



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00074

Matrícula: 2111800289

COMPARACION MORFOLOGICA DE  
ESTRUCTURAS CEREBRALES EN EL  
ENVEJECIMIENTO NORMAL Y  
PATOLOGICO

En México, D.F., se presentaron a las 12:00 horas del día 2 del mes de abril del año 2013 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. FERNANDO ARAMBULA COSIO  
DR. EMILIO SACRISTAN ROCK  
DRA. VERONICA MEDINA BAÑUELOS

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: JORGE LUIS PEREZ GONZALEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:



JORGE LUIS PEREZ GONZALEZ  
ALUMNO

**— APROBAR —**

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ

LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI  
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JOSE ANTONIO DE LOS REYES  
HEREDIA

PRESIDENTE

DR. FERNANDO ARAMBULA COSIO

VOCAL

DR. EMILIO SACRISTAN ROCK

SECRETARIA

DRA. VERONICA MEDINA BAÑUELOS



# Comparación Morfológica de Estructuras Cerebrales en el Envejecimiento Normal y Patológico

Tesis de Maestría



Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa  
División de Ciencias Básicas e Ingeniería  
Posgrado en Ingeniería Biomédica  
Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología

*Presentado por:*

Ing. Jorge Luis Pérez González

*Asesores:*

Dra. Verónica Medina Bañuelos

Dr. Ernesto Bribiesca Correa

Asesores:

Dra. Verónica Medina Bañuelos

Dr. Ernesto Bribiesca Correa



Sinodales:

**Presidente:**

Dr. Fernando Arámbula Cosío

UNAM-CCADET

**Secretario:**

Dra. Verónica Medina Bañuelos

UAM-I

**Vocal:**

Dr. Emilio Sacristán Rock

UAM-I

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

México, D.F. 2 de abril del 2013

# Agradecimientos

Una de las metas que tuve en la vida fue estudiar un posgrado, y no lo hubiera logrado sin el apoyo de mi familia, por lo cual deseo agradecer a mi hermano Heber por su incondicional apoyo, a mi hermana Yury porque siempre estuvo a mi lado y a mi madre Teresa porque siempre estuvo al pendiente de mí. También deseo agradecer a mis amigos del posgrado con los que cursé las diferentes asignaturas y pasé momentos únicos, a los amigos del laboratorio Omar, Miguel, Desirée y Ceci que me abrieron las puertas y con los cuales he aprendido muchas cosas nuevas y vividas junto a ellos momentos únicos.

Quiero dar gracias a todos mis amigos y compañeros de la ingeniería que a pesar de que estamos lejos somos muy unidos. Además deseo expresar mi agradecimiento a mis asesores la Dra. Verónica y el Dr. Ernesto por sus consejos y apoyo, a mis profesores el Maestro Óscar y la Dra. Raquel por sus enseñanzas. Le doy las gracias al Consejo Nacional de la Ciencia y Tecnología por brindarme la oportunidad de continuar con mis estudios a través de una beca.

A todos los que me apoyaron y que estuvieron conmigo les doy las gracias.



# Resumen

Los cambios que sufren las estructuras anatómicas durante procesos naturales o patológicos han sido medidos con diferentes parámetros de tamaño y forma. En particular, las variaciones que se presentan en las estructuras cerebrales durante el envejecimiento normal y patológico se han cuantificado empleando principalmente índices volumétricos. En este proyecto, se ha propuesto una medida de forma, basada en el índice de compacidad, que puede complementar adecuadamente los valores de volumen, representativos sobre todo de los cambios de tamaño de las estructuras. Hemos aplicado esta medida, además de las comúnmente reportadas en la literatura, para analizar los cambios cerebrales en cuatro poblaciones de estudio: Sujetos Jóvenes (SJ), Adultos Mayores (AM), Adultos Mayores con Deterioro Cognitivo Incipiente (DCI) y Adultos Mayores con Enfermedad de Alzheimer (EA).

El análisis se realizó considerando la materia gris y la materia blanca de manera global y también dividiendo estas estructuras en los cuatro lóbulos cerebrales (frontal, parietal, temporal y occipital), por hemisferio derecho e izquierdo. Los índices medidos fueron el volumen total y el volumen normalizado de cada región estudiada, así como el índice de compacidad propuesto. Se efectuó un análisis estadístico para observar los cambios en los índices de volumen y compacidad de SJ comparados contra AM, DCI y EA. Además se realizó una valoración de la capacidad de discriminación de estos índices para separar entre las poblaciones de AM, DCI y EA, con el fin de determinar el potencial de la medida de

compacidad con respecto a los otros parámetros y se compararon los resultados obtenidos con lo reportado en la literatura para las medidas volumétricas. Esta capacidad de separación de los grupos se determinó a partir del área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), que refleja la sensibilidad y la especificidad del parámetro para diferentes umbrales. Cuando consideramos la materia gris y la materia blanca de manera global obtuvimos una capacidad de clasificación del índice de compacidad de 0.73 cuando se quiere distinguir entre AM y DCI; un área de 0.95 cuando separamos entre AM y EA, y de hasta 0.91 cuando queremos discriminar entre DCI y EA. El análisis por lóbulos muestra que el índice de compacidad es muy superior en su capacidad de discriminación que las medidas volumétricas, sobre todo en las regiones temporales y parietales, como era de esperarse. La separación entre AM y DCI alcanza un área de 0.78 para el lóbulo temporal derecho, mientras que, entre las poblaciones AM y EA, el índice medido en prácticamente todas las estructuras presenta un área ROC por arriba de 0.9. Para la comparación entre DCI y EA, se obtuvo un área ROC superior a 0.75 en todas las estructuras.

La evolución de la medida de compacidad fue también determinada en los estudios longitudinales de 3 sujetos. Ésta es consistente con los cambios de volumen encontrados en diversos estudios reportados en la literatura, por lo que consideramos que es una medida confiable, que puede ser utilizada de manera complementaria para la determinación de los cambios estructurales en el proceso de envejecimiento normal y patológico.

# Abstract

The changes that appear in anatomical structures during natural or pathological processes have been measured using several size and shape parameters. Particularly, the variations that are observed in brain structures during normal and pathological aging have been quantified mainly using volumetric indexes. In this project a shape measure, based on the compactness index, is proposed; it can be an adequate complement to volume values, which are mostly representative of structure's size. We have applied this compactness measure, besides the most common clinically used parameters, to analyze brain changes in four studied populations: young healthy subjects (YH), elderly controls (EC), subjects with mild cognitive impairment (MCI) and patients with Alzheimer's disease (AD).

A first analysis was carried out considering gray matter and white matter globally followed by a more detailed analysis, considering frontal, temporal, parietal and occipital lobes, in the right as well as in the left hemisphere. For each structure, total volume, normalized volume and the proposed compactness index were measured. A statistical analysis, to observe changes of these parameters between the YH population and EC, MCI and AD groups, was carried out. Furthermore, the discrimination capability of these indexes to separate EC, MCI and AD populations was established, to compare the potentiality of the proposed compactness measure with respect to other parameters; these results were contrasted against the classification performance of volumetric measures, as reported in the literature. The discriminative capacity was determined by measuring the area under the ROC (Receiv-



er Operating Characteristic) curve (AUC), which reflects the specificity and sensitivity of each parameter at different thresholds. When gray and white matter are considered globally, an AUC of 0.74 was obtained in the separation of EC and MCI populations using the compactness index. This measure increases up to 0.95 when the EC and AD groups are being separated and up to 0.91 when discriminating MCI and AD classes. In the lobe by lobe analysis, the compactness measure shows an even more superior performance in its discrimination potential, than the volumetric indexes, especially for temporal and parietal regions, as expected. The separation between AD and MCI reaches an AUC of 0.78 for the right temporal lobe, while for EC and AD classification, the measured compactness for almost all the studied structures has an AUC above 0.9. For MCI and AD comparison, an AUC above 0.75 was obtained for all structures.

The temporal behavior of the compactness measure was determined for a set of longitudinal studies in 3 subjects. It is consistent with the volume changes reported in several studies, and therefore it can be considered as a reliable complementary index to determine the structural changes appearing during the normal and degenerative aging process.



# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>9</b>
1.1. Morfología cerebral y patologías que la afectan. . . . .	9
1.1.1. Envejecimiento . . . . .	11
1.1.2. Enfermedad de Alzheimer . . . . .	11
1.2. Morfometría y sus aplicaciones en imagenología medica . . . . .	15
1.3. Planteamiento del problema . . . . .	17
1.4. Objetivos . . . . .	18
1.4.1. Objetivo general . . . . .	18
1.4.2. Objetivos Particulares . . . . .	18
1.5. Descripción de la tesis . . . . .	19
<b>2. Metodología</b>	<b>21</b>
2.1. Características de los datos . . . . .	21
2.1.1. Características de los datos para pruebas preliminares . . . . .	21
2.1.2. Características de los datos analizados . . . . .	22
2.2. Preprocesamiento de las imágenes . . . . .	23
2.3. Segmentación de tejidos cerebrales . . . . .	24
2.3.1. Estimación de la función de densidad . . . . .	25
2.3.2. Estimación de la función de densidad para kernel multivariado . . . . .	25



2.3.3.	Mapa de confianza de bordes . . . . .	28
2.3.4.	Corrimiento de media ponderado . . . . .	30
2.3.5.	Fusión de regiones . . . . .	31
2.3.6.	Incorporación de información a priori . . . . .	31
2.4.	Segmentación por lóbulos . . . . .	34
2.5.	Compacidad discreta . . . . .	35
2.6.	Estadística . . . . .	39
2.7.	Síntesis de la metodología . . . . .	40
<b>3.</b>	<b>Resultados</b>	<b>43</b>
3.1.	Estudio preliminar . . . . .	43
3.2.	Resultados de las poblaciones sanas y patológicas . . . . .	44
3.2.1.	Resultados por tejidos . . . . .	47
3.2.2.	Resultados por lóbulos . . . . .	55
3.3.	Sujetos con proceso neurodegenerativo en aumento . . . . .	61
<b>4.</b>	<b>Discusión</b>	<b>65</b>
4.1.	Validación preliminar . . . . .	65
4.2.	Discusión por tejidos . . . . .	67
4.3.	Discusión por lóbulos . . . . .	71
4.4.	Sujetos con proceso neurodegenerativo en aumento . . . . .	75
<b>5.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>Anexo</b>	<b>79</b>



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Morfología cerebral y patologías que la afectan.

Las medidas morfométricas en estructuras cerebrales pueden ser útiles para determinar cambios relacionados con alguna patología. Desde hace varios años se ha intentado caracterizar la forma cerebral utilizando diversas métricas, pero el tema sigue siendo un desafío. Existe gran variedad de enfermedades que afectan la forma cerebral; pueden afectar diferentes tejidos o regiones; tal es el caso de la cisticercosis cerebral que es una enfermedad causada por un parásito llamado *Taenia solium*, que penetra la pared del intestino y es transportado por los vasos sanguíneos a cualquier lugar del cuerpo, donde se desarrollan los quistes [1]. La ubicación definitiva suele ser preferentemente el tejido cerebral, ocasionando neurocisticercosis, afectando de forma severa la morfología cerebral.

Otra patología que afecta la morfología cerebral es la esquizofrenia, que involucra un conjunto de síntomas caracterizados por ilusiones, alucinaciones, trastornos del pensamiento y la comunicación; sus causas aun son desconocidas. Mediante estudios cerebrales de Tomografía Computarizada se ha encontrado un aumento notable en la parte del sistema ventricular situado en el lóbulo temporal, en particular en el lado izquierdo del cerebro.



En concordancia con estas observaciones, en algunos estudios se ha encontrado un menor tamaño del hipocampo y el área adyacente de la corteza, la circunvolución parahipocámpica [2].

En las mujeres embarazadas, el consumo en cantidades moderadas de alcohol pueden tener efectos dañinos sobre el feto en desarrollo, incluyendo bajo peso al nacer y un mayor riesgo para el aborto espontáneo. Las cantidades altas pueden causar síndrome alcohólico fetal, que puede dar lugar al daño cerebral y tanto al retardo mental como al del crecimiento; pueden afectar diversas zonas cerebrales de forma severa y en algunos casos no existe tratamiento [3]. Además los niños de padres alcohólicos tienden a responder peor que otros académicamente, tener una incidencia mayor de depresión, ansiedad y estrés y tener un autoestima inferior que otros niños [4]. La figura 1.1 muestra algunos estudios cerebrales de Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética de patologías que afectan la morfología cerebral.

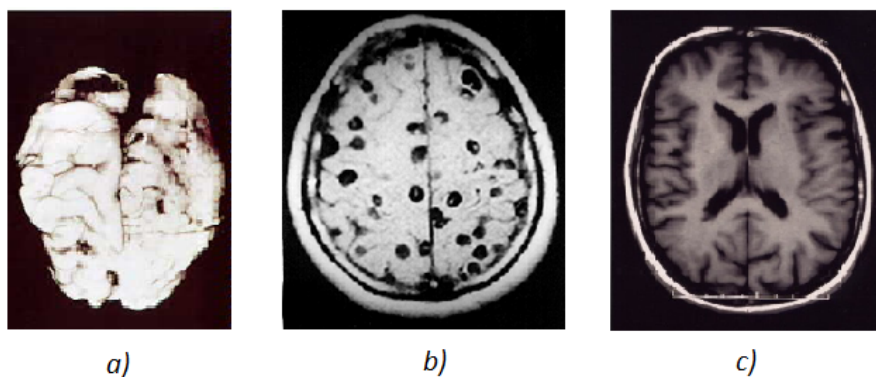


Figura 1.1: Estudios de patologías que afectan la morfología cerebral, a) Daño cerebral en el feto causado por alcoholismo durante el embarazo, b) Neurocisticercosis y c) Esquizofrenia

Algunas otras enfermedades o causas que afectan la morfología cerebral son el envejecimiento y la enfermedad del Alzheimer, las cuales se describen en la siguientes secciones.



### 1.1.1. Envejecimiento

A medida que las personas envejecen, su cerebro y sistema nervioso pasan por cambios naturales. El cerebro y la médula espinal pierden peso y neuronas. Las neuronas pueden comenzar a transmitir mensajes más lentamente que en el pasado. Los productos de desecho se pueden acumular en el tejido cerebral, a medida que las neuronas se descomponen, ocasionando la formación de estructuras llamadas placas y ovillos neurofibrilares. Un pigmento graso de color marrón (lipofuscina) también se puede acumular en el tejido nervioso. La descomposición de los nervios puede afectar los sentidos. Se podría presentar reducción o pérdida de los reflejos o la sensibilidad, llevando a que se presenten problemas con el movimiento y la seguridad. Alguna ligera reducción en el pensamiento, la memoria y la capacidad cognitiva parece ser una parte normal del envejecimiento. Aunque estos cambios son naturales, muchas personas tienen concepciones erradas acerca del tipo y magnitud de dichos cambios. Un mito común es que todas las personas de avanzada edad se vuelven seniles o muchas personas le atribuyen el incremento de la confusión al hecho de *volverse viejo*, cuando realmente puede ser causado por una enfermedad. Estos cambios no son los mismos en todo el mundo. Algunas personas tienen muchos cambios físicos en sus nervios y tejido cerebral, mientras que otras tienen pocos cambios. Algunas personas tendrán atrofia y placas, otras tendrán placas y ovillos neurofibrilares y otras tantas tendrán otros cambios. Más aun, estos cambios no siempre están claramente relacionados con los efectos sobre la capacidad de pensar. Por ejemplo, las placas y los ovillos neurofibrilares están asociados con el mal de Alzheimer, pero algunas personas con los síntomas más graves tienen menos placas y ovillos neurofibrilares que aquéllas con síntomas leves o moderados [5].

### 1.1.2. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad irreversible y progresiva del cerebro que lentamente destruye la memoria y las aptitudes del pensamiento, y con el tiempo,



hasta la capacidad de llevar a cabo las tareas más simples. En la mayoría de las personas afectadas con esta enfermedad, los síntomas aparecen por primera vez después de los 60 años de edad según el *Alzheimer Disease Education and Referral* (ADEAR) [6]. El Alzheimer es la causa más común de demencia en las personas mayores. La demencia es la pérdida del funcionamiento cognitivo, o sea, pensar, recordar y razonar, a tal grado que interfiere con la vida y las actividades diarias de una persona. La enfermedad toma su nombre del Dr. Alois Alzheimer. En 1906, el Dr. Alzheimer notó cambios en los tejidos del cerebro de una mujer que había muerto de una rara enfermedad mental. Sus síntomas incluían pérdida de la memoria, problemas de lenguaje y comportamiento impredecible. Después de que la mujer murió, el Dr. Alzheimer examinó su cerebro y descubrió varias masas anormales (actualmente llamadas placas amiloideas) y bultos retorcidos de fibras (actualmente llamados ovillos o nudos neurofibrilares). Las placas y los ovillos en el cerebro son dos de las características principales de esta enfermedad. La tercera característica es la pérdida de las conexiones entre las células nerviosas (las neuronas) y el cerebro. A pesar de que no sabemos qué inicia el proceso de la enfermedad de Alzheimer, sabemos que el daño al cerebro empieza de 10 a 20 años antes de que algún problema sea evidente. Los ovillos empiezan a desarrollarse en la parte profunda del cerebro, en una zona llamada corteza entorrinal, y las placas se forman en otras zonas. A medida que se van formando más y más placas y ovillos en zonas particulares del cerebro, las neuronas sanas empiezan a funcionar con menos eficacia. Luego pierden su habilidad de funcionar y comunicarse entre sí, y finalmente mueren. Este perjudicial proceso se propaga a una estructura cercana, llamada el hipocampo, el cual es esencial en la formación de recuerdos. A medida que aumenta la muerte de las neuronas, las regiones afectadas del cerebro empiezan a encogerse. Cuando se acerca la fase final de la enfermedad, los daños se han extendido ampliamente y los tejidos del cerebro se han encogido considerablemente [6–8].



### **Deterioro Cognitivo Incipiente**

Los problemas de la memoria son una de las primeras señales del Alzheimer. Algunas personas que tienen problemas de la memoria tienen una condición llamada Deterioro Cognitivo Incipiente o leve (DCI). Las personas afectadas con este deterioro tienen más problemas de los que normalmente tienen las personas de su misma edad, pero sus síntomas no son tan severos como los de aquellas que tienen la enfermedad. Cuando son comparadas con personas que no tienen DCI, la mayoría de las personas que sí lo tienen terminan desarrollando el Alzheimer. Otros cambios también pueden ser señal de las etapas muy tempranas de la enfermedad. Por ejemplo, imágenes del cerebro y estudios de marcadores biológicos de personas que tienen DCI y de personas que tienen un historial familiar de padecimiento de Alzheimer, han empezado a detectar cambios tempranos en el cerebro que son similares a los encontrados en esta enfermedad. Estos resultados tendrán que ser corroborados por otros estudios, pero parecen ser prometedores. Otros estudios recientes han descubierto vínculos entre algunos problemas de movimiento y el DCI. Los investigadores también han notado vínculos entre algunos problemas con el sentido del olfato y problemas cognitivos [7].

### **Etapas del Alzheimer**

A medida que la enfermedad va avanzando, la pérdida de la memoria continúa y surgen cambios en otras capacidades cognitivas. Los problemas pueden incluir perderse, dificultad para manejar el dinero y pagar las cuentas, repetir las preguntas, tomar más tiempo para completar las tareas diarias normales, juicio deficiente y pequeños cambios en el estado de ánimo y en la personalidad. Las personas frecuentemente son diagnosticadas durante esta etapa donde la enfermedad es leve. En una etapa moderada, el daño ocurre en las áreas del cerebro que controlan el lenguaje, el razonamiento, el procesamiento sensorial y el pensamiento consciente. La pérdida de la memoria y la confusión aumentan, y las personas empiezan a tener problemas para reconocer a familiares y amigos. Tal vez no



puedan aprender cosas nuevas, llevar a cabo tareas que incluyen múltiples pasos (tales como vestirse) o hacer frente a situaciones nuevas. Es posible que tengan alucinaciones, delirio y paranoia, y quizás se comporten impulsivamente. Al llegar a la etapa final, las placas y ovillos se han extendido por todo el cerebro y los tejidos del cerebro se han encogido considerablemente. Las personas que padecen de una enfermedad de Alzheimer severa no pueden comunicarse y dependen completamente de otros para su cuidado. Cerca del final, la persona quizás pase en cama la mayor parte o todo el tiempo, a medida que el cuerpo va dejando de funcionar [6–8]. En la figura 1.2 se muestran las zonas que afecta la enfermedad del Alzheimer según va evolucionando la enfermedad.

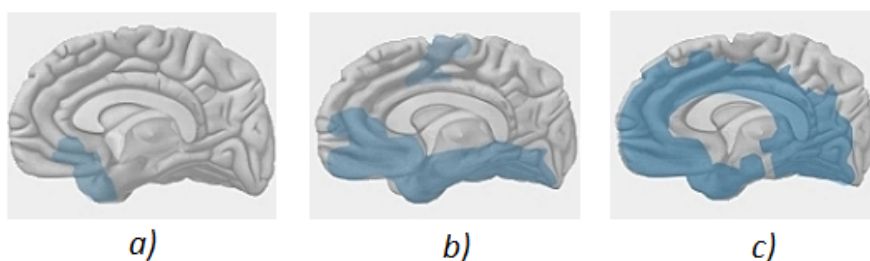


Figura 1.2: Zonas que afecta el Alzheimer en las etapas: a)Leve, b)Moderada y c) Severa [8]

### Diagnóstico y sus limitaciones

El Alzheimer se puede diagnosticar de manera definitiva únicamente después de ocurrida la muerte. El diagnóstico se hace vinculando la trayectoria clínica de la enfermedad con un examen de los tejidos cerebrales y una patología durante una autopsia. Pero los médicos ahora tienen varios métodos y herramientas que les ayudan a determinar con bastante precisión si una persona está teniendo problemas de memoria, cambios de conducta ó poca orientación en el tiempo y espacio, provocados por la EA. Para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer, los médicos hacen lo siguiente [6–8]:



- Preguntan sobre la salud general de la persona, sus problemas médicos previos y su capacidad para realizar actividades diarias, y sobre cambios en el comportamiento y en la personalidad.
- Realizan pruebas relacionadas a la memoria, a la capacidad de resolver problemas, prestar atención y contar, y a las habilidades de lenguaje.
- Llevan a cabo pruebas médicas, tales como pruebas de sangre, orina y fluido espinal.
- Efectúan estudios de imagenología cerebral tales como la Tomografía Computarizada o la Resonancia Magnética

El diagnóstico anticipado es beneficioso por varias razones. Obtener un diagnóstico anticipado e iniciar el tratamiento en las etapas tempranas de la enfermedad puede ayudar a preservar el funcionamiento de una persona desde meses hasta años, a pesar de que el proceso subyacente de la enfermedad no puede ser cambiado. Obtener un diagnóstico anticipado también ayuda a las familias a planear para el futuro, hacer arreglos de vivienda, ocuparse de asuntos financieros y legales, y desarrollar redes de apoyo. Además, un diagnóstico anticipado puede brindar una mayor oportunidad para que las personas se involucren en investigaciones clínicas, ya que hasta el momento no existe un método cuantitativo y determinante de la enfermedad, pues como ya se mencionó, el Alzheimer se diagnostica principalmente utilizando pruebas neuropsicológicas y con la observación subjetiva de expertos en imágenes de TAC y RM, lo cual son limitantes para su diagnóstico.

## **1.2. Morfometría y sus aplicaciones en imagenología médica**

En la actualidad el procesamiento de imágenes y el uso de índices basados en la forma tienen aplicación en el campo de la imagenología médica. Algunas investigaciones han utilizado el volumen para el diagnóstico y tratamiento en tumores cerebrales [9]; otras investigaciones utilizan imágenes de RM para evaluar el flujo cardíaco ventricular [10]. Otros



estudios utilizan el índice de compacidad discreta para discriminar tumores de mama malignos [11]. Investigaciones recientes han segmentado subestructuras cerebrales en adultos control para caracterizarlas utilizando el área envolvente y el área de la corteza cerebral, pues se cree que esta información puede ser de utilidad para enfermedades que afecten la morfología o que causen pérdida de tejido cerebral en alguna región en específico [12]. Otros estudios han utilizado como índice el área de la corteza posterior cingular, corteza perirrinial y giro parahipocampal, encontrando una disminución en la corteza cerebral debida al envejecimiento cerebral; además se hallaron diferencias de área en sujetos control contra sujetos con enfermedad de Alzheimer (EA), principalmente en la corteza perirrinial que reduce de  $16.13 \text{ cm}^2$  a  $11.52 \text{ cm}^2$  [13].

Mediante el volumen de materia gris se han encontrado diferencias entre una población de sujetos control, sujetos con deterioro cognitivo incipiente y sujetos con EA, hallando una disminución de este tejido provocado por la patología; además existe una disminución de volumen en el lóbulo parietal, y temporal, de sujetos control a sujetos con deterioro cognitivo y contra sujetos con Alzheimer. Adicionalmente se reporta crecimiento en el sistema ventricular, lo cual tiene como consecuencia una deformación en el tejido correspondiente a la materia blanca; también se ha obtenido el volumen en subestructuras en las cuales se encontraron diferencias significativas entre los sujetos control, sujetos con DCI y EA en las siguientes regiones [14–16]:

- Hipocampo
- Amígdala
- Giro parahipocampal
- Giro temporal medio e inferior
- Tálamo



- Giro fusiforme

Con el índice de asimetría basado en la ecuación 1.1 se encontraron diferencias entre las poblaciones mencionadas en el hipocampo, en el giro temporal medio e inferior, en el lóbulo parietal, giro sub parietal y el tálamo [14].

$$A_r = \frac{2|V(R) - V_L|}{V(R) + V_L} \quad (1.1)$$

Donde  $A_r$  son los índices correspondientes a cada subestructura analizada,  $V_L$  es el volumen del hemisferio izquierdo y  $V_R$  es el volumen del hemisferio derecho. Este índice mide la asimetría que existe en el volumen entre los hemisferios cerebrales para cada subestructura.

Otras investigaciones han utilizado como medida de forma la compacidad discreta en estructuras cerebrales para un estudio sintético de RM, obteniendo un volumen en materia gris de  $826.7 \text{ cm}^3$  y una compacidad de 0.876, y para materia blanca un volumen de  $714.52 \text{ cm}^3$  y una compacidad de 0.917. Esta fue la primera medición efectuada utilizando medidas de compacidad en estructuras cerebrales, se cree que puede ser una medida que describa bien estas estructuras. [17].

### 1.3. Planteamiento del problema

En el campo de la medicina es muy recurrente el uso de pruebas subjetivas para el diagnóstico o tratamiento de alguna enfermedad; en algunos casos se basan en estudios químicos, psicológicos o de imagenología. Tal es el caso de la enfermedad del Alzheimer que, si bien es una enfermedad que no tiene cura, su diagnóstico temprano permite controlarla en una etapa previa: cuando el sujeto padece Deterioro Cognitivo Incipiente es posible evitar que evolucione en EA. Sin embargo, en la actualidad el diagnóstico se basa en pruebas neuropsicológicas y en la observación subjetiva de imágenes cerebrales de Tomografía



Computarizada o de Resonancia Magnética, lo cual hace que el diagnóstico no sea tan eficaz, por lo que es necesario utilizar medidas que indiquen cuantitativamente la deformación o daño cerebral de manera global o por regiones. Una de las medidas más utilizadas es el volumen, la cual brinda información relevante al indicar la pérdida de tejido, pero con la desventaja de que cada sujeto tiene un volumen cerebral distinto y es difícil hacer comparaciones entre sujetos. Por esto se considera necesario utilizar medidas que den información referente a la deformación cerebral de manera global y por regiones, y que estas medidas sean invariantes al escalamiento, rotación o traslación.

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1. Objetivo general**

Utilizar índices de compacidad y volumen para caracterizar y comparar morfológicamente estructuras cerebrales en poblaciones de sujetos jóvenes, adultos mayores sanos, sujetos con Deterioro Cognitivo Incipiente y sujetos con enfermedad de Alzheimer.

### **1.4.2. Objetivos Particulares**

- Efectuar un estudio preliminar en 20 estudios de Resonancia Magnética validando la segmentación automática comparada con una segmentación manual en materia blanca y materia gris; además conocer el comportamiento del índice de compacidad en las estructuras cerebrales de ambas segmentaciones.
- Utilizar el índice de compacidad y volumen para caracterizar y comparar morfológicamente los tejidos cerebrales (materia gris y materia blanca) en poblaciones de sujetos jóvenes, adultos mayores sanos, pacientes con DCI y EA, además obtener el poder de discriminación de estos índices entre las poblaciones adultas y patológicas.



- Utilizar el índice de compacidad y volumen para caracterizar y comparar morfológicamente los lóbulos cerebrales (temporal, frontal, parietal y occipital) divididos por hemisferios derecho e izquierdo, en poblaciones de sujetos jóvenes, adultos mayores sanos, pacientes con DCI y EA, además obtener el poder de discriminación de estos índices entre las poblaciones adultas y patológicas.
- Observar los cambios de compacidad y volumen en sujetos con evolución patológica de DCI leve hasta padecer EA.

## **1.5. Descripción de la tesis**

La tesis se divide en 5 capítulos en el capítulo 2 se describe la metodología utilizada, comenzando por las características de los datos analizados, el preprocesamiento de las imágenes, los métodos de segmentación por tejidos y por lóbulos, una descripción del índice de compacidad y de la estadística utilizada. En el capítulo 3 se muestran los resultados de una prueba piloto, posteriormente se encuentran los resultados correspondientes a la segmentación por tejidos y lóbulos cerebrales así como los índices de volumen y compacidad obtenidos. Por último se muestran los resultados de los índices de compacidad y volumen, de la evolución patológica de un sujeto comenzando con DCI leve hasta tener EA. En el capítulo 4 se muestra la discusión de los resultados obtenidos contrastados con lo reportado en otras investigaciones. Por último en el capítulo 5 contiene las conclusiones del trabajo realizado, algunas perspectivas y limitantes.







## Capítulo 2

# Metodología

En esta sección se describen las características de los datos analizados así como los métodos que se utilizaron para el preprocesamiento y procesamiento de los datos. Además, se describen las pruebas estadísticas utilizadas para comparar los resultados obtenidos de cada población.

### 2.1. Características de los datos

#### 2.1.1. Características de los datos para pruebas preliminares

Se emplearon estudios cerebrales de Resonancia Magnética, obtenidos del *Internet Brain Segmentation Repository* (IBSR) [18], utilizados para efectuar pruebas preliminares, los cuales tienen las siguientes características:

- 20 estudios cerebrales de RM.
- Ponderados en T1.
- Orientación coronal.



- Adquiridos en dos sistemas diferentes: *Siemens Magnetom* y *General Electric* ambos de 1.5 Tesla.
- Resolución de 3 mm en el eje coronal, 1 mm en el eje axial y 1 mm en el eje sagital.

Junto con los datos reales, la base de datos proporciona los resultados de la segmentación guiada manualmente por un experto, lo cual permite comparar los métodos de segmentación automatizados.

### 2.1.2. Características de los datos analizados

Se procesó un conjunto de 140 estudios cerebrales de Resonancia Magnética obtenidos en el Centro Nacional de Investigación en Instrumentación e Imagenología Médica, y de la base de datos *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) [19], correspondientes a:

- 30 sujetos jóvenes sanos (SJ) de 18 a 35 años de edad.
- 30 adultos mayores sanos (AM) de 68 a 85 años de edad con un *Mini – Mental State Examination* (MMSE) de 30 a 28.
- 30 sujetos con Deterioro Cognitivo Incipiente (DCI) de 68 a 85 años, con un MMSE de 26 a 27.
- 30 sujetos con Alzheimer (EA) de 68 a 85 años, con un MMSE de 21 a 25.
- 20 estudios de 3 sujetos a diferentes edades con proceso neurodegenerativo de Deterioro Cognitivo Incipiente hasta padecer Alzheimer.

Los estudios son imágenes anatómicas de cerebro y fueron adquiridas bajo las siguientes características:

- Ponderadas en T1



- Orientación Sagital
- Adquiridas en sistemas de 1.5 y 3 Teslas
- Tiempo de Repetición /Tiempo eco de 7.6/3.7 (ms)
- Resolución de 1 mm en el eje coronal, 1 mm en el eje axial y  $1 \pm 0.25$  mm en el eje sagital.

Los volúmenes fueron segmentados por tejidos (Materia blanca y materia gris), y por regiones (Lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo occipital y lóbulo parietal), para posteriormente ser medidos, de acuerdo a los procedimientos descritos en las siguientes secciones, obteniendo los índices de compacidad y volumen para cada estructura y subestructura.

## 2.2. Preprocesamiento de las imágenes

Para poder segmentar y procesar las imágenes se convirtieron del formato NIFTI ó DICOM a ANALYSE 7.5, lo cual es necesario para poder utilizar algunas funciones del software SPM (*Statistical Parametric Mapping*) [20]. Posteriormente se efectuó una interpolación cúbica de la forma (2.1), para cada vector de voxeles ortogonales al eje sagital, con la finalidad de calcular los valores intermedios entre cada elemento, obteniendo imágenes isométricas de  $1 \text{ mm}^3$  por voxel.

$$P(x) = ax^3 + bx^2 + cx + d \quad (2.1)$$

Después de obtener los volúmenes con voxeles isométricos, se procedió localizando para cada estudio cerebral la comisura anteroposterior, que es un punto anatómico que se encuentra por detrás de los giros paraterminales, sustancia subcallosa o áreas septales y sirve como referencia para operaciones de registro que se efectuarán posteriormente. En la figura 2.1 se muestra la localización de la comisura anterior para un sujeto utilizando el software MRIcro.



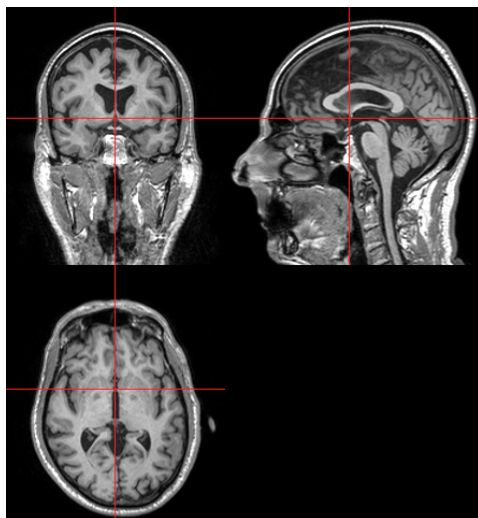


Figura 2.1: Localización de la comisura anteroposterior.

Este procedimiento fue realizado para cada uno de los estudios pues son necesarios para la segmentación y procesamiento de las imágenes.

### 2.3. Segmentación de tejidos cerebrales

Las técnicas de segmentación estadística usualmente se definen como un modelo paramétrico asociado a un tejido cerebral, asumiendo una forma de distribución particular en un espacio de características. Este supuesto puede generar artefactos implícitos en la elección del modelo de densidad de probabilidad. Por otro lado, los métodos no paramétricos no incorporan estas suposiciones.

Tal es el caso del corrimiento de media, que es una técnica de agrupamiento que no requiere conocimiento *a priori* del número de grupos y no restringe la forma de la distribución de densidades; además es un método iterativo que estima las modas de una distribución multivariada en el espacio de características; estas modas son consideradas como los centros de las regiones más densas del espacio que forman grupos; en el contexto de la segmentación

de imágenes pueden corresponder a una región de la imagen o a fondo.

### 2.3.1. Estimación de la función de densidad

Sea cualquier conjunto de datos  $X$  que tiene una función de densidad de probabilidad  $f$ . La especificación de la función  $f$  es una descripción natural de la distribución de  $X$ , y permite encontrar las probabilidades asociadas con  $X$  por medio de la relación:

$$P(a < X < b) = \int_a^b f(x)dx; \forall a < b \quad (2.2)$$

Algunas de las aplicaciones de estimación de densidad en datos multivariados son generalizaciones de métodos univariados. La estimación de densidad paramétrica supone que los datos son extraídos de una familia de distribuciones paramétricas conocida, por ejemplo la distribución normal con media  $\mu$  y varianza  $\sigma^2$ . Para este caso los datos de la densidad  $f$  se pueden obtener encontrando estimaciones de  $\mu$  y  $\sigma$  de los datos y sustituyendo estas estimaciones en la fórmula de la densidad normal. La desventaja de la aproximación paramétrica es la restricción de pertenecer a una familia paramétrica asociando el conjunto de datos observados a una función de densidad conocida, lo cual en algunos casos puede ser muy rígido. Esta rigidez se puede evitar estimando una función de densidad no paramétrica; de esta manera se efectúan suposiciones menos rígidas referentes a la distribución de los datos observados. La estimación de la densidad puede brindar información valiosa como la multimodalidad de los datos.

### 2.3.2. Estimación de la función de densidad para kernel multivariado

Los espacios característicos de una imagen muchas veces están compuestos por grupos de datos muy irregulares cuyo número y forma no están disponibles. Esto implica que una aproximación no paramétrica debe emplearse en el análisis, proporcionando una detección confiable del máximo local de la densidad fundamental. La definición del estimador de



kernel como una suma de *lóbulos* centrados en las observaciones se puede generalizar para el caso multivariado. El estimador de densidad de kernel multivariado  $K$  y ancho de banda  $h$ , también llamado parámetro de suavizado, se define por [21]:

$$\hat{f}(x) = \frac{1}{nh^d} \sum_{i=1}^n K\left\{\frac{1}{h}(x - X_i)\right\} \quad (2.3)$$

La función de kernel  $K(x)$  es una función definida para datos  $d$ -dimensionales  $X_i, i = 1, \dots, n$  que son el conjunto de datos multivariados cuya densidad  $f$  se desconoce y debe ser estimada. El kernel se toma con radio simétrico; es una función no negativa, centrada en cero e integrable a uno, como por ejemplo el kernel de Epanechnikov que es un kernel óptimo para minimizar el error en la estimación de la función de densidad:

$$K_e(x) = \begin{cases} \frac{1}{2}B_d^{-1}(d+2)(1-x^T x) & \text{si } x^T x < 1 \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (2.4)$$

donde  $C_d$  es el volumen de la esfera  $d$ -dimensional.

El uso de un kernel diferenciable permite definir la estimación del gradiente de densidad como el gradiente del estimador de densidad de kernel multivariado:

$$\hat{\nabla} f(x) \equiv \nabla \hat{f}(x) = \frac{1}{nh^d} \sum_{i=1}^n \nabla K\left\{\frac{1}{h}(x - X_i)\right\} \quad (2.5)$$

Sustituyendo la definición del kernel de Epanechnikov en la ecuación anterior:

$$\hat{\nabla} f_e(x) = \frac{1}{n(h^d C_d)} \frac{d+2}{h^2} \sum_{X_i \in S_h(x)} [X_i - x] = \frac{n_x}{n(h^d C_d)} \frac{d+2}{h^2} \left\{ \frac{1}{n_x} \sum_{X_i \in S_h(x)} [X_i - x] \right\} \quad (2.6)$$

donde la región  $S_h(x)$  es una hipersfera de radio  $h$  teniendo un volumen  $h^d C_d$ , centrada en  $x$  y de contenido  $n_x$  puntos dados. En este caso se desea elegir un  $h$  para hacer el error cuadrático integrado medio lo más pequeño posible. Si se desea eliminar el sesgo, se usa un valor muy pequeño de  $h$ , entonces la varianza será muy grande. Por el otro lado, eligiendo un valor grande de  $h$  se reducirá la variación aleatoria cuantificada por la varianza, a expensas

de introducir un error sistemático o sesgo dentro de la estimación; por lo tanto la elección del ancho de banda genera un compromiso entre el sesgo y la varianza.

Fukunaga llama al siguiente término corrimiento de media muestral [22]:

$$M_h(x) \equiv \frac{1}{n_x} \sum_{X_i \in S_h(x)} [X_i - x] = \frac{1}{n_x} \sum_{X_i \in S_h(x)} X_i - x \quad (2.7)$$

La cantidad  $\frac{n_x}{n(h^d C_d)}$  es la estimación de  $\hat{f}(x)$  de la densidad del kernel calculada en el hipersfera  $S_h(x)$  y a partir de la definición del kernel de Epanechnikov se puede obtener:

$$\hat{\nabla} f_e(x) = \hat{f}(x) \frac{d+2}{h^2} M_h(x) \quad (2.8)$$

donde  $M_h(x)$ :

$$M_h(x) = \frac{h^2}{d+2} \frac{\hat{\nabla} f_e(x)}{\hat{f}(x)} \quad (2.9)$$

Esta última expresión muestra que una estimación del gradiente normalizado se puede obtener calculando el corrimiento de media de la muestra con el kernel uniforme centrado en  $x$ . El vector del corrimiento de media tiene dirección del gradiente de la estimación de la densidad en  $x$  cuando esta estimación se obtiene del kernel de Epanechnikov [23]. Si el gradiente es cero, corresponde a una densidad uniforme sobre la región  $S_h(x)$ , el promedio del corrimiento de media debe ser cero debido a la simetría de las observaciones cercanas a  $X$ . Por otro lado, con un gradiente de densidad distinto de cero, apuntando a la dirección del incremento más rápido de la función de densidad de probabilidad, en el promedio más observaciones deben caer a lo largo de su dirección que en otro sitio dentro de  $S_h(x)$ . Dado que el vector de corrimiento de media siempre apunta hacia la dirección del máximo incremento en la densidad, puede definir una trayectoria que conduce a un máximo de densidad local.



### Información espacial

La segmentación y filtrado de una imagen, conservando bordes de buena calidad se puede obtener aplicando el corrimiento de media en el dominio espacial-rango. El método se basa en correr iterativamente una ventana de tamaño fijo hacia el promedio de los datos dentro de ella. Los detalles de la imagen se conservan debido al carácter no paramétrico del análisis, dado que no se supone *a priori* ninguna distribución definida de los datos. En una imagen el espacio entre cada elemento, ya sean píxeles ó voxeles, se conoce como dominio espacial, mientras el nivel de gris o color se representa en el dominio del rango. Los anchos de ventana del kernel en los dominios espacial y de rango se pueden concatenar para obtener un dominio espacio-rango de dimensión  $d = r + 2$ , donde  $r$  es 1 en caso de una imagen en niveles de gris y 3 para el caso de una imagen RGB. En el proceso de corrimiento de media se definen el ancho de ventana espacial y de intensidad, para utilizar información referente al espacio y el rango.

#### 2.3.3. Mapa de confianza de bordes

Los métodos más frecuentemente utilizados para la detección de bordes están basados en la orientación de gradientes. Estos métodos se basan en la coherencia de los bordes cercanos a la dirección del gradiente, pero la desventaja consiste en encontrar una forma de extracción confiable de la dirección del borde; este problema se puede solucionar utilizando la medida de confianza de borde que se propone en [24]. La estimación de borde se lleva a cabo mediante una máscara de diferenciación  $\mathbf{W}$ , definida en una ventana ( $m \times n$ ) y definiendo el subespacio del gradiente en  $R^{m \times m}$ . Se puede observar en la figura 2.2 que el vector de cada máscara ( $W_1$  y  $W_2$ ) define una dimensión del subespacio y el dato ( $a$ ) es un vector arbitrario en  $R^{m \times m}$ .

La estimación del gradiente es equivalente a la proyección de los datos en el subespacio del gradiente; la proyección es el vector  $\mathbf{P}d$ , y la orientación  $\hat{\theta}$ , es el ángulo entre la

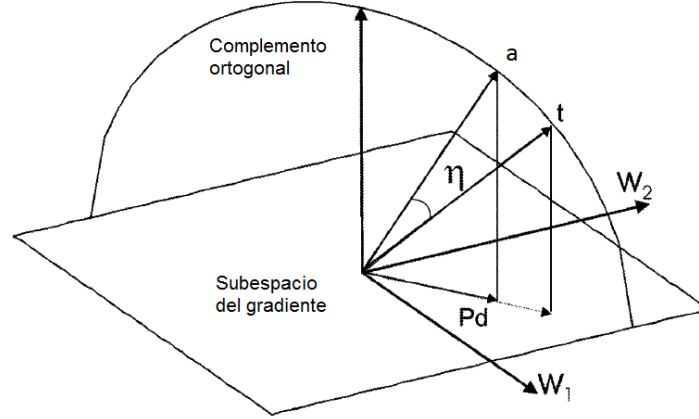


Figura 2.2: Determinación de la medida de confianza de bordes [25]

proyección de los datos y una de las mascararas de los vectores. El parámetro  $\hat{\theta}$  se puede utilizar para definir la plantilla del borde ideal,  $t$ , con la misma orientación de la estimación del gradiente. Una medida de confianza para la presencia de algún borde en los datos analizados puede ser  $\eta = |t^T a|$ , que corresponde, en el dominio de la imagen al coeficiente de correlación entre la plantilla normalizada y los datos. El mapa de confianza de borde tiene la virtud de ser independiente de la magnitud del gradiente; puesto que el vector gradiente apunta siempre hacia la dirección del máximo incremento, la estimación de la orientación del borde está dada por:

$$\hat{\theta}_e = \hat{\theta} - \frac{\pi}{2} = \tan^{-1}\left(\frac{\text{traza}[W^T A]}{\text{traza}[W A]}\right) \quad (2.10)$$

donde  $\hat{\theta}$  es la orientación de la estimación de gradiente, y  $A$  es la matriz de datos, centrada en cada voxel de la imagen y del mismo tamaño de  $W$ . La orientación del borde es utilizada para definir la plantilla  $t$  de un modelo de borde ideal con orientación  $\hat{\theta}_e$  y por lo tanto la medida de confianza para cada voxel, puede ser calculada correlacionando la matriz de datos  $A$  con su correspondiente plantilla. Para cada pixel se tienen dos valores



disponibles:  $\rho$  que caracteriza la magnitud del gradiente estimado y  $\eta$  la confianza que existe al estar en presencia de un borde con la orientación del gradiente estimado; tanto  $\rho$  como  $\eta$  tienen valores entre 0 y 1. En lugar de la magnitud del gradiente, los valores normalizados de  $\rho$  son utilizados, los cuales son percentiles de la distribución acumulada de la magnitud del gradiente, como criterio para determinar la presencia de un borde. Finalmente el mapa de confianza de bordes ( $\varphi$ ) se calcula para cada voxel como una combinación lineal de la función de distribución acumulativa y de la medida de confianza de borde:

$$\varphi = \beta\rho + (1 - \beta)\eta \quad (2.11)$$

Donde  $\beta$  es una constante entre 0 y 1 que controla la mezcla de la magnitud del gradiente  $\rho$  y el patrón local  $\eta$  de la información.

#### 2.3.4. Corrimiento de media ponderado

Posteriormente se efectúa un filtrado por corrimiento de media ponderado [25], el cual obtiene imágenes con regiones más homogéneas que las producidas por la máquina de Resonancia Magnética; al integrar el mapa de confianza de bordes a la ecuación 2.7 se obtiene:

$$M_h(x) = \frac{1}{\sum(1 - \varphi_i)} \sum_{x_i \in S_h(x)} (1 - \varphi_i)X_i - x \quad (2.12)$$

Donde  $S_h(x)$  es la región observada alrededor de  $x$ , en función de un radio de ventana  $h$ , y  $\varphi_i$  es la confianza del borde asociado a  $X_i$ . Para cada dato que se está procesando  $x$  se determina su vecindad  $X_i$  de análisis, en función del ancho de ventana espacial  $h_e$ ; para cada vecindad se determina la distancia Euclidiana de separación con el otro dato del proceso; si la diferencia es menor que el ancho de ventana espacial, se realiza un análisis de intensidad, el cual evalúa la diferencia de intensidad entre un dato y el vecino; si la diferencia es menor o igual al ancho de ventana de intensidad  $h_i$ , el vecino se pondera con el mapa de confianza  $\varphi$  y se incluye en el cálculo del vector de corrimiento de media  $M_h(x)$

. Estos pasos se repiten hasta que el dato  $x$  alcance su moda o bien se complete un número máximo de iteraciones.

### 2.3.5. Fusión de regiones

Ahora se etiqueta la imagen filtrada asignando el mismo valor escalar a todos los píxeles que convergieron a la misma moda, formando una región homogénea en intensidad, y así para todas las regiones de la imagen filtrada; con la imagen etiquetada se crea una matriz de adyacencia de regiones. Después se fusionan las regiones adyacentes que cumplan con las siguientes condiciones: la diferencia en modas es menor a  $h_i/2$  y la medida de confianza del borde es menor al umbral de fuerza de borde  $\xi$ , este paso se repite hasta que ya no es posible fusionar más regiones. A continuación se podan las regiones pequeñas de la imagen fusionada cuyo número de píxeles sea menor a un umbral preestablecido  $\mu$ , uniéndolas con la región adyacente de área mayor al umbral y con la cual tiene una diferencia de modas mínima.

### 2.3.6. Incorporación de información a priori

Las etapas mencionadas anteriormente, generan regiones con intensidades homogéneas, reduciendo el número de regiones que conforman el volumen cerebral. Sin embargo el número de regiones aun es muy alto puesto que se desea únicamente cuatro regiones localizadas: Materia Blanca, Materia Gris, Líquido Cefalorraquídeo y Fondo. Para obtener las regiones mencionadas se utiliza información *a priori* a partir de mapas probabilísticos. Estos mapas se muestran en la figura 2.3; representan la probabilidad *a priori* de los voxels correspondientes a las regiones de interés, después de que estos mapas hayan sido normalizados al espacio de los datos.



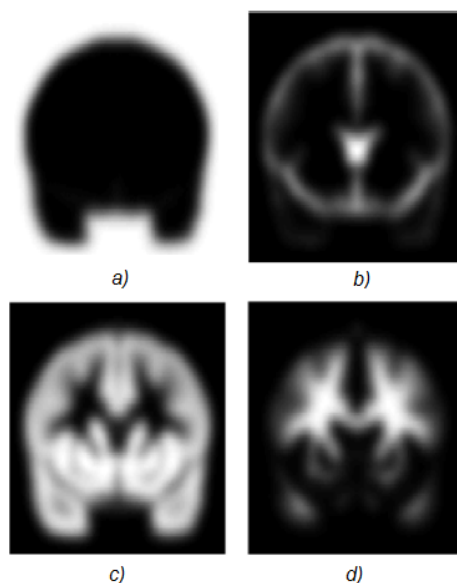


Figura 2.3: Atlas probabilístico, (a) Fondo, (b) Líquido cefalorraquídeo, (c) Materia gris y (d) Materia blanca.

### Registro espacial

Antes de realizar la clasificación, se debe realizar un registro entre los datos y los mapas probabilísticos, lo cual involucra encontrar la mejor transformación de cuerpo rígido de seis parámetros. Para realizar el registro se utiliza el programa *Statistical Parametric Mapping* [20]. Los datos de entrada son las imágenes de RM y un template de una imagen anatómica ponderada en T1, con lo cual se obtiene la matriz de transformación. Posteriormente, se utiliza la inversa de la matriz de transformación obtenida para llevar los atlas probabilísticos al espacio de las imágenes de RM que se desean segmentar; de esta manera para cada estudio se obtienen sus correspondientes mapas probabilísticos registrados en el mismo espacio estereotáctico.

### Clasificador Bayesiano

La clasificación de las imágenes requiere calcular las probabilidades para cada región encontrada y asignar cada una de ellas a la clase que tenga mayor probabilidad. La regla de Bayes permite calcular la probabilidad *a posteriori*,  $P(w_i/x)$  de una probabilidad *a priori*  $P(w_i)$  y la densidad de la clase condicional  $p(x/w_i)$ . Sea  $R_n = x_1, \dots, x_n$  las regiones de la imagen obtenidas a partir del análisis de adyacencia de regiones, para ser clasificadas en  $M$  clases,  $w_1, \dots, w_M$ . Cada región representa un vector característico  $x$ , de modo que las  $M$  probabilidades condicionales de clasificación de la región son  $P(w_i/x)$ ,  $i = 1, 2, \dots, M$ . Asumiendo que las probabilidades *a priori*  $P(w_i)$  y las clases de las funciones de probabilidad de densidad de clases condicionales  $p(x/w_i)$  son conocidas; la probabilidad de encontrar una región que está en la clase  $w_i$  y que tiene un vector característico  $x$  se puede escribir como la formula de Bayes:

$$P(w_i/x) = \frac{p(x/w_i)P(w_i)}{\sum_{j=1}^M p(x/w_j)P(w_j)} \quad (2.13)$$

La probabilidad *a priori* representa la información del conocimiento anterior contenido en los mapas probabilísticos. La verosimilitud de  $w_i$  con respecto a  $x$ ,  $p(x/w_i)$ , cuantifica la contribución de la probabilidad de los datos observados ( $R_n$ ), e indica la clase  $w_i$  para la cual  $p(x/w_i)$  es lo suficientemente grande para ser verdadera clase. En una tarea de clasificación, la regla de decisión de Bayes para una región  $R_n$ , representada por el vector de características  $x$ , equivale a la asignación de  $x$  a una clase  $w_i$  si:

$$P(w_i/x) > P(w_j/x) \forall_j \neq i \quad (2.14)$$

Para cada región homogénea encontrada en los pasos de adyacencia, se calcula la probabilidad *a posteriori* y se clasifican las regiones de acuerdo a la regla de Bayes, para obtener las cuatro clases deseadas. Después, una región semilla es extraída para buscar la región más grande con la máxima probabilidad de cada mapa, para obtener cuatro semillas iniciales,



caracterizadas por la moda de intensidad encontrada con el procedimiento de corrimiento de media. La clasificación de las otras regiones necesita una medida de distancia que establezca qué tan lejos está la región de intensidad  $IR$  con respecto a la intensidad de la semilla  $IS$ . Para cada región  $n$ , la distancia de la clase  $w_i$  es:

$$d(R_n : w_i) = |IR_n - IS_i| \quad (2.15)$$

y se convierte en una probabilidad de la siguiente forma:

$$P(R_n : w_i) = 1 \frac{d(R_n : w_i)}{\sum_{j=1}^4 d(R_n : w_j)} \quad (2.16)$$

donde  $P(R_n : w_i)$  es la probabilidad de la región  $R_n$  perteneciendo a la clase  $w_i$ , y la región  $R_n$  se asigna a la clase con la máxima probabilidad  $P(R_n : w_m) = \max_i P(R_n : w_i)$ . De esta manera se segmentan las imágenes cerebrales por tejido para cada población. En la sección de resultados se muestran algunas imágenes segmentadas con el procedimiento ya descrito.

## 2.4. Segmentacion por lóbulos

Una vez que se obtiene la materia gris segmentada, se efectúa una segmentación por lóbulos cerebrales mediante el programa *Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping* (IBASPM) [26], el cual utiliza una plantilla que integra el lóbulo occipital, parietal, frontal y temporal. Esta plantilla se obtuvo de la base de datos de *Laboratory of Neuro Imaging*, (LONI) [27], el cual se lleva al mismo espacio que el estudio de RM con una etapa de registro, mediante la matriz de transformación inversa, la misma que se utilizó en la sección anterior para los mapas probabilísticos de la materia gris, materia blanca, líquido cefalorraquídeo y fondo. En la figura 2.4 se muestra una imagen de la plantilla utilizada en donde se observan varias estructuras, que posteriormente se unen en

regiones de interés, conformando los lóbulos cerebrales.

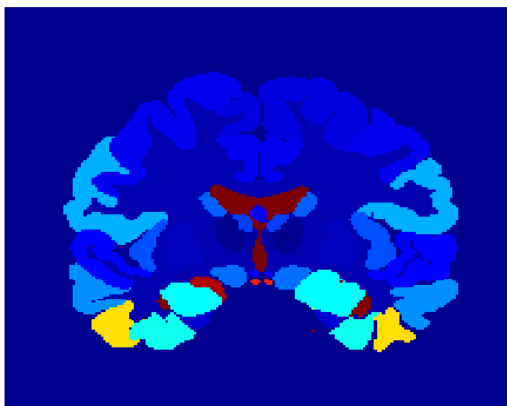


Figura 2.4: Plantilla por regiones

Una vez que se obtienen los lóbulos segmentados se separan por hemisferios derecho e izquierdo, utilizando como punto de referencia la comisura anterior.

## 2.5. Compacidad discreta

La medida de compacidad clásica para una forma bidimensional (2D) relaciona su perímetro con su área y está definida por la siguiente relación:  $\text{perímetro}^2/\text{área}$ , la cual es adimensional y es mínima para un círculo. En tres dimensiones (3D), la medida clásica de compacidad de un objeto relaciona el área de su superficie envolvente con el volumen del mismo y está definida por la relación:  $\text{área}^3/\text{volumen}^2$  [28]; es igualmente adimensional y es mínima para una esfera. Sin embargo, estas medidas de compacidad para dos y tres dimensiones dependen en gran medida del perímetro en 2D y de la superficie envolvente en 3D, lo cual produce medidas muy sensibles a perímetros o superficies envolventes ruidosas. En la figura 2.5, se puede observar que la esfera (a) tiene menor compacidad que la esfera (b) con ruido en el área envolvente.

La compacidad discreta es una medida más robusta, debido a que depende más del



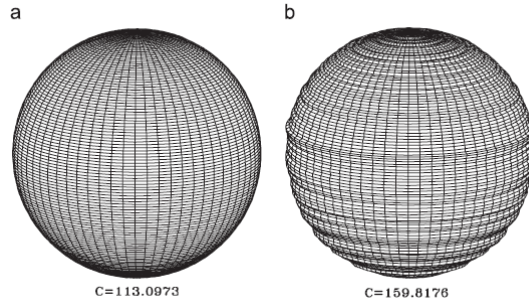


Figura 2.5: Ejemplos de sólidos con su medida de compacidad clásica: (a) una esfera y (b) la misma esfera mostrada en (a) con ruido en el área envolvente. [29]

interior de la forma que del exterior, pues considera el perímetro de contacto, de los lados de los píxeles que se tocan en 2D o el área de la superficie de contacto de las caras de los voxeles que se tocan en 3D [30]. La compacidad discreta crece de una manera lineal y está normalizada en un rango del cero al uno. Así, la ecuación (2.17) de la compacidad discreta  $C_d$  para formas 2D es igual a:

$$C_d = \frac{n - \frac{P}{4}}{n - \sqrt{n}} \quad (2.17)$$

Donde:  $n$  es el número de píxeles y  $P$  es el perímetro de la forma 2D. Para sólidos rígidos compuestos de  $n$  voxeles la siguiente ecuación (2.18) se satisface:

$$2A_c + A = 6an \quad (2.18)$$

Donde:  $A_c$  es el área de contacto,  $A$  es el área envolvente y  $a$  es el área de la cara de un voxel que en este caso es igual a 1 y número 6 indica el número de caras que componen un voxel. Por lo tanto el área de contacto está definida mediante la ecuación (2.19) :

$$A_c = \frac{(6an - a)}{2} \quad (2.19)$$

La compacidad discreta  $C_d$  en 3D es una propiedad intrínseca de los objetos que relaciona el número de voxeles  $n$  y el área envolvente  $A$ , y se define mediante la siguiente ecuación (2.20) :

$$C_d = \frac{n - A/6}{n - (\sqrt[3]{n})^2} \quad (2.20)$$

La figura (2.6) muestra cómo un objeto se va deformando y cómo van cambiando sus medidas de compacidad. En este ejemplo se normalizó la medida sólo para objetos conexos. Nótese como la medida está normalizada del cero al uno: uno para el objeto más compacto y cero para el objeto menos compacto.

La medida de compacidad cuenta con las siguientes características:

- Mide la compacidad de objetos conexos y disconexos.
- Es invariante a la traslación, rotación y escalamiento.
- Computacionalmente es simple y eficiente al usar solo la ecuación (2.20) para objetos 3D.
- Está normalizada de 0 a 1.

Esta medida se utilizará para caracterizar y diferenciar estructuras cerebrales de forma global y por regiones, de sujetos sanos y sujetos con alguna patología que afecte la morfología cerebral. La invariancia a la traslación y rotación son importantes porque en el momento de la adquisición, las imágenes cerebrales pueden salir rotadas y desplazadas, debido a movimiento de los sujetos durante la adquisición. La invariancia al escalamiento y la normalización de 0 a 1 también son propiedades fundamentales debido a que se pueden efectuar comparaciones entre la compacidad de tejidos cerebrales en diferentes sujetos, siendo invariante al tamaño pero si a la forma de los tejidos.

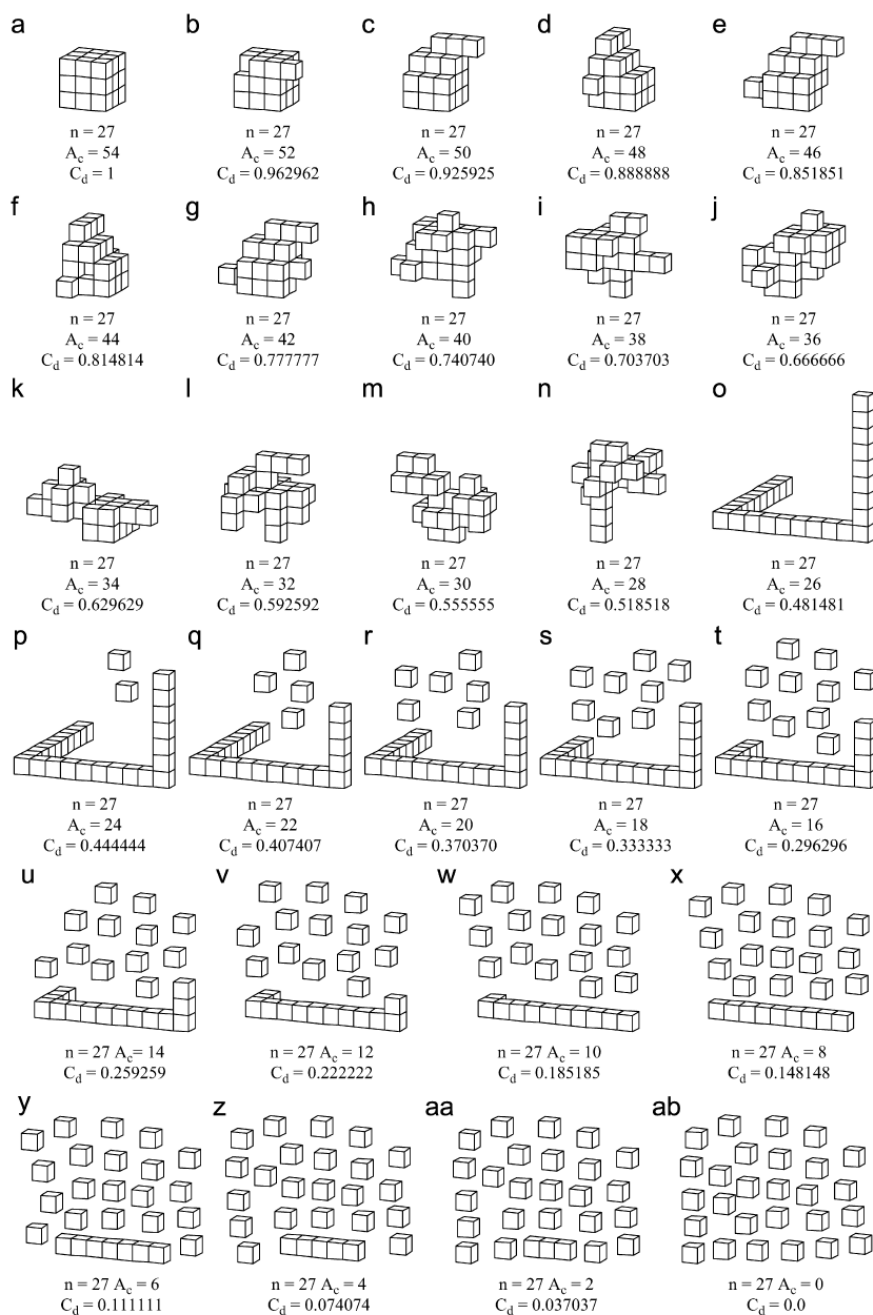


Figura 2.6: Área de contacto y compacidad discreta para diferentes sólidos compuestos de 27 voxeles en donde: (a) es la máxima área de contacto y la máxima compacidad discreta y (ab) es el sólido con la mínima área de contacto y mínima compacidad discreta [29].



## 2.6. Estadística

En esta sección se describen los métodos estadísticos utilizados y las comparaciones entre poblaciones efectuadas; el software utilizado para efectuar las pruebas es *Number Cruncher Statistical Systems* (NCSS). Como primera etapa se compararon los índices de compacidad, volumen y volumen normalizado correspondientes a MG y MB, de la población de sujetos jóvenes sanos (SJ), contra el resto de las poblaciones (AM, DCI y EA) mediante una prueba T de Student de una cola. Las comparaciones efectuadas se pueden observar en la figura 2.7.

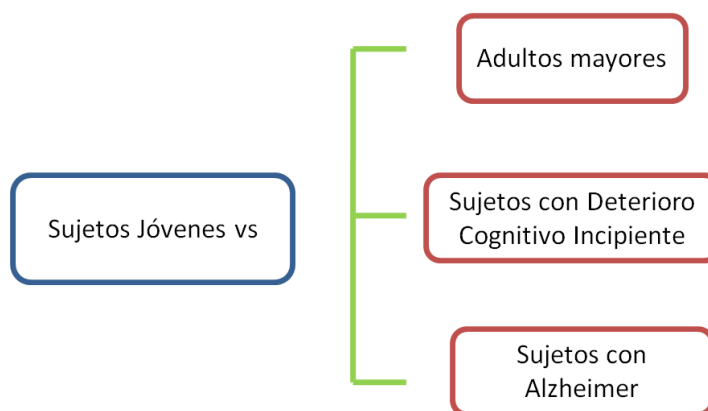


Figura 2.7: Comparaciones efectuadas con la prueba T de Student

Posteriormente se efectuó una prueba ANOVA para los índices de compacidad, volumen y volumen normalizado, en tejidos (MG y MB) y por lóbulos (frontal, occipital, parietal y temporal), en la cual se parearon por edad a las poblaciones de AM, DCI y EA en un rango de 68 a 85 años; esto con la finalidad de observar si la edad tenía algún efecto en las poblaciones de estudio y si existían diferencias significativas entre los índices de cada población. Además se utilizó una prueba Tukey para conocer específicamente entre qué poblaciones existían diferencias significativas con base a los índices ya mencionados.

Por último, se obtuvieron las áreas bajo la curva ROC (*Receiver Operating Character-*

*istic*), que es una representación gráfica de la sensibilidad frente a (1 - especificidad) para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación. Denotando la sensibilidad (2.21) y especificidad (2.22) como:

$$Sensibilidad = \frac{Vp}{(Vp - Fn)} \quad (2.21)$$

$$Especificidad = \frac{Vn}{(Vn - Fp)} \quad (2.22)$$

Donde  $Vp$  son los verdaderos positivos,  $Fn$  son los falsos negativos,  $Vn$  los verdaderos negativos y  $Fp$  los falsos positivos.

El área bajo la curva ROC se obtuvo primero de forma global en MG y MB, y posteriormente por lóbulos divididos en hemisferio izquierdo y derecho utilizando los índices de volumen, volumen normalizado y compacidad; con esto se pretende observar cuál es el índice que mejor discrimina entre poblaciones. Las curvas ROC se obtuvieron contrastando las poblaciones de AM, DCI y EA como se muestra en la figura .

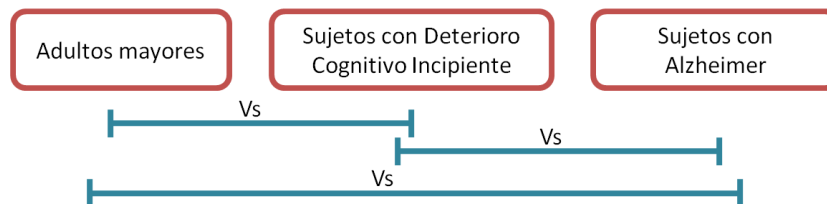


Figura 2.8: Combinaciones entre grupos para las curvas ROC.

## 2.7. Síntesis de la metodología

El diagrama de la figura 2.9 muestra el procedimiento utilizado para segmentar las estructuras cerebrales por tejido y por lóbulos, y obtener el índice de compacidad y volumen.

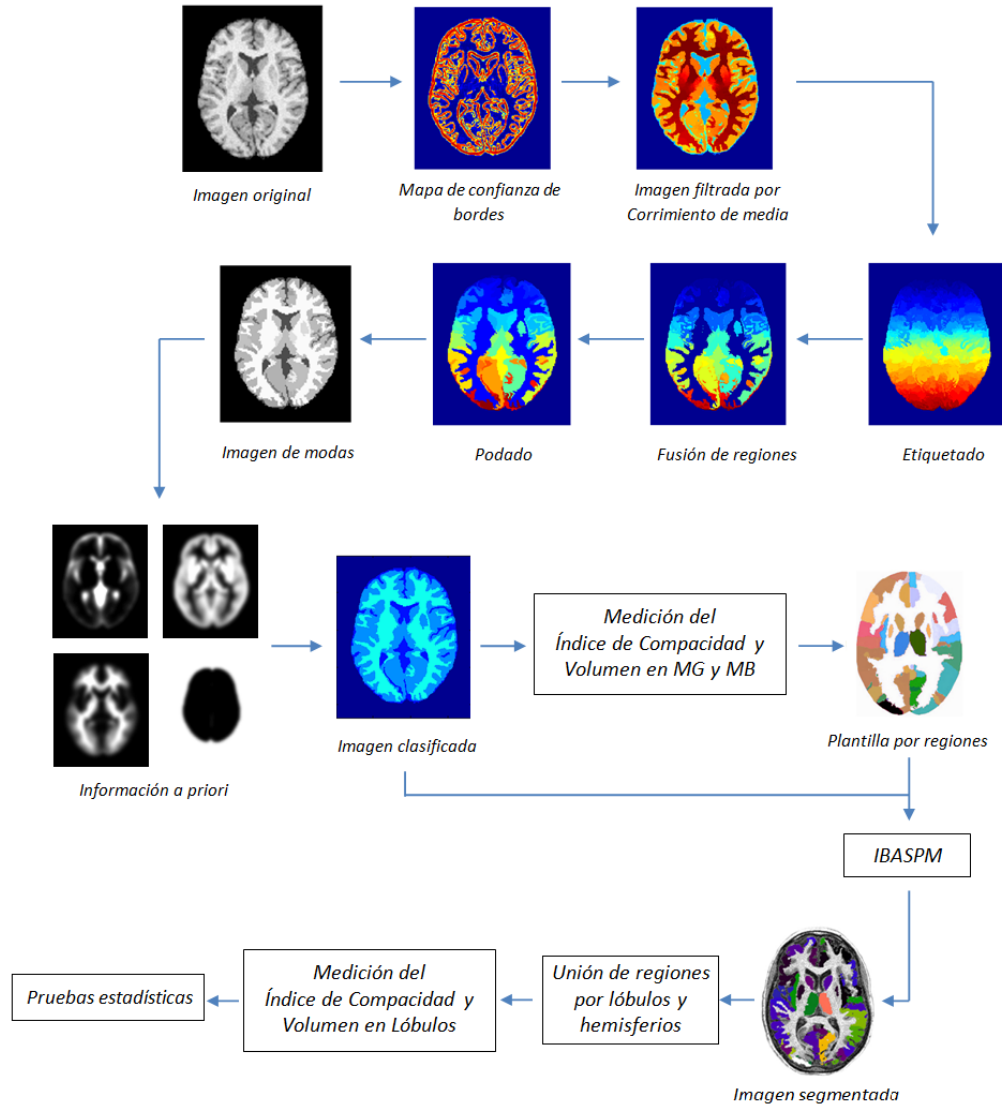


Figura 2.9: Metodología utilizada para la segmentación y medición de los índices.





## Capítulo 3

# Resultados

En esta sección se muestran los resultados de pruebas preliminares en estudios cerebrales de RM obtenidos del *Internet Brain Segmentation Repository* (IBSR) y también se muestran los resultados de la segmentación por tejidos y regiones de las poblaciones de estudio, así como el índice de compacidad, volumen, volumen normalizado para cada una de ellas.

### 3.1. Estudio preliminar

Se aplicó el método de segmentación por corrimiento de media a 20 estudios de RM cerebral, disponibles en el (IBSR) [18]. La resolución de los estudios es de 3 mm en el eje coronal 1 mm en el eje axial y 1 en el eje sagital, por lo que se tuvieron que interpolar para obtener voxels de  $1\text{ mm}^3$ . Junto con los datos reales se proporcionaron los resultados de la segmentación guiada manualmente por un experto, lo cual permite comparar los métodos de segmentación automatizados. En la figura 3.1 se muestra el resultado de la segmentación.

Los 20 estudios fueron segmentados por el método de corrimiento de media, posteriormente se obtuvo el índice de compacidad y los volúmenes y se efectuó la comparación

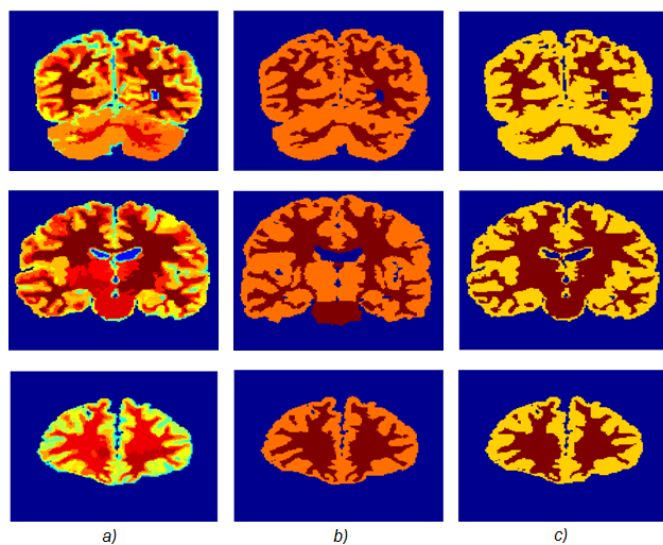


Figura 3.1: Resultado de la segmentación de un estudio en tres rebanadas a) Imagen original, b) Segmentación por un experto c) Segmentación por corrimiento de media

con la segmentación hecha por los expertos obteniendo el índice de Tanimoto (figura 3.2) que es un indicador de la relación de similitud entre dos mapas de bits o imágenes, el cual resalta las diferencias y varía de un rango de 0 a 1, donde 1 es la máxima semejanza. En las figuras 3.3 y 3.4 se muestra el volumen y el volumen normalizado con respecto al volumen intracraneal; en la figura 3.5 se muestra el índice de compacidad en MG y MB para los 20 estudios. En la figura 3.6 se muestra el índice de compacidad obtenido de las segmentaciones manuales hechas por el experto de los 20 volúmenes.

### 3.2. Resultados de las poblaciones sanas y patológicas

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la segmentación por tejidos y por regiones de las cuatro poblaciones; además se muestran los resultados obtenidos de los índices de compacidad y volumen.



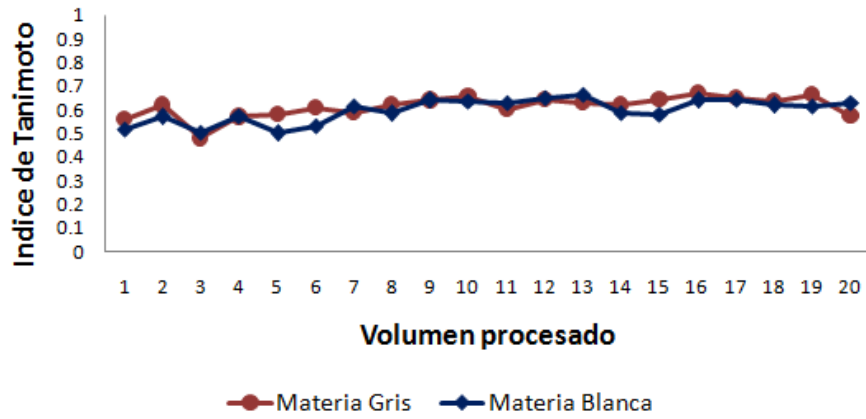
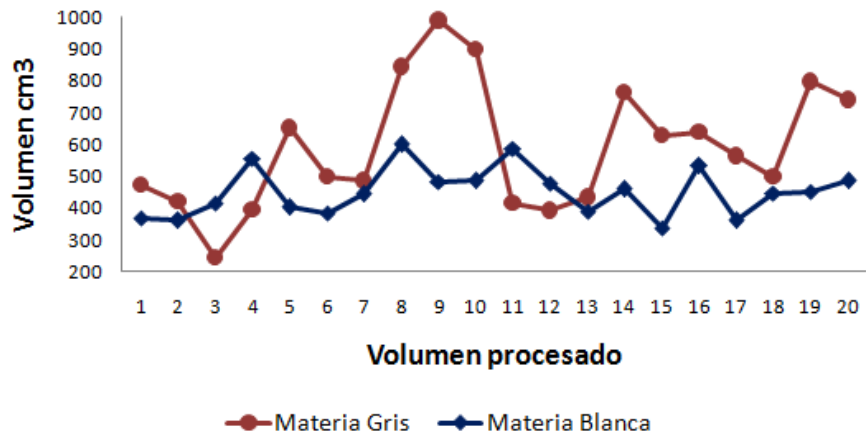


Figura 3.2: Índice de Tanimoto

Figura 3.3: Volumen en  $cm^3$

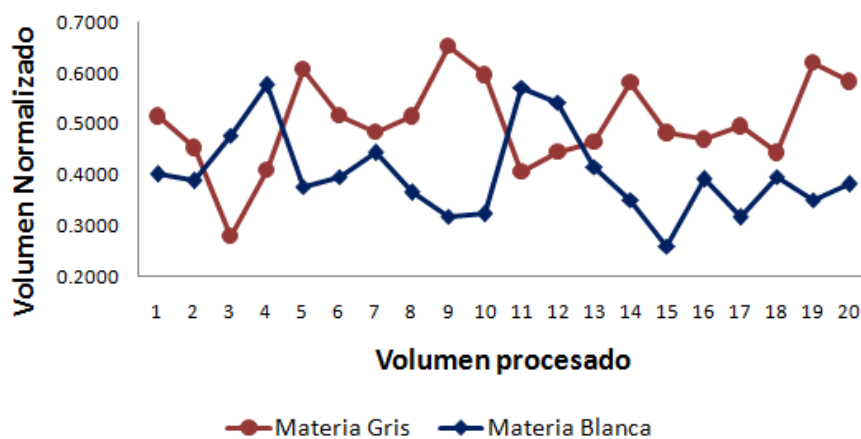


Figura 3.4: Volumen normalizado

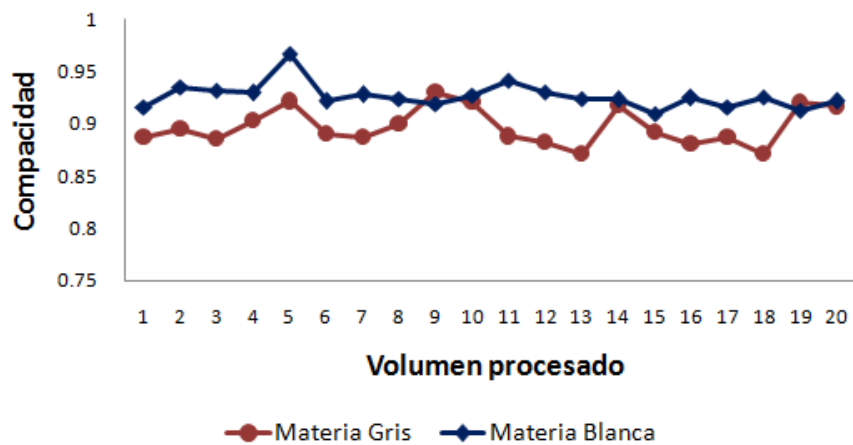


Figura 3.5: Índice de compacidad

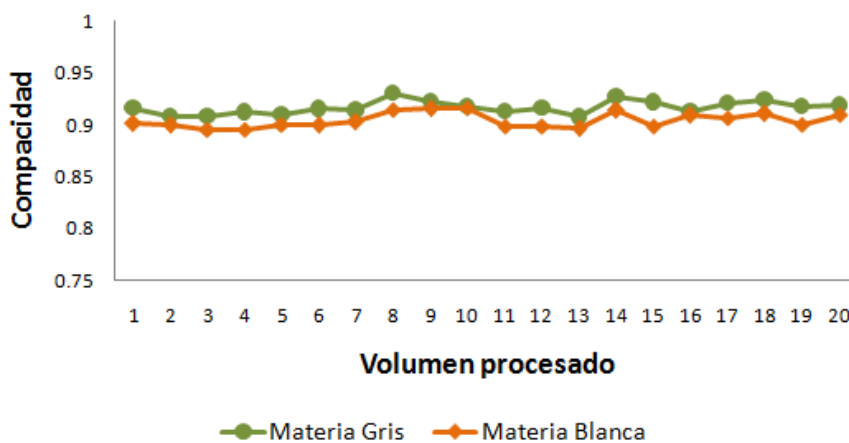


Figura 3.6: Índice de compacidad en segmentaciones manuales

### 3.2.1. Resultados por tejidos

Mediante el método de corrimiento de media se segmentaron MG y MB para los 30 estudios de cada población. Para cada sujeto se normalizaron los atlas probabilísticos mediante la matriz de transformación inversa, los cuales se utilizan en la etapa de clasificación. Los resultados de la segmentación se muestran en la figura 3.7. Posteriormente, se obtuvo el volumen intracraneal de cada sujeto, mediante la suma del volumen de MG, MB y LCR; La figura 3.8 muestra los resultados obtenidos.

Después de segmentar por tejidos todo el conjunto de estudios cerebrales, se obtiene la compacidad, volumen y volumen normalizado con respecto al volumen intracraneal, para la materia gris de cada población. En la figura 3.9 se muestran los índices obtenidos para los 30 sujetos de cada población. Para fines de despliegue los volúmenes normalizados y los índices de compacidad fueron escalados por un factor de 1000.

Posteriormente, se obtuvo la gráfica de dispersión de los datos mapeando la compacidad contra volumen (Fig. 3.10 ) y contra volumen normalizado (Fig. 3.11 ) en MG, para todas las poblaciones.



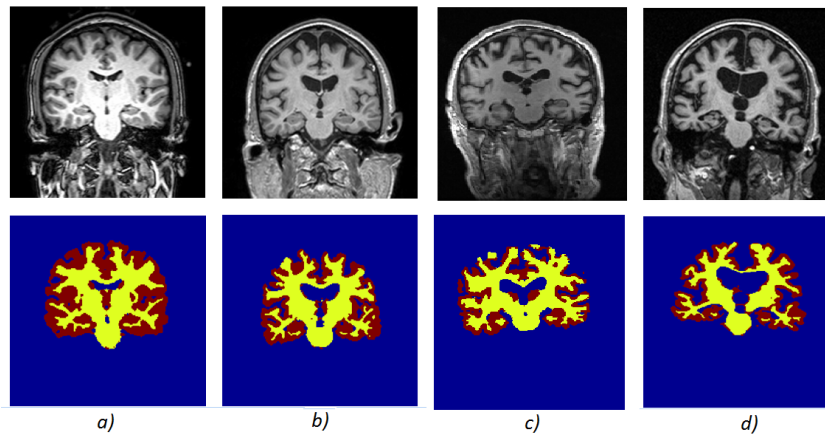


Figura 3.7: Resultados de la segmentación de MG y MB, a) SJ, b) AM, c) Sujeto con DCI y d) Sujeto con EA

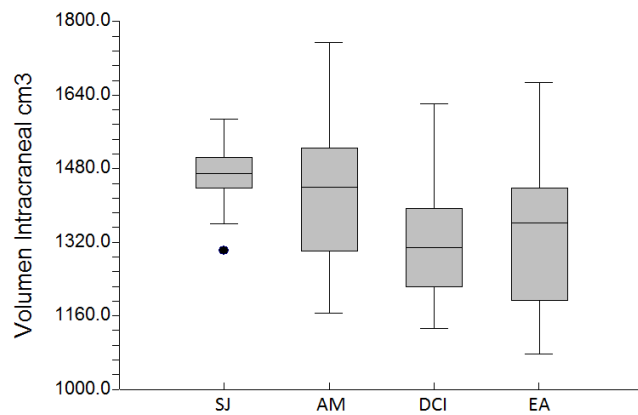


Figura 3.8: Volumen intracraneal  $cm^3$

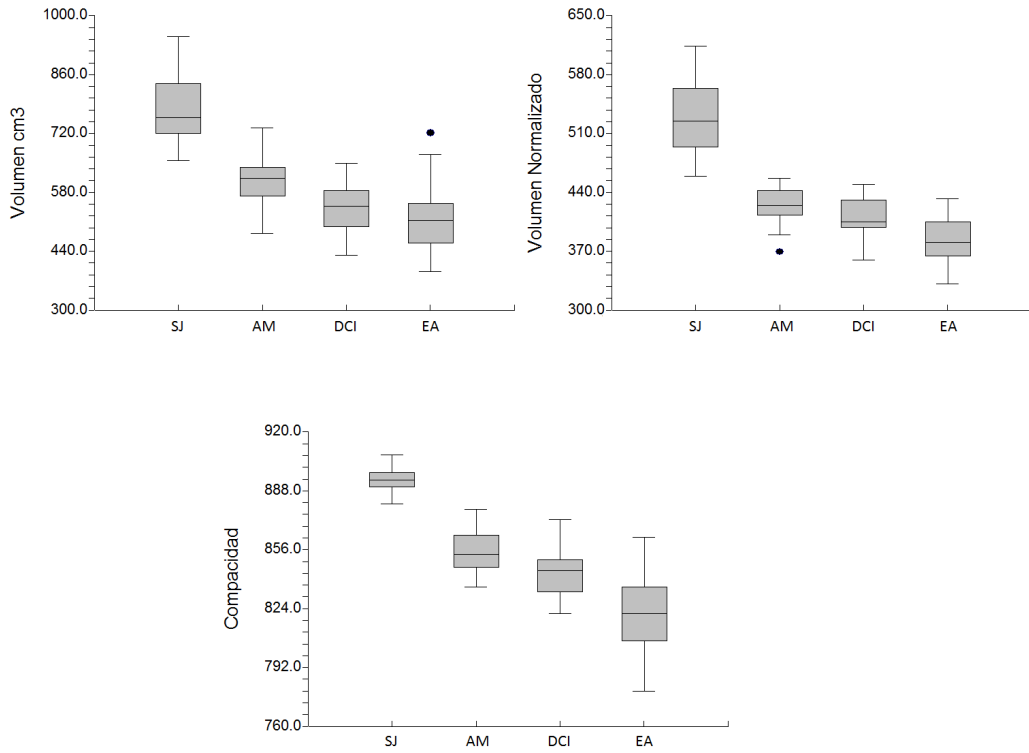


Figura 3.9: Volumen, volumen normalizado y compacidad para materia gris en las cuatro poblaciones

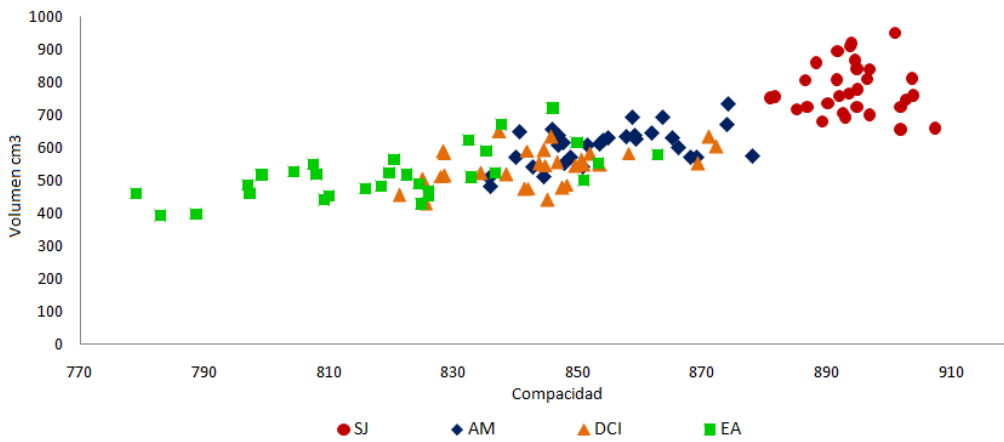


Figura 3.10: Distribución compacidad contra volumen en MG

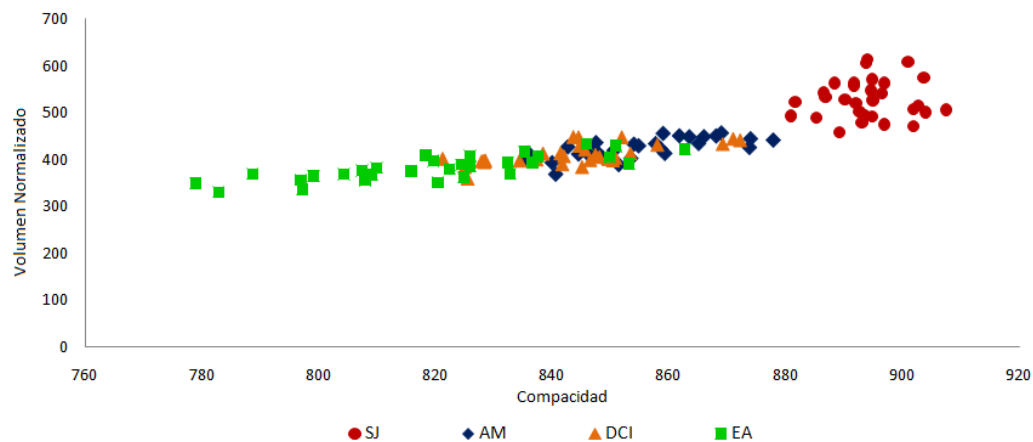


Figura 3.11: Distribución compacidad contra volumen normalizado en MG

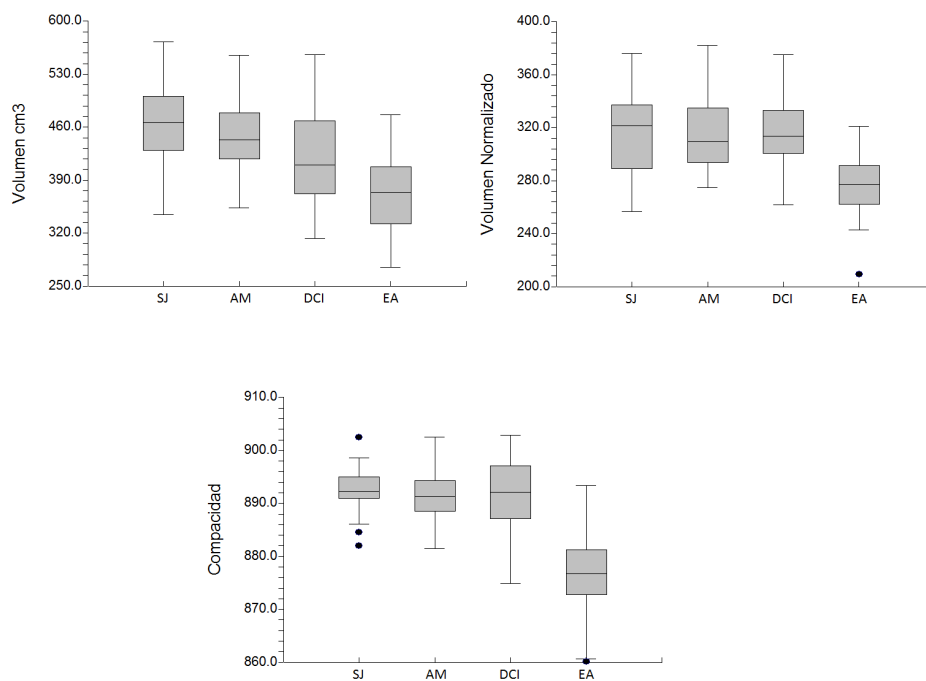


Figura 3.12: Volumen, volumen normalizado y compacidad para materia blanca en las cuatro poblaciones



En la figura 3.12 se muestran las graficas de cajas para compacidad, volumen y volumen normalizado de las cuatro poblaciones para materia blanca.

En las figuras 3.13 y 3.14 se muestran las gráficas de dispersión de compacidad contra volumen, y compacidad contra volumen normalizado para materia blanca en las cuatro poblaciones.

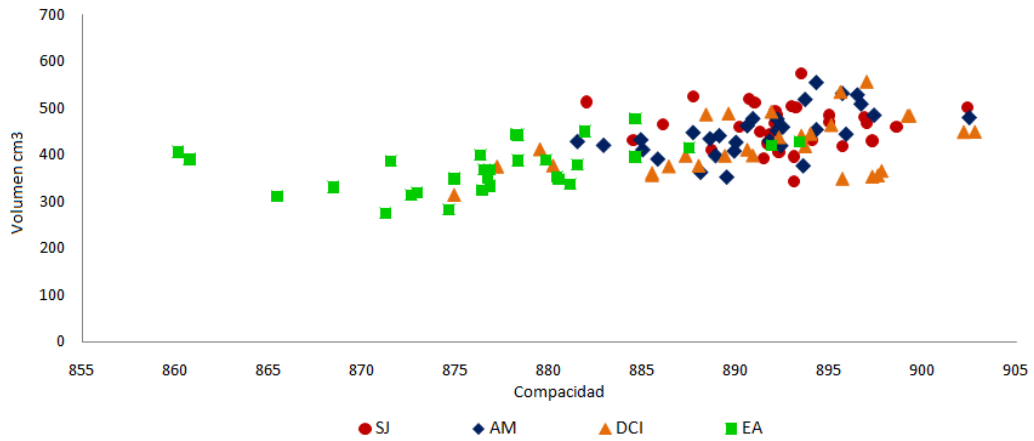


Figura 3.13: Distribución compacidad contra volumen en MB

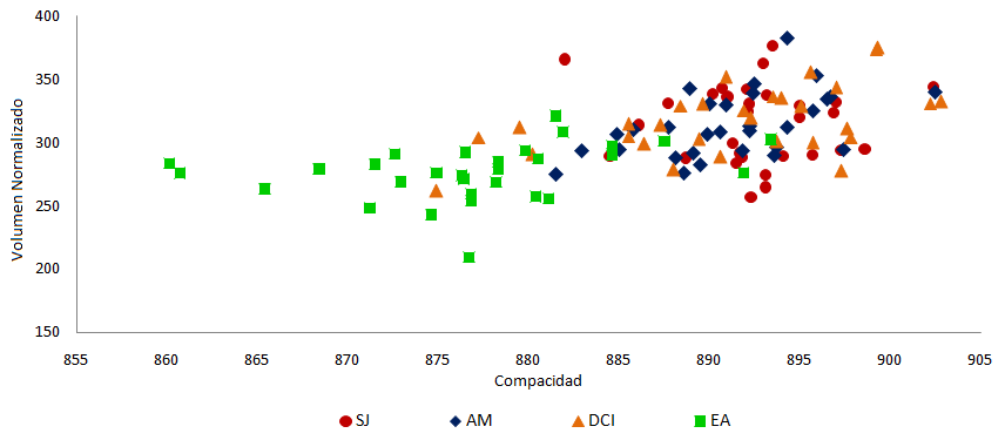


Figura 3.14: Distribución compacidad contra volumen normalizado en MB

En el cuadro 3.1 se muestran las medias y desviaciones estándar de los índices medidos en todos los grupos. Se indican también las significancias de la prueba T de Student, donde se compara a SJ contra las otras tres poblaciones, considerando los índices de compacidad, volumen y volumen normalizado para materia gris y materia blanca.

	SJ	AM	DCI	EA
Volumen Intracraneal $cm^3$	1467.4 $\pm$ 63.3	1430.6 $\pm$ 140.1	1317.6 $\pm$ 122.2*	1347.5 $\pm$ 158.3*
Volumen MG $cm^3$	777.3 $\pm$ 79.1	606.4 $\pm$ 57.8*	541.6 $\pm$ 57.3*	515.6 $\pm$ 75.7*
Volumen Normalizado MG	529.1 $\pm$ 41.5	424.4 $\pm$ 21.1*	411.1 $\pm$ 21.8*	382.2 $\pm$ 26.2*
Compacidad MG	894.1 $\pm$ 6.5	854.6 $\pm$ 11.4*	843.7* $\pm$ 13.2*	820.5 $\pm$ 21.1*
Volumen MB $cm^3$	461.8 $\pm$ 48.1	447.7 $\pm$ 49.3	419.3 $\pm$ 59.8*	371.9 $\pm$ 50.5*
Volumen Normalizado MB	314.8 $\pm$ 30.6	313.5 $\pm$ 25.3	317.5 $\pm$ 26.7	276.2 $\pm$ 22.1*
Compacidad MB	892.4 $\pm$ 4.1	891.1 $\pm$ 4.6	891.2 $\pm$ 7.1	877.1 $\pm$ 7.6*

Cuadro 3.1: Media  $\pm$  desviación estándar. Pruebas T de Student estadísticamente significativas ( $p < 0,05^*$ ) comparadas contra SJ

En el cuadro 3.2 se muestran las significancias de la prueba ANOVA, donde se comparan las poblaciones de AM, DCI y EA. Adicionalmente se efectuó la prueba de Tukey para identificar entre qué poblaciones existen diferencias, marcadas con una "X".

En las figuras 3.15 a 3.17 se muestran las gráficas de las curvas ROC del índice de compacidad, volumen y volumen normalizado para materia gris y materia blanca; en la figura 3.15 se compara AM vs DCI; en la figura 3.16 AM vs EA y en la figura 3.17 DCI vs EA.

En el cuadro 3.3 se muestran las áreas bajo las curvas ROC obtenidas a partir de los índices de compacidad y volumen para MG y MB, de las poblaciones indicadas. Se indica en negritas el índice que mostro mejor capacidad de discriminación entre clases.

	AM vs DCI	AM vs EA	DCI vs EA	Significancia
Volumen Intracraneal	-	-	-	$p < 0,164$
Volumen MG	<b>X</b>	<b>X</b>	-	$p < 0,0068^*$
Volumen Normalizado MG	-	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0002^*$
Compacidad MG	-	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,001^*$
Volumen MB	-	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0019^*$
Volumen Normalizado MB	-	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0001^*$
Compacidad MB	-	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0001^*$

Cuadro 3.2: Prueba ANOVA y Tukey. Comparaciones estadísticamente significativas (\*)

	AM vs DCI	AM vs EA	EA vs DCI
Volumen MG	<b>0.777±0.058</b>	0.836±0.051	0.634±0.071
Volumen Normalizado MG	0.694±0.062	0.890±0.036	0.794±0.057
Compacidad MG	0.738±0.061	0.921±0.031	0.818±0.055
Volumen MB	0.642±0.071	0.864±0.042	0.717±0.063
Volumen Normalizado MB	0.452±0.072	0.880±0.038	0.896±0.037
Compacidad MB	0.466±0.074	<b>0.948±0.020</b>	<b>0.909±0.032</b>

Cuadro 3.3: Áreas bajo las curvas ROC

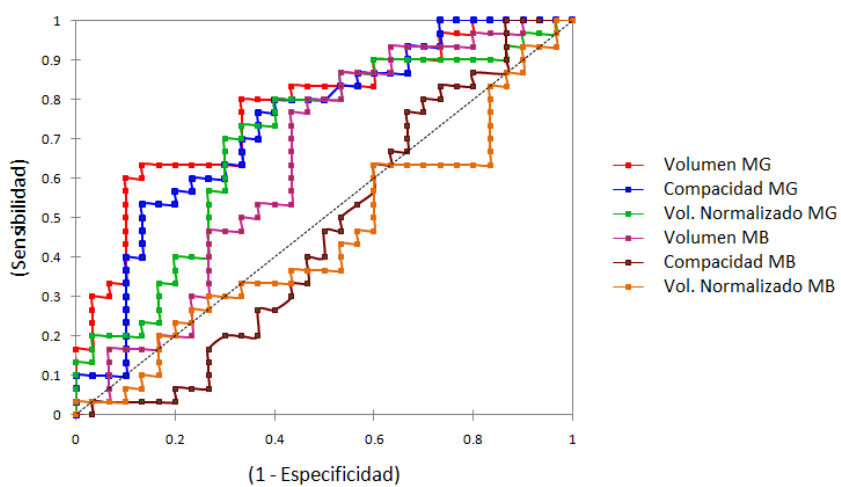


Figura 3.15: Curva ROC de AM vs DCI.

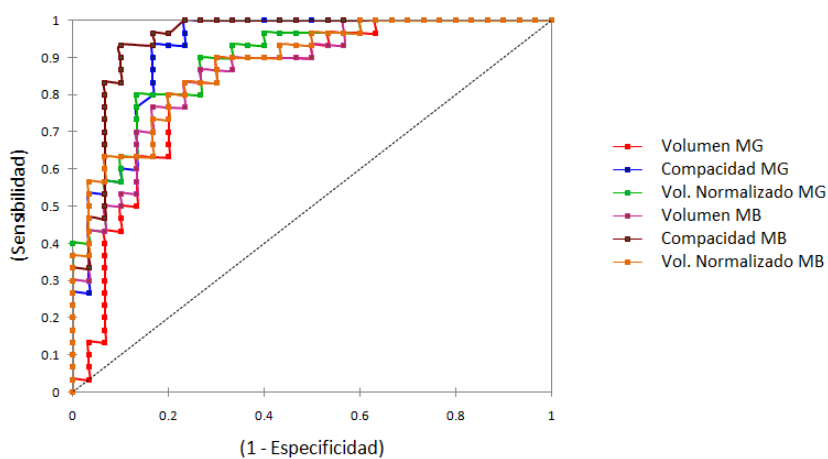


Figura 3.16: Curva ROC de AM vs EA.



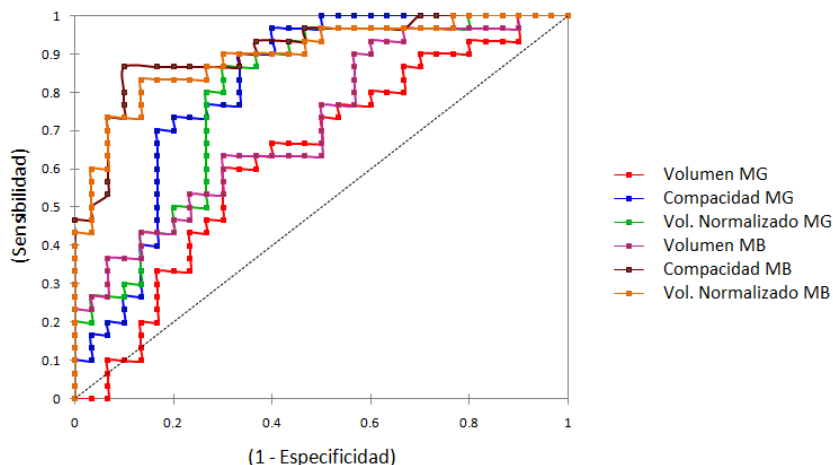


Figura 3.17: Curvas ROC de DCI vs EA.

### 3.2.2. Resultados por lóbulos

Mediante el software IBASPM se segmentaron los estudios correspondientes a las cuatro poblaciones, en lóbulo temporal, occipital, parietal y frontal, cada uno de ellos dividido por hemisferio derecho e izquierdo. En la figura 3.18 se muestra el resultado de un volumen segmentado por lóbulos.

En los cuadros 3.4, 3.5 y 3.6 se muestran las medias y desviaciones estándar para las cuatro poblaciones de los índices de volumen, volumen normalizado y compacidad para cada lóbulo y hemisferio.

Los resultados de la prueba ANOVA y Tukey de las comparaciones entre AM, DCI y EA se muestran en los cuadros 3.7 (Volumen), 3.8 (Volumen Normalizado) y 3.9 (Índice de compacidad).

Posteriormente, se obtuvieron las áreas bajo las curvas ROC de cada índice, comparando entre AM, DCI y EA. Los resultados obtenidos se muestran en los cuadros 3.10 (AM vs DCI), 3.11 (AM vs EA) y 3.12 (DCI vs EA).

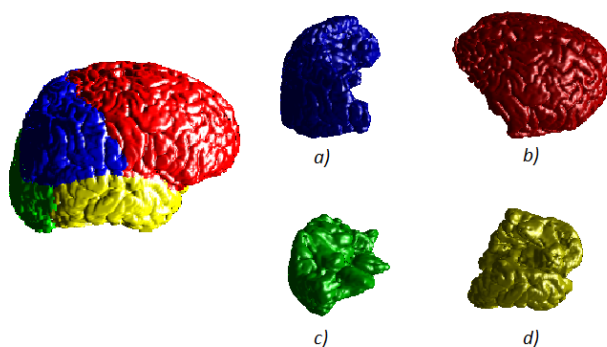


Figura 3.18: Segmentacion por lóbulos a) Lóbulo parietal, b) Lóbulo frontal, c) Lóbulo occipital y d) Lóbulo temporal.

<b>Volumen <math>cm^3</math></b>	<b>SJ</b>	<b>AM</b>	<b>DCI</b>	<b>EA</b>
Frontal derecho	104.30 $\pm$ 18.46	96.45 $\pm$ 16.01	88.73 $\pm$ 13.66	83.14 $\pm$ 13.76
Frontal izquierdo	102.16 $\pm$ 17.75	90.95 $\pm$ 15.85	81.53 $\pm$ 12.26	79.69 $\pm$ 10.69
Occipital derecho	33.38 $\pm$ 6.02	32.73 $\pm$ 5.09	30.42 $\pm$ 6.20	29.07 $\pm$ 6.22
Occipital izquierdo	30.80 $\pm$ 5.08	29.98 $\pm$ 5.61	26.97 $\pm$ 5.11	25.82 $\pm$ 4.38
Temporal derecho	61.22 $\pm$ 8.41	56.89 $\pm$ 11.51	51.41 $\pm$ 9.88	48.19 $\pm$ 8.60
Temporal izquierdo	61.67 $\pm$ 10.04	59.72 $\pm$ 11.82	53.56 $\pm$ 10.20	49.82 $\pm$ 9.06
Parietal derecho	51.61 $\pm$ 9.25	49.60 $\pm$ 7.82	47.36 $\pm$ 9.12	44.04 $\pm$ 8.46
Parietal izquierdo	57.78 $\pm$ 9.32	52.98 $\pm$ 10.01	47.52 $\pm$ 7.68	45.15 $\pm$ 7.42

Cuadro 3.4: Media  $\pm$  desviación estándar de volumen

<b>Volumen Normalizado</b>	<b>SJ</b>	<b>AM</b>	<b>DCI</b>	<b>EA</b>
Frontal derecho	71.01 ±12.18	67.67±11.52	67.45 ±9.29	62.04±9.57
Frontal izquierdo	69.59±11.57	63.85±11.64	61.92 ±7.73	59.45 ±6.99
Occipital derecho	22.69 ±3.65	22.97 ±3.64	23.07 ±4.29	21.51 ±3.21
Occipital izquierdo	21.00 ±3.31	21.03±4.07	20.50 ±3.81	19.21 ±2.85
Temporal derecho	41.71 ±5.49	39.98 ±8.47	39.13 ±7.43	35.96 ±5.92
Temporal izquierdo	41.99 ±6.55	41.97 ±8.71	40.84 ±8.00	37.19 ±6.31
Parietal derecho	35.09 ±5.75	34.78 ±5.53	36.01±6.84	32.60 ±4.00
Parietal izquierdo	39.37 ±6.05	37.18 ±7.30	36.22±6.04	33.52 ±3.96

Cuadro 3.5: Media ± desviación estándar de volumen normalizado

<b>Compacidad</b>	<b>SJ</b>	<b>AM</b>	<b>DCI</b>	<b>EA</b>
Frontal derecho	896.86 ±7.26	872.04 ±11.86	864.48 ±15.23	849.62 ±15.24
Frontal izquierdo	895.56±8.33	872.82±9.59	864.51 ±14.75	848.25 ±12.85
Occipital derecho	906.36 ±9.93	896.21 ±15.16	882.40 ±20.78	861.78 ±19.72
Occipital izquierdo	913.46 ±10.94	898.29±15.47	886.13 ±22.90	862.69 ±21.16
Temporal derecho	916.97 ±8.27	909.01 ±8.06	896.52 ±14.04	881.06 ±16.17
Temporal izquierdo	921.42 ±6.41	911.68 ±9.01	899.98 ±13.45	884.53 ±14.41
Parietal derecho	883.60 ±8.19	867.87 ±14.68	854.79±19.00	834.59 ±17.37
Parietal izquierdo	888.39 ±9.61	869.60 ±16.03	853.15±19.34	835.25 ±15.48

Cuadro 3.6: Media ± desviación estándar de compacidad

	AM vs DCI	AM vs EA	DCI vs EA	Significancia
Frontal derecho	-	<b>X</b>	-	$p < 0,0167^*$
Frontal izquierdo	<b>X</b>	<b>X</b>	-	$p < 0,0163^*$
Occipital derecho	-	-	-	$p < 0,1768$
Occipital izquierdo	-	<b>X</b>	-	$p < 0,0102^*$
Temporal derecho	-	<b>X</b>	-	$p < 0,0116^*$
Temporal izquierdo	<b>X</b>	<b>X</b>	-	$p < 0,0144^*$
Parietal derecho	-	-	-	$p < 0,2957$
Parietal izquierdo	<b>X</b>	<b>X</b>	-	$p < 0,0063^*$

Cuadro 3.7: Prueba ANOVA y Tukey para el índice de volumen. Comparaciones estadísticamente significativas (\*)

	AM vs DCI	AM vs EA	DCI vs EA	Significancia
Frontal derecho	-	-	-	$p < 0,1872$
Frontal izquierdo	-	-	-	$p < 0,1518$
Occipital derecho	-	-	-	$p < 0,5012$
Occipital izquierdo	-	-	-	$p < 0,0734$
Temporal derecho	-	<b>X</b>	-	$p < 0,0427^*$
Temporal izquierdo	-	<b>X</b>	-	$p < 0,0379^*$
Parietal derecho	-	-	-	$p < 0,2896$
Parietal izquierdo	<b>X</b>	<b>X</b>	-	$p < 0,0411^*$

Cuadro 3.8: Prueba ANOVA y Tukey para el índice de volumen normalizado. Comparaciones estadísticamente significativas (\*)



	AM vs DCI	AM vs EA	DCI vs EA	Significancia
Frontal derecho	-	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0008^*$
Frontal izquierdo	-	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0001^*$
Occipital derecho	-	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0002^*$
Occipital izquierdo	-	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0001^*$
Temporal derecho	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0001^*$
Temporal izquierdo	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0001^*$
Parietal derecho	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0001^*$
Parietal izquierdo	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	$p < 0,0001^*$

Cuadro 3.9: Prueba ANOVA y Tukey para el índice de compacidad. Comparaciones estadísticamente significativas (\*)

	Volumen	Volumen Normalizado	Compacidad
Frontal derecho	<b>0.649±0.072</b>	0.506±0.071	0.643±0.063
Frontal izquierdo	<b>0.701±0.069</b>	0.559±0.072	0.687±0.065
Occipital derecho	0.612±0.065	0.526±0.069	<b>0.681±0.062</b>
Occipital izquierdo	<b>0.662±0.071</b>	0.574±0.067	0.632±0.061
Temporal derecho	0.646±0.072	0.520±0.068	<b>0.786±0.063</b>
Temporal izquierdo	0.664±0.070	0.523±0.070	<b>0.759±0.061</b>
Parietal derecho	0.609±0.071	0.494±0.071	<b>0.698±0.063</b>
Parietal izquierdo	0.700±0.072	0.551±0.073	<b>0.729±0.064</b>

Cuadro 3.10: Áreas bajo las curvas ROC de AM vs DCI

	Volumen	Volumen Normalizado	Compacidad
Frontal derecho	0.747±0.063	0.638±0.061	<b>0.882±0.021</b>
Frontal izquierdo	0.746±0.062	0.612±0.060	<b>0.944±0.024</b>
Occipital derecho	0.739±0.061	0.644±0.061	<b>0.929±0.027</b>
Occipital izquierdo	0.750±0.063	0.656±0.062	<b>0.911±0.026</b>
Temporal derecho	0.731±0.065	0.654±0.069	<b>0.949±0.020</b>
Temporal izquierdo	0.748±0.062	0.666±0.062	<b>0.951±0.028</b>
Parietal derecho	0.742±0.068	0.657±0.063	<b>0.926±0.030</b>
Parietal izquierdo	0.770±0.062	0.676±0.064	<b>0.932±0.021</b>

Cuadro 3.11: Áreas bajo las curvas ROC de AM vs EA

	Volumen	Volumen Normalizado	Compacidad
Frontal derecho	0.584±0.063	0.640±0.067	<b>0.773±0.059</b>
Frontal izquierdo	0.536±0.069	0.569±0.065	<b>0.807±0.061</b>
Occipital derecho	0.592±0.072	0.591±0.068	<b>0.761±0.060</b>
Occipital izquierdo	0.550±0.074	0.603±0.068	<b>0.786±0.059</b>
Temporal derecho	0.600±0.074	0.631±0.071	<b>0.773±0.061</b>
Temporal izquierdo	0.627±0.069	0.641±0.070	<b>0.787±0.062</b>
Parietal derecho	0.624±0.065	0.642±0.064	<b>0.772±0.062</b>
Parietal izquierdo	0.581±0.068	0.613±0.063	<b>0.759±0.059</b>

Cuadro 3.12: Áreas bajo las curvas ROC de DCI vs EA

### 3.3. Sujetos con proceso neurodegenerativo en aumento

Se procesaron los estudios correspondientes a tres sujetos con proceso neurodegenerativo; esto se refiere a que empiezan con un cuadro de DCI leve, hasta llegar a tener la EA. Las imágenes fueron adquiridas para cada sujeto de forma semestral y anual, siguiendo la evolución de su enfermedad. Para cada uno de ellos se efectuó la prueba neuropsicológica, obteniendo un MMSE de 27 al inicio lo cual indica un grado de DCI leve, hasta tener un MMSE de 22, correspondiente a un sujeto con EA. En la figura 3.19 se muestran las gráficas de compacidad y volumen normalizado de MG y MB para el sujeto 1; en el eje de las abscisas se grafica la edad de cada sujeto en la cual fue tomado el estudio.

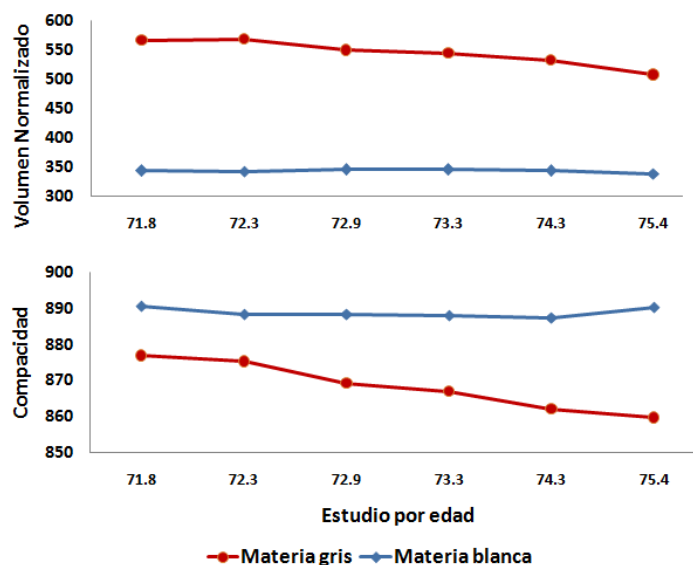


Figura 3.19: Gráficas de tendencia de volumen normalizado y compacidad en MG y MB para el sujeto uno

En la figura 3.20 se muestra la reconstrucción volumétrica de MG del sujeto 2 en tres edades diferentes; el color de la reconstrucción está acorde a la compacidad obtenida.

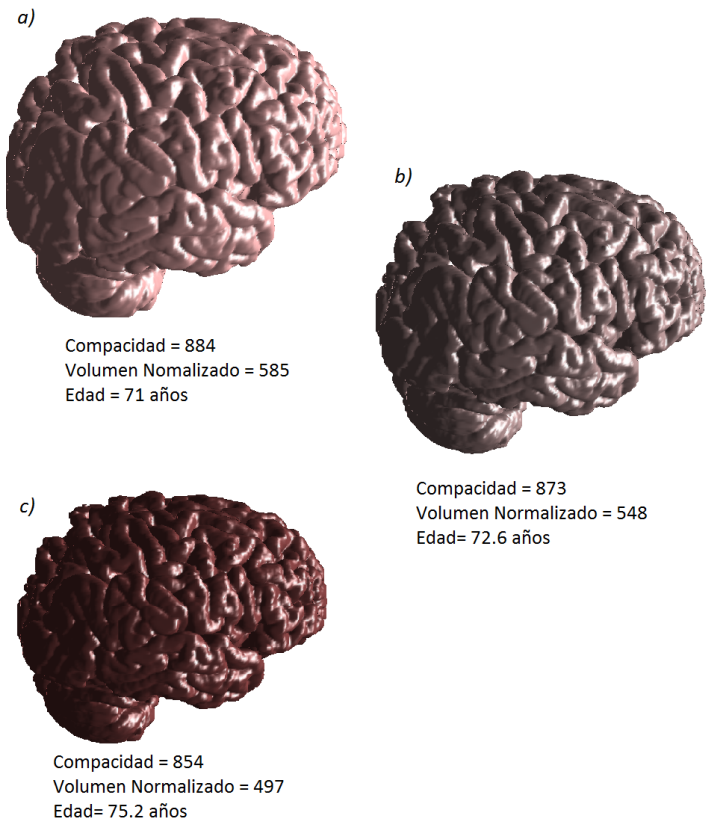


Figura 3.20: Reconstrucción volumétrica de MG para el sujeto dos a tres edades diferentes

En las figuras 3.21 y 3.22 se muestran los resultados por lóbulos cerebrales, divididos en hemisferio izquierdo y derecho, correspondientes al índice de compacidad y volumen normalizado del sujeto 1.



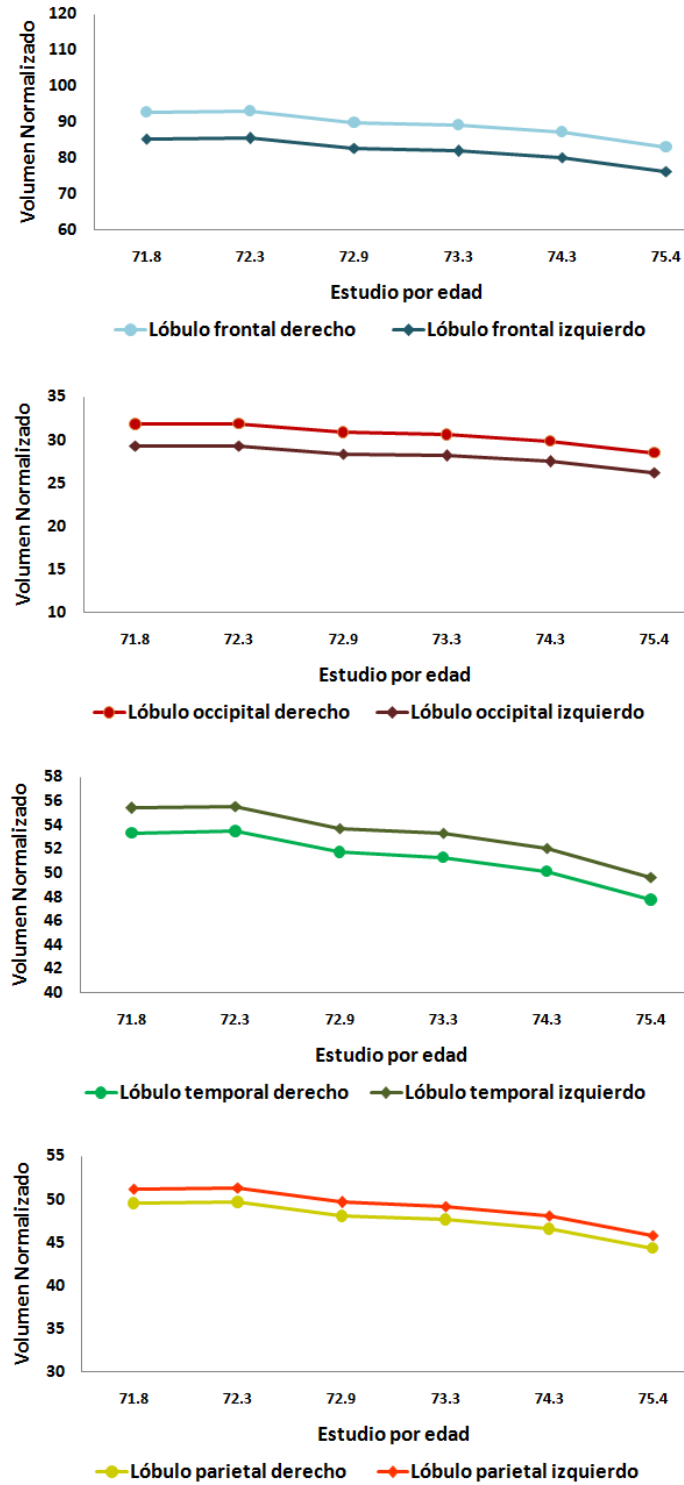


Figura 3.21: Gráficas de tendencia por lóbulos de volumen normalizado para el sujeto uno

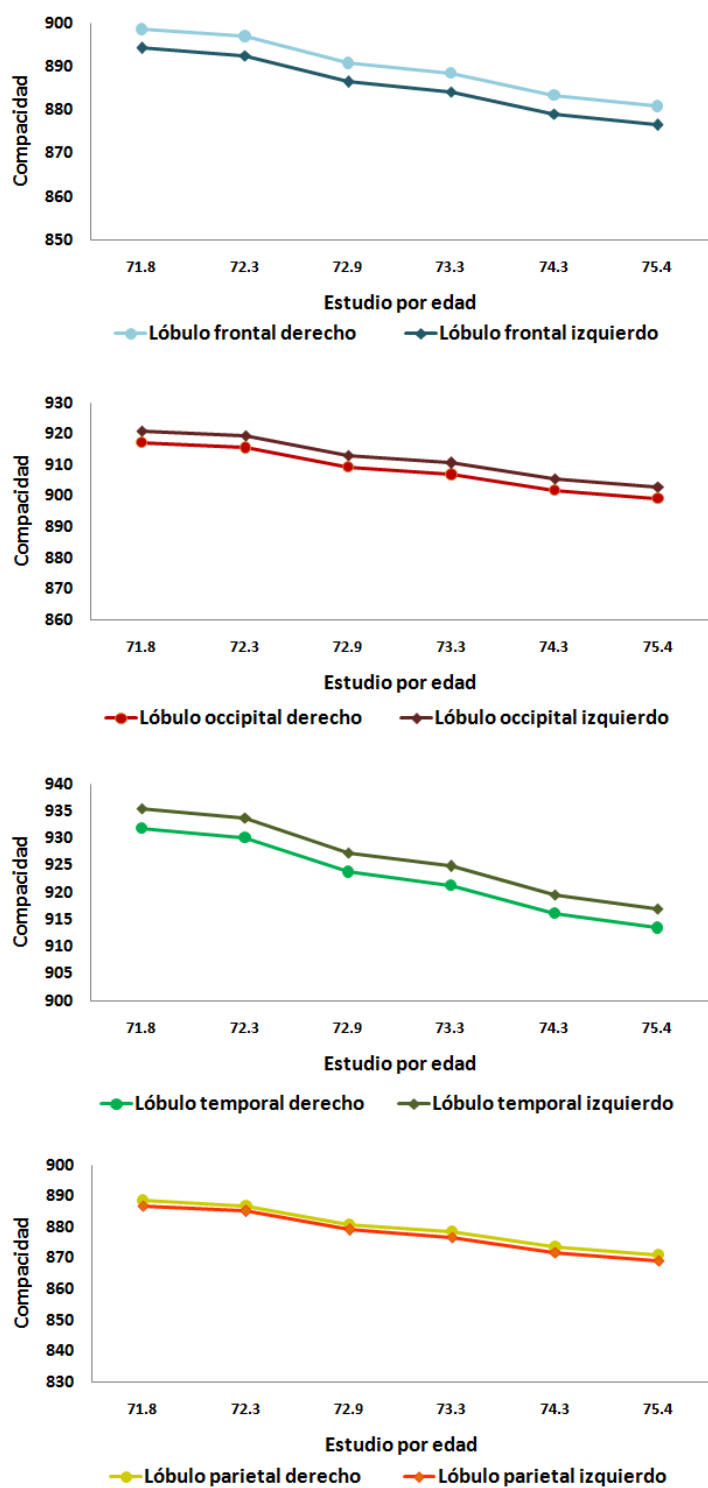


Figura 3.22: Gráficas de tendencia por lóbulos de compacidad para el sujeto uno

## Capítulo 4

# Discusión

El objetivo de proyecto fue proponer índices para la medición de los cambios de forma, en particular el índice de compacidad, en sujetos en proceso de envejecimiento, tanto normal como patológico. Además, se determinó la capacidad de discriminación del índice propuesto, para separar cuatro poblaciones de estudio y compararla con dos índices empleados clínicamente para tal fin, como son el volumen y el volumen normalizado de diversas estructuras cerebrales [14].

### 4.1. Validación preliminar

Para la separación de estructuras se utilizó un método de segmentación que se ha desarrollado y validado previamente en el Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología (LINI), por presentar un buen desempeño en la delineación de estructuras anatómicas. Este método está basado en una estimación robusta de la función de densidad de los datos, por lo que la definición de las regiones elimina problemas de inhomogeneidad y otros ruidos inherentes a la RM [25]. Primeramente, una validación preliminar fue realizada en poblaciones normales; en este proceso se encontró que los índices de Tanimoto (ver figuras 3.1 y

3.2) reflejan una buena correspondencia con la delineación manual. Con este procedimiento se obtienen las regiones correspondientes a MG y MB. Por otro lado, la incorporación de información a priori, mediante atlas probabilísticos garantiza una buena clasificación de los lóbulos, pues se empleó el método descrito en [12], que es ampliamente utilizado y aceptado en la comunidad de neurociencias. La tasa de correspondencia obtenida con la delineación manual es inferior a la reportada por [14] para subestructuras cerebrales, por lo que esta línea del proyecto deberá continuar mejorándose, para probar su eficiencia en poblaciones con diferentes patologías.

Con este primer conjunto de imágenes de sujetos jóvenes normales, se probó el comportamiento de los índices propuestos: volumen (fig. 3.3), volumen normalizado (fig. 3.4) y compacidad (fig. 3.5). En esta última se observa un comportamiento muy regular del índice de compacidad medido, tanto en MG como en MB, a partir de las estructuras segmentadas. Esto refleja que la compacidad en una población normal puede constituir un indicador confiable y consistente de forma. Por otro lado, las medidas de volumen tradicionalmente reportadas en la literatura [15] (figuras 3.3 y 3.4), presentan, para esta población, un comportamiento más variable en ambas estructuras. Esto puede sugerir que la capacidad de discriminar sujetos con diferentes características morfológicas, puede ser mayor en el caso de la compacidad. Adicionalmente, se comparó el índice de compacidad medido a partir de las segmentaciones manuales (figura 3.6), para corroborar la consistencia de esta medida considerando la delineación automática y manual. No hubo diferencias significativas entre los índices de ambas segmentaciones ( $p < 0.57$  para MG y  $p < 0.42$  para MB), lo que refleja la confiabilidad de la segmentación y de su medida de forma, para esta primera población de prueba.



## 4.2. **Discusión por tejidos**

Al realizar la segmentación de estructuras en las poblaciones de estudio (SJ, AM, DCI y EA), se observa un cambio en el tamaño y la forma de la MG y la MB, a medida que incrementa el proceso de envejecimiento (figura 3.7). El volumen intracraneal promedio reportado para estas poblaciones (figura 3.8) indica bastante estabilidad para la población SJ, pero muestra una variabilidad mayor para las poblaciones con envejecimiento, ya sea normal o patológico. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas entre SJ y poblaciones patológicas (DCI y EA, cuadro 3.1); estas diferencias pueden ser debidas a la conformación heterogénea de las poblaciones, en cuanto a tamaño y peso. Heckeman et al [14] encuentran un volumen intracraneal estable para AM, DCI y EA, aunque con diferencias entre la población de DCI y EA, y recomiendan la normalización de los volúmenes cerebrales medidos, para reducir la variación entre sujetos y la diferencia entre géneros. Sin embargo, en otras publicaciones [15] se utiliza únicamente la medición de los volúmenes absolutos por lo que, subsecuentemente se discutirán los resultados considerando tanto el volumen absoluto, como el volumen normalizado de las estructuras, para permitir la comparación con otros estudios.

Como se mencionó, el propósito fundamental de este proyecto fue proponer un índice complementario de forma, que permita discriminar poblaciones en diferentes etapas del envejecimiento, tanto normal como patológico, y que se pueda incorporar en una estrategia de detección temprana de Alzheimer. Para esto, se probó el índice de compacidad con los otros índices volumétricos reportados clínicamente, en términos de su capacidad de separación de las cuatro poblaciones estudiadas. Primeramente, se realizó un análisis global considerando únicamente materia gris y materia blanca. En la figura 3.9 se muestra el comportamiento promedio del volumen, volumen normalizado e índice de compacidad para MG en las cuatro poblaciones. Se observa en estas gráficas un decremento sistemático en todos los parámetros, debido al proceso de envejecimiento. La comparación estadística entre el

grupo de SJ con respecto a los adultos mayores sanos, DCI y EA (cuadro 3.1) indica que existen diferencias significativas en los tres índices medidos (volumen, volumen normalizado y compacidad), considerando la materia gris en su totalidad. En particular, el volumen normalizado de MG sufre una pérdida promedio de 3.13 % entre la población de AM y DCI y de un 7 % adicional entre los sujetos con DCI y la población EA. Este hallazgo es consistente con lo publicado por Apostolova [31] y por Karas [15], quienes reportan hasta un 6.5 % menos de volumen de MG en la población con DCI, en relación a la población control (AM) y un 6.2 % por encima de los pacientes con EA.

El índice de compacidad, considerado más representativo de la forma que del tamaño, presenta el mismo comportamiento que los parámetros volumétricos y es también significativamente diferente entre la población de SJ y las poblaciones de sujetos y pacientes mayores. Al aplicar el ANOVA entre estas últimas tres poblaciones (AM, DCI y EA), el cuadro 3.2 muestra comportamientos ligeramente distintos entre los tres índices: mientras el volumen absoluto de MG marca diferencias al comparar AM vs. DCI y AM vs. EA, el volumen normalizado y el índice de compacidad para MG encuentran diferencias solamente entre AM vs. DCI y DCI vs. EA. Las diferencias entre poblaciones considerando el volumen absoluto de MG son consistentes con lo reportado por Karas et al [15], quienes encontraron cambios significativos entre AM y EA, mediante el mismo ANOVA realizado en nuestro estudio. Esto puede deberse al efecto de la normalización, ya que se privilegia la pérdida porcentual de tejido y los cambios de forma, y se eliminan los efectos de tamaño y peso de las poblaciones. Heckeman et al [14] reportan que la normalización del volumen medido para MG muestra mayores diferencias entre poblaciones, como se observa también a partir de nuestros resultados.

La similitud en el comportamiento del volumen normalizado y el índice de compacidad puede corroborarse con las gráficas de dispersión mostradas en las figuras 3.10 y 3.11. El propósito de estas representaciones fue determinar cuál de los índices medidos nos permitía observar una mayor separación de las poblaciones. Encontramos en ambas gráficas

que la población de SJ (cúmulo de puntos rojo) se separa claramente del resto de los sujetos, mientras que las otras tres poblaciones aparecen más traslapadas en las gráficas de dispersión; adicionalmente, se observa una mayor variación de los parámetros medidos para la población EA (cúmulo verde), con respecto a AM y DCI. Hay además una dispersión que parece mayor en la figura 3.10 comparativamente con la figura 3.11, por lo que suponemos un comportamiento similar entre el volumen normalizado y el índice de compacidad, aunque esto podría deberse a un efecto de escalamiento en la gráfica. Estos resultados nos dan confianza para suponer que el índice de forma propuesto puede complementar la información de los parámetros volumétricos, comúnmente empleados en la clínica. Su capacidad de discriminación entre grupos fue probada con otros métodos, como se discutirá más adelante.

En relación a las mediciones realizadas en materia blanca, la figura 3.12 muestra los tres índices obtenidos para las cuatro poblaciones. Las diferencias entre la población de SJ sólo fueron estadísticamente significativas con la población EA, para los tres parámetros medidos y entre SJ y DCI para el volumen absoluto (cuadro 3.1). La comparación con el ANOVA entre las tres poblaciones de sujetos y pacientes mayores presenta un comportamiento más consistente, pues los tres índices muestran diferencias en la comparación AM vs. EA y DCI vs. EA (cuadro 3.2). Los estudios encontrados en la literatura [14,31] reportan un incremento en el volumen de los ventrículos cerebrales, que a su vez provoca cambios en el volumen y forma de la materia blanca. Sin embargo, estos resultados deben tomarse con reserva, pues diversos autores reportan un cambio importante en la intensidad de MB observada con la técnica de resonancia magnética [14, 16], debido al proceso de envejecimiento, tanto normal como tendiente hacia la demencia. Esto puede dificultar el desempeño de los algoritmos de segmentación automática basados en intensidad, como el empleado en este proyecto. Como era de esperarse, las gráficas de dispersión Volumen vs. Índice de Compacidad (figura 3.13) y Volumen Normalizado vs. Índice de Compacidad (figura 3.14) no muestran una clara separación entre poblaciones.

Con la finalidad de mostrar la capacidad real de discriminación de estos tres índices, tanto para MG como para MB, se procedió a determinar la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos, en la separación de las tres poblaciones de personas mayores; para esto se empleó la representación a partir de curvas ROC, mostradas en las figuras 3.15 (AM vs. DCI), 3.16 (AM vs. EA) y 3.17 (DCI vs. EA). En la primera, podemos observar que ninguno de los índices probados (ver leyenda en la parte derecha de la figura) parece presentar una buena capacidad de separación entre los adultos mayores control y los sujetos con DCI; los parámetros que mejor podrían discriminar estas dos poblaciones son los medidos sobre la materia gris. El área bajo la curva ROC correspondiente a la figura 3.15 se muestra en la primera columna del cuadro 3.3; en ella se observa que las áreas de mayores valores corresponden al volumen de MG (0.777), la compacidad medida en MG (0.738) y el volumen normalizado de la MG (0.694). Conviene recordar que un área bajo la curva ROC de 0.5 significa una selección aleatoria y una pobre capacidad de discriminación, mientras que un área unitaria representa una excelente selección entre clases.

La capacidad de clasificación de los índices es considerablemente mayor cuando se quiere discriminar entre AM y EA, como puede observarse en la figura 3.16. Todos los índices parecen mostrar una mejor posibilidad de selección entre estas dos poblaciones y esto se corrobora con las áreas bajo las curvas ROC mostradas en la segunda columna del cuadro 3.3, que se ubican por encima de 0.8. En particular, es de remarcar que, tanto la compacidad de MG como la compacidad medida en MB, presentan un área bajo la curva ROC que supera el umbral de 0.9, por encima de los volúmenes normalizados y absolutos. Esto indica que la compacidad es un índice prometedor para separar estas dos clases y que su desempeño como clasificador es comparable a otros índices volumétricos reportados en la literatura. Chincarini et al [32] reportan un clasificador que incorpora múltiples indicadores volumétricos medidos en diversas sub-estructuras cerebrales, cuya capacidad de selección entre AM y EA alcanza 0.97. Nuestros resultados sugieren que el índice de compacidad, medido en estructuras más pequeñas y específicas de los cambios durante el envejecimien-



to, puede complementar adecuadamente los parámetros volumétricos, como se verá más adelante.

La comparación de las poblaciones DCI vs. EA se muestra en la figura 3.17, donde se observa que las curvas ROC que mejor discriminan estas clases corresponden a los volúmenes normalizados y las compacidades medidas, tanto en MG como en MB. En particular, las medidas de compacidad para estas estructuras presentan un área bajo la curva ROC elevada (0.818 en MG y 0.909 en MB), así como el volumen normalizado para MB, que presenta un área de 0.896. En el estudio publicado por Chincarini et al [32] se reportan áreas bajo la curva ROC de 0.92, empleando un índice de clasificación compuesto por varios parámetros volumétricos, en la separación entre sujetos con DCI estable y pacientes con EA. Por otro lado, Taipel et al [33] miden la capacidad de discriminación entre estas dos poblaciones, empleando como índices de clasificación los volúmenes del hipocampo y de la amígdala, ambos del lado derecho, que son estructuras que muestran cambios significativos en el proceso de envejecimiento patológico. Estos autores reportan un área bajo la curva ROC para el volumen del hipocampo de 0.78 y de tan solo 0.65 para el caso de la amígdala.

Observamos entonces que nuestros resultados sugieren que el índice de compacidad presenta, por sí solo, una buena capacidad de discriminación entre las poblaciones AM, DCI y EA y que una medición en regiones más específicas puede ser aún más sensible a cambios estructurales, como se verá más adelante.

### **4.3. Discusión por lóbulos**

A continuación se discutirán los resultados obtenidos referentes a los lóbulos cerebrales de las 4 poblaciones (SJ, AM, DCI y EA), los cuales fueron segmentados mediante el software IBASPM [26], que utiliza un mapa probabilístico para efectuar dicha segmentación; en la figura 3.18 se muestra una reconstrucción volumétrica de los cuatro lóbulos: frontal, occipital, parietal y temporal, para ejemplificar este proceso. A partir de estos datos se ob-

tuvieron los índices de compacidad, volumen y volumen normalizado para cada lóbulo, dividido en hemisferio derecho e izquierdo. En la figura 6.1 del anexo se muestran las gráficas de caja de los índices obtenidos para el lóbulo frontal izquierdo y derecho, en las cuales se puede observar una disminución bilateral en el volumen y compacidad; en cambio, en el volumen normalizado no se muestra un cambio notorio en ninguno de los dos hemisferios.

Se pueden observar los resultados obtenidos para el lóbulo occipital en la figura 6.2 del anexo, donde únicamente se muestran diferencias entre el índice de compacidad de las cuatro poblaciones, pero con una mayor variabilidad en los grupos DCI y EA, con respecto a las poblaciones de SJ y AM. En las gráficas de la figura 6.3 del anexo se presentan los resultados correspondientes al lóbulo temporal; se puede observar una ligera disminución del volumen entre poblaciones yendo de SJ a EA. Con respecto al volumen normalizado se muestra una disminución en EA con respecto a las demás poblaciones; en cuanto al índice de compacidad se muestran diferencias entre las cuatro poblaciones en ambos hemisferios. En la figura 6.4 del anexo se encuentran las gráficas del lóbulo parietal, donde se observan pequeñas diferencias en el volumen de ambos hemisferios y diferencias más notorias en cuanto al índice de compacidad. En las figuras 6.1 a la 6.4 del anexo se presentan de manera gráfica los resultados obtenidos para cada una de las poblaciones, encontrando que el índice de compacidad muestra ser sensible a los cambios de forma en los lóbulos cerebrales debido a las patologías y el envejecimiento.

A nivel de lóbulos la diferencia más significativa en el volumen entre AM y DCI se encuentra en el lóbulo parietal seguida del lóbulo temporal, según [15]. A un nivel más detallado, las estructuras que más son afectadas al padecer DCI son el tálamo, seguida de la corteza superior temporal, y la ínsula correspondiente al hemisferio izquierdo, que son subestructuras del lóbulo temporal, cuerpo calloso y el sistema ventricular. Nosotros encontramos diferencias de volumen a nivel de lóbulos principalmente en el lóbulo parietal, frontal y temporal correspondientes al hemisferio izquierdo (cuadro 3.4 y 3.7); por otro lado, se reporta en [karas] que entre DCI y EA, existen diferencias en el lóbulo temporal y

parietal, específicamente en la amígdala, subestructura que pertenece al lóbulo temporal; sin embargo, en nuestro estudio no encontramos ninguna dirección de volumen estadísticamente significativa en ningún lóbulo (cuadro 3.7). Aun así se puede observar en el cuadro 3.4 diferencias mínimas de volumen principalmente en el lóbulo temporal izquierdo. Otros investigadores reportan diferencias significativas de volumen absoluto entre AM y DCI referentes al lóbulo parietal y temporal, y entre AM y EA en todos los lóbulos [16], lo cual corresponde con nuestros resultados (cuadro 3.7), pues observamos diferencias entre todos los lóbulos, excepto el parietal y occipital ambos del hemisferio izquierdo.

Algunos estudios reportan medidas de volumen normalizado con respecto al volumen intracraneal en lóbulos cerebrales, donde encuentran diferencias entre grupos de AM, DCI y EA [14]; además, reportan una reducción en subestructuras como la amígdala, el giro temporal medio e inferior, y una dilatación ventricular que afecta la zona temporal. Estas son evidencias claras de que el lóbulo temporal es el más afectado por EA, lo cual corresponde con lo reportado en el cuadro 3.5 y 3.8, donde se observan diferencias significativas entre AM y EA en el lóbulo temporal y el lóbulo parietal izquierdo; en cambio, entre AM y DCI únicamente se observan diferencias en el lóbulo parietal izquierdo. Otras investigaciones reportan que las principales diferencias se encuentran en el sistema ventricular, el hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal, estas dos últimas subregiones del lóbulo temporal [34]. Como ya se ha mencionado, el índice de compacidad es sensible a los cambios de forma y no al tamaño de los objetos, por lo que en el cuadro 3.6 se pueden observar algunas diferencias notorias en la media de las poblaciones de AM, DCI y EA principalmente en el lóbulo temporal.

Al efectuar las pruebas estadísticas, obtenemos que existen diferencias significativas entre AM, DCI Y EA, en el lóbulo temporal y parietal (cuadro 3.9), lo cual indica que el índice de compacidad es sensible a los cambios de forma que tienen estos lóbulos. Por otra parte en los lóbulos occipital y frontal sólo se hallaron diferencias entre AM vs EA y DCI vs EA; estos resultados sugieren que el índice de compacidad puede ser un buen

discriminante para separar estas clases. Algunas investigaciones recientes reportan que los cambios de volumen en la amígdala de un 14 % a un 44 % pueden servir como predictor de la EA [34]; otros autores indican que el hipotálamo es la región más afectada en la EA y que, al combinar una segmentación manual del volumen del hipotálamo con el volumen de otras estructuras, se alcanza una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 94 %, obteniendo así una tasa de clasificación del 80 % al 90 % de un grupo de AM y EA [16]. En cuanto a medidas de volumen nuestros resultados arrojan un área bajo la curva ROC de 0.77 en el lóbulo parietal izquierdo para AM y EA. En relación al índice de compacidad obtenemos un área bajo la curva ROC de 0.949 y 0.951 para el lóbulo temporal derecho e izquierdo, respectivamente. En el cuadro 3.11 se incluyen todas las áreas bajo la curva ROC por lóbulos divididos en hemisferios, correspondientes a los índices de volumen, volumen normalizado y compacidad, donde se muestra que la compacidad es un mejor discriminador que las medidas de volumen. Chincarini et al [32] reportan el área bajo la curva ROC del volumen de subestructuras correspondientes al lóbulo temporal, obteniendo 0.93 para la amígdala y 0.91 para giro medio temporal, al contrastar AM y EA. Para AM y DCI las áreas obtenidas fueron menores con 0.701 para el índice de volumen del lóbulo frontal izquierdo y 0.786 para la compacidad del lóbulo temporal derecho. En el cuadro 3.10 se encuentran los resultados para el resto de los lóbulos. Con respecto a las poblaciones de DCI Y EA, se puede ver en el cuadro 3.12 que el índice de compacidad es mejor discriminante que las medidas de volumen, presentando áreas bajo la curva ROC de 0.8 para el lóbulo frontal izquierdo y 0.787 para el lóbulo temporal izquierdo. Estos resultados reflejan que el índice de compacidad es un buen discriminante entre las poblaciones de AM, DCI y EA, debido a que es sensible a los cambios de forma que presentan las diversas regiones cerebrales; en cambio, el volumen absoluto y normalizado son indicadores que reflejan la reducción de tejido, sin tomar en cuenta los cambios de forma.

#### **4.4. Sujetos con proceso neurodegenerativo en aumento**

Adicionalmente, se analizaron tres casos correspondientes a sujetos con proceso neurodegenerativo en aumento; esto se refiere a que empiezan con un cuadro de DCI leve y con el paso del tiempo evolucionan hasta tener EA. Para estos tres sujetos se obtuvieron imágenes de RM de forma semestral y anualmente, las cuales fueron segmentadas por tejidos en MG y MB, y por lóbulos (frontal, parietal, occipital y temporal), divididos en hemisferios derecho y izquierdo, utilizando los procedimientos ya descritos. Posteriormente, se obtuvieron los índices de compacidad y volumen normalizado para cada una de las estructuras. Las gráficas de la figura 3.19, 6.5 y 6.6 del anexo muestran el comportamiento de la compacidad y el volumen normalizado para cada sujeto en MB y MG; en el eje de las abscisas se grafica la edad de los sujetos en la cual fueron adquiridas las imágenes. En estas graficas se puede observar que, al paso del tiempo, los volúmenes de MB y MG presentan una reducción y que la compacidad, como era de esperarse, también presenta cambios notorios, disminuyendo a medida que la enfermedad evoluciona; investigaciones recientes reportan que el cambio de DCI a EA es menor a diez años, reportando también una reducción considerable en el tejido de materia gris [35]. En la figura 3.20 se muestra la reconstrucción volumétrica MG del sujeto dos, en donde se observa una pérdida de tejido y una disminución de la compacidad, conforme evoluciona la enfermedad, iniciando con DCI leve hasta alcanzar EA. Por último, en las graficas de la figuras 3.21, 3.22 y figuras 6.7 a la 6.10 del anexo se muestran los resultados de compacidad y volumen normalizado en los cuatro lóbulos, divididos en hemisferio izquierdo y derecho, para los tres sujetos. Se puede notar que existe una reducción de los índices de volumen en todos los casos, principalmente en el lóbulo parietal y temporal y que la compacidad también presenta una disminución progresiva, como era de esperarse. Esto indica que la compacidad puede ser un índice confiable, que ayude a describir la evolución de esta enfermedad neurodegenerativa, puesto que proporciona información referente a la deformación cerebral.





## Capítulo 5

# Conclusiones

En este trabajo se presenta el uso del índice de compacidad discreta para detectar los cambios de forma en estructuras cerebrales MG y MB, y por lóbulos (temporal, frontal, parietal y occipital) divididos en hemisferio derecho y izquierdo, debidos al envejecimiento normal y a patologías como DCI y EA. Además se utilizó la medida de volumen absoluto y normalizado para cuantificar la disminución de tejido cerebral en estas estructuras y para comparar el desempeño del índice propuesto contra los estándares empleados en la literatura. Se encontró que existen diferencias significativas de volumen y compacidad de forma global en MG y MB entre SJ y el resto de las poblaciones. Al efectuar un análisis ANOVA de las poblaciones de AM, DCI y EA pareadas por edad se hallaron diferencias significativas en la compacidad tanto en MG como en MB. Además se midió el poder de discriminación de cada índice, utilizando el área bajo la curva ROC y encontrando que el índice de compacidad permite separar las poblaciones AM-DCI y AM-EA con probabilidades superiores a 0.9. El análisis en regiones más pequeñas muestra una mayor capacidad de discriminación de las poblaciones que las medidas volumétricas. La separación entre AM y DCI alcanza un área de 0.78 para el lóbulo temporal derecho, mientras que, entre las poblaciones AM y EA, el índice medido en prácticamente todas las estructuras presenta un área ROC por

---

arriba de 0.9. Para la comparación entre DCI y EA, se obtuvo un área ROC superior a 0.75 en todas las estructuras. Finalmente, en los estudios longitudinales realizados en tres sujetos que evolucionaron de DCI a EA, se observa una disminución progresiva de la medida de compacidad. Ésta es consistente con los cambios de volumen encontrados en diversos estudios reportados en la literatura. Por los hallazgos encontrados en este proyecto, hemos mostrado que la compacidad es una medida confiable de forma, que puede ser utilizada de manera complementaria para la determinación de los cambios estructurales en el proceso de envejecimiento normal y patológico, y para la clasificación de sus diferentes etapas. Sin embargo, es necesario mencionar algunas limitaciones del presente estudio: primeramente, el método de segmentación empleado ha sido validado principalmente en estructuras cerebrales normales. Si bien hemos seguido un procedimiento adecuado para la separación de sub-estructuras, ampliamente usado en la literatura, será necesario probar el desempeño del método de corrimiento de media para la separación de pequeños núcleos o regiones, en donde se sabe que ocurren los principales cambios en los fenómenos neurodegenerativos que nos interesan. Esto permitiría además la comparación de la medida de compacidad con otros índices reportados, tal como el grosor cortical. Actualmente, hay una tesis doctoral del Posgrado en Ingeniería Biomédica en curso, que pretende abordar este problema. Por otro lado, será necesario incorporar otras medidas de forma, especialmente considerando posibles asimetrías entre regiones. Nuestro análisis se centró únicamente en la comparación del comportamiento de los índices por lóbulo y por hemisferio; sin embargo, consideramos que una mejor resolución en la segmentación y un análisis comparativo más fino entre los hemisferios permitirán agregar información para una mejor discriminación entre poblaciones. Adicionalmente, será necesario incorporar otras medidas de forma, tales como momentos geométricos, tortuosidad de las superficies, etc. Finalmente, en un esquema de clasificación robusta de las poblaciones, es necesario pensar en esquemas que incorporen información extraída de las imágenes, pruebas neuropsicológicas y otros biomarcadores.

## **Capítulo 6**

### **Anexo**

Los índices de compacidad, volumen y volumen normalizado para cada lóbulo cerebral dividido en hemisferio izquierdo y derecho se muestran de la figura 6.1 a la 6.4.

Las gráficas temporales de compacidad y volumen normalizado de los sujetos 2 y 3 con proceso neurodegenerativo, desde DCI leve hasta EA para MG y MB se muestran en las figuras 6.5 y 6.6.

Las gráficas temporales de compacidad y volumen normalizado de los sujetos 2 y 3 con proceso neurodegenerativo, desde DCI leve hasta EA para los cuatro lóbulos cerebrales divididos por hemisferios se muestran de las figuras 6.7 a la 6.10.

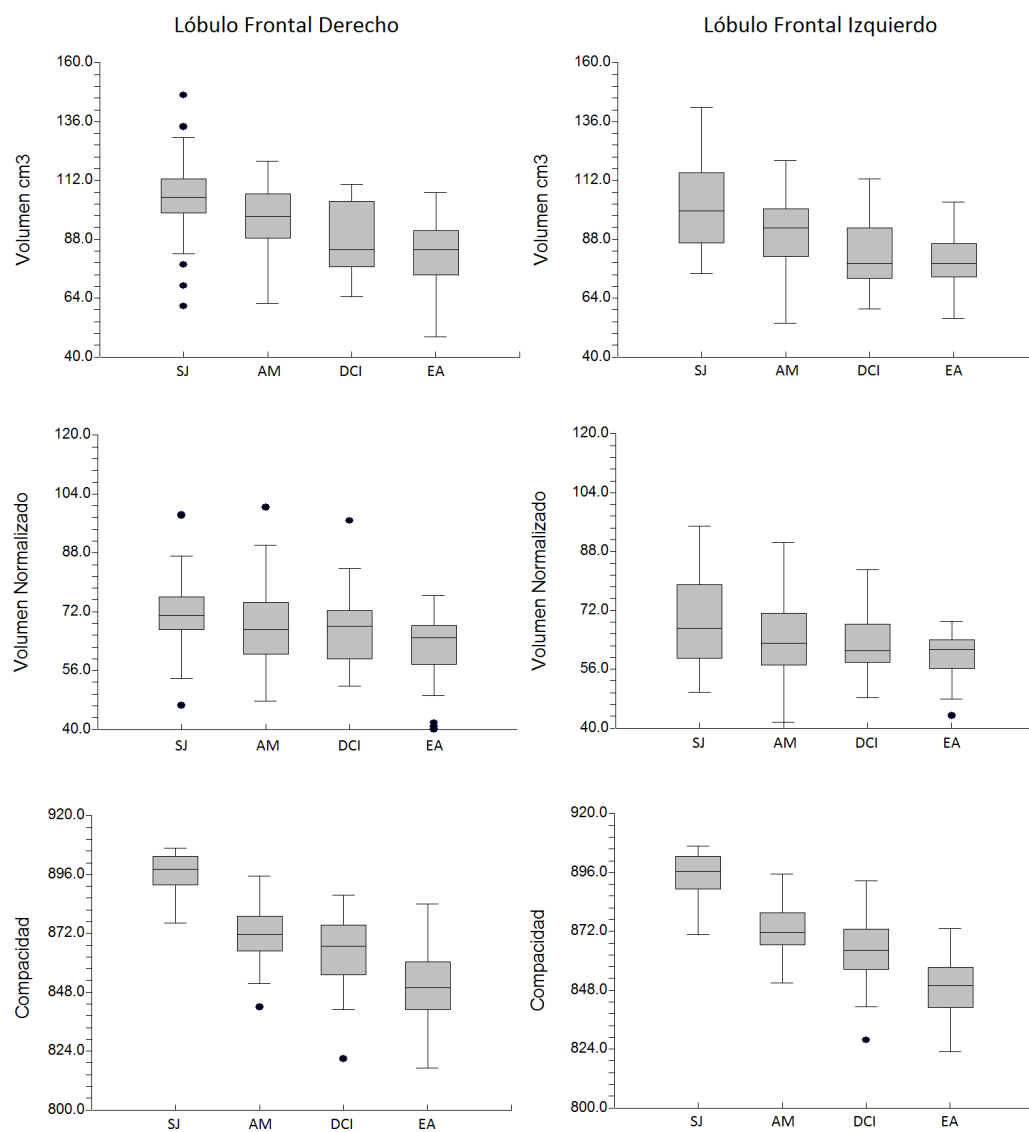


Figura 6.1: Índices correspondientes al lóbulo frontal.



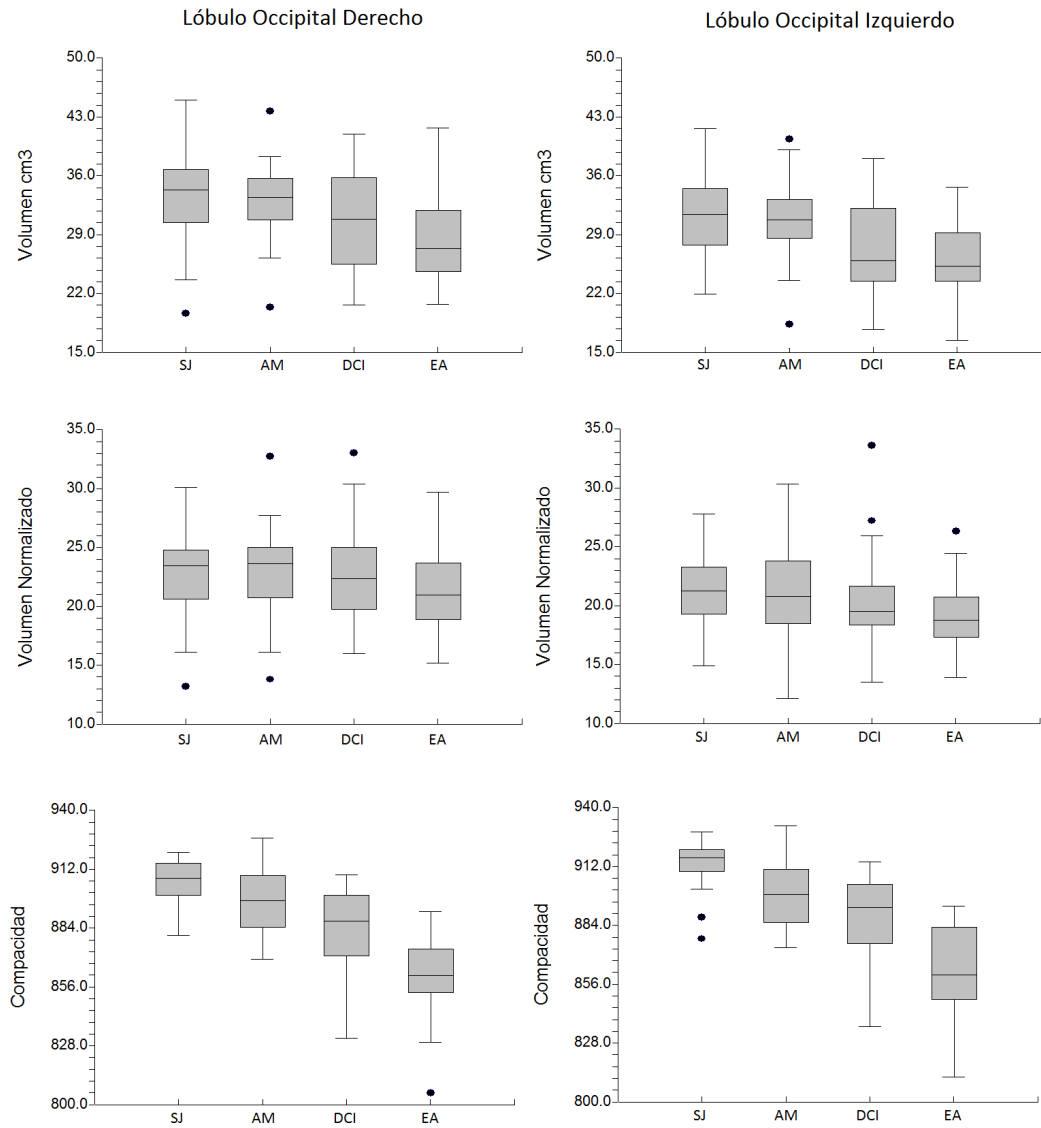


Figura 6.2: Índices correspondientes al lóbulo occipital.

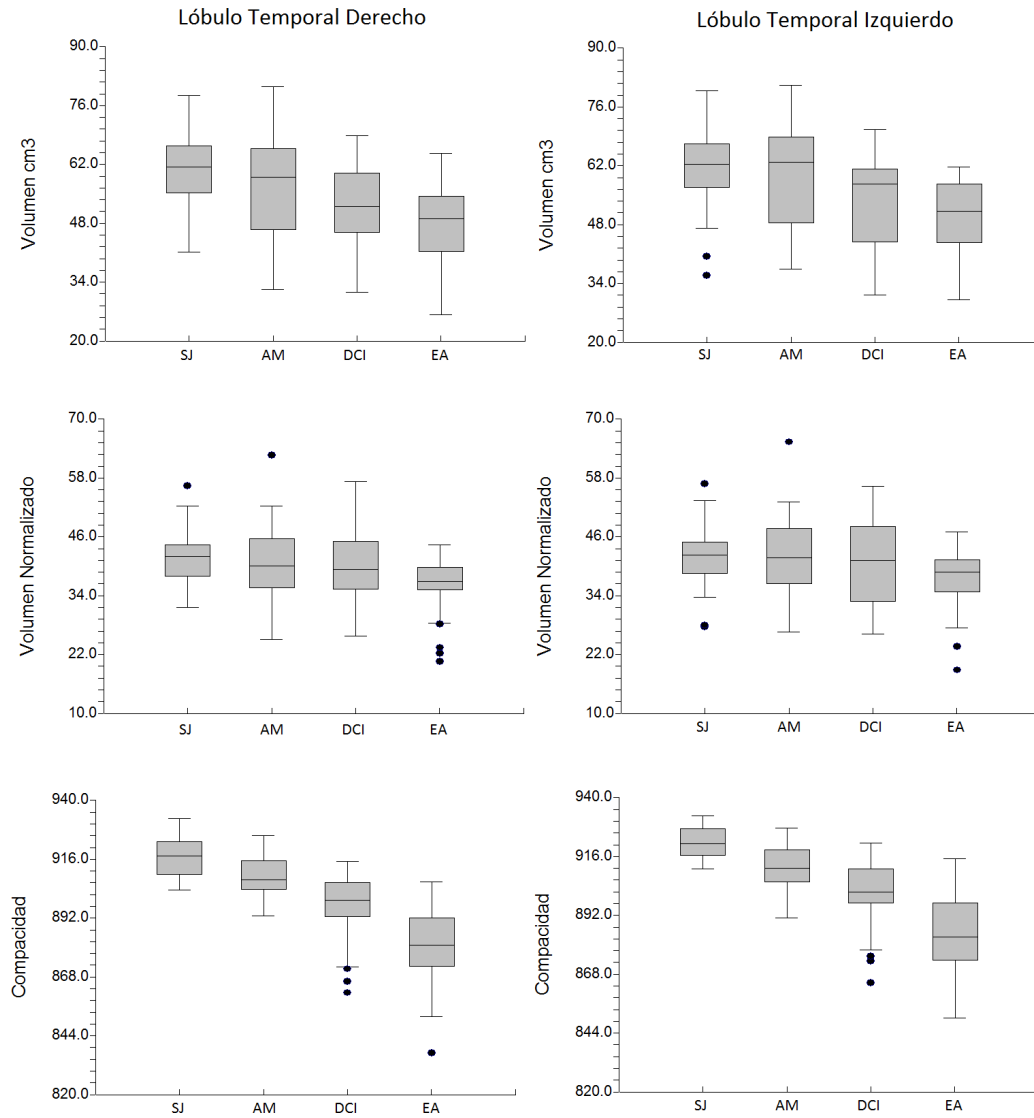


Figura 6.3: Índices correspondientes al lóbulo temporal.

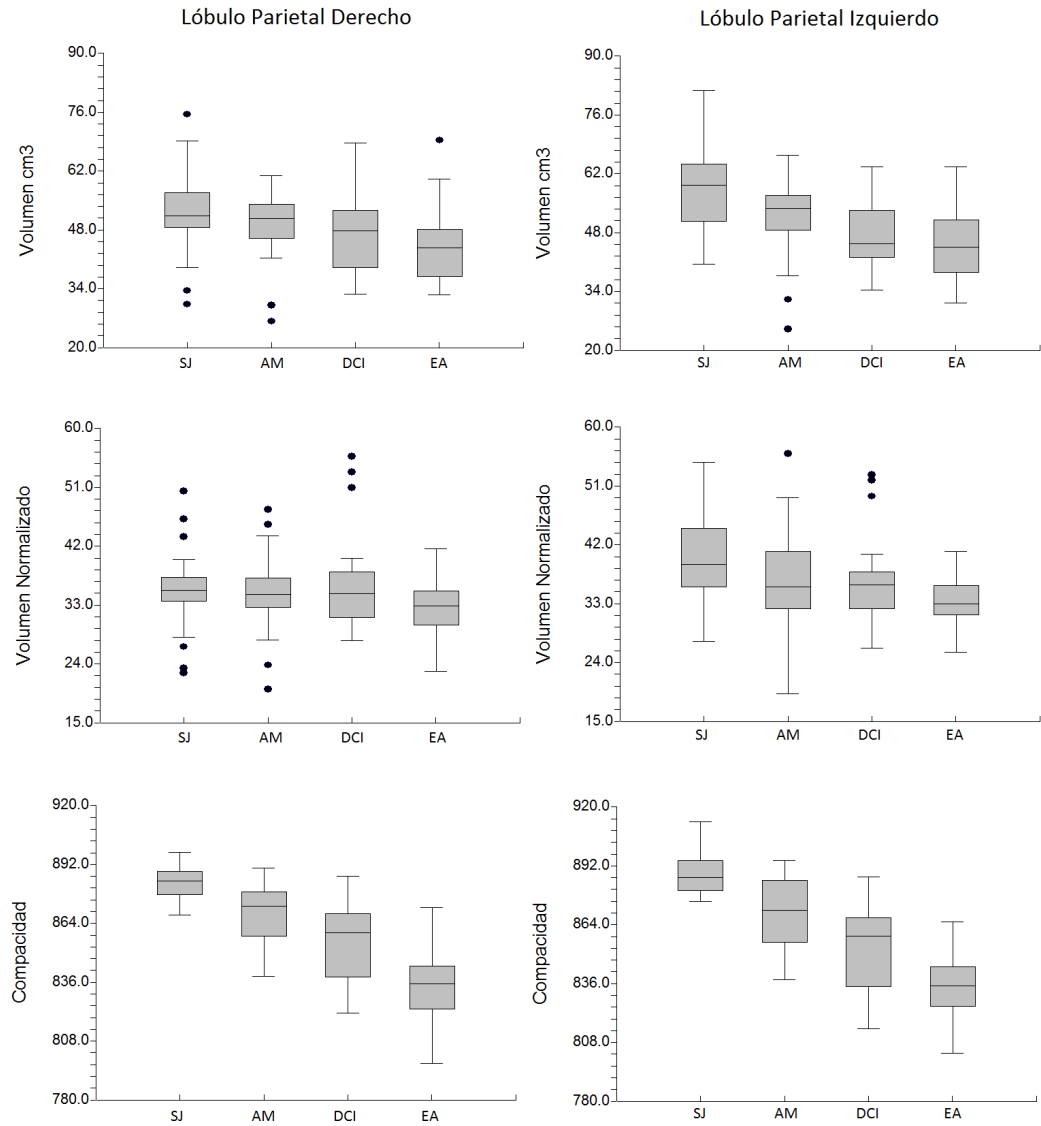


Figura 6.4: Índices correspondientes al lóbulo parietal.

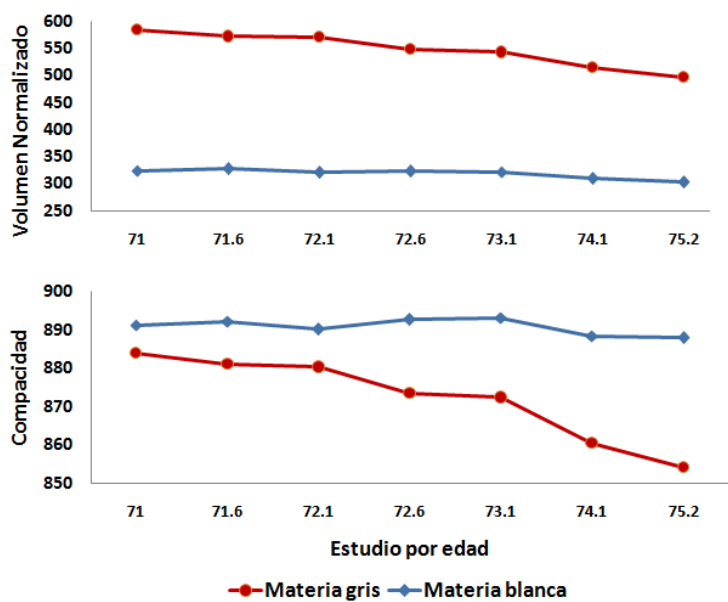


Figura 6.5: Gráficas de tendencia de volumen normalizado y compacidad en MG y MB para el sujeto dos

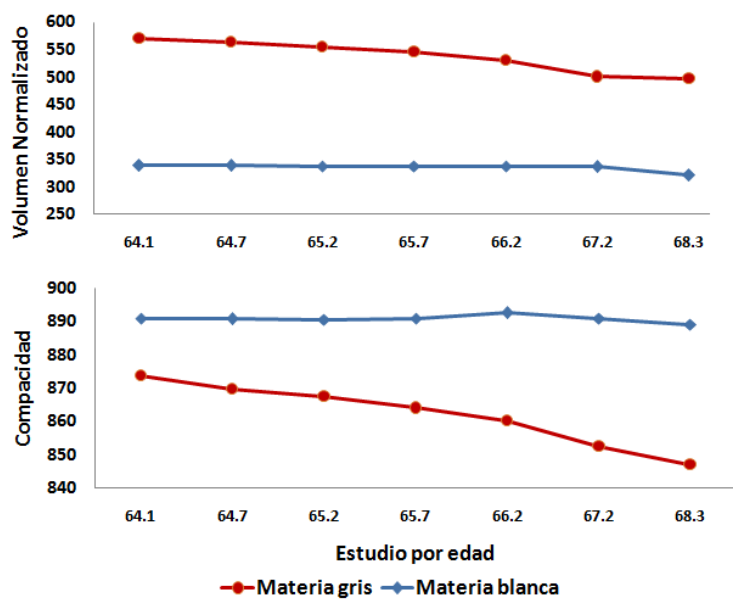


Figura 6.6: Gráficas de tendencia de volumen normalizado y compacidad en MG y MB para el sujeto tres

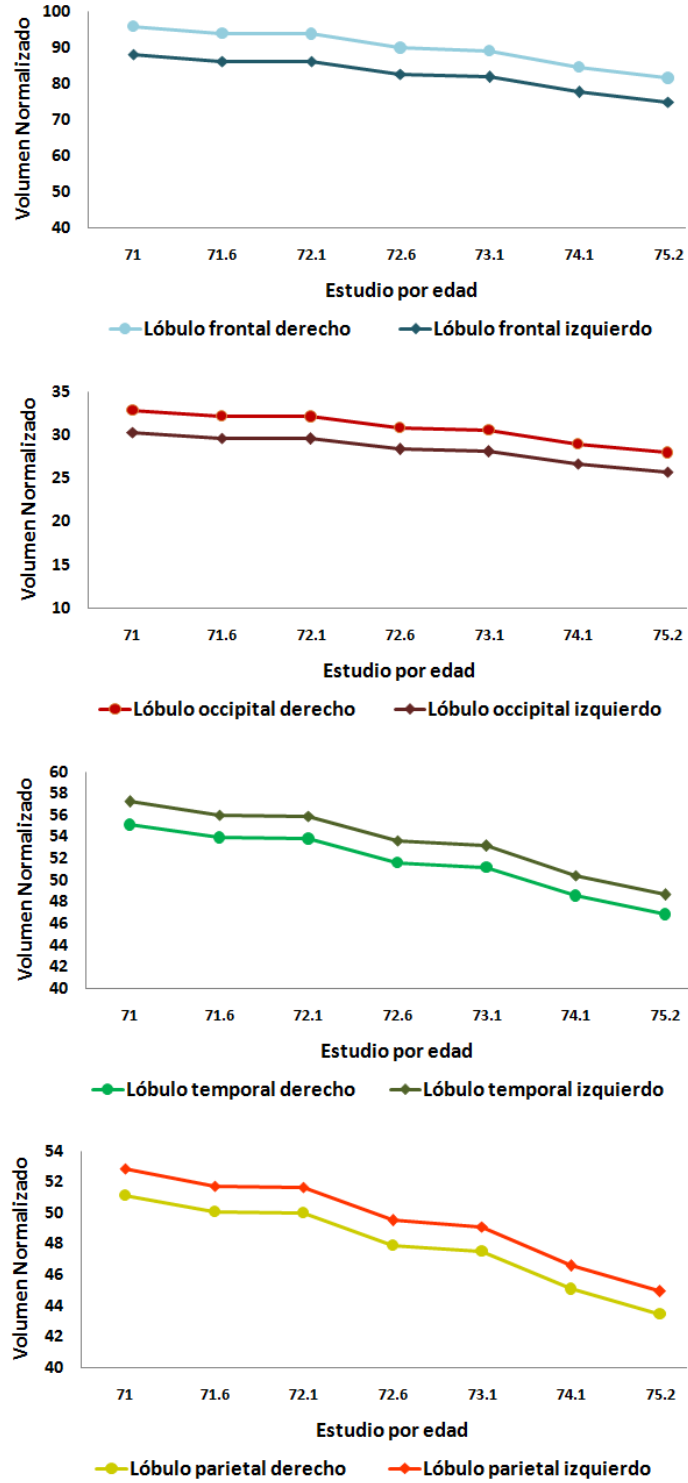


Figura 6.7: Gráficas de tendencia por lóbulos de volumen normalizado para el sujeto dos



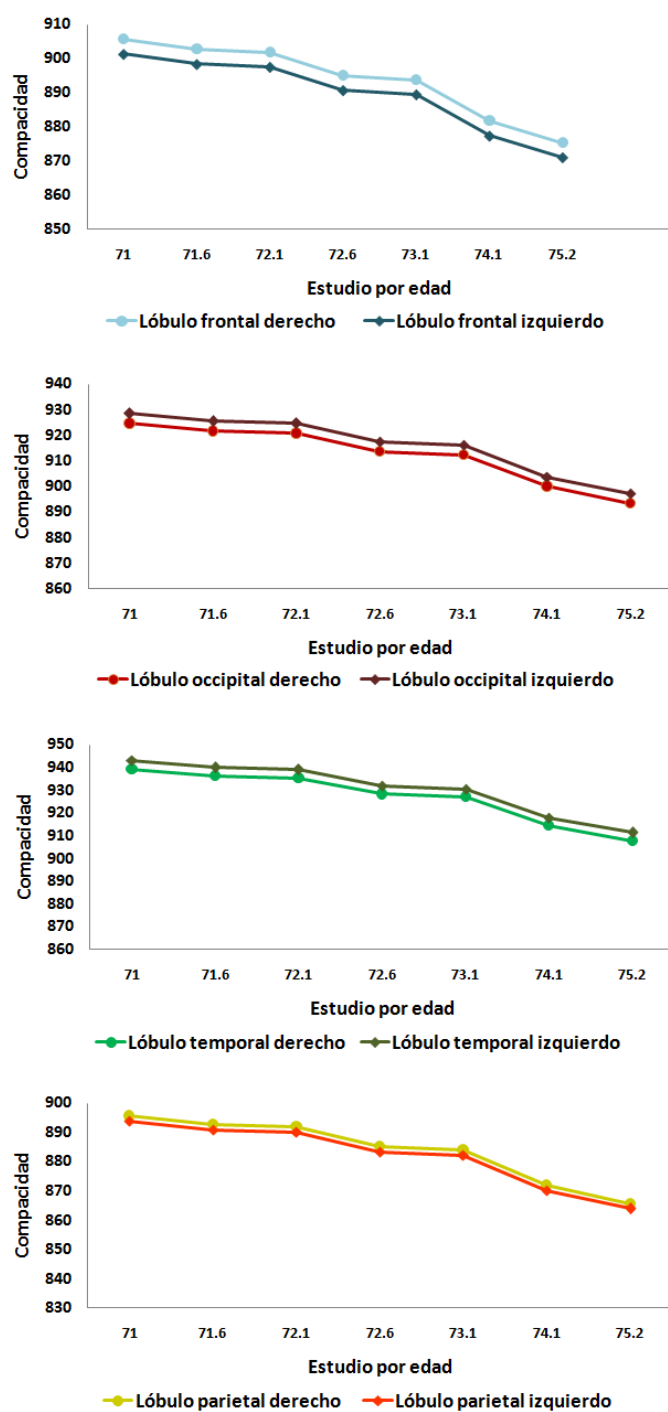


Figura 6.8: Gráficas de tendencia por lóbulos de compacidad para el sujeto dos

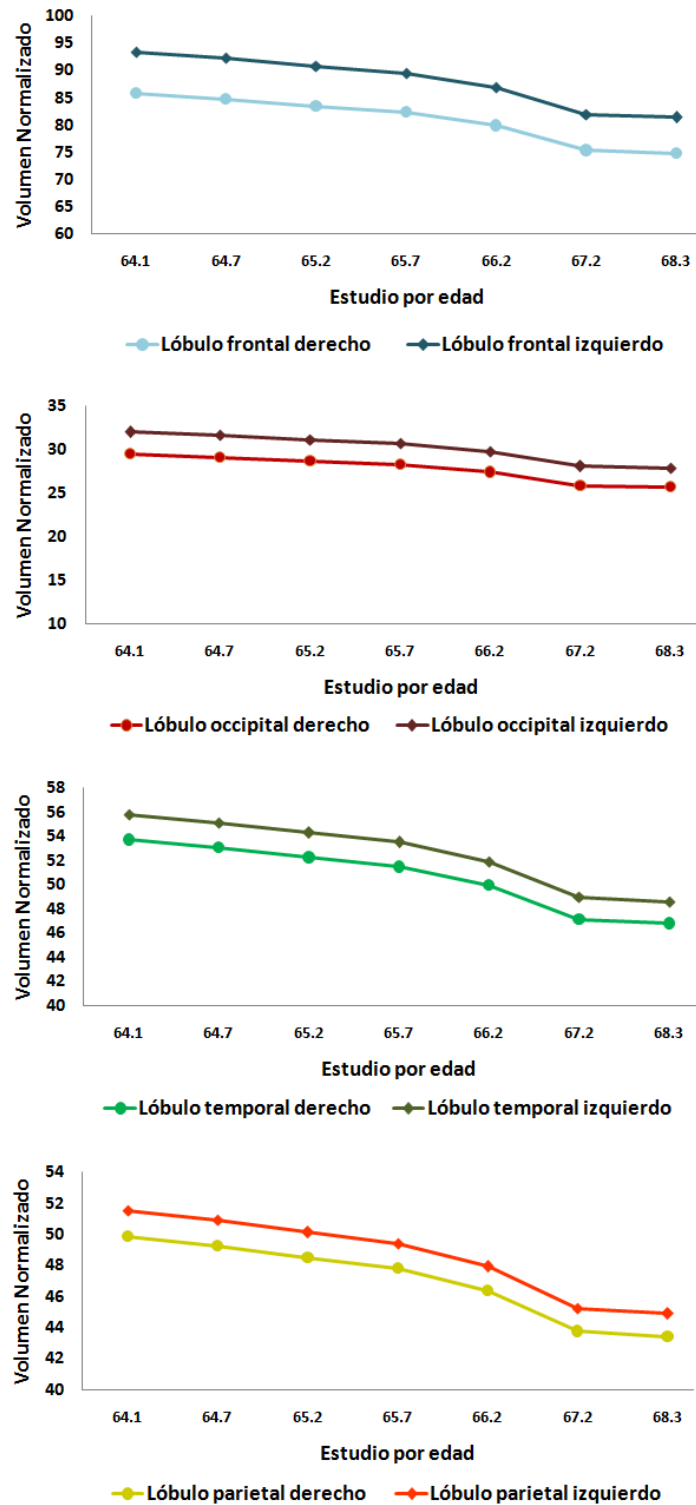


Figura 6.9: Gráficas de tendencia por lóbulos de volumen normalizado para el sujeto tres

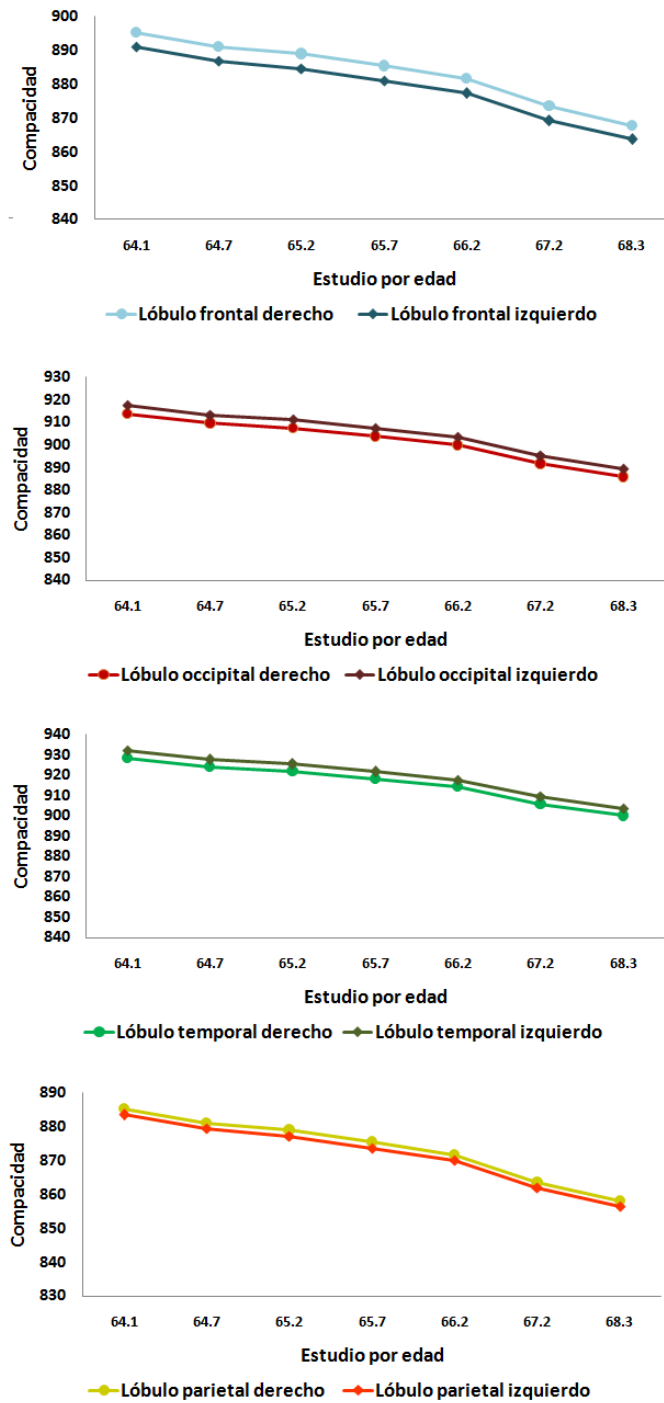


Figura 6.10: Gráficas de tendencia por lóbulos de compacidad para el sujeto tres

# Bibliografía

- [1] J. White and E. Brunetti, “Cysticercosis,” *Cecil Medicine*, p. chap 362, 2011.
- [2] S. Saha, D. Chant, and J. Welham, “A systematic review of the prevalence of schizophrenia. plos med 2(5): e141. doi:10.1371/journal.pmed.0020141,” *PLoS Med*, p. 141, 2005.
- [3] Kliegman, Behrman, and Jenson, *Metabolic disturbances*. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevie, 2007.
- [4] M. Gonzalez, “Repercusión psicopatológica del alcoholismo paterno en los hijos.,” *Drogodependencia*, vol. 13, pp. 307–312, 1988.
- [5] D. C. Santiago and C. F. Viadero, “Cambios cerebrales en el envejecimiento normal y patológico,” *Neuropsicología, Neuropsiquiatria y Neurociencias*, vol. 12, pp. 21–36, 2012.
- [6] ADEAR, “[www.nia.nih.gov/alzheimers](http://www.nia.nih.gov/alzheimers),” 2012.
- [7] A. F. of America, “[www.alzfdn.org](http://www.alzfdn.org),” 2012.
- [8] A. Association, “[www.alz.org](http://www.alz.org),” 2012.
- [9] M. Hossam, M. Ghali, and Hassanien, “Volume identification and estimation of mri brain tumor,” *Hybrid Intelligent Systems (HIS)*, pp. 120–124, 2012.

- [10] S. J. Kim, D. H. Lee, J. H. Kim, and J. H. Park, "Assessment of blood flow velocity profiles in heart ventricles and aorta with phase contrast magnetic resonance imaging," *Engineering in Medicine and Biology Society 20th Annual International Conference of the IEEE*, vol. 1, pp. 480–483, 1988.
- [11] W. K. Moon, Y.-W. Shen, and C.-S. Huang, "Computer-aided diagnosis for the classification of breast masses in automated whole breast ultrasound images," *Ultrasound in Med. & Biol.*, vol. 37, pp. 539–548, 2011.
- [12] G. Diaz, L. G. Y. Medina, Y. Gomez, G. Gonzalez, and L. Urrutia, "Surface area and cortical thickness descriptors reveal different attributes of the structural human brain networks," *NeuroImage*, vol. 50, pp. 1497–1510, 2010.
- [13] R. Insausti, A. M. Insausti, E. Sanz, and M. Moreno, "Bases morfológicas de la atrofia cortical cerebral en la senescencia y en la enfermedad del alzheimer," *ANALES*, vol. 20, pp. 33–38, 1997.
- [14] R. A. Heckemann, S. Keihaninejad, P. Aljabar, K. R. Gray, C. Nielsen, D. Rueckert, J. V. Hajnal, and A. Hammers, "Automatic morphometry in alzheimer's disease and mild cognitive impairment," *NeuroImage*, vol. 56, pp. 2024–2037, 2011.
- [15] G. Karas, P. Scheltens, S. Rombouts, P. Visser, R. van Schijndel, and N. Fox, "Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and alzheimers disease," *NeuroImage*, vol. 23, pp. 708–716, 2004.
- [16] E. Westman, A. Simmons, Y. Zhang, J.-S. Muehlboeck, C. Tunnard, and Y. Liu, "Multivariate analysis of mri data for alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy controls," *NeuroImage*, vol. 54, pp. 1178–1187, 2011.



- 
- [17] E. Bribiesca, J. R. Jimenez, V. Medina, R. Valdes, and O. Yanez, "A voxel-based measure of discrete compactness for brain imaging," *Proceedings of the 25<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE EMBS*, pp. 17–21, 2003.
- [18] IBSR, "<http://www.cma.mgh.harvard.edu/ibsr/>," 2012.
- [19] ADNI, "<http://adni.loni.ucla.edu/>," 2012.
- [20] SPM, "<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>," 2012.
- [21] B. W. Silverman, "Density estimation for statistics and data analysis," *Monographs on Statistics and Applied Probability*, vol. 26, 1986.
- [22] K. Fukunaga and L. D. Hostetler, "The estimation of the gradient of a density function, with applications in pattern recognition," *IEEE Trans. Information Theory*, vol. 21, pp. 32–40, 1975.
- [23] D. Comaniciu and P. Meer, "Mean shift analysis and applications," *In IEEE Int. Conf. Computer Vision*, vol. (ICCV99), pp. 1197–1203, 1999.
- [24] P. Meer and B. Georgescu, "Edge detection with embedded confidence," *IEEE Trans. Pattern Anal. and Machine Intell.*, vol. 23, pp. 1351–1365, 2001.
- [25] J. R. Jimenez, V. Medina, and O. Yanez, "Data-driven brain mri segmentation supported on edge confidence and a priori tissue information," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 25, pp. 74–83, 2006.
- [26] IBASPM, "<http://www.thomaskoenig.ch/lester/ibaspm.htm>," 2012.
- [27] LONI, "<http://www.loni.ucla.edu/>," 2012.
- [28] R. Gonzalez, *Digital Image Processing*. Upper Saddle River, New Jersey, 2002.

- [29] E. Bribiesca, "Easy measure of compactness for 2d and 3d shapes," *Pattern Recognition*, vol. 41, pp. 543–554, 2008.
- [30] E. Bribiesca, "A measure of compactness for 3d shapes," *Journal computers & mathematics with applications*, vol. 40, pp. 1275–1284, 2000.
- [31] L. G. Apostolova and P. M. Thompson, "Mapping progressive brain structural changes in early alzheimers disease and mild cognitive impairment," *Neuropsychologia*, vol. 46, pp. 1597–1612, 2008.
- [32] A. Chincarini, P. Bosco, P. Calvini, G. Gemme, and C. O. c. L. R. a. b. S. S. a. b. G. R. d. R. B. e. f. Mario Esposito a, b, "Local mri analysis approach in the diagnosis of early and prodromal alzheimer's disease," *NeuroImage*, vol. 58, p. 469480, 2011.
- [33] S. J. Teipel, M. Ewers, S. Wolfe, F. Jessenf, H. Kölschf, S. Arltg, C. Luckhaush, P. Schönknechti, K. Schmidtkek, I. Heuserl, and L. Frölichm, "Multicentre variability of mri-based medial temporal lobe volumetry in alzheimer's disease," *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 182, pp. 244–250, 2010.
- [34] Y. Liu, T. Paajanena, Y. Zhangb, E. Westmanb, L.-O. Wahlundb, and A. Simmons, "Analysis of regional mri volumes and thicknesses as predictors of conversion from mild cognitive impairment to alzheimer disease," *Neurobiology of Aging*, vol. 31, pp. 1375–1385, 2010.
- [35] M. Tondelli, G. K. Wilcock, P. Nichelli, C. A. D. Jager, and M. Jenkinson, "Structural mri changes detectable up to ten years before clinical alzheimers disease," *Neurobiology of Aging*, vol. 33, p. 825.e25 825.e36, 2012.