



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

MÁSTER EN INGENIERÍA DE PRODUCCIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**ANÁLISIS DE IMÁGENES DE
RESONANCIA MAGNÉTICA
PARA ASISTIR EN EL
DIAGNÓSTICO DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Carlos Felipe Abilahoud Gómez

Tutor: Carlos Platero Dueñas

Departamento: Electrónica y Automática Industrial

Madrid, Septiembre, 2016



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

MÁSTER EN INGENIERÍA DE PRODUCCIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**ANÁLISIS DE IMÁGENES DE
RESONANCIA MAGNÉTICA
PARA ASISTIR EN EL
DIAGNÓSTICO DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Firma Autor

Firma Tutor

Título: Análisis de imágenes de resonancia magnética para asistir en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Autor: Carlos Felipe Abilahoud Gómez

Tutor: Carlos Platero Dueñas

EL TRIBUNAL

Presidente:

Vocal:

Secretario:

Realizado el acto de defensa y lectura del Trabajo fin de Máster 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

Agradezco a mi padre, que está en el cielo, por haberme introducido al mundo de la Ingeniería, a mi madre, a mis hermanos y a mis tíos por todo el apoyo. Agradezco a la princesa Ariadna y al caballero Víctor Martín por ser luces en este mundo. Agradezco a mi tutor, Carlos Platero, por todo lo aprendido, por su paciencia y dedicación para conmigo. Agradezco a la Universidad Politécnica de Madrid por los conocimientos recibidos. Y agradezco a todas las personas que han confiado en mí.

Resumen

El presente proyecto consiste en analizar imágenes de resonancia magnéticas del cerebro de 1.5 Teslas (T1), con la finalidad de asistir en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en una etapa temprana. La población estudiada fue de 68 sujetos control, 86 pacientes con queja subjetiva de memoria y 40 pacientes que padecen deterioro cognitivo leve. El software utilizado para segmentar las imágenes y determinar la volumetría de las regiones de interés fue CAT12, que es un programa reciente (2015-2016) que no hay mucha bibliografía sobre él, por lo tanto, se comparó los resultados con una base de datos de C. Platero que contiene la volumetría de las regiones de interés obtenidas mediante el software FreeSurfer. Se propuso una gran cantidad de biomarcadores que fueron evaluados con un análisis de covarianza que considera como covariables ruido la edad y el nivel de estudio de los pacientes. Los resultados determinaron que el volumen de la corteza entorrinal izquierda, que es estimada con CAT12 y no por FreeSurfer, es menor en los sujetos con queja subjetiva leve comparado con el de los sujetos sanos, por ende, es posible plantear la hipótesis de que la corteza entorrinal izquierda se atrofia primero que el hipocampo, pero que este último se atrofia de una manera más acelerada. También los resultados determinaron que los biomarcadores que tienen en cuenta la corteza entorrinal izquierda y el hipocampo izquierdo dan mejores resultados a la hora de comparar los sujetos control de los pacientes con deterioro cognitivo leve (precisión del 80,56 %). Además, los marcadores que consideran las dos regiones anteriormente mencionadas llegan a discriminar con una precisión del 69,84 % los pacientes con queja subjetiva de memoria de los pacientes con deterioro cognitivo leve. Si solo se hubiera considerado el marcador del volumen del hipocampo dividido por el volumen intracraneal, FreeSurfer hubiese sido el más apto para diferenciar los sujetos control de los paciente con pérdida cognitiva leve y CAT12 hubiera sido el más apropiado a la hora de diferenciar los pacientes con queja subjetiva leve de los pacientes con deterioro cognitivo leve. Pero ninguno hubiera sido recomendable para comparar los sujetos control de los pacientes con queja subjetiva de memoria.

Palabras clave: Alzheimer, CAT12, FreeSurfer, segmentación, hipocampo, corteza entorrinal izquierda.

Abstract

This project is about analyzing magnetic resonance images (1.5 Tesla) of the brain, with the objective of helping in clinical diagnosis of Alzheimer's disease (AD) in a early stage. The study population were 68 normal subjects (NC), 40 mild cognitive impairment patients (MCI) and 86 patients with subjective memory complaint (QSM). The software that was used was CAT12, that it is a new program and there are not many studies with it. So, the results was compared with a data base (C. Platero) that it contains volumes of many ROIs obtained from the software FreeSurfer. In this study it was proposed many bio-markers that were evaluated with an analysis of covariance with 2 noises covariates, the age and the study level of the patients. The results determined that volume of the left entorhinal cortex (CAT12) in QSM patients is smaller than in normal subjects, so, it is possible hypothesize that the left entorhinal cortex atrophies earlier than the hippocampus, however, the hippocampal atrophies is more accelerated. Also, the results determined that bio-markers compounds by the left entorhinal cortex and the left hippocampus can give better results when comparing NC and MCI patients (accuracy 80,56 %). On the other hand, the same type of bio-markers can discriminate with an accuracy of 69,84 % QSM patients and MCI patients. If it only had considered the bio-marker of hippocampal volume divided by the intracranial volume, Freesurfer had been the most appropriate to distinguish control subjects and MCI patients. And cat12 would have been the most appropriate in differentiating QSM patients and MCI patients.

Keywords: Alzheimer, CAT12, Freesurfer, hippocampus, left entorhinal cortex, .

Índice general

Agradecimientos	VII
Resumen	IX
Abstract	XI
1. Introducción	1
1.1. Motivación del proyecto	1
1.2. Objetivos	1
1.3. Materiales utilizados	2
1.4. Estructura del documento	3
2. Estado del arte.	5
2.1. Bergouignan et al (2009).	5
2.2. Perrotin et al (2015).	6
2.3. Platero, C. y Tobar, M. C. (2016).	7
2.4. Thapaliya and Danchi Jiang	12
2.5. CAT12 (2016)	15
2.5.1. Segmentación AMAP.	15
2.5.2. Segmentación del volumen parcial.	16
2.5.3. Eliminación de ruido.	16
2.5.4. Normalización Dartel.	16
2.5.5. Segmentación adaptativa local (LAS).	16
2.5.6. Skull-Stripping.	17
2.5.7. Preprocesamiento afín (APP).	17
2.5.8. Cleanup.	17
2.5.9. Interpolación.	17
2.6. FreeSurfer	17
2.6.1. La vertiente basada en superficie.	18
2.6.2. La vertiente basada en volumen.	18
3. Estadística	19
3.1. Análisis de la varianza	19
3.2. Análisis de covarianza.	20
3.3. Diagnósis	21
3.3.1. Comprobación de la normalidad	21
3.3.2. Homocedasticidad	22
3.4. Análisis Discriminante.	23

4. Metodología	27
4.1. Segmentación y determinación del volumen de las ROIs con CAT12	27
4.2. Estimación del volumen de GM, WM, CSF y de TIV	27
4.3. Conversión de los archivos de Excel en uno solo con MATLAB	27
4.3.1. Código para los archivos del atlas LPBA 40	28
4.3.2. Código para los archivos del atlas Hammers	28
4.3.3. Código para los archivos del atlas Neuromorphometrics	29
4.4. Excel	29
4.4.1. Biomarcadores relacionados con el hipocampo	29
4.4.2. Biomarcadores no relacionados con el hipocampo	30
4.4.3. Biomarcadores	30
4.5. IBM SPSS Statics 22	30
4.5.1. Análisis univariante	30
4.5.2. Diagrama de cajas	30
4.6. Selección de biomarcadores para la diagnosis	30
4.7. Diagnosis con Statgraphics	31
4.8. Clasificación con Statgraphics	31
5. Resultados	33
5.1. Población	33
5.2. Resultados de CAT12 con el atlas LPBA 40	33
5.2.1. Biomarcadores hipocampales	33
5.2.2. Biomarcadores no hipocampales	36
5.2.3. Diagnosis	36
5.2.4. Clasificación mediante análisis discriminante	37
5.2.5. Selección de Biomarcadores	38
5.3. Resultados de CAT12 con el atlas Neuromorphometrics	38
5.3.1. Biomarcadores hipocampales	38
5.3.2. Biomarcadores no hipocampales	40
5.3.3. Diagnosis	42
5.3.4. Clasificación mediante análisis discriminante	42
5.3.5. Biomarcadores relacionados con LHip y LEnt	43
5.3.6. Selección de Biomarcadores	46
5.4. Resultados de CAT12 con el atlas Hammers	47
5.4.1. Biomarcadores hipocampales	47
5.4.2. Biomarcadores no hipocampales	48
5.4.3. Diagnosis	49
5.4.4. Análisis discriminante	50
5.5. Resultados de FreeSurfer	50
5.5.1. Biomarcadores hipocampales	50
5.5.2. Diagnosis	52
5.5.3. Análisis discriminante	53
5.5.4. Selección de Biomarcadores	54
5.6. Biomarcadores	55
5.6.1. NC-QSM	55
5.6.2. NC-MCI	55
5.6.3. QSM-MCI	57

ÍNDICE GENERAL

xv

Conclusiones

59

Bibliografía

61

Índice de figuras

2.1.	Flujo de caja del algoritmo HarP	10
2.2.	Diferentes biomarcadores para la detección del AD [8].	13
3.1.	Influencia de las variables independientes sobre la dependiente [5].	20
3.2.	Perspectiva experimental del análisis de covarianza [5].	21
3.3.	Gráficos de residuos y gráfico probabilístico normal [2]	22
3.4.	Análisis discriminante para dos poblaciones que no se intersectan [9].	24
3.5.	Análisis discriminante para dos poblaciones que se intersectan [9].	24
3.6.	Coste esperado por mala clasificación [9].	25
4.1.	Código LPBA 40	28
4.2.	Código Hammers	28
4.3.	Código Neuromorphometrics	29
4.4.	Ejemplo de factores para realizar un análisis discriminante	31
5.1.	Diagrama de cajas de VollHip del atlas LPBA 40	34
5.2.	Diagrama de cajas de Voll2HipTIV del atlas LPBA 40	35
5.3.	Diagrama de cajas de marcadores hipocampales, LPBA 40	36
5.4.	Diagrama de cajas de Voll2HipTIV del atlas Neuromorphometrics	40
5.5.	Diagrama de cajas de marcadores hipocampales, Neuromorphometrics	40
5.6.	Diagrama de cajas de Voll2EntTIV del atlas Neuromorphometrics	41
5.7.	Diagrama de cajas, marcador BioMultiplicacion, Neuromorphometrics	44
5.8.	Diagrama de cajas del marcador VollHip del atlas Hammers	48
5.9.	Diagrama de cajas del marcador Vol2LAmyTIV del atlas Hammers	49
5.10.	Diagrama de cajas de marcadores hipocampales, FreeSurfer	52
5.11.	Diagrama de cajas de Voll2EntTIV del atlas Neuromorphometrics	55
5.12.	Diagrama de cajas de BiosumaCuadraticaTIVGM	56

Índice de tablas

1.1. Criterios para la clasificación de nivel de estudio	2
2.1. Demografía y volumetría del cerebro basado en [6]	7
2.2. Detalles demográficos de las imágenes de ADNI. Basado en [7].	9
2.3. Detalles demográficos de las imágenes de LCCN. Basado en [7].	9
2.4. Clasificación del volumen hipocampal normalizado,ADNI-HarP [7].	10
2.5. Clasificación del volumen hipocampal normalizado,LCCN [7].	11
2.6. Clasificación, rugosidad de la superficie del hipocampo,LCCN [7].	11
2.7. Clasificación, rugosidad de la superficie del hipocampo,ADNI-HarP [7].	12
4.1. Biomarcadores relacionados con el hipocampo	29
5.1. Población	33
5.2. Biomarcadores hipocampales del atlas LPBA 40	34
5.3. Datos estadísticos de los marcadores hipocampales, LPBA40	35
5.4. Diagnóstico de los biomarcadores de CAT12, LPBA40	36
5.5. Análisis discriminante entre el grupo NC y QSM, LPBA40	37
5.6. Análisis discriminante entre el grupo NC y MCI, LPBA40	37
5.7. Análisis discriminante entre el grupo QSM y MCI, LPBA40	37
5.8. Biomarcadores NC-MCI, precisión $\geq 66,67\%$, LPBA40	38
5.9. Biomarcadores QSM-MCI, precisión $\geq 66,67\%$, LPBA40	38
5.10. Biomarcadores hipocampales del atlas Neuromorphometrics	39
5.11. Datos estadísticos, marcadores hipocampales, Neuromorphometrics	39
5.12. Fórmulas de biomarcadores no hipocampales, Neuromorphometrics	41
5.13. Biomarcadores no hipocampales del atlas Neuromorphometrics	41
5.14. Diagnóstico, biomarcadores hipocampales, Neuromorphometrics	42
5.15. Diagnóstico, biomarcadores no hipocampales, Neuromorphometrics	42
5.16. Análisis discriminante entre el grupo NC y QSM, Neomorphometrics	42
5.17. Análisis discriminante entre el grupo NC y MCI, Neuromorphometrics	43
5.18. Análisis discriminante entre el grupo QSM y MCI, Neomorphometrics	43
5.19. Biomarcadores relacionados con LHip y LEnt, Neuromorphometrics	44
5.20. Datos estadísticos, marcadores LHip-LEnt, Neuromorphometrics	44
5.21. Diagnóstico, biomarcadores LHip-LEnt, Neuromorphometrics	45
5.22. Discriminación NC-MCI, LHip-LEnt, Neuromorphometrics	45
5.23. Discriminación QSM-NC, LHip-LEnt, Neuromorphometrics	45
5.24. Discriminación QSM-MCI, LHip-LEnt, Neuromorphometrics	46
5.25. Biomarcadores NC-MCI, precisión $\geq 66,67\%$, Neuromorphometrics	46
5.26. Biomarcadores QSM-MCI, precisión $\geq 66,67\%$, Neuromorphometrics	46
5.27. Análisis discriminante entre el grupo NC y QSM, Neomorphometrics	47

5.28. Biomarcadores hipocampales, atlas Hammers	47
5.29. Datos estadísticos, marcadores hipocampales, Hammers	47
5.30. Biomarcadores del atlas Hammers relacionados con LAmy	48
5.31. Datos estadísticos, marcadores relacionados con LAmy, Hammers	49
5.32. Biomarcadores no hipocampales, atlas Hammers	49
5.33. Diagnósis de los biomarcadores, Hammers	50
5.34. Análisis discriminante entre el grupo NC y el grupo QSM, Hammers	50
5.35. Análisis discriminante entre el grupo NC y el grupo MCI, Hammers	50
5.36. Biomarcadores hipocampales, FreeSurfer	51
5.37. Datos estadísticos de los marcadores hipocampales, FreeSurfer	51
5.38. Diagnósis de los biomarcadores hipocampales, FreeSurfer	52
5.39. Análisis discriminante entre el grupo NC y el QSM, FreeSurfer	53
5.40. Análisis discriminante entre el grupo NC y MCI, FreeSurfer	53
5.41. Análisis discriminante entre el grupo QSM y el grupo MCI, FreeSurfer	54
5.42. Marcadores más aptos para distinguir NC de MCI, FreeSurfer	54
5.43. Marcadores para diferenciar el grupo NC del grupo QSM	55
5.44. Marcadores para diferenciar el grupo NC del grupo MCI	56
5.45. Diferencia entre el marcador óptimo y VolHipTIV, NC-MCI	56
5.46. Marcadores para diferenciar el grupo QSM del grupo MCI	57
5.47. Diferencia entre el marcador óptimo y VolHipTIV, QSM-MCI	57

Capítulo 1

Introducción

El capítulo I consiste en una introducción del proyecto y está subdividido en cuatro apartados que son: motivación, objetivos, materiales utilizados y estructura del documento.

1.1. Motivación del proyecto

Las enfermedades de demencia están creciendo exponencialmente en la población mundial, tanto es así, que tiene consternado a los médicos y a los gobiernos, por este motivo, se está buscando urgentemente distintas maneras para reducirla. Uno de los principales problemas para buscar soluciones es la dificultad de encontrar un diagnóstico en etapas tempranas, ya que muchas requieren metodologías invasivas, inclusive en algunas de ellas son post-mortem, por ejemplo, en el Alzheimer. Esto implica que los procedimientos son costosos, largos, peligrosos para el paciente y con una gran dificultad para obtener información durante las distintas etapas de este tipo de enfermedades, por lo tanto, se están desarrollando procedimientos alternativos, cómo es la utilización de la visión artificial para determinar la volumetría de las distintas regiones subcorticales del cerebro a partir de imágenes de resonancia magnética, la cual está arrojando resultados interesantes para indicar si un paciente sufre un tipo de demencia pero todavía es necesario mejorarlo, ya que se busca que tenga al menos una confiabilidad del ochenta por ciento de éxito. En este proyecto se intenta diferenciar sujetos control, pacientes con queja subjetiva leve y pacientes que padecen deterioro cognitivo leve mediante la segmentación y el cálculo de la volumetría de las distintas regiones del cerebro a partir de imágenes T1-MR con el nuevo software CAT12, y mediante el procesamiento de los volúmenes obtenidos usando análisis univariante con múltiples covariables validado a varios biomarcadores, que permite saber la viabilidad de realizarle un análisis de clasificación determinante a cada biomarcador con la finalidad de determinar la probabilidad de sensibilidad, especificidad, predicción positiva, predicción negativa y de precisión. Además, este proyecto procesa los datos obtenidos de segmentación por medio del software FreeSurfer para compararlo con CAT12.

1.2. Objetivos

- Segmentar las imágenes de resonancia magnética del cerebro.

- Determinar el volumen de la materia gris, blanca y del fluido cerebroespinal.
- Estimar el volumen intracraneal.
- Determinar el volumen hipocampal.
- Determinar la existencia de diferencia significativas entre los sujetos control, los de queja subjetiva y los pacientes con deterioro cognitivo leve, proponiendo biomarcadores relacionados con el Alzheimer.
- clasificar los grupos que presentan diferencia significativas con su respectivo biomarcador.

1.3. Materiales utilizados

Para el presente proyecto se utilizaron ciento noventa y cuatro imágenes de resonancias magnéticas T1 del cerebro de 1,5 Teslas aptas para ser segmentadas, de las cuales sesenta y ocho son de sujetos control (NC), ochenta y seis son de pacientes con quejas subjetivas y cuarenta son pacientes con deterioro cognitivo leve.

Se usó una base de datos que contiene información de los pacientes: edad, género, diagnóstico y nivel de estudio según los parámetros de la tabla 1.1.

Tabla 1.1: Criterios para la clasificación de nivel de estudio

Valor	Nivel de estudio
1	Analfabeto y analfabeto funcional
2	Básica
3	Primaria (más de 6 años)
4	Secundaria (más de 9 años)
5	Superior(diploma/licenciatura)

Por otro lado, se utilizó una base de datos que contiene la volumetría, por medio del software Freesurfer, de las distintas regiones del cerebro de los mismos pacientes de las imágenes de resonancia magnética anteriormente mencionadas.

Se usó un ordenador con los siguientes softwares:

- MATLAB *R2015b*.
- SPM12.
- CAT12.
- Microsoft Excel 2010.
- StatGraphics XVII.
- IBM SPSS Statics 22.
- Winedt 9.

1.4. Estructura del documento

A continuación y para facilitar la lectura del documento, se detalla el contenido de cada capítulo.

- En el capítulo 1 se realiza una introducción, se indica los materiales y herramientas utilizados, y se indican los objetivos.
- El capítulo 2 consiste en el Estado del Arte donde resume varios artículos relacionados análisis de imágenes de resonancia magnéticas para el diagnóstico del Alzheimer.
- En el capítulo 3 se explica de manera general la estadística utilizada para procesar los volúmenes obtenidos de la segmentación.
- En el capítulo 4 se describe la metodología utilizada para obtener los resultados.
- En el capítulo 5 se muestran los resultados de acuerdo a la metodología descrita en el capítulo 4.
- El capítulo 6 consiste en las conclusiones.

Capítulo 2

Estado del arte.

2.1. Bergouignan et al (2009).

[1]

El artículo, “Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression?”, esta basado en comparar la sensibilidad de VBM (SPM5), la segmentación manual y la segmentación automática (método SACHA) para detectar las diferencias del volumen del hipocampo entre las personas sanas y las depresivas.

La población del estudio fue de 21 personas sanas y 21 pacientes enfermos. Las imágenes de resonancia magnética del cerebro son de 1.5 Teslas del tipo T1.

El análisis de las imágenes con VBM5 se hizo con el procedimiento estándar y otro utilizando el algoritmo Dartel. Los resultados aplicando el algoritmo Dartel fueron considerablemente mejores. A continuación, se muestra los pasos que realizaron para obtener la información con la que hicieron el análisis estadístico.

1. Revisar si hay artefactos del escáner y/o anomalías anatómicas en cada una de las imágenes.
2. Colocar el origen de la imagen en la comisura anterior (AC).
3. Utilizar la opción HMRF (campos aleatorios de Markov ocultos) para reducir el nivel de ruido de la segmentación.
4. Usar el protocolo de normalización Dartel.
5. Revisar la homogeneidad en la muestra y usar un suavizado estándar.

Para el análisis estadístico aplicaron el siguiente procedimiento:

1. Utilizar una comparación multifactorial.
2. Reajustar el tamaño del cerebro utilizando el volumen intracraneal (TIV) como covarianza, ya que la función “Jacobian modulation” tiene en cuenta la normalización local y global.
3. Aplicar un análisis de covarianza (ANCOVA) para detectar las diferencias en el volumen de la materia gris entre los grupos.
4. Incluir el género, la edad y el TIV como covarianzas de ruido.

5. Crear una máscara del hipocampo derecho y del hipocampo izquierdo con el software Marina, para después ser insertada como una máscara explícita en el análisis factorial de VBM.
6. Computarizar la ANCOVA en una modulada segmentación HMRF y un suavizado entre los grupos, con el género, la edad y el TIV incluidos como covarianzas ruido.
7. ANCOVA fue computarizada en una modulada segmentación HMRF y un suavizado entre los grupos, con el género, la edad y el TIV incluidos como covarianzas ruido.
8. colocar un umbral sin corregir inferior a 0,001.

Los resultados con VBM5 indicaron que existen varias regiones con diferencias significativas, entre ellas la circunvolución del hipocampo pero el software no detectó diferencias en el hipocampo.

La segmentación automática y la segmentación manual calcularon el volumen del hipocampo y determinaron una diferencia similar (11,6 % vs 9,6 %). Sin embargo, el volumen promedio es muy diferente, $4,20\text{cm}^3$ para la segmentación manual y $2,87\text{cm}^3$ para la automática.

2.2. Perrotin et al (2015).

[6]

El artículo “Hippocampal Subfield Volumetry and 3D Surface Mapping in Subjective Cognitive Decline” comenta que se ha demostrado que las personas que padecen queja subjetiva de memoria (QSM) tienen un mayor riesgo de padecer Alzheimer (AD). Inclusive, biomarcadores de AD están siendo utilizados para diferenciar los pacientes QSM de los sujetos control (NC), como por ejemplo, el hipocampo. Sin embargo, la atrofia del hipocampo no es específica en el AD, ya que que ocurre en otras enfermedades.

Varios estudios han demostrado que hay subregiones del hipocampo que se encuentran afectados diferencialmente en el AD. Y desde la neuropatía, y la neuroimagen se ha reportado que el subcampo CA1 es la región atrófica más importante, por este motivo, la disminución del volumen CA1 es un predictivo de deterioro cognitivo en pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI).

Un estudio previo usó de un semiautomatizado enfoque basado en la superficie, observó patrones similares en la deformación de la superficie del hipocampo en QSM, MCI y AD, preferentemente, localizado en el área CA1, pero no encontró diferencias significativas entre los QSM y los NC.

Las imágenes utilizadas en la investigación son del tipo T1 de 3 Teslas. Las subregiones las segmentaron manualmente y agruparon el subcampo CA2, CA3 y CA4 en una sola región, con CA4 rodeado por el giro dentado que compromete la precisión y la delimitación fiable de cada subcampo.

El volumen de todo el hipocampo (VolHipTIV) lo obtuvieron con la sumatoria del volumen de los subcampos. Las medidas obtenidas las normalizaron con el volumen intracraneal (TIV), que lo obtuvieron por medio VBM, para compensar la variabilidad interindividual del tamaño de la cabeza.

Los efectos de QSM y de AD sobre todo el hipocampo los evaluaron con “ 1 way ANCOVA ”, utilizaron VolHipTIV como variable dependiente, los grupos de diagnóstico como variable independiente y usaron como covariables la edad y la educación.

Los efectos de SCD y AD sobre los subcampos los analizaron con una “ 2 way ANCOVA”. Las subregiones normalizadas por el TIV fueron las variables dependientes, los grupos fueron la variable dependiente, la edad y la educación fueron las covariables.

Aplicaron el método de la diferencia significativa mínima de Fisher (LSD) para analizar el compartamiento entre los grupos.

En la tabla 2.1 se muestran los resultados a destacar del estudio.

Tabla 2.1: Demografía y volumetría del cerebro basado en [6]

	NC (40)	QSM (17)	(AD)	1-way ANOVA	
	media $\pm \sigma$	media $\pm \sigma$	media $\pm \sigma$	F	p
Años	69,35 \pm 6,37	69,12 \pm 8,52	68,33 \pm 9,48	0.12	NS
Género, F/M	22/18		5/12	12/9	NS
Años de educación	12,02 \pm 4,07	12,76 \pm 3,87	10,48 \pm 3,64	1.78	NS
TIV-normalizado hipocampo	3,80 \pm 0,37	3,33 \pm 0,30 ^{aaa}	3,07 \pm 0,43 ^{aaab}	28.01	< 0,001
TIV-normalizado CA1	1,21 \pm 0,19	151,00 \pm 0,1321 ^{aaa}	0,92 \pm 0,14 ^{aaa}	21.97	< 0,001
TIV-normalizado subículo	1,14 \pm 0,14	0,96 \pm 0,12 ^{aaa}	0,86 \pm 0,20 ^{aaa}	25.25	< 0,001
TIV-normalizado otros	1,45 \pm 0,17	1,36 \pm 0,20	1,29 \pm 0,15 ^{aaa}	6.13	0.003
TIV (mL)	1391,44 \pm 146,96	1465,29 \pm 128,36	1360,86 \pm 100,42	3.08	NS

Los subíndices^{aaa} implican una $p < 0,001$ entre los AD y los NC, ^{aa} una $p < 0,005$. El subíndice ^b significa una $p < 0,05$ entre los QSM y los NC.

El estudio indica que hay diferencias significativas entre los QSM y los NC utilizando VolHipTIV como biomarcador. La discrepancia con los resultados del otro estudio previó, comentado anteriormente, puede ser debido a la calidad de las imágenes, ya que utilizaron imágenes de 1.5 Teslas y en éste 3 Teslas.

2.3. Platero, C. y Tobar, M. C. (2016).

[7]

El artículo, “A fast approach for hippocampal segmentation from T1-MRI for predicting progression in Alzheimer's disease”, indica que la segmentación manual es el procedimiento más eficaz para segmentar el hipocampo pero consume mucho tiempo. Una gran cantidad de estudios han demostrado que la volumetría del hipocampo, mediante la segmentación manual, puede distinguir pacientes con AD de los NC con un alto grado de precisión, entre un 80 % y un 90 %. Pero, a la hora de discriminar pacientes con MCI de los NC, su precisión es más baja, se aproxima entre un 60 % y un 74 %.

La segmentación manual del hipocampo requiere una considerable capacitación y consume más de una hora de trabajo. Por este motivo, se han propuesto enfoques automáticos para extraerlo. Entre estas estrategias, los métodos basados en atlas han demostrado superar a otros algoritmos que dependen de la segmentación manual. Sin embargo, el hipocampo es una estructura anatómica compleja y existen más de 71 protocolos de segmentación manuales. La diferencia del volumen entre un protocolo y otro puede llegar a ser de un 30%. La falta de un procedimiento de referencia acordado para la segmentación manual es un gran obstáculo para la amplia aceptación y el uso de medidas de hipocampo para el diagnóstico clínico.

La mayoría de los estudios tienen atlas basado en controles normales. Los atlas deben de ser personalizados para los estudios patológicos. Un internacional esfuerzo por armonizar los protocolos existentes ha definido el Protocolo Armonizado para el Hipocampo (HarP). Este protocolo demostró ser muy fiable y proporciona una estimación de segmentación del hipocampo que se puede considerar como una medida estándar, lo que permite el uso de las medidas del hipocampo como adecuados biomarcadores de AD y MCI.

Recientemente, se han propuesto varios métodos para analizar la forma de la región hipocámpal, con la finalidad de observar detalladamente las modificaciones estructurales del hipocampo para una clasificación más precisa. En la comparación de los algoritmos con las mismas imágenes, los métodos basados en el análisis de la forma tienen un pequeño mejor rendimiento de clasificación que los algoritmos volumétricos. Además, los enfoques de análisis de forma permiten la identificación de las regiones en el hipocampo entre NC y grupos de enfermedades, lo que contribuye a la predicción de la conversión de MCI a AD.

Un método emergente es la segmentación de las subregiones del hipocampo, el cual es un enfoque que parece prometedor, ya que es potencialmente capaz de detectar patrones atróficos más detallados. Sin embargo, se requiere una resolución de resonancia magnética muy alta, que aún no es el estándar en la práctica clínica, por tanto, actualmente limita la aplicabilidad práctica de esta estrategia.

Por lo tanto, el desarrollo de nuevos métodos capaz de estimar sutiles modificaciones anatómicas del hipocampo son de suma importancia para la obtención de una mejor tasa de clasificación.

En el estudio compararon su algoritmo con el software FreeSurfer utilizando dos bases de datos, una del ADNI que contiene 134 imágenes que fueron etiquetadas siguiendo HarP, y la otra es privada proveniente del Laboratory of Cognitive and Computational Neuroscience (LCCN) of the Center of Biomedical Technology (Universidad Politécnica de Madrid).

Los detalles demográficos de las imágenes de la base de datos de ADNI se observa en la tabla 2.2 y la de LCCN en la tabla 2.3.

Los pacientes con MCI fueron clasificados en dos grupos, en el caso de LCCN: I- MCI para los de dominios únicos y II- MCI para los de dominios múltiples. Por otro lado, para los de la base de datos ADNI fueron clasificados como amnésico (sdMCI) y MCI tardío (mdMCI).

Las imágenes de resonancia magnéticas que analizaron fueron de 1,5 Teslas del tipo T1.

Tabla 2.2: Detalles demográficos de las imágenes de ADNI. Basado en [7].

	NC	I-MC	II-MCI	AD
Número de sujetos	44	16	29	45
Edad,años	76,1 (7,4)	73,1 (7,8)	75,2 (8,1)	74,5 (8,1)
Género masculino (%)	21 (52 %)	8 (50 %)	18 (62 %)	21 (47 %)
MMSE	29,0 (1,0)	26,6 (2,7)	25,9 (3,0)	21,9 (3,9)

Tabla 2.3: Detalles demográficos de las imágenes de LCCN. Basado en [7].

	NC	I-MC	II-MCI	AD
Número de sujetos	52	40	58	12
Edad,años	69,9 (4,4)	73,8 (6,5)	74,4 (4,3)	75,6 (5,7)
Género masculino (%)	15 (29 %)	19 (47 %)	18 (31 %)	7 (58 %)
MMSE	29,3 (0,8)	27,4 (2,5)	26,1 (2,7)	21,9 (5,5)

La segmentación propuesta por los autores esta compuesta por cuatro principales pasos.

1. Preprocesamiento de las imágenes.
2. Normalización espacial y definición de regiones de interés.
3. Etiquetamiento basado en atlas - deformación utilizando registros no rígidos.
4. Etiquetando basados en parches con medidas de similitud en la intensidad y el etiquetado.

Durante el preprocesamiento se eliminan las regiones no cerebrales y se estima el volumen intracraneal. La segmentación del hipocampo se lleva a cabo por la normalización espacial de todas las imágenes al mismo espacio estereotáxica. Después de la normalización espacial , una región de interés se define para cada estructura estudiada (Hipocampo izquierdo e hipocampo derecho). Para cada ROI, las imágenes del atlas normalizado se clasifican en base a su similitud de acuerdo con la imagen objetivo, y el primer N_R atlas seleccionado es registrado dentro de la ROI de la imagen objetivo normalizada. Luego, los atlas son registrados, y el etiquetamiento es calculado usando una técnica de corte en grafos minimizando una energía discreta.. Entonces,un método de etiquetamiento de parches es aplicado usando la segmentación de la imagen objetivo. Los parches son seleccionados desde el primer atlas N_A . Para una mayor comprensión observar la figura 2.1.

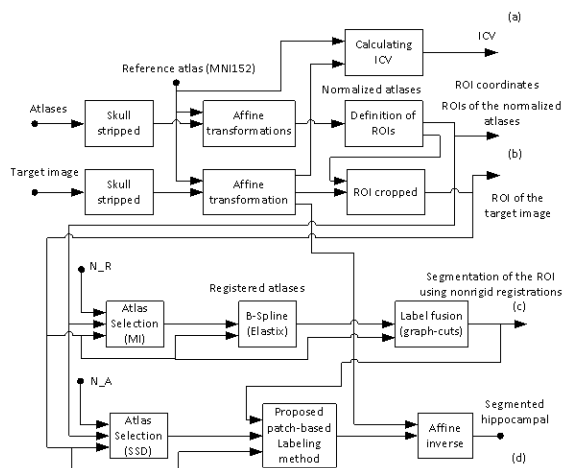


Figura 2.1: Flujo de caja del algoritmo HarP

Los resultados de la clasificación utilizando el volumen hipocampal normalizado en la base de datos ADNI-HarP se muestran en la tabla 2.4

Tabla 2.4: Clasificación del volumen hipocampal normalizado,ADNI-HarP [7].

Clasificación	Método	SEN	SPE	PPV	NPV	ACC
NC & AD	FS	84 %	82 %	83 %	83 %	83 %
	AHEAD	83 %	75 %	72 %	82 %	79 %
	HarP	88 %	80 %	83 %	86 %	84 %
NC & mdMCI	FS	68 %	74 %	62 %	79 %	72 %
	AHEAD	75 %	75 %	66 %	83 %	75 %
	HarP	77 %	77 %	67 %	85 %	77 %
NC & sdMCI	FS	63 %	61 %	38 %	81 %	62 %
	AHEAD	58 %	56 %	36 %	76 %	56 %
	HarP	65 %	70 %	46 %	83 %	69 %
sdMCI & mdMCI	FS	58 %	54 %	65 %	46 %	56 %
	AHEAD	66 %	59 %	73 %	54 %	65 %
	HarP	67 %	69 %	79 %	56 %	69 %
mdMCI & AD	FS	67 %	48 %	69 %	46 %	60 %
	AHEAD	68 %	54 %	70 %	52 %	63 %
	HarP	70 %	60 %	75 %	59 %	66 %

SEN significa sensibilidad, SPE especificidad, PPV predicción positiva, NPV predicción negativa y ACC precisión.

En la tabla 2.5 se muestra los resultados de la clasificación utilizando el volumen hipocampal normalizado en la base de datos LCCN.

Tabla 2.5: Clasificación del volumen hipocampal normalizado,LCCN [7].

Clasificación	Método	SEN	SPE	PPV	NPV	ACC
NC & AD	FS	85 %	86 %	58 %	96 %	86 %
	AHEAD	90 %	87 %	62 %	97 %	88 %
	HarP	92 %	88 %	64 %	98 %	89 %
NC & mdMCI	FS	71 %	79 %	79 %	71 %	75 %
	AHEAD	72 %	71 %	73 %	70 %	72 %
	HarP	75 %	82 %	83 %	74 %	78 %
NC & sdMCI	FS	67 %	77 %	67 %	77 %	73 %
	AHEAD	60 %	73 %	62 %	72 %	68 %
	HarP	66 %	77 %	67 %	75 %	72 %
sdMCI & mdMCI	FS	48 %	45 %	58 %	36 %	47 %
	AHEAD	47 %	49 %	58 %	38 %	48 %
	HarP	54 %	51 %	63 %	42 %	53 %
mdMCI & AD	FS	50 %	65 %	23 %	86 %	62 %
	AHEAD	57 %	63 %	26 %	88 %	63 %
	HarP	67 %	65 %	29 %	90 %	65 %

Se puede apreciar que el enfoque Harp es el que tiene mayor precisión a la hora de diferencias todos los grupos, utilizando como biomarcador el volumen del hipocampo normalizado.

En la tabla 2.6 se puede observar los resultados de la clasificación del biomarcador de la rugosidad de la superficie del hipocampo usando la base de datos LCCN.

Tabla 2.6: Clasificación, rugosidad de la superficie del hipocampo,LCCN [7].

Clasificación	Método	SEN	SPE	PPV	NPV	ACC
NC & AD	FS	88 %	88 %	64 %	97 %	88 %
	AHEAD	74 %	86 %	55 %	93 %	84 %
	HarP	83 %	91 %	70 %	96 %	90 %
NC & mdMCI	FS	67 %	82 %	81 %	69 %	74 %
	AHEAD	72 %	75 %	76 %	71 %	74 %
	HarP	73 %	83 %	82 %	74 %	78 %
NC & sdMCI	FS	50 %	80 %	64 %	70 %	68 %
	AHEAD	60 %	73 %	62 %	72 %	68 %
	HarP	61 %	77 %	66 %	74 %	71 %
sdMCI & mdMCI	FS	49 %	51 %	60 %	40 %	50 %
	AHEAD	45 %	48 %	57 %	36 %	46 %
	HarP	52 %	52 %	63 %	42 %	52 %
mdMCI & AD	FS	60 %	59 %	25 %	86 %	60 %
	AHEAD	49 %	65 %	23 %	86 %	62 %
	HarP	60 %	68 %	25 %	87 %	65 %

en la tabla 2.7 es posible apreciar los resultados de la clasificación del biomarcador de la rugosidad de la superficie del hipocampo usando la base de datos ADNI-HarP.

Tabla 2.7: Clasificación, rugosidad de la superficie del hipocampo,ADNI-HarP [7].

Clasificación	Método	SEN	SPE	PPV	NPV	ACC
NC & AD	FS	83 %	89 %	89 %	83 %	86 %
	AHEAD	79 %	81 %	81 %	79 %	80 %
	HarP	86 %	87 %	88 %	85 %	87 %
NC & mdMCI	FS	58 %	80 %	65 %	76 %	72 %
	AHEAD	65 %	76 %	64 %	78 %	72 %
	HarP	68 %	85 %	73 %	81 %	78 %
NC & sdMCI	FS	52 %	61 %	34 %	77 %	58 %
	AHEAD	54 %	60 %	34 %	77 %	57 %
	HarP	55 %	63 %	37 %	78 %	61 %
sdMCI & mdMCI	FS	56 %	60 %	69 %	46 %	58 %
	AHEAD	60 %	59 %	71 %	49 %	60 %
	HarP	61 %	62 %	72 %	50 %	62 %
mdMCI & AD	FS	58 %	60 %	71 %	45 %	59 %
	AHEAD	55 %	54 %	66 %	43 %	55 %
	HarP	65 %	64 %	76 %	52 %	65 %

El enfoque AHEAD, con el biomarcador de la rugosidad superficial, también es el más adecuado para diferenciar todos los grupos, tanto en la base de datos LCCN y en la de ADNI-HarP.

2.4. Thapaliya and Danchi Jiang

[8]

En el artículo “A Review: Image Processing Methods for the Extraction of Biomarkers in the Study of Alzheimer's disease” los autores Thapaliya y Danchi resumen los métodos de procesamiento de imágenes para la extracción de biomarcadores en el estudio de la enfermedad del Alzheimer. Para ello, en primer lugar hacen una introducción de lo que es la demencia y la enfermedad del Alzheimer.

La demencia es una disminución de la habilidad mental o un trastorno mental que afecta a las actividades normales del cerebro de una persona, existen distintos tipos, como por ejemplo el Alzheimer (AD), demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración lobar frontotemporal, entre otros.

La enfermedad con síndrome de demencia más común es el Alzheimer, consiste en un desorden degenerativo por deposición del beta amiloide y ovillos neurofibrilares compuestos por fibrillas de amiloide tau. De acuerdo a la asociación del Alzheimer se estima que en el año dos mil catorce, cinco millones de americanos mayores de sesenta y cinco años tienen AD y doscientos mil más la padecen pero tienen una edad inferior. Se pronostica que la población de enfermos crecerá en torno a los trece millones ochocientos mil americanos para el año dos mil cincuenta. Los científicos, todavía no han encontrado un tratamiento exitoso.

En segundo lugar, Thapaliya y Danchi hablan sobre los biomarcadores asociados, ya que son necesarios para el diagnóstico, control y tratamiento en la etapa temprana del AD.

Un biomarcador es uno o una combinación de aspectos físicos o funcionales del paciente que puede ser utilizado para indicar una enfermedad en particular. Para el caso del AD, los biomarcadores más estudiados son el hipocampo y sus subregiones, la materia gris, la materia blanca, el fluido cerebro espinal (CSF), el cerebro completo y la placa amiloide. Éstos, pueden ser identificados por métodos invasivos como por ejemplo sangre, orina o examen de proteína total, en cambio, existen técnicas no invasivas como la resonancia magnética (MRI) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT). Las más económicas y confortables son las técnicas no invasivas que en combinación con la información clínica proporciona una visión general de las enfermedades de los pacientes.

Profundizando en los diferentes biomarcadores para la detección del Alzheimer, se tiene que diferentes partes del cerebro se deterioran cuando la persona sufre el síndrome de demencia, en la figura 2.2 se puede observar alguno de estos biomarcadores.

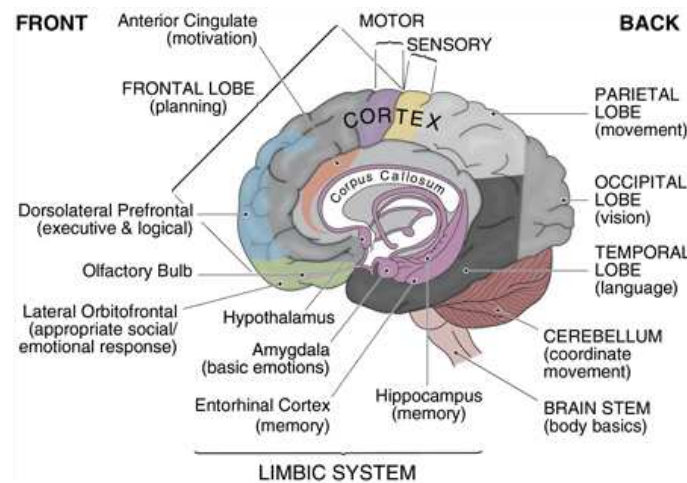


Figura 2.2: Diferentes biomarcadores para la detección del AD [8].

1. Cerebro: el cerebro en las personas con AD se atrofia,
2. Hipocampo: es una de las partes principales del cerebro que está localizada en los dos hemisferios y participa en la formación, organización y almacenamiento de la memoria. Su forma es parecida a la de un caballito de mar. El Subículo, CA1, CA2 y el giro dentado son sus subpartes.
3. Materia blanca y gris: están localizadas en el sistema nervioso central. La materia blanca ayuda a transmitir la señal a la materia gris a través de axones mielinizados. La materia gris se compone de cuerpos de células neuronales y los axones no mielinizados procesan la información al cerebro.
4. Fluido cerebroespinal: se produce a partir de la sangre arterial por los plexos coroideos de los laterales y por el cuarto ventrículo debido un proceso combinado de difusión, pinocitosis y la transferencia de activos.
5. Amígdala: Se trata de una estructura en forma de almendra situada en el lóbulo temporal medial del cerebro. El cambio en las emociones, la depresión, el trastorno de estrés postraumático se produce debido al anormal funcionamiento de la amígdala.

Como tercero, Thapaliya y Danchi indican que la extracción de biomarcadores a partir de imágenes está siempre cambiando, ya que durante la adquisición se introducen ruidos y otros artefactos, lo que implica un reto a la hora de eliminarlos sin perder información relevante. Pero la principal preocupación a la hora de extraer los biomarcadores es la precisión. La extracción de biomarcadores más recomendada en la actualidad es el delineado manual por expertos a pesar de la subjetividad de la percepción humana.

En cuarto lugar, informan que existen bases de datos de imágenes de sujetos con AD o con deterioro cognitivo leve (MCI) que son públicas con la finalidad de fomentar la investigación, un ejemplo de ella es Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative (ADNI).

De quinto, los autores indican que los principales biomarcadores para detectar el AD son: el hipocampo, el volumen intracraneal, la materia gris, la materia blanca, la amígdala y la corteza entorrinal. Ya que éstos están relacionados directamente o indirectamente con la memoria.

1. Extracción del cerebro completo:

La segmentación de imágenes del cerebro es un procedimiento complejo por la composición de las diferentes partes que lo conforman y por el cráneo, por lo tanto, el primer objetivo es no perder información relevante por eliminar el cráneo, el cual es un procedimiento difícil porque la intensidad entre las partes del cerebro y las que no, son muy similares. Normalmente se utilizan las siguientes técnicas: crecimiento de regiones, watershed, división y fusión de regiones, segmentación por histograma.

2. Método de umbralización:

Para medir un cambio de volumen total del cerebro, la técnica de intensidad de umbral se ha aplicado para separar el tejido cerebral de fluido cerebroespinal (CSF), seguido de una serie de erosión y dilatación imagen. Sin embargo, las técnicas de umbralización no son adecuados para todo tipo de imágenes y es difícil calcular el valor del umbral exacto, debido a la diferencia en los tipos de tejidos. Para eliminar este inconveniente, son utilizados múltiples métodos de adaptación de umbral.

3. Técnica de segmentación no local:

Para superar el inconveniente del método de umbralización la técnica de segmentación no local con el marco de resolución múltiple se está utilizando. En este método, el cerebro está segmentado mediante el etiquetado de voxels en las imágenes de destino en base a la similitud de los parches que rodea a todas las muestras de la biblioteca, que se construye a partir de bases de datos de libre acceso como ADNI.

4. Extracción de CSF, de la materia gris y de la materia blanca:

Entre los diferentes biomarcadores, la materia gris y la materia blanca son partes del cerebro afectadas por AD. El incremento y decremento del volumen de la materia blanca y de la materia gris en el cerebro determina si los pacientes están en la etapa normal, etapa temprana de AD o posterior. Cuando los pacientes sanos se convierten a pacientes con MCI o de MCI a AD, hay una cantidad significativa de pérdida en la materia gris. La materia gris es de color

gris ocupa el 40 % del cerebro. La materia blanca aparece más brillante que la materia gris en las imágenes ponderadas en T1 . Para la correcta visualización de la materia gris y la materia blanca se recomienda imágenes de 3 o de 7 Teslas.

5. Morfología basada en voxeles (VBM):

VBM identifica las diferencias en el tejido local en el cerebro mediante la normalización espacial de todas las imágenes estructurales para el mismo espacio estereotáctico. El análisis estadístico sirve para localizar las diferencias significativas en la anatomía del cerebro entre los grupos de diferentes temas. VBM se utiliza para calcular la tasa de atrofia de la materia gris para identificar si los pacientes están sanos, con deterioro cognitivo leve (MCI) o con condiciones de AD. Hay investigaciones que afirman la existencia de una cierta reducción en la densidad de la materia gris en lóbulo temporal frontal y en el parietal en comparación con sujetos sanos y pacientes con AD. En contraste con este hallazgo, hubo una mayor cantidad de pérdida de materia gris en los lóbulos frontales, en el giro fusiforme, y en la circunvolución temporal inferior en comparación entre la gente normal y personas con AD utilizando VBM. VBM usa el método de deformación simple que registra las imágenes cerebrales a nivel mundial y utiliza un registro de la imagen menos precisa. Como resultado de que , cualquier diferencias volumétricas regionales entre la línea de base y la imagen de seguimiento no pueden ser localizados.

6. La extracción del hipocampo y sus sub- partes para la detección de AD:

El hipocampo es una parte importante del cerebro que se ve afectado cuando las personas sufren de AD. Se ha utilizado como biomarcador importante para la detección temprana y el puesto de la enfermedad de Alzheimer en clínica, así como en el método de procesamiento de imágenes. Muchos algoritmos de procesamiento de imágenes se han desarrollado para extraer el hipocampo de las imágenes de resonancias magnéticas para identificar las diferentes etapas de la enfermedad.

2.5. CAT12 (2016)

[4]

CAT12 es una extensión de la segmentación en SPM12, pero usa una estrategia de segmentación completamente diferente.

2.5.1. Segmentación AMAP.

El método de segmentación está basado en una técnica de adaptación Máximo A Posterior (AMAP) sin la necesidad de una información a priori acerca de las probabilidades de tejido. Es decir, los mapas de probabilidad de tejidos (TPM) no se utilizan constantemente como en los casos de los enfoques clásicos de segmentación unificada, más bien, se usan solamente para la normalización espacial y para el skull-stripping inicial. La siguiente estimación AMAP es adaptable en el sentido de que las variaciones locales de los parámetros (es decir, los medios y la varianza) se modelan como funciones espaciales de variación lenta. Esto no sólo considera las

no homogeneidades de la intensidad, sino también para otras variaciones locales de intensidad.

2.5.2. Segmentación del volumen parcial.

El método de segmentación utiliza una estimación del volumen parcial (PVE) con un modelo mixto simplificada de un máximo de dos tipos de tejidos. Comienza con una segmentación inicial en tres clases puras : la materia gris (GM) , la materia blanca (WM) , y el líquido cefalorraquídeo (CFS) en base a la estimación AMAP. La segmentación inicial es seguida por una PVE de dos clases mixtas adicionales : GM- WM y GM -CSF. Esto resulta en una estimación de la cantidad (o fracción) de cada tipo de tejido puro presente en cada voxel (como voxels individuales - dadas por su tamaño - probablemente contienen más de un tipo de tejido) y proporciona así una segmentación más precisa.

2.5.3. Eliminación de ruido.

CAT12 aplica dos maneras de eliminar el ruido. El primera es mediante un filtro de eliminación de ruido (SANLM) que se aplica después de la normalización de la intensidad . Este filtro elimina el ruido sin alterar los bordes y se implementa como paso de procesamiento previo. La segunda es aplicando el clásico algoritmo MRF, que incorpora información previa espacial de voxels adyacentes en la estimación de segmentación y es parte de la segmentación AMAP. La fuerza de los filtros se obtiene automáticamente por la estimación del ruido restante en la imagen.

2.5.4. Normalización Dartel.

Otra ampliación importante a la segmentación SPM12 es la integración de la normalización Dartel en la toolbox por una plantilla de Dartel ya existente en el espacio MNI. Esta plantilla se derivó de 555 sujetos de control sanos de la base de datos IXI (www.braindevelopment.org).

2.5.5. Segmentación adaptativa local (LAS).

Además de la falta de homogeneidad de la materia blanca , también la intensidad de la materia gris puede variar para diferentes regiones como la corteza motora, los ganglios basales, o el lóbulo occipital. Si bien, estos cambios tienen un fondo anatómico (por ejemplo, el contenido de hierro, myelination), que depende de la protocolo de la MR, a menudo conducen a subestimaciones de la materia gris en intensidades altas y sobreestimaciones de el líquido cefalorraquídeo en intensidades bajas. Por lo tanto , una transformación local de la intensidad de todas las clases de tejido se utiliza con el fin de reducir estos efectos en la imagen antes de la segmentación AMAP final. La fuerzas de los cambios están controlados por el parámetro LASstr, con el valor 0 para no aplicarlo, ente el valor 0,01 y 0,5 para las pequeñas adaptaciones, 0,5 para las adaptaciones promedios (por defecto), y los valores más altos (entre 0,5 y 1) para las adaptaciones más fuertes.

2.5.6. Skull-Stripping.

CAT12 contiene una versión revisada del gráfico de corte basada en un skull-stripping con una fuerza arbitraria , con el valor 0 para máscaras cerebrales más libres. Y con el valor de 1 para una extracción del cráneo más agresiva . El valor por defecto es de 0,5 y fue probado con éxito en una variedad de diferentes imágenes.

La fuerza del parámetro afecta a múltiples parámetros internos.

- Umbrales de intensidad para abordar los vasos sanguíneos y las meninges.
- La distancia y los parámetros de crecimiento para la gráfica de corte/región de crecimiento.
- Parámetros de cierre que llenan los surcos.
- Parámetros de suavizado que permiten resultados más nítidos o más amplios.

2.5.7. Preprocesamiento afín (APP).

Para mejorar la segmentación SPM inicial se aplica un registro afín inicial en una imagen sesgo corregido y el rango de intensidad está limitada para evitar problemas en protocolos especiales. Si falla el preprocesamiento una versión más agresiva está disponible, con la cual se puede aplicar una corrección de sesgo en bruto y eliminar las partes no cerebrales del cerebro antes del registro afín inicial.

2.5.8. Cleanup.

CAT12 incluye una nueva rutina de limpieza que utiliza operaciones morfológicas, de distancia y de suavizado para eliminar las meninges restantes de la segmentación final. La fuerza de la limpieza es controlado por el parámetro cleanupstr , con 0 sin limpieza, bajos valores de $< 0,5$ para la limpieza ligera, 0,5 para el promedio limpieza (por defecto), y 1 para la limpieza fuerte.

2.5.9. Interpolación.

CAT12 utiliza una interpolación interna con el fin de permitir resultados más fiables, incluyendo para imágenes de baja resolución y de resoluciones espaciales anisótropas. Aunque una interpolación no puede añadir más detalles a las imágenes, algunas de las funciones que se utilizan se benefician del mayor número de voxels.

2.6. FreeSurfer

[3]

FreeSurfer es un conjunto de herramientas de software para el estudio de la anatomía cortical y subcortical. En la vertiente de la superficie cortical, las herramientas construyen modelos de frontera entre la materia blanca y la materia gris cortical así como la superficie pial. Una vez que estas superficies son conocidas, una serie de medidas anatómicas se hace posible, incluyendo : espesor cortical, área de superficie y la curvatura. Las superficies se pueden inflar *y/o* aplanar para una mejor visualización. Las superficies de los individuos pueden estar alineados con un atlas,

que ha sido definido sobre la base de los patrones de medios de plegado mapeados a una esfera, y con un algoritmo de registro no lineal de alta dimensión. El registro se basa en la alineación de los patrones de plegado corticales y así se alinea directamente la anatomía en lugar de intensidades de imagen. El atlas esférico forma naturalmente un sistema de coordenadas en el que se puede lograr la correspondencia de punto a punto entre los sujetos. Este sistema de coordenadas se puede entonces utilizar para crear mapas de grupo (similar a cómo se utiliza el espacio MNI para mediciones volumétricas). La mayor parte de FreeSurfer está automatizado, lo que lo hace ideal para utilizarlo en grandes conjuntos de datos.

2.6.1. La vertiente basada en superficie.

La vertiente basada en superficie consiste en varios pasos. Primero, el volumen es registrado con el atlas MNI305. Esto permite a FreeSurfer computar puntos de semillas en las etapas posteriores. El campo de polarización B1 se estima mediante la medición de la variación en la intensidad de la materia blanca. El cuerpo principal de la materia blanca se utiliza para estimar el campo a través de todo el volumen. Los puntos de la materia blanca probables son elegidos en base a su ubicación en el espacio MNI305, así como en su intensidad y las intensidades de sus vecinos locales. La intensidad en cada voxel se divide entonces por el campo de polarización estimada en dicha ubicación con el fin de eliminar el efecto de campo de polarización. El cráneo es extraído utilizando un modelo de plantilla deformable. Los voxeles se clasifican como materia blanca o algo distinto, basado en la intensidad y las restricciones de los voxeles vecinos. Los planos de corte se eligen para separar los hemisferios, así como para eliminar el cerebelo y el tallo cerebral. La ubicación de los planos de corte se basa en contar con la ubicación del cuerpo calloso y la protuberancia del atlas MNI305, así como varios algoritmos basados en reglas que codifican la forma esperada de estas estructuras. A continuación se genera una superficie inicial de cada hemisferio por el embaldosado del exterior de la masa de la materia blanca de ese hemisferio. Esta superficie inicial se refina luego de seguir los gradientes de intensidad entre la materia blanca y la materia gris.

2.6.2. La vertiente basada en volumen.

La vertiente basada en volumen está diseñada para procesar imágenes de resonancias magnéticas y etiquetar las clases de tejidos subcorticales. Ésta consiste en 5 etapas. La primera es un registro afín con el espacio del atlas MNI305 específicamente diseñado para ser no sensible a la patología y para maximizar la precisión de la segmentación final. Ésto es seguido por un etiquetamiento volumétrico inicial. La variación en la intensidad debido al campo de polarización B1 se corrige. Por último, se realiza una alineación volumétrica tridimensional no lineal del atlas MNI305. Después de la preprocesamiento, el volumen se etiqueta. La vertiente basada en el volumen ha evolucionado con cierta independencia de la corriente basada en la superficie. Ésta vertiente solamente depende de la extracción del cráneo para crear una máscara del cerebro en la que se realiza el etiquetado.

Capítulo 3

Estadística

En este capítulo se explica la estadística comúnmente utilizada para analizar la volumetría de las regiones de interés.

3.1. Análisis de la varianza

[10]

El análisis de la varianza permite contrastar la hipótesis nula de que las medias de K poblaciones ($K > 2$) son iguales, frente a la hipótesis alternativa de que por lo menos una de las poblaciones difiere de las demás en cuanto a su valor esperado. Este contraste es fundamental en el análisis de resultados experimentales, en los que interesa comparar los resultados de K tratamientos o factores con respecto a la variable dependiente.

$$\begin{aligned} H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k = \mu \\ \exists H_1 : \mu_j \neq \mu \quad j = 1, 2, \dots, k \end{aligned}$$

El ANOVA se basa en la descomposición de la variación total de los datos con respecto a la media global (SCT), que bajo el supuesto de que H_0 es cierta es una estimación de σ^2 obtenida a partir de toda la información muestral, en dos partes:

1. Variación dentro de las muestras (SCD) o Intra-grupos, cuantifica la dispersión de los valores de cada muestra con respecto a sus correspondientes medias.
2. Variación entre muestras (SCE) o Inter-grupos, cuantifica la dispersión de las medias de las muestras con respecto a la media global.

Las expresiones para el cálculo de los elementos que intervienen en el ANOVA son las siguientes:

$$\begin{aligned} \text{Media global: } \bar{X} &= (\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} X_{ij})/n \\ \text{Variación Total: } SCT &= \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X})^2 \\ \text{Variación Intra-grupos: } SCD &= \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X}_j)^2 \\ \text{Variación Inter-grupos: } SCE &= \sum_{j=1}^k (\bar{X}_j - \bar{X})^2 n_j \end{aligned}$$

Cuando la hipótesis nula es cierta $SCE/K - 1$ y $SCD/n - K$ son dos estimadores insesgados de la varianza poblacional y el cociente entre ambos se distribuye según

una F de Snedecor con $K - 1$ grados de libertad en el numerador y $N - K$ grados de libertad en el denominador. Por lo tanto, si H_0 es cierta es de esperar que el cociente entre ambas estimaciones será aproximadamente igual a 1, de forma que se rechazará H_0 si dicho cociente difiere significativamente de 1.

3.2. Análisis de covarianza.

[5]

El análisis de covarianza es un método estadístico que analiza la relación entre una variable dependiente y dos o más independientes, con el que se elimina o controla el efecto de al menos una de estas independientes. Similar al ANOVA y al MANOVA, excepto que permite controlar la influencia de una o varias variables independientes.

Se destacan tres perspectivas o uso del análisis de covarianza:

1. Perspectiva experimental: se aplica en las situaciones en que el interés se centra en las diferencias observadas en la variable dependiente, por medio de las categorías de la variable independiente (o variables independientes), asumiendo que hay otras variables independientes cuantitativas que contaminan la relación y cuya influencia debe ser controlada o removida. En la figura 3.1 se observa la situación original de los datos y en la figura 3.2 se muestra lo que se intenta conseguir con el análisis de covarianza desde una perspectiva experimental.

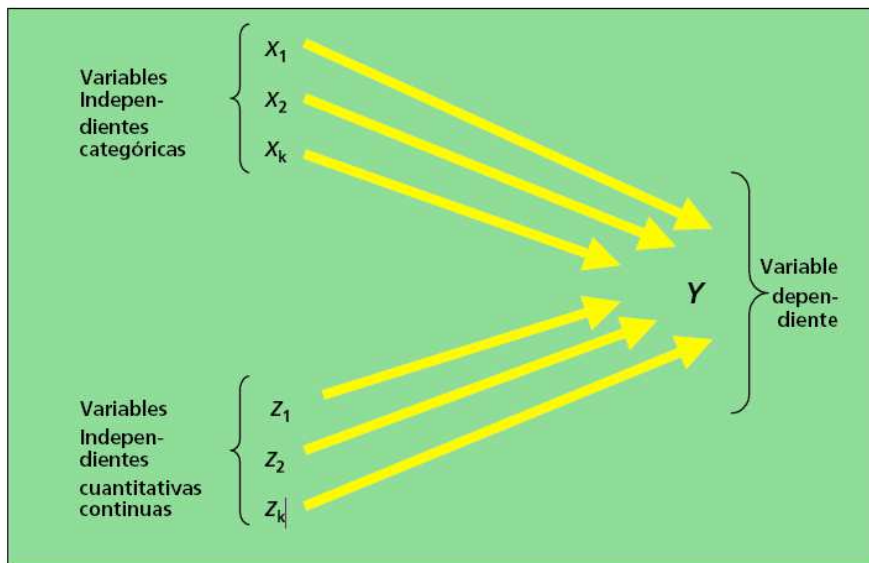


Figura 3.1: Influencia de las variables independientes sobre la dependiente [5].

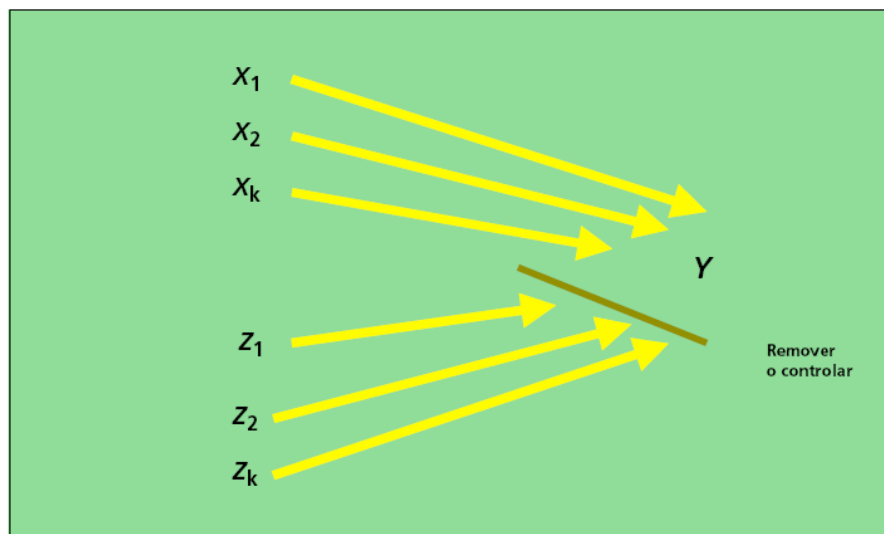


Figura 3.2: Perspectiva experimental del análisis de covarianza [5].

2. Perspectiva de interés por las covariables: se ejemplifica con aquellas instancias en las cuales el interés principal se centra en analizar la relación entre la variable dependiente y las covariables (variables cuantitativas continuas). Aquí el enfoque es en suprimir o controlar la influencia de las variables independientes categóricas. Primero se controla el efecto (en este caso contaminante) de estas variables y después se analiza el efecto depurado de las covariables.
3. Perspectiva de regresión: se utiliza cuando las variables independientes categóricas como las covariables resultan de interés, ya que sirve para examinar el efecto de cada variable independiente (covariables y no covariables) para después ajustar o corregir los efectos de las demás variables independientes.

3.3. Diagnosis

[2]

El objetivo de la diagnosis es validar las hipótesis sobre las que se basa un modelo de regresión, cuyas principales bases son : normalidad, homocedasticidad e independencia.

3.3.1. Comprobación de la normalidad

Los residuos deben de tener distribución normal y las observaciones originales también, pero cada grupo con media diferente, por esto, es preciso estimar el modelo para descontar a cada observación su media y obtener valores con la misma distribución. Las herramientas utilizadas para ello son: los histogramas de residuos, los gráficos de probabilidad normal (Q-Q plot) y los contrastes formales (Kolgomorov-Sminov).

Un gráfico probabilístico normal es un gráfico X-Y de los residuos frente a los percentiles de la distribución normal. Su idea básica es que si los residuos tienen

distribución normal, los puntos deben formar aproximadamente una línea recta. Los pasos para ello son ordenar los residuos de menor a mayor, calcular los percentiles de la distribución normal y representar.

3.3.2. Homocedasticidad

Las herramientas de la comprobación de la homocedasticidad son los gráficos de residuos frente a valores previstos o frente a tratamientos. También los son los contrastes formales como Bartlett, Cochran, Hartley, Levene.

En los gráficos de residuos de valores previstos los puntos deben aparecer dispuestos al azar en una banda horizontal alrededor del eje horizontal, se detecta heterocedasticidad si la dispersión aumenta conforme a la media crece. Por otro lado, en el gráfico de residuos por tratamiento los residuos en cada grupo aparecen esparcidos con dispersión similar y media cero.

En la figura 3.3 se puede observar un gráfico de residuos de valores previstos, por tratamiento de residuos y un gráfico probabilístico normal.

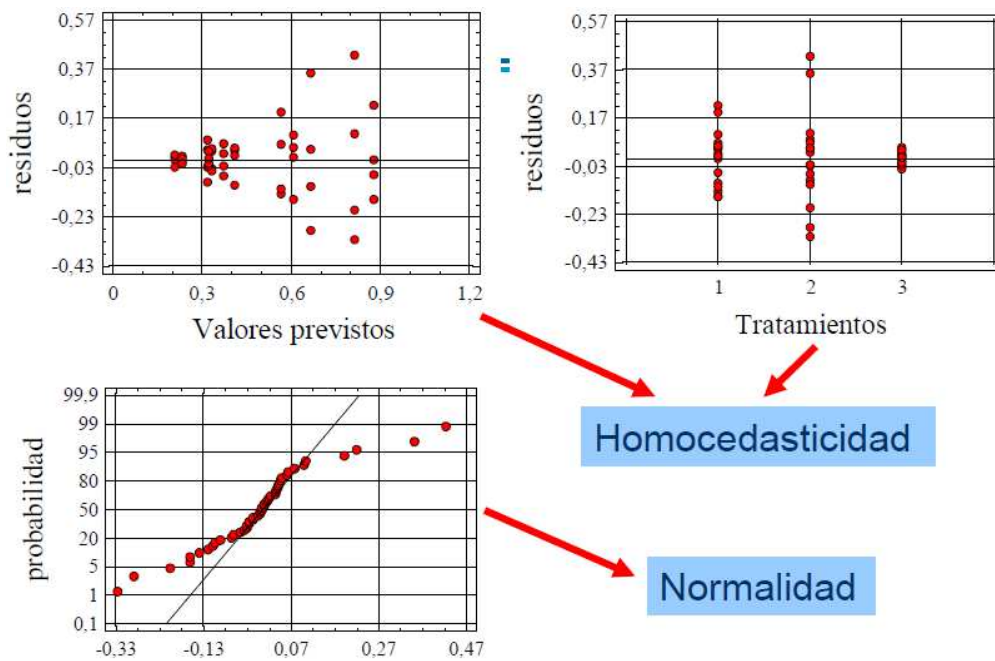


Figura 3.3: Gráficos de residuos y gráfico probabilístico normal [2]

3.4. Análisis Discriminante.

[9]

El análisis discriminante es una técnica de clasificación para asignar nuevas observaciones a grupos ya conocidos.

En la regla discriminante lineal de Fisher para dos poblaciones π_1 y π_2 , se tiene que :

$$X = \begin{pmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_p \end{pmatrix}$$

$$E_{\pi_1}(X) = \mu_1 \text{ y } E_{\pi_2}(X) = \mu_2$$

$$V_{\pi_1}(X) = \mu_1 \text{ y } E_{\pi_2}(X) = \mu_2.$$

Y se busca que una combinación lineal, de la forma de la siguiente ecuación, sea óptima para clasificar una observación en alguna de las dos poblaciones.

$$Y = l'X = l_1X_1 + l_2X_2 + \dots + l_pX_p$$

Entonces :

$$E_{\pi_1}(Y) = E_{\pi_1}(l'X) = l'\mu_1 = \mu_{Y1}$$

$$E_{\pi_2}(Y) = E_{\pi_2}(l'X) = l'\mu_2 = \mu_{Y2}$$

$$V_{\pi_1}(Y) = V_{\pi_1}(l'X) = l'\Sigma l = \sigma_y^2 = V_{\pi_2}(l'X) = V_{\pi_2}(Y)$$

Para que el máximo de la separación entre las medias sea finito, éste se divide entre la varianza.

$$\max_{l \in p} \frac{(\mu_{Y1} - \mu_{Y2})^2}{\sigma_y^2} = \max_{l \in p} \frac{(l'\mu_1 - l'\mu_2)^2}{\sigma_y^2}$$

Teniendo como solución la función discriminante de Fisher.

$$Y = (\mu_1 - \mu_2)' \Sigma^{-1} X$$

Para los casos en que las dos poblaciones no se intersectan, como se puede observar en la figura 3.4, el punto medio es:

$$m = \frac{1}{2} (\mu_1 - \mu_2)' \Sigma^{-1} (\mu_1 + \mu_2)$$

Una observación X_0 se asigna a π_1 si:

$$(\mu_1 - \mu_2)' \Sigma^{-1} X_0 - m \geq 0$$

En cambio, se establece a π_2 si:

$$(\mu_1 - \mu_2)' \Sigma^{-1} X_0 - m < 0$$

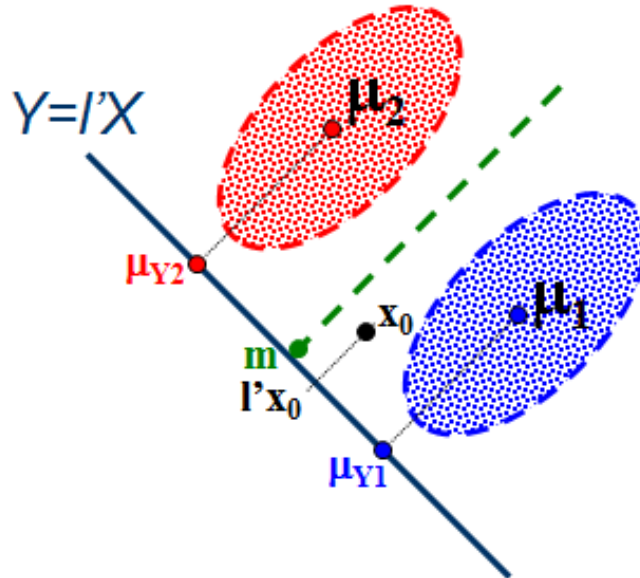


Figura 3.4: Análisis discriminante para dos poblaciones que no se intersectan [9].

En las situaciones en que las poblaciones se intersectan, como se ilustra en la figura 3.5, la probabilidad de clasificar en π_1 si viene de π_1 es:

$$(P1/1) = \int_{R_1} f_1(x) dx.$$

la probabilidad de clasificar en π_1 si viene de π_2 es:

$$(P1/2) = \int_{R_1} f_2(x) dx.$$

la probabilidad de clasificar en π_2 si viene de π_1 es:

$$(P2/1) = \int_{R_2} f_1(x) dx.$$

la probabilidad de clasificar en π_2 si viene de π_2 es:

$$(P2/2) = \int_{R_2} f_2(x) dx.$$

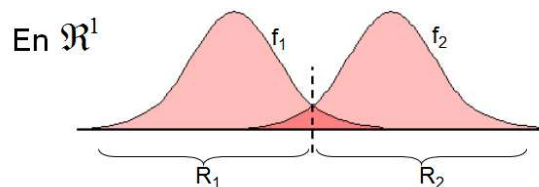


Figura 3.5: Análisis discriminante para dos poblaciones que se intersectan [9].

Si P_1 es la probabilidad de que X_0 venga de π_1 , P_2 es la probabilidad de que provenga de π_2 , P_c es la probabilidad de clasificar correctamente y P_n es la probabilidad de clasificar incorrectamente, entonces:

$$\begin{aligned}
 P_{c_1} &= (P1/1) * P_1 \\
 P_{n_1} &= (P1/2) * P_2 \\
 P_{c_2} &= (P2/2) * P_2 \\
 P_{n_2} &= (P2/1) * P_1
 \end{aligned}$$

El objetivo es encontrar la mejor regla de clasificación, que proporcionen las regiones que minimicen el coste esperado por mala clasificación.

El coste esperado por mala clasificación para dos regiones (CEMC) es:

$$CEMC = C(1\&2) * P(1/2) * p_2 + C(2\&1) * P(2/1) * p_1$$

		VIENE DE	
		π_1	π_2
CLASIFICAREN	π_1	0	C(1&2)
	π_2	C(2&1)	0

Figura 3.6: Coste esperado por mala clasificación [9].

$$R_1 = \langle x \in R^p : \frac{f_1(x)}{f_2(x)} \geq \frac{C(1\&2)}{C(2\&1)} * \frac{p_2}{p_1} \rangle.$$

Capítulo 4

Metodología

4.1. Segmentación y determinación del volumen de las ROIs con CAT12

Para determinar la volumetría de las distintas regiones del cerebro se modificará el valor 0 de la variable `cat.output.ROI` a 1 en el fichero `cat_defaults.m` que se encuentra en la carpeta `CAT12`. Se abrirá el software `MATLAB` y se escribirá el comando `spm`, se hará click en `fMRI`, en `toolbox` se seleccionará la opción `CAT12`. Luego, se pulsará el botón `Segment Data` y se elegirán las imágenes a segmentar, por lo general, el algoritmo tarda entre veinte y treinta minutos por cada imagen.

Los resultados serán guardados automáticamente en tres carpetas: `label`, `mri`, `report`.

En la carpeta `label` se encontrarán tres tipos de archivos de Excel por cada imagen, uno que contendrá la volumetría de las distintas regiones del cerebro según el atlas `Hammers`, otro según el atlas `LPBA 40` y el último según el atlas `Neuromorphometrics`.

La carpeta `mri` tendrá las imágenes de la materia gris segmentada.

la carpeta `report` contendrá un archivo `xml` por cada paciente que servirá para estimar el `TIV`.

4.2. Estimación del volumen de GM, WM, CSF y de TIV

En la ventana de `CAT12` se seleccionará el botón `Estimate TIV`, en `Save Values` se elegirá la opción `TIV & GM/WM/CSF/WMH`, se agregarán los archivos `.xlm` de los pacientes que se encuentran en la carpeta `report`. Se obtendrá un archivo `.txt` que contendrá los valores de `TIV`, `GM`, `WM` y `CSF` de cada paciente.

4.3. Conversión de los archivos de Excel en uno solo con MATLAB

Los datos de los archivos del software `Excels`, de cada tipo de atlas en la carpeta `label`, serán unificados en un solo archivo de Excel mediante un código realizado en `MATLAB`.

4.3.1. Código para los archivos del atlas LPBA 40

El código que se utilizará para unificar los datos de los archivos del atlas LPBA 40 se muestra en la figura 4.1.

```

lpba40.m x +
1      % Se ha de modificar el nombre de los archivos por lpba40.
2 -   for i= 1:194
3 -     num(i).filename = (['lpba40 (' ,num2str(i) ,') .csv']);
4 -     delimiterIn =',';
5 -     A = importdata(num(i).filename,delimiterIn);
6
7 -     B =[ A.data(:,1 )];
8
9 -     if i==1
10 -      C= B';
11 -    elseif i==2
12 -      resultado = [C;B'];
13 -    else
14 -      resultado = [resultado;B'];
15 -    end
16 -  end
17 -  xlswrite('lpba40.xls',resultado)

```

Figura 4.1: Código LPBA 40

4.3.2. Código para los archivos del atlas Hammers

El código que se usará para juntar los datos de las regiones de interés de los pacientes según el atlas Hammers se puede observar en la figura 4.2.

```

hammers.m x +
1      % Se ha de modificar el nombre de los archivos por hammers.
2 -   for i=1:194
3 -     num(i).filename = (['hammers (' ,num2str(i) ,') .csv']);
4 -     delimiterIn =',';
5 -     A = importdata(num(i).filename,delimiterIn);
6 -     for k = 1:3
7 -       if k== 1
8 -         B = A.data(:, k);
9 -       elseif k==2
10 -        C = A.data(:, k);
11 -       else
12 -        D = A.data(:, k);
13 -       end
14 -     end
15 -     E= B + C+ D;
16 -     if i==1
17 -       F= E';
18 -     elseif i==2
19 -       resultado = [F;E'];
20 -     else
21 -       resultado = [resultado;E'];
22 -     end
23 -   end
24 -   xlswrite('hammers.xls',resultado)

```

Figura 4.2: Código Hammers

4.3.3. Código para los archivos del atlas Neuromorphometrics

El código de la figura 4.3 será ejecutado para unir todos los datos del atlas Neuromorphometrics.

```

1  % Se ha de modificar el nombre de los archivos por neuromorphometrics.
2  for i=1:194
3  num(i).filename = (['neuromorphometrics (' ,num2str(i) ,') .csv']);
4  delimiterIn = ',';
5  A = importdata(num(i).filename,delimiterIn);
6  for k = 2:3
7  if k== 2
8  B = A.data(:, k);
9
10 else
11 C = A.data(:, k);
12 end
13 end
14 D= B + C;
15 if i==1
16 E= D';
17 elseif i==2
18 resultado = [E;D'];
19 else
20 resultado = [resultado;D'];
21 end
22 end
23 xlsxwrite('neuromorphometricsMCIITotal.xls',resultado)

```

Figura 4.3: Código Neuromorphometrics

4.4. Excel

Con la información de los pacientes, los volúmenes de las regiones de interés y los volúmenes del .txt obtenido de CAT12 se realizarán tres bases de datos, una para cada atlas.

4.4.1. Biomarcadores relacionados con el hipocampo

Para cada una de las base de datos se propondrán once biomarcadores para determinar cuales de ellos sirven para diferenciar los grupos de diagnóstico. Estos biomarcadores se pueden observar en la tabla 4.1

Tabla 4.1: Biomarcadores relacionados con el hipocampo

Símbolo	fórmula
VolHipGM	$(LHip + RHip) * 1000 / GM$
VolHipWM	$(LHip + RHip) * 1000 / WM$
VolHipCFS	$(LHip + RHip) * 1000 / CFS$
VolHipGMWM	$(LHip + RHip) * 1000 / (GM + WM)$
VolHipTIV	$(LHip + RHip) * 1000 / TIV$
VolHip2TIV	$(LHip + RHip - (LHip - RHip)) * 1000 / TIV$
VolLHipTIV	$LHip * 1000 / TIV$
VolRHipTIV	$RHip * 1000 / TIV$
VolLHip	LHip
VolL2Hip/TIV	$LHip^2 * 1000 / TIV$

Para la base de datos de FreeSurfer se utilizarán los mismos biomarcadores.

4.4.2. Biomarcadores no relacionados con el hipocampo

Con la finalidad de determinar que otra región de interés podría servir de biomarcador, se restará la media de cada ROI del grupo NC con la media del mismo ROI del grupo MCI y el resultado se dividirá entre la media del ROI del grupo NC usado en la resta. Luego, se ordenarán los datos de menor a mayor y el ROI que indique una mayor diferencia será el factor principal de los biomarcadores no relacionados con el hipocampo.

4.4.3. Biomarcadores

Se experimentará con biomarcadores que consideren el hipocampo y la ROI utilizada para los biomarcadores no relacionados con el hipocampo.

4.5. IBM SPSS Statics 22

Para cada una de la cuatro bases de datos, se realizará el mismo procedimiento en el software SPSS.

4.5.1. Análisis univariante

Para determinar la existencia significativa entre los grupos por cada biomarcador se hará un análisis univariante para cada uno, por lo tanto, se pulsará el botón Analizar, se escogerá el modelo lineal general y en él, se seleccionará la opción univariante. Luego, la variable dependiente será el biomarcador, el factor fijo será el diagnóstico, y las covariables serán la edad y el nivel de estudio. Después, en el apartado de opciones se hará que se muestren las medias para la variable diagnóstico, se ajustará un intervalo de confianza de un noventa y cinco por ciento y se compararán los resultados mediante Bonferroni.

Se ha de destacar que las variable diagnóstico es nominal y las otras tres son escalares

4.5.2. Diagrama de cajas

Los diagramas de cajas se graficarán seleccionando el botón Graficos, escogiendo la opción Generar Gráficos y eligiendo la opción Diagrama de caja Simple. En el eje y se colocará el biomarcador y en el eje x se ubicará la variable diagnóstico.

4.6. Selección de biomarcadores para la diagnosis

Al ser tantos biomarcadores se descartarán aquellos que solo diferencien un grupo y tengan una F menor a 7, los que diferencien dos grupos y tengan una F menor a 6 o los que no sirvan para determinar diferencias significativas entre los NC y los QSM.

4.7. Diagnosis con Statgraphics

Se aplicará el mismo procedimiento para las cuatro bases de datos. Primero se cargará la hoja de Excel en el software Statgraphics, luego se seleccionará el botón comparar, se escogerá la opción Análisis de Varianza y en ella la opción ANOVA Multifactorial. La variable dependiente será el biomarcador, el factor será la variable diagnóstica, y las covariables serán la edad y el nivel de estudio. La interacción de orden máximo tendrá el valor de 1. Es importante visualizar el gráfico de residuos vs niveles de factor y el gráfico residuos vs predichos, ya que con estos dos gráficos es posible observar la no existencia de diferencia significativa de los residuos entre los grupos. Después, se guardarán los resultados de los residuos y con ellos se hará un gráfico de probabilidad normal, que se hace de la siguiente manera: se selecciona el botón graficar, se escoge la opción, Gráficos Exploratorios, en ella se elige la opción Gráfico de Probabilidad Normal y cómo datos se utiliza los residuos.

4.8. Clasificación con Statgraphics

Todos los biomarcadores validados serán analizados serán clasificados con el programa Statgraphics y el procedimiento es el siguiente: se selecciona el botón Relacionar, se escoge la opción Métodos de Clasificación y luego la opción Análisis Discriminante. Después se usa el biomarcador como “datos” y la variable diagnóstica como “factor de clasificación” y como “etiquetas de puntos”, en la “selección” se escribe los dos grupos a comparar. En la figura 4.4 se observa un ejemplo de los factores para realizar un análisis discriminante.

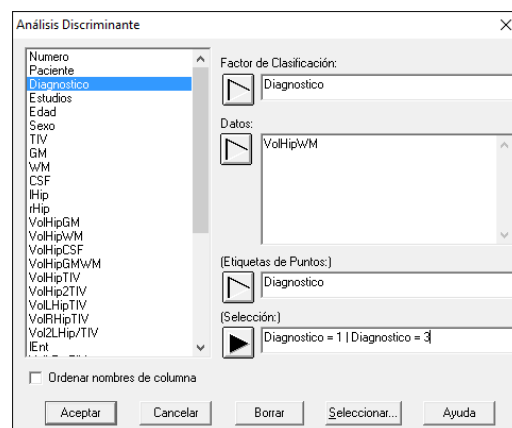


Figura 4.4: Ejemplo de factores para realizar un análisis discriminante

Con los datos de la tabla de clasificación obtenida de Statgraphics se calculará la sensibilidad, especificidad, predicción positiva, predicción negativa y la precisión.

Capítulo 5

Resultados

En este capítulo se mostrarán los resultados obtenidos por aplicar los procedimientos descritos en el capítulo 3 del presente proyecto

5.1. Población

En la tabla 5.1 se muestra que la media de las edades de la población de cada grupo de paciente son muy similares, en cambio, se puede observar una diferencia considerable entre las medias del nivel de estudio de los sujetos MCI con respecto a los NC y a los QSM, por otro lado, en todos los grupos hay más mujeres que hombres pero destaca en mayor medida los pacientes con queja subjetiva.

Tabla 5.1: Población

Variable	NC	QSM	MCI	F	p
Número de sujetos	68	86	40		
Edad	70,18 ± 4,33	71,73 ± 5,00	73,58 ± 4,65 ^a	6,566	< 0,002
Estudios	4,18 ± 0,97	3,99 ± 1,06	3,23 ± 1,06 ^{a,b}	11,177	0,000
Género masculino (%)	35,3 %	22,1 %	35 %		

La edad y los estudios fueron evaluadas mediante ANOVA con Bonferroni. ^a indica diferencias significativa con el grupo NC. ^b implica diferencias significativas con el grupo QSM.

5.2. Resultados de CAT12 con el atlas LPBA 40

En este apartado se muestra los resultados conseguidos utilizando los volúmenes obtenidos con el atlas LPBA 40 de CAT 12

5.2.1. Biomarcadores hipocampales

En la tabla 5.2 se muestran las diferencias significativas entre los grupos. En ella se puede observar que en todos los biomarcadores existen diferencias significativas entre los sujetos NC con los MCI y exceptuando el biomarcador volLHip, también se distinguen los QSM con los MCI, lo que implica que el hipocampo es un factor

determinante a la hora de diferenciar estos grupos. Por otro lado, la mayoría de los biomarcadores no logran distinguir significativamente los NC con los QSM.

Tabla 5.2: Biomarcadores hipocampales del atlas LPBA 40

Biomarcador	Sig. NC-QSM	Sig. NC-MCI	Sig. QSM-MCI	F	Sig.
VolHipGM	0,322	0,000*	0,007*	8,444	0,000
VolHipWM	0,366	0,000*	0,005*	8,181	0,000
VolHipCFS	1	0,003*	0,005*	6,228	0,002
VolHipGMWM	0.343	0,000*	0,002*	9.745	0.000
VolHipTIV	0.621	0,000*	0,001*	10.039	0.000
VolHip2TIV	0.456	0,000*	0,001*	10.085	0.000
VolLHipTIV	0.421	0,000*	0,001*	10.784	0.000
VolRHipTIV	1	0,001*	0,004*	7.313	0.001
VolLHip	0,005*	0,000*	0,092	10.694	0.000
Vol2LHipTIV	0,024*	0,000*	0,004*	12.840	0.000

VolHipGM indica que consigue una mayor diferencia entre los NC y QSM que VolHipWM pero la diferencia del VolHipGMWM resulta ser el promedio de los dos anteriores biomarcadores, implicando la posible existencia de un patrón de comportamiento lógico. VolHipCFS no encuentra diferencias entre los grupos NC y QSM, por este motivo, es razonable que VolHipTIV los distinga menos que VolHipGMWM. Analizando los resultados de VolLHipTIV y VolRHipTIV se reafirma hipótesis que en las enfermedades de demencia el hipocampo izquierdo tiende a presentar una atrofia mayor que el derecho. Por último, se determina que VolLHip y VolL2HipTIV encuentran diferencias significativas entre los grupos NC y QSM y esto debe de ser favorecido por no considerar el hipocampo derecho, ya que VolRHipTIV distingue menos que VolHipTIV.

En el diagrama de cajas de VolLHip (figura 5.1) se observa que existe diferencias entre los grupos NC (1) y QSM (2) pero existe una gran número de valores atípicos en el grupo QSM. Por lo tanto, este biomarcador puede que no sea tan robusto, ya que esto es un indicativo de que el comportamiento puede que varíe en otra población de estudio. Resulta conveniente experimentar con él utilizando imágenes de otros pacientes en las que no haya tanta diferencia entre hombres y mujeres.

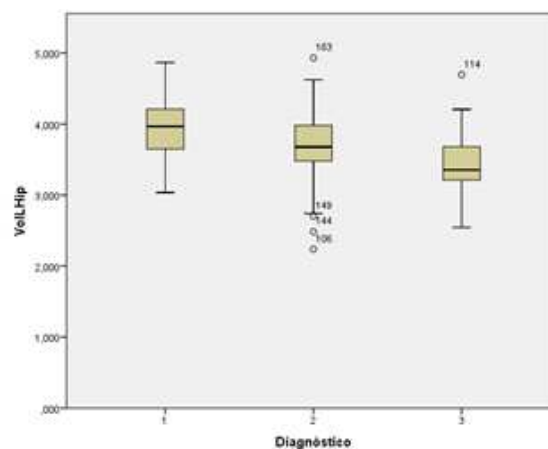


Figura 5.1: Diagrama de cajas de VolLHip del atlas LPBA 40

En el diagrama de cajas de VolL2HipTIV (figura 5.2) se observa que existe diferencias entre los grupos de diagnóstico pero hay menor cantidad de valores atípicos en el grupo QSM (2) comparado con el biomarcador VolLHip, por lo tanto, este presenta una mayor robustez. Por otro lado, el biomarcador VolL2HipTIV está arrojando unos resultados más interesantes para diferenciar los grupos que el biomarcador VolHipTIV.

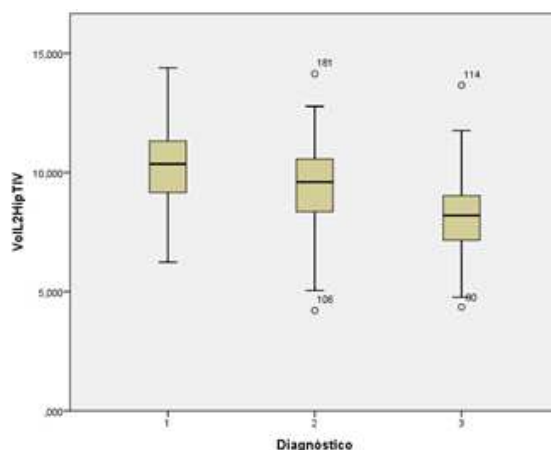


Figura 5.2: Diagrama de cajas de VolL2HipTIV del atlas LPBA 40

En la tabla 5.3 se muestra los datos estadísticos de los marcadores hipocampales.

Tabla 5.3: Datos estadísticos de los marcadores hipocampales, LPBA40

Marcador	NC (68)	QSM (86)	MCI (40)	F	p
VolHipGM	13,0312(0,1383) ^{a,b}	12,7356(0,1201)	12,0516(0,1858)	8,444	< 0,0003
VolHipWM	16,5971(0,2099)	16,2316(0,1823)	15,1464(0,28120) ^{a,b}	8,181	< 0,0004
VolHipCSF	17,0876(0,3215)	16,8885(0,2792)	15,2467(0,4320) ^{a,b}	6,228	< 0,0024
VolHipGMWMM	7,2902(0,07769)	7,1273(0,0674)	6,7011(0,1044) ^{a,b}	9,745	< 0,0001
VolHipTIV	2,5771(0,02976)	2,5189(0,0258)	2,3412(0,0400) ^{a,b}	10,039	0,0000
VolHip2TIV	4,9782(0,0656)	4,8546(0,0569)	4,4755(0,0881) ^{a,b}	10,085	< 0,0001
VolLHipTIV	2,5771(0,02976)	2,5189(0,02584)	2,341(0,0400) ^{a,b}	10,784	0,0000
VolRHipTIV	2,5126(0,0339)	2,4709(0,02944)	2,2949(0,0455) ^{a,b}	7,313	< 0,0009
VolLHip	3,9066(0,0519)	3,6878(0,0451) ^a	3,5060(0,0698) ^a	10,694	0,0000
VolL2HipTIV	10,1154(0,2083)	9,3774(0,1809) ^a	8,2926(0,2799) ^{a,b}	12,840	0,0000

Los marcadores fueron evaluadas mediante ANCOVA con múltiples covariables, en la que se eliminó los efectos de la covariable estudios y la covariable edad. Para determinar la diferencia entre los grupos se aplicó Bonferroni. ^a indica diferencias significativas con respecto al grupo NC. ^b implica diferencias significativas con respecto al grupo QSM.

En la tabla 5.3 es posible apreciar que los valores de la media de VolHipGM, VolHipWM y VolHipCSF son considerablemente superiores a la media de VolHipTIV. Ésto se debe a que GM, WM, CSF tienen un volumen menor al TIV, ya que están contenidas en él.

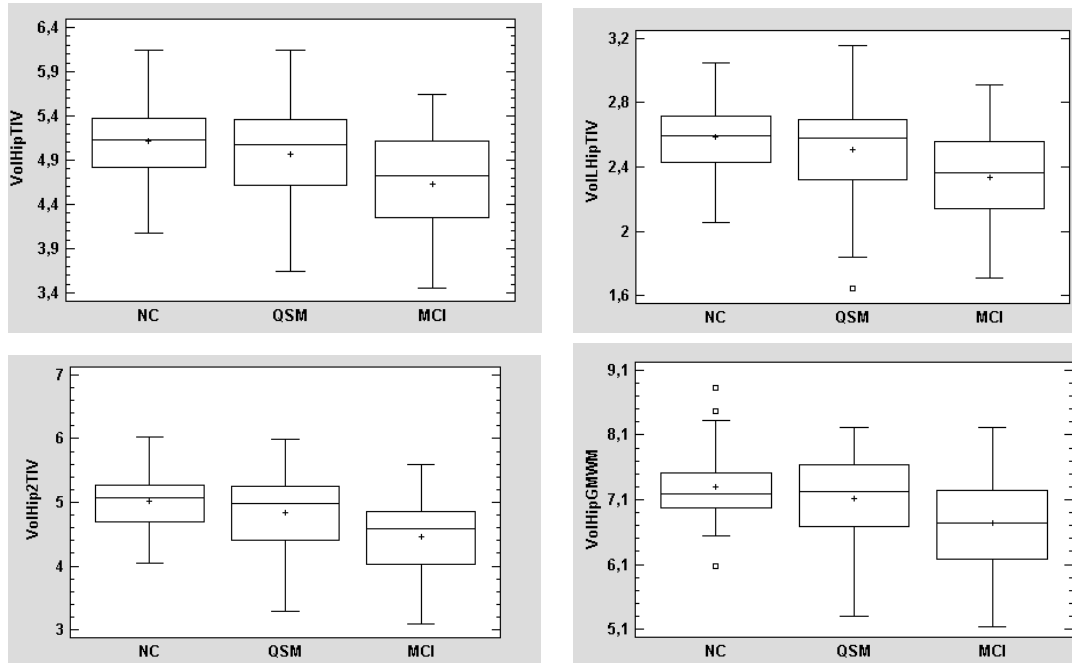


Figura 5.3: Diagrama de cajas de marcadores hipocampales, LPBA 40

5.2.2. Biomarcadores no hipocampales

No hay una región de interés del atlas LPBA 40 que tenga una diferencia mayor entre las medias de los sujetos NC con los sujetos MCI que el hipocampo izquierdo, por lo tanto, no se propusieron biomarcadores no hipocampales para este atlas.

5.2.3. Diagnósis

Todos los biomarcadores tienen una F mayor a 7, tienen una F mayor a 6 que diferencia dos pares grupos o son capaces de distinguir significativamente al grupo NC del QSM, por lo tanto, a todos se le aplicó la diagnósis del modelo. En la tabla 5.4 se puede observar los resultados.

Tabla 5.4: Diagnósis de los biomarcadores de CAT12, LPBA40

Biomarcador	Cumple con la diagnósis
VolHipGM	Sí
VolHipWM	Sí
VolHipCSF	Sí
VolHipGMWMM	No
VolHipTIV	Sí
VolHip2TIV	No
VolLHipTIV	Sí
VolRHipTIV	No
VolLHip	Sí
VolL2HipTIV	Sí

Siete de los diez biomarcadores cumplieron con el criterio de la diagnósis.

5.2.4. Clasificación mediante análisis discriminante

En la tabla 5.5 los datos obtenidos del análisis entre los grupos NC y QSM

Tabla 5.5: Análisis discriminante entre el grupo NC y QSM, LPBA40

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolLHip	62,79 %	61,76 %	67,5 %	56,75 %	62,79 %
VolL2HipTIV	55,81 %	61,76 %	64,86 %	52,25 %	58,44 %

Ninguno de los dos biomarcadores es confiable para distinguir los NC de los QSM porque su precisión es demasiado baja.

En la tabla 5.6 se observa la clasificación de los biomarcadores entre el grupo NC y el MCI.

Tabla 5.6: Análisis discriminante entre el grupo NC y MCI, LPBA40

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolHipGM	65,00 %	72,06 %	57,77 %	77,77 %	69,44 %
VolHipWM	67,50 %	63,24 %	51,92 %	76,78 %	64,81 %
VolHipCSF	67,50 %	63,24 %	51,92 %	76,78 %	64,81 %
VolHipTIV	57,50 %	70,59 %	53,40 %	73,84 %	65,74 %
VolLHipTIV	70,00 %	70,59 %	58,33 %	80,00 %	70,37 %
VolLHip	77,50 %	72,06 %	62,00 %	84,48 %	74,07 %
VolL2HipTIV	82,50 %	72,06 %	63,46 %	87,50 %	75,93 %

El biomarcador VolHipWM da los mismos resultados que el biomarcador VolHipCSF. VolHipTIV da mejores resultados que los anteriores dos pero la predicción positiva es sumamente baja. Hay que destacar que todos los valores del biomarcador VolHipGM son superiores a VolHipTIV. Los resultados de VolLHipTIV tiene una precisión del 70,37% aunque su predicción positiva es inferior al 60%. VolLHip y VolL2HipTIV dan resultados con una alta sensibilidad y predicción positiva. Además, al ser éstos utilizados para diferenciar los grupos NC de los QSM se puede inferir que los sujetos MCI tienen el hipocampo más atrofiado que los QSM. El biomarcador con mejor resultado es VolL2HipTIV.

En la tabla 5.7 se observa la clasificación de los biomarcadores entre el grupo QSM y el MCI.

Tabla 5.7: Análisis discriminante entre el grupo QSM y MCI, LPBA40

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolHipGM	57,50 %	61,63 %	41,07 %	75,71 %	60,32 %
VolHipWM	62,50 %	65,12 %	45,45 %	78,87 %	64,29 %
VolHipCSF	60,00 %	61,63 %	42,10 %	76,81 %	61,11 %
VolHipTIV	57,50 %	69,77 %	46,93 %	77,92 %	65,87 %
VolLHipTIV	67,50 %	66,28 %	48,21 %	81,42 %	66,67 %
VolL2HipTIV	65,00 %	67,44 %	48,14 %	80,55 %	66,67 %

5.2.5. Selección de Biomarcadores

En todos los biomarcadores la predicción positiva entre los QSM y MCI es inferior a la predicción positiva entre los NC y MCI, por lo tanto, existe una mayor probabilidad de confundir a los QSM en MCI que los NC en MCI. Entre estos dos grupos VolHipTIV diferencia más que VolHipGM. Los dos mejores biomarcadores son VolLhip y VolL2HipTIV con un 66,67% de precisión.

En la tabla 5.8 se muestran los biomarcadores para diferenciar los NC de los MCI con una precisión igual o superior al 66,67%.

Tabla 5.8: Biomarcadores NC-MCI, precisión $\geq 66,67\%$, LPBA40

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolHipGM	65,00 %	72,06 %	57,77 %	77,77 %	69,44 %
VolLHipTIV	70,00 %	70,59 %	58,33 %	80,00 %	70,37 %
VolLHip	77,50 %	72,06 %	62,00 %	84,48 %	74,07 %
VolL2HipTIV	82,50 %	72,06 %	63,46 %	87,50 %	75,93 %

En la tabla 5.9 se muestran los biomarcadores para diferenciar los QSM de los MCI con una precisión igual o superior al 66,67%.

Tabla 5.9: Biomarcadores QSM-MCI, precisión $\geq 66,67\%$, LPBA40

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolLHipTIV	67,50 %	66,28 %	48,21 %	81,42 %	66,67 %
VolL2HipTIV	65,00 %	67,44 %	48,14 %	80,55 %	66,67 %

En total, se recomienda utilizar cuatro marcadores con el atlas LPBA 40 de los once propuestos. Los cuatro son: VolLHipTIV, VolL2HipTIV, VolLHip y VolHipGM.

5.3. Resultados de CAT12 con el atlas Neuromorphometrics

En este apartado se muestra los resultados obtenidos utilizando los volúmenes conseguidos con el atlas Neuromorphometrics de CAT 12.

5.3.1. Biomarcadores hipocampales

En la tabla 5.10 se puede observar las diferencias significativas entre los grupos. En ella se aprecia que en todos los biomarcadores existen diferencias significativas entre los sujetos NC con los MCI y los QSM con los MCI, lo que reafirma que el hipocampo es un factor determinante a la hora de diferenciar éstos grupos. Por otro lado, VolLhip es el único biomarcador que logra distinguir significativamente los NC respecto a los QSM.

VolL2HipTIV es el biomarcador que tiene una F mayor con un valor de 12,448, le sigue VolLHip con una F de 10,015 y de tercero VolLHipTIV 9,307. Por otro lado, los valores VolLHipTIV son superiores a los de VolHipGM.

El único biomarcador que diferencia significativamente los tres grupos es VolLHip.

Comparando éstos resultados con los del atlas LPBA 40 se observa que la F del mismo biomarcador tienden a ser inferior los del atlas Neuromorphometrics. También, se observa que las diferencias entre los grupos NC y QSM son mayores en el atlas LPBA 40.

Tabla 5.10: Biomarcadores hipocampales del atlas Neuromorphometrics

Biomarcador	Sig. NC-QSM	Sig. NC-MCI	Sig. QSM-MCI	F	Sig.
VolHipGM	1	0,002*	0,003*	6,884	0,001
VolHipWM	1	0,003*	0,003*	6,777	0,001
VolHipCFS	1	0,013*	0,004*	5,724	0,004
VolHipGMWM	1	0,001*	0,001*	8,364	0,000
VolHipTIV	1	0,001*	0,001*	8,981	0,000
VolHip2TIV	1	0,000*	0,001*	9,070	0,000
VolLHipTIV	1	0,000*	0,000*	9,307	0,000
VolRHipTIV	1	0,003*	0,001*	7,370	0,001
VolLHip	0,018*	0,000*	0,046*	10,015	0,000
Vol2LHipTIV	0,143	0,000*	0,001*	12,448	0,000

En la tabla 5.11 se muestra los datos estadísticos de los marcadores hipocampales. Se ha de destacar que el volumen del hipocampo izquierdo es aproximadamente un 10 % inferior al volumen del hipocampo izquierdo que estima CAT12 con el atlas LPBA40.

Tabla 5.11: Datos estadísticos, marcadores hipocampales, Neuromorphometrics

Marcador	NC (68)	QSM (86)	MCI (40)	F	p
VolHipGM	12,1148(0,1125)	12,0418(0,0977)	11,4379(0,1512) ^{a,b}	6,884	< 0,0013
VolHipWM	15,4271(0,1790)	15,3495(0,1554)	14,3774(0,2405) ^{a,b}	6,777	< 0,0014
VolHipCSF	15,9605(0,2493)	15,8794(0,2871)	14,4492(0,3858) ^{a,b}	5,724	< 0,0039
VolHipGMWM	6,7769(0,0634)	6,7395(0,0551)	6,3604(0,0852) ^{a,b}	8,364	< 0,0003
VolHipTIV	4,7311(0,0502)	4,7177(0,0436)	4,3985(0,0674) ^{a,b}	8,981	< 0,0002
VolHip2TIV	4,6151(0,0511)	4,5687(0,0443)	4,2589(0,0686) ^{a,b}	9,070	< 0,0002
VolLHipTIV	2,3204(0,0244)	2,3040(0,02120)	2,1506(0,03281) ^{a,b}	9,307	< 0,0001
VolRHipTIV	2,4107(0,0281)	2,4137(0,0244)	2,24789(0,0378) ^{a,b}	7,370	< 0,0008
VolLHip	3,5138(0,0393)	3,3691(0,0341) ^a	3,2144(0,0528) ^{a,b}	10,015	< 0,000,1
Vol2LHipTIV	8,1832(0,1436)	7,8048(0,1247)	6,9474(0,1929) ^{a,b}	12,448	0,0000

Los marcadores fueron evaluadas mediante ANCOVA con múltiples covariables, en la que se eliminó los efectos de la covariable estudios y la covariable edad. Para determinar la diferencia entre los grupos se aplicó Bonferroni. ^a indica diferencias significativas con respecto al grupo NC. ^b implica diferencias significativas con respecto al grupo QSM.

En la figura 5.5 se muestra cuatro diagrama de cajas de cuatro biomarcadores hipocampales.

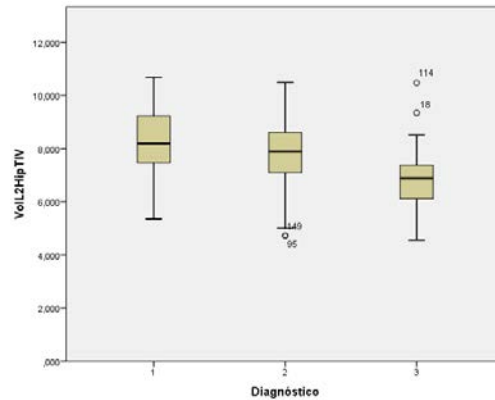


Figura 5.4: Diagrama de cajas de Voll2HipTIV del atlas Neuromorphometrics

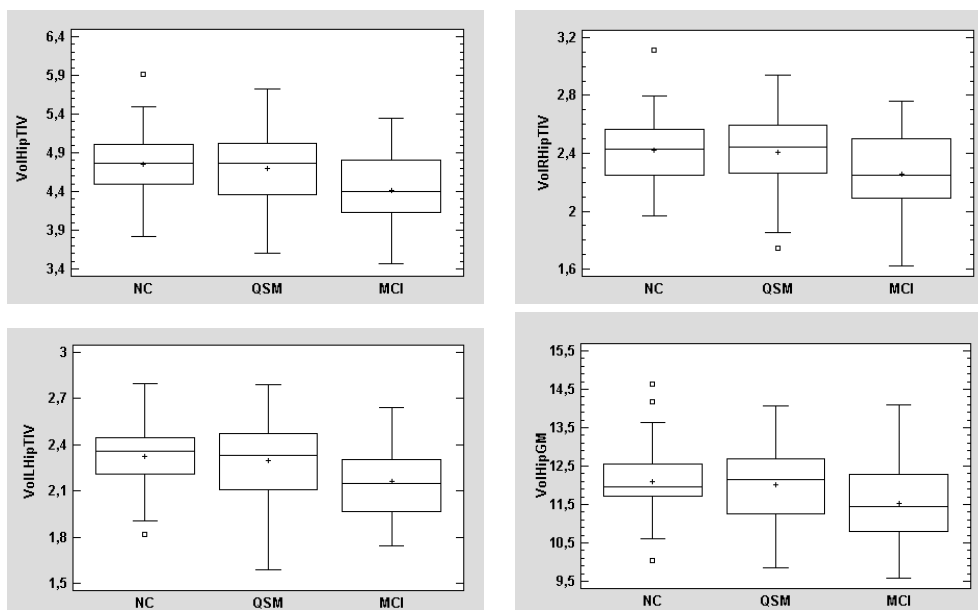


Figura 5.5: Diagrama de cajas de marcadores hipocampales, Neuromorphometrics

5.3.2. Biomarcadores no hipocampales

Se determinó que la corteza entorrinal izquierda (LEnt) es un biomarcador interesante de estudiar porque la diferencia de la media del volumen LEnt de los NC con respecto a la de los MCI es mayor que la diferencia resultante del volumen del hipocampo izquierdo.

En la tabla 5.12 se puede observar los biomarcadores no hipocampales con sus respectivas formulas.

En la tabla 5.13 se puede observar las diferencias significativas entre los grupos. Todos los biomarcadores encuentran diferencias significativas entre los sujetos control y los otros dos grupos. En cambio, ninguno distingue el grupo QSM del grupo MCI, por ende, ésto indica que la corteza entorrinal izquierda se atrofia antes que el hipocampo y que los pacientes de queja subjetiva tienen un síntoma físico que los diferencia de las personas sanas.

El biomarcador con la mayor F es Voll2Ent0,5TIV con un valor de 16,098 , le

Tabla 5.12: Fórmulas de biomarcadores no hipocampales, Neuromorphometrics

Símbolo	fórmula
VolLEntGM	$(LEnt) * 1000/GM$
VolLEntGMWM	$(LEnt) * 1000/(GM + WM)$
VolLEntTIV	$(LEnt) * 1000/TIV$
VolLEnt	LEnt
VolL2EntTIV	$LEnt^2 * 1000/TIV$
VolL2EntGM	$LEnt^2 * 1000/GM$
VolL2Ent0,5TIV	$LEnt^2 * 1000/TIV^{0,5}$

Tabla 5.13: Biomarcadores no hipocampales del atlas Neuromorphometrics

Biomarcador	Sig. NC-QSM	Sig. NC-MCI	Sig. QSM-MCI	F	Sig.
VolLEntGM	0,000*	0,007*	1	10,537	0,000
VolLEntGMWM	0,000*	0,005*	1	10,002	0,000
VolLEntTIV	0,000*	0,005*	1	9,425	0,000
VolLEnt	0,000*	0,001*	1	15,711	0,000
VolL2EntTIV	0,000*	0,000*	1	15,711	0,000
VolL2EntGM	0,000*	0,001*	1	15,039	0,000
VolL2Ent0,5TIV	0,000*	0,001*	1	16,098	0,000

sigue VolL2ENTTIV con un valor de 15,711.

En el diagrama de cajas de VolL2EntTIV (figura 5.11) se observa que hay diferencias entre el grupo NC (1) y el grupo QSM (2) pero no entre el QSM y el MCI (3), en cambio, en el diagrama de cajas de Vol2LHipTIV (figura 5.4) solo se aprecia diferencia del grupo MCI del resto. Con estos resultados es posible plantear la hipótesis que la corteza entorrinal se atrofia primero que el hipocampo, pero este último pierde volumen de un manera más acelerada.

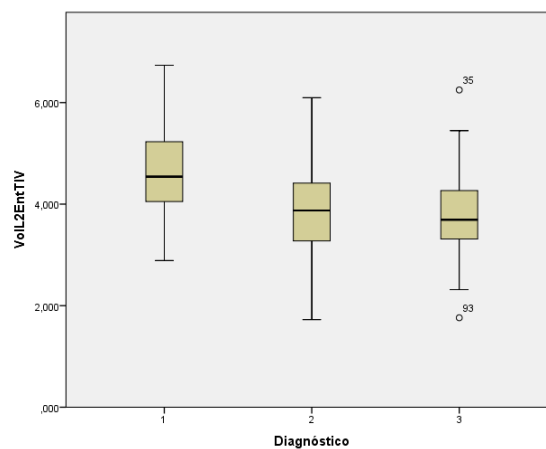


Figura 5.6: Diagrama de cajas de VolL2EntTIV del atlas Neuromorphometrics

5.3.3. Diagnosis

El biomarcador VolHipCFS no fue analizado porque si F es mayor a 6 y solo diferencia dos grupos. En la tabla 5.14 se puede observar los resultados de la validación de los biomarcadores hipocampales.

Tabla 5.14: Diagnosis, biomarcadores hipocampales, Neuromorphometrics

Biomarcador	Cumple con la diagnosis
VolHipGM	Sí
VolHipWM	Sí
VolHipGMWM	Sí
VolHipTIV	Sí
VolHip2TIV	Sí
VolLHipTIV	Sí
VolRHipTIV	Sí
VolLHip	Sí
VolL2HipTIV	Sí

Todos los biomarcadores hipocampales cumplieron con la diagnosis.

En la tabla 5.15 se puede observar los resultados de la validación de los biomarcadores no hipocampales.

Tabla 5.15: Diagnosis, biomarcadores no hipocampales, Neuromorphometrics

Biomarcador	Cumple con la diagnosis
VolLEntGM	Sí
VolLEntGMWM	No
VolLEntTIV	Sí
VolLEnt	Sí
VolL2EntTIV	Sí
VolL2EntGM	No
VolL2Ent0,5TIV	No

Los biomarcadores VolLEntGM, VolLEntTIV y VolL2EntTIV cumplen con los requisitos de la diagnosis.

5.3.4. Clasificación mediante análisis discriminante

En la tabla 5.16 los datos obtenidos del análisis entre los grupos NC y QSM.

Tabla 5.16: Análisis discriminante entre el grupo NC y QSM, Neomorphometrics

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolLHip	58,14 %	63,24 %	66,67 %	54,43 %	60,39 %
VolLEntGM	70,93 %	63,24 %	70,93 %	63,23 %	67,53 %
VolLEnt	69,77 %	67,65 %	63,88 %	73,17 %	63,83 %
VolLEntTIV	65,00 %	61,76 %	50,00 %	75,00 %	62,96 %
VolL2EntTIV	69,77 %	66,18 %	72,28 %	63,38 %	68,18 %

Los resultados de los biomarcadores relacionados con la corteza entorrinal son mejores que los hipocampales a la hora de clasificar los sujetos NC y QSM. El biomarcador con mejor precisión es VolL2EntTIV con porcentaje del 68,18 %.

En la tabla 5.17 se observa la clasificación de los biomarcadores entre el grupo NC y el MCI.

Tabla 5.17: Análisis discriminante entre el grupo NC y MCI, Neuromorphometrics

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolHipGM	65,00 %	72,06 %	57,77 %	77,77 %	69,44 %
VolHipWM	60,00 %	58,82 %	46,15 %	71,42 %	59,26 %
VolHipGMWM	62,50 %	64,71 %	51,02 %	74,57 %	63,89 %
VolHipTIV	60,00 %	69,12 %	53,33 %	74,60 %	65,74 %
VolHip2TIV	65,00 %	67,65 %	54,16 %	76,67 %	66,67 %
VolLHipTIV	62,50 %	66,18 %	52,08 %	75,00 %	64,81 %
VolRHipTIV	57,50 %	69,12 %	52,27 %	73,44 %	64,81 %
VolLHip	85,00 %	75,00 %	66,67 %	89,47 %	78,70 %
VolL2HipTIV	80,00 %	73,53 %	64,00 %	86,20 %	75,93 %
VolLEntGM	65,00 %	60,29 %	49,05 %	75,45 %	62,04 %
VolLEntTIV	65,00 %	61,76 %	50,00 %	75,00 %	62,96 %
VolLEnt	77,50 %	70,59 %	60,78 %	84,21 %	73,15 %
VolL2EntTIV	72,50 %	67,44 %	50,87 %	84,05 %	69,05 %

En la tabla 5.18 se observa la clasificación de los biomarcadores entre el grupo QSM y el MCI

Tabla 5.18: Análisis discriminante entre el grupo QSM y MCI, Neomorphometrics

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolHipGM	65,00 %	61,63 %	44,06 %	79,10 %	62,70 %
VolHipWM	60,00 %	62,79 %	42,85 %	77,14 %	61,90 %
VolHipGMWM	62,50 %	62,79 %	43,86 %	78,26 %	62,67 %
VolHipTIV	60,00 %	67,44 %	46,15 %	78,37 %	65,08 %
VolHip2TIV	65,00 %	66,28 %	47,27 %	80,28 %	65,87 %
VolLHipTIV	62,50 %	65,12 %	45,45 %	78,87 %	64,29 %
VolRHipTIV	57,50 %	65,12 %	43,39 %	76,71 %	62,70 %
VolLHip	65,00 %	62,79 %	44,83 %	79,41 %	63,49 %
VolL2HipTIV	72,50 %	67,44 %	50,88 %	84,06 %	69,05 %

El mejor biomarcador para separar los sujetos QSM de los MCI es VolL2HipTIV con una precisión del 69,05 %.

5.3.5. Biomarcadores relacionados con LHip y LEnt

En la tabla 5.19 se pueden observar los biomarcadores conformados por LHip y por LEnt.

En la tabla 5.20 se muestra los datos estadísticos de los marcadores relacionados con LHip y con LEnt. En el se observa que los tres biomarcadores diferencian el grupo QSM del NC pero solo BiosumaCuadraticaTIVGM distingue el Grupo MCI

Tabla 5.19: Biomarcadores relacionados con LHip y LEnt, Neuromorphometrics

Símbolo	fórmula
BioLHip2LEntTIV0,5	$((LHip^2 + (2 * LEnt)^2) * 1000/TIV)^{1/2}$
BiosumaCuadraticaTIVGM	$((LHip^2 + LEnt)^2) * 1000/(TIV - GM)$
BioMultiplicacion	$LHip * LEnt * 1000/TIV$

del QSM. BioLHip2LEntTIV y BioMultiplicacion tienen un valor de F mayor que los biomarcadores hipocampales y que los biomarcadores de la corteza entorrinal. Ésto indica que los biomarcadores que están conformados por LEnt y LHip pueden dar mejores resultados que los biomarcadores hipocampales y que los biomarcadores de la corteza entorrinal.

Tabla 5.20: Datos estadísticos, marcadores LHip-LEnt, Neuromorphometrics

Marcador	NC (68)	QSM (86)	MCI (40)	F	p
BioLHip2LEntTIV	15,0573(0,2783)	13,2597(0,2417) ^a	12,6185(0,3739) ^a	16,85	0,0000
BiosumaCuadraticaTIVGM	21,039(0,3682)	19,2519(0,3197) ^a	17,6352(0,4947) ^{a,b}	15,13	0,0000
BioMultiplicacion	6,1057(0,1050)	5,4724(0,0912) ^a	5,1548(0,1410) ^a	16,54	0,0000

En la figura 5.7 consiste en el diagrama de cajas y bigotes del marcador BioMultiplicacion. En él se refleja las diferencias significativas entre el grupo NC con respecto a los otros dos grupos.

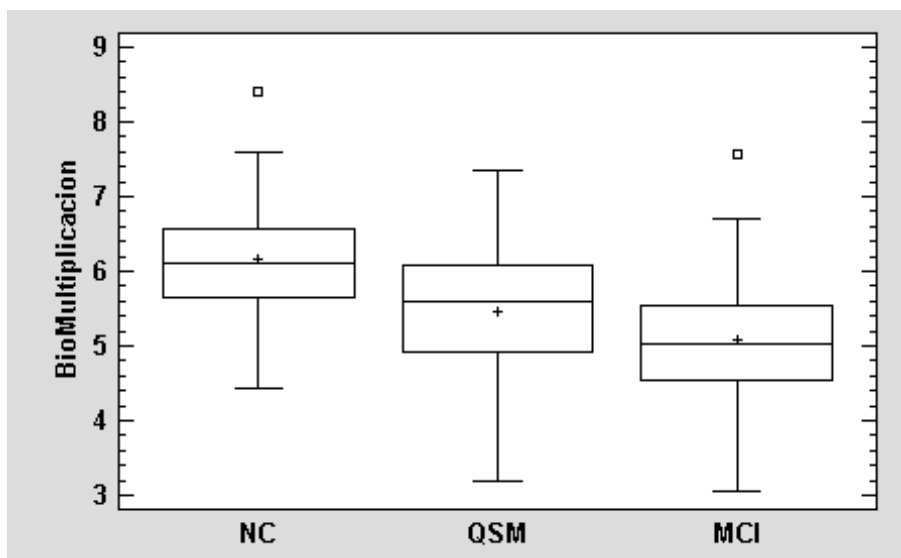


Figura 5.7: Diagrama de cajas, marcador BioMultiplicacion, Neuromorphometrics

Los resultados de la validación se muestran en la tabla 5.21.

En la tabla 5.22 se muestra los resultados del análisis discriminante de los biomarcadores entre el grupo NC y el MCI.

Tabla 5.21: Diagn3sis, biomarcadores LHip-LEnt, Neuromorphometrics

Biomarcador	Cumple con la diagn3sis
BioLHip2LEntTIV	S3
BiosumaCuadraticaTIVGM	S3
BioMultiplicacion	S3

Tabla 5.22: Discriminaci3n NC-MCI, LHip-LEnt, Neuromorphometrics

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicci3n +	Predicci3n -	Precisi3n
BioLHip2LEntTIV	82,50 %	75,00 %	66,00 %	87,93 %	77,78 %
BiosumaCuadraticaTIVGM	82,50 %	79,41 %	70,21 %	88,52 %	80,56 %
BioMultiplicacion	77,50 %	77,94 %	67,39 %	85,8 %	77,78 %

En la tabla 5.23 se muestra los resultados del an3lisis discriminante de los biomarcadores entre el grupo NC y el grupo QSM. En ella se puede apreciar que la precisi3n de los marcadores son inferiores a la precisi3n de VolL2EntTIV. En la tabla

Tabla 5.23: Discriminaci3n QSM-NC, LHip-LEnt, Neuromorphometrics

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicci3n +	Predicci3n -	Precisi3n
BioLHip2LEntTIV	63,95 %	66,18 %	70,51 %	59,21 %	64,94 %
BiosumaCuadraticaTIVGM	60,47 %	67,53 %	55,84 %	%	61,69 %
BioMultiplicacion	60,47 %	64,71 %	68,42 %	56,41 %	62,34 %

5.24 se muestra los resultados del an3lisis discriminante del biomarcador BiosumaCuadraticaTIVGM que diferencia el grupo QSM del grupo MCI con una precisi3n del 69,84 % .

Tabla 5.24: Discriminación QSM-MCI, LHip-LEnt, Neuromorphometrics

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción +	Predicción -	Precisión
BiosumaCuadraticaTIVGM	67,50 % 70.93	%51.92	%82.43	%	69,84 %

5.3.6. Selección de Biomarcadores

En la tabla 5.25 se muestran los biomarcadores para diferenciar los NC de los MCI con una precisión igual o superior al 66,67%. Son en total nueve y el marcador con mayor precisión es BiosumaCuadraticaTIVGM con un 80,56%.

Tabla 5.25: Biomarcadores NC-MCI, precisión $\geq 66,67\%$, Neuromorphometrics

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción +	Predicción -	Precisión
VolHipGM	65,00 %	72,06 %	57,77 %	77,77 %	69,44 %
VolHip2TIV	65,00 %	67,65 %	54,16 %	76,67 %	66,67 %
VolLHip	85,00 %	75,00 %	66,67 %	89,47 %	78,70 %
Voll2HipTIV	80,00 %	73,53 %	64,00 %	86,20 %	75,93 %
VolLEnt	77,50 %	70,59 %	60,78 %	84,21 %	73,15 %
Voll2EntTIV	72,50 %	67,44 %	50,87 %	84,05 %	69,05 %
BioLHip2LEntTIV	82,50 %	75,00 %	66,00 %	87,93 %	77,78 %
BiosumaCuadraticaTIVGM	82,50 %	79,41 %	70,21 %	88,52 %	80,56 %
BioMultiplicacion	77,50 %	77,94 %	67,39 %	85,8 %	77,78 %

En la tabla 5.26 están los biomarcadores para diferenciar los QSM de los MCI con una precisión igual o superior al 66,67%. En ella se observa que dos marcadores tienen un precisión mayor al 66,67%. Voll2HipTIV con un 69,05% y BiosumaCuadraticaTIVGM con un 69,84%.

Tabla 5.26: Biomarcadores QSM-MCI, precisión $\geq 66,67\%$, Neuromorphometrics

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción +	Predicción -	Precisión
Voll2HipTIV	72,50 %	67,44 %	50,88 %	84,06 %	69,05 %
BiosumaCuadraticaTIVGM	67,50 % 70.93	%51.92	%82.43	%	69,84 %

En la tabla 5.27 se muestran los biomarcadores que diferencian los NC de los QSM con una precisión igual o superior al 66,67%. VolLEntGM con un 67,53% y Voll2EntTIV con un 68,18%.

Tabla 5.27: Análisis discriminante entre el grupo NC y QSM, Neomorphometrics

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción +	Predicción -	Precisión
VolLEntGM	70,93 %	63,24 %	70,93 %	63,23 %	67,53 %
VolL2EntTIV	69,77 %	66,18 %	72,28 %	63,38 %	68,18 %

En total diez biomarcadores son adecuados para diferenciar al menos dos grupos. El mejor para distinguir los NC de los QSM es VolL2EntTIV con una precisión del 68,18 % . En cambio, el más adecuado para distinguir los NC de los MCI es BiosumaCuadraticaTIVGM con una precisión del 80,56 %. Y por otro lado, el más apto para discriminar los QSM de los MCI es BiosumaCuadraticaTIVGM con una precisión del 69,84 %.

5.4. Resultados de CAT12 con el atlas Hammers

En este apartado se muestra los resultados conseguidos utilizando los volúmenes obtenidos con el atlas Hammers de CAT 12.

5.4.1. Biomarcadores hipocampales

En la tabla 5.28 se muestran las diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 5.28: Biomarcadores hipocampales, atlas Hammers

Biomarcador	Sig. NC-QSM	Sig. NC-MCI	Sig. QSM-MCI	F	Sig.
VolHipGM	1	0,201	0,081	2,571	0,079
VolHipWM	1	0,045*	0,132	3,121	0,046
VolHipCSF	1	0,034*	0,029*	3,962	0,021
VolHipGMWM	1	0,037*	0,128	3,272	0,040
VolHipTIV	1	0,016*	0,039	4,286	0,015
VolHip2TIV	0,867	0,105	0,479	2,260	0,107
VolLHipTIV	1	0,020*	0,089	3,841	0,021
VolRHipTIV	1	0,025*	0,028*	4,164	0,017
VolLHip	0,048*	0,011*	0,737	5,018	0,008
Vol2LHipTIV	0,123	0,004*	0,213	5,491	0,005

Todos los biomarcadores tienen un F considerablemente menor que las obtenidas con el mismo marcadores con los atlas LPBA 40 y con el atlas Neuromorphometrics. Vol2LHipTIV es el que tiene la mayor F con el valor de 5,491 pero no cumple los requisitos mínimos impuestos para considerar realizar la diagnosis. En cambio, VolLHip si lo cumple porque diferencia el grupo NC del QSM. En la tabla 5.29

Tabla 5.29: Datos estadísticos, marcadores hipocampales, Hammers

Marcador	NC (68)	QSM (86)	MCI (40)	F	p
VolLHip	2,2109(0,02943)	2,1164(0,02556) ^a	2,0613(0,0395) ^{a,b}	5,018	< 0,0075

La media del volumen del hipocampo izquierdo estimado con el atlas Hammers es 43,40% inferior a la media del volumen del hipocampo izquierdo del atlas LPBA40, lo cual implica una diferencia considerable.

En la figura 5.8 se muestra el diagrama de caja de VollHip.

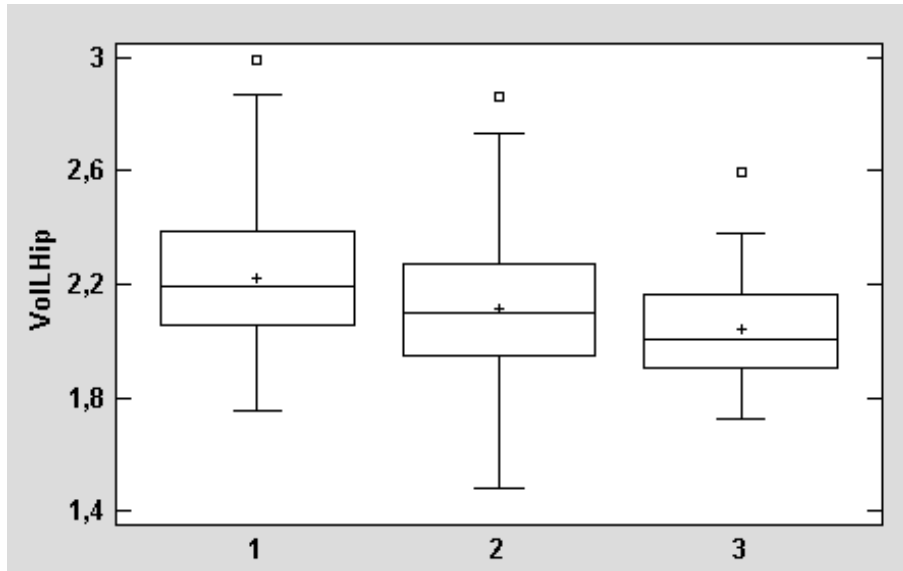


Figura 5.8: Diagrama de cajas del marcador VollHip del atlas Hammers

5.4.2. Biomarcadores no hipocampales

Se determinó que la amígdala izquierda (LAmy) es un biomarcador interesante de estudiar porque la diferencia de la media del volumen LAmy de los NC con respecto a la de los MCI es mayor que la diferencia resultante del volumen del hipocampo izquierdo. Además, la diferencia absoluta de la desviación estándar de una con respecto a la otra es menor al 0,60%.

En la tabla 5.30 se indican los marcadores propuestos para la región de la amígdala izquierda.

Tabla 5.30: Biomarcadores del atlas Hammers relacionados con LAmy

Símbolo	fórmula
VolLAmy	$VolLAmy$
VolLAmyGM	$VolLAmy * 1000/GM$
Vol2LAmyTIV	$VolLAmy^2 * 1000/TIV$

En la tabla 5.31 se muestran los datos estadísticos de los marcadores relacionados con LAmy.

Tabla 5.31: Datos estadísticos, marcadores relacionados con LAmy, Hammers

Marcador	NC (68)	QSM (86)	MCI (40)	F	p
VolLAmy	1,86824(0,0258)	1,7523(0,0224) ^a	1,7228(0,0347) ^a	7,55	< 0,0007
VolLAmyGM	3,1701(0,0385)	3,0506(0,0334)	2,9902(0,0517) ^b	4,39	< 0,0137
Vol2LAmyTIV	2,3364(0,0554)	2,1106(0,04810) ^a	1,9942(0,07442) ^a	7,64	< 0,0006

En la tabla 5.32 se muestran las diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 5.32: Biomarcadores no hipocampales, atlas Hammers

Biomarcador	Sig. NC-QSM	Sig. NC-MCI	Sig. QSM-MCI	F	Sig.
VolLAmy	0,002*	0,004*	1	7,551	0,001
VolLAmyGM	0,60	0,23*	0,992	4,389	0,014
Vol2LAmyTIV	0,007*	0,001*	0,579	7,644	0,001

Los valores de F de los marcadores relacionados con LAmy son mayores que los marcadores relacionados con LHip, por ende, se recomienda el atlas Hammers para analizar diferencias del volumen de la amígdala izquierda entre grupos de diagnóstico, en vez del volumen hipocampal.

En la figura 5.9 se muestra el diagrama de caja de Vol2LAmyTIV.

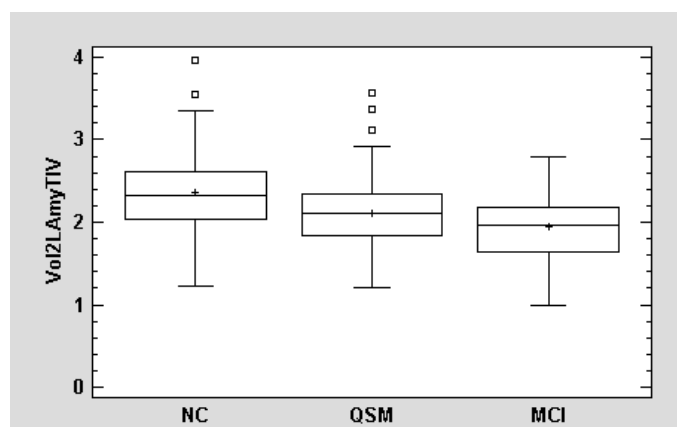


Figura 5.9: Diagrama de cajas del marcador Vol2LAmyTIV del atlas Hammers

5.4.3. Diagnósis

En la tabla 5.33 se puede observar que el único marcador que cumple con el criterio de la diagnóstico es VolLAmy

Tabla 5.33: Diagnóstico de los biomarcadores, Hammers

Biomarcador	Cumple con la diagnosis
VolLHip	No
VolLAmy	Sí
Vol2LAmyTIV	No

5.4.4. Análisis discriminante

En la tabla 5.34 se muestra el resultado del análisis discriminante entre el grupo NC y el grupo QSM del biomarcador VolLAmy.

Tabla 5.34: Análisis discriminante entre el grupo NC y el grupo QSM, Hammers

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción +	Predicción -	Precisión
VolLAmy	72,09 %	60,29 %	69,66 %	63,07 %	66,68 %

En la tabla 5.35 se puede observar el resultado del análisis discriminante entre el grupo NC y el grupo MCI del biomarcador VolLAmy.

Tabla 5.35: Análisis discriminante entre el grupo NC y el grupo MCI, Hammers

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción +	Predicción -	Precisión
VolLAmy	75,00 %	64,71 %	55,56 %	81,48 %	68,52 %

Al tener una precisión del 66,68 % el marcador VolLAmy es uno de los más destacados a la hora de diferenciar los sujetos control de los pacientes con queja subjetiva leve.

5.5. Resultados de FreeSurfer

En este apartado se muestra los resultados conseguidos al analizar volúmenes de la base de datos de FreeSurfer de C. Platero.

5.5.1. Biomarcadores hipocampales

En la tabla 5.36 se muestran las diferencias significativas entre los grupos mediante Bonferroni.

Tabla 5.36: Biomarcadores hipocampales, FreeSurfer

Biomarcador	Sig. NC-QSM	Sig. NC-MCI	Sig. QSM-MCI	F	Sig.
VolHipGM	0,101	0,000*	0,041*	8,385	0,000
VolHipWM	0,219	0,000*	0,032*	7,609	0,001
VolHipCSF	0,059	0,001*	0,183	7,051	0,001
VolHipGMWM	0,100	0,000*	0,019*	9,436	0,001
VolHipTIV	0,040*	0,000*	0,034*	9,958	0,000
VolHip2TIV	0,031*	0,000*	0,032*	10,426	0,000
VolLHipTIV	0,074	0,000*	0,076	7,975	0,000
VolRHipTIV	0,043*	0,000*	0,031*	10,003	0,000
VolLHip	0,013*	0,000*	0,273	8,531	0,000
Vol2LHipTIV	0,018*	0,000*	0,102	9,478	0,000

Tres biomarcadores distinguieron significativamente los tres grupos: VolHipTIV, VolHip2TIV y VolRHipTIV. Por otro lado, el marcador con el mayor valor de F (10,426) es VolHip2TIV. Es destacable, que en Freesurfer, el marcador VolHipTIV tiene un valor de F mayor que el biomarcador Vol2LHipTIV, que es el caso contrario a los resultados con CAT12. Ésto implica que la robustez de un biomarcador hipocampal varía considerablemente con respecto a otro según el enfoque de segmentación que se utilice. Uno de los motivos, por los cuales, Vol2LHipTIV tiene una F inferior a VolHipTIV es que en los resultados de FreeSurfer el volumen del hipocampo derecho diferencia más que el volumen del hipocampo izquierdo.

En la tabla 5.37 se observan los datos estadísticos de los biomarcadores.

Tabla 5.37: Datos estadísticos de los marcadores hipocampales, Freesurfer

Marcador	NC (68)	QSM (86)	MCI (40)	F	p
VolHipGM	13,2401(0,1658)	12,7626(0,1471)	12,0835(0,2237) ^{a,b}	8,39	< 0,0003
VolHipWM	17,2500(0,2648)	16,6067(0,2350)	15,4829(0,3573) ^{a,b}	7,61	< 0,0007
VolHipCSF	16,5068(0,4123)	15,2007(0,3658)	13,922(0,5562) ^a	7,05	< 0,0011
VolHipGMWM	7,4769(0,0952)	7,2022(0,0844)	6,7708(0,1284) ^{a,b}	9,44	< 0,0001
VolHipTIV	5,114(0,0771)	4,8554(0,0684) ^a	4,5313(0,1040) ^{a,b}	9,96	< 0,0001
VolHip2TIV	4,9782(0,0815)	4,6941(0,0723) ^a	4,3484(0,1099) ^{a,b}	10,43	< 0,0001
VolLHipTIV	2,424(0,0404)	2,4237(0,0358)	2,2737(0,0545) ^a	7,98	< 0,0005
VolRHipTIV	2,5677(0,0409)	2,4317(0,0363) ^a	2,25752(0,0552) ^{a,b}	10,00	< 0,0001
VolLHip	3,5161(0,0563)	3,2963(0,0499) ^a	3,1389(0,0759) ^a	8,53	< 0,0003
Vol2LHipTIV	9,0269(0,2440)	8,1165(0,2165) ^a	7,2587(0,3291) ^a	9,48	< 0,0001

El promedio estimado del volumen del hipocampo izquierdo de los sujetos control utilizando FreeSurfer ($3,5161 \pm 0,0563$) es muy similar al promedio estimado del hipocampo izquierdo, de los sujetos control, con el atlas Neuromorphometrics ($3,5138 \pm 0,0393$). Pero el volumen intracraneal de FreeSurfer ($1378,9 \pm 148,346$) difiere un poco del volumen intracraneal estimado con CAT12 ($1493,87 \pm 149,974$).

En la figura 5.10 se muestra cuatro diagrama de cajas de cuatro biomarcadores hipocampales.

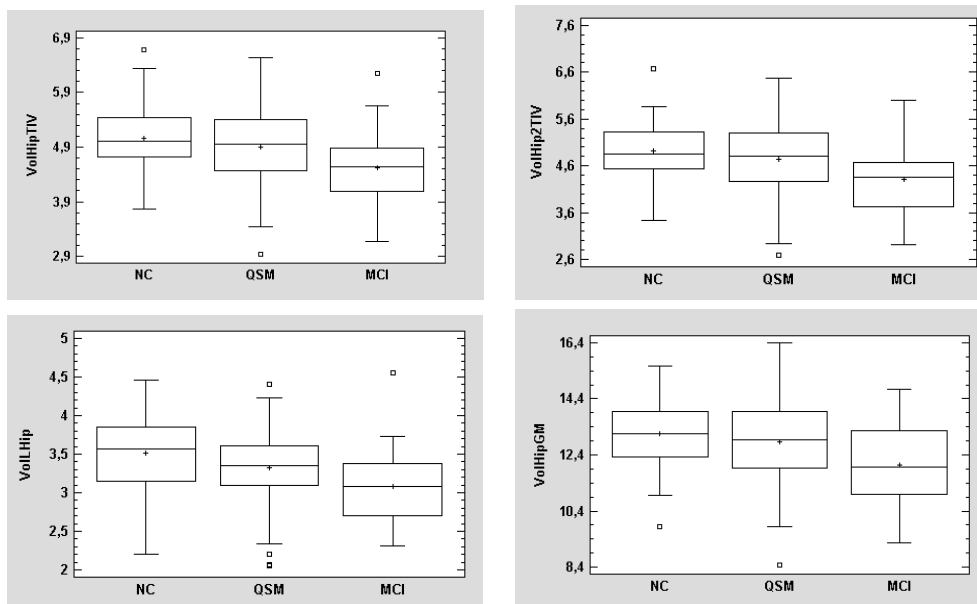


Figura 5.10: Diagrama de cajas de marcadores hipocampales, FreeSurfer

En el diagrama de cajas y bigotes del marcador VolHip2TIV no se logra apreciar diferencias significativas entre el grupo NC y el grupo QSM, ésto se debe a que el efecto de las covariables son determinantes a la hora de analizar la diferencias entre el volumen del hipocampo derecho y el volumen del hipocampo izquierdo.

5.5.2. Diagnosis

En la tabla 5.38 se puede observar que los marcadores VolHipCSF y VolL2HipTIV no cumplen con la diagnosis.

Tabla 5.38: Diagnosis de los biomarcadores hipocampales, FreeSurfer

Biomarcador	Cumple con la diagnosis
VolHipGM	Sí
VolHipWM	Sí
VolHipCSF	No
VolHipGMWM	Sí
VolHipTIV	Sí
VolHip2TIV	Sí
VolLHipTIV	Sí
VolRHipTIV	Sí
VolLHip	Sí
VolL2HipTIV	No

5.5.3. Análisis discriminante

En la tabla 5.39 se muestra el resultado del análisis discriminante entre el grupo NC y el grupo QSM.

Tabla 5.39: Análisis discriminante entre el grupo NC y el QSM, FreeSurfer

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolHipTIV	54,65 %	51,47 %	58,75 %	47,29 %	53,25 %
VolHip2TIV	51,16 %	51,47 %	57,14 %	45,45 %	51,30 %
VolRHipTIV	50,00 %	51,47 %	56,57 %	44,87 %	50,65 %
VolLHip	52,33 %	60,29 %	62,50 %	50,00 %	55,84 %

La probabilidad de diferenciar los dos grupos es casi el 50 %, por lo tanto, las co-variables tienen más relevancia que los biomarcadores. Por ende, no es recomendable usar biomarcadores hipocámpales con FreeSurfer para diferenciar estos dos grupos.

En la tabla 5.40 se observa la clasificación de los biomarcadores entre el grupo NC y el MCI.

Tabla 5.40: Análisis discriminante entre el grupo NC y MCI, FreeSurfer

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolHipGM	67,50 %	67,65 %	55,10 %	77,96 %	67,59 %
VolHipWM	67,50 %	60,29 %	50,00 %	75,92 %	62,96 %
VolHipGMWM	65,00 %	67,65 %	54,16 %	76,67 %	66,67 %
VolHipTIV	67,50 %	66,18 %	54,00 %	77,58 %	66,67 %
VolHip2TIV	72,50 %	70,59 %	59,18 %	81,35 %	71,30 %
VolLHipTIV	67,50 %	64,61 %	52,94 %	77,19 %	65,74 %
VolRHipTIV	65,00 %	66,18 %	53,06 %	76,27 %	65,74 %
VolLHip	72,50 %	67,65 %	56,86 %	80,70 %	69,44 %

Todos los marcadores tienen una sensibilidad igual o mayor al 65,00 % y la mayoría una precisión superior al 65,50 % . El biomarcador con la mayor precisión es VolHip2TIV con el 71,30 %.

La segmentación mediante FreeSurfer es más adecuada para comparar las diferencias de volúmenes entre el hipocampo izquierdo y el hipocampo derecho para distinguir los sujetos control de los pacientes con deterioro cognitivo leve.

En la tabla 5.41 se observa la clasificación de los biomarcadores entre el grupo QSM y el MCI.

Tabla 5.41: Análisis discriminante entre el grupo QSM y el grupo MCI, FreeSurfer

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolHipGM	62,50 %	63,95 %	44,64 %	78,57 %	63,49 %
VolHipWM	65,00 %	61,63 %	44,06 %	79,10 %	62,70 %
VolHipGMWM	62,50 %	68,60 %	48,07 %	79,72 %	66,67 %
VolHipTIV	62,50 %	65,12 %	45,45 %	78,87 %	64,29 %
VolHip2TIV	62,50 %	66,28 %	46,29 %	79,16 %	65,08 %
VolRHipTIV	57,50 %	68,60 %	46,00 %	77,63 %	65,08 %

El marcador más apto para distinguir el grupo QSM del MCI es VolHipGMWM que tiene una precisión de 66,67 %.

5.5.4. Selección de Biomarcadores

En todos los biomarcadores la predicción positiva entre los QSM y MCI es inferior a la predicción positiva entre los NC y MCI, por ende, existe una mayor probabilidad de confundir a los QSM en MCI que los NC en MCI. Para el caso de VolHipGMWM la precisión para distinguir los NC de los MCI es la misma que para diferenciar los QSM de los MCI.

Se recomienda el uso de cinco biomarcadores propuestos para diferenciar los NC de los MCI (ver tabla 5.42)

Tabla 5.42: Marcadores más aptos para distinguir NC de MCI, FreeSurfer

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
VolHipGM	67,50 %	67,65 %	55,10 %	77,96 %	67,59 %
VolHipGMWM	65,00 %	67,65 %	54,16 %	76,67 %	66,67 %
VolHipTIV	67,50 %	66,18 %	54,00 %	77,58 %	66,67 %
VolHip2TIV	72,50 %	70,59 %	59,18 %	81,35 %	71,30 %
VolLHip	72,50 %	67,65 %	56,86 %	80,70 %	69,44 %

Por otro lado, solamente se recomienda utilizar VolHipGMWM para distinguir el grupo QSM del MCI.

5.6. Biomarcadores

Esta sección engloba los biomarcadores con mayor precisión.

5.6.1. NC-QSM

En la tabla 5.43 se puede observar los tres marcadores más aptos para diferenciar el grupo NC del QSM.

Tabla 5.43: Marcadores para diferenciar el grupo NC del grupo QSM

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción positiva	Predicción negativa	Precisión
Neuromorphometrics VolLEntGM	70,93 %	63,24 %	70,93 %	63,23 %	67,53 %
Neuromorphometrics VolL2EntTIV	69,77 %	66,18 %	72,28 %	63,38 %	68,18 %
Neuromorphometrics BioLHip2LEntTIV	63,95 %	66,18 %	70,51 %	59,21 %	64,94 %

Los tres marcadores se utilizan para los volúmenes obtenidos con CAT12 y con el atlas Neuromorphometrics. El más óptimo de los propuestos es VolL2EntTIV con una precisión de 68,18 %. En la figura 5.11 se muestra su diagrama de caja.

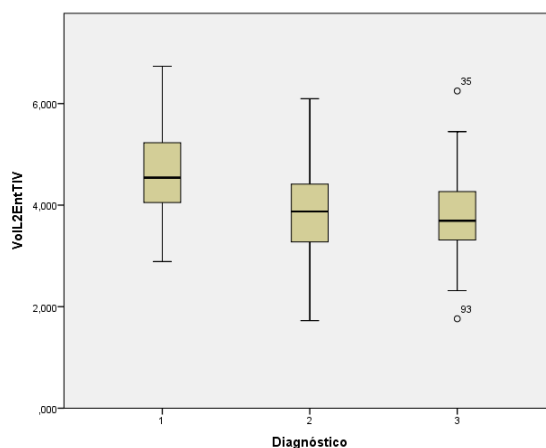


Figura 5.11: Diagrama de cajas de VolL2EntTIV del atlas Neuromorphometrics

5.6.2. NC-MCI

En la tabla 5.44 se puede apreciar los tres marcadores más adecuados para distinguir el grupo NC del grupo MCI.

Tabla 5.44: Marcadores para diferenciar el grupo NC del grupo MCI

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción +	Predicción -	Precisión
Neuromorohometrics BiosumaCuadraticaTIVGM	82,50 %	79,41 %	70,21 %	88,52 %	80,56 %
Neuromorohometrics VolLHip	85,00 %	75,00 %	66,67 %	89,47 %	78,70 %
Neuromorohometrics BioMultiplicacion	77,50 %	77,94 %	67,39 %	85,8 %	77,78 %

En la tabla 5.45 se observa la diferencia que implica utilizar el biomarcador óptimo de los propuesto en vez de VolHipTIV de FreeSurfer. El marcador VolHipTIV de Freesurfer es el que tiene mayor precisión comparado con los otros VolHipTIV.

Tabla 5.45: Diferencia entre el marcador óptimo y VolHipTIV, NC-MCI

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción +	Predicción -	Precisión
Neuromorohometrics BiosumaCuadraticaTIVGM	82,50 %	79,41 %	70,21 %	88,52 %	80,56 %
FreeSurfer VolHipTIV	67,50 %	66,18 %	54,00 %	77,58 %	66,67 %
Diferencia	15,00 %	13,23 %	16,21 %	10,94 %	13,56 %

La diferencia en la precisión entre el biomarcador óptimo y VolHipTIV es de un 13,56 %. Ésto demuestra que utilizar biomarcadores distintos a VolHipTIV puede incrementar considerablemente la precisión de un enfoque de segmentación.

En la figura 5.12 se muestra su diagrama de caja del biomarcador óptimo.

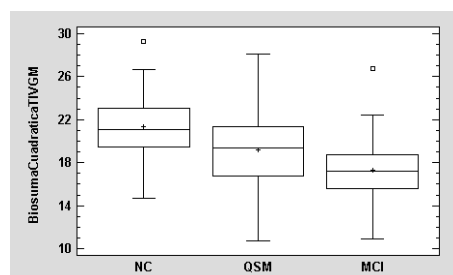


Figura 5.12: Diagrama de cajas de BiosumaCuadraticaTIVGM

5.6.3. QSM-MCI

En la tabla 5.46 se muestra los tres marcadores más aptos para diferenciar el grupo NC del grupo MCI.

Tabla 5.46: Marcadores para diferenciar el grupo QSM del grupo MCI

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción +	Predicción -	Precisión
Neuromorohometrics BiosumaCuadraticaTIVGM	67,50 %	70,93 %	51,92 %	82,43 %	69,84 %
Neuromorohometrics VolL2HipTIV	72,50 %	67,44 %	50,88 %	84,06 %	69,05 %
LPBA40 VolLHipTIV	67,50 %	66,28 %	48,21 %	81,42 %	66,67 %

EL biomarcador BiosumaCuadraticaTIVGM, además de ser el óptimo para diferenciar el grupo NC del grupo MCI, también es el más apto para diferenciar el grupo QSM del grupo MCI. Se destaca que la precisión para diferenciar el grupo MCI del NC es mayor que la discriminación entre grupo MCI del grupo QSM. Ésto reafirma la hipótesis de que los sujetos con queja subjetiva de memoria tienen una mayor tendencia a padecer la enfermedad del Alzheimer que los sujetos sanos.

En la tabla 5.47 se aprecia la diferencia que implica utilizar el biomarcador óptimo de los propuestos en vez de VolHipTIV de LPBA 40.

Tabla 5.47: Diferencia entre el marcador óptimo y VolHipTIV, QSM-MCI

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Predicción +	Predicción -	Precisión
Neuromorohometrics BiosumaCuadraticaTIVGM	67,50 %	70,93 %	51,92 %	82,43 %	69,84 %
LPBA 40 VolLHipTIV	67,50 %	66,28 %	48,21 %	81,42 %	66,67 %
Diferencia	00,00 %	04,65 %	03,71 %	01,10 %	03,17 %

Conclusiones

1. Para segmentar las subestructuras corticales del cerebro y estimar su volumen con CAT12, se requiere realizar unas pequeñas modificaciones en los parámetros preestablecidos en el software.
2. Una ventaja de CAT12 con respecto a otros programas de segmentación es que indica la calidad de la imagen analizada, lo cual permite reducir posibles errores.
3. El tiempo consumido para segmentar cada una de las imágenes con CAT12 fue inferior a 26 minutos.
4. CAT12 tiene la capacidad de segmentar y estimar el volumen de las distintas ROIs mediante 3 atlas distintos: Hammers, Neuromorphometrics y LPBA40.
5. CAT12 reporta los resultados de los volúmenes de las distintas ROIs en un archivo .csv por cada imagen analizada. Para procesar toda la información fue productivo realizar un algoritmo que unificase los datos de todos los archivos .csv en una hoja de Excel, con la finalidad, de reducir el tiempo en ordenar la base de datos para aplicar el análisis estadístico.
6. De los 3 distintos atlas que utiliza CAT12 el que ha dado mejor resultado ha sido el atlas Neuromorphometrics.
7. A la hora de hacer el análisis estadístico es de suma importancia considerar la edad y el nivel de estudio como covariables no deseadas, ya que inciden considerablemente en la variable dependiente.
8. La precisión de un biomarcador con respecto a otro para diferenciar dos grupos varía según el enfoque de segmentación, por este motivo, es importante estudiar una gran variedad de marcadores para cada enfoque, con el objetivo, de determinar el óptimo.
9. Los volúmenes estimados del hipocampo izquierdo con el programa CAT12 discriminan los grupos de diagnóstico mejor que los volúmenes del hipocampo derecho. Sin embargo, en FreeSurfer ocurre lo contrario.
10. No es recomendable utilizar el atlas LPBA40 para diferenciar el grupo NC del grupo QSM. Para el caso de discriminar el grupo NC del grupo MCI el biomarcador sugerido es VolL2HipTIV que tiene una precisión de 75,93%. Por otro lado, para distinguir el grupo QSM del MCI el biomarcador VolHipTIV tiene una precisión de 66,77%

11. Para el atlas Hammer no se recomienda usar biomarcadores relacionados con el hipocampo, más bien se sugiere utilizar el volumen de la amígdala izquierda porque discrimina el grupo NC del QSM con una precisión del 66,68 % y porque diferencia el grupo NC del MCI con una precisión del 68,52 %.
12. Los resultados obtenidos al analizar la corteza entorrinal izquierda en el atlas Neuromorphometrics permite plantear la hipótesis que la corteza entorrinal izquierda se atrofia primero que el hipocampo, pero este último pierde volumen de un manera más acelerada.
13. Utilizar biomarcadores que fusionen 2 regiones de interés pueden dar mejores resultados que los biomarcadores de cada región.
14. Para volúmenes el atlas Neuromorphometrics el biomarcador óptimo de los propuestos con la finalidad de diferenciar el grupo NC del QSM es VolL2EntTIV, que tiene una precisión del 68,18 %. En cambio, para distinguir el grupo MCI del QSM el óptimo es BiosumaCuadraticaTIVGM, que tiene una precisión del 69,84 %. Por otro lado, para diferenciar el grupo NC del MCI el biomarcador óptimo es BiosumaCuadraticaTIVGM con una precisión del 80,56 %.
15. Para el software de FreeSurfer el biomarcador más apto para diferenciar el grupo NC del MCI es VolHip2TIV que tiene una precisión del 71,30 %. Para el caso de distinguir el grupo QSM del MCI se recomienda VolHipGMWM que tiene una precisión del 66,67 %.
16. Si solamente se considerase el biomarcador VolHipTIV CAT12, el atlas LPBA 40 sería el más indicado, ya que tiene una precisión del 66,67 % para diferenciar el grupo QSM del MCI y una del 70,37 % para distinguir el grupo NC del MCI.
17. Utilizar un biomarcador distinto al VolHipTIV incrementa un 3,17 % a la hora de diferenciar el grupo QSM del MCI y a la hora de discriminar el grupo NC del MCI aumenta la precisión en un 13,56 %.
18. Es importante seguir estudiando los biomarcadores propuestos con una población más grande, con el objetivo de determinar si la tendencia del comportamiento de los biomarcadores es la misma. Ya que, en dado caso, que se cumpliera, implicaría una mejora considerable en la precisión de los enfoques a la hora de discriminar los grupos.

Bibliografía

- [1] Loretxu Bergouignan, Marie Chupin, Yvonne Czechowska, Serge Kingnéhun, Cédric Lemogne, Guillaume Le Bastard, Martin Lepage, Line Garnero, Olivier Colliot, and Philippe Fossati. Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *Neuroimage*, 45(1):29–37, 2009.
- [2] García-Martos. C.(2011). Cursro de Estadística 2011–2012. Universidad Politécnica de Madrid. Recuperado el 10 de Julio de 2016 desde el link www.etsii.upm.es/ingor/estadistica/Carol/cap1DyR.pdf.
- [3] GMartos. The Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging at Massachusetts General Hospital (2015). FreeSurfer Analysis Pipeline Overview. Recuperado el 28 de Julio de 2016 desde el link <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferAnalysisPipelineOverview>.
- [4] QUICK START GUIDE. Manual computational anatomy toolbox-cat12.
- [5] P. Reyes. (2006). MÉTODOS ESTADÍSTICOS MULTIVARIADOS. Recuperado el 10 de Julio de 2016 desde el link www.icicm.com.
- [6] Audrey Perrotin, Robin de Flores, Franck Lambertson, Géraldine Poisnel, Renaud La Joie, Vincent de la Sayette, Florence Mezenge, Clemence Tomadesso, Brigitte Landeau, Beatrice Desgranges, et al. Hippocampal subfield volumetry and 3d surface mapping in subjective cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(s1):S141–S150, 2015.
- [7] 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.
- [8] Kiran Thapaliya and Danchi Jiang. A review: Image processing methods for the extraction of bio-markers in the study of alzheimer's disease. *Artificial Intelligence in Medicine*, AIIM-D-15-00210, 2015.
- [9] Universidad Carlos III de Madrid, Licenciatura en Ciencias y Técnicas estadísticas. (S.F). Análisis Multivariante I. Capítulo 6: Análisis Discriminante. Recuperado el 10 de Julio de 2016 desde el link www.est.uc3m.es/esp/nueva_docencia/getafe/ciencias_estadisticas/.

- [10] Universitat de Barcelona. . ANÁLISIS DE LA VARIANZA CON UN FACTOR (ANOVA). Recuperado el 10 de Julio de 2016 desde el link www.ub.edu/aplica_infor/spss/cap4-7.htm.