

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS  
DE TELECOMUNICACIÓN



**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**MÁSTER EN TELEMEDICINA Y BIOINGENIERÍA**

VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE  
REGISTRO DARTEL CON APLICACIÓN  
EN MORFOMETRÍA BASADA EN VÓXEL  
EN DETERIORO COGNITIVO LEVE Y  
ESQUIZOFRENIA

ALBA GARCÍA SECO DE HERRERA

2009



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS  
DE TELECOMUNICACIÓN

Dpto. de Tecnología Fotónica

Grupo de Bioingeniería y Telemedicina

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**MÁSTER EN TELEMEDICINA Y BIOINGENIERÍA**

**VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE  
REGISTRO DARTEL CON APLICACIÓN  
EN MORFOMETRÍA BASADA EN VÓXEL  
EN DETERIORO COGNITIVO LEVE Y  
ESQUIZOFRENIA**

ALBA GARCÍA SECO DE HERRERA

2009

# TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Título:** Validación de la técnica de registro DARTEL con aplicación en Morfometría Basada en Vóxel en Deterioro Cognitivo Leve y Esquizofrenia.

**Autor:** Alba García Seco de Herrera

**Tutores:** Emanuele Schiavi y Juan Antonio Hernández Tamames

**Tutor académico:** Francisco del Pozo Guerrero

**Tribunal:**

Presidente:

Vocal:

Vocal secretario:

Suplente:

**Fecha de lectura:**

**Calificación:**

**Resumen:** En esta investigación se analiza la variabilidad anatómica de estructuras del cerebro debida a la progresión del Deterioro Cognitivo Leve y la Esquizofrenia. Esta información viene codificada en las transformaciones espaciales que existen entre las imágenes de Resonancia Magnética y un cerebro estándar que se emplea como referencia. Con el fin de obtener esta información de manera más eficiente, se estudia la herramienta DARTEL, un método de registro no lineal.

**Palabras clave:** DARTEL, Anatomía Computacional, Registro difeomórfico, DCL, Esquizofrenia.

**Title:** Validation of DARTEL registration technique. Application to Mild Cognitive Impairment and Schizophrenia using Voxel Based Morphometry.

**Summary:** This research analyzes anatomic variability of brain structures due to Mild Cognitive Impairment and Schizophrenia. This information is coded by spatial transformation between Resonance Magnetic image and a template selected as anatomic reference. To get this information efficiently, DARTEL toolbox, a non lineal register, is studied.

**Key words:** DARTEL, Computational Anatomy, Diffeomorphic Register, MCI, Schizophrenia.

# ÍNDICE

---

Índice de Figuras.....	6
Índice de Tablas.....	7
Introducción.....	8
Planteamiento del estudio.....	12
Deterioro Cognitivo Leve.....	12
Esquizofrenia.....	13
Objetivos.....	14
Metodología.....	15
Funcionamiento básico de DARTEL.....	15
Método más detallado.....	17
Orientación.....	17
Segmentación.....	18
Inicialización.....	19
Registro.....	20
Deformación de las imágenes.....	29
Suavizado.....	30
Análisis estadístico.....	31
Resultados.....	35
Deterioro Cognitivo Leve.....	35
Esquizofrenia.....	41
Conclusiones.....	48
Líneas futuras.....	50
Anexo I.....	51
Anexo II.....	53
Bibliografía.....	56

# ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1: Vectores en el plano representando el campo de velocidades.....	15
Figura 2: Imagen antes y después de orientar. ....	17
Figura 3: Localización de la Comisura Anterior y de la Comisura Posterior. ....	18
Figura 4: Imagen original y sus correspondientes segmentaciones en SG, SB y LCR. ....	19
Figura 5: Ejemplo del escalado y la cuadratura.....	23
Figura 6: Ejemplo de matriz H para registro 2D de imágenes 6x6 utilizando el modelo de elasticidad lineal. ....	26
Figura 7: Plantillas SG, SB y LCR: inicial; tras tres iteraciones; tras 6 iteraciones.....	29
Figura 8: Imagen antes y después del proceso de deformación. ....	30
Figura 9: Imagen antes y después del suavizado. ....	31
Figura 10: Ejemplo de matriz de diseño.....	33
Figura 11: Plantilla de SG, SB y LCR creado para el estudio de DCL.	36
Figura 12: Matriz de diseño del estudio de DCL. ....	37
Figura 13: Giro parahipocampal afectado en los pacientes con DCL amnésico.....	38
Figura 14: Giro cingulado afectado en los pacientes con DCL no amnésico.....	38
Figura 15: Giro lingual afectado en los pacientes con DCL amnésico. ....	39
Figura 16: Giro cingulado afectado en pacientes con DCL multidominio.....	39
Figura 17: Giro parahipocampal afectado en pacientes con DCL multidominio.....	39
Figura 18: Visualización de los resultados en sustancia gris estadísticos después de comparar Controles y pacientes con DCL no	

amnésico utilizando DARTEL (izquierda) y sin utilizarlo (derecha). Los ejes se centran en el giro cingulado. ....	41
Figura 19: Plantilla de SG, SB y LCR creado para el estudio de Esquizofrenia. ....	42
Figura 20: Matriz de diseño del estudio de Esquizofrenia. ....	43
Figura 21: Globo Pálido lateral afectado en pacientes no kraepelianos. ....	44
Figura 22: Claustro afectado en pacientes kraepelianos.....	44
Figura 23: Cerebelo afectado en pacientes kraepelianos. ....	44
Figura 24: Cerebelo afectado en pacientes no kraepelianos.....	45
Figura 25: Ínsula afectada en pacientes kraepelianos.....	45
Figura 26: Cingulado Anterior afectado en pacientes kraepelianos. .	45
Figura 27: Declive afectado en pacientes no kraepelianos. ....	45
Figura 28: Núcleo Lentiforme afectado en pacientes kraepelianos. ..	46
Figura 29: Núcleo Lentiforme afectado en pacientes no kraepelianos. ....	46
Figura 30: Visualización de los resultados estadísticos en sustancia gris después de comparar los pacientes con esquizofrenia del tipo kraepeliano y Controles utilizando DARTEL (izquierda) y sin utilizarlo (derecha). Los ejes se centran en el Núcleo Lentiforme. ....	47

## ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla 1: Ejemplo de datos relacionados con unas imágenes. ....	33
Tabla 2: Base de datos utilizada en el estudio de DCL. ....	52
Tabla 3: Base de datos utilizada en el estudio de Esquizofrenia. ....	55

# INTRODUCCIÓN

---

En las últimas décadas, la utilización de imágenes médicas ha experimentado una importancia creciente en la práctica clínica con el desarrollo de nuevas técnicas de adquisición. La gran cantidad de información disponible con las imágenes ha promovido el desarrollo de métodos de procesado para su análisis e interpretación.

En la práctica clínica y en investigación es cada vez más habitual realizar diferentes estudios al mismo paciente, ya sea empleando distintas modalidades o con la misma modalidad a lo largo del tiempo. En la investigación de ciertas enfermedades se contrastan incluso imágenes pertenecientes a diferentes sujetos.

Gracias a la posibilidad de manipular los datos de forma digital se puede combinar la información de los diferentes estudios, para lo que es necesario corregir las diferencias de tamaño, posicionamiento, orientación o incluso distorsión espacial entre ellos. A este proceso, en el cual se establece la concordancia espacial entre las diferentes imágenes de manera que sea posible la comparación directa entre ellas, se le denomina registro. Así, el registro de imágenes puede definirse básicamente como la búsqueda de una función (también llamada campo de deformación) que permita la asociación de una imagen fuente (una plantilla) sobre una imagen objetivo. Hay dos tipos de registro: el rígido y el deformable (no rígido). En el registro deformable se pueden distinguir otros dos tipos: uno válido para pequeñas deformaciones (los lineales) y otro válido para grandes deformaciones (los no lineales) [1] [2] [3]. En este trabajo nos centraremos en el registro no lineal difeomórfico [4].

El registro de imágenes médicas tiene múltiples aplicaciones clínicas y permite entre otras cosas analizar series temporales de imágenes para determinar el desarrollo de una enfermedad, estimar



los progresos de un tratamiento y correlacionar la información obtenida a través de diferentes modalidades de imagen

Más en concreto, las imágenes en tres dimensiones de Resonancia Magnética con alta resolución espacial permiten la visualización de sutiles cambios anatómicos, ayudando a detectar atrofas cerebrales.

El estudio a través de imágenes de los cambios estructurales del cerebro puede proveer información útil para el diagnóstico, permitiendo detectar enfermedades en sus etapas iniciales, ayudando al diagnóstico diferencial, y para el manejo clínico de los pacientes ya que permite observar su evolución.

Todo este desarrollo que se está llevando a cabo en el tratamiento de imagen y los avances en medicina han dado lugar a la Anatomía Computacional [1] [2] [5] [6]. La Anatomía Computacional es una disciplina que se dedica a analizar y modelar estadísticamente la anatomía de distintos órganos en diferentes sujetos, aunque tradicionalmente se centra en neuroanatomía, que será la que nosotros abordemos. Los métodos de Anatomía Computacional generalmente tratan de extraer la variabilidad de características, como la forma o el movimiento, de estructuras anatómicas. Esta variabilidad puede venir definida en términos de género, edad, etnia... pero el énfasis radica particularmente en la variabilidad debida a la progresión de enfermedades.

La información anatómica que se busca viene codificada en las transformaciones espaciales necesarias para adaptar la imagen de cada sujeto a un cerebro estándar (plantilla seleccionada como referencia anatómica). El análisis estadístico de estas transformaciones es el que permite modelar la variabilidad anatómica existente en las distintas poblaciones. Como estas transformaciones se obtienen durante el registro de las imágenes, debemos tener

especial cuidado a la hora de realizarlo porque de ello dependerá la exactitud y la validez de los resultados.

Hoy en día, hay numerosas técnicas que han sido desarrolladas y aplicadas con el fin de lograr un registro adecuado a partir de las imágenes de RM. Sin duda cada aproximación tiene sus ventajas y desventajas. La mayoría son computacionalmente costosas pero sobretodo lo más difícil es encontrar simultáneamente automatización y exactitud en los resultados.

Estos problemas han estimulado el desarrollo de algoritmos matemáticos más potentes en los que se utilizan ecuaciones en derivadas parciales o distintos campos de la estadística que son formulados de manera que podamos detectar y visualizar los patrones que buscamos.

En este estudio queremos analizar estadísticamente la variabilidad anatómica utilizando un método no lineal de registro [3], capaz de reproducir grandes deformaciones, conocido con el nombre de DARTEL. **DARTEL** (**D**iffeomorphic **A**natomical **R**egistration **T**hrough **E**xponentiated **L**ie Algebra) [7] [8] [9] es una herramienta de MATLAB disponible en el software de SPM 8 (Statistical Parametric Mapping). Esta herramienta utiliza una técnica más precisa que las utilizadas hasta ahora para el registro de imágenes inter-sujetos puesto que está basada en transformaciones difeomórficas, las cuales proporcionan un marco matemático muy general que respeta la consistencia topológica enviando subconjuntos abiertos conexos de una imagen plantilla en subconjuntos abiertos conexos de la imagen objetivo.

El objetivo de este trabajo es introducir y explicar el funcionamiento del algoritmo DARTEL mediante su aplicación en unos casos reales mostrando finalmente algunos de los resultados

obtenidos con dicha herramienta. Mediante comparación, veremos cómo este método ha sido aplicado con éxito en este trabajo para caracterizar la variabilidad estructural del cerebro en el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en la esquizofrenia. Se han mejorado los resultados obtenidos al utilizar la versión espacialmente normalizada de las imágenes segmentadas que proporciona el SPM 8 en lugar del registro utilizando DARTEL [10].

## PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

---

Se plantean dos estudios independientes sobre dos enfermedades diferentes, Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y Esquizofrenia, pero con el mismo fin. Se trata de encontrar las zonas del cerebro que se encuentran dañadas por cada una de las enfermedades y sus subclases al mismo tiempo que se estudia la eficiencia de un algoritmo de registro difeomórfico para grandes deformaciones: DARTEL.

## DETERIORO COGNITIVO LEVE

---

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) equivale al término inglés *Mild Cognitive Impairment (MCI)* suele darse en pacientes ancianos (más de 65 años) que manifiestan pérdida de memoria y alteración en la realización de sus actividades habituales. Dicha sintomatología es persistente en el tiempo y podría corresponder a la etapa más inicial de una enfermedad de Alzheimer.

En el estudio que hemos realizado se han utilizado las imágenes de RM de los cerebros de 18 sujetos control y 22 pacientes con DCL, de los cuales 4 son DCL amnésicos, 9 DCL no amnésicos y 9 DCL mixtos.

Las variables de confusión utilizadas han sido: sexo, edad, volumen intracraneal y los resultados de las pruebas neuropsicológicas.

## ESQUIZOFRENIA

---

La esquizofrenia es una enfermedad mental seria que afecta a aproximadamente al 2% de la población general. Por lo general, las primeras señales de la esquizofrenia surgen en la adolescencia o entre los 15 y 45 años de edad, aunque también hay casos en los que aparece durante la infancia, que suelen enmascararse con problemas escolares o mal comportamiento.

La esquizofrenia afecta la capacidad de la persona de pensar claramente, controlar sus emociones, tomar decisiones o relacionarse con los demás. La mayoría de las personas que sufren de esquizofrenia tienen síntomas de la enfermedad durante toda su vida, ya sea crónicamente o por episodios.

Para este estudio se han utilizado las imágenes de RM de los cerebros de 31 controles y 30 esquizofrénicos. El grupo de esquizofrénicos se dividió en dos subgrupos: Kraepelianos y no Kraepelianos. 11 sujetos pertenecen al grupo de los kraepelianos y 19 a los no kraepelianos. En este caso las variables de confusión utilizadas son el volumen intracraneal total, el sexo y la edad.

## OBJETIVOS

---

1. Encontrar diferencias anatómicas estructurales en el cerebro entre los distintos grupos de sujetos utilizando DARTEL.
2. Crear plantillas de sustancia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo a partir de las imágenes de RM de sujetos controles con edades adecuadas a los distintos grupos de pacientes utilizando DARTEL.
3. Registrar las imágenes de RM de los sujetos que participan en los respectivos estudios utilizando las plantillas creadas.
4. Estudiar el algoritmo de registro difeomórfico: DARTEL.
5. Analizar estadísticamente las imágenes procesadas mediante la técnica de Morfometría Basada en Vóxeles.
6. Comparar los resultados estadísticos obtenidos mediante el registro difeomórfico de DARTEL con el registro elástico que utiliza SPM en la versión espacialmente normalizada de las imágenes segmentadas.
7. Verificar la eficacia de DARTEL.

# METODOLOGÍA

---

En este apartado se explica el desarrollo que se ha llevado a cabo en esta investigación así como las técnicas utilizadas.

Como ya hemos introducido, el elemento fundamental e innovador en este estudio es la herramienta DARTEL y, por tanto, la que vamos a estudiar con más profundidad.

## FUNCIONAMIENTO BÁSICO DE DARTEL

---

DARTEL se basa en un algoritmo relativamente rápido de registro difeomórfico de imágenes. Se pretende registrar imágenes calculando el campo de velocidades<sup>1</sup> el cual puede ser exponenciado (utilizando una terminología propia de la teoría de los Grupos de Lie) para generar las deformaciones y su inversa[10].

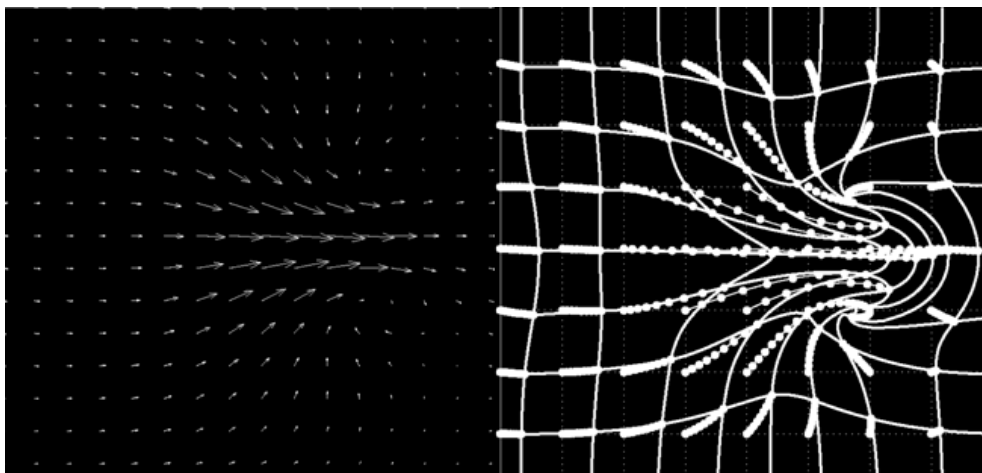


Figura 1: Vectores en el plano representando el campo de velocidades.

---

<sup>1</sup> Un **campo de velocidades** estacionario es una aplicación  $f: R^n \rightarrow R^n$  que a cada  $x$  le asigna un vector  $f(x)$  [11].

Antes de comenzar a profundizar en el funcionamiento de DARTEL se observa que esta herramienta puede utilizarse con dos finalidades:

- Para crear plantillas de tejido de una población [12].
- Para deformar las imágenes de una población a una plantilla existente.

Con uno de estos fines, el proceso comienza con un paso de inicialización. En este paso se toman los archivos generados por la segmentación y se crean las versiones transformadas rígidamente <sup>2</sup> de las imágenes de cada clase de tejido, las cuales están lo más alineadas posibles con los mapas de probabilidad de tejidos.

El siguiente paso es el propio registro. En este paso se registran simultáneamente, por ejemplo, sustancia gris (SG) con SG, sustancia blanca (SB) con SB, líquido cerebroespinal o cefalorraquídeo (LCR) con LCR.

Este procedimiento comienza por la creación de una media de todas las imágenes, la cual se usa como plantilla inicial.

Se calculan las deformaciones de esta plantilla a todas las imágenes, se genera otra plantilla aplicando la inversa de las deformaciones de las imágenes y su promedio. Este procedimiento se repite un número de veces elegido por el usuario.

Por último, se puede conseguir la versión deformada de las imágenes, o de otras imágenes alineadas con estas.

---

<sup>2</sup> Una **transformación rígida** consiste en rotaciones y traslaciones que conservan la alineación, el orden y la pertenencia, es decir, transforman rectas en rectas, semirrectas en semirrectas, ángulos en ángulos, etc.



## MÉTODO MÁS DETALLADO

---

Los pasos a seguir durante el desarrollo de la investigación han sido [13]:

1. Orientación
2. Segmentación
3. Inicialización
4. Registro
5. Deformación de las imágenes
6. Suavizado
7. Análisis estadístico

---

### ORIENTACIÓN

---

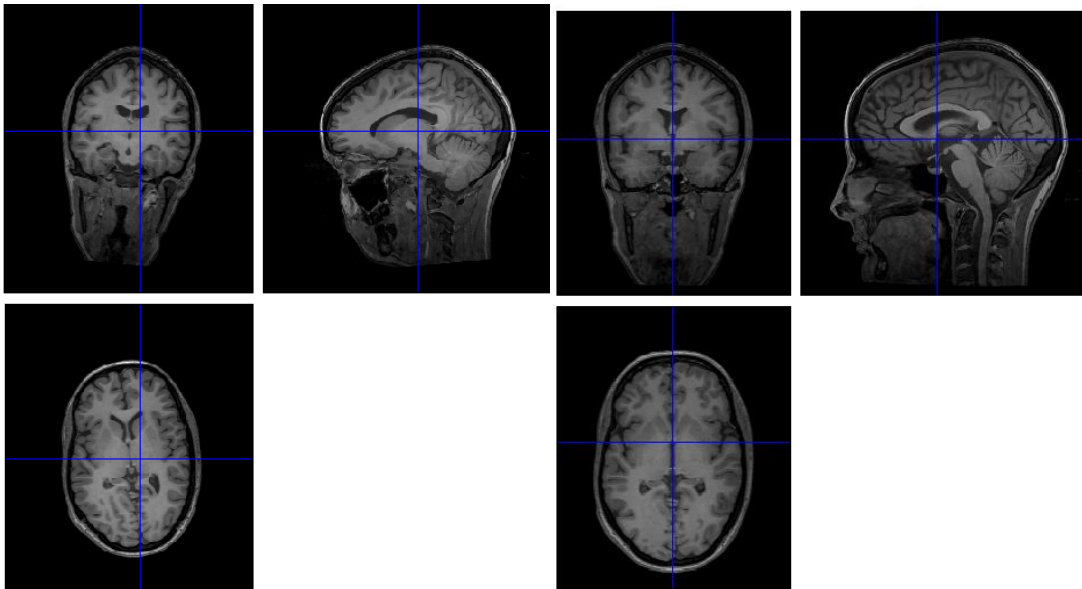


Figura 2: Imagen antes y después de orientar.

Para comenzar, las imágenes deben estar todas orientadas del mismo modo. Para ello localizamos la Comisura Anterior y la Comisura Posterior en cada una de las imágenes y, en caso de que no estén en el mismo plano axial modificamos la orientación de las imágenes haciendo coincidir el origen de coordenadas con la CA.

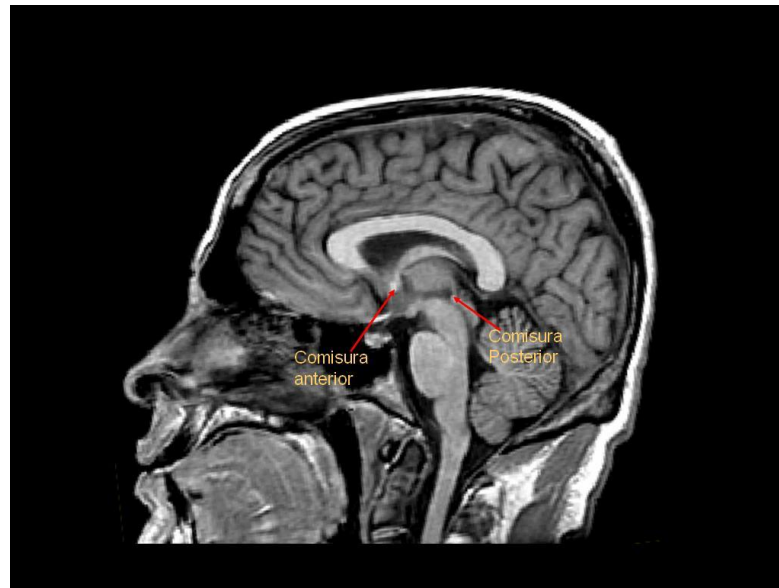


Figura 3: Localización de la Comisura Anterior y de la Comisura Posterior.

---

## SEGMENTACIÓN

---

Las imágenes son previamente segmentadas con la herramienta de segmentación de SPM 8 la cual utiliza mapas de probabilidad<sup>3</sup> de SG, SB y LCR.

---

<sup>3</sup> Un **mapa de probabilidad** es una ilustración, en nuestro caso, una imagen, de la distribución de la localización del objeto buscado sobre el área posible dónde cada región está etiquetada con la probabilidad de que el objeto buscado esté en dicha región [16].

Con este proceso se obtienen, por defecto, unos parámetros de normalización espacial <sup>4</sup> [4] [14] [15] contenidos en archivos del tipo \*\_seg\_sn.mat.

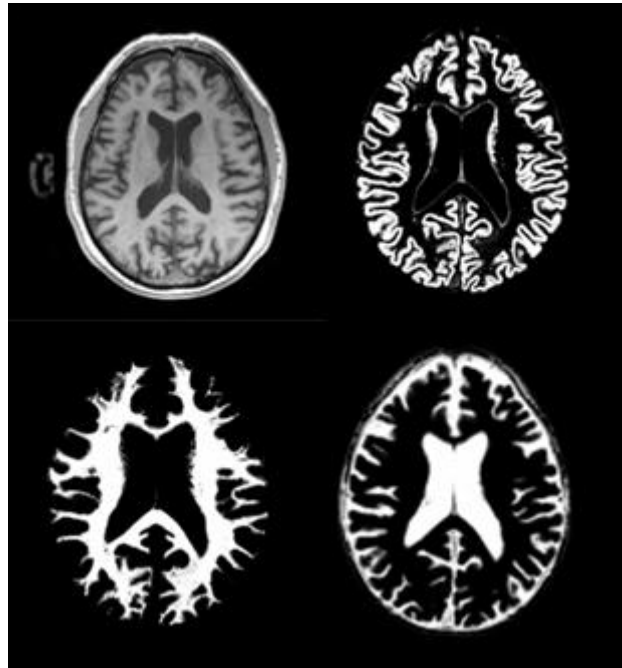


Figura 4: Imagen original y sus correspondientes segmentaciones en SG, SB y LCR.

---

## INICIALIZACIÓN

---

Para poder comenzar a utilizar DARTEL se toman los archivos \*\_seg\_sn.mat resultantes de la segmentación y se realiza una deformación rígida para alinear las imágenes de los distintos tejidos [7] [9].

---

<sup>4</sup> Para poder realizar un buen análisis de las imágenes de distintos sujetos estas deben tener una correspondencia total en un espacio anatómico estándar, al proceso que se realiza para conseguir esto se le denomina **normalización espacial** [14].

Con DARTEL se pretende alinear esas imágenes utilizando un registro no lineal que permita capturar grandes deformaciones.

---

## REGISTRO

---

---

### PRINCIPIOS

---

Para realizar el registro el modelo de DARTEL considera un campo de velocidades  $u$ , suficientemente regular (continuo con derivada continua) y constante a lo largo del tiempo (estacionario), que modela la deformación necesaria para registrar una imagen a otra imagen de referencia, una plantilla. La deformación buscada se puede obtener resolviendo la siguiente ecuación diferencial [1] [7] [8]:

$$\frac{d\varphi}{dt} = u(\varphi(t)) \quad (1)$$

donde las soluciones (los difeomorfismos<sup>5</sup> o transformaciones difeomórficas) se inicializan con una transformación identidad:

$$\varphi(0) = x \quad (2)$$

La ecuación (1) define el flujo del campo de velocidades definido como el campo de vectores tangentes en cada punto a las curvas solución de la ecuación. Se trata de determinar la trayectoria minimal (geodésica) en la variedad Riemanniana definida por el grupo

---

<sup>5</sup> Un **difeomorfismo** es una aplicación continua entre variedades diferenciables que tiene inversa continua diferenciable [11].

de difeomorfismos que permite alcanzar la imagen objetivo mediante el cálculo del punto final de la curva que viene definido por  $\varphi(1)$ . Para aproximar la solución del problema asociada a la condición inicial (2) que es única en las hipótesis de regularidad del campo de velocidades, DARTEL utiliza el método de integración de Euler, que es el más sencillo dentro de los métodos numéricos, para la resolución de ecuaciones diferenciales ordinarias. Para ello, se discretiza la derivada temporal mediante el método de Euler explícito progresivo<sup>6</sup> en diferencias finitas que genera el siguiente esquema numérico en un instante de tiempo genérico:

$$\varphi(t + h) = \varphi(t) + hu(\varphi(t)) \quad (3)$$

o, equivalentemente,

$$\varphi(t + h) = (x + hu) \circ \varphi(t) \quad (4)$$

Donde  $\circ$  define la operación de composición de funciones. Así, por ejemplo, con ocho pasos, el método de Euler sería:

$$\begin{aligned} \varphi(1/8) &= x + u(x)/8 \\ \varphi(2/8) &= \varphi(1/8) \circ \varphi(1/8) \\ \varphi(3/8) &= \varphi(1/8) \circ \varphi(2/8) \\ &\cdot \quad \quad \cdot \\ &\cdot \quad \quad \cdot \\ &\cdot \quad \quad \cdot \\ \varphi(8/8) &= \varphi(1/8) \circ \varphi(7/8) \end{aligned} \quad (5)$$

---

<sup>6</sup> El **método de Euler explícito progresivo** es un método para resolver ecuaciones diferenciales usando la fórmula  $y_{n+1} = y_n + h * f(t_n, y_n)$  dado  $y_0 = y(t_0)$  donde  $n=0,1,2,\dots,N-1$  [11].

Si el número de pasos es un múltiplo de dos, se puede llevar a cabo un proceso de escalado y cuadratura para aproximar la solución:

Dado (4), supongamos  $t=0$ :

$$\varphi(h) = x + hu(x) \circ \varphi(0) \quad (6)$$

como  $\varphi(0) = Id$ ,

$$\varphi(h) = x + u(x) \quad (7)$$

$$\varphi(2h) = x + 2hu(x) \circ \varphi(0) = x + hu(x) + hu(x) \quad (8)$$

Así,

$$\varphi(2h) = \varphi(h) \circ \varphi(h) \quad (9)$$

Por tanto, continuando con el ejemplo, con ocho pasos quedaría:

$$\begin{aligned} \varphi(1/8) &= x + u(x)/8 \\ \varphi(1/4) &= \varphi(1/8) \circ \varphi(1/8) \\ \varphi(1/2) &= \varphi(1/4) \circ \varphi(1/4) \\ \varphi(1) &= \varphi(1/2) \circ \varphi(1/2) \end{aligned} \quad (10)$$

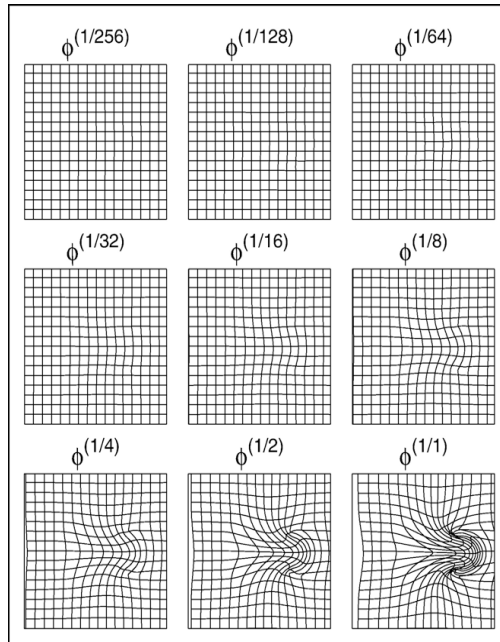


Figura 5: Ejemplo del escalado y la cuadratura.

El cálculo de la solución es más preciso cuando  $h$  se hace suficientemente pequeño. Para el valor  $h=1$  lo que se obtiene es una aproximación lineal de primer orden en el desarrollo de Taylor que es válida en la hipótesis de pequeña deformación. Esta viene definida por  $\varphi(1) = x + u(x)$ . Para  $h$  más pequeño se pueden calcular grandes deformaciones mediante un proceso de aproximación iterativa por pequeñas deformaciones.

Para calcular la transformación espacial inversa el proceso es similar. Utilizando el método de Euler retrógrado<sup>7</sup> se tiene:

$$\begin{aligned}
 \varphi(-1/8) &= x - u(x)/8 \\
 \varphi(-1/4) &= \varphi(-1/8) \circ \varphi(-1/8) \\
 \varphi(-1/2) &= \varphi(-1/4) \circ \varphi(-1/4) \\
 \varphi(-1) &= \varphi(-1/2) \circ \varphi(-1/2)
 \end{aligned}
 \tag{11}$$

<sup>7</sup> El **método de Euler retrógrado** es un método numérico implícito para resolver ecuaciones diferenciales ordinarias que consiste en el siguiente esquema: dado  $y_0 = y(t_0)$ ,  $y_{n+1} - h * f(t_{n+1}, y_{n+1}) = y_n$  donde  $n=0,1,2,\dots,N-1$  [11].

Este proceso sería sencillo de llevar a cabo si se conociese el campo de velocidades que es, sin embargo, otra incógnita de nuestro problema. Para su determinación es posible recurrir a principios de la física y la mecánica de fluidos mediante la minimización de la energía cinética del campo de velocidades. Nótese que tal formulación se puede enmarcar en el contexto Bayesiano o en la teoría de la regularización de problemas inversos mal planteados de ecuaciones en derivadas parciales.

Por tanto debemos llevar a cabo el proceso de optimización que se explica a continuación.

## OPTIMIZACIÓN

---

En este apartado se define el problema de minimización que permite determinar el campo de velocidades a utilizar en la ecuación (1) para la determinación de la trayectoria minimal (la geodésica). Para ello se parametriza el campo de velocidades  $u(x)$  como combinación lineal de funciones base:

$$u(x) = \sum_i v_i \rho_i(x) \quad (12)$$

donde  $v$  es el vector de coeficientes y  $\rho_i(x)$  la  $i$ -ésima la función base B-spline de primer grado en la posición  $x$ . En el caso del registro de imágenes 3D no es suficiente aplicar transformaciones afines o de cuerpo rígido y hay que recurrir al registro deformable, en particular, al difeomórfico. Las variaciones existentes entre dichos volúmenes (las imágenes en 3D) implican utilizar una metodología basada en registro deformable que tenga como base transformaciones no-lineales. Las deformaciones elásticas basadas en B-splines surgen, en este sentido, como una solución robusta dentro del ámbito del registro deformable. En particular, pueden servir como base para



crear un modelo del campo de deformación versátil que genere una amplia variedad de deformaciones elásticas no lineales. Véase [1] para ulteriores detalles.

En DARTEL, que utiliza un marco Bayesiano para justificar y definir el modelo, la función objetivo (o energía) a minimizar será el logaritmo negativo de la probabilidad de los parámetros  $v$  conocidos los datos  $D$ ,  $P(v|D)$ . Para ello DARTEL utiliza la estimación bayesiana MAP (Maximum A Posteriori) que considera esta probabilidad como la suma de dos términos:

$$-\log(P(v|D)) = -\log(P(v)) - \log(P(D|v)) \quad (13)^8$$

o, equivalentemente,

$$\varepsilon(v) = \varepsilon_1(v) + \varepsilon_2(v) \quad (14)$$

donde  $\varepsilon_1(v)$  es el término a priori y  $\varepsilon_2(v)$  la verosimilitud de los datos. En términos matemáticos, la energía  $\varepsilon_1(v)$  representa un término de regularización (del inglés *smoothness*) asociado típicamente a un operador diferencial lineal de segundo orden. En términos de la mecánica de fluidos,  $\varepsilon_1(v)$  representa la energía cinética del fluido.

---

<sup>8</sup> Según el Teorema de Bayes  $P(v|D) = \frac{P(D|v)P(v)}{P(D)}$  e ignorando  $P(D)$  puesto que es una constante, tomamos logaritmos negativos a ambos lados de la igualdad y obtenemos (13).

## COMPONENTE A PRIORI

Siguiendo la analogía anterior, la componente a priori se corresponde con un término de regularización que modela un proceso de difusión (lineal). Esta componente es una medida de la regularidad de la deformación que se aproxima utilizando una distribución Gaussiana multivariable<sup>9</sup> de media cero, resultando:

$$\varepsilon_1(v) = \log Z + \frac{1}{2} v^T H v \quad (15)$$

donde Z es una constante de normalización y H es la matriz de concentración que DARTEL define en función del modelo elegido por el usuario entre los siguientes:

- Energía de membrana (del inglés, membrane energy).
- Elasticidad lineal (del inglés, linear elasticity).
- Energía de doblado (del inglés, Bending energy).

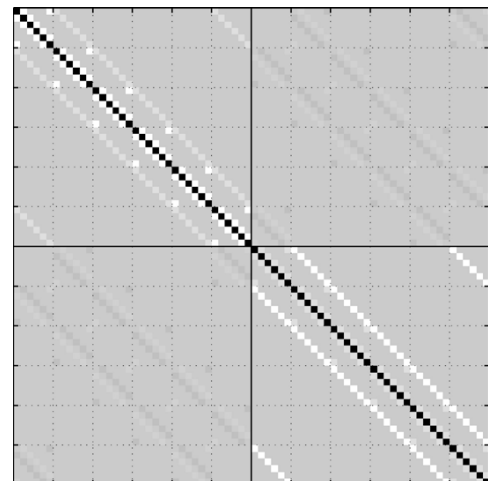


Figura 6: Ejemplo de matriz H para registro 2D de imágenes 6x6 utilizando el modelo de elasticidad lineal.

Estos tres tipos de energías se corresponden a modelos de difusión lineales y son particularmente adecuados para su computación utilizando métodos numéricos

<sup>9</sup> La **distribución Gaussiana multivariable**  $\mathbf{N}(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})$  se define como:

$$f(x) = \frac{1}{(2\pi)^{n/2} |\boldsymbol{\Sigma}|^{1/2}} \exp\left[-\frac{1}{2} (X - \boldsymbol{\mu})^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (X - \boldsymbol{\mu})\right]$$

eficientes como los métodos multigrad. Dicha correspondencia se determina al calcular las condiciones necesarias de optimalidad de primer orden del funcional de energía (ecuaciones de Euler-Lagrange<sup>10</sup>) que definen los operadores diferenciales asociados a las energías a priori introducidas antes. En concreto se trata del operador laplaciano, del operador biarmónico y del operador de elasticidad lineal. Estos métodos están detallados en [7] [8].

En este estudio se ha utilizado el modelo de elasticidad lineal, que es válido para pequeñas deformaciones aunque no lineales. La aplicación mediante desacoplamiento iterativo del método de Euler y del problema de minimización proporcionará las (posibles) grandes deformaciones buscadas.

## COMPONENTE DE VEROSIMILITUD

Por otro lado, la componente de verosimilitud (fidelidad de los datos) viene definida por:

$$\varepsilon_2(v) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^I (g_i - f_i(\varphi(1)))^2 \quad (16)$$

donde  $g$  es la imagen generada a partir de la plantilla  $f$  mediante el modelo:

$$g(x) = f(\varphi(1)) + \varepsilon(x) \quad (17)$$

donde  $\varepsilon(x)$  viene dado por una distribución Gaussiana de media cero que se supone idénticamente distribuido en todos los vóxeles.

---

<sup>10</sup> Las **ecuaciones de Euler-Lagrange** son ecuaciones fundamentales en el cálculo de variaciones [11].

$\varphi(1)$  es la transformación calculada en la sección anterior a partir de un campo de velocidades conocido.

## RESOLUCIÓN DE LAS ECUACIONES

---

Para resolver las ecuaciones se utiliza el método de Levenberg-Marquardt<sup>11</sup>:

$$v^{(n+1)} = v^n - (A + H)b \quad (18)$$

donde  $b$  es el vector de las derivadas primeras de la función objetivo y  $A$  una matriz de derivadas segundas.

Este método requiere, en cada iteración, la resolución de un conjunto muy grande de ecuaciones.

Durante el proceso de registro se crea la plantilla inicial y se van creando nuevas plantillas mejoradas (en el sentido de que se van incluyendo detalles o altas frecuencias disminuyendo los valores de los parámetros de regularización) en cada iteración. En la figura 7 se muestran las distintas plantillas de SG, SB y LCR que he obtenido al ejecutar el programa con 13 sujetos control. Comienza por la imagen promedio y se observa que en iteraciones posteriores las plantillas van introduciendo las altas frecuencias (los detalles).

---

<sup>11</sup> El **algoritmo de Levenberg-Marquardt** (LM) es un algoritmo iterativo de optimización en el que el método de iteración presenta una ligera modificación sobre el método tradicional de Newton [11].

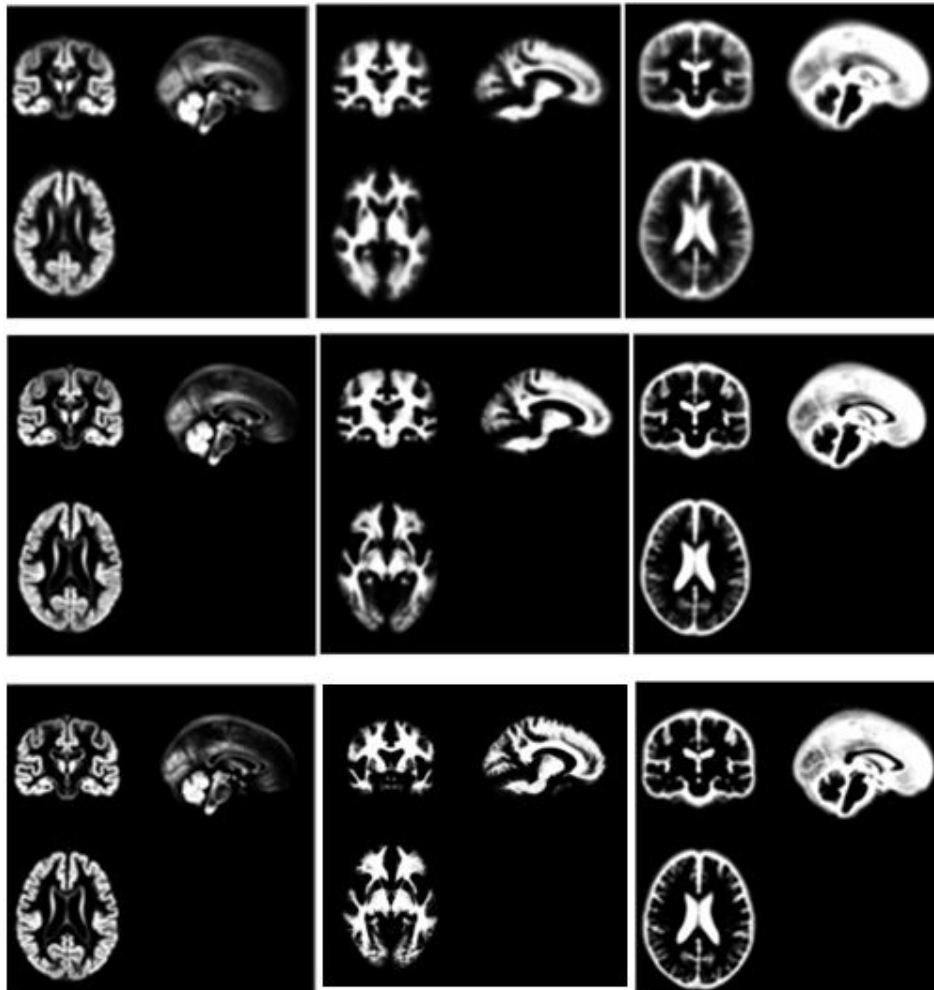


Figura 7: Plantillas SG, SB y LCR: inicial; tras tres iteraciones; tras 6 iteraciones.

---

## DEFORMACIÓN DE LAS IMÁGENES

---

Se puede deformar cada imagen de modo que tengan la forma media de la plantilla. Esta deformación posibilita la comparación entre sujetos y la presentación de los resultados de un modo convencional. En esta etapa se realiza un ajuste elástico de las imágenes a analizar, de modo que concuerden con la plantilla.

De esta manera, será posible realizar estudios estadísticos sobre las imágenes.

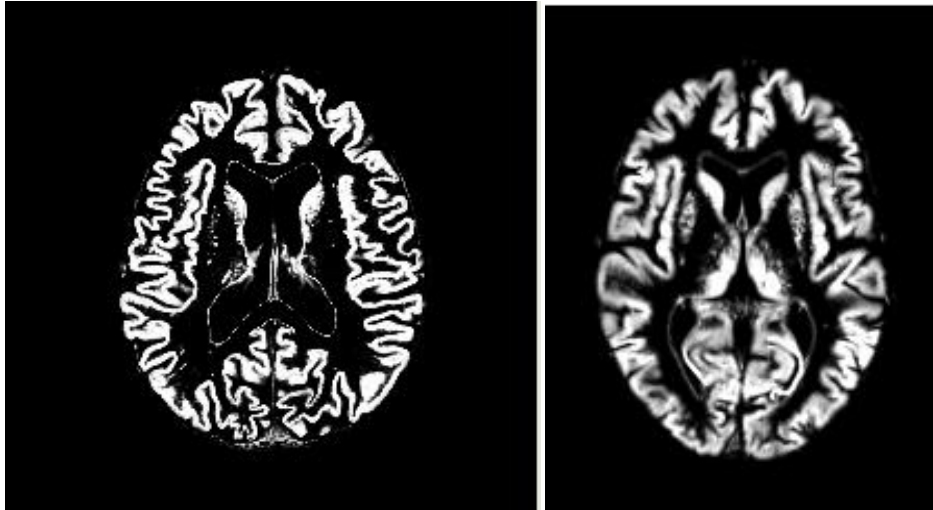


Figura 8: Imagen antes y después del proceso de deformación.

---

## SUAVIZADO

---

El suavizado es un proceso que incrementa la relación señal/ruido aportando mayor validez a los posteriores análisis estadísticos. Por otra parte, las alteraciones anatómicas no abarcan un solo píxel, sino que suelen ser regiones más extensas, lo que justifica el realizar un suavizado con un kernel Gaussiano siempre que el parámetro de anchura a media altura<sup>12</sup> no supere el diámetro de la región presumiblemente alterada [14].

De este modo, las imágenes deformadas son suavizadas con un kernel gaussiano tridimensional lo que corresponde a un proceso de difusión (filtrado) lineal. En este caso he utilizado un kernel con una anchura a media altura de 4 mm (Figura 9).

---

<sup>12</sup> La anchura a media altura, del término en inglés Full Width at Half Maximum (FWHM), viene definido dado por la distancia entre dos puntos en una curva donde la función alcanza la mitad de su valor máximo.

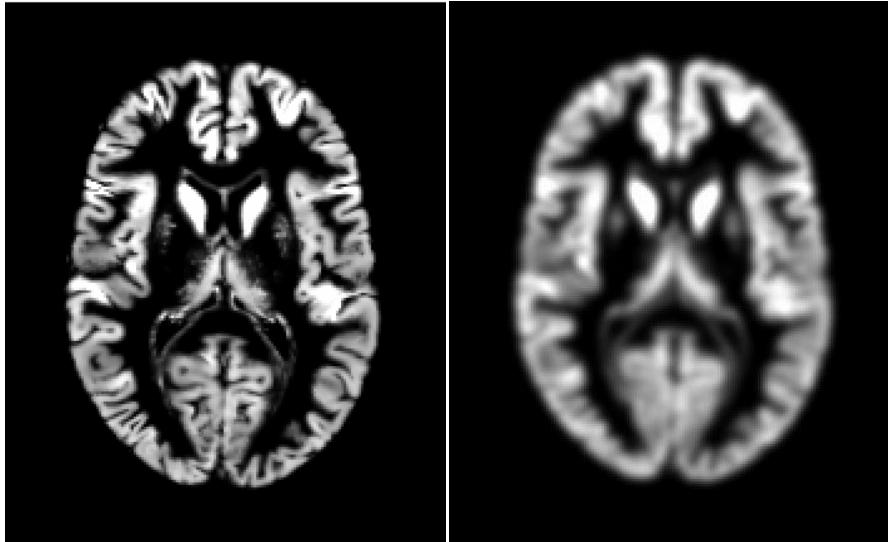


Figura 9: Imagen antes y después del suavizado.

---

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Después de la orientación, segmentación, inicialización, registro, deformación y suavizado, las imágenes están listas para el análisis estadístico.

Este análisis se ha llevado a cabo utilizando SPM 8. Esta herramienta realiza un análisis estadístico independiente para cada vóxel, lo que se conoce como Morfometría Basada en Vóxeles (MBV) (del término en inglés Voxel Based Morphometry, VBM) [13] [15].

En este estudio he utilizado el Modelo Lineal General o de Regresión Múltiple para cada vóxel [20].

Sea  $Y_j$  una variable aleatoria, donde  $j=1,\dots,J$  indexa las imágenes.  $Y_j$  es la variable de interés o variable respuesta que indica la información de cada imagen en el vóxel para el cual se está

definiendo el sistema. Para cada imagen hay un conjunto  $L$ ,  $L < J$ , de variables explicativas o regresoras denotado por  $x_{jl}$ , donde  $l=1, \dots, L$ . Las variables explicativas son las covariables que indican el nivel de un factor experimental relacionado con cada imagen, por ejemplo, edad o volumen intracraneal.

Un modelo de regresión múltiple explica la relación estocástica cuantitativa entre una variable de interés y un conjunto de variables explicativas:

$$Y_j = x_{j1}\beta_1 + \dots + x_{jl}\beta_l + \dots + x_{jL}\beta_L + \varepsilon_j \quad (17)$$

donde  $\varepsilon_j$  es el error de observación en cada imagen debido a variables no controladas y  $\beta_l$  son parámetros.

Los errores  $\varepsilon_j$  son variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidos a una distribución normal con media cero y varianza  $\sigma^2$ .

Este modelo de regresión múltiple se puede expresar en forma matricial de la siguiente manera:

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad (18)$$

Donde  $Y$  es el vector columna de la variable respuesta,  $\varepsilon$  el vector columna de los términos de error y  $\beta$  el vector columna de los parámetros. La matriz  $J \times L$   $X$  de las variables regresoras es la matriz de diseño.

SPM 8 devuelve la matriz de diseño de forma gráfica utilizando niveles de grises de manera que los números menores se visualizan casi negros y los más altos casi blancos. En la Figura 10 se puede ver



un ejemplo de matriz de diseño correspondiente a los datos contenidos en la tabla 1.

Nº Sujeto	Perfil	Sexo	Edad
1	Control	1	52
2	Control	2	25
3	Paciente	2	18
4	Paciente	1	64

Tabla 1: Ejemplo de datos relacionados con unas imágenes.

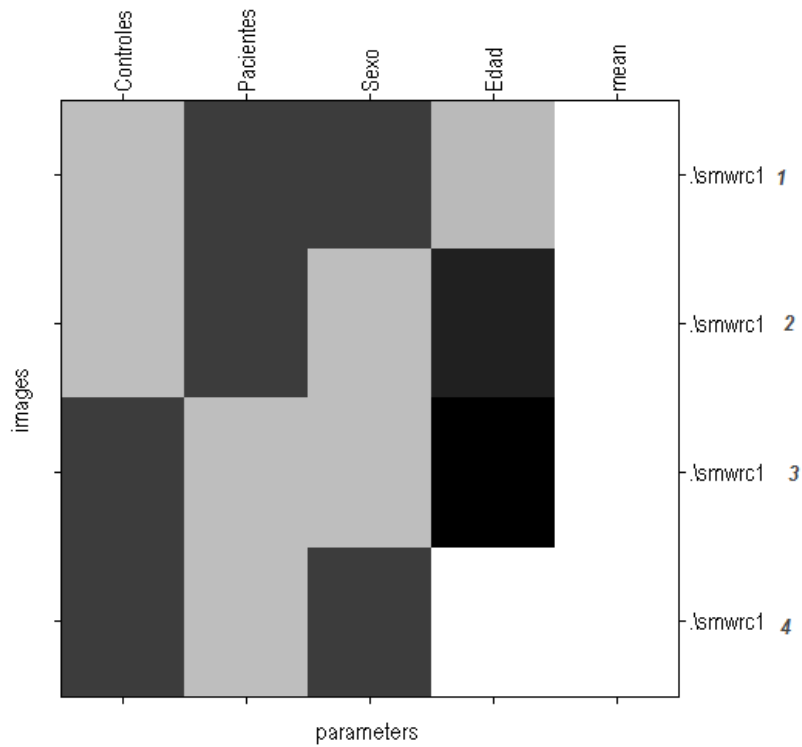


Figura 10: Ejemplo de matriz de diseño.

Una vez que se ha realizado este análisis separadamente para cada vóxel se hace una prueba t de Student de este análisis para cada vóxel. En principio, suponemos que la hipótesis nula es que no

hay relación entre las covariables y la información de cada vóxel pero como a veces la matriz de diseño tiene muchas columnas, los efectos de esta hipótesis pueden complicarse. Así, para comprobar si la información concuerda o no con la hipótesis formulada, SPM realiza un contraste o test de hipótesis [21].

## RESULTADOS

---

Para poder interpretar los resultados de los estudios que se realizan es importante saber elegir y conocer el algoritmo de registro que se utiliza así como sus limitaciones, por este motivo, en este trabajo he querido dar a conocer brevemente esta herramienta, su funcionamiento y sus utilidades.

Los resultados que se han obtenido utilizando DARTEL en los dos casos presentados anteriormente, DCL y Esquizofrenia, se detallan a continuación.

### DETERIORO COGNITIVO LEVE

---

De la cohorte de 140 sujetos que fueron evaluados mediante unas pruebas neuropsicológicas, se seleccionaron 40 (10 varones y 30 mujeres): 18 controles sanos y 22 con DCL, emparejados en edad, sexo y nivel de estudios. De estos últimos a su vez fueron diagnosticados cuatro como DCL de tipo amnésico, nueve como DCL no amnésico y nueve como DCL mixto.

En primer lugar creamos unas plantillas de SG, SB y LCR con las imágenes de los 18 sujetos control (Figura 11).

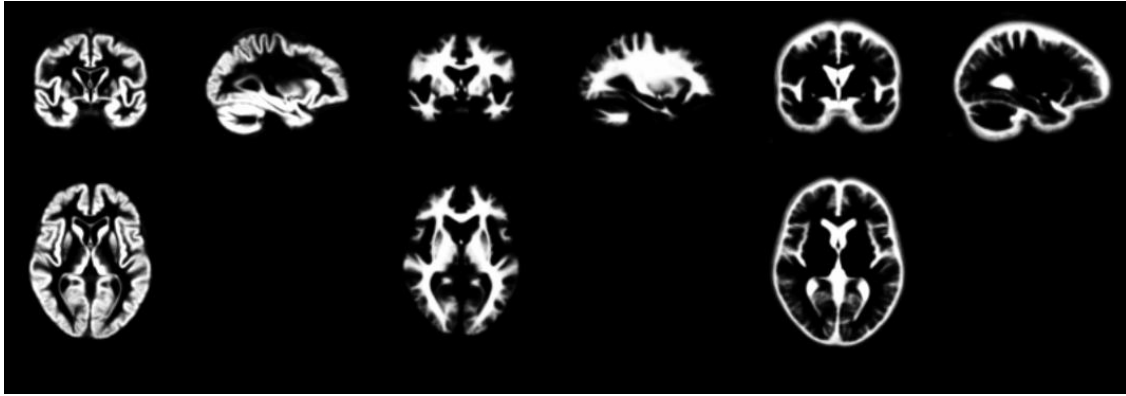


Figura 11: Plantilla de SG, SB y LCR creado para el estudio de DCL.

A continuación, se deforman las imágenes de todos los sujetos siguiendo el proceso descrito en el apartado anterior y se procede al análisis estadístico incluyendo las variables de confusión que se proponían en el planteamiento del estudio (Ver Anexo I):

- Sexo
- Edad
- Volumen intracraneal total
- Años de escolarización
- Las puntuaciones en las siguientes pruebas neuropsicológicas y psicosociales:
  - Mini prueba del estado mental (en Inglés, Mini-mental state examination ,MMSE)
  - Prueba de recuerdo inmediato
  - Trail making test B
  - Test de la figura de rey
  - Pruebas de fluidez verbal
  - Test de apraxias ideomotoras

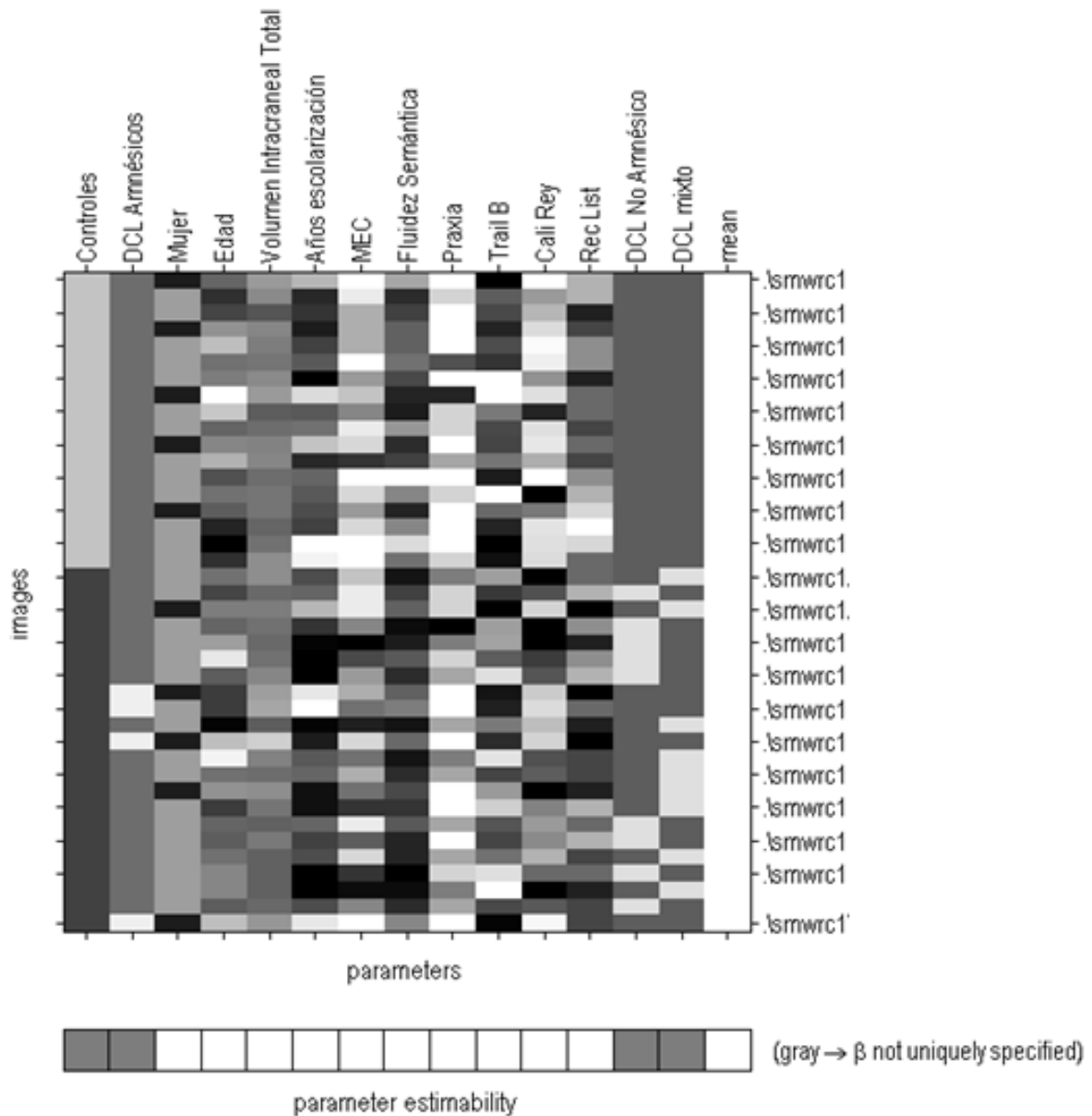


Figura 12: Matriz de diseño del estudio de DCL.

Del análisis en sustancia gris los resultados más relevantes que se pueden concluir son los siguientes [27]:

- Las diferencias entre los DCL amnésicos y los no amnésicos con respecto a los controles aparecen, fundamentalmente, en el giro parahipocampal y en el giro cingulado. Los amnésicos tienen alterado el giro parahipocampal pero no el giro cingulado (Figura 13), sin

embargo, los no amnésicos tienen alterado el giro cingulado pero no el giro parahipocampal (Figura 14).

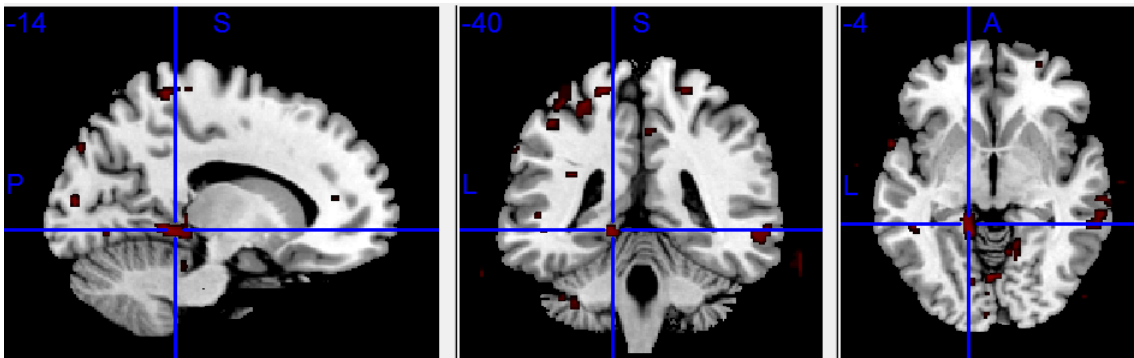


Figura 13: Giro parahipocampal afectado en los pacientes con DCL amnésico.

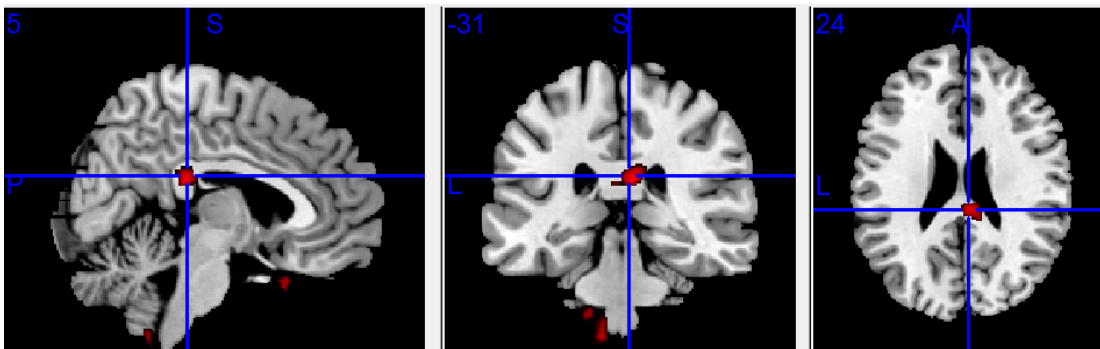


Figura 14: Giro cingulado afectado en los pacientes con DCL no amnésico.

- Cuando comparamos los amnésicos y los no amnésicos entre sí se mantiene la alteración del giro cingulado en los no amnésicos pero no se observan diferencias en el giro parahipocampal entre ambos grupos. Seguramente esto se debe a que sólo hay cuatro amnésicos en el grupo y puede que los no amnésicos tengan algo de alteración del giro parahipocampal también, aunque esta no llegue a ser significativa en la comparación con los controles.

- Otra diferencia está en el giro lingual que aparece entre los controles y los amnésicos (Figura 15) y entre los no amnésicos con respecto a los amnésicos. Parece claro que el

giro lingual está alterado en los amnésicos y no en los no amnésicos.

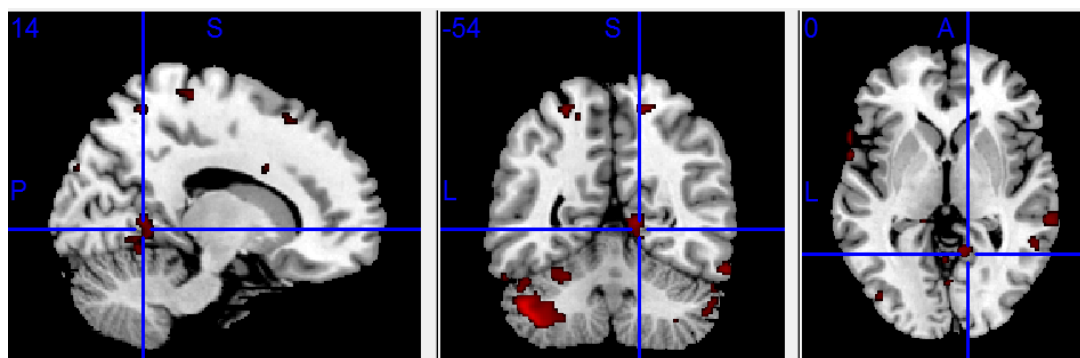


Figura 15: Giro lingual afectado en los pacientes con DCL amnésico.

- Los mixtos tienen alterado giro cingulado y giro parahipocampal (Figuras 16 y 17). Quizá este hallazgo se pudiera explicar de manera sencilla por ser un grupo de sujetos que conjugan una suma de síntomas de amnésicos y no amnésicos.

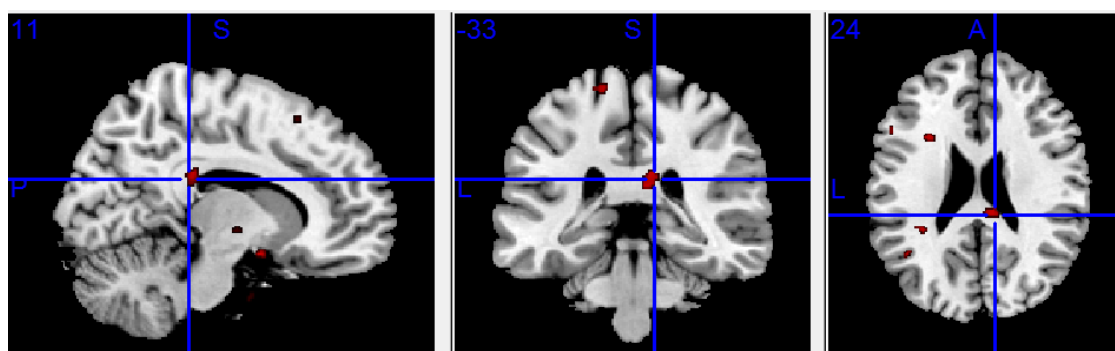


Figura 16: Giro cingulado afectado en pacientes con DCL multidominio.

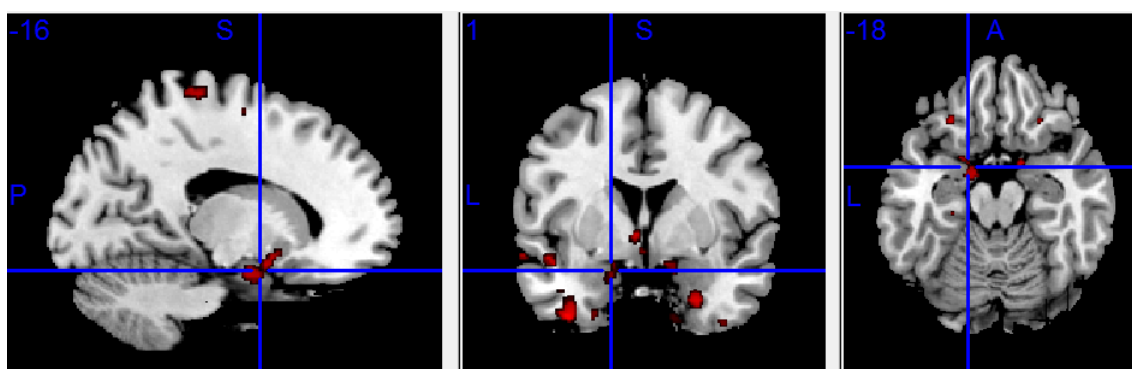


Figura 17: Giro parahipocampal afectado en pacientes con DCL multidominio.

- Por último, no encontramos diferencias anatómicas debidas al nivel de estudios académicos de los pacientes. Esto puede ser debido a que la muestra no es lo suficientemente grande. Las diferencias observadas entre grupos no son atribuibles al diferente nivel de estudios.

Si en lugar de utilizar DARTEL en el registro utilizamos la versión espacialmente normalizada de la segmentación que proporciona el SPM 8 [10], al realizar el mismo análisis con las imágenes, se obtienen resultados similares [22] [23] pero sin utilizar DARTEL se encuentran (Figura 18):

- Falsos positivos, incluso fuera de la zona sobre la que se está haciendo la estadística como por ejemplo en sustancia blanca cuando el análisis se está haciendo sobre sustancia gris incluso fuera del cerebro.
- Menos nivel de significación en las zonas que se detectan con ambos métodos.



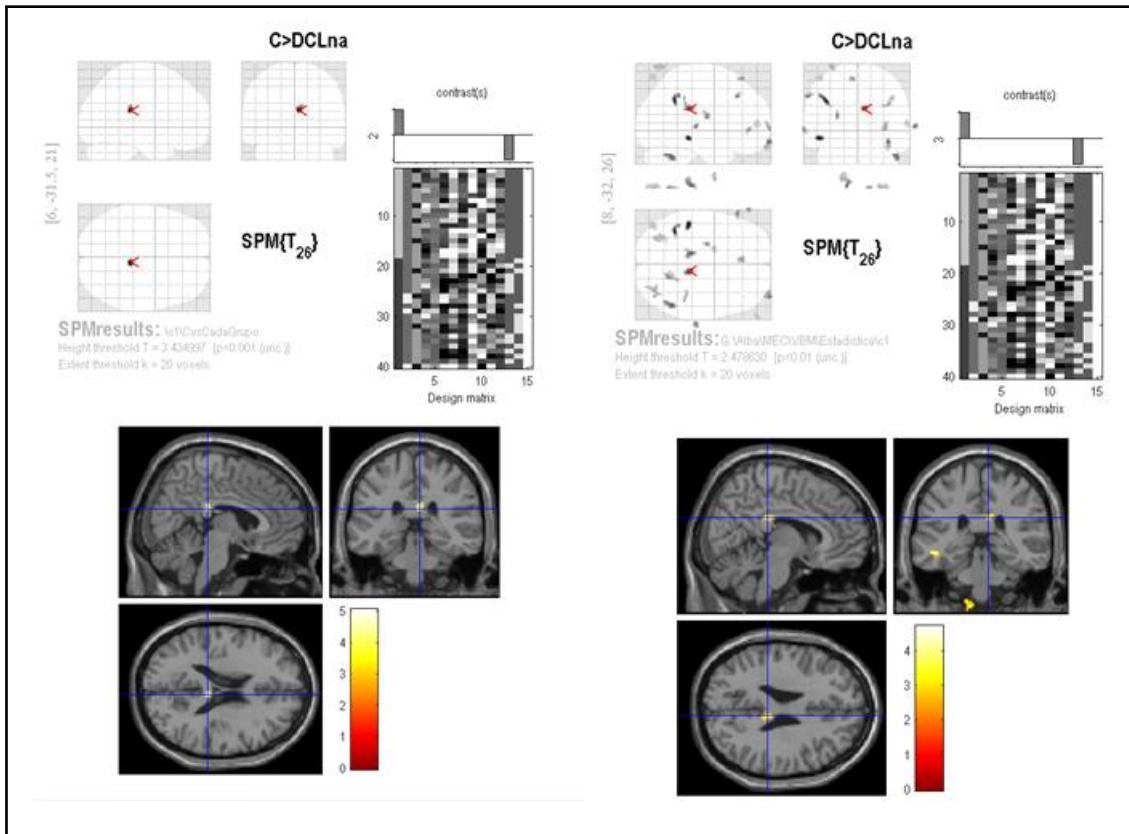


Figura 18: Visualización de los resultados en sustancia gris estadísticos después de comparar Controles y pacientes con DCL no amnésico utilizando DARTEL (izquierda) y sin utilizarlo (derecha). Los ejes se centran en el giro cingulado.

## ESQUIZOFRENIA

Este estudio se llevó a cabo siguiendo la misma metodología que en el caso del DCL, tal y como se describe en apartados anteriores.

En este caso se seleccionaron 31 controles con edades comprendidas entre 19 y 68 años (con una media de 36,84375 años y una desviación de 12,34480268 años) para que estuvieran emparejados con los 30 pacientes cuyas edades estaban comprendidas entre 18 y 60 años (con una media de 36,83 años y una desviación de 12,1997268 años). Una vez seleccionado el grupo de controles se crearon unas plantillas de SG, SB y LCR a partir de

ellos (Figura 19) que se utilizaron para deformar las imágenes, tanto del grupo de controles como de pacientes, mediante la herramienta DARTEL.



Figura 19: Plantilla de SG, SB y LCR creado para el estudio de Esquizofrenia.

Para la realización del análisis estadístico se distinguen dos tipos de esquizofrénicos (Kraepelianos y no Kraepelianos) y se introducen las variables de confusión que se proponían en el planteamiento del estudio (ver Anexo II):

- Sexo
- Edad
- Volumen intracraneal total

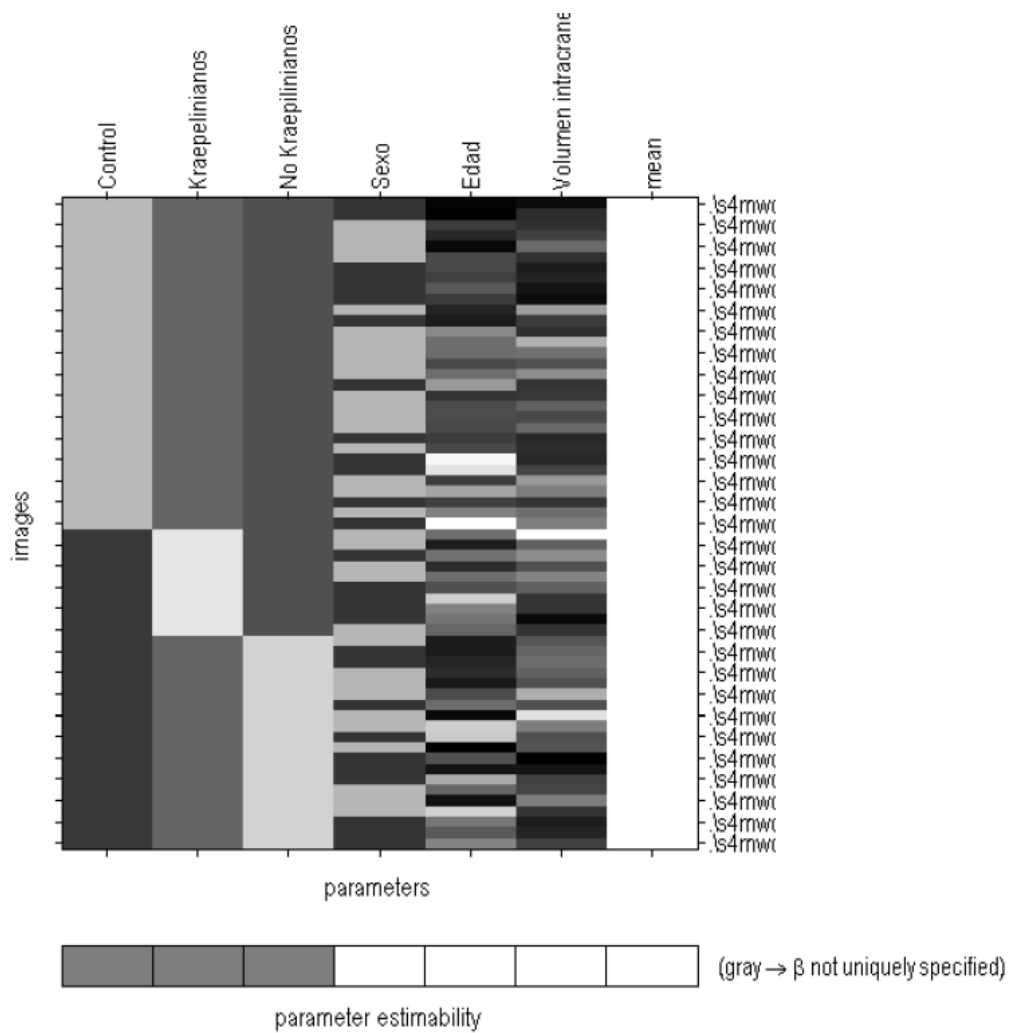


Figura 20: Matriz de diseño del estudio de Esquizofrenia.

Los resultados más significativos en sustancia gris obtenidos tras este análisis son los que se indican a continuación:

- Al comparar el grupo de kraepelianos con el de no kraepelianos se observan diferencias significativas en el Globo Pálido Lateral izquierdo (Figura 21) y al hacer la comparación contraria aparecen diferencias en el Claustro (Figura 22).

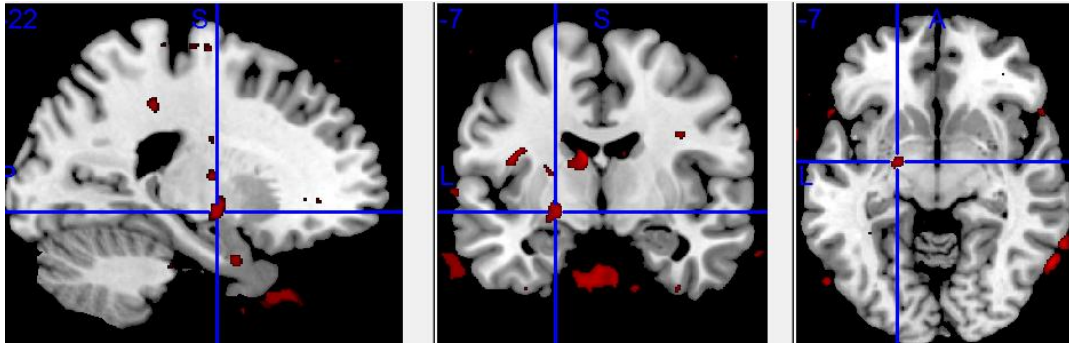


Figura 21: Globo Pálido lateral afectado en pacientes no kraepelianos.

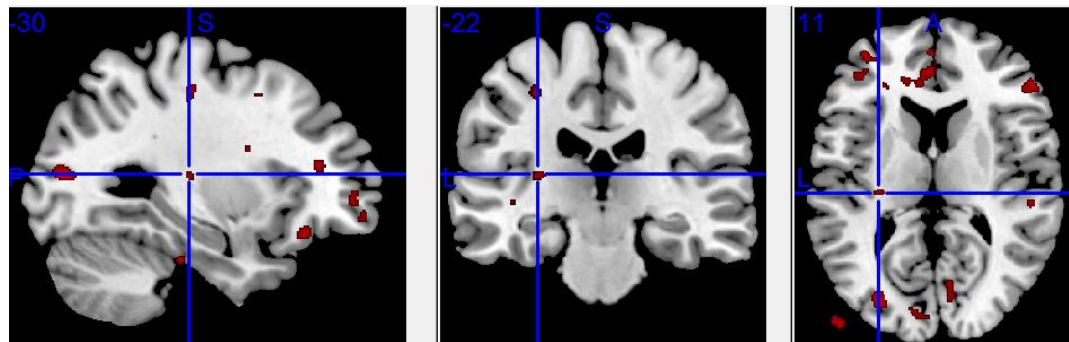


Figura 22: Claustro afectado en pacientes kraepelianos.

- Las diferencias entre los controles con ambos grupos aparecen en el cerebelo (Figuras 23 y 24) pero en el caso de los kraepelianos también aparecen diferencias principalmente en la Ínsula (Figura 25) y en el Cingulado Anterior (Figura 26) y en el de los no kraepelianos en el Declive (Figura 27).

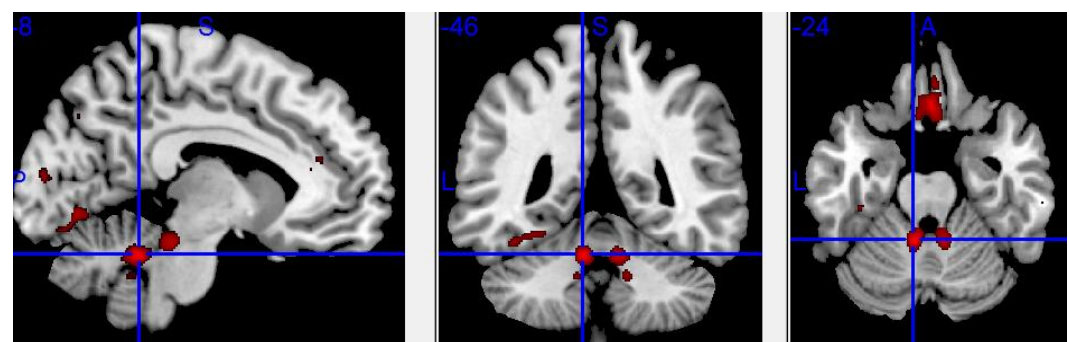


Figura 23: Cerebelo afectado en pacientes kraepelianos.

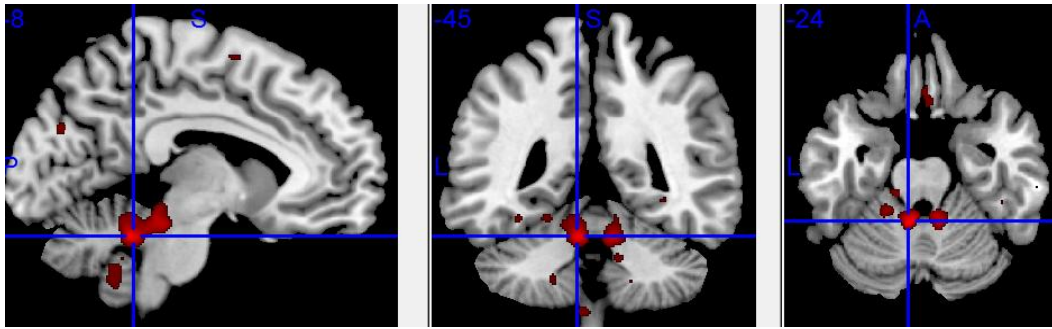


Figura 24: Cerebelo afectado en pacientes no kraepelianos.

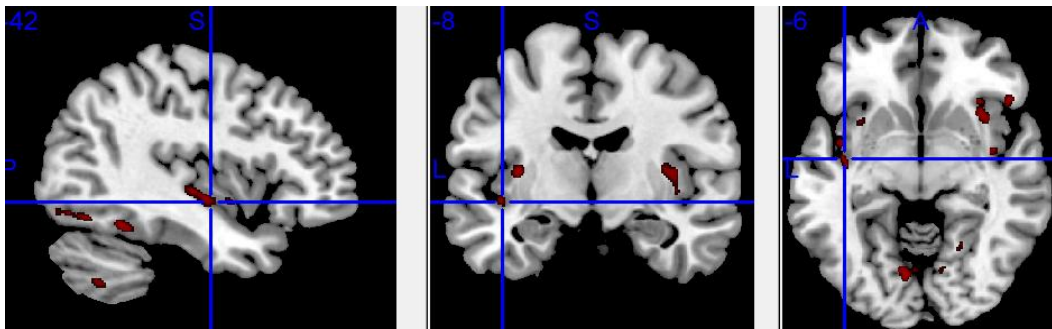


Figura 25: Ínsula afectada en pacientes kraepelianos.

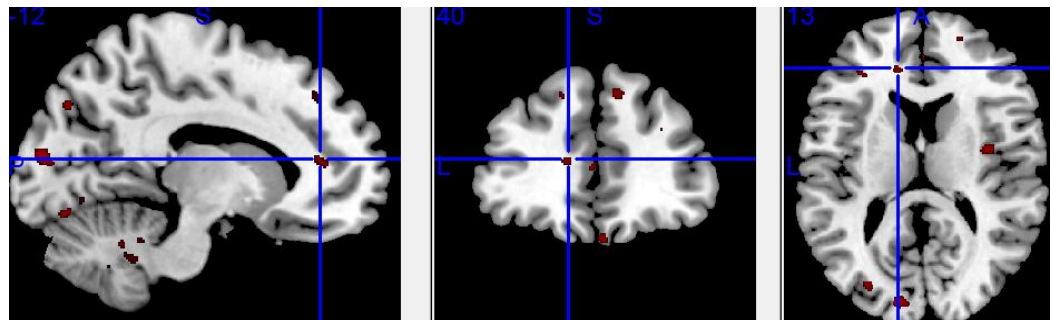


Figura 26: Cingulado Anterior afectado en pacientes kraepelianos.

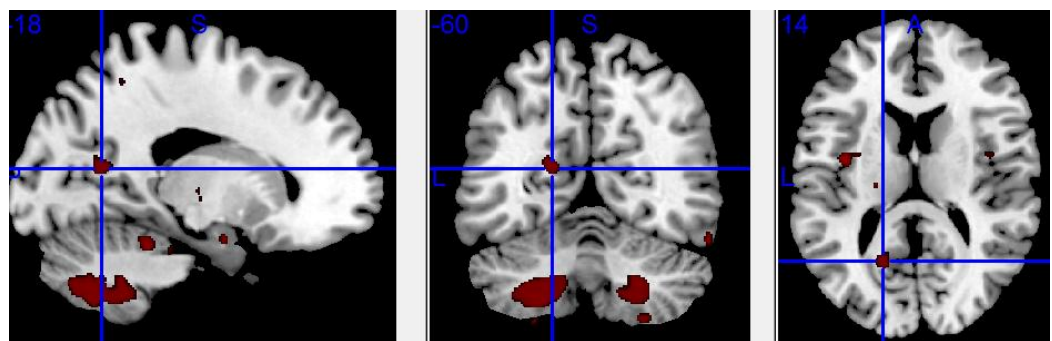


Figura 27: Declive afectado en pacientes no kraepelianos.

- En el caso contrario, al comparar cada uno de los grupos con los controles, las alteraciones aparecen en el núcleo lentiforme (Figuras 28 y 29).

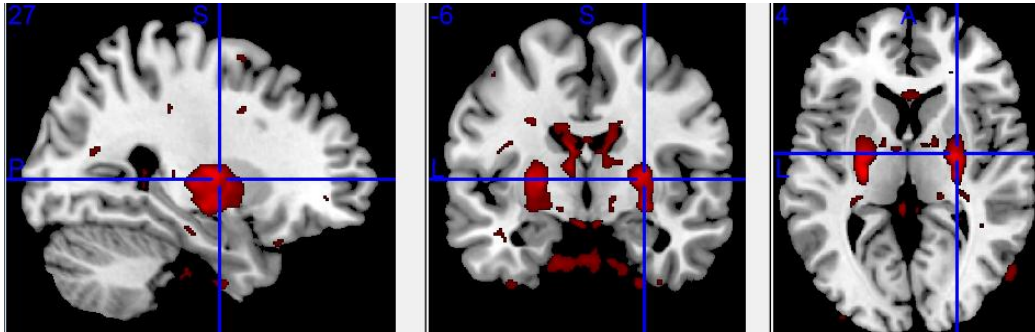


Figura 28: Núcleo Lentiforme afectado en pacientes kraepelianos.

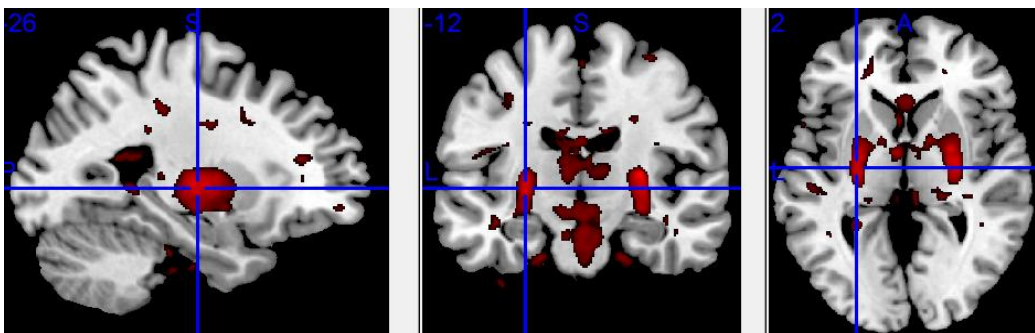


Figura 29: Núcleo Lentiforme afectado en pacientes no kraepelianos.

Al igual que en el caso de DCL, al realizar el mismo análisis utilizando la versión espacialmente normalizada de las imágenes segmentadas obtenidas con SPM 8 [10] en lugar del registrarlas utilizando DARTEL, alcanzamos unos resultados similares pero con deficiencias como los falsos positivos (Figura 30) [23] [19].



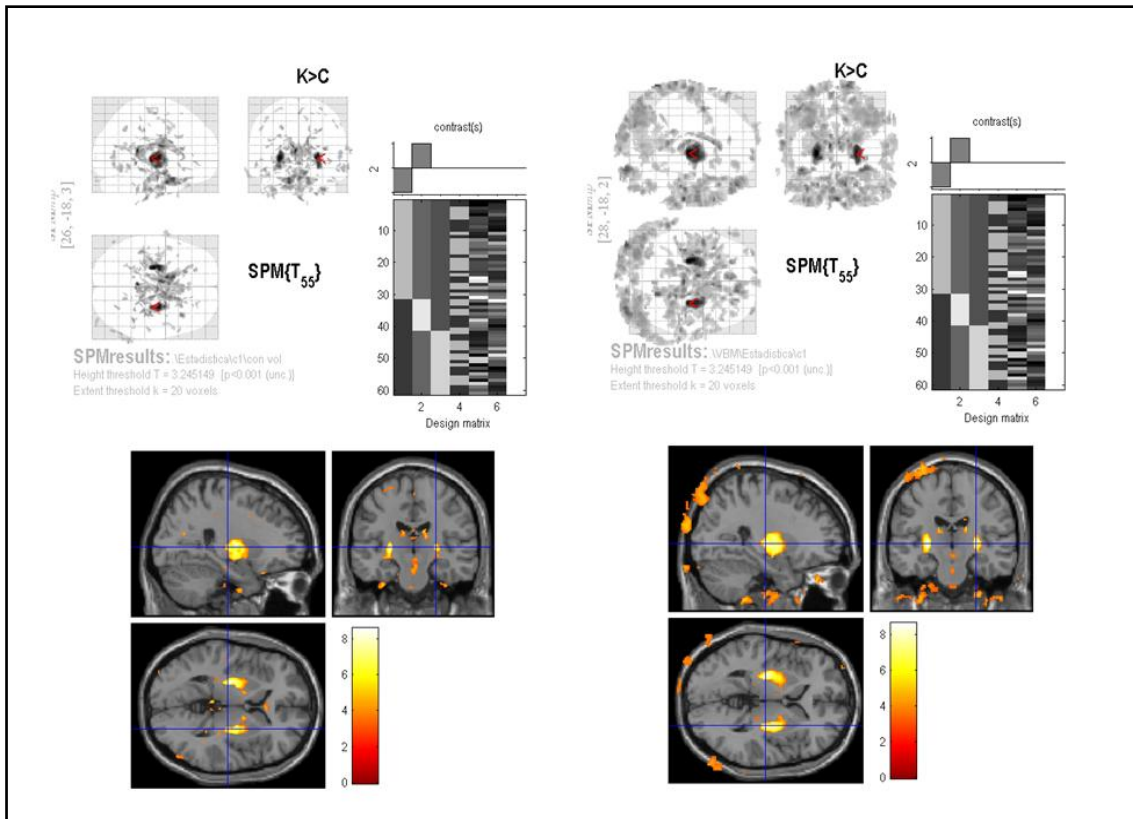


Figura 30: Visualización de los resultados estadísticos en sustancia gris después de comparar los pacientes con esquizofrenia del tipo kraepeliano y Controles utilizando DARTEL (izquierda) y sin utilizarlo (derecha). Los ejes se centran en el Núcleo Lentiforme.

## CONCLUSIONES

---

La visualización de los datos en neuroimagen proporciona una información muy eficiente que resume e interrelaciona de manera coherente resultados experimentales complejos.

En el estudio de deterioro cognitivo leve aparecen alteradas áreas anatómicas cuyo deterioro tiene correlación con los síntomas clínicos.

En particular, alteración en giro parahipocampal que se relaciona con la pérdidas de memoria en los pacientes con deterioro cognitivo leve amnésicos.

También aparece una alteración en el giro cingulado que tiene relación con pérdida de eficiencia en tareas ejecutivas en los pacientes con deterioro cognitivo leve no amnésico.

De manera coherente con los anteriores hallazgos, los pacientes con deterioro cognitivo leve mixto, es decir, que presentan fallos de memoria y en tareas ejecutivas, tienen ambas regiones alteradas, el giro parahipocampal y el giro cingulado.

Estos resultados en DCL han sido presentados en el tercer Congreso Mundial de Controversias en Neurología (The 3rd World Congress on Controversies in Neurology, CONy) y han recibido el primer premio en dicho congreso [27].

En cuanto al estudio de Esquizofrenia, las mayores diferencias aparecen de giro cingulado anterior, núcleo lentiforme (putamen y globo pálido) y cerebelo.

En ambos estudios, tanto en DCL como en esquizofrenia, Los resultados obtenidos manifiestan alteraciones anatómicas en sujetos



pacientes sobre estructuras cerebrales bien determinadas y cuyo deterioro tiene correlación con los síntomas clínicos.

Ambos estudios han sido realizado haciendo uso de VBM, tanto con registro difeomórfico (DARTEL), como con registro elástico de SPM 8.

Estos dos métodos han arrojado resultados similares y consistentes en cuanto a las zonas alteradas en cada grupo de pacientes. Sin embargo hay dos características fundamentales que les diferencian y que convierten a DARTEL en el mejor de los dos.

El registro difeomórfico genera resultados con un menor número de falsos positivos. Por ejemplo, en VBM clásico con registro elástico aparecen alteraciones fuera de sustancia gris con extensión y niveles de significación similares a los hallados en las áreas anatómicas en sustancia gris con correlato clínico, y esto a pesar de que el análisis estadístico sólo se ha realizado sobre las imágenes de sustancia gris resultado de la segmentación.

La otra característica que les diferencia radica en los niveles de significación en las alteraciones halladas en aquellas regiones de sustancia gris que sí tienen correlato con la valoración clínica. Los resultados proporcionados con el métodos que emplea registro difeomórfico, siempre arroja valores de significación superiores que con el método que utiliza un simple registro elástico.

## LÍNEAS FUTURAS

---

En este apartado se introducen algunas de las directrices futuras que queremos abordar en esta investigación en el campo de la anatomía computacional.

En primer lugar, DARTEL podría mejorarse incorporando otras estrategias de normalización espacial o disminuyendo el coste computacional.

En segundo lugar, podríamos intentar sustituir los modelos de Energía de membrana, Elasticidad lineal y Energía de doblado por otro método más exacto al incorporar deformaciones no newtonianas.

Por último, cabe también optimizar el número de iteraciones necesarias en los distintos pasos del algoritmo así como la determinación de los parámetros óptimos para hacerlo más eficiente.

## ANEXO I

En este anexo incluyo la base de datos utilizada en el estudio de Deterioro Cognitivo Leve.

Nº Sujeto	Perfil	Sexo	Edad	Volumen intracraneal total	Años de escolarización	MEC	Fluidez Semántica	Praxia ideomotora	TRAIL B	Calidad Rey	REC LIST B
202	Control	2	73	1,7453	16	35	27	10	40	36	7
122	Control	1	68	1,6146	4	34	13	9	194	22	7
125	Control	1	70	1,2259	5	31	15	10	160	26	3
131	Control	2	77	1,5719	3	31	19	10	100	31	4
305	Control	1	81	1,5120	6	31	19	10	170	35,5	6
303	Control	1	74	1,4596	8	35	21	6	132	34	6
241	Control	1	75	1,6123	0	30	16	10		21	3
402	Control	2	87	1,7330	19	32	12	5		32	5
341	Control	1	82	1,2808	8	29	11	9	240	6	5
101	Control	1	73	1,4042	10	34	25	9	163	32	4
322	Control	2	76	1,5656	17	33	13	10	153	33	5
118	Control	1	80	1,5763	4	25	15	8	232	25	4
422	Control	1	71	1,4083	9	35	37	10	92	36	6
211	Control	1	74	1,4600	8	33	23	9			7
425	Control	2	72	1,4552	7	30	12	10	213	17,5	8
4	Control	1	67	1,3427	6	33	23	10	105	32,5	9
7	Control	1	63	1,4439	22	35	33	10	37	32	8
108	Control	1	68	1,6464	21	35	21	9	71	31	5
27	DCLm	1	74	1,6374	7	32	10	7	300	0	5
16	DCLna	1	70	1,3786	9	34	15	9	136	12	7
203	DCLm	2	75	1,5325	16	34	19	9	35	30	2
11	DCLna	1	73	1,4204	5	29	9	4	300		6
214	DCLna	1	78	1,3732	1	22	11	7	306		3

<b>15</b>	DCLna	1	85	1,4380	0	26	18	9	191	9,5	6
<b>409</b>	DCLna	1	72	1,5789	0	30	13	8	400	12,5	7
<b>220</b>	DCLa	2	69	1,7861	20	31	19	10	75	29	2
<b>316</b>	DCLa	1	69	1,8352	22	28	22	10	95	31	5
<b>26</b>	DCLm	1	64	1,2723	1	24	10	8	240	27,5	3
<b>130</b>	DCLa	2	81	2,1588	3	33	20	10	116	30	2
<b>235</b>	DCLm	1	86	1,5404	8	28	10	7	405	12	4
<b>227</b>	DCLm	1	74	1,4038	9	31	13	8	155	14	4
<b>19</b>	DCLm	2	77	1,6558	2	28	16	10	290		3
<b>414</b>	DCLm	1	69	1,4679	2	25	14	10	375	19	7
<b>205</b>	DCLna	1	73	1,3044	9	34	18	8	180	22	5
<b>418</b>	DCLna	1	72	1,4795	6	27	12	10	158	20	7
<b>25</b>	DCLm	1	74	1,3187	7	33	12	8	224	25,5	4
<b>225</b>	DCLna	1	76	1,3119	0	25	7	9	403	15,5	5
<b>228</b>	DCLm	1	76	1,2922	0	23	9	7			3
<b>116</b>	DCLna	1	72	1,3758	7	29	13	8	162	13	4
<b>405</b>	DCLa	2	81	1,7061	20	35	23	10	50	35	4

Tabla 2: Base de datos utilizada en el estudio de DCL.

## ANEXO II

En este anexo incluyo la base de datos utilizada en el estudio de Esquizofrenia.

<b>Nº Sujeto</b>	<b>Perfil</b>	<b>SEXO (M=1/V=2)</b>	<b>Edad</b>	<b>Volumen intracraneal total</b>
1	Control	1	20	1,23
2	Control	1	19	1,36
3	Control	2	31	1,37
4	Control	2	27	1,42
5	Control	2	21	1,57
6	Control	2	33	1,37
7	Control	1	33	1,29
8	Control	1	32	1,33
9	Control	1	36	1,27
10	Control	1	31	1,23
11	Control	2	26	1,77
12	Control	1	25	1,41
13	Control	2	46	1,377
14	Control	2	40	1,84
15	Control	2	40	1,61
16	Control	2	33	1,48
17	Control	2	40	1,71
18	Control	1	49	1,38
19	Control	2	29	1,40
20	Control	2	34	1,55
21	Control	2	34	1,46
22	Control	2	33	1,58
23	Control	1	31	1,34

<b>24</b>	Control	2	33	1,35
<b>25</b>	Control	1	67	1,34
<b>26</b>	Control	1	63	1,44
<b>27</b>	Control	2	31	1,75
<b>28</b>	Control	2	51	1,64
<b>29</b>	Control	1	32	1,39
<b>30</b>	Control	2	44	1,59
<b>31</b>	Control	1	68	1,65
<b>32</b>	Kraepeliano	2	40	2,11
<b>33</b>	Kraepeliano	2	25,00	1,54
<b>34</b>	Kraepeliano	1	32	1,70
<b>35</b>	Kraepeliano	2	28	1,49
<b>36</b>	Kraepeliano	2	40	1,68
<b>37</b>	Kraepeliano	1	30	1,54
<b>38</b>	Kraepeliano	1	59	1,39
<b>39</b>	Kraepeliano	1	44	1,38
<b>40</b>	Kraepeliano	1	42	1,22
<b>41</b>	Kraepeliano	2	39	1,39
<b>42</b>	No Kraepeliano	2	25	1,50
<b>43</b>	No Kraepeliano	1	25	1,56
<b>44</b>	No Kraepeliano	1	24	1,59
<b>45</b>	No Kraepeliano	2	28	1,54
<b>46</b>	No Kraepeliano	2	24	1,49
<b>47</b>	No Kraepeliano	2	33	1,83
<b>48</b>	No Kraepeliano	1	40	1,49
<b>49</b>	No Kraepeliano	2	22	2,01
<b>50</b>	No Kraepeliano	2	47	1,64
<b>51</b>	No Kraepeliano	1	53	1,49
<b>52</b>	No Kraepeliano	2	18	1,50
<b>53</b>	No Kraepeliano	1	35	1,17
<b>54</b>	No Kraepeliano	1	23	1,27
<b>55</b>	No Kraepeliano	1	52	1,43

<b>56</b>	No Kraepeliano	2	39	1,44
<b>57</b>	No Kraepeliano	2	22	1,65
<b>58</b>	No Kraepeliano	2	45	1,38
<b>59</b>	No Kraepeliano	1	42,00	1,30
<b>60</b>	No Kraepeliano	1	36,00	1,33
<b>61</b>	No Kraepeliano	1	45,00	1,43

Tabla 3: Base de datos utilizada en el estudio de Esquizofrenia.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [1] Hernández. M., Olmos, S. y Pennec, X. (2008) Comparing algorithms for diffeomorphic registration: Stationary LDDMM and Diffeomorphic Demons.
  
- [2] Joshi, S., Davis, B., Jomier, M. and Gerig, G. (2004) Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy. *Elsevier, NeuroImage* 23 pp. S151–S160.
  
- [3] Rajagopalan, V., Wyatt, C. L. y Laurienti, P.J. (2009) Conjoined tensor based morphometry for studying group structural brain differences. *BSL Report*.
  
- [4] Avants, B., Tustison, N, Song, G. y Gee, J.C. Algorithms for image registration: Advanced Normalization Tools (ANTS). *PICSL*.
  
- [5] Hernández Giménez, M. (2008). Variational techniques with applications to segmentation and registration of medical images. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza.
  
- [6] Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B.A., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M., Christensen, G.E., Collins, D.L., Gee, J., Hellier, P., Song, J.H., Jenkinson, M., Lepage, C., Rueckert, D., Thompson, P., Vercauteren, T., Woods, R.P., Mann, J.J. and Parsey, R.V. (2009) Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Elsevier, NeuroImage* 46 pp 786-802.



- [7] Ashburner, J. (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Elsevier, NeuroImage* 38 pp. 95–113.
- [8] Ashburner, J. (2007) Experiments on a New Inter-Subject Registration Method.
- [9] Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C., Daunizeau, J., Flandin, G., Friston, K., Kiebel, S., Kilner, J., Litvak, V., Moran, R., Penny, W., Stephan, K., Henson, R., Hutton, C., Glauche, V., Mattout, J. and Phillips, C. (2009) SPM 8 Manual.
- [10] Yassa, M. A. y Stark, C. E. L. (2009) A quantitative evaluation of cross-participant registration techniques for MRI studies of the medial temporal lobe. *Elsevier. NeuroImage* 44, 3 pp. 19–327.
- [11] Weisstein, E. W. (2008) WolframMathworld, <http://mathworld.wolfram.com>.
- [12] Jain, A.K., Zhong, Y. and Dubuisson-Jolly, M. (1998) Deformable template models: A review. *Elsevier, Signal Processing* 71 pp 109-129.
- [13] Ortiz J, Romero-Romo J, Gerez-Malo M., González-Santos L., Casco-Carrete J.A. y Barrios F.A. Morfometría por vóxel en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.
- [14] Gispert, J.D., Reig, S., Pascau, J, Molina, V, Santos, A y Desco, M. Técnicas de cuantificación de imágenes PET (Tomografía por Emisión de Positrones): Aplicación al estudio de la esquizofrenia.

- [15] Reig S., Gispert, J.D., Pascau J., Martínez, R., Molina, V y Desco, M. Normalización espacial de cerebros patológicos: su efecto en estudios inter-sujeto de PET. *Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.*
- [16] Cooper, D. C. y Frost, J.R. (2000) Selected Inland Search Definitions.
- [17] Reyes, M. Ecuaciones diferenciales de primer orden en forma implícita. *Dpto. de Matemática Aplicada, FI-UPM.*
- [18] Torres, M., González, R. y Bueno, G. Registro rígido y deformable de imágenes microscópicas y anatómicas. Universidad de Castilla la Mancha, E.T.S.I. Industriales.
- [19] Gispert, J.D., Reig, S., Pascau, J, Molina, V, Santos, A y Desco, M. Técnicas de cuantificación de imágenes PET (Tomografía por Emisión de Positrones): Aplicación al estudio de la esquizofrenia.
- [20] Kiebel, S.J. y Holmes, A.P. The general lineal model.
- [21] Brett, M. (1999), Introduction to SPM statistics, CBU Imaging Wiki, <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/PrinciplesStatistics>.
- [22] Chu, C., Tan, G. y Ashburner, J. (2008) Improving voxel-based morphometry with diffeomorphic non-linear registration by DARTEL toolbox: conventional SPM normalization vs DARTEL Normalization. *14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping.*

- [23] Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B.A., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M., Christensen, G.E., Collins, D.L., Gee, J., Hellier, P., Song, J.H., Jenkinson, M., Lepage, C., Rueckert, D., Thompson, P., Vercauteren, T., Woods, R.P., Mann, J.J. and Parsey, R.V. (2009) Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Elsevier, NeuroImage* 46 pp 786-802.
- [24] Meda, S.A., Giuliani, N.R., Calhoun, V.D., Jagannathan, K., Schretlen, D.J., Pulver, A., Cascella, N. and Keshavane, M. (2009) Estudio a gran escala (n = 400) de las diferencias de la sustancia gris en la esquizofrenia mediante morfometría optimizada basada en vóxels. *Elsevier, Psiquiatría Biológica* 16 (1) pp 22-31.
- [25] Bergasa, L. M. Modelos flexibles en visión computacional. Departamento de Electrónica. Universidad de Alcalá.
- [26] Sánchez-Montañés, M., Lago, L. y González, A. Métodos avanzados en aprendizaje artificial: teoría y aplicaciones a problemas de predicción. *Escuela Politécnica Superior, Universidad Autónoma de Madrid*.
- [27] Álvarez-Linera, J., Hernández-Tamames, J.A., Rábano, A., Díaz, M.C., Seco de Herrera, A.G., Alfayate, E., García, S., Dobato, J.L. and Peraita, H. (2009) Neuropsychological and imaging (MR) biomarkers in the early detection of Mild Cognitive Impairment (MCI). *The 3rd World Congress on Controversies in Neurology*.