCs

En las imágenes T1 NM se resalta en forma de voxels hiperintensos las estructuras que contienen NM. No todo el PC contiene NM, por lo que en las imágenes sobre las que se realiza la segmentación, no es posible observar el PC completo. Solo se observa la parte que contiene NM. Por ello se escoge una o varias semillas<sup>2</sup> como representativas del PC.

Los PCs a marcar se encuentran en la parte superior del MES, entre la SN y el borde del MES, ligeramente desplazados hacia la parte superior de éste. La situación de los PCs no tiene porque ser simétrica, es decir, no tienen porque estar a la misma altura la segmentación del hemisferio derecho y la del izquierdo. Para que su situación sea correcta no debe contener parte de la SN ni de la ROI SN.

Según los slabs se acercan al puente, los PCs tienden a acercarse y a escorarse al lateral del MES. Debido a que el MES es más pequeño.

Sin embargo, existen algunas excepciones, como por ejemplo:

- Si según se baja en los slabs, la región del MES donde se ubican los PCs no se hace más pequeña, los PCs no se acercan al borde de éste.
- Si desde un principio, la región del MES donde se ubican los PCs es pequeña, los PCs están más cerca del borde de éste.

A continuación, se muestran dos ejemplos de una buena segmentación de los PCs:

#### Definición de las semillas de los PCs

Al segmentar, se debe adecuar el contraste de la imagen. De manera que se pueda detectar la presencia de la SN fácilmente.

Se segmentaran los slabs donde este presente la SN, normalmente de cuatro a seis slabs. Es habitual, que de los slabs segmentados haya tres o cuatro slabs en los que se observe con facilidad la SN y otro en el que sea más complicado su detección.

---

<sup>2</sup>Se habla de "semillas" y no de segmentaciones debido a que solo se usa una zona de los PCs.



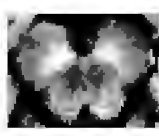
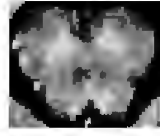

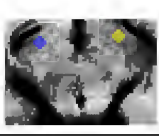
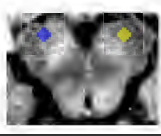
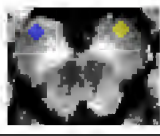
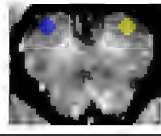

	Slabs				
	11	10	9	8	7
Imagen T1 registrada en el espacio estandar					
Marca de los PCs					

Tabla 4.4: Marca de los PCs para el soma 13.

Para realizar la segmentación de los PCs se usa, existen diversos programas no solo el descrito, el programa ITK-SNAP. Las segmentaciones son circulares y de diámetro constante para los diferentes slabs, el cual es 4 mm [20] [13] . Para la marca de cada hemisferio se usa una etiqueta diferente.

#### 4.2.4. Obtención de la SN

Una vez se han definido las estructuras anteriores de cada sujeto, se procede a la obtención de la segmentación de la SN. Este proceso aunque no es totalmente automático, facilita la labor de segmentación debido a que realiza la parte más tediosa y meticulosa de la segmentación. A continuación se especifica que imágenes son necesarias y el funcionamiento del código a rasgos generales.

##### Inputs

Para determinar la segmentación de la SN, son necesarias una serie de segmentaciones y marcas, las cuales son:

- **Marca de los pedúnculos cerebrales (PCs):** son una parte del MES. Situados por encima de la SN, permiten determinar cuales son los voxels más hiperintensos. La sección 4.2.3 especifica como segmentar esta parte del MES.
- **Segmentación de la máscara de la SN (ROI SN):** esta segmentación es una aproximación del lugar donde se encuentra verdaderamente la SN. La sección 4.2.2 especifica como segmentar esta parte del MES.
- **Imagen de NM de cada sujeto en el espacio estandar:** mediante esta imagen posible realizar la umbralización.

##### Outputs

El resultado de aplicar el código, es la segmentación de los voxels pertenecientes a la SN. Además se producen unos archivos adicionales, pero no tienen utilidad final, son solo archivos auxiliares.

### Funcionamiento

Para la obtención de la segmentación de los voxeles, el código sigue los siguientes pasos:

1. **Primero** se determina un valor umbral, el cual será el factor discriminante a la hora de decidir cuales son los voxeles pertenecientes a la SN. Para ello se usa la marca manual de los PCs y la siguiente ecuación:

$$THR = BG_{mean} + POND * SD_{BG} \quad (4.9)$$

Donde  $THR$  es el valor umbral, el  $BD_{mean}$  es la media de la intensidad de la señal de los PCs en cada slice,  $POND$  es un valor variable llamado multiplicador, el cual está fijado actualmente en 2 y  $SD_{BG}$  es la desviación típica de la intensidad de la señal de los PCs.

Posteriormente se aplica este valor umbral a los slabs donde están presentes los PCs y por consiguiente, donde se encuentra la SN. Obteniéndose el siguiente resultado:

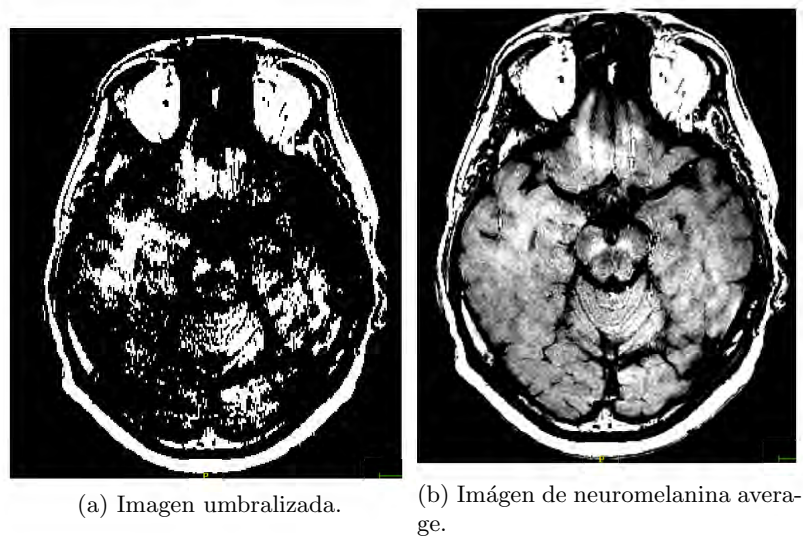


Figura 4.11: Comparación entre la imagen umbralizada y la imagen de neuromelanina del soma 13. Slab 4.

Como se observa hay que depurar o limpiar la imagen umbralizada, para ello se realiza el segundo paso.

2. En **segundo** lugar, se aplica la segmentación de la máscara de la SN sobre la imagen umbralizada en el primer paso, para obtener los voxeles que pertenecen a la SN.

Obteniéndose los siguientes resultados:

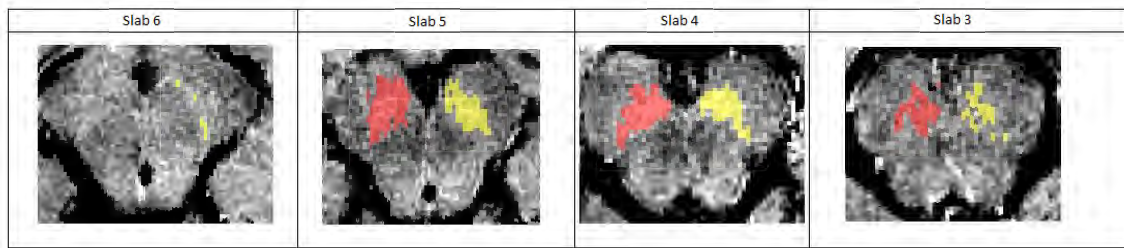


Figura 4.12: Segmentación semi-automática de la SN del soma 13.

Una vez realizado el segundo paso la segmentación ya está lista para ser usada.

Hay que remarcar, que si no se ha realizado una buena segmentación de los PCs o de la máscara de la SN, los resultados obtenidos en este paso, no serán correctos. Pudiendo producirse discontinuidades en la segmentación o incluso segmentaciones erróneas en las que realmente no hay SN.

El algoritmo 5 muestra en pseudocódigo el funcionamiento descrito.

Ahora el atlas está listo para usarse y obtener resultados.

---

**Algoritmo 5** Segmentación semi-automática de la SN (getSEG\_SN.m)

---

- 1: POND = 2
  - 2: Llamada al algoritmo 6
  - 3: Llamada al algoritmo 7
- 

---

**Algoritmo 6** Segmentación previa para obtener la SN (segPrev.m)

---

**Entrada:** Imagen de neuromelanina del sujeto junto con la segmentación manual de los PCs

**Salida:** Imagen umbralizada del sujeto

- 1: **for**  $i = 0$  hasta  $num\text{sujetos}$  **do**
  - 2:   **if** nombre de la imagen neuromelanina es igual al de la segmentación manual de los PCs **then**
  - 3:     Lectura de imágenes de entrada
  - 4:     **for**  $j = 1$  hasta  $size(imagenNM, 3)$  **do**
  - 5:       Umbralización de la imagen de neuromelanina usando:  
 $THR = BG_{mean} + POND * SD_{BG}$
  - 6:     **end for**
  - 7:     Se guarda la imagen umbralizada en una carpeta auxiliar
  - 8:   **else**
  - 9:     Mensaje de error
  - 10:  **end if**
  - 11: **end for**
-

---

**Algoritmo 7** Limpieza de la segmentación previa (segClear.m)

---

**Entrada:** Segmentaciones manuales de los PCs y de la máscara de la SN, imagen neuromelanina del sujeto e imagen umbralizada obtenida del algoritmo 6

**Salida:** Segmentación de la SN

```

1: for  $i = 0$  hasta  $numel(Sujetos)$  do
2:   Lectura de imágenes de entrada
3:   for  $j = 1$  hasta  $size(imagenNM,3)$  do
4:     Binarización de las segmentaciones manuales de la máscara de la SN y de los PCs
5:     if imagen binarizada de los PCs  $> 0$  then
6:       Se guardan, de forma temporal, los slabs donde aparece la SN
7:     end if
8:   end for
9:   for  $w = 1$  hasta 2 do
10:    Se obtienen los voxels pertenecientes a la SN de ambos hemisferios
11:     $w = 1 \rightarrow$  hemisferio derecho
12:     $w = 2 \rightarrow$  hemisferio izquierdo
13:   end for
14:   Se obtiene la segmentación de la SN y se guarda
15: end for

```

---

#### 4.2.5. Ubicación de las ROIs del LC

##### Descripción de los LCs

Son parte pertenecientes al sistema de activación reticular y sus principales funciones son las relacionadas con las respuestas al estrés y miedo.

##### Ubicación de los LCs

Los LCs se encuentran en la parte lateral del cuarto ventrículo del cerebro. Su forma es de cilindro de 2 mm de diámetro por 15 mm de largo [13]. Por lo que se deduce que su volumen total en sujetos sanos ha de ser aproximadamente de 47.12 mm<sup>3</sup>.

Antes de comenzar a explicar como se definen las ROIs, se debe explicar como visualizar el cuarto ventrículo. Se encuentra debajo del acueducto de silvo, como se muestra en la figura 4.13. La ubicación del cuarto ventrículo se puede observar con mayor detalle en la figura 4.14.

A la hora de segmentar los LCs son necesarias dos ROIs, una que engloba lo totalidad del LC y otra que permite obtener un umbral a la hora de la segmentación semi-automática. El proceso de ubicación de la ROI que proporciona el umbral es la que se ha variado, manteniéndose la misma ROI del LC. El número de slabs segmentados son entre tres y cinco.

Para la segmentación de la ROI de lo LC se ha escogido un tamaño inferior al usado en [8]. Esta reducción del tamaño fue una recomendación de la estudiante y del tutor del presente trabajo de fin grado para determinar si se mejoraban los resultados obtenidos. El tamaño escogido ha sido de 6 voxels. A la hora de situarlos no se ha seguido lo dictaminado por [13], el cual fija en una posición determinada cada ROI, sino que se han situado donde el segmentador ha observado el LC.

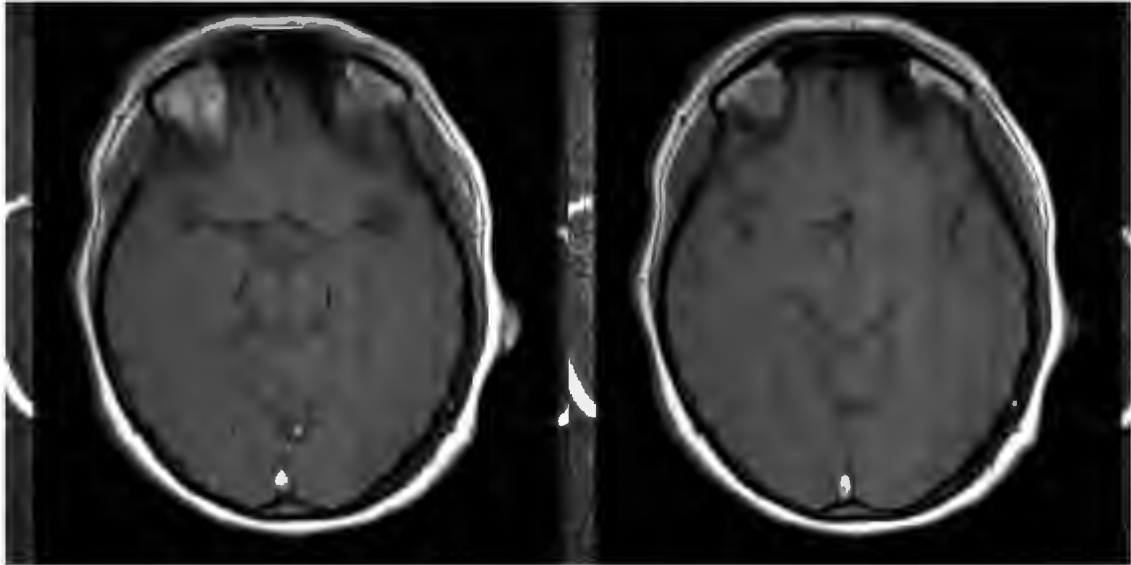


Figura 4.13: Ubicación del cuarto ventrículo del soma 15. A la derecha se muestra el slab 10 dónde se observa el acueducto de silvo. A la izquierda se muestra el slab 9, dónde el acueducto de silvo ya no está presente.

#### ROIs según Chen [13]

Chen propone una ROI circular que se centra en el MES donde el LC es visible, pero no especifica su tamaño. En el presente trabajo se ha usado un tamaño de 12 voxeles como se ha realizado en un trabajo de un estudiante anterior [8]. En la figura 4.15

se puede ver un ejemplo de como son las ROIs usadas.

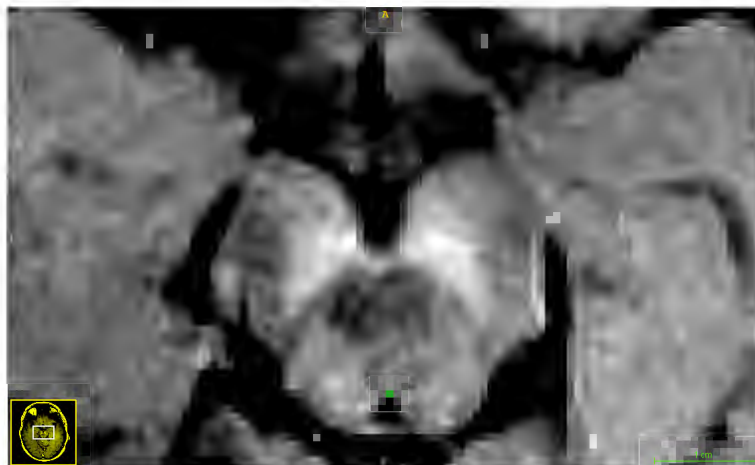


Figura 4.14: La ubicación del cuarto ventrículo, marca verde, del soma 15.

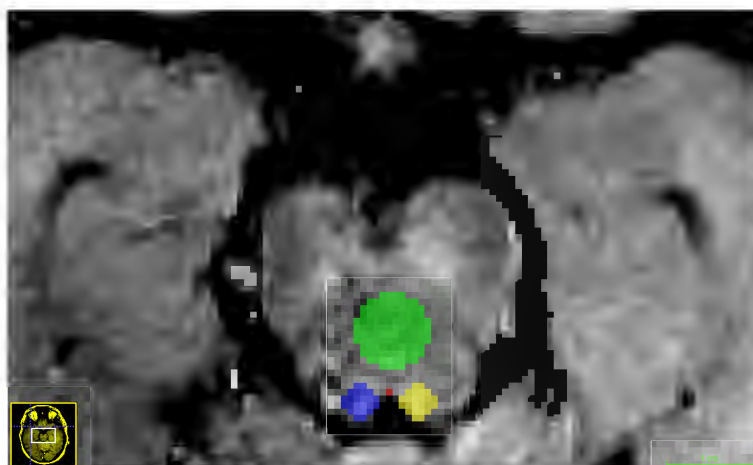


Figura 4.15: Segmentaciones según Chen para el soma 15 del slab 8. En verde se presenta la ROI definida por Chen, en amarillo y en rojo son las ROIs de los LC, las que son invariantes y por último en rojo el cuarto ventrículo.

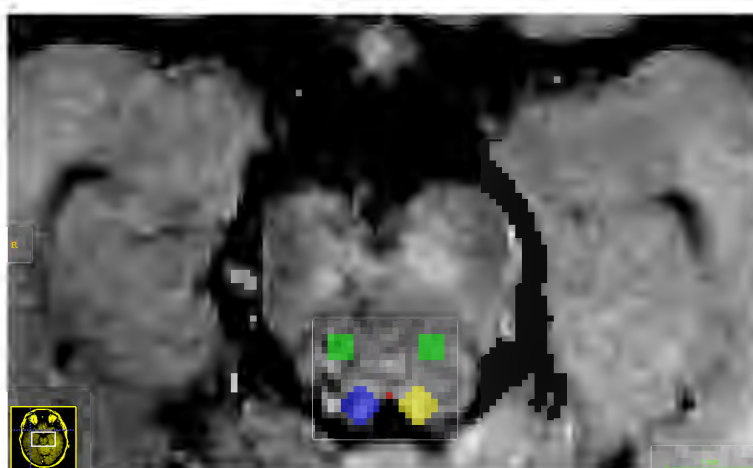


Figura 4.16: Segmentaciones según Tona para el soma 15 del slab 8. En verde se presenta la ROI definida por Tona, en amarillo y en rojo son las ROIs de los LC, las que son invariantes y por último en rojo el cuarto ventrículo.

#### ROIs según Tona [29]

Tona propone una ROI cuadrada de 8 vóxeles posicionada en los laterales del MES. Sin embargo, las imágenes de las que disponen en el artículo de [29], tienen una mayor resolución de las que se dispone para realizar el trabajo de fin de grado. Por tanto se eligió el tamaño de la ROI de 4 vóxeles como se realiza en [8]. En la figura 4.16 se muestra un ejemplo de como son las ROIs usadas.

### 4.2.6. Obtención del LC

La manera de obtener la segmentación del LC es similar la forma de obtener la SN en 4.2.4. La diferencia proviene de un problema. El código 5 no detecta segmentación del LC en algunos sujetos, generando un error. Lo que se debe a la baja resolución de las imágenes de NM y al pequeño tamaño de la estructura. Para corregir el error simplemente se modificó el funcionamiento del algoritmo 5, cuando el algoritmo detecte que un sujeto no tiene segmentación del LC, simplemente se salta la parte del código que da problemas.

Como es lógico se generaron dos tipos de segmentaciones del LC, una mediante las ROIs de Chen y otra con las de Tona. En cada una de ellas se uso una ponderación diferente para la umbralización, 2.6 para Chen y 4.0 para Tona. La forma de fijar la ponderación fue visual.

A continuación se describen las entradas y las salidas del código usado, no se especifica el funcionamiento debido a que no presenta ningún cambio con respecto al descrito en 4.2.4.

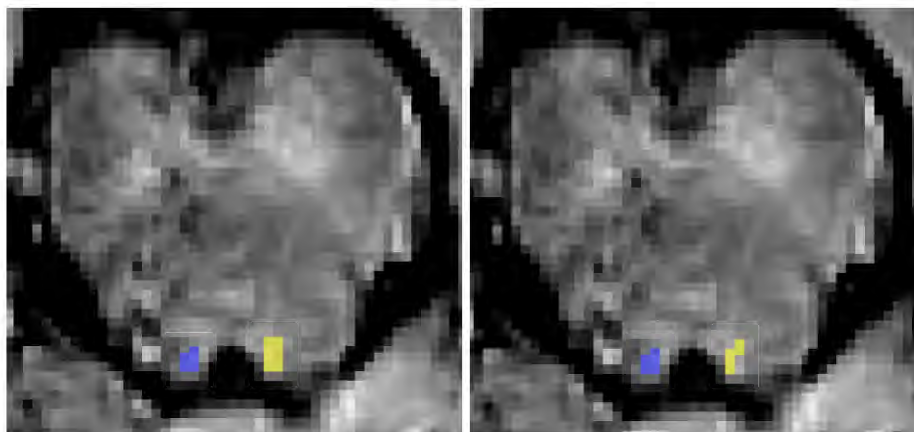
#### Inputs

Para determinar la segmentación del LC, son necesarias una serie de segmentaciones, las cuales son:

- **ROIs de referencia:** son las ROIs definidas por Chen o por Tona. No se introducen las dos a la vez, sino que se elige con que tipo de imagen se desea hacer la segmentación semi-automática.
- **Imagen de NM de cada sujeto en el espacio estandar:** mediante esta imagen posible realizar la umbralización.

#### Outputs

El resultado de aplicar el código, es la segmentación de los voxeles pertenecientes al LC. Además se producen unos archivos adicionales, pero no tienen utilidad final, son solo archivos auxiliares. Un ejemplo de la segmentaciones obtenidas se puede ver en la figura 4.17.



(a) Segmentación semi-automática con las ROIs según Chen. (b) Segmentación semi-automática con las ROIs según Tona.

Figura 4.17: Resultado de la segmentación semi-automática del LC según Chen y Tona. Las imágenes muestran el la segmentación del slab 8 del soma 13.

El algoritmo 8 muestra en pseudocódigo el funcionamiento descrito.

---

**Algoritmo 8** Segmentación semi-automática del LC (getSEG\_LC.m)

---

- 1: POND = 2.6 o 4.0 (Según el tipo de ROI)
  - 2: Llamada al algoritmo 6
  - 3: Llamada al algoritmo 9
- 

---

**Algoritmo 9** Limpieza de la segmentación previa para el LC(segClear.m)

---

**Entrada:** Segmentaciones manuales del LC y ROI según Tona o Chen, imagen neuromelanina del sujeto e imagen umbralizada obtenida del algoritmo 6

**Salida:** Segmentación del LC

- 1: **for**  $i = 0$  hasta  $numel(Sujetos)$  **do**
  - 2: Lectura de imágenes de entrada
  - 3: **for**  $j = 1$  hasta  $size(imagenNM,3)$  **do**
  - 4: Binarización de las segmentaciones manuales de la máscara del LC y de la ROI
  - 5: **if** imagen binarizada de la ROI  $> 0$  **then**
  - 6: Se guardan, de forma temporal, los slabs donde aparece el LC
  - 7: **end if**
  - 8: **end for**
  - 9: **for**  $w = 1$  hasta 2 **do**
  - 10: **if** Hay slabs donde aparezca LC **then**
  - 11: Se obtienen los voxels pertenecientes al LC de ambos hemisferios
  - 12: **end if**
  - 13:  $w = 1 \rightarrow$  hemisferio derecho
  - 14:  $w = 2 \rightarrow$  hemisferio izquierdo
  - 15: **end for**
  - 16: Se obtiene la segmentación del LC y se guarda
  - 17: **end for**
-

#### 4.2.7. Creación de los atlas

Una vez se han definido todas las estructuras necesarias, se procede a la creación de los atlas. El algoritmo usado para esta parte, es una modificación del trabajo previo recogido en [16]. Se procede a explicar en detalle el algoritmo ya que es una parte fundamental del trabajo.

##### Inputs

- Imagen T1 en el espacio estandar.
- Imagen NM en el espacio estandar.
- Segmentación de la SN en el espacio estandar.
- Segmentación del MES en el espacio estandar.

##### Outputs

- Estructura que contiene:
  - Estructura:
    - Imagen T1 registrada en el espacio estandar.
    - Imagen de NM.
    - ROI de la SN.
    - Diagnóstico.
    - Identificador.
    - Lado afectado.
    - ICV.
  - Dimensión de las imágenes.
  - Parámetros de la caja delimitadora.

##### Funcionamiento

El siguiente algoritmo genera los atlas que se usaran para realizar la segmentación automática de las estructuras deseadas. El código consta de 4 partes. Cada una de ellas realiza una determinada función. A continuación se describe en detalle cada una de las partes:

- **Parte 1:** se genera una máscara para el MES y la SN, las cuales son la unión de las respectivas segmentaciones de todos los somas. Esta operación se realiza para cada soma y se repite para cada segmentación.

$$\boxed{\text{máscara} = \text{máscara} \mid \text{segmentación} == \text{etiqueta};} \quad (4.10)$$

Donde:

- *etiqueta* es el valor de la etiqueta de la segmentación.
- *máscara* es el resultado de la unión de todos los somas.

- **Parte 2:** se calcula la caja delimitadora más pequeña que contiene a la ROI deseada. En el trabajo solo se usa una ROI, la del MES, sin embargo, en [16] también se usan la ROI de la SN derecha e izquierda.

Antes de calcular los bordes de la caja delimitadora se dilata la máscara, para asegurarse de que engloba a toda la ROI, para ello se ha usado un parámetro estructurante de tipo *'disk'* y de radio 5.

$$\boxed{\text{máscara} = \text{imdilate}(\text{máscara} > 0, \text{strel}(\text{'disk'}, 5));} \quad (4.11)$$

Una vez dilatada la máscara se obtienen los valores de los vértices de la caja delimitadora.

$$\boxed{\text{Region} = \text{regionprops}(\text{máscara}, \text{'BoundingBox'});} \quad (4.12)$$

Con el *flag* *'BoundingBox'* se especifica a la función que calcule los parámetros de la caja delimitadora.

El siguiente paso es aplicar una corrección (*offset*) y generar la caja.

```
offset_xy=2;
offset_z=1;

ROI=[vértice_sup_izq-offset_sup_xy, vértice_dch + offset_xy,
vértice_inf_izq - offset_xy, vértice_inf_dch + offset_xy, profundi-
dad_inicial - offset_z, profundidad_final + offset_z];
```

*ROI* contiene las dimensiones de la caja delimitadora.

- **Parte 3:** se genera una estructura donde se guardan las imágenes finales, se aplica la caja delimitadora a las diferentes imágenes y se guarda la estructura.

```
estructura.imagen=imagen(ROI(1):ROI(2),ROI(3):ROI(4),
ROI(5):ROI(6));
```

Donde:

- *imagen* es la imagen NM, la segmentación del MES o de la SN obtenidas de forma previa.
- *ROI(i)* son los diferentes parámetros de la caja delimitadora.
- *estructura.imagen* es donde se guarda el resultado.

De este modo se recortan las tres imágenes y se deja solo la información relativa a la ubicación del MES.

- **Parte 4:** visualización de la construcción final de los diferentes atlas. Si se desea.

El algoritmo 10 muestra el funcionamiento descrito.

---

**Algoritmo 10** Algoritmo de creación de los atlas (buildingAtlases\_MES.m)

---

**Entrada:** Imagen T1, NM, segmentación de la SN y del MES en el espacio etandar.

**Salida:** Estructura con las imágenes recortadas y datos de la caja delimitadora.

```
1: Parte 1. Obtención de la máscara.
2: for  $i = 0$  hasta  $num\text{sujetos}$  do
3:   Lectura de las imágenes.
4:   Generación de la máscara para los atlas.
5:   if  $i \sim 3$  then
6:      $mascara = mascara | segmentacion == etiqueta;$ 
7:   else
8:      $mascara = segmentacion == etiqueta;$ 
9:   end if
10: end for
11: Parte 2. Construcción caja delimitadora.
12: Se dilata la máscara.
13: Se obtienen los límites de la caja.
14: Se construye la caja delimitadora.
15: Parte 3. Recortado de las imágenes.
16: Creación de la estructura.
17: for  $i = 3$  hasta  $número\ de\ atlas$  do
18:   Lectura de las imágenes.
19:   Recortado de las imágenes con la caja delimitadora.
20: end for
21: Guardado de la estructura.
22: Parte 4. Visualización de los resultados.
23: for  $i = 3$  hasta  $número\ de\ atlas$  do
24:   Visualización de los diferentes resultados.
    $pause;$ 
25: end for
```

---

### 4.3. Segmentación multi-atlas

En esta parte del trabajo es donde se consigue la segmentación automática de la estructuras del MES y de la SN. Esto es posible gracias a la construcción previa de los atlas, los cuales contienen la ubicación de las estructuras a segmentar y a las segmentaciones manuales realizadas en el espacio del soma 25. Se llama segmentación multi-atlas debido a que se la información de la segmentación final se obtiene de varios atlas, de esta manera, se reducen los errores de propagación y se realiza una segmentación más exacta. Durante la etapa de fusión de etiquetas se ha usado 6 métodos diferentes, con el objetivo de ver las diferencias en la precisión de diagnóstico final.

#### 4.3.1. Input

Los archivos o datos necesarios para realizar la segmentación automática son los siguientes:

- El número de métodos a estudiar.
- Un flag que indique con `true` o `false` si se desea guardar el resultado de la segmentación o no.
- Una variable que indique el tipo de estructura a segmentar.
- Un flag que indique con `true` o `false` si se desea registrar los atlas o no. Esta operación solo se tiene que realizar una vez para cada estructura.
- Un flag que indique con 1 o 0 si se va a segmentar el LC o no.
- Una variable que indique que tipo de segmentación del LC, Chen o Tona, se quiere segmentar de forma automática.

#### 4.3.2. Output

El resultado obtenido de aplicar el algoritmo es:

- Segmentación automática de la estructura escogida.
- Coeficiente DICE la segmentación con el resto de atlas.

#### 4.3.3. Funcionamiento

Para realizar la segmentación automática se dispone de dos códigos, uno que sirve de interfaz para indicar los parámetros y las estructuras a segmentar, algoritmo 11 y otro que se encarga de realizar la segmentación automática, algoritmo 12. El funcionamiento que se describe a continuación se refiere al código encargado de realizar la segmentación automática.

Primero se ha de decidir cuales son los atlas elegidos para realizar la segmentación final. En función del método escogido se usa un número diferente de atlas, pero en todos los casos se eligen por su similitud, medida con el parámetro DICE, con la imagen objetivo. Una vez ordenados los atlas en función de su similitud, se registran de forma no rígida las imágenes de los atlas escogidos al espacio del sujeto objetivo, mediante la llamada a la función *getNonrigidRegistrationMEX.m*, esta operación solo se tiene que repetir una vez para cada estructura:

```

ImgRegistradas=getNonrigidRegistrationMEX(ImgObjetivo,
listAtlas, espacio, NumAtlas, parmElax);

```

Donde:

- *ImgRegistradas*: son el conjunto de atlas registrados en el espacio del sujeto objetivo.
- *ImgObjetivo*: es la imagen objetivo, es decir la imagen a segmentar.
- *listAtlas*: lista de atlas disponibles.
- *espacio*: dimensiones en mm de las imágenes.
- *NumAtlas*: número de atlas escogidos, depende del método de fusión de etiquetas [23].
- *parmElax*: es un archivo *.txt* con los parámetros del registro no rígido.

Esta función llama a su vez al logaritmo de Odds, que cambia la forma de representar la segmentación deseada:

```

ImgLogOdds = logOdds(segBinaria,espacio,rho);

```

Donde:

- *ImgLogOdds*: es una imagen de distancias a la adquisición coronal con signo. El signo depende de la pertenencia de cada voxel a la estructura analizada o no.
- *segBinaria*: imagen binaria de la estructura analizada.
- *espacio*: dimensiones en mm de las imágenes.
- *rho*: pendiente.

Por último, se usa *ELASTIX* para realizar el registro no rígido:

```

[Img,Segmentacion] = MatlabElastixLink(imgObjetivo, listAtlas, espacio, ImgLogOdds, parmElax);

```

Donde:

- *Img*: imagen registrada.
- *Segmentación*: segmentación registrada.
- *imgObjetivo*: es la imagen objetivo, es decir la imagen a segmentar.

- *listAtlas*: lista de atlas disponibles.
- *espacio*: dimensiones en mm de las imágenes.
- *ImgLogOdds*: imagen resultado de llamar a la función *LogOdds*.
- *parmElax*: es un archivo `.txt` con los parámetros del registro no rígido.

Una vez se han registrado los atlas, se procede a la segmentación automática. En función del método escogido se realiza una llamada a un a función o a otra. La descripción del funcionamiento de cada método es la siguiente:

#### Método MV

Este método es el más simple, solo llama a la función *majorityVoting* de la siguiente forma:

```
auto_seg = majorityVoting (atlasesToTarget);
```

#### Método WV

```
auto_seg = weightedVotingMethod (listAffineRegion(i).imIn,
atlasesToTarget, Spacing);
```

#### Método DS

```
auto_seg = discriminativeSegmentation (listAffineRe-
gion(i).imIn, atlasesToTarget, Spacing);
```

#### Método PT\_conv

```
auto_seg = patch_conv (listAffineRegion(i).imIn, atlasesTo-
Target, listAffineRegion, Spacing);
```

#### Método PT\_DS

A partir de este método la segmentación automática se complica, debido a que al unir dos métodos, se realizan dos llamadas a funciones.

```
auto_seg_RNR = discriminativeSegmentation (listAffineRe-
gion(i).imIn, atlasesToTarget, Spacing);

auto_seg = patchLabeling (listAffineRegion(i).imIn, atlases-
ToTarget, auto_seg_RNR, listAffineRegion, Spacing);
```

#### Método PT\_DS\_PM

```
auto_seg_RNR = discriminativeSegmentation (listAffineRe-
gion(i).imIn, atlasesToTarget, Spacing);

auto_seg = patchLabeling_PM (listAffineRegion(i).imIn, atla-
sesToTarget, auto_seg_RNR, listAffineRegion, Spacing);
```

Dónde:

- *atlasesToTarget*: Conjunto de atlas registrado sobre el de referencia.
- *listAffineRegion(i).imIn*: Recorte del MES de la imagen del sujeto de NM.
- *Spacing*: Dimensiones en mm de las imágenes.
- *listAffineRegion*: Todos los recortes de las diferentes estructuras de los sujetos.
- *auto\_seg\_RNR*: Segmentación automática mediante el método DS.

Las segmentaciones obtenidas con cada método y la realizada por el segmentador 2, la que sirve de referencia, se pueden observar en la figura 4.18.

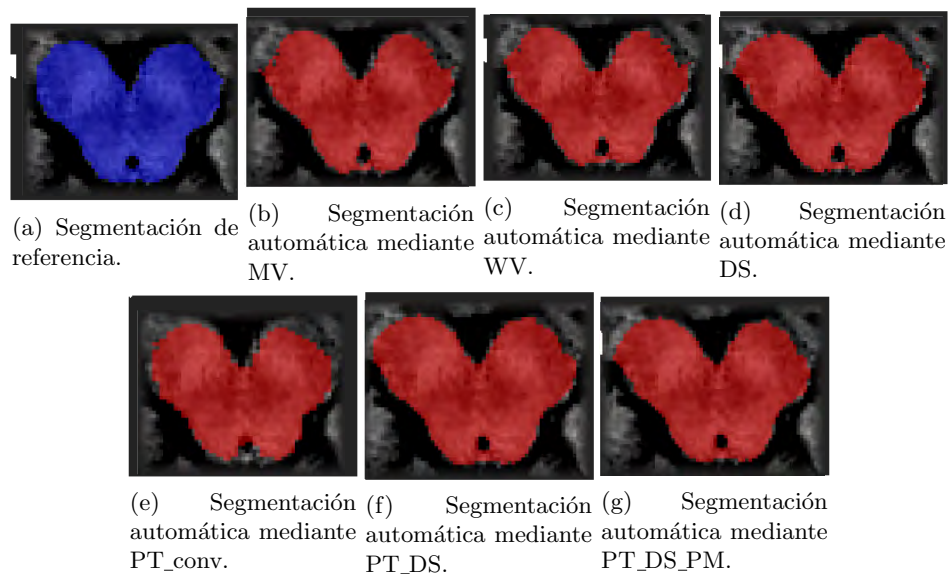


Figura 4.18: Comparación entre los diferentes métodos automáticos con la segmentación de referencia realizada por el segmentador 2. Las imágenes muestran el la segmentación del slab 10 del soma 13.

---

**Algoritmo 11** Algoritmo interfaz de la segmentación automática (segm\_auto\_MES.m)

---

**Entrada:** Ninguna imagen.

**Salida:** Coeficiente DICE.

- 1: Adición de las rutas auxiliares necesarias.
  - 2: Elección del método de segmentación.  
 $typeLF\_Method = 'MV', 'WV', 'DS', 'PT\_conv', 'PT\_conv\_PM', 'PT\_DS', 'PT\_DS\_PM';$
  - 3: Activación de los flags y elección de la estructura a segmentar.
  - 4: Llamada al algoritmo 12, el cual se encarga de la segmentación automática.
  - 5: Eliminación de las rutas auxiliares.
-

---

**Algoritmo 12** Algoritmo que realiza la segmentación automática mediante diferentes métodos (getLF\_PATCH\_MES.m)

---

**Entrada:** Tipo de método, flag guardar resultado, tipo de estructura a segmentar, flag de registro, flag de LC y tipo segmentación LC.

**Salida:** Coeficiente DICE y segmentación automática.

```

1: if tipo segmentación es igual a Chen then
2:   carga los datos del atlas de Chen.
3: else if tipo de segmentación es igual a Tona then
4:   carga los datos del atlas de Tona.
5: else
6:   carga los datos por defecto, los de Chen.
7: end if
8: elección del número de atlas usados en función del método.
9: if si se desea guardar el resultado then
10:  if flag de LC == 0 then
11:    Especificación de la ruta de las imágenes para la SN.
12:  else if flag de LC == 1 then
13:    Especificación de la ruta de las imágenes para el LC.
14:  end if
15: end if
16: Estructura de if else anidados para especificar, en función de la estructura, la ruta de los
    archivos finales.
17: for  $i = 3$  hasta número de atlas do
18:  if si se desea registrar las imágenes then
19:    Llamada al algoritmo getNonrigidRegistrationMEX y guardado de los atlas registrados.
20:  else
21:    Carga de los atlas registrados
22:  end if
23:  if Se escoge el método MV then
24:    Llamada a la función majorityVoting.
25:  else if Se escoge el método WV then
26:    Llamada a la función weightedVotingMethod.
27:  else if Se escoge el método DS then
28:    Llamada a la función discriminativeSegmentation.
29:  else if Se escoge el método PT_conv then
30:    Llamada a la función patch_conv.
31:  else if Se escoge el método PT_DS then
32:    Llamada a la función discriminativeSegmentation y a la función patchLabeling.
33:  else if Se escoge el método PT_DS_PM then
34:    Llamada a la función discriminativeSegmentation y a la función patchLabeling_PM.
35:  end if
36:  Guardado de las imágenes y del DICE.
37: end for

```

---

#### 4.3.4. Métodos de fusión de etiquetas

La implementación de la fusión de etiquetas, no se ha elaborado en el trabajo, sino que se ha obtenido de diferentes fuentes. Cuando se crea la segmentación de manera automática de la SN, se examinaron siete formas diferentes. Algunas de ellas son una combinación de varios métodos. Las cuales son:

- Votación por mayoría (Majority voting MV)[16].
- Votación ponderada (Weighted Voting WV)[16].
- Método discriminativo (Discriminative CRF model DS)[23][25].
- Método de patches (PT)[14].
- Método path match (PM)[19].

A continuación se explican el funcionamiento de cada uno de los métodos analizados. Si se desea más información, se recomienda acudir a los artículos referenciados.

##### Votación por mayoría MV [16]

Es la técnica más simple de todos los métodos analizados y por ello su carga computacional es menor a la del resto. En este caso todas las imágenes escogidas tienen el mismo peso a la hora de decidir la segmentación final. El resultado de cada voxel de la segmentación es el valor del etiquetado de cada imagen escogida. Lo expuesto se puede expresar de forma matemática de la siguiente forma:

$$S_T(x) = \underset{l \in \{1..L\}}{\operatorname{argmax}} \sum_{i=1}^N S_i^l(x) \quad (4.13)$$

$$S_i^l(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } S_i(x) = l \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4.14)$$

Donde  $S_T(x)$  es la segmentación final del voxel  $x$  y  $S_i^l(x)$  es el voto para cada etiqueta  $l$  del atlas  $i$ .

##### Votación ponderada WV [16]

Para este método cada atlas tiene un determinado peso en función de su similitud con la imagen objetivo. De esta forma la segmentación final será el conjunto de las ROIs con mayor similitud a la segmentación objetivo. El voto para cada voxel se calcula de la siguiente forma:

$$S_i^l(x) = \begin{cases} \frac{m(I_T, I_i)}{M} & \text{si } S_i(x) = l \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4.15)$$

Siendo  $m$  la media de la similitud entre la atlas evaluado y la ROI objetivo y  $M$  es la suma de la media de similitud entre el atlas y la imagen objetivo. La probabilidad de que un voxel sea segmentado es la siguiente:

$$S_T^l(x) = \sum_{i=1}^N S_i^l(x) \quad (4.16)$$

En función del valor de la probabilidad, el voxel sera etiquetado con un valor u otro:

$$S_T(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } S_T^l(x) > 0,5 \\ 0 & \text{si } S_T^l(x) \leq 0,5 \end{cases} \quad (4.17)$$

#### Método discriminativo DS [23][25]

El siguiente método se describe como un resumen de los artículos [23] y [25]. El método se basa en la minimización de una función pseudo booleana y el corte de grafos (graph cuts). El método propuesto es usado por otros autores, sin embargo tiene algunas diferencias:

- Un modelo discriminativo basado en la obtención de información de diversas imágenes para cada voxel.
- Se realiza una segmentación probabilística previa usando el método WV.
- Una normalización espacial minimiza la diferencia entre dos segmentaciones.
- Con potenciales de orden superior se obtienen segmentaciones más consistentes.

Dada una ROI en una imagen objetivo  $I$ , un conjunto  $N$  de atlas entrenados se define como  $\{A_i\}_{i=1,\dots,N} = \{I_i, S_i\}_{i=1,\dots,N}$ , dichos atlas son usados para el método de fusión de etiquetas. Dónde  $I_i$  es la imagen y  $S_i$  es el mapa de etiquetas. Para simplificar el método se supone que las imágenes se han registrado previamente al espacio de la imagen objetivo.

Se busca minimizar la energía bajo la fórmula Bayesiana, lo cual es posible usando el modelo CRF (conditional random field) que es definido mediante la siguiente función pseudo booleana:

$$E(S) = \sum_{x \in \Omega} \psi_x(S(x); \theta_1(I, \Lambda)) + \sum_{x, y \in \varepsilon} \psi_{xy}(S(x), S(y); \theta_2(I)) + \sum_{b=1}^B \psi_{C_b}(S(C_b); \theta_C(I, \Lambda)) \quad (4.18)$$

Dónde  $\Theta = \{\theta_1, \theta_2, \theta_C\}$  son los parámetros de modelo de la ROI.

A continuación se define las tres funciones potenciales de la ecuación 4.18.

##### 1. Potenciales de orden uno

Estos potenciales son  $\psi_x(S(x); \theta_1(I, \Lambda))$ . Usan una fórmula Bayesiana que permite obtener información previa sobre la forma de las estructuras que se van a segmentar. Los potenciales unarios son dos.

###### a) Probabilidad de la imagen

Se supone que las intensidades de la imagen objetivo  $I$  son variables aleatorias independientes. La probabilidad de la imagen se puede escribir como el producto de las probabilidades de los sus voxeles.

$$p(I|S; \Lambda) = \prod_{x \in \Omega} p(I(x)|S(x); \Lambda) \quad (4.19)$$

Las imágenes registradas se convolucionan usando un filtro 3D orientable. La extracción del conjunto de características  $\alpha_j$  es usada para producir diferentes mapas de características:

$$F_{\tilde{I}_i}(x) = \{\tilde{I}_i(x) * \alpha_j(x)\}_{j=1,\dots,f} \quad (4.20)$$

Dónde  $f$  es la dimensión del vector de características y  $F_{\tilde{I}_i}$  es el vector de características resultante de  $\tilde{I}_i$  en el voxel asociado con el filtro orientable. Las respuestas para todos los voxeles de las imágenes de atlas registradas se blanquean por separado. El vector resultante de la ecuación 4.20 se usa para entrenar una red de  $k$  vecinos más cercanos (k-nearest neighbor k-NN). El modelo de k-NN se construye con  $\{F_{\tilde{I}_i}, \tilde{S}_i(x)\}_{i=1,\dots,N, x \in \Omega}$ . A este proceso también se somete la imagen objetivo, siendo:

- $\Gamma_l = \{F_{\tilde{I}_i}, \tilde{S}_i(x)\} = l$  el conjunto de vectores de características extraídos de los voxeles pertenecientes a las imágenes de los atlas registrados y cuya etiqueta es  $l$ .
- $\{F_r\}_{r \in R_l(x)} \subset \Gamma_l$  es el conjunto cuyos elementos son vecinos más cercanos a  $F_I(x)$  y  $R_l(x)$  es el conjunto de los índices de los vectores de características con etiqueta  $l$  que son vecinos más cercanos de  $F_I(x)$ .

La probabilidad de que un voxel de una imagen pertenezca a la imagen objetivo se calcula de la siguiente forma:

$$p(I(x)|l; \Lambda) \propto \sum_{r \in R_l(x)} \exp(-\|F_I(x) - F_r\|_2^2) \quad (4.21)$$

b) *Etiqueta previa*

Se supone que la probabilidad previa  $p(S; I, \Lambda)$  de que el voxel  $x$  tenga una etiqueta  $l$  solo depende de su posición, la similitud entre  $I$  y  $\tilde{I}_i$  y el atlas transferido con las imágenes etiquetadas:

$$p(S; I, \Lambda) = \prod_{r \in \Omega} p(S(x); I, \Lambda) \quad (4.22)$$

Esta suposición no es realista, pero se codifica la correlación de las etiquetas con parejas de potenciales de orden mayor. Para cada voxel y etiqueta  $x$  y  $l$  respectivamente, se define:

$$h(S(x) = l; I, \Lambda) = \sum_{i \in Q_l(x)} m(I, \tilde{I}_i, x)^q \quad (4.23)$$

Dónde,  $m(I, \tilde{I}_i, x)$  es una medida local o global de similitud entre la imagen objetivo y la imagen del atlas registrada en  $x$  y  $q$  es un exponente de ganancia. La probabilidad previa se define como:

$$p(S(x) = l; I, \Lambda) = \frac{h(S(x) = l; I, \Lambda)}{\sum_{j \in \{0,1\}} h(S(x) = j; I, \Lambda)} \quad (4.24)$$

Uniando las definiciones de ambos potenciales de orden uno, se obtiene la definición de  $\psi_x(S(x); \theta_1(I, \Lambda))$ :

$$\psi_x(S(x); \theta_1(I, \Lambda)) = -\log\left(\frac{p(I(x)|S(x); \Lambda)p(S(x); I, \Lambda)}{p(I(x); \Lambda)}\right) \quad (4.25)$$

### 2. Normalización espacial

Siguiendo un trabajo previo de otro autor, el cual se especifica en [25] se combinaron la intensidad y la información de los límites locales en la pareja de potenciales. Esta pareja de potenciales toman la forma de un modelo Potts sensible al contraste:

$$\psi_{xy}^R(S(x), S(y); \theta(I)) = \begin{cases} 0 & \text{si } S(x) = S(y) \\ \beta(S(x), S(y); \theta_2(I)) & \text{Otro caso} \end{cases} \quad (4.26)$$

### 3. Potenciales de orden mayor

Este potencial usa un conjunto de grupos de la imagen objetivo, los cuales se obtienen mediante un algoritmo de segmentación basado en *textons*. Primero la imagen objetivo es etiquetada en *textons*, entonces los grupos se forman uniendo los voxels que tienen el mismo *texton*. No todos los grupos son igual de buenos, es decir, algunos grupos pueden contener voxels con un etiquetado diferente. La probabilidad calculada en los potenciales de orden uno se usa para determinar la consistencia de cada grupo. Siendo  $C = \{x_1, \dots, x_s | x_i \in \Omega\}$  un grupo perteneciente a la imagen objetivo. La probabilidad de que un grupo pertenezca a una etiqueta  $l$  es:

$$p(S_l(C); I, \Lambda) = \frac{1}{\#C} \sum_{x_i \in C} p(S(x_i) = l | I(x_i); I, \Lambda) \quad (4.27)$$

La etiqueta no dominante de un grupo y su probabilidad se calcula de la siguiente manera:

$$\psi_C(S(C); \theta_C(I; \Lambda)) = \begin{cases} 0 & \text{si } S(x_i) = 1 - I_{min}, \forall x_i \in C \\ n_{l_{min}} & \text{si } n_{l_{min}} \leq p_{l_{min}} \#C \\ \gamma_{max} & \text{si } n_{l_{min}} \geq p_{l_{min}} \#C \end{cases} \quad (4.28)$$

Dónde,  $n_{l_{min}}$  es el numero de variables en el grupo  $C$  cuyas etiquetas son  $l_{min}$  y  $\gamma_{max} = p_{l_{min}} \#C$ .

El problema de definir el potencial como en la ecuación 4.28 es que no es posible su representación gráfica. Para poder representarla gráficamente los voxels son ponderados preservando su consistencia en el etiquetado del grupo. De esta manera la familia de potenciales de orden mayor se puede escribir de la siguiente forma:

$$\psi_{C_b}(S(C_b); \theta_C(I, \Lambda)) = \min\left\{ \sum_i \omega_i^{l_{min}} \delta_{l_{min}}(S(x_i)), \gamma_{max} \right\} \quad (4.29)$$

El modelo CRF final, tiene unos multiplicadores,  $\mu = \{\lambda_R, \lambda_f, \lambda_C\}$ , para ajustar el efecto de los diferentes potenciales, con el objetivo de conseguir la mejor segmentación final:

$$E(S) = \sum_{x \in \Omega} \psi_x(S(x); \theta_1(I, \Lambda)) + \lambda_R \sum_{x, y \in \epsilon} \psi_{xy}^R(S(x), S(y); \theta_2^R(I)) + \lambda_f \sum_{x, y \in \epsilon} \psi_{xy}^f(S(x), S(y); \theta_2^f(I)) + \lambda_C \sum_{b=1}^B \psi_{C_b}(S(C_b); \theta_C(I, \Lambda)) \quad (4.30)$$

### Método de patches PT[14]

El método descrito en esta sección es un resumen del artículo [14], dónde se describe en detalle el método a seguir.

El método de segmentación presentado se basa en una ponderación de patches, individual para cada voxel. La ponderación usada se basa en una estimación de medios no locales. Para realizar la segmentación de cada voxel, se usan las segmentaciones manuales de un experto.

A continuación, se describe en detalle el proceso. El método basado en una ponderación de patches se divide en tres partes:

- **Pre-procesado de las imágenes y construcción de las librerías**

Para minimizar la variabilidad de las imágenes se realiza un pre-procesado de las imágenes que consta de un filtrado mediante un bloque 3D de medios no locales. Posteriormente se realiza una correlación de homogeneidad mediante una corrección no uniforme N3, para asegurar que cada tejido tenga la misma intensidad. Seguidamente, se registran las imágenes de forma afín al espacio MNI-ICBM152. Por último, se normaliza la intensidad de las imágenes de 0 a 100, de este modo se asegura que el contraste y la iluminación para cada tejido es igual.

Para terminar el pre-procesado, se realiza un recorte de las imágenes al rededor de la estructura de intereés. Con esta aproximación se considera que la librería generada es a nivel de patches. Para minimizar la variabilidad se realizan los siguientes pasos:

- **Clasificación de las librerías**

Una vez están definidas las librerías, se procede a elegir los patches más similares con el de referencia, con el objetivo de reducir el tiempo computacional. Para ello se usan dos estrategias, primero, se contruye una segmentación mediante la unión de todas las segmentaciones manuales de los expertos. De esta manera se asegura que la estructura queda completamente definida dentro de la segmentación. En segundo lugar, se considera la probabilidad de que patches similares se pueden encontrar en sujetos similares. Entonces, la variabilidad entre sujetos en el espacio MNI-152 es limitada. Por lo que dos patches similares deben tener un contraste y una iluminación similares.

- Selección de sujetos:

Para elegir a los sujetos similares al de referencia, se suma la diferencia de cuadrados (squared difference SSD) sobre la máscara inicial. Se ha elegido la SSD debido a que es sensible a la variación de contraste e iluminación. Los  $N$  sujetos más similares son escogidos para el proceso de segmentación.

- Definición y búsqueda del volumen:

Para tratar de reducir el tiempo de computación, se reducen los voxeles involucrados. Se usa un volumen  $V_i$  definido como un cubo centrado en el voxel  $x_i$  a segmentar. Por lo tanto se puede decir, que dentro de cada sujeto elegido, se busca una similitud entre los pathces en una región cúbica centrada en la zona a segmentar.

- Pre-selección de patches:

De nuevo, con el objetivo de reducir el tiempo de computación, se realiza una pre-selección de los voxeles a comparar. Para ello se usa un método basado en la varianza y la media del contraste y la iluminación. De forma matemática la pre-selección se expresa de la siguiente manera:

$$ss = \frac{2\mu_i\mu_{s,j}}{\mu_i^2 + \mu_{s,j}^2} \times \frac{2\sigma_i\sigma_{s,j}}{\sigma_i^2 + \sigma_{s,j}^2} \quad (4.31)$$

Dónde  $\mu$  representa a la media y  $\sigma$  a la desviación estandar de los patches centrados en el voxel  $x_i$  y el voxel  $x_{s,j}$  en la localización  $j$  del sujeto  $s$ . Si el resultado es mayor que  $th=0.95$  la distancia de intensidad entre patches  $i$  y  $j$  es analizada. El valor de  $th$  se ha escogido de forma experimental, de forma que exista un balance entre exactitud y tiempo de computación.

- **Fusión de etiquetas basado en medios no locales**

Para el caso del artículo [14] se usa un estimador de medios no locales para realizar un promedio ponderado del etiquetado.

- Adaptación local de  $h$ :

El valor de  $h$  solo depende de la distancia del patch de referencia y el de la librería. Fijar el valor de  $h$  es una tarea difícil. Ya que si la librería se compone de patches muy similares el valor de  $h$  debe reducirse, para que solo unos pocos patches sean tenidos en cuenta. Sin embargo, cuando hay patches muy diferentes el valor de  $h$  debe de ser alto, para tener en cuenta el mayor número de patches posibles. De forma matemática se expresa de la siguiente manera:

$$h(h_i) = \operatorname{argmin}_{x_{s,j}} \|P(x_i) - P(x_{s,j})\|_2 + \varepsilon \quad (4.32)$$

Dónde  $\varepsilon$  es una constante que da estabilidad numérica cuando el patch de referencia es el de librería.

- Estimador de medios no locales:

Para los voxeles pre-seleccionados  $x_i$  la estimación del etiquetado está basada en un método de fusión ponderada de etiquetas  $v(x_i)$  de todas las muestras dentro del volumen  $V_i$  para los sujetos seleccionados:

$$v(x_i) = \frac{\sum_{s=1}^N \sum_{x \in V_i} w(x_i, x_{s,j}) y_{s,j}}{\sum_{s=1}^N \sum_{j \in V_i} w(x_i, x_{s,j})} \quad (4.33)$$

Dónde  $y_{s,j}$  es el etiquetado del experto para el voxel  $x_{s,j}$  en la localización  $j$  del sujeto  $s$  y  $w(x_i, x_{s,j})$  es la ponderación asignada a  $y_{s,j}$  en la comparación de patches. Dependiendo de la distancia de intensidad obtenida en 4.31 el valor de ponderación vale:

$$w(x_i, x_{s,j}) = \begin{cases} \exp\left(\frac{-\|P(x_i) - P(x_{s,j})\|_2^2}{h}\right) & \text{si } ss > th \\ 0 & \text{si } \text{otro caso} \end{cases} \quad (4.34)$$

Dónde  $P(x_i)$  es el patch cúbico centrado en  $x_i$  y  $\|\cdot\|_2$  es la normalización realizada entre cada intensidad de los patches  $P(x_i)$  y  $P(x_{s,j})$ .

Finalmente la segmentación es llevada a cabo de la siguiente manera:

$$L(x_i) = \begin{cases} 1 & \text{si } v(x_i) > 0,5 \\ 0 & \text{si } v(x_i) < 0,5 \end{cases} \quad (4.35)$$

El método propuesto puede trabajar con etiquetados probabilistas definidos entre 0 y 1, sin ninguna modificación.

#### Método de path match PM[19]

La segmentación manual sigue siendo considerada como “gold standard”. Sin embargo esta tarea consume demasiado tiempo y es muy costosa. Por ello en este artículo se desarrolla un método de segmentación automática.

El método propuesto se llama OPAL (Optimized PAtchMatch for Label fusion). El cual se basa de otros métodos para llevar a cabo la segmentación. Además este método obtiene información para realizar la segmentación de diferentes características de las imágenes y de diferentes tamaños del patch (multi-feature y multi-scale). Los métodos en los que se basa son los siguientes:

- **PatchMatch algorithm (PM):**

Este método permite encontrar patches entre dos imágenes. Consta de tres pasos:

- *Iniciación:* Consiste en asociar de forma aleatoria cada patch de  $A$  con un patch de  $B$ . De esta manera se obtiene una red ANN (approximate nearest neighbors) inicial. Los pasos siguientes se realizan de forma iterativa para mejorar la red creada.
- *Propagación:* En este paso se parte del supuesto de que para un patch  $p$  centrado en  $x_j=(x,y) \in A$  el cual es similar a un patch  $q$  centrado en  $x_j \in B$ , los patches de alrededor de  $p \in A$  han de ser similares a los que están alrededor del patch  $q \in B$ . Este paso se realiza de forma iterativa de izquierda a derecha y de arriba a bajo.
- *Busqueda aleatoria:* En este paso, se realiza un muestreo aleatorio alrededor de la ANN para evitar los mínimos locales.

- **Patch-based label fusion (PBL):**

Se ha escogido para reducir la carga computacional del método. En vez de realizar un registro no lineal de las imágenes, realiza una comparación de patches. De esta forma solo es necesario un registro afín de las imágenes con la del sujeto.

El primer paso consiste en encontrar similitudes relevantes para cada patch del sujeto a segmentar con las imágenes de referencia. Lo que se realiza mediante ANN.

- **Optimized PatchMatch algorithm (OPM):**

Es en este paso donde se realiza la fusión de etiquetas. Este método produce segmentaciones en unos segundos, para ello es necesario el trabajo previo del método PBL. La forma de generar las etiquetas se describe más adelante.

A continuación se describe en detalle como funciona el método OPAL. Al usar volúmenes registrados linealmente, se propone limitar la posición inicial de búsqueda en una porción de la imagen original, llamada ventana, centrada en la posición del voxel  $(x, y, z)$ . Por lo que para cada voxel de la segmentación  $S$  se asocia una plantilla de referencia  $t$  de forma aleatoria. Se garantiza que todas las plantillas se van a seleccionar para cada segmentación, debido al gran número de patches en  $S$ .

Al limitar la búsqueda de patches a una ventana, se evita que el algoritmo encuentre patches similares lejos de la estructura deseada. De este modo se previenen errores.

Durante la propagación se realiza una mejora de ANN. Dicha mejora consiste en desplazar cada patch localizado en  $(x, y, z) \in S$  una unidad  $((x \pm 1, y, z), (x, y \pm 1, z), (x, y, z \pm 1))$  y comprobar si se produce una mejora. Para mejorar la velocidad de convergencia solo se examinan los tres vecinos más cercanos, de acuerdo con el orden de escaneo sin procesar, en cada iteración.

El siguiente paso, es una búsqueda aleatoria en la plantilla que contiene la mejor correspondencia para el patch actual. La ventana reduce su tamaño de forma iterativa hasta que la ventana tiene el tamaño de un solo voxel.

Por último antes de la fusión de etiquetas, se realizan múltiples OPMs de forma paralela. Mediante el OPM se implementa  $k$ -ANN búsquedas. Obteniendo múltiples segmentaciones.

Antes de la convergencia de las múltiples OPM, la posición y la distancia de las  $k$ -ANN es conocida. Ahora es cuando el proceso de fusión de etiquetas se lleva a cabo. Este proceso consta de dos partes:

1. **Fusión de etiquetas aleatorio:** Para mejorar la calidad de la segmentación la fusión de etiquetas se realiza sobre todo el patch y no solo en un voxel central. El método de fusión de etiquetas se expresa matemáticamente de la siguiente forma:

$$\ell(P(x_i)) = \frac{\sum_{x_{j,t} \in K_i} \omega(x_i, x_{j,t}) l(P(x_{j,t}))}{\sum_{x_{j,t} \in K_i} \omega(x_i, x_{j,t})} \quad (4.36)$$

Dónde  $\omega(x_i, x_{j,t})$  es el peso asignado a  $l(P(x_{j,t}))$  (segmentación de ANN) y  $P(x_{j,t})$  es el patch de ANN. Finalmente la etiqueta para el voxel  $x_i$  se obtiene promediando todas las contribuciones de los vecinos.

2. **Kernerl bilateral:** Además del etiquetado aleatorio se realiza un filtrado espacial durante la segmentación para reforzar la coherencia espacial del  $k$ -ANN elegido. De cada ANN escogido se calcula el peso que tiene en la segmentación, la cual depende de la distancia espacial entre el patch centrado en  $x_i \in S$  y  $x_{j,t} = x_{j,t} \in T$ . La expresión matemática de la ponderación es:

$$\omega(x_i, x_{j,t}) = \exp\left(1 - \left(\frac{\|P(x_i) - P(x_{j,t})\|_2^2}{h(x_i^2)} + \frac{|x_i - x_j|_2}{\sigma^2}\right)\right) \quad (4.37)$$

Dónde  $\sigma^2$  es una constante de normalización.

EL último paso del método OPAL es explicar como funciona su característica multi-scale y multi-feature. La razón del porque se usan las dos técnicas a la vez es debido a la mejora en la precisión de las segmentaciones finales. El método propuesto analiza cada característica por separado para luego unir las. El funcionamiento de cada uno es el siguiente:

- **Estimador multi-scale:** Consiste en variar el tamaño del patch de búsqueda dentro de la ventana seleccionada. Para cada escala se han buscado de forma independiente, en la red ANN a los candidatos que den la mejor similitud.
- **Estimador multi-feature:** Consiste en analizar diferentes características de las imágenes, como por ejemplo los bordes o texturas. En el caso del OPAL se ha escogido la primera derivada de la intensidad y las intensidades originales de las imágenes. El porque se han escogido estas características es porque se ha observado que mejoran la precisión del resultado.
- **Unión de los estimadores:** El método OPAL es aplicado en  $N_f$  características con  $N_s$  tamaños del patch. Por lo tanto se van a calcular  $N = N_s \times N_f$  mapas de estimadores  $F^i$  con  $i \in \{1, \dots, N\}$  para generar la segmentación final. El mapa de estimador final  $F$  se calcula mediante el promedio de los estimadores calculados:

$$F = \frac{\sum_{i=1}^N F^i}{N} \quad (4.38)$$

Finalmente, el etiquetado de cada voxel se decide de la siguiente manera:

$$M(x_i) = \begin{cases} 1 & \text{si } F(x_i) \geq 0,5 \\ 0 & \text{si } \text{otro caso} \end{cases} \quad (4.39)$$

Como conclusión, gracias al poco coste computacional del método, se ha podido investigar nuevas técnicas de segmentación, como es el uso de multi-scale y multi-features juntas. El DICE medio obtenido con OPAL es muy alto comparado con el tiempo de computación que requiere. Por lo tanto, OPAL ofrece una segmentación similar, en cuanto al DICE se refiere, a las realizadas por un experto en menos de dos segundos de procesado.

# Capítulo 5

## Resultados

En el siguiente capítulo se presentan los resultados estadísticos obtenidos para los diferentes casos analizados. Los tipos de análisis usados son los siguientes:

- Análisis ANOVA.
- Análisis ROC.
- Análisis DICE.

Para más información sobre los tipos de análisis estadístico se recomienda ir a los anexos, donde se definen con mayor detalle.

A la hora de verificar los resultados, se ha tomado el valor de  $127,7mm^3 \pm 23,1$  [28] como volumen de referencia. Como se define el artículo [28] cada máquina de MRI da diferentes resultados. Por lo tanto, se debe normalizar los resultados obtenidos. De este modo el proceso de obtención de resultados se ha realizado con el código descrito en el anexo F.

El código proporciona múltiples valores volumetricos de la SN, por lo que mediante la comparación con el volumen de referencia se ha de elegir los que más se aproximen.

Para el diagnóstico de la enfermedad del Parkinson se han analizado dos biomarcadores, los cuales son:

- **SN\_BI:** Voxeles hiperintensos de la sustancia nigra completa. Tanto lado izquierdo como derecho.
- **SN\_CONTRA:** Voxeles hiperintensos de la sustancia nigra del lado contralateral al lado más afectado clínicamente.

### 5.1. Control de calidad del registro de las imágenes

Para determinar si el registro de las imágenes se ha realizado de forma correcta, se han realizado tres comprobaciones diferentes. Las cuales son las siguientes:














Soma/Slab	11	10	9	8	7	6
Soma13						
Soma25						
Soma36						
Soma38						

Figura 5.1: Ejemplo de control de calidad de la segmentación del MES. Cuando no se ha resuelto el error.

- **Mosaico del MES:**

En esta comprobación se ha realizado una comparación de la situación de la segmentación MES, donde la SN es visible, de los diferentes sujetos registrados. Las segmentaciones han de estar en una situación similar en todos los sujetos ya que se han registrado de manera afín sobre el sujeto de referencia. De este modo se puede determinar de forma visual si se ha producido algún error en el registro y proceder a corregirlo.

Durante el registro se detectó que dos sujetos (soma 36 y 38) presentaban incoherencias en la situación de la segmentación del MES. Para detectar el error y subsanarlo se visualizaron los test restantes. En la figura 5.1 se observa el desplazamiento del MES.

- **Detección de bordes:**

Al realizar el registro afín sobre el sujeto estandar de los sujetos, estos deben tener un ICV similar. La detección de bordes se realiza sobre imágenes T1 sin cráneo, debido a que son las estructuras que mayor diferencia entre estructuras presentan y por lo tanto los bordes se detectan mejor que en las imágenes de NM. En el apartado 4.1.2 se muestra en detalle su funcionamiento del código.

Con los resultados obtenidos se puede comprobar de una manera visual si los sujetos tienen un volumen similar o no. En este punto se observa que la mayoría de los sujetos presentan un volumen diferente al estandar, como se observa en las figuras 5.2 y 5.3.

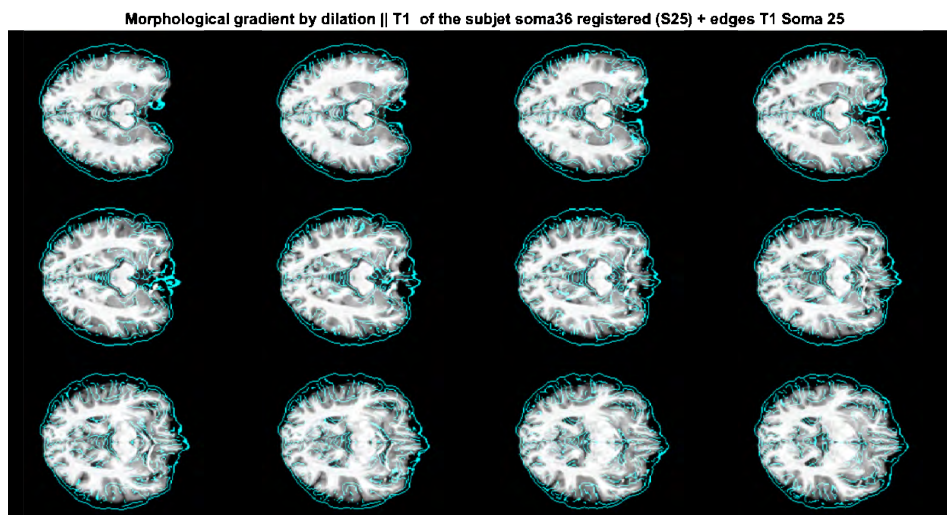


Figura 5.2: Imagen T1 del soma 36 registrada en el espacio del soma 25, sobre los bordes de las estructuras de la imagen T1 del soma 25 (líneas azules). Como se puede ver los volúmenes no concuerdan.

- **Medida de los ICVs:**

En este control de calidad se cuantifica lo observado en el método anterior, es decir, cuantifica el ICV de cada sujeto registrado en el espacio estandar y lo compara con el ICV del sujeto de referencia. De esta forma es posible obtener datos estadísticos y gráficas de los resultados para detectar los posibles errores. El valor medio y la desviación típica de todos los ICVs registrados obtenidos mediante el control de calidad del ICV es  $1538884.8 \pm 174399.81 \text{mm}^3$ . Como se ve en la tabla 5.1 el ICV de los sujetos registrados no coincide al de referencia.

Sujeto	Vol nativo en $\text{mm}^3$	Vol_espacioEstandar en $\text{mm}^3$	Diferencia en %
Soma13	1605272	1666086	1.36
Soma25	<u>1688987<sup>1</sup></u>	1750791	3.66
Soma36	1428069	1477570	12.52
Soma38	1348270	1397668	17.25

Tabla 5.1: Muestra algunos de los resultados obtenidos en el control de calidad mediante ICV. Dónde *Vol nativo* es el volumen de cada sujeto en el espacio nativo, *Vol\_espacioEstandar* es el volumen de cada sujeto registrado en el espacio estandar y *Diferencia* es el tanto por cierto de diferencia entre el volumen de cada sujeto registrado con el volumen nativo del sujeto estandar.

<sup>1</sup>Es el volumen que se usa como estandar. El volumen del sujeto de referencia.

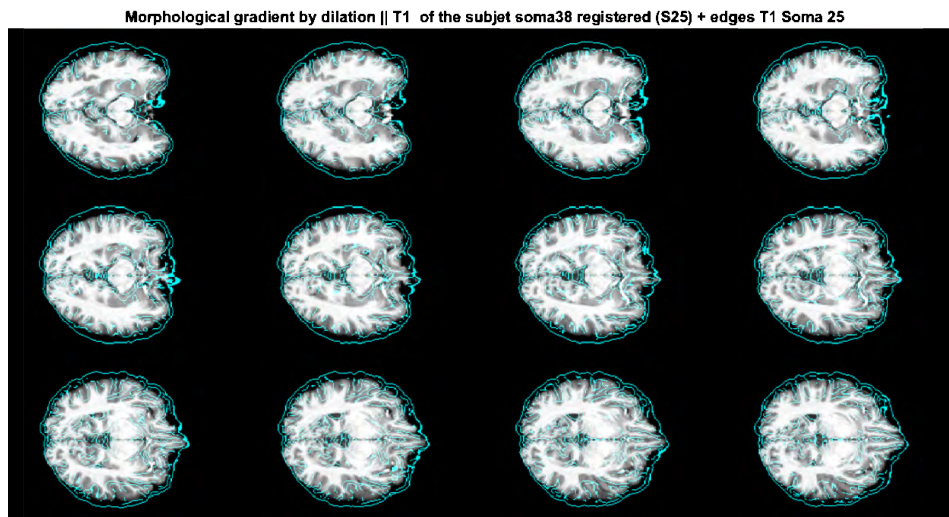


Figura 5.3: Imagen T1 del soma 38 registrada en el espacio del soma 25, sobre los bordes de las estructuras de la imagen T1 del soma 25 (líneas azules). Como se puede ver los volúmenes no concuerdan.

Estos controles de calidad permitieron detectar un fallo en el registro de las imágenes. El error se observó en la detección de bordes y por consiguiente en el ICV de los sujetos. En la mayoría de casos el ICV no se correspondía con el esperado, como se observa en la figura 5.2. El error consistía en uno de los *flags* al calcular las matrices de transformación. Con el error se realizaba un registro puramente rígido, en vez de un registro afín.

Una vez corregido el error se han de analizar de nuevo los tres controles de calidad. Al analizar el control de calidad del MES se observó que el registro del soma 38 se realizó de manera correcta. Mientras que el registro del soma 36 sigue sin corregirse. Para observar mejor lo anteriormente mencionado se presenta la figura 5.4 los MES de algunos sujetos.

Soma/Slab	11	10	9	8	7	6	5	4
Soma13								
Soma25								
Soma36								
Soma38								

Figura 5.4: Ejemplo de control de calidad de la segmentación del MES.

El control de calidad de los bordes no muestra ninguna diferencia de forma visual. Ambos sujetos, el soma 36 y 38, aparentan tener un volumen similar al del sujeto de referencia. En las figuras 5.5 y 5.6 se observan los resultados del control de calidad una vez corregido el error.

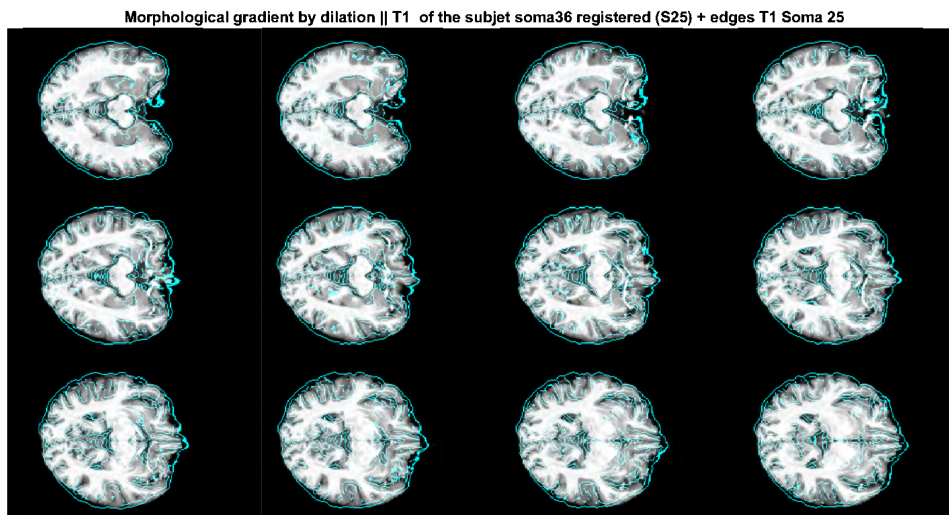


Figura 5.5: Imagen T1 del soma 36 registrada en el espacio del soma 25, después de corregir el error, sobre los bordes de las estructuras de la imagen T1 del soma 25 (líneas azules). Como se puede ver los volúmenes concuerdan.

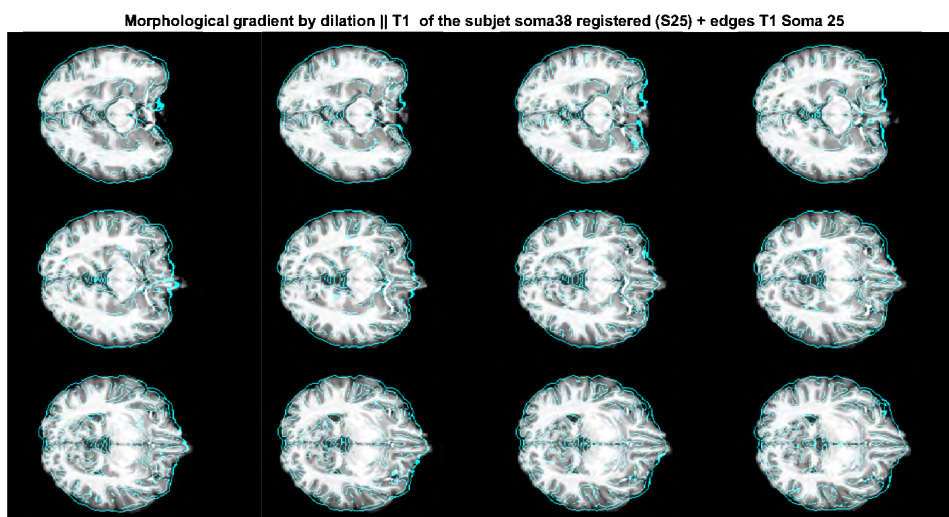


Figura 5.6: Imagen T1 del soma 38 registrada en el espacio del soma 25, después de corregir el error, sobre los bordes de las estructuras de la imagen T1 del soma 25 (líneas azules). Como se puede ver los volúmenes concuerdan.

Por último, al calcular el ICV de cada sujeto registrado, se observa como el error producido se reduce de manera significativa. Obteniéndose un ICV medio igual a  $1761101.95 \pm 59150.67 \text{mm}^3$ . Ahora, la desviación típica se reduce más de la mitad, si se compara con los resultados previos a corregir el error. En la figura 5.7 y en la tabla 5.2 se se puede ver los resultados de los ICV una vez corregido el error.

Sujeto	Vol nativo en $\text{mm}^3$	Vol_espacioEstandar en $\text{mm}^3$	Diferencia en %
Soma13	1605272	1692811	0.23
Soma25	1688987 <sup>2</sup>	1703547	0.86
Soma36	1428069	1720984	1.89
Soma38	1348270	1831883	8.46

Tabla 5.2: Muestra algunos de los resultados obtenidos en el control de calidad mediante ICV una vez corregido el error. Dónde *Vol nativo* es el volumen de cada sujeto registrado en el espacio nativo, *Vol espacioEstandar* es el volumen de cada sujeto registrado en el espacio estandar y *Diferencia* es el tanto por ciento de diferencia entre el volumen de cada sujeto registrado con el volumen nativo del sujeto estandar.

Los resultados cometen un error menor pero no convergen al volumen de referencia, como se observa en la figura 5.8.

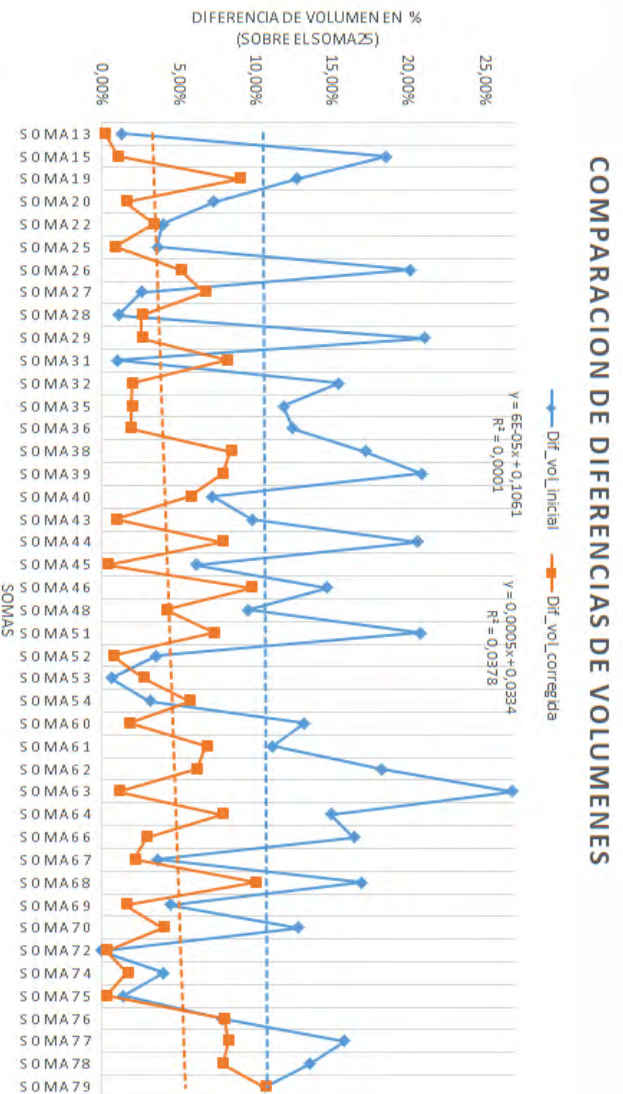


Figura 5.7: Comparación de la diferencia de ICVs de las imágenes registradas en el espacio estándar en tanto por ciento. Dónde *Dif vol inicial* es la diferencia de ICV sin solventar el error y *Dif vol corregida* es la diferencia de ICV una vez solventado el fallo.

<sup>2</sup>Es el volumen que se usa como estándar. El volumen del sujeto de referencia.

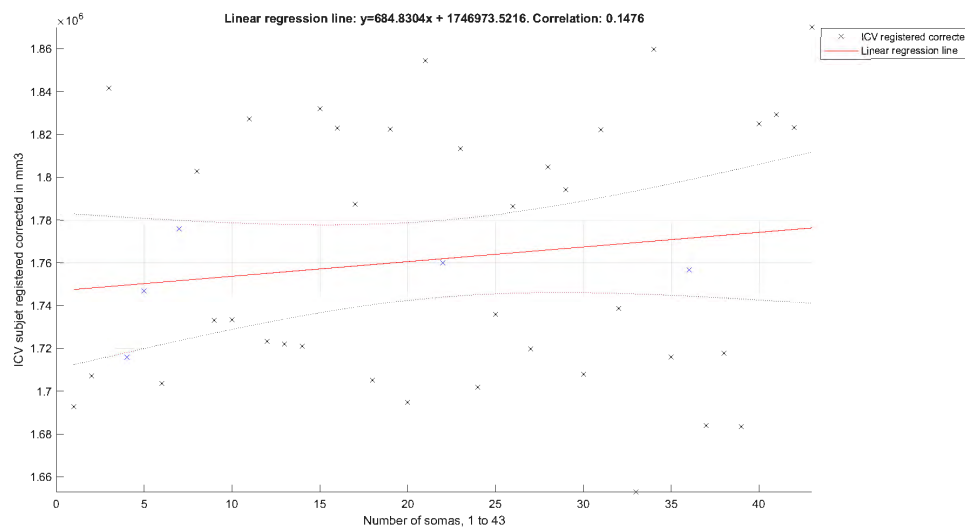


Figura 5.8: En la figura se muestran los ICVs de los sujetos registrados en el espacio estándar una vez corregido el error detectado. En este registro se usó la función *bet*

Debido a que los ICVs calculados no convergen en el ICV del sujeto de referencia, se realiza el skull stripping con otro método, *freesurfer*, para comprobar con que manera se obtienen mejores resultados. Los resultados obtenidos con *freesurfer* se muestran en la sección 5.2.

La razón del porque se repite el skull stripping con otro método, es porque observando de forma manual las imágenes sin cráneo, antes de registrarlas sobre el soma 25, se vio que el proceso elegido no había eliminado todo el cráneo.

No se ha encontrado una razón del porque el soma 36 no se registra de manera correcta. Por lo que se ha retirado de la corte de sujetos disponibles para obtener la segmentación automática.

## 5.2. Experimento bet vs freesurfer

A la hora de realizar el registro sobre el sujeto estándar, existe un paso el cual se puede realizar de dos formas, mediante la función *bet* o con las funciones dadas por *freesurfer* (*autorecon1*). Ese paso es el skull striping de las imágenes T1 de cada sujeto. La manera de trabajar con las imágenes es diferente, en cuanto a complejidad de código y a tiempo computacional. Para comprobar con que método se obtienen mejores resultados, se realizó una comparación del ICV registrado de cada sujeto sobre el sujeto estándar de ambas formas. En la comparación se calculó la diferencia de ICV en tanto por ciento con el ICV del sujeto estándar, los resultados se muestran en la figura 5.9.

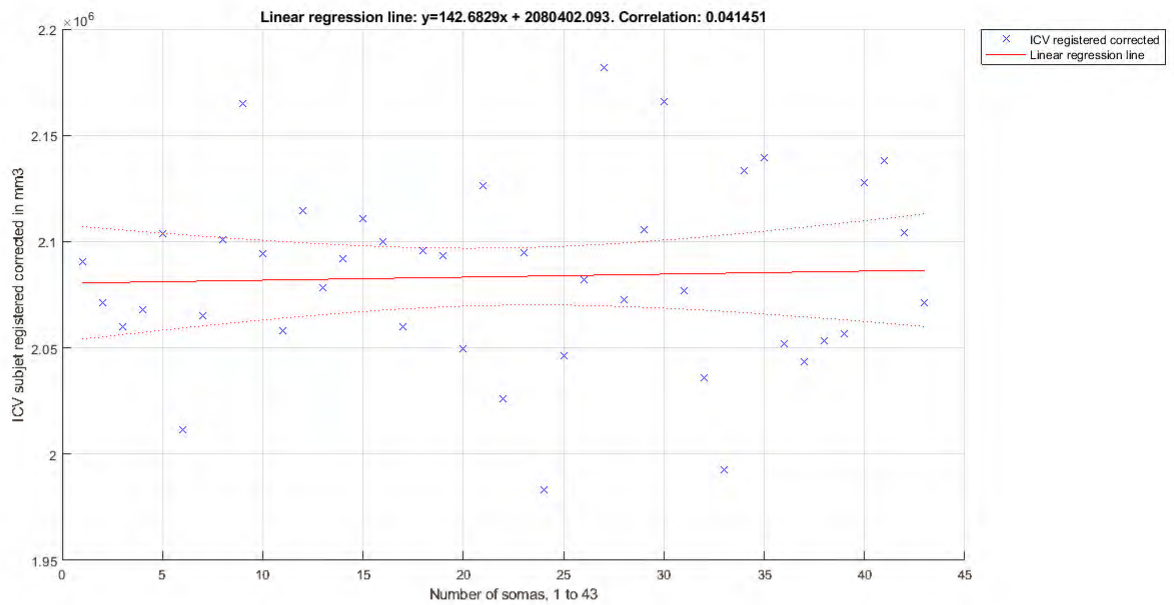


Figura 5.10: En la figura se muestran los ICVs de los sujetos registrados sobre el soma 25 obtenidos con *freesurfer*.

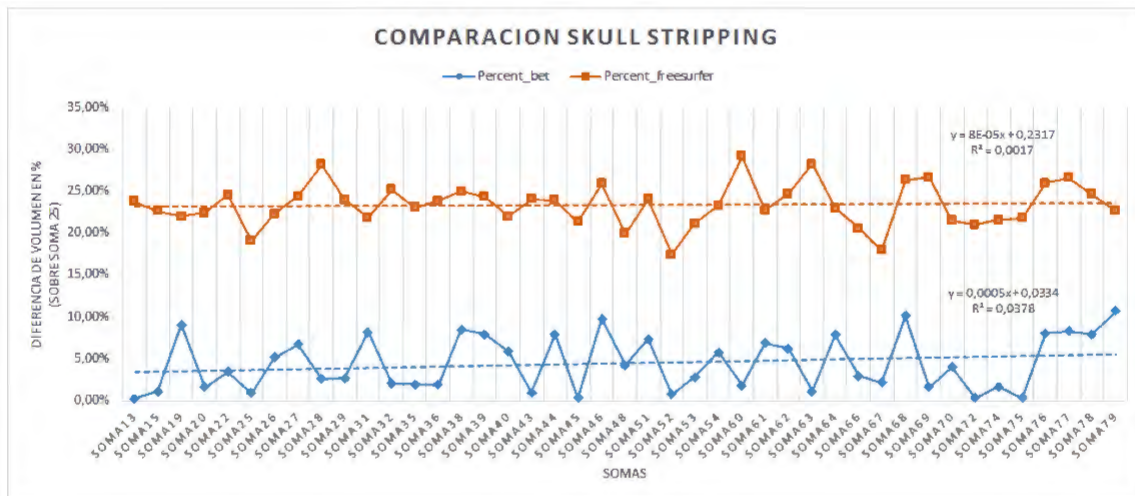


Figura 5.9: Comparación entre el ICV registrado de cada sujeto con el ICV del sujeto estándar. Dónde *Percent\_bet* es la diferencia en tanto por ciento usando la función *bet* y *Percent\_freesurfer* es la diferencia en tanto por ciento usando las funciones dadas por *freesurfer*.

La diferencia de volumen del sujeto con la del sujeto estándar en tanto por ciento, obtenida con *freesurfer* tiene un error medio (media  $\pm$  desviación típica) de  $23.22 \pm 2.56\%$  y sus valores se ajustan mejor a un volumen , como se muestra en la figura 5.10. Aunque dicho volumen no se corresponde con el del soma 25. En cambio La diferencia de volumen del sujeto con la del sujeto estándar en tanto por ciento, obtenida con *bet* tiene un error medio de  $2.95 \pm 3.28\%$  aunque sus valores no se ajustan tan bien a un volumen, como se muestra en la figura 5.8. Para concluir, el proceso de segmentación manual, se realizó sobre las imágenes registradas con *bet*, ya que cometen un error menor.

### 5.3. Segmentación manual de la SN

Este proceso se repitió dos veces debido a un error cometido en el proceso de registro. En la segmentación manual se usó las imágenes registradas sobre el espacio estandar, de este modo los valores volumétricos obtenidos están normalizados. Ya que todos los sujetos tienen un volumen similar al del sujeto estandar. Se segmentaron de forma manual el MES, la ROI de la SN y las semillas de los PCs. Un ejemplo de segmentación manual de cada estructura se muestra en la figura 5.11.

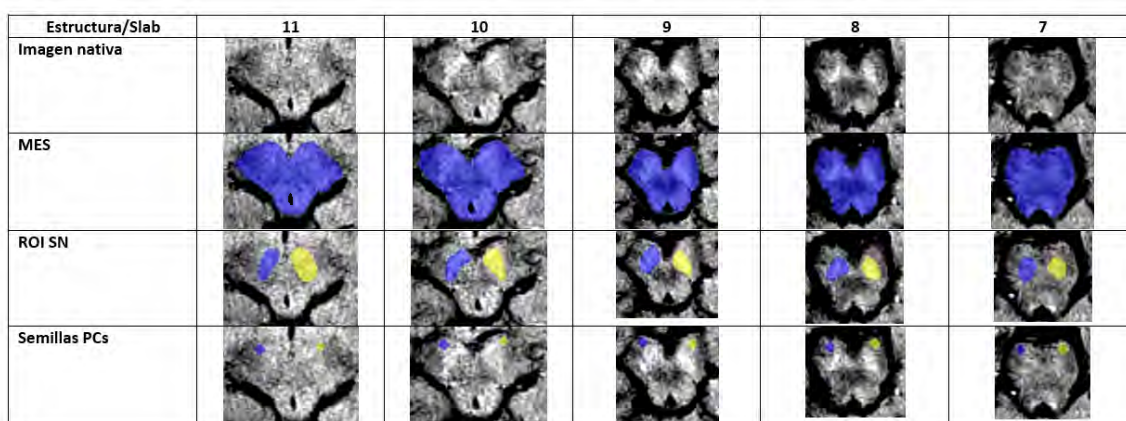


Figura 5.11: Segmentaciones del MES, ROI de la SN y semillas de los PCs realizadas de forma manual, del soma 68.

Una vez se realiza la segmentación manual, el siguiente paso es obtener de manera semi-automática la SN. Dicha segmentación se muestra en la figura 5.12.

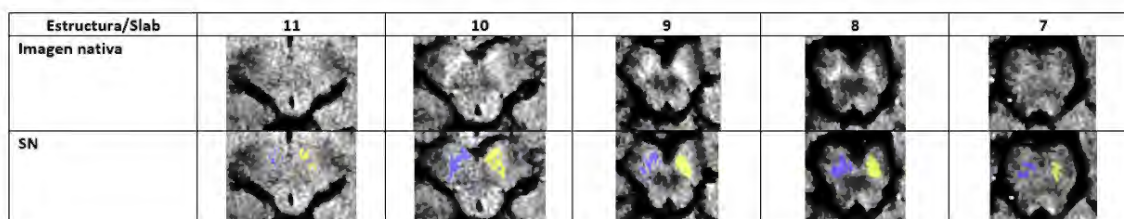


Figura 5.12: Resultado de la segmentación semi-automática de la SN, del soma 68.

Una vez se ha obtenido de forma semi-automática la SN, se procede a la evaluación de los dos biomarcadores. Los resultados de la volumetría para cada biomarcador se observan en la tabla 5.3.

	Multiplicador	SN_BI	SN_CONTRA
HC	2.15	132.65± 37.40	78.77± 22.14
	2.20	116.98± 35.22	68.70± 21.28
PD	2.15	107.12± 28.52	45.31± 17.38
	2.20	94.68± 26.85	39.51± 15.60

Tabla 5.3: Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación semi-automática de la SN.

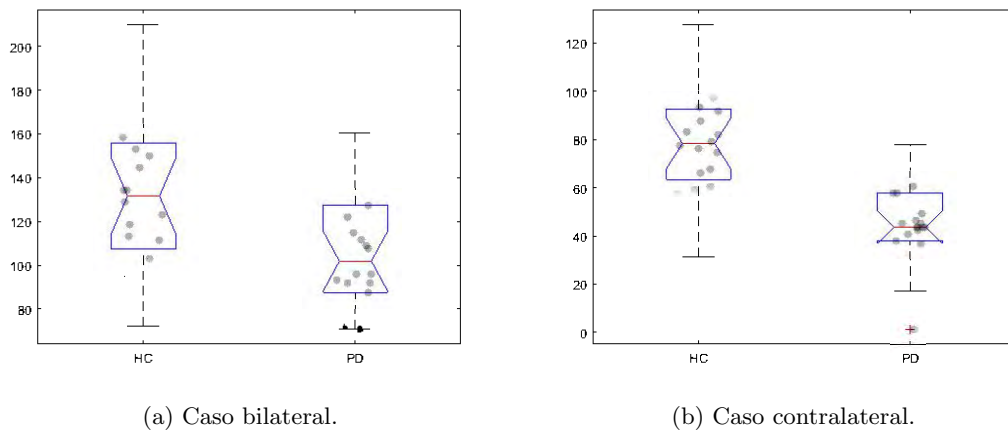


Figura 5.13: Diagramas caja bigotes para el volumen de la SN obtenida de forma manual para una  $z = 2.15$

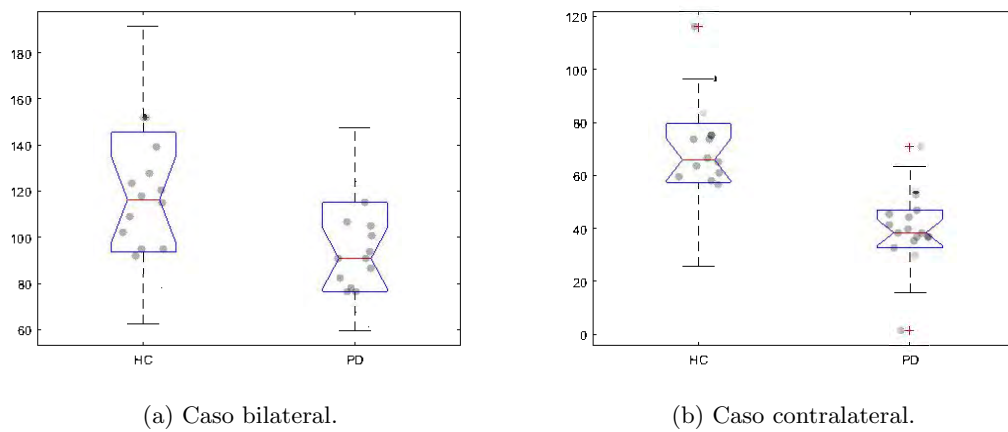


Figura 5.14: Diagramas caja bigotes para el volumen de la SN obtenida de forma manual para una  $z = 2.20$ .

Para comparar la capacidad discriminativa de los biomarcadores se calcula el p-valor mediante un análisis ANOVA. Además para obtener la calidad del biomarcador se emplea una validación cruzada con LOO y la curva ROC. En la tabla 5.4 y en las figuras 5.13 y 5.14 se pueden observar los resultados.

Biomarcador	Multiplicador	SE en %	ES en %	PPV en %	NPV en %	ACC en %	AUC	p-valor
SN_BI	2.15	50	55	55	50	52	0.518	0.017
	2.20	55	50	55	50	52	0.502	0.026
SN_CONTRA	2.15	86	75	79	83	81	0.868	$2.59 \cdot 10^{-6}$
	2.20	82	80	82	80	81	0.866	$8.54 \cdot 10^{-6}$

Tabla 5.4: Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría de la SN obtenida de forma manual. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD).

Para la segmentación manual se han considerado dos volúmenes diferentes para cada estructura debido a que los sujetos sanos en el caso bilateral, tabla 5.3, presentan un volumen cercano al de referencia  $127,7mm^3 \pm 23,1$  [28].

De la tabla 5.4 se destaca el volumen contralateral. Para valores del multiplicador 2.15 y 2.20 se obtienen p-valores de  $2.59 \cdot 10^{-6}$  y  $8.54 \cdot 10^{-6}$ , respectivamente. Ambos valores están por debajo del límite para rechazar la hipótesis nula (p-valor  $< 0.05$ ) por lo tanto, los dos valores tienen poder discriminativo entre las poblaciones analizadas, como se observa en las figuras 5.13 y 5.14. Sus áreas bajo la curva son 0.868 y 0.866 respectivamente, lo que indica que en sendos casos el biomarcador es robusto. Su precisión es idéntica, igual a 81%. Sin embargo su diferencia entre especificidad y sensibilidad, no lo es. Para un multiplicador igual a 2.20 la diferencia es mucho menor que para el valor de 2.15. Una especificidad baja puede dar falsos positivos, es decir, puede diagnosticar a un paciente sano la enfermedad del PD. Por la diferencia entre especificidad y sensibilidad y por el p-valor se determina que el biomarcador más fiable, es el proporcionado por el multiplicador 2.20.

Para el volumen bilateral, ambos casos rechazan la hipótesis nula, pero sus áreas bajo la curva y su precisión proporcionan un biomarcador ineficiente y poco fiable.

Observando los datos del volumen contralateral con un multiplicador de 2.20, se deduce que se tiene una buena base para generar unos atlas fiables. Y por consiguiente obtener buenos resultados con los métodos de segmentación automática.

## 5.4. Experimento comparación MES y SN

Las segmentaciones de las ROIs en las imágenes registradas en el espacio estandar, se realizaron por dos estudiantes<sup>3</sup> de forma independiente. Con dos objetivos, el primer objetivo es demostrar que no existe variabilidad entre las segmentaciones manuales de los estudiantes. El segundo poder comparar los resultados obtenidos de la segmentación automática con dos estándares o “gold standard”, como se realiza en [9]. Para comprobar la similitud entre las segmentaciones se usa el DICE. También se compara el volumen del biomarcador de la SN obtenido de forma semi-automática. Los estudiantes son:

- Segmentador 1, segmenta en el espacio nativo.
- Segmentador 2, segmenta en el espacio estandar.

En esta comparación las segmentaciones del segmentador 1 realizadas en el espacio nativo de las imágenes, se registraron mediante el código descrito en 4.1.1 para posteriormente poder compararlas con las segmentaciones realizadas por el segmentador 2 en el espacio estandar. El valor medio del DICE para las estructuras del MES y de la SN son  $0.771 \pm 0.071$  (media  $\pm$  desviación típica) y  $0,443 \pm 0.108$  (media  $\pm$  desviación típica) respectivamente. Si se desea se puede ver los resultados de cada soma en el anexo A. En las figuras 5.15 y 5.16 se muestran dos gráficos con

---

<sup>3</sup>Los dos estudiantes realizaron su trabajo de fin de grado en el campo de la PD, en la Universidad Politécnica de Madrid.

la representación de los DICEs y su correlación lineal.

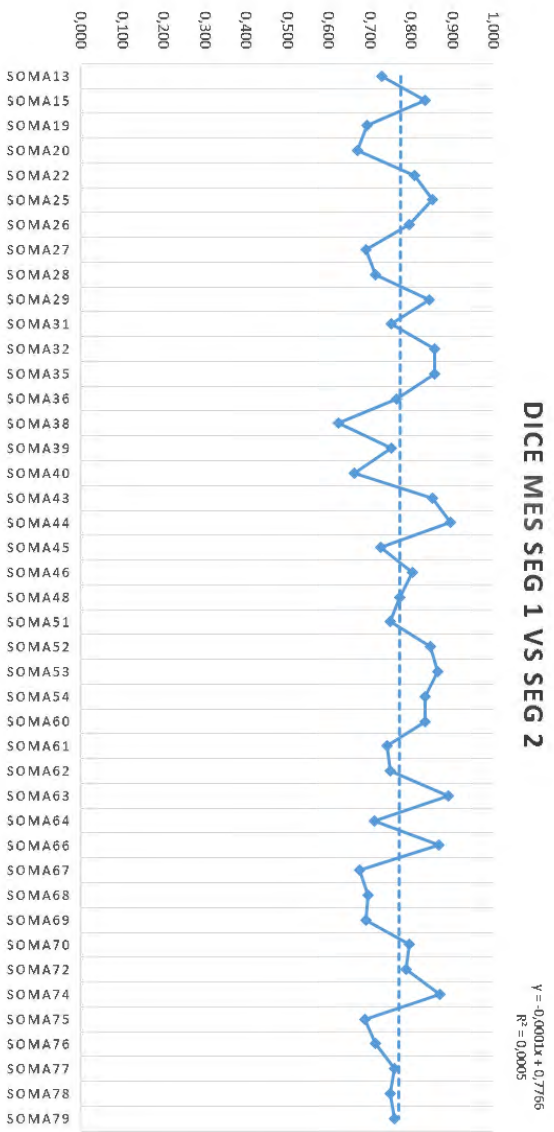


Figura 5.15: DICE de las segmentaciones del MES de segmentador 1 vs segmentador 2..

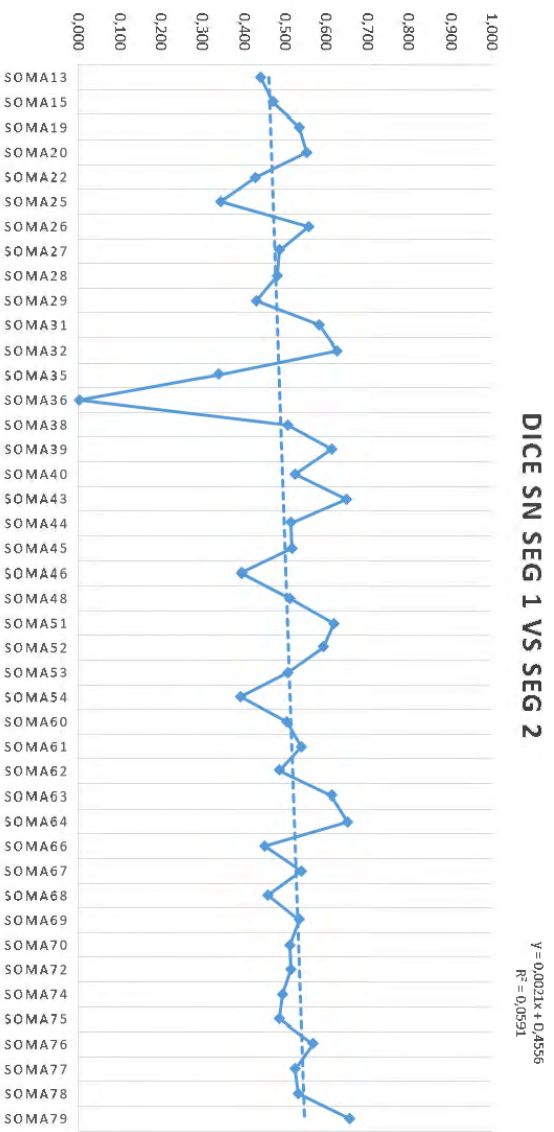


Figura 5.16: DICE de las segmentaciones de la SN del segmentador 1 vs segmentador 2.

Al no tener unos DICEs similares entre los dos segmentadores, no se espera que los resultados obtenidos sean similares. La diferencia entre segmentaciones puede deberse a que el segmentador 1 segmentó entre 3 y 4 slabs mientras que el segmentador 2 segmentó entre 4 y 6 slabs.

Una vez se ha registrado las imágenes del segmentador 1 en el espacio nativo, se procede a realizar la evaluación de los biomarcadores. Los resultados de la volumetría para los biomarcadores se presentan en la tabla 5.5.

	<b>Multiplicador</b>	<b>SN_BI</b>	<b>SN_CONTRA</b>
<b>HC</b>	1.85	134.85± 45.76	80.12± 29.28
	1.90	115.28± 41.26	69.34± 26.02
<b>PD</b>	1.85	155.59± 142.18	70.13± 65.82
	1.90	141.22± 140.35	63.10± 65.37

Tabla 5.5: Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación semi-automática de la SN del segmentador 1.

Para comparar la capacidad discriminativa de los biomarcadores se calcula el p-valor mediante un análisis ANOVA. Además para obtener la calidad del biomarcador se emplea una validación cruzada con LOO y la curva ROC. En la tabla 5.6 y en las figuras 5.17 y 5.18 se pueden observar los resultados para obtenidos para el segmentador 1.

<b>Biomarcador</b>	<b>Multiplicador</b>	<b>SE en %</b>	<b>ES en %</b>	<b>PPV en %</b>	<b>NPV en %</b>	<b>ACC en %</b>	<b>AUC</b>	<b>p-valor</b>
<b>SN_BI</b>	1.85	36	60	50	46	48	0.539	0.5368
	1.90	41	65	56	50	52	0.566	0.4313
<b>SN_CONTRA</b>	1.85	68	65	68	65	67	0.645	0.5359
	1.90	64	65	67	62	64	0.602	0.6922

Tabla 5.6: Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría de la SN obtenida de forma manual por el segmentador 1. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD).

La desviación típica para los casos de PD de la tabla 5.5 es excesivamente grande. Lo que hace que no sea fiable su volumen. En cuanto al análisis del biomarcador (tabla 5.6), ninguno ofrece un p-valor que permita rechazar la hipótesis nula (p-valor  $< 0.005$ ). Por lo tanto no los biomarcadores no tienen un poder discriminativo, como se observa en las figuras 5.17 y 5.18. La precisión del biomarcador SN\_CONTRA es aceptable y tienen un buen equilibrio entre especificidad y sensibilidad, destacando el caso para la  $z=1.85$ . Sin embargo, para el biomarcador SN\_BI la precisión no supera el umbral de precisión aceptable ( $ACC \geq 0.6$ ) y tiene una gran diferencia entre especificidad y sensibilidad. Se concluye que ningún biomarcador obtenido es fiable, debido a que no tienen un poder discriminativo entre la población estudiada.

En la tabla 5.7 se puede observar una comparación de las segmentaciones de ambos estudiantes. Siendo la segmentación del MES azul de la SN azul y amarilla las realizadas por Víctor. Y las segmentaciones del MES y de la SN blancas las realizadas por Irene.

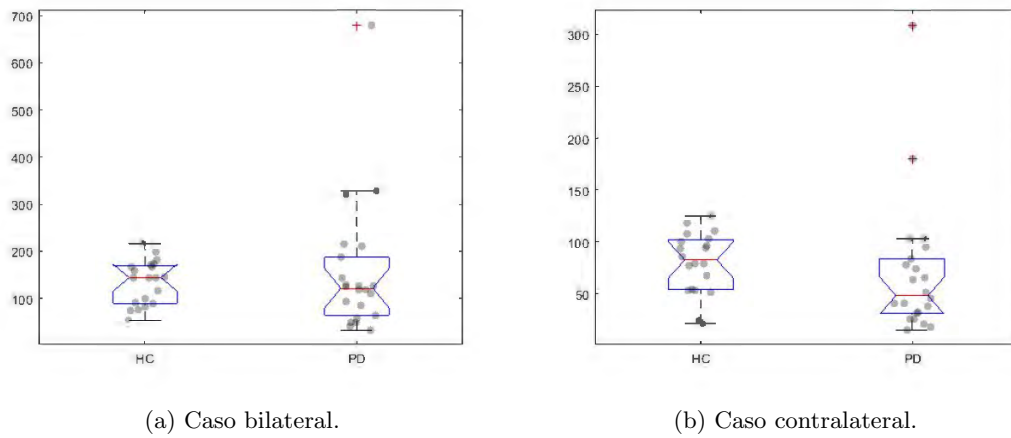


Figura 5.17: Diagramas caja bigotes para el volumen de la SN obtenida de forma manual por el segmentador 1 para una  $z = 1.85$ .

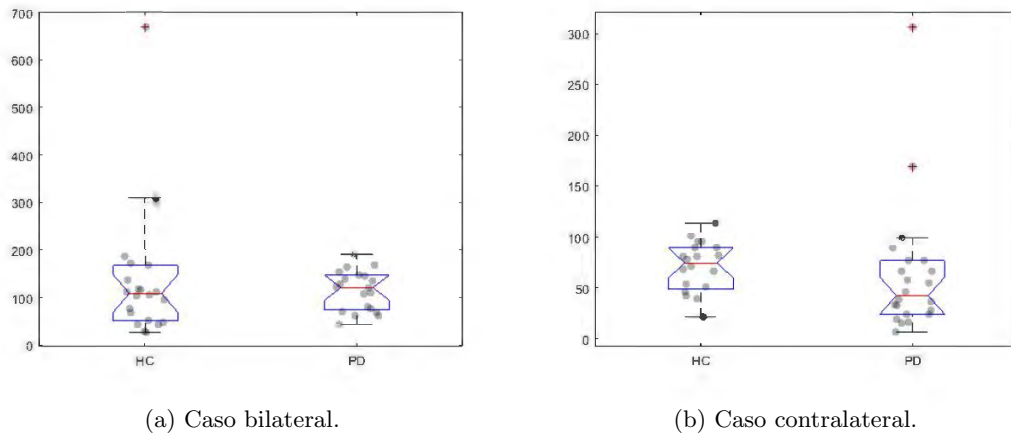


Figura 5.18: Diagramas caja bigotes para el volumen de la SN obtenida de forma manual por el segmentador 1 para una  $z = 1.90$ .

	Slabs		
	11	10	9
Imagen nativa registrada al espacio estandar			
Segmentación MES de segmentador 2 vs segmentador 1			
Segmentación SN de segmentador 2 vs segmentador 1			

Tabla 5.7: Muestra la comparación de las segmentaciones del soma 15 entre las segmentaciones del segmentador 2 vs Segmentador 1. Segmentaciones de colores son las realizadas por el segmentador 2. Segmentaciones blancas son las realizadas por el segmentador 1.

## 5.5. Segmentación automática de la SN

Durante la segmentación automática se valoraron seis métodos diferentes para obtener la segmentación de la SN. Algunos de ellos se han explicado anteriormente y otros son una combinación de los ya explicados. Los métodos son:

- Votación por mayoría (MV).
- Votación ponderada (WV).
- Método discriminativo (DS).
- Método de patches (PT\_conv).
- Método de patches con discriminativo (PT\_DS).
- Método de patches con discriminativo y patch match (PT\_DS\_PM).

Para cada método analizado se valora la media del DICE entre los resultados y los atlas. De esta manera es posible determinar la exactitud de cada método. Los datos mostrados en las tablas son valores promedio de todos los obtenidos, por ello se muestra su media y su desviación típica. En la figura 5.19 se puede observar la comparación de todos los resultados de los DICES. En los resultados del DICE se puede observar un patrón, el DICE para la SN siempre es menor que el del MES. Esto es debido a que el MES es una estructura mayor que la SN y por lo tanto obtiene valores superiores. Además del DICE se analiza la volumetría y el poder discriminativo de la segmentación de la SN obtenida.

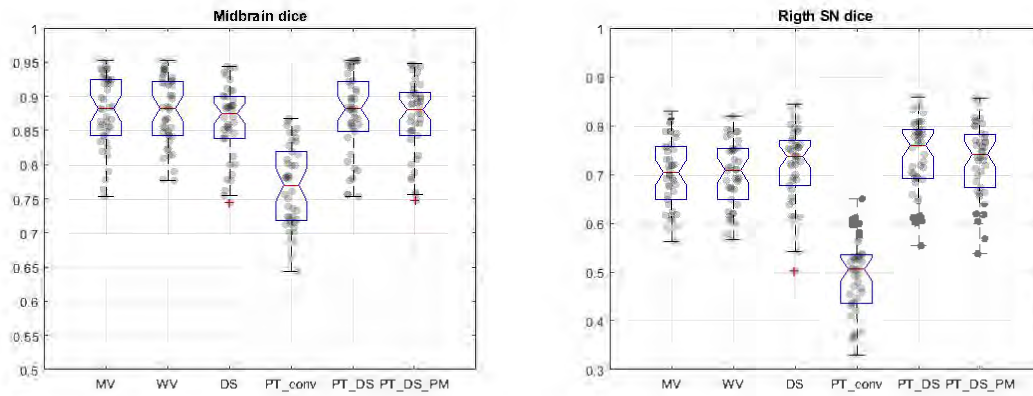
Los resultados promedios junto con la desviación típica para cada método se muestran en la tabla 5.8.

Método	MES	SN_LEFT	SN_RIGHT
<b>MV</b>	0.878± 0.052	0.694± 0.071	0.704± 0.071
<b>WV</b>	0.878± 0.049	0.695± 0.080	0.703± 0.068
<b>DS</b>	0.864± 0.053	0.702± 0.086	0.721± 0.076
<b>PT_conv</b>	0.769± 0.060	0.529± 0.087	0.495± 0.077
<b>PT_DS</b>	0.875± 0.059	0.730± 0.081	0.737± 0.074
<b>PT_DS_PM</b>	0.870± 0.055	0.713± 0.055	0.730± 0.074

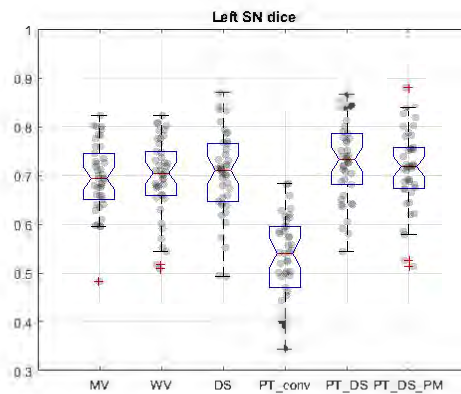
Tabla 5.8: Valores promedios junto con su desviación típica del coeficiente DICE para los métodos usados.

Como se observa en la figura 5.19 y en la tabla 5.8 todos los métodos a excepción del método PT\_conv tiene un DICE elevado y similar. Por ello se deduce que todos los métodos, salvo el PT\_conv, deben dar buenas segmentaciones. A continuación se estudian los datos recogidos de cada método.

Primero se estudia los valores volumétricos obtenidos para cada método y biomarcador. Se debe recordar que se ha tomado como volumen “Gold standard” el ofrecido en [28], el cual es igual a  $127,7mm^3 \pm 23,1$ .



(a) Diagrama caja bigotes para la estructura del MES. (b) Diagrama caja bigotes para la estructura de la SN derecha.



(c) Diagrama caja bigotes para la estructura de la SN izquierda.

Figura 5.19: Diagramas caja bigotes del DICE de cada método para cada estructura. Los marcadores grises representan cada uno de los 42 resultados obtenidos para cada método.

Método		Multiplicador	SN_BI	SN_CONTRA
MV	HC	2.15	125.49± 37.10	74.94± 20.34
	PD	2.15	102.16± 31.58	42.47± 17.67
WV	HC	2.15	125.06± 36.74	74.51± 20.40
	PD	2.15	103.32± 30.38	42.99± 15.28
DS	HC	2.15	127.26± 37.13	75.15± 20.45
	PD	2.15	104.99± 29.75	43.643± 16.84
PT_conv	HC	1.85	126.84± 51.72	78.63± 31.04
	PD	1.85	98.42± 37.00	41.25± 21.18
PT_DS	HC	2.15	123.29± 38.61	73.95± 21.69
	PD	2.15	99.71± 31.01	41.31± 15.49
PT_DS_PM	HC	2.15	126.84± 36.94	75.65± 21.60
	PD	2.15	105.06± 30.50	43.76± 18.48

Tabla 5.9: Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación automática de la SN mediante todos los métodos analizados para cada biomarcador estudiado. El volumen se divide en dos grupos, los sujetos control (HC) y los pacientes con Parkinson (PD).

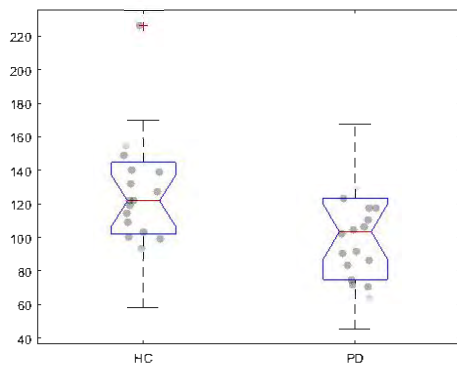
Para comparar la capacidad discriminativa de los biomarcadores de cada método, se calcula el p-valor mediante un análisis ANOVA. Además para obtener la calidad del biomarcador se emplea una validación cruzada con LOO y la curva ROC. En la tabla 5.10 y en la figura 5.20 se pueden observar los resultados.

Método	Biomarcador	Multi	SE en %	ES en %	PPV en %	NPV en %	ACC en %	AUC	p-valor
<b>MV</b>	SN_BI	2.15	50	55	55	50	52	0.502	0.0336
	SN_CONTRA	2.15	86	75	79	83	81	0.870	$2.13 \cdot 10^{-6}$
<b>WV</b>	SN_BI	2.15	50	55	55	50	52	0.512	0.042
	SN_CONTRA	2.15	86	75	79	83	81	0.877	$1.24 \cdot 10^{-6}$
<b>DS</b>	SN_BI	2.15	55	60	60	55	57	0.541	0.037
	SN_CONTRA	2.15	86	80	83	84	83	0.875	$2.60 \cdot 10^{-6}$
<b>PT_conv</b>	SN_BI	1.85	45	70	63	54	57	0.461	0.046
	SN_CONTRA	1.85	86	70	76	82	79	0.825	$4.27 \cdot 10^{-5}$
<b>PT_DS</b>	SN_BI	2.15	50	55	55	50	50	0.509	0.034
	SN_CONTRA	2.15	82	80	82	80	81	0.889	$1.47 \cdot 10^{-6}$
<b>PT_DS_PM</b>	SN_BI	2.15	55	55	57	52	55	0.532	0.042
	SN_CONTRA	2.15	82	80	82	80	81	0.870	$3.2 \cdot 10^{-6}$

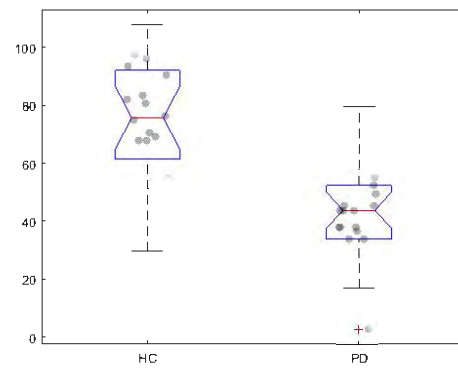
Tabla 5.10: Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría de la SN obtenida de forma automática para cada método. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD).

De los datos de la tabla 5.10 hay que destacar los resultados del volumen contralateral (SN\_CONTRA). Este biomarcador obtiene p-valores por debajo del valor necesario para rechazar la hipótesis nula ( $p\text{-valor} < 0.05$ ). Lo que indica que existe una diferencia entre las poblaciones analizadas como se observa en la figura 5.20. Mediante el análisis de LOO se obtienen áreas bajo la curva por encima de 0.8 indicando que el biomarcador es robusto. Por último, la precisión del biomarcador supera el 80 %, salvo para el método de PT\_conv el cual ofrece el peor resultado de todos los métodos estudiados. Los métodos de MV, WV y DS a pesar de tener una buena precisión, tienen una gran diferencia entre la especificidad y la sensibilidad. Una especificidad baja puede dar falsos positivos, es decir, puede diagnosticar a un paciente sano la enfermedad del PD. En cambio para los métodos PT\_DS y PT\_DS\_PM existe un equilibrio entre especificidad y sensibilidad. Por ello, se determina que el biomarcador obtenido con los métodos PT\_DS y PT\_DS\_PM son los que mejor resultado ofrecen.

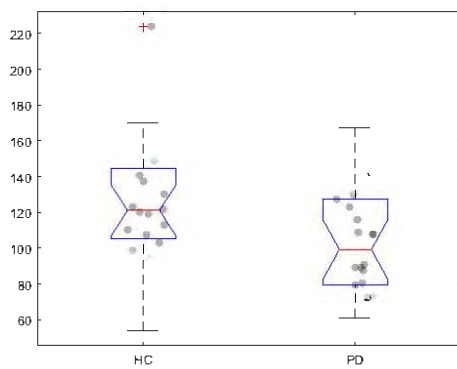
En cuanto al volumen bilateral (SN\_BI), ofrece un p-valor que permite rechazar la hipótesis nula. Sin embargo, su sensibilidad y su área bajo la curva indican que no puede ser considerada como un biomarcador fiable.



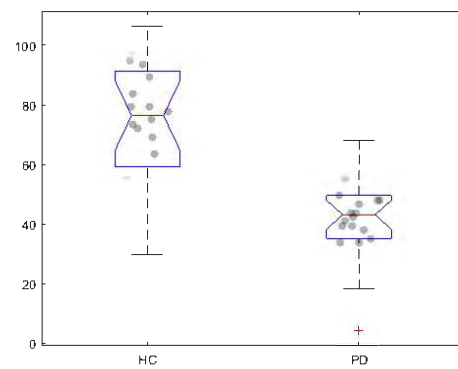
(a) Caso bilateral para el método MV.



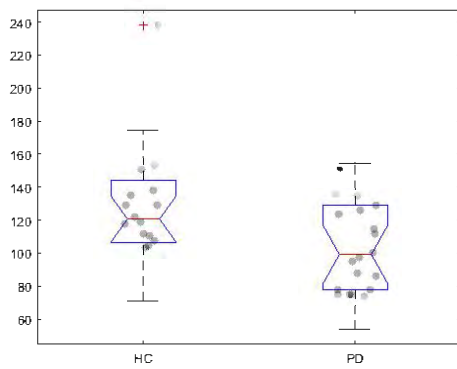
(b) Caso contralateral para el método MV.



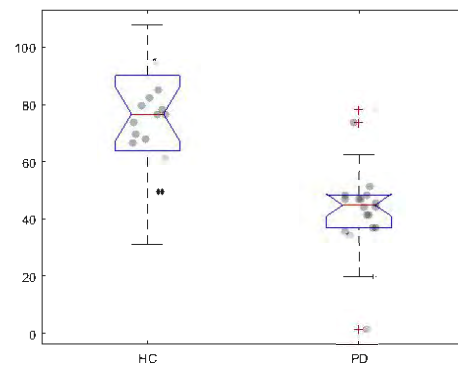
(c) Caso bilateral para el método WV.



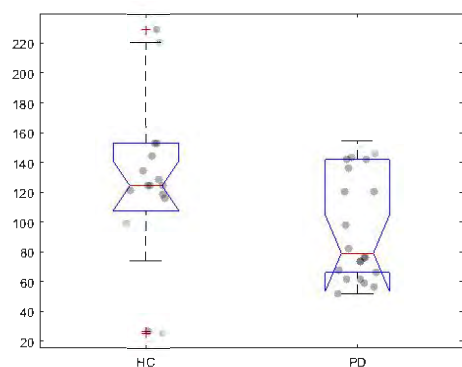
(d) Caso contralateral para el método WV.



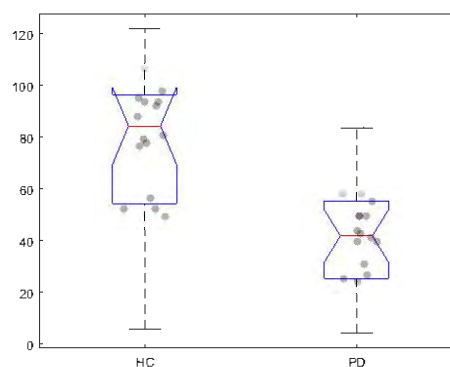
(e) Caso bilateral para el método DS.



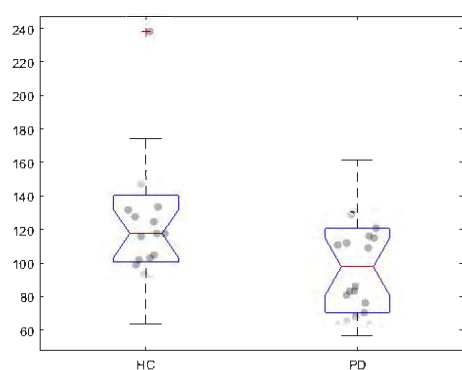
(f) Caso contralateral para el método DS.



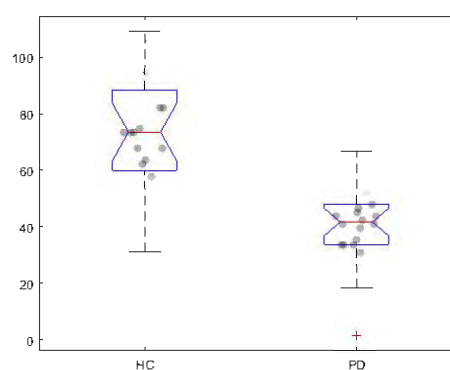
(g) Caso bilateral para el método PT\_conv.



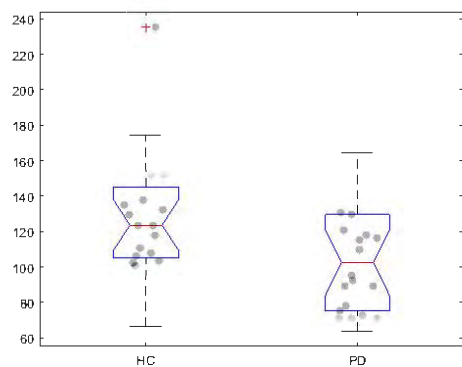
(h) Caso contralateral para el método PT\_conv.



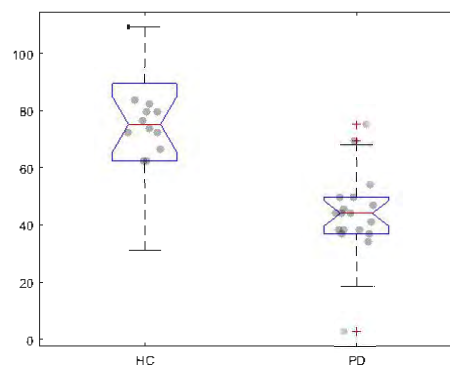
(i) Caso bilateral para el método PT\_DS.



(j) Caso contralateral para el método PT\_DS.



(k) Caso bilateral para el método PT\_DS\_PM.



(l) Caso contralateral para el método PT\_DS\_PM.

Figura 5.20: Diagramas caja bigotes para el volumen de la SN obtenida de forma automática mediante para todos los métodos.

## 5.6. Segmentación manual del LC

Este proceso se realizó de dos formas diferentes, como se ha explicado en el capítulo 4. Se segmentaron de forma manual las ROIs necesarias para obtener de forma semi-automática la segmentación del LC. En la figura 5.21 se muestra un ejemplo de la segmentación manual mediante los dos métodos seguidos.

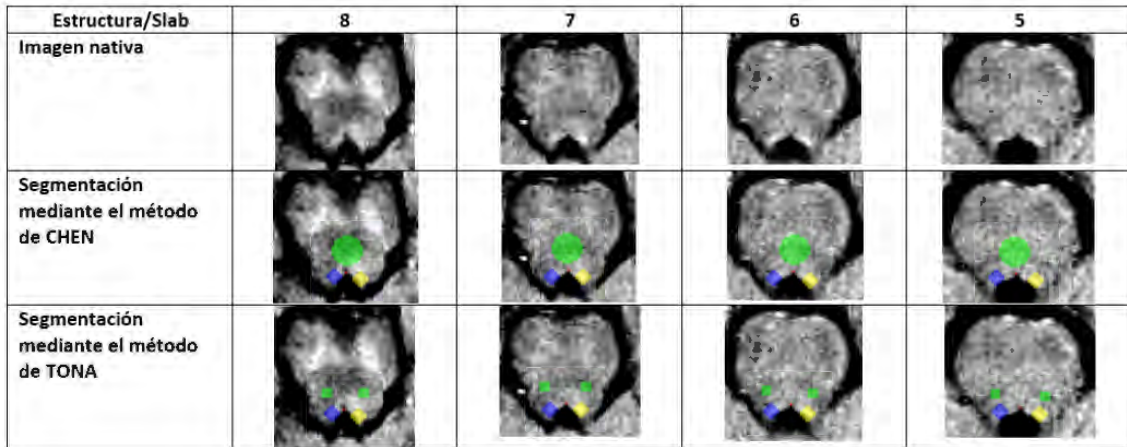


Figura 5.21: Segmentación manual de las ROIs del LC realizadas de forma manual mediante dos métodos, del soma 68.

Una vez realizada la segmentación manual de las ROIs del LC, se procede a obtener de forma semi-automática la segmentación del LC. El resultado se muestra en la figura 5.22. Como se observa en dicha figura en el lado derecho del sujeto hay menos segmentación del LC con ambos métodos.

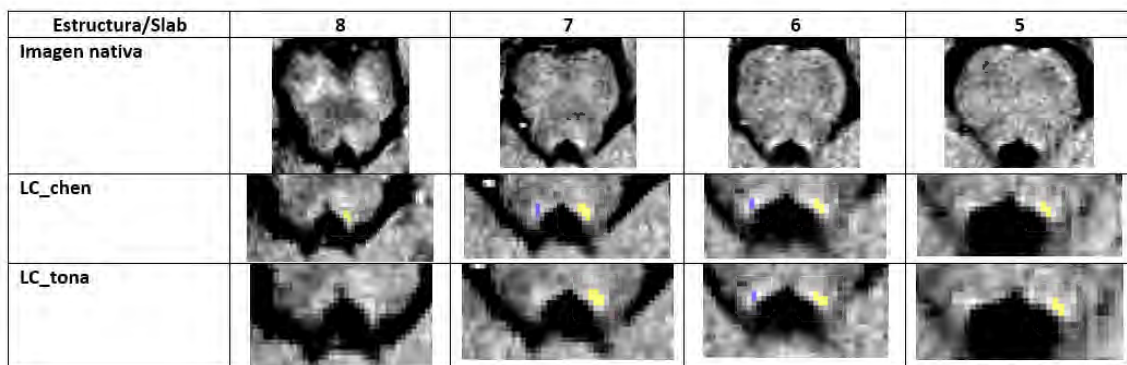


Figura 5.22: Segmentación semi-automática del LC, del soma 68. Debido al escaso tamaño de las segmentaciones obtenidas, se ha ampliado las imágenes de cada método para facilitar su visualización.

El siguiente paso, es obtener el volumen de los biomarcadores a estudiar. Los resultados de volumetría se muestran en la tabla 5.11. Para la segmentación manual del LC se ha tomado como un volumen válido los volúmenes próximos a los dados en [15] y [18], siendo  $36.74 \text{ mm}^3$  y  $35.26 \text{ mm}^3$ , respectivamente.

Método		Multiplicador	SN_BI	SN_CONTRA
Chen	HC	0.05	$31.34 \pm 25.91$	$20.92 \pm 16.32$
	PD	0.05	$23.20 \pm 22.43$	$15.40 \pm 14.92$
Tona	HC	0.80	$26.45 \pm 23.12$	$18.43 \pm 14.56$
	PD	0.80	$18.05 \pm 15.58$	$11.67 \pm 11.02$

Tabla 5.11: Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación semi-automática del LC.

Para comparar la capacidad discriminativa de los biomarcadores se calcula el p-valor mediante un análisis ANOVA. Además para obtener la calidad del biomarcador se emplea una validación cruzada con LOO y la curva ROC. En la tabla 5.12 y en las figuras 5.23 y 5.24 se pueden observar los resultados.

Método	Biomarcador	Multi	SE en %	ES en %	PPV en %	NPV en %	ACC en %	AUC	p-valor
Chen	SN_BI	0.05	68	45	58	56	57	0.473	0.282
	SN_CONTRA	0.05	64	50	58	56	57	0.543	0.2596
Tona	SN_BI	0.80	68	35	54	50	52	0.373	0.1716
	SN_CONTRA	0.80	64	60	64	60	62	0.598	0.0953

Tabla 5.12: Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría del LC obtenida de forma manual mediante dos métodos. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD).

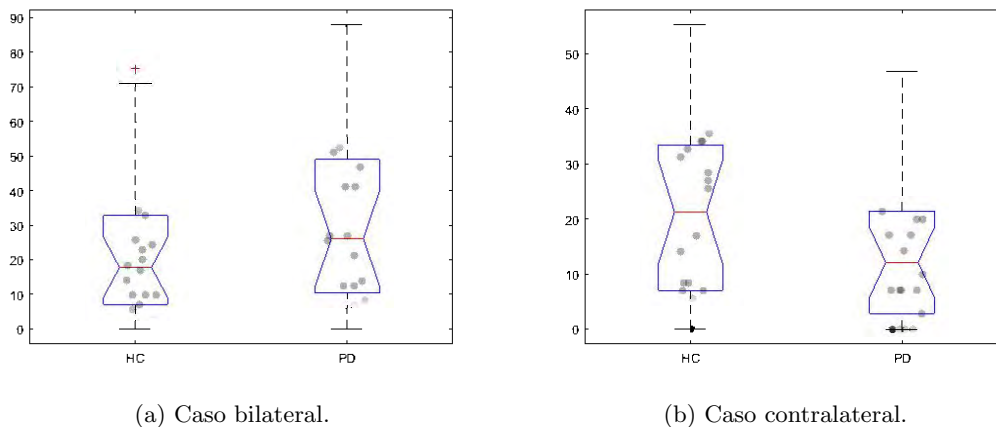


Figura 5.23: Diagramas caja bigotes para el volumen del LC obtenido con el método de Chen.

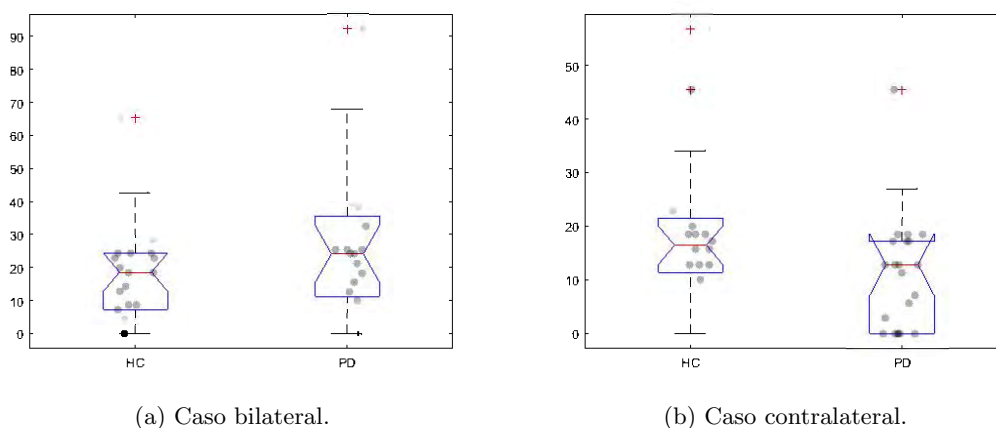


Figura 5.24: Diagramas caja bigotes para el volumen del LC obtenido con el método de Tona.

Ninguno de los biomarcadores analizados permiten rechazar la hipótesis nula ( $p$ -valor  $< 0.05$ ) lo que indica que no tienen poder discriminativo entre la población estudiada. Como se puede observar en la figura 5.23 y 5.24. De los  $p$ -valor, la SN\_CONTRA obtenida con el método de tona es el más próximo a rechazar la hipótesis nula, pero aún así como se observa en la figura 5.24 no tiene poder discriminativo. El análisis LOO da valores por debajo de 0.6, a partir del cual se consideran resultados satisfactorios. El valor más próximo a 0.6 lo obtiene la SN\_CONTRA obtenida con el método de tona. Por lo que se concluye que los biomarcadores no son robustos ni fiables. En cuanto a la precisión de diagnóstico destaca la SN\_CONTRA obtenida con el método de tona con un 62% y un buen equilibrio entre especificidad y sensibilidad. El resto tienen valores bajos o una alta diferencia entre parámetros. En conclusión, con los métodos estudiados no se obtienen biomarcadores fiables, sin embargo, con el método de tona se mejora de forma significativa los resultados obtenidos.

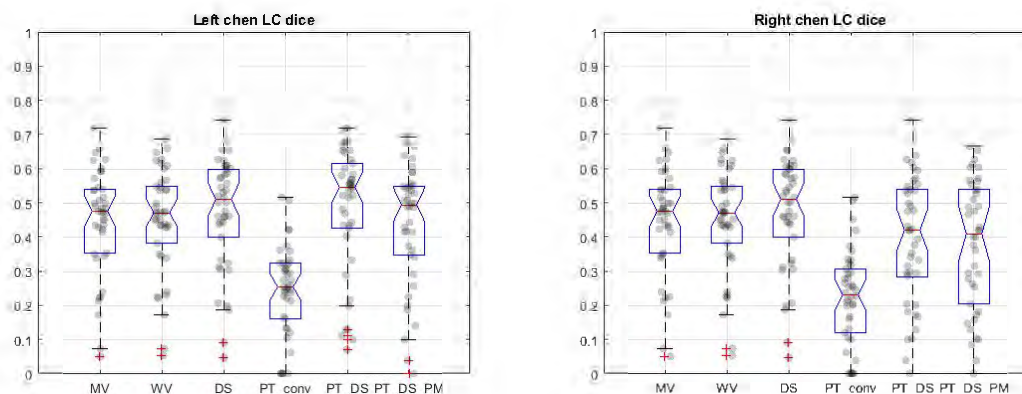
## 5.7. Segmentación automática del LC

Durante la segmentación automática se valoraron seis métodos diferentes para obtener la segmentación del LC. Algunos de ellos se han explicado anteriormente y otros son una combinación de los ya explicados. Los métodos son:

- Votación por mayoría (MV).
- Votación ponderada (WV).
- Método discriminativo (DS).
- Método de patches (PT\_conv).
- Método de patches con discriminativo (PT\_DS).
- Método de patches con discriminativo y patch match (PT\_DS\_PM).

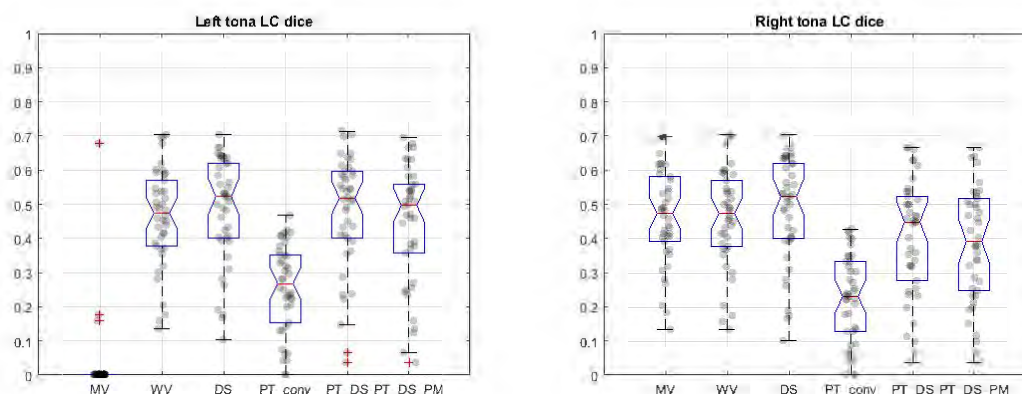
Para cada método analizado se valora la media del DICE entre los resultados y los atlas. De esta manera es posible determinar la exactitud de cada método. Los datos mostrados en las tablas son valores promedio de todos los obtenidos, por ello se muestra su media y su desviación típica. En las figuras 5.25 y 5.26 se puede observar la comparación de todos los resultados de los DICES. Como se observa en las figuras los valores de los DICES no son muy elevados. Esto se debe a que es una estructura muy pequeña. Además del DICE se analiza la volumetría y el poder discriminativo de la segmentación del LC obtenida.

Los resultados promedios junto con la desviación típica para cada método se muestran en la tabla 5.13.



(a) Diagrama caja bigotes para la estructura de el (b) Diagrama caja bigotes para la estructura de el LC izquierdo. LC derecho.

Figura 5.25: Diagramas caja bigotes del DICE de cada método para el LC según chen. Los marcadores grises representan cada uno de los 42 resultados obtenidos para cada método.



(a) Diagrama caja bigotes para la estructura de el (b) Diagrama caja bigotes para la estructura de el LC izquierdo. LC derecho.

Figura 5.26: Diagramas caja bigotes del DICE de cada método para el LC según tona. Los marcadores grises representan cada uno de los 42 resultados obtenidos para cada método.

Segmentación	Método	LC_LEFT	LC_RIGHT
Chen	MV	0.448± 0.154	0.448± 0.154
	WV	0.448± 0.154	0.448± 0.154
	DS	0.475± 0.162	0.475± 0.162
	PT_conv	0.243± 0.131	0.222± 0.139
	PT_DS	0.485± 0.185	0.392± 0.184
	PT_DS_PM	0.440± 0.175	0.379± 0.190
Tona	MV	0.024± 0.110	0.466± 0.139
	WV	0.463± 0.144	0.463± 0.144
	DS	0.486± 0.155	0.486± 0.155
	PT_conv	0.255± 0.129	0.223± 0.128
	PT_DS	0.477± 0.167	0.404± 0.171
	PT_DS_PM	0.444± 0.177	0.387± 0.171

Tabla 5.13: Valores promedios junto con su desviación típica del coeficiente DICE para los métodos usados.

Como se observa en la figura 5.25 y 5.26 y en la tabla 5.13 todos los métodos tienen un DICE muy bajo y una alta desviación típica. Por lo que no se esperan buenos resultados. A continuación se estudian los datos recogidos de cada método.

Primero se estudia los valores volumétricos obtenidos para cada método y biomarcador. Se debe recordar que se ha tomado como volumen “Gold standard” los ofrecidos en [15] y [18], siendo  $36.74 \text{ mm}^3$  y  $35.26 \text{ mm}^3$ , respectivamente.

Método		Multiplicador	SN_BI	SN_CONTRA
MV	HC	2.15	$36.16 \pm 23.94$	$18.08 \pm 11.97$
	PD	2.15	$30.94 \pm 19.09$	$15.47 \pm 9.55$
WV	HC	2.25	$35.59 \pm 21.74$	$17.80 \pm 10.87$
	PD	2.25	$31.71 \pm 21.36$	$15.86 \pm 10.68$
DS	HC	2.35	$36.16 \pm 23.90$	$18.08 \pm 11.95$
	PD	2.35	$39.96 \pm 22.09$	$19.98 \pm 11.04$
PT_conv	HC	0.00	$33.39 \pm 19.79$	$17.89 \pm 12.39$
	PD	0.00	$38.80 \pm 37.84$	$20.24 \pm 19.20$
PT_DS	HC	0.20	$30.70 \pm 18.99$	$18.43 \pm 11.75$
	PD	0.20	$38.61 \pm 29.15$	$20.56 \pm 15.72$
PT_DS_PM	HC	0.10	$30.49 \pm 20.84$	$17.87 \pm 12.83$
	PD	0.10	$34.42 \pm 25.31$	$18.18 \pm 13.05$

Tabla 5.14: Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación automática del LC segun Chen mediante todos los métodos analizados para cada biomarcador estudiado. El volumen se divide en dos grupos, los sujetos control (HC) y los pacientes con Parkinson (PD).

Método		Multiplicador	SN_BI	SN_CONTRA
MV	HC	2.15	$36.16 \pm 23.94$	$18.08 \pm 11.97$
	PD	2.15	$30.94 \pm 19.09$	$15.47 \pm 9.55$
WV	HC	2.25	$35.59 \pm 21.74$	$17.80 \pm 10.87$
	PD	2.25	$31.71 \pm 21.36$	$15.86 \pm 10.68$
DS	HC	2.35	$36.16 \pm 23.90$	$18.08 \pm 11.95$
	PD	2.35	$39.96 \pm 22.09$	$19.98 \pm 11.04$
PT_conv	HC	0.00	$33.53 \pm 19.44$	$18.22 \pm 11.65$
	PD	0.00	$39.32 \pm 37.24$	$20.24 \pm 18.95$
PT_DS	HC	0.20	$31.41 \pm 19.48$	$18.29 \pm 11.73$
	PD	0.20	$37.32 \pm 28.97$	$19.27 \pm 14.32$
PT_DS_PM	HC	0.25	$30.49 \pm 20.03$	$18.08 \pm 12.07$
	PD	0.25	$33.06 \pm 25.29$	$16.76 \pm 12.97$

Tabla 5.15: Valores promedio, junto con su desviación típica, del volumen de la segmentación automática del LC segun Tona mediante todos los métodos analizados para cada biomarcador estudiado. El volumen se divide en dos grupos, los sujetos control (HC) y los pacientes con Parkinson (PD).

Para comparar la capacidad discriminativa de los biomarcadores se calcula el p-valor mediante un análisis ANOVA. Además para obtener la calidad del biomarcador se emplea una validación cruzada con LOO y la curva ROC. En la tabla 5.16 y 5.17 y en las figuras 5.27 y 5.28 se pueden observar los resultados.

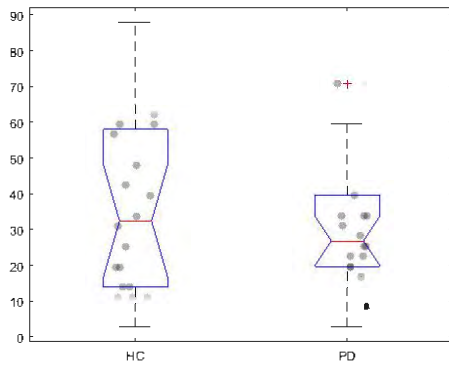
Método	Biomarcador	Multi	SE en %	ES en %	PPV en %	NPV en %	ACC en %	AUC	p-valor
MV	SN_BI	2.15	59	50	57	53	55	0.468	0.4372
	SN_CONTRA	2.15	59	50	57	53	55	0.468	0.4372
WV	SN_BI	2.25	64	60	64	60	62	0.480	0.5632
	SN_CONTRA	2.25	64	60	64	60	62	0.480	0.5632
DS	SN_BI	2.35	41	60	53	48	50	0.480	0.595
	SN_CONTRA	2.35	41	60	53	48	50	0.480	0.595
PT_conv	SN_BI	0.00	36	65	53	48	50	0.427	0.5708
	SN_CONTRA	0.00	32	65	50	46	48	0.348	0.6307
PT_DS	SN_BI	0,20	50	65	61	54	57	0.555	0.309
	SN_CONTRA	0.20	36	55	47	44	45	0.391	0.625
PT_DS_PM	SN_BI	0.10	36	65	53	48	50	0.516	0.5878
	SN_CONTRA	0.10	5	15	6	13	10	0.016	0.9387

Tabla 5.16: Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría del LC según Chen obtenida de forma automática para cada método. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD).

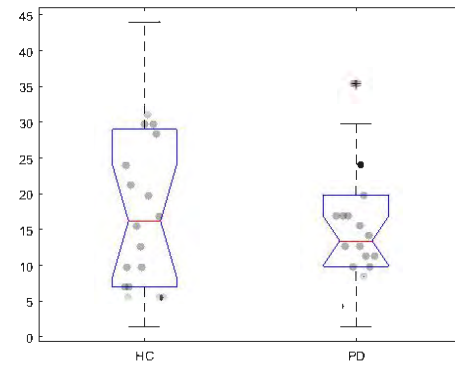
Método	Biomarcador	Multi	SE en %	ES en %	PPV en %	NPV en %	ACC en %	AUC	p-valor
MV	SN_BI	2.15	59	50	57	53	55	0.468	0.4372
	SN_CONTRA	2.15	59	50	57	53	55	0.468	0.4372
WV	SN_BI	2.25	64	60	64	60	62	0.480	0.5632
	SN_CONTRA	2.25	64	60	64	60	62	0.480	0.5632
DS	SN_BI	2.35	41	60	53	48	50	0.480	0.595
	SN_CONTRA	2.35	41	60	53	48	50	0.480	0.595
PT_conv	SN_BI	0.00	32	65	50	46	48	0.411	0.538
	SN_CONTRA	0.00	27	55	40	41	40	0.323	0.6837
PT_DS	SN_BI	0.20	45	65	59	52	55	0.507	0.4472
	SN_CONTRA	0.20	36	60	50	46	48	0.282	0.8107
PT_DS_PM	SN_BI	0.25	36	65	53	48	50	0.536	0.718
	SN_CONTRA	0.25	68	50	60	59	60	0.414	0.735

Tabla 5.17: Resultados obtenidos al realizar el análisis ANOVA y el análisis de validación cruzada mediante LOO de la volumetría del LC según Tona obtenida de forma automática para cada método. Utilizando como clasificador el grupo (HC y PD).

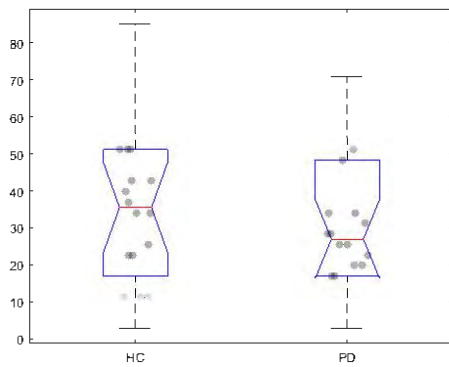
No se observan grandes diferencias entre las dos formas de segmentar (Chen y Tona), ambas tienen valores muy similares o iguales. Ningún biomarcador obtenido permite rechazar la hipótesis nula, debido a que su valor está por encima del valor límite para rechazarla ( $p$ -valor  $< 0.005$ ) por lo tanto, como se observa en las figuras 5.27 y 5.28, los biomarcadores no tienen un poder discriminativo entre la población estudiada. El análisis LOO da valores muy pobres sin superar el umbral del 0.6, a partir del cual se consideran valores aceptables. En cuanto a la precisión de diagnóstico de los biomarcadores no son satisfactorios, ya que la mayoría tienen valores bajos y con una gran diferencia entre especificidad y sensibilidad. Por lo que se concluye que los biomarcadores analizados no son fiables.



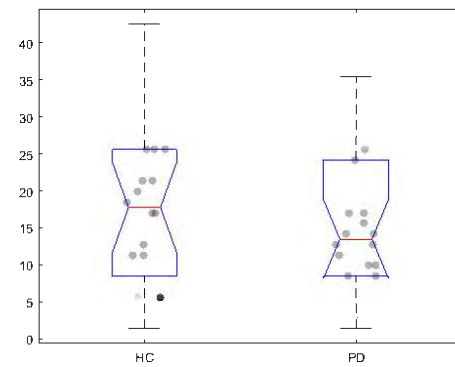
(a) Caso bilateral para el método MV.



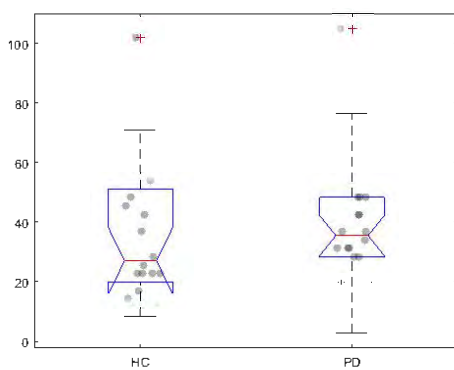
(b) Caso contralateral para el método MV.



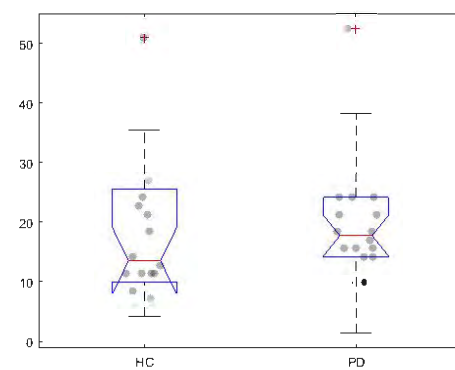
(c) Caso bilateral para el método WV.



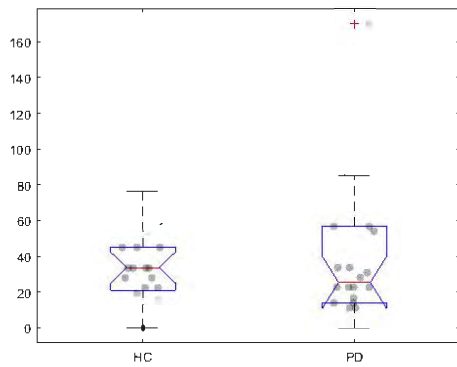
(d) Caso contralateral para el método WV.



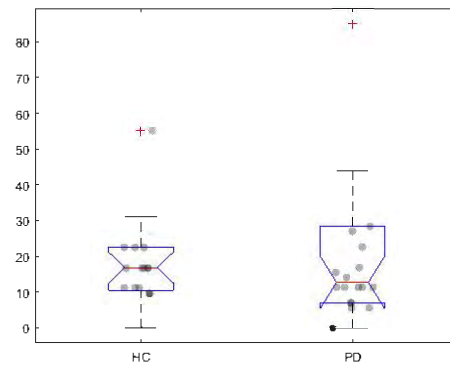
(e) Caso bilateral para el método DS.



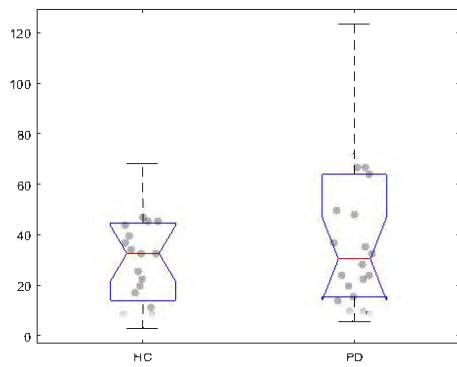
(f) Caso contralateral para el método DS.



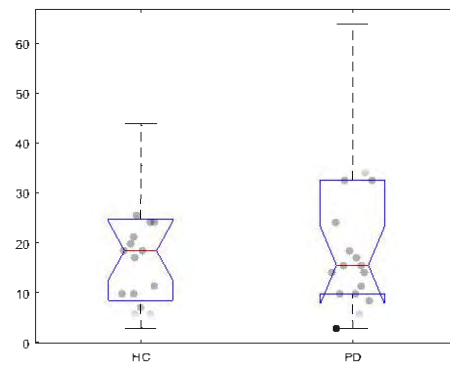
(g) Caso bilateral para el método PT\_conv.



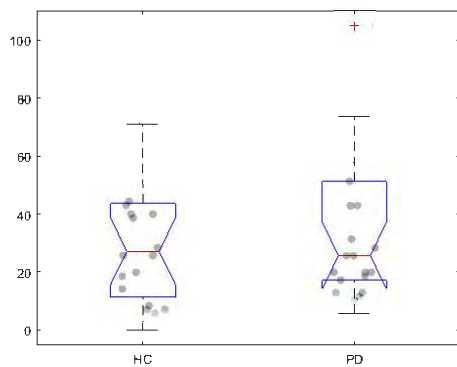
(h) Caso contralateral para el método PT\_conv.



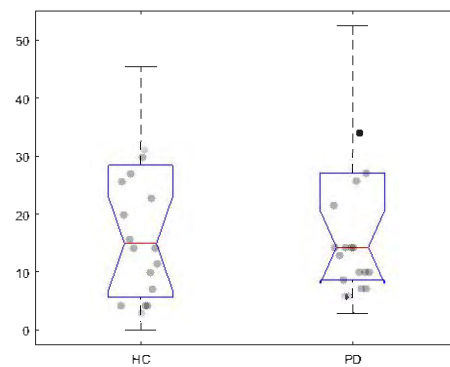
(i) Caso bilateral para el método PT\_DS.



(j) Caso contralateral para el método PT\_DS.

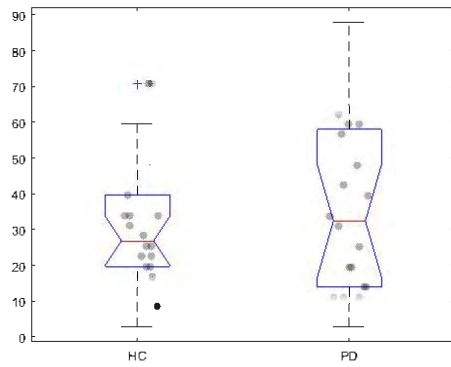


(k) Caso bilateral para el método PT\_DS\_PM.

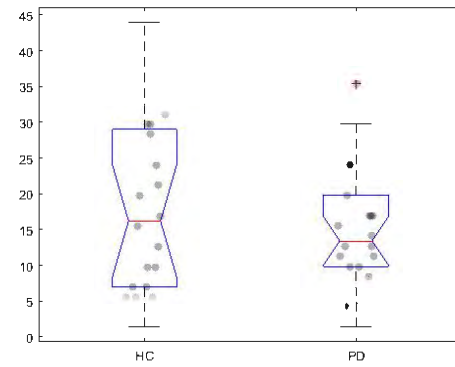


(l) Caso contralateral para el método PT\_DS\_PM.

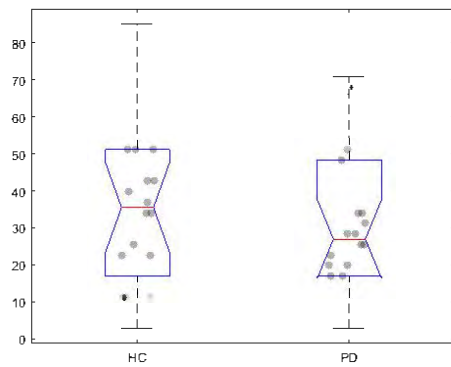
Figura 5.27: Diagramas caja bigotes para el volumen del LC según Chen obtenida de forma automática mediante para todos los métodos.



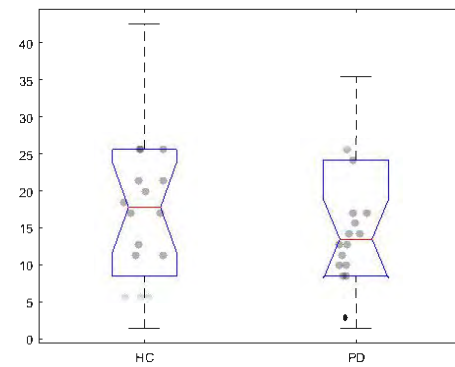
(a) Caso bilateral para el método MV.



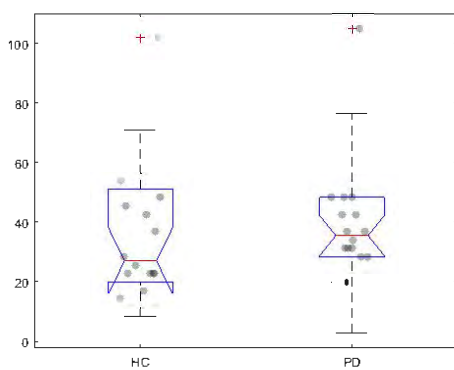
(b) Caso contralateral para el método MV.



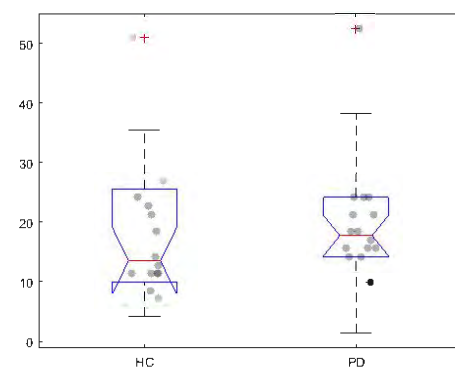
(c) Caso bilateral para el método WV.



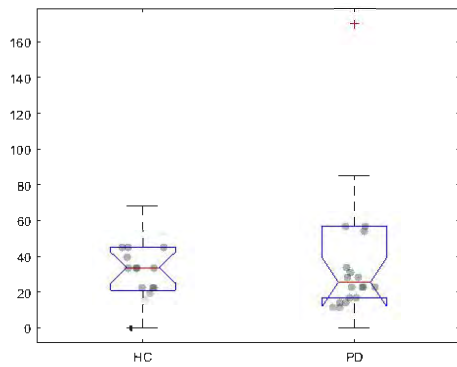
(d) Caso contralateral para el método WV.



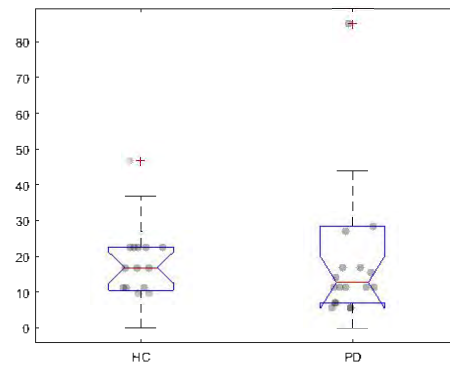
(e) Caso bilateral para el método DS.



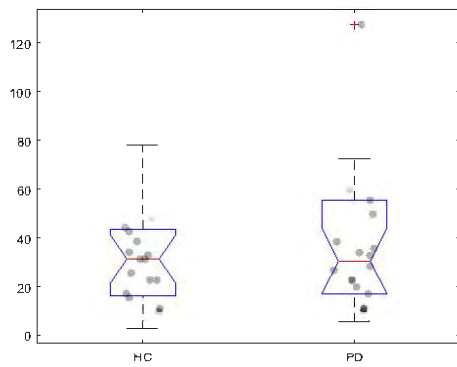
(f) Caso contralateral para el método DS.



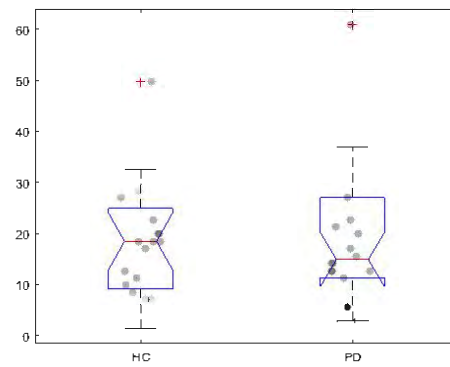
(g) Caso bilateral para el método PT\_conv.



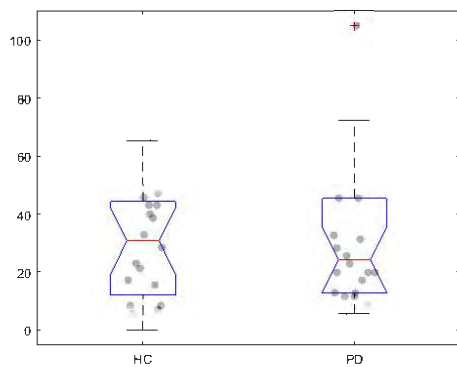
(h) Caso contralateral para el método PT\_conv.



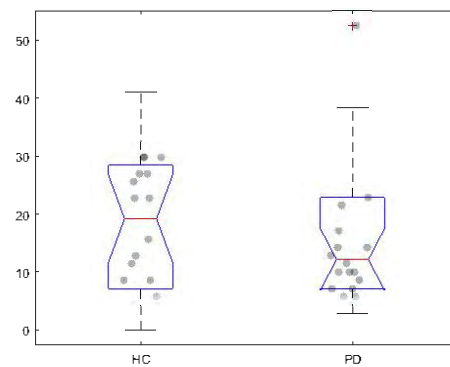
(i) Caso bilateral para el método PT\_DS.



(j) Caso contralateral para el método PT\_DS.



(k) Caso bilateral para el método PT\_DS\_PM.



(l) Caso contralateral para el método PT\_DS\_PM.

Figura 5.28: Diagramas caja bigotes para el volumen del LC según Tona obtenida de forma automática mediante para todos los métodos.



## Capítulo 6

# Discusión y conclusiones

En este capítulo se presenta un resumen de lo realizado en el trabajo, junto con las conclusiones obtenidas de los resultados. Además se presentan cuales pueden ser los siguientes pasos a seguir en trabajos futuros.

### 6.1. Discusión

En el presente trabajo, se ha estudiado el volumen de diferentes biomarcadores relacionados con la SN y el LC. A la hora de calcular el volumen de cada estructura se ha usado MRIs ponderadas en T1 y T1 sensibles a la NM. Para calcular el volumen, se normalizó el ICV de cada sujeto con el de un sujeto de referencia. La forma de realizarlo no fue convencional, sino que se registraron las imágenes de T1 NM de cada sujeto de manera afín sobre un sujeto estandar. De esta manera los resultados volumétricos obtenidos de cada sujeto ya están normalizados. Sobre las imágenes registradas es sobre las que se ha trabajado en el trabajo. Los resultados obtenidos indican que hay una disminución del volumen de los voxels hiperintensos de la SN en los sujetos con PD. Destacando el biomarcador de la SN contralateral. En cuanto al LC se refiere, no se ha obtenido ningún biomarcador fiable.

Al realizarse un registro afín de cada sujeto sobre el de referencia, se necesita una manera de garantizar que el registro se ha llevado a cabo con éxito. Para ello se desarrollaron tres formas de detectar errores en el registro de las imágenes. Dos de los métodos diseñados son visuales, es decir, debe de ser una persona la que verifique que los resultados no son los esperados. El tercer método a pesar de que su comprobación se ha llevado a cabo de forma manual por una persona, se puede automatizar. Automatizar este proceso es interesante cuando se dispone de una corte de sujetos muy amplia, ya que, un operario no podría realizar de manera eficiente un gran número de comprobaciones. Estas comprobaciones permitieron detectar un error en el proceso de registro, con el cual se realizaba un registro no rígido en vez de uno afín. Hay que destacar, que antes de detectar el error ya se había segmentado de forma manual cada sujeto, por lo que, al resolver el error se tuvo que repetir cada una de las segmentaciones manuales.

A la hora de estudiar los potenciales biomarcadores, se han estudiado el volumen de los voxeles hipertintensos de la SN y del LC. Para el caso de la SN en la segmentación manual, el biomarcador SN\_BI ofrece dos valores volumétricos de los sujetos control ( $132.65 \pm 37.40 \text{ mm}^3$  y  $116.98 \pm 35.22 \text{ mm}^3$ ) cercanos al usado como referencia  $127.7 \pm 23.1 \text{ mm}^3$  [28], aunque con una desviación típica mayor. En cuanto al biomarcador SN\_CONTRA se obtienen valores lógicos, es decir, se obtienen valores volumétricos cercanos a la mitad ofrecidos por el caso SN\_BI, pero no puede ser contrastado, debido a que en [28] no especifican su volumen. En artículos como [20] se especifica el volumen de la SN\_CONTRA pero sin embargo es mucho mayor que la referencia que se ha tomado. Al observar la calidad de los biomarcadores destaca el caso de la SN\_CONTRA, para un valor del multiplicador igual a 2.20, con un p-valor= $8.54 \times 10^{-6}$ , una precisión del 81 % y una buena relación entre especificidad y sensibilidad. Al disponerse de unas segmentaciones manuales fiables de todos los sujetos, el siguiente paso es realizar la segmentación de cada sujeto de forma automática con diferentes métodos.

La comparación de las segmentaciones manuales demuestra que la segmentación del MES es muy parecida para ambos casos, mientras que para la SN si existe una variabilidad en el proceso de segmentar las ROIs necesarias para la obtención semi-automática de la SN. Se debe hacer mencionar dos aspectos claves por lo que la similitud entre las segmentaciones de los estudiantes puede ser tan baja. El primero aspecto, es que el segmentador 1 realizó segmentaciones en tres o cuatro slabs, mientras que el segmentador 2 segmentó entre cuatro y seis slabs, lo que hace que el DICE entre ambos sea inferior. El segundo, se debe al reducido tamaño de la SN en comparación con el MES. Es decir, el MES al tener un tamaño mayor tiende a tener un valor del DICE más elevado que para una estructura con un menor tamaño como es la SN.

La segmentación automática de la SN es de gran utilidad, ya que permite analizar un mayor número de sujetos en menor tiempo, debido al poco tiempo invertido en cada segmentación en comparación a realizarla de manera manual [23], ofreciendo resultados de igual o mayor precisión que las segmentaciones manuales. Además elimina la variabilidad del segmentador. Durante la segmentación automática se analizaron seis métodos, en todos ellos se ha obtenido un volumen de los voxeles hipertintensos de la SN, para los sujetos control, mediante el biomarcador SN\_BI muy proximo al valor de referencia, pero con una desviación típica mayor. Para el biomarcador SN\_CONTRA ocurre lo mismo que para la segmentación manual. Se obtienen valores cercanos a la mitad del volumen obtenido con SN\_BI, pero no se puede contrastar. A la hora de analizar la calidad de los biomarcadores, destaca la SN\_CONTRA dando valores de precisión elevados y con un gran poder discriminativo. De todos los métodos estudiados, los que mejor resultado ofrecen son el PT\_DS y PT\_DS\_PM, ya que son los que más equilibrados están en cuanto a sensibilidad y a especificidad manteniendo el poder discriminativo.

Para el caso del LC, se siguió un procedimiento similar a la SN. Primero se realiza una segmentación manual del LC y posteriormente una segmentación automática. Para escoger el volumen de los voxeles hipertintensos se usa como referencia los volúmenes dados en [15] y [18],  $36.74 \text{ mm}^3$  y  $35.26 \text{ mm}^3$ , respectivamente. Para realizar

las segmentaciones manuales, se estudiaron dos métodos diferentes. El primero definido llamado Chen definido en [13] y el segundo llamado Tona definido en [29]. Con ambos métodos no se ha conseguido un resultado volumétrico cercano a los tomados como referencia, ya que se han obtenido volúmenes para el caso SN\_BI de  $31.34 \pm 25.91 \text{ mm}^3$  para Chen y  $26.45 \pm 23.12 \text{ mm}^3$  para Tona. Al observar la calidad de los biomarcadores destaca el SN\_CONTRA, aunque no obtiene un p-valor suficiente para tener poder discriminativo. Su precisión es de 62 %, un resultado aceptable, pero su área bajo la curva no supera el umbral de 0.6, umbral para poder considerar el resultado como bueno.

Con los resultados obtenidos de la segmentación manual, se realiza la segmentación de manera automática del LC. De nuevo se estudiaron seis métodos para Chen y los mismos seis para Tona. La volumetría de los voxels hiperintensos del biomarcador SN\_BI obtenida con Chen y con Tona, se aproxima a la de referencia, sobre todo para los métodos de MV, WV y DS. Para el resto de métodos, los resultados están lejos del volumen de referencia. Observando la calidad de los biomarcadores, no destaca ninguno de los dos biomarcadores de forma positiva, ya que todos tienen un p-valor elevado, por lo tanto no se puede rechazar la hipótesis nula. El método WV obtiene una precisión aceptable en ambos casos, sin embargo su área bajo la curva está muy por debajo del límite de 0.6. El método PT\_DS\_PM obtiene una precisión aceptable para el caso de Tona y el biomarcador SN\_CONTRA, pero de nuevo, para lo mismo, el área bajo la curva está por debajo de 0.6. Estos malos resultados se debe a la baja resolución de las imágenes de las que se dispone. Si se dispusiera de imágenes con mayor resolución se podrían obtener mejores resultados, ya que en la sección 5.5 se ha demostrado que los métodos usados dan resultados satisfactorios.

## 6.2. Conclusión

En la realización de este trabajo se ha observado de una reducción del volumen de los voxels hiperintensos de la SN entre los sujetos con PD y los sujetos control mediante una segmentación manual, lo que concuerda con otros artículos estudiados como [20] y [28]. Además se ha conseguido un biomarcador robusto y fiable, la SN\_CONTRA. Para la segmentación automática se ha observado exactamente lo mismo que para la segmentación manual, como en el artículo [12], a excepción del método PT\_conv. Lo que se debe a que es el único método que usa un registro afín para la creación de las etiquetas. El resto de métodos usan un registro no rígido y obtienen buenos resultados. Por lo mencionado anteriormente, se concluye que no existe diferencias entre la segmentación automática y la manual, debido a que obtienen volúmenes similares y los marcadores analizados obtienen valores similares.

De igual manera, se ha observado una reducción del volumen de los voxels hiperintensos del LC, mediante una segmentación manual, entre los sujetos con PD y los sujetos control. Como ocurre en artículos como [20] y [28]. Aunque no se ha conseguido un biomarcador fiable, como ocurre en [28]. La segmentación automática del LC no mejora, de echo empeora, ya que para los métodos que mejor resultado se esperaba obtener, dan volúmenes de los voxels hiperintensos mayores para los sujetos con PD que para los sujetos control, a diferencia de lo obtenido en [12]. Los biomarcadores estudiados no son fiables ya que no tienen poder discriminativo.

Por último, para el método de segmentación automática PT\_DS\_PM se planteo usar varias imágenes para realizar la segmentación, técnica multi-imagen. La imagen que se intentó añadir fue la imagen de T1 de cada sujeto. Pero se observo de manera visual, que la imagen no aportaba a penas información del LC y de la SN por lo tanto, no se incluyo en el código ni se llevó a cabo la segmentación con la imagen T1.

### 6.3. Impacto social y económico [17]

En España la incidencia del PD es similar a la del resto de Europa. Se estima que actualmente hay más de 150000 personas con PD según la Asociación de la enfermedad del Parkinson Europea (EPDA) y que habrá un nuevo paciente por cada 10000 habitantes año. Se calcula que el gasto medio en cada paciente es de 17000€ anuales. Lo que se verá aumentado debido a los nuevos tratamientos y el envejecimiento de la población se va a ver incrementado. En la figura 6.1 se muestra un ejemplo de las mortalidades en España debidas al PD en dos periodos de tiempo y de edades diferentes. En la que se puede ver como aumentan las mortalidades entre los dos periodos de tiempo para los mayores de 64 años. En cambio para el rango de 45 a 64 años el aumento no es tan claro

La PD no solo afecta al individuo que la sufre. También afecta a los familiares y a la persona que la cuida. Debido a que llegado un momento, los temblores y los daños cognitivos producidos por la PD, hacen imposible una independencia del paciente. Por lo que la persona encargada de cuidarlo asume poco a poco mas tareas de la actividad del paciente y por lo tanto el cuidador deja de lado tiempo libre o de ocio. Además, dependiendo de la edad del paciente, la familia se ve afectada de una forma u otra. Si el paciente tiene una avanzada edad la reacción de la familia suele ser resignación. Sin embargo, si el paciente es joven la reacción de la familia es traumática.

Actualmente la principal herramienta para diagnosticar la PD son los métodos clínicos, como el del United Kingdom Brain Bank. Sin embargo, según avanza la tecnología se van desarrollando nuevas técnicas para su diagnóstico. El presente trabajo, intenta dotar a los médicos de nuevas herramientas para poder detectar el PD de forma temprana y mejorar así la vida del paciente y desarrollar una cura para el PD.

### 6.4. Desarrollos futuros

Algunos de los posibles desarrollos futuros del presente trabajo, pueden ser:

- Mejorar la segmentación del LC. Buscando una alternativa para imágenes con poca resolución.
- Estudio longitudinal de la enfermedad del Parkinson.
- Continuar mejorando la segmentación de la SN y por consiguiente, el resultado del biomarcador SN\_CONTRA.

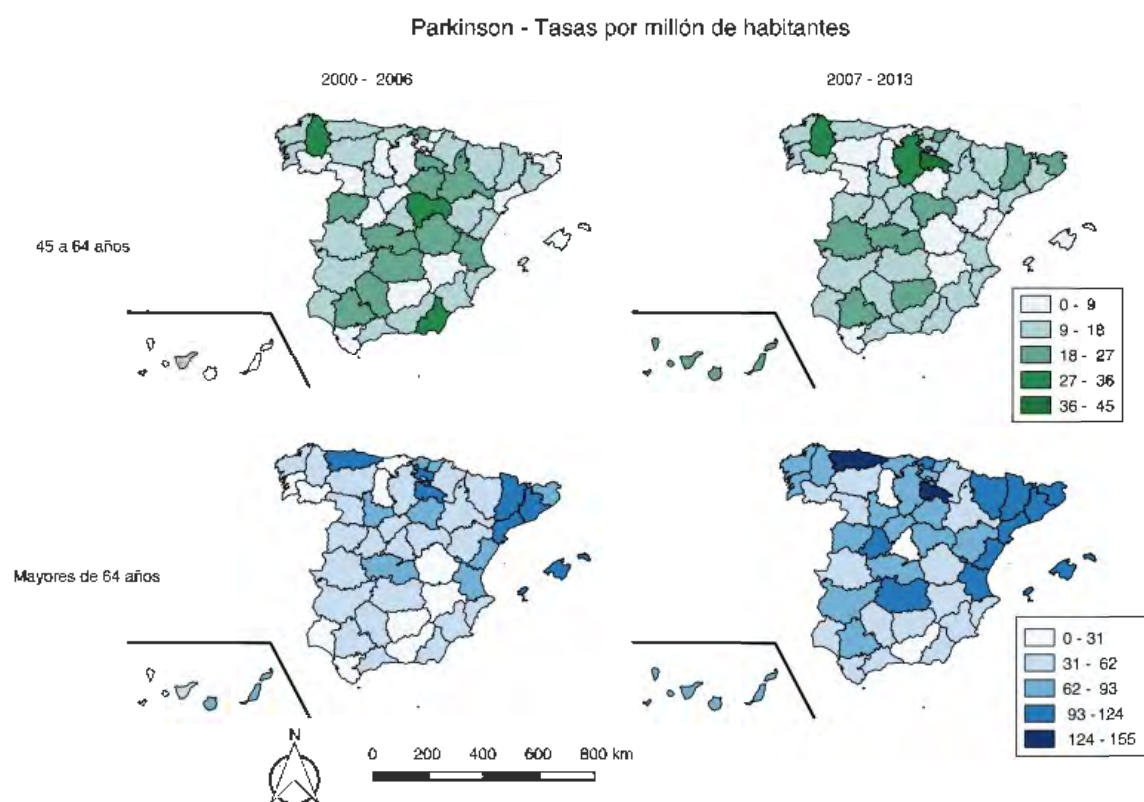


Figura 6.1: . Mapa representativo de las muertes por enfermedad de Parkinson por millón de habitantes [27].



## Apéndice A

# Comparación segmentador 1 vs segmentador 2

En este capítulo se muestran los resultados al completo de la comparación de los resultados con otro segmentador. En la tabla A.1 se muestran los valores DICE de todas las somas entre las segmentaciones realizadas por el segmentador 2 y las realizadas por el segmentador 1.

ID	DICE MES	DICE SN
soma13	0.730	0.439
soma15	0.834	0.470
soma19	0.695	0.534
soma20	0.673	0.551
soma22	0.810	0.425
soma25	0.852	0.342
soma26	0.797	0.555
soma27	0.693	0.484
soma28	0.716	0.478
soma29	0.845	0.428
soma31	0.753	0.580
soma32	0.857	0.625
soma35	0.858	0.336
soma36	0.767	0.001
soma38	0.627	0.504
soma39	0.753	0.612
soma40	0.664	0.522
soma43	0.851	0.647
soma44	0.896	0.513
soma45	0.729	0.514
soma46	0.803	0.393
soma48	0.775	0.510
soma51	0.750	0.616
soma52	0.846	0.591
soma53	0.864	0.505
soma54	0.834	0.390
soma60	0.835	0.503
soma61	0.742	0.538
soma62	0.751	0.483
soma63	0.891	0.610
soma64	0.713	0.649
soma66	0.867	0.450
soma67	0.677	0.537
soma68	0.699	0.456
soma69	0.693	0.532
soma70	0.796	0.508
soma72	0.789	0.512
soma74	0.870	0.493
soma75	0.691	0.483
soma76	0.716	0.565
soma77	0.762	0.523
soma78	0.750	0.529
soma79	0.761	0.654

Tabla A.1: Valores del DICE de las segmentaciones del MES y la SN entre el segmentador 1 vs segmentador 2.

## Apéndice B

# Análisis ROC

Por sus siglas en inglés Receiver Operating Characteristic (ROC) permite seleccionar o descartar modelos según su nivel de adaptación al problema. Aplicado al campo del documento, permite determinar la exactitud del diagnóstico en pruebas médicas.

Los conceptos derivados de la curva ROC utilizados en el presente trabajo son:

- **Verdaderos positivos (TP):** Sujetos diagnosticados como enfermos por el clasificador y que están catalogados como enfermos en el diagnóstico clínico.
- **Verdaderos negativos (TN):** Sujetos diagnosticados como sanos por el clasificador y que están catalogados como sanos en el diagnóstico clínico.
- **Falsos positivos (FP):** Sujetos diagnosticados como enfermos por el clasificador y que están catalogados como sanos en el diagnóstico clínico.
- **Falsos negativos (FN):** Sujetos diagnosticados como sanos por el clasificador y que están catalogados como enfermos en el diagnóstico clínico.
- **Sensibilidad (SE):** Probabilidad de que el clasificador determine la presencia de la enfermedad mediante un diagnóstico correcto.

$$SE = \frac{TP}{TP + FN} \quad (\text{B.1})$$

- **Especificidad (EP):** Probabilidad de que el clasificador diagnostique a un paciente como sano por medio de una estimación acertada.

$$EP = \frac{TN}{TN + FP} \quad (\text{B.2})$$

- **Valor de predicción positivo (VPP):** Probabilidad de que el clasificador diagnostique a un paciente como enfermo, y que esté realmente enfermo.

$$VPP = \frac{TP}{TP + FP} \quad (\text{B.3})$$

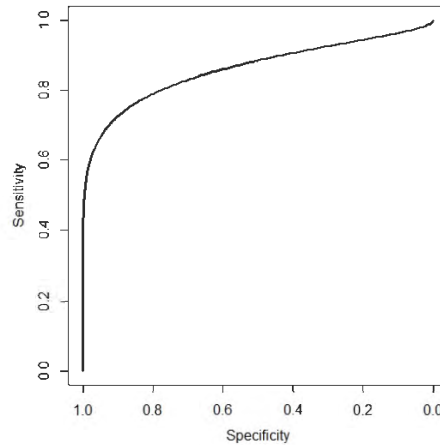
- **Valor de predicción negativo (VPN):** Probabilidad de que el clasificador diagnostique a un paciente como sano, y que esté realmente sano.

$$VPN = \frac{TN}{TN + FN} \quad (B.4)$$

- **Precisión (ACC):** Probabilidad de que el clasificador acierte en su diagnóstico.

$$ACC = \frac{TN + TP}{TN + TP + FN + FP} \quad (B.5)$$

- **Área bajo la curva (AUC):** Es una medida única e independiente de la prevalencia de la enfermedad en el estudio. El AUC refleja como es de bueno la prueba o el biomarcador a la hora de discriminar pacientes con o sin la enfermedad. En la figura B.1 se muestran los diferentes valores de la AUC.



(a) Ejemplo curva ROC con  $AUC = 0.8614$ .

AUC values	Test quality
0.9–1.0	Excellent
0.8–0.9	Very good
0.7–0.8	Good
0.6–0.7	Satisfactory
0.5–0.6	Unsatisfactory

(b) Distintos valores de AUC.

Figura B.1: Curva ROC.

## Apéndice C

# Análisis ANOVA (Analysis of Variance)

Es un método estadístico que permite determinar si un tratamiento produce una discriminación sobre la población. Es decir, es capaz de predecir si un tratamiento tiene la capacidad de diferenciar entre sujetos sanos y enfermos.

El análisis ANOVA parte de la premisa de que toda variable a observar, puede expresarse de la siguiente manera:

$$y_{ij} = \mu + \tau_i + \epsilon_{ij} \quad (\text{C.1})$$

Donde  $y_{ij}$  es el valor observado,  $\mu$  es una constante que equivale a la ordenada en el origen,  $\tau_i$  es la variable que varía entre tratamientos y  $\epsilon_{ij}$  es una variable aleatoria que añade un error.

El presente análisis parte de una serie de supuestos, los cuales son:

- El valor dependiente debe medirse a nivel de intervalo.
- Las observaciones han de ser independientes.
- La distribución de los residuales debe ser normal.
- Las varianzas deben ser homogéneas.

Por último, los resultados del análisis ANOVA se representan con un diagrama caja y bigotes. Esta forma de representar los datos, permite visualizar de forma rápida y eficaz uno o varios conjuntos de datos. Los extremos superior e inferior representan la variabilidad fuera de los cuartiles. Es habitual representar las medidas atípicas mediante puntos. Las diferentes partes del diagrama se representan en la figura C.1.

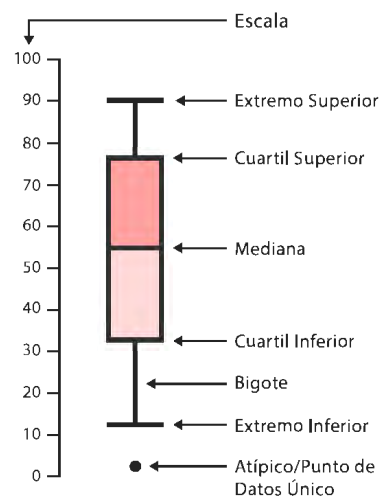


Figura C.1: Diferentes partes del diagrama caja y bigotes [2].

## Apéndice D

# Análisis de similitud DICE

El DICE o índice de *Sørensen*, es un valor estadístico que sirve para comparar la similitud de dos muestras. En el caso del presente trabajo, las muestras son dos imágenes binarias.

La ecuación que define la similitud es:

$$QS = \frac{2C}{A+B} = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (\text{D.1})$$

Donde A y B son el número de especies de las muestras A y B, respectivamente y C es el número de especies compartidas por las muestras. Los valores del coeficiente DICE oscilan de 0 a 1. Siendo 1 el mayor grado de similitud y 0 el menor. El valor del DICE, tiende a ser menor cuando la estructura analizada es más pequeña y a aumentar cuando la estructura es mayor.



## Apéndice E

# Análisis chi cuadrado del género de los sujetos

Primero se definen las hipótesis que se desean comprobar:

- $H_0$ : No existe diferencia entre hombres y mujeres en la enfermedad del Parkinson, **hipótesis nula**. Es decir el la enfermedad del Parkinson es independiente al sexo del paciente.
- $H_1$ : Existe diferencia entre hombres y mujeres en la enfermedad del Parkinson. Es decir la enfermedad del Parkinson depende del sexo del paciente.

$H_0$  siempre es la hipótesis que se asegura de que los sucesos son independientes, mientras que  $H_1$  se asegura de que los sucesos son dependientes.

Posteriormente se calcula los grados de libertad del estudio, de la siguiente manera:

$$\text{GradosLibertad} = (\text{numero\_columnas} - 1) * (\text{numero\_filas} - 1) \quad (\text{E.1})$$

Seguidamente se define el valor de  $p$  que permite rechazar la hipótesis nula, el cual se fija en 0.02 como en [28] [20]. Una vez fijado el valor de  $p$ , error máximo y los grados de libertad, mediante la tabla mostrada en la figura E.1 se obtiene el valor de *chi tabla* el cual es 3.841. En la tabla E.1 se muestra un resumen de los datos obtenidos.

	Valor
<b>Grados de libertad</b>	1
<b>Error máximo</b>	0.05
<b>Chi tabla</b>	3.841

Tabla E.1: Definición variables chi cuadrado.

	χ															
	0,001	0,005	0,01	0,02	0,025	0,03	0,04	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	
g.d.l																g.d.l
1	10,828	7,879	6,635	5,412	5,024	4,709	4,218	3,841	2,706	2,072	1,642	1,323	1,074	0,873	0,708	1
2	13,816	10,597	9,210	7,824	7,378	7,013	6,438	5,991	4,605	3,794	3,219	2,773	2,408	2,100	1,833	2
3	16,266	12,838	11,345	9,837	9,348	8,947	8,311	7,815	6,251	5,317	4,642	4,108	3,665	3,283	2,946	3
4	18,467	14,860	13,277	11,668	11,143	10,712	10,026	9,488	7,779	6,745	5,989	5,385	4,878	4,438	4,045	4
5	20,515	16,750	15,086	13,388	12,833	12,375	11,644	11,107	9,236	8,115	7,289	6,626	6,064	5,573	5,132	5
6	22,458	18,548	16,812	15,033	14,449	13,968	13,198	12,592	10,645	9,446	8,558	7,841	7,231	6,695	6,211	6
7	24,322	20,278	18,475	16,622	16,013	15,509	14,703	14,067	12,017	10,748	9,803	9,037	8,383	7,806	7,283	7
8	26,124	21,955	20,090	18,168	17,535	17,010	16,171	15,507	13,362	12,027	11,030	10,219	9,524	8,909	8,351	8
9	27,877	23,589	21,666	19,679	19,023	18,480	17,608	16,919	14,684	13,288	12,242	11,389	10,656	10,006	9,414	9
10	29,588	25,188	23,209	21,161	20,483	19,922	19,021	18,307	15,987	14,534	13,442	12,549	11,781	11,097	10,473	10
11	31,264	26,757	24,725	22,618	21,920	21,342	20,412	19,675	17,275	15,767	14,631	13,701	12,899	12,184	11,530	11
12	32,909	28,300	26,217	24,054	23,337	22,742	21,785	21,026	18,549	16,989	15,812	14,845	14,011	13,266	12,584	12
13	34,528	29,819	27,688	25,472	24,736	24,125	23,142	22,362	19,812	18,202	16,985	15,984	15,119	14,345	13,636	13
14	36,123	31,319	29,141	26,873	26,119	25,493	24,485	23,685	21,064	19,406	18,151	17,117	16,222	15,421	14,685	14
15	37,697	32,801	30,578	28,259	27,488	26,848	25,816	24,996	22,307	20,603	19,311	18,245	17,322	16,494	15,733	15
16	39,252	34,267	32,000	29,633	28,845	28,191	27,136	26,296	23,542	21,793	20,465	19,369	18,418	17,565	16,780	16
17	40,790	35,718	33,409	30,995	30,191	29,523	28,445	27,587	24,769	22,977	21,615	20,489	19,511	18,633	17,824	17
18	42,312	37,156	34,805	32,346	31,526	30,845	29,745	28,869	25,989	24,155	22,760	21,605	20,601	19,699	18,868	18
19	43,820	38,582	36,191	33,687	32,852	32,158	31,037	30,144	27,204	25,329	23,900	22,718	21,689	20,764	19,910	19
20	45,315	39,997	37,566	35,020	34,170	33,462	32,321	31,410	28,412	26,498	25,038	23,828	22,775	21,826	20,951	20
21	46,797	41,401	38,932	36,343	35,479	34,759	33,597	32,671	29,615	27,662	26,171	24,935	23,858	22,888	21,991	21
22	48,268	42,796	40,289	37,659	36,781	36,049	34,867	33,924	30,813	28,822	27,301	26,039	24,939	23,947	23,031	22
23	49,728	44,181	41,638	38,968	38,076	37,332	36,131	35,172	32,007	29,979	28,429	27,141	26,018	25,006	24,069	23
24	51,179	45,559	42,980	40,270	39,364	38,609	37,389	36,415	33,196	31,132	29,553	28,241	27,096	26,063	25,106	24
25	52,620	46,928	44,314	41,566	40,646	39,880	38,642	37,652	34,382	32,282	30,675	29,339	28,172	27,118	26,143	25
26	54,052	48,290	45,642	42,856	41,923	41,146	39,889	38,885	35,563	33,429	31,795	30,435	29,246	28,173	27,179	26
27	55,476	49,645	46,963	44,140	43,195	42,407	41,132	40,113	36,741	34,574	32,912	31,528	30,319	29,227	28,214	27
28	56,892	50,993	48,278	45,419	44,461	43,662	42,370	41,337	37,916	35,715	34,027	32,620	31,391	30,279	29,249	28
29	58,301	52,336	49,588	46,693	45,722	44,913	43,604	42,557	39,087	36,854	35,139	33,711	32,461	31,331	30,283	29
30	59,703	53,672	50,892	47,962	46,979	46,160	44,834	43,773	40,256	37,990	36,250	34,800	33,530	32,382	31,316	30
31	61,098	55,003	52,191	49,226	48,232	47,402	46,059	44,985	41,422	39,124	37,359	35,887	34,598	33,431	32,349	31
32	62,487	56,328	53,486	50,487	49,480	48,641	47,282	46,194	42,585	40,256	38,466	36,973	35,665	34,480	33,381	32
33	63,870	57,648	54,776	51,743	50,725	49,876	48,500	47,400	43,745	41,386	39,572	38,058	36,731	35,529	34,413	33
34	65,247	58,964	56,061	52,995	51,966	51,107	49,716	48,602	44,903	42,514	40,676	39,141	37,795	36,576	35,444	34
35	66,619	60,275	57,342	54,244	53,203	52,335	50,928	49,802	46,059	43,640	41,778	40,223	38,859	37,623	36,475	35
40	73,402	66,766	63,691	60,436	59,342	58,428	56,946	55,758	51,805	49,244	47,269	45,616	44,165	42,848	41,622	40
60	99,607	91,952	88,379	84,580	83,298	82,225	80,482	79,082	74,397	71,341	68,972	66,981	65,227	63,628	62,135	60
80	124,839	116,321	112,329	108,069	106,629	105,422	103,459	101,879	96,578	93,106	90,405	88,130	86,120	84,284	82,566	80
90	137,208	128,299	124,116	119,648	118,136	116,869	114,806	113,145	107,565	103,904	101,054	98,659	96,524	94,581	92,761	90
100	149,449	140,169	135,807	131,142	129,561	128,237	126,079	124,342	118,498	114,659	111,667	109,141	106,906	104,862	102,946	100
120	173,617	163,648	158,950	153,918	152,211	150,780	148,447	146,567	140,233	136,062	132,806	130,055	127,616	125,383	123,289	120
140	197,451	186,847	181,840	176,471	174,648	173,118	170,624	168,613	161,827	157,352	153,854	150,894	148,269	145,863	143,604	140

Figura E.1: Tabla de probabilidades de la distribución chi cuadrado [5].

A continuación se presentan los datos demográficos a analizar, que provienen de la tabla 3.4:

Sexo	HC	PD	Total
Mujeres	10	10	20
Hombres	10	13	23
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>43</b>
<b>Tanto por ciento del total</b>	<b>46.5 %</b>	<b>53.5 %</b>	

Tabla E.2: Datos demográficos a estudiar con la distribución de chi cuadrado. Tabla de probabilidad real.

Seguidamente se calcula la tabla de frecuencias esperadas, la cual se define como el número de casos esperados para un suceso:

Sexo	HC	PD	Total
Mujeres	9.30	10.70	20
Hombres	10.70	12.30	23
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>43</b>

Tabla E.3: Tabla de frecuencias o probabilidades esperadas.

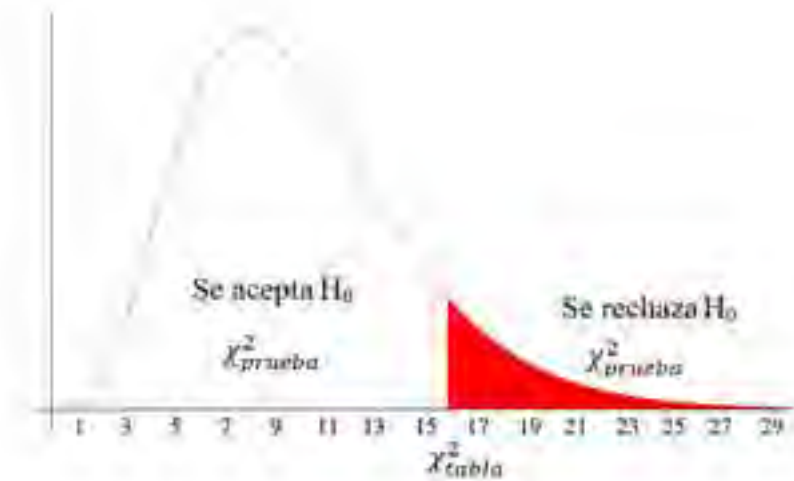


Figura E.2: Gráfico para la validación de la hipótesis nula [3].

Por último se calcula el valor de  $p$  de los datos a estudiar y el valor de *chi prueba*, siendo:

	Valor
<b>P valor</b>	0.67
<b>Chi prueba</b>	0.18

Tabla E.4: Resultados análisis chi cuadrado.

A la hora de comprobar si se puede rechazar la hipótesis nula se usa el gráfico de la figura E.2. Como se observa en la figura E.2 cuando el valor de *chi tabla* es mayor que el valor de *chi prueba*, no puede rechazar la hipótesis nula.



## Apéndice F

# Obtención de calidad del biomarcador

Para obtener los datos relativos a la curva ROC y a la volumetría de la SN de las imágenes a analizar se ejecuta el algoritmo 13.

### Input

Las imágenes y variables de entrada son las siguientes:

- Imagen de NM a analizar.
- Segmentación del MES.
- Voxeles hiperintensos de la SN.
- Estructura con los datos de cada paciente. Esta tabla es similar a la mostrada en 3.3.

### Output

La salida son los resultados por pantalla de la calidad del biomarcador, tanto de la curva ROC como de la volumetría de las segmentaciones a analizar.

### Funcionamiento

El algoritmo 13, primero llama a otro algoritmo el cual es el 14. El cual se encarga de calcular el volumen de de los voxeles hiperintensos de la SN. Posteriormente se crean unas variables donde se guarda el volumen devuelto por 14 y el diagnóstico de cada paciente. Los datos de volumetría mostrados, son los relativos solo a los sujetos sanos, es decir a los sujetos HC.

Por último se muestran los resultados para de cada multiplicador.

El algoritmo 14 funciona de la siguiente manera. Primero se establecen las rutas de las imágenes y el etiquetado de los voxeles hiperintensos de la SN:

```

pathIMG=srtcat(Ruta de las imágenes);
pathManSegm=strcat(Ruta de las segmentaciones);
label_SN_left=etiqueta;
label_SN_right=etiqueta;

```

Posteriormente se cargan los datos de todos los pacientes y se guarda el identificador, el diagnóstico y el ICV.

Se fijan los valores del multiplicador a analizar.

Para cada slice de un sujeto, se calcula el volumen de los hiperintensos de la siguiente manera:

- Se calcula la media de la intensidad de la señal del MES y su desviación típica.

```

BG_mean=mean(SliceMES);
SD_BG=std(SliceMES);

```

Dónde  $BG\_mean$  es la media de la intensidad del MES y  $SD\_BG$  es su desviación típica.

- Se calcula el umbral que se usa de corte para discriminar los voxels hiperintensos.

```

THR=BG_mean + z * SD_BG;

```

Dónde  $THR$  es el umbral mencionado anteriormente.

- Se calcula el volumen de los hiperintensos.

```

vol_left=vol_left + sum(SliceSN_left > THR);
vol_rigth=vol_rigth + sum(SliceSN_rigth > THR);

```

Dónde  $vol\_left$  es el volumen del lado izquierdo de la SN y  $vol\_righth$  es el volumen derecho de la SN.

Una vez se ha calculado el volumen de cada sujeto, se elige una de las siguientes opciones:

- **Cálculo del volumen contralateral.**

La siguiente opción se elige una vez se ha escogido el valor del multiplicador que ajusta mejor el volumen. A raíz de estos datos de volumetría se obtienen los resultados de la curva ROC.

- **Cálculo del volumen normal.**

Esta opción se lleva a cabo cuando se desea determinar el valor del multiplicador para el cual el volumen de los voxels hiperintensos de la SN se ajusta mejor con lo establecido en [28].

---

**Algoritmo 13** Algoritmo para la obtención de la calidad del biomarcador (getScores\_PD.m)

---

**Entrada:** Ninguna imagen ni tabla.

**Salida:** Resultados por pantalla de la calidad del biomarcador.

- 1: Llamada al algoritmo 14.
  - 2: Creación variables para almacenar el volumen y el diagnóstico.
  - 3: **for**  $i = 1$  hasta *numsujetos* **do**
  - 4:   Almacenamiento del volumen y codificación del diagnóstico de los pacientes (0 para HC y 1 para PD).
  - 5: **end for**
  - 6: **for**  $i = 1$  hasta *número de multiplicadores* **do**
  - 7:   Llamada a la función auxiliar de LOO.
  - 8:   Mostrado de los resultados por pantalla.
  - 9: **end for**
  - 10: Lineas comentadas para la visualización del análisis ANOVA.
  - 11: **Function LOO**
- 

---

**Algoritmo 14** Algoritmo para el calculo de la volumetría de los voxeles hiperintensos de la SN(getVolHU\_Man.m)

---

**Entrada:** Imagen NM, segmentación deL MES y voxeles hiperintesos de la SN.

**Salida:** Estructura con el nombre, volumen y diagnóstico de cada sujeto y el número de multiplicadores examinados.

- 1: **for**  $i = 1$  hasta *numsujetos* **do**
  - 2:   **if** Si los sujetos de la imagen de NM y de la segmentación coinciden **then**
  - 3:     Lectura de las imágenes
  - 4:     Fijación multiplicador
  - 5:     **for**  $i = 1$  hasta *numero multiplicadores* **do**
  - 6:       **for**  $i = 1$  hasta *numero de slices* **do**
  - 7:         **if** El slice del MES no está vacío **then**
  - 8:         Cálculo del volumen de los voxeles hiperintensos de la SN
  - 9:         **end if**
  - 10:       **end for**
  - 11:       Se corrige el volumen izquierdo
  - 12:       **Caso contralateral**
  - 13:       **if** si el paciente es diestro, ambidiestro o es sujeto control **then**
  - 14:         Volumen derecho igual al volumen izquierdo
  - 15:       **else**
  - 16:         Se corrige el volumen derecho
  - 17:       **end if**
  - 18:       **Caso normal**
  - 19:       Se corrige el volumen derecho
  - 20:       **end for**
  - 21:       Se genera la estructura de salida
  - 22:     **end if**
  - 23:     Se genera un vector de salida con los valores de los multiplicadores
  - 24: **end for**
-





### Ejecución en ANTs

A la hora de ejecutar un registro afín mediante *ANTs* se debe introducir la siguiente línea de código en terminal:

```
ANTs 3 -m CC[<input>,<output>,1,4] -o <matriz> -i 0
```

La matriz calculada se almacena en la variable *matriz*. Para poder ser aplicada a las imágenes de forma posterior. De este modo se obtienen resultados como los mostrados en a figura G.2.

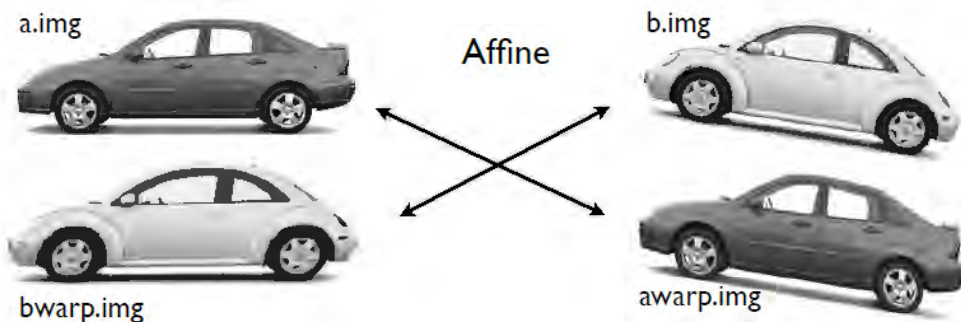


Figura G.2: Ejemplo de un registro afín. Las imágenes superiores (*a.img* y *b.img*) son las imágenes de partida, las entradas. Las imágenes inferiores (*bwarp.img* y *awarp.img*) son el resultado de aplicar las matrices calculadas con *ANTs* a las imágenes de entrada.[11]

### G.1.2. Registro rígido

Un registro rígido se caracteriza por mantener la distancia euclídea <sup>1</sup> entre cada pareja de puntos. El registro rígido se compone de rotaciones, traslaciones y simetrías. Aunque, sí se desea mantener la orientación de las imágenes, como es el caso del trabajo, se elimina la simetría. En la figura G.4 se muestra un ejemplo de cada registro básico.

### Ejecución en ANTs

Para ejecutar un registro rígido puro se debe ejecutar en un terminal la siguiente línea de comando:

```
ANTs 3 -m CC[<input>,<output>,1,4] -o <matriz> -i 0 --rigid-affine true
```

Como se observa se mantiene el flag *-i 0* y se añade el flag *--rigid-affine true*, de esta manera se indica que haga un registro puramente rígido, sin escalados o deformaciones.

<sup>1</sup>La distancia euclídea es la distancia entre dos puntos *P1* y *P2* definida como:  $\text{distanciaEuclídea}(P1,P2) = \sqrt{(x_{p1} - x_{p2})^2 + (y_{p1} - y_{p2})^2}$

## G.2. Registros no lineales

En este caso, la matriz mostrada en la figura G.1 ya no es válida, es decir, en este caso no sirve aplicar una matriz a toda la imagen. Sino que se necesitan las coordenadas de desplazamiento para cada voxel de la imagen de partida. Los registros no lineales, deforman las estructuras cerebrales para adaptar lo mejor posible la imagen de partida a la objetivo.

### Ejecución en ANTs

Para realizar un registro no lineal en ANTs hay que ejecutar la siguiente línea en un terminal:

```
ANTs 3 -m CC[<input>,<output>,1,4] -o <matriz> -i 0 -t SyN[0.25] -r Gauss[3,0]
```

El modelo aplicado es una normalización simétrica (Symmetric normalization SyN). Aunque se puede elegir otro modelo. Un ejemplo práctico se muestra en la figura G.3, como se observa las estructuras se modifican para adaptarse lo mejor posible a la estructura objetivo.

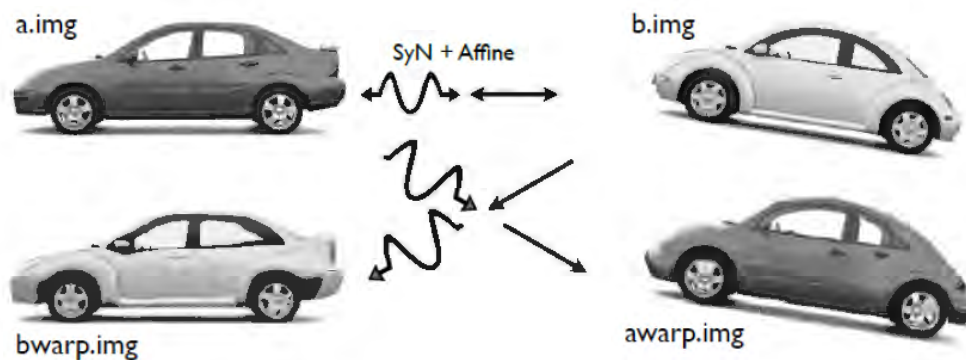


Figura G.3: Ejemplo de un registro no lineal. Las imágenes superiores (a.img y b.img) son las imágenes de partida, las entradas. Las imágenes inferiores (bwarp.im y awarp.img) son el resultado de aplicar las matrices calculadas con ANTs a las imágenes de entrada.[11]

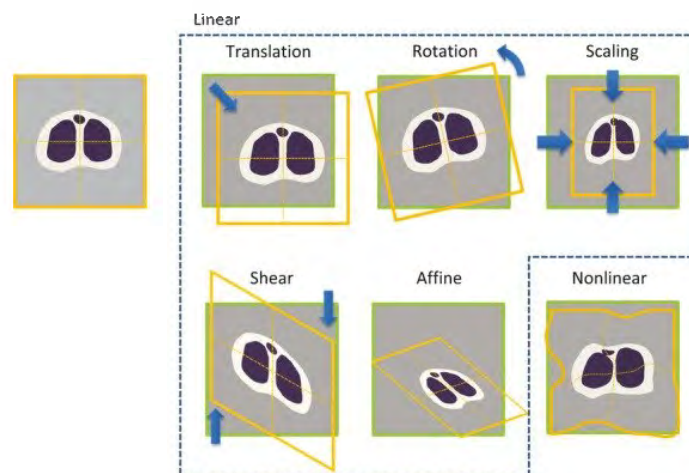


Figura G.4: Ejemplo de los tipos de registros lineales y no lineales [6].



## Apéndice H

### Tabla de acrónimos

Se presenta una tabla donde se recogen los acrónimos usados para facilitar la lectura del trabajo.

<b>Acrónimo</b>	<b>Significado en español</b>	<b>Significado en inglés</b>
PD	Enfermedad del parkinson	Parkinson disease
NM	Neuromelanina	Neuromelanin
SN	Sustancia negra	Sustancia nigra
LC	Locus cerúleo	Locus coeruleus
MRI	Imagen por resonancia magnética	Magnetic resonance image
MCI	Deterioro cognitivo leve	Mild cognitive impairment
EDS	-	Excessive daytime sleepiness
RBD	-	REM sleep behaviour disorder
REM	Movimiento rapido de los ojos	Rapid eye movement
HIFU	Ultrasonido focal de alta intensidad	High-Intensity focused Ultrasound
ROI	Región de interés	Region of interest
PCs	Pedúnculos cerebrales	Cerebrals peduncles
TG	Tegmento del mesencéfalo	Pontine tegmentum
VTA	Área tegmental ventral	Ventral tegmental area
ICV	Volumen intracraneal	Intracranial volume
MNI	Instituto neurológico de Montreal	Montreal neurological institute
CRF	-	Conditional random fields
MV	Votación por mayoría	Majority voting
WV	Votación ponderada	Weighted voting
DS	Discriminativo	Discriminative
LOO	Validación cruzada dejando uno fuera	Leave one out
ANTs	Herramientas avanzadas de normalización	Advanced normalization tools
MES	Mesencéfalo	-
HC	Sujetos control	Healthy controls
SyN	-	Symmetric normalization
SNR	-	Signal to noise ratio
OPAL	-	Optimized PatchMatch for label fusion
PBL	-	Patch-based label fusion
ANN	-	pproximate nearest neighbors
PM	-	PatchMatch
OPM	-	Optimized PatchMatch
EH	Enfermedad del Huntington	-
ROIs LC Chen	ROI del locus ceroleus según Chen	-
ROIs LC Tona	ROI del locus ceroleus según Tona	-
EPDA	Asociación de la enfermedad del Parkinson Europea	European Parkinson's disease association

Tabla H.1: Tabla resumen de los acrónimos usados en el trabajo.

# Bibliografía

- [1] Corte transversal del mesencefalo. <http://odont.info/partes-del-encfalo.html>.
- [2] Diagrama caja bigotes. [https://datavizcatalogue.com/ES/metodos/imagenes/anatomy/SVG/diagrama\\_cajas\\_y\\_bigotes.svg](https://datavizcatalogue.com/ES/metodos/imagenes/anatomy/SVG/diagrama_cajas_y_bigotes.svg).
- [3] Grafico de la distribucion chi cuadrado. <https://www.monografias.com/trabajos97/prueba-hipotesis-chi-cuadrado-empleando-excel-y-winstats/prueba-hipotesis-chi-cuadrado-empleando-excel-y-winstats.shtml>.
- [4] Imagen del tronco encefalico. <https://sites.google.com/site/sitiowebdeanatomia2016/home/tronco-encefalico>.
- [5] Probabilidades de la distribucion chi cuadrado. <https://es.slideshare.net/pilosofando/tabla-chi-cuadrado-16923626>.
- [6] Tipos de registros. [https://www.researchgate.net/figure/Geometric-transformation-functions-for-image-registration-Note-that-affine\\_fig11\\_236125496](https://www.researchgate.net/figure/Geometric-transformation-functions-for-image-registration-Note-that-affine_fig11_236125496).
- [7] Paul Aljabar, Rolf A Heckemann, Alexander Hammers, Joseph V Hajnal, and Daniel Rueckert. Multi-atlas based segmentation of brain images: atlas selection and its effect on accuracy. *Neuroimage*, 46(3):726–738, 2009.
- [8] Irene Sanchez Altable. Deteccion temprana de la enfermedad de parkinson mediante biomarcadores en la sustancia nigra y el locus coeruleus a traves de imagenes de resonancia magnetica en t1 y sensibles a la neuromelanina. 2019.
- [9] Mikel Ariz, Ricardo C Abad, Gabriel Castellanos, Martín Martínez, Arrate Muñoz-Barrutia, Marma A Fernández-Seara, Pau Pastor, María A Pastor, and Carlos Ortiz-de Solórzano. Dynamic atlas-based segmentation and quantification of neuromelanin-rich brainstem structures in parkinson disease. *IEEE transactions on medical imaging*, 2018.
- [10] Brian B Avants, Nicholas J Tustison, Gang Song, and James C Gee. Ants: Open-source tools for normalization and neuroanatomy. *HeanetIe*, 10:1–11, 2009.
- [11] Brian B Avants, Nick Tustison, and Gang Song. Advanced normalization tools (ants). *Insight j*, 2:1–35, 2009.
- [12] Gabriel Castellanos, María A Fernández-Seara, Oswaldo Lorenzo-Betancor, Sara Ortega-Cubero, Marc Puigvert, Javier Uranga, Marta Vidorreta, Jaione Iriyoyen, Elena Lorenzo, Arrate Muñoz-Barrutia, et al. Automated n euromelanin

- i maging as a diagnostic biomarker for parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(7):945–952, 2015.
- [13] Xiangchuan Chen, Daniel E Huddleston, Jason Langley, Sinyeob Ahn, Christopher J Barnum, Stewart A Factor, Allan I Levey, and Xiaoping Hu. Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin mri approach. *Magnetic resonance imaging*, 32(10):1301–1306, 2014.
- [14] Pierrick Coupé, José V Manjón, Vladimir Fonov, Jens Pruessner, Montserrat Robles, and D Louis Collins. Patch-based segmentation using expert priors: Application to hippocampus and ventricle segmentation. *NeuroImage*, 54(2):940–954, 2011.
- [15] P Fernandes, J Regala, F Correia, and AJ Goncalves-Ferreira. The human locus coeruleus 3-d stereotactic anatomy. *Surgical and radiologic anatomy*, 34(10):879–885, 2012.
- [16] Jose David Ferrero Ferrero. Segmentacion multi-atlas de la sustancia nigra desde imagenes de resonancia magnetica (mri) para la obtencion de biomarcadores utilizados en la deteccion temprana del parkinson. 2018.
- [17] R Garcia-Ramos, E Lopez Valdes, L Ballesteros, S Jesus, and P Mir. Informe de la fundacion del cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de parkinson en españa. *Neurologia*, 31(6):401–413, 2016.
- [18] DC German, BS Walker, K Manaye, WK Smith, DJ Woodward, and AJ North. The human locus coeruleus: computer reconstruction of cellular distribution. *Journal of Neuroscience*, 8(5):1776–1788, 1988.
- [19] Rémi Giraud, Vinh-Thong Ta, Nicolas Papadakis, José V Manjón, D Louis Collins, Pierrick Coupé, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, et al. An optimized patchmatch for multi-scale and multi-feature label fusion. *NeuroImage*, 124:770–782, 2016.
- [20] Ioannis U Isaias, Paula Trujillo, Paul Summers, Giorgio Marotta, Luca Mainardi, Gianni Pezzoli, Luigi Zecca, and Antonella Costa. Neuromelanin imaging and dopaminergic loss in parkinson's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 8:196, 2016.
- [21] Lorraine V Kalia and Anthony E Lang. Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996):896 – 912, 2015.
- [22] Maria Jesus Oset Gasque. Enfermedad de parkinson. departamento de bioquimica y biologia molecular 2, facultad de farmacia.[diapositivas]. <https://cv4.ucm.es/moodle/>, 2019.
- [23] Carlos Platero and M Carmen Tobar. A label fusion method using conditional random fields with higher-order potentials: Application to hippocampal segmentation. *Artificial intelligence in medicine*, 64(2):117–129, 2015.
- [24] Carlos Platero and M Carmen Tobar. 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.

- [25] Carlos Platero and M Carmen Tobar. Combining a patch-based approach with a non-rigid registration-based label fusion method for the hippocampal segmentation in alzheimer's disease. *Neuroinformatics*, 15(2):165–183, 2017.
- [26] Maria Martinez Rodrigo. Desarrollo de una herramienta de analisis de las propiedades del craneo a partir de imagen de tomografia axial computerizada para la planificacion del tratamiento hifu. 2018.
- [27] Ana Santurtun, Manuel Delgado-Alvarado, Alejandro Villar, and Javier Riancho. Patron geografico de la mortalidad por enfermedad de parkinson en españa y su asociacion con los niveles de plomo en el aire. *Medicina Clinica*, 147(11):481–487, 2016.
- [28] Stefan T Schwarz, Yue Xing, Pragya Tomar, Nin Bajaj, and Dorothee P Auer. In vivo assessment of brainstem depigmentation in parkinson disease: potential as a severity marker for multicenter studies. *Radiology*, 283(3):789–798, 2016.
- [29] Klodiana-Daphne Tona, Max C Keuken, Mischa de Rover, Egbert Lakke, Birte U Forstmann, Sander Nieuwenhuis, and Matthias JP van Osch. In vivo visualization of the locus coeruleus in humans: quantifying the test–retest reliability. *Brain Structure and Function*, 222(9):4203–4217, 2017.
- [30] Diego Villamarin. Estado del arte, herramientas y aplicaciones para transformaciones geometricas 3d. In *Congreso de Ciencia y Tecnologia ESPE*, volume 10, pages 226–231, 2015.
- [31] Fabio A Zucca, Juan Segura-Aguilar, Emanuele Ferrari, Patricia Muñoz, Irmgard Paris, David Sulzer, Tadeusz Sarna, Luigi Casella, and Luigi Zecca. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and parkinson's disease. *Progress in neurobiology*, 155:96–119, 2017.