



# CREACIÓN DE PLANTILLAS PERSONALIZADAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE MORFOMETRÍA BASADA EN VÓXELES\*

## CUSTOM TEMPLATE CONSTRUCTION TO IMPLEMENT VOXEL-BASED MORPHOMETRY

### PALABRAS CLAVE (DeCS)

Imagen por resonancia magnética  
Procesamiento de imagen asistida por computador  
Identidad de género

### KEY WORDS (MeSH)

Magnetic resonance imaging  
Image processing, computer-assisted  
Gender identity

Jon Edinson Duque<sup>1,2</sup>  
Diego Alberto Herrera<sup>1,2</sup>  
Sergio Vargas<sup>2</sup>  
John Fredy Ochoa<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La morfometría basada en vóxeles es una técnica desarrollada para caracterizar diferencias cerebrales in vivo, usando imágenes estructurales por resonancia magnética de manera automática, sin necesidad de definir regiones de interés. Dentro del procesamiento de las imágenes se encuentran tareas que requieren el uso de plantillas de referencia. Sin embargo, el uso de plantillas que difieran demográficamente de la población de estudio puede llevar a interpretaciones erróneas de los resultados. **Objetivo:** Describir la construcción de plantillas que capturen la variabilidad y las características propias de la población en estudio, adaptando el uso de la morfometría basada en vóxeles. **Metodología:** De una población de 50 sujetos voluntarios sanos se construyeron plantillas de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo, que luego fueron comparadas con la plantilla del Instituto Neurológico de Montreal, y posteriormente utilizadas como datos de referencias en los procesamientos de morfometría basada en vóxeles bajo una prueba de género. Los resultados fueron comparados con los obtenidos al utilizar las plantillas del instituto y validados según estudios similares presentados en la literatura. **Resultados:** El uso del conjunto de algoritmos DARTEL en la metodología propuesta permitió generar plantillas con mejor detalle morfológico, y la implementación de estas en morfometría basada en vóxeles aumentó la sensibilidad de la técnica. **Conclusiones:** Las plantillas generadas representan mejor la variabilidad local de la población y posibilitan la personalización de técnicas como la morfometría basada en vóxeles, al mejorar los resultados de la segmentación y otras tareas de procesamiento.

### SUMMARY

**Introduction:** Voxel-based morphometry (VBM) has been developed to characterize in vivo brain anatomic and functional differences using magnetic resonance imaging (MRI) automatically, without having to define regions of interest. Compared to other techniques, VBM does not require manual delineation of regions of interest. Image processing includes tasks which require the use of reference templates. However, the use of templates that differ demographically from the studied population could lead to incorrect interpretations of the results. **Objective:** To describe the construction of templates which describe the variability and the specific morphological characteristics of the studied population. **Methodology:** Gray matter, white matter and cerebrospinal fluid templates were built from a population of 50

\* Institución a la cual se atribuye el trabajo. Grupo de Investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica (GIBIC), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica (GIBIC), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup>Centro Avanzado de Diagnóstico Médico (CEDIMED), Medellín, Colombia.

willing healthy persons. These templates were then compared with the template of the Montreal Neurological Institute and were subsequently used as reference data in the processing of voxel-based morphometry in a gender test. The results were compared with those obtained by using templates of the Montreal Neurological Institute and validated by similar studies reported in the literature. **Results:** We found that the use of DARTEL algorithms in the suggested methodology can generate better morphological detail templates, and the implementation of their algorithms in voxel-based morphometry increases the sensitivity of the technique. **Conclusions:** Our templates improve local variability of the population and enable personalization of techniques such as voxel-based morphometry, by improving segmentation results and other processing tasks.

## Introducción

El conocimiento cada vez más a fondo de las características estructurales y funcionales del cerebro se debe en gran medida al desarrollo de equipos de imágenes médicas con mejores resoluciones, así como al mejoramiento de secuencias de adquisición en el caso de las imágenes adquiridas por resonancia magnética (RM), posicionando esta técnica de diagnóstico en un lugar privilegiado, debido a su alto detalle anatómico y a la capacidad de estudiar diversos procesos fisiológicos de una manera no invasiva (1-4).

Las imágenes anatómicas de referencia empiezan, por tanto, a ser de vital importancia para comparar resultados, identificar estructuras y como apoyo en tareas de posprocesamiento de imágenes (3). Las plantillas son modelos anatómicos de referencia construidos a partir del promedio de múltiples imágenes (2). Generalmente, una plantilla de imágenes cerebrales se construye con una población de control que sirve como marco de referencia para hacer comparaciones con otras imágenes cerebrales de sujetos bajo estudio.

Dentro de las técnicas de estudio en neuroimágenes que requieren el uso de plantillas de imágenes cerebrales se encuentra la morfometría basada en vóxeles (MBV). Esta técnica busca encontrar diferencias significativas en el tejido cerebral entre grupos de estudio de forma automática y sin necesidad de definir regiones de interés (1). En la metodología de MBV se encuentran tareas de posprocesamiento de las imágenes que utilizan de forma implícita o explícita datos de referencia derivados de plantillas previamente definidas y aceptadas en neurociencias, por ejemplo las plantillas de tejido probabilístico International Consortium for Brain Mapping (ICBM) (5), derivadas de 452 imágenes con información en T1 que se clasificaron en tejidos de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo, en adelante plantillas estándar (6). Sin embargo, diversos estudios han demostrado la importancia de desarrollar plantillas específicas para la población de estudio (1,7-9).

Los motivos más relevantes tienen que ver con las diferencias inherentes a la población de estudio y a peculiaridades técnicas de los equipos de adquisición. La demografía y características antropométricas de los sujetos bajo estudio pueden diferir de los de aquellos usados para crear las plantillas. Además, cada escáner introduce heterogeneidades específicas en la imagen y en el campo magnético creado, sumándose a esto las producidas por las antenas receptoras (2,10). De no tenerse plantillas personalizadas, se deben considerar ciertas covariables en el estudio para tratar de homogeneizar los volúmenes adquiridos y la plantilla, sin asegurar con esto que los resultados obtenidos no se deban a estas covariables más que a los hallazgos encontrados (11).

El propósito del trabajo fue construir plantillas que capturaran la variabilidad de la población bajo estudio, de modo que puedan ser usadas como referencia en los pasos del posprocesamiento de MBV. También, se buscaba validar la utilidad de plantillas específicas en la

población de estudio con una prueba de género. Esta prueba consistió en tomar dos grupos de la población de estudio, comparando los resultados con los obtenidos por Good et al., en una prueba similar ampliamente aceptada en neurociencias (7). Para esto se crearon plantillas con información de T1, de sustancia gris (SG), sustancia blanca (SB) y líquido cefalorraquídeo (LCR), utilizando una metodología basada en los algoritmos de registro de DARTEL (por sus siglas del inglés, Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie Algebra) (12). Posteriormente, se implementó la metodología de MBV usando las plantillas propias y las plantillas estándar.

## Métodos

### Sujetos y adquisición de las imágenes

Los datos utilizados para el estudio se obtuvieron en un centro de diagnóstico médico. Se seleccionó un grupo de 50 voluntarios adultos sanos, sin antecedentes de enfermedades neurodegenerativas, con edad media de  $41,6 \pm 11,7$  años, 32 mujeres y 18 hombres, todos con consentimiento informado. El protocolo de investigación fue aprobado por un comité de ética.

La selección de los pacientes tuvo en cuenta:

- Diagnóstico normal de las imágenes por RM practicado por dos neurorradiólogos experimentados (SV y DH).
- No tener antecedentes de traumas craneales que hayan necesitado intervención médica.
- No tener antecedentes de dificultades cognitivas.
- Cualquier imagen con anomalías estructurales, variantes muy prominentes o artificios técnicos fue excluida.

En la tabla 1 se muestra la media y la desviación estándar de la edad, en años, de cada grupo. Las imágenes con información en T1 fueron adquiridas en un resonador Avanto (Siemens, Erlangen, Alemania) de 1,5 T, en el plano sagital, con FOV = 240, matriz =  $192 \times 192$ , resolución =  $1,3 \text{ mm} \times 1,3 \text{ mm} \times 1,3 \text{ mm}$ , TR = 1670 ms, TE = 3,6 ms, flipangle =  $8^\circ$ , TI = 1000 ms, promedios = 2, concatenaciones = 1, cortes = 128, sobremedida de cortes = 25%, factor de distancia = 50%, ancho de banda = 180 Hz/Px, duración 4'39".

**Tabla 1. Media y desviación estándar de la edad en años de la población**

Sujetos	Media	Desviación estándar
Mujeres	38,2	8,2
Hombres	46,3	14,1
Total	41,6	11,7

## Construcción de las plantillas

Las imágenes fueron procesadas usando el software de distribución libre Statistical Parametric Mapping versión 8 (SPM8) y código propio bajo el entorno matemático MATLAB R2008a. Varios de los procedimientos de análisis espacial en SPM8 requirieron plantillas o mapas de tejido existente para tomarlos como referencia; es el caso del registro, la normalización y la segmentación. Debido a que en un estado inicial no se tenían plantillas propias, fue necesario trabajar con las que incluía SPM8 por defecto, correspondientes a las plantillas estándar.

Particularmente, la plantilla con información en T1 estándar corresponde a imágenes adquiridas por RM potenciadas en T1, con una dimensión isotrópica de vóxel de 2 mm, mientras que las imágenes del estudio tienen un valor correspondiente de 1,3 mm. La diferencia en el espesor de los vóxeles es un factor fundamental durante el registro, debido a que al tomar la plantilla con información en T1 estándar como imagen de referencia y las imágenes del grupo de estudio como imágenes móviles, estas son linealmente transformadas al espacio de la imagen fija, sufriendo así los efectos de interpolación lineal y de pérdida de resolución (de 1,3 mm a 2 mm de espesor en la imagen de referencia).

Para evitar esta pérdida de resolución, una de las imágenes fue aleatoriamente seleccionada como plantilla intermedia, y el resto de las 49 imágenes fueron linealmente alineadas a esta plantilla, usando un proceso transformación de 6 parámetros, también conocido como registro rígido. Luego, se calculó una imagen promedio a partir de las 50 imágenes registradas y fue tomada como plantilla intermedia para repetir nuevamente la tarea de registro rígido. La nueva imagen promedio fue tomada como imagen plantilla con información en T1 propia.

Para la construcción de plantillas de SG, SB y LCR se aplicó la tarea de registro a las 50 imágenes tomando la plantilla con información en T1 propia como referencia. Luego, las imágenes registradas fueron segmentadas en SG, SB y LCR (8). Posteriormente, a la segmentación de los tres tejidos se les aplicó el conjunto de algoritmos DARTEL, que incluye el registro no lineal utilizando campos de deformación, normalización y suavizado. El paso de suavizado consiste en la aplicación de un filtro gaussiano con amplitud total de media altura de  $6 \text{ mm}^3$  para asegurar mayor uniformidad espacial de las segmentaciones. Al final se obtuvieron plantillas o mapas de tejido para las tres clasificaciones de tejido (SG, SB y LCR). En la figura 1 se ilustra la metodología expuesta.

Para evaluar la calidad de las plantillas, estas fueron examinadas cualitativamente por neurorradiólogos experimentados (SV y DH) y comparadas respecto a las plantillas estándar. También, con el fin de comparar de manera cuantitativa el efecto de la plantilla al usarse como referencia en tareas de procesamiento que la requieran, se tomaron diez imágenes diferentes a las utilizadas para construir la plantilla y se midió la transformación de la imagen luego del registro rígido, usando como referencia la plantilla con información en T1 propia y la T1 estándar. Para esto, se desarrolló un protocolo de medidas que buscan cuantificar las características dimensionales del cerebro. Usando el plano transversal a través de la comisura anterior (CA) y comisura posterior (CP), se determinaron las siguientes cuatro medidas: 1. la longitud de la línea CA-CP fue estimada como la distancia desde el centro de la CA y el centro de la CP; 2. la longitud del cerebro fue definida como la distancia desde el polo occipital al polo frontal; 3. el ancho del cerebro, como la longitud entre el polo temporal derecho y el temporal izquierdo a través del plano transversal; y 4. la altura del cerebro fue definida como la distancia desde el polo superior al polo inferior en el plano coronal. Para evaluar el efecto de las plantillas de SG, SB y LCR se comparan los resultados de la segmentación.

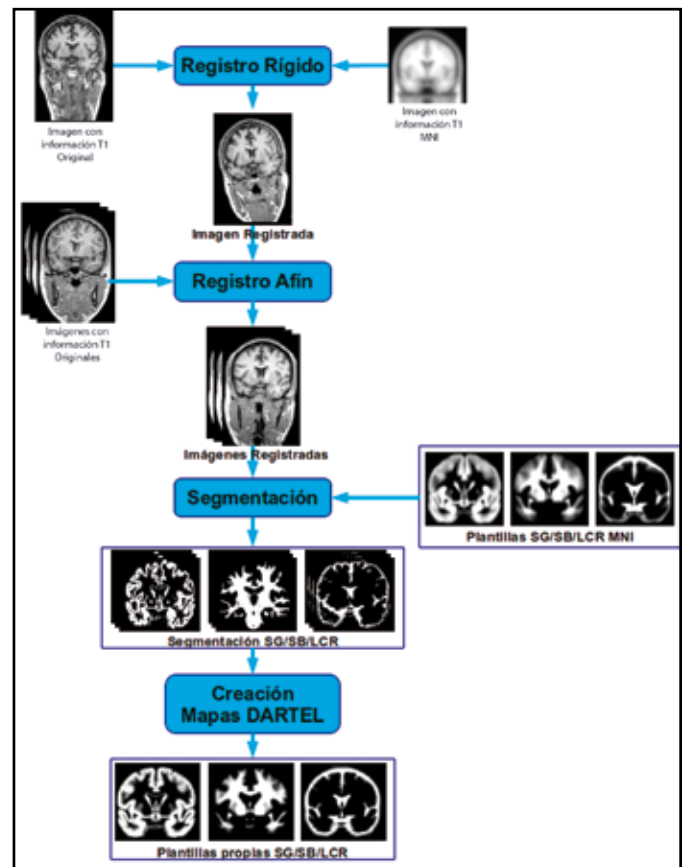


Figura 1. Diagrama que ilustra la metodología implementada para la construcción de las plantillas.

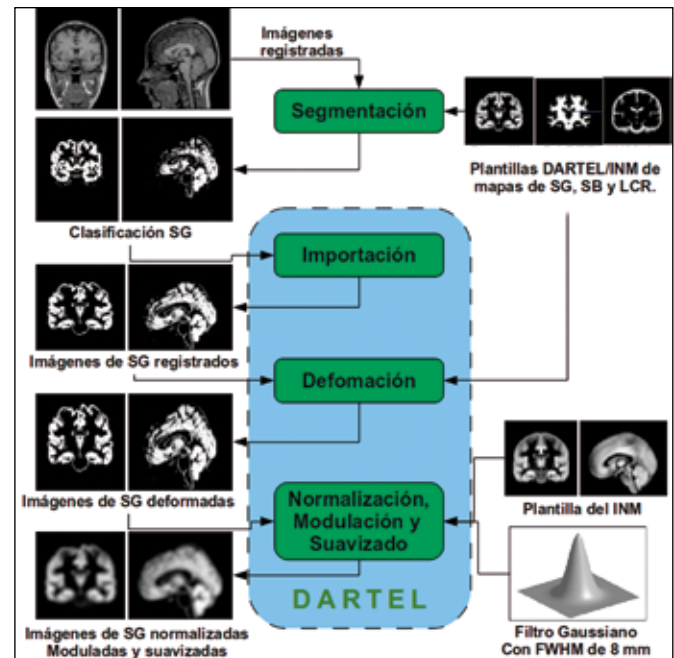


Figura 2. Metodología utilizada en la implementación de MBV.

### Morfometría basada en vóxeles

La evaluación de MBV se practicó mediante una prueba de género, en la cual se tomó un grupo de 15 hombres y 15 mujeres, y se validó con los resultados informados en un estudio similar por Good et al. (7). Una vez más, los resultados fueron comparados con los obtenidos al aplicar la misma metodología, pero tomando las plantillas estándar como datos de referencia. Los sujetos se seleccionaron del banco de imágenes con el criterio de menor variabilidad en la edad. La edad media del grupo de los hombres corresponde a  $41,2 \pm 8,3$  años, y en las mujeres,  $43,4 \pm 4,1$  años.

El procesamiento de las imágenes dentro de la metodología de MBV incluyó los siguientes pasos:

- Las imágenes fueron registradas tomando como referencia una imagen realineada al espacio de las plantillas.
- Clasificación de las imágenes en SG, SB y LCR utilizando la tarea de segmentación de SPM8. Como mapas probabilísticos de cada tejido se tomaron las plantillas propias generadas en DARTEL.
- Se utilizó el conjunto de algoritmos DARTEL para generar la importación inicial de la clasificación de SG y el cálculo de los campos de deformación necesarios para registrar los datos a la plantilla.
- Con los campos de deformaciones generados en el paso anterior se hizo la normalización al espacio estándar, la modulación jacobiana (para poder evaluar volumen) y el suavizado espacial de las imágenes. Se utilizó una versión estándar de suavizado con un kernel gaussiano con amplitud total de media altura de 8 mm.
- La figura 2 ilustra la metodología utilizada en la implementación de MBV.

### Análisis estadístico

Se llevó a cabo un diseño estadístico de segundo nivel basado en un modelo de la prueba t de dos muestras. Se compararon dos grupos, hombres y mujeres, bajo la hipótesis nula de no existir diferencia en volumen o concentración de SG, de acuerdo con el caso. El nivel de significancia de la prueba se estableció en un valor p para múltiples comparaciones sin corregir de 0,001 y un valor p con corrección para falsos positivos tipo FWE (family wise error) de 0,05.

## Resultados

### Plantillas

La tabla 2 resume los resultados de las medidas practicadas en las diez imágenes registradas utilizando la plantilla propia y la plantilla estándar. Estas medidas evalúan la transformación espacial que hace cada plantilla a las imágenes originales. Para evaluar diferencias estadísticas en las medidas se hizo una prueba t de dos colas; se encontraron diferencias significativas entre las longitudes de los cerebros, largo, CA-PC y la razón ancho-largo, con un nivel de significancia de 0,05.

En el caso de las plantillas de SG, SB y LCR, se encuentra que en la de SG el grosor cortical es menor y la profundidad de los surcos es mayor en comparación con su homóloga estándar; hay una delineación más fina de la superficie endocranial, y la clasificación de los núcleos de la base y las estructuras subcorticales es similar a la estándar. Por último, se notaron errores sutiles en el seno sagital. Respecto a la plantilla de SB, los surcos son más profundos y amplios, y mejor delimitados respecto a la estándar. Igualmente, el volumen relativo de SB fue menor que su homóloga estándar.

En la plantilla de LCR, el volumen relativo fue mayor que la estándar en el espacio subaracnoideo. La figura 3 ilustra algunas de estas diferencias.

En los resultados de la segmentación utilizando las plantillas propias se observó una superioridad notable en la clasificación de SG y SB en la región yuxtacortical, subcortical y en los núcleos de la base, en comparación con los mismos resultados obtenidos con las plantillas estándar. Sin embargo, se conservó la mala clasificación de tejido en las estructuras extraparenquimatosas en la base del cráneo para SG y SB, en relación con las plantillas estándar. Para la segmentación de LCR, los resultados fueron muy similares en la clasificación del líquido ventricular y espacio subaracnoideo para ambas plantillas, conservando los errores de clasificación en la superficie pial.

**Tabla 2. Medidas de la transformación en las imágenes cerebrales como resultado de hacer el registro rígido utilizando la plantilla con información en T1 propia y la T1 estándar. Nótese que en general todas las longitudes son mayores en el caso de la T1 estándar, siendo significativamente diferente para CA-CP, largo y la razón ancho-largo**

Medida	Propia (media $\pm$ DE**)	Estándar (media $\pm$ DE)	p
CA-CP	23,33 $\pm$ 3,93	26,50 $\pm$ 4,32	0,0012*
Largo	161,83 $\pm$ 7,94	167,17 $\pm$ 9,11	0,0103*
Ancho	131,67 $\pm$ 2,66	111,67 $\pm$ 4,84	0,465
Alto	111,0 $\pm$ 4,38	111,67 $\pm$ 4,84	0,5659
An/L	0,82 $\pm$ 0,05	0,79 $\pm$ 0,05	0,019*
Al/L	0,69 $\pm$ 0,03	0,67 $\pm$ 0,03	0,05483
Al/An	0,84 $\pm$ 0,04	0,85 $\pm$ 0,05	0,7505

\*  $p < 0,05$

\*\* DE: desviación estándar.

### Morfometría basada en vóxeles

Los resultados del efecto de grupo (hombres frente a mujeres) después del análisis de la prueba t de volumen de SG es ilustrado en las figuras 4 y 5. La figura 4 corresponde a la prueba donde se evaluó mayor volumen de SG en mujeres que en hombres, mientras que la figura 5 es el caso contrario, mayor volumen de SG en hombres frente a mujeres. En general, las zonas de mayor volumen de SG en hombres que en mujeres corresponden a diferencias simétricas en la circunvolución parahipocámpal y corteza entorrinal. En el caso contrario, mayor volumen en mujeres que en hombres, aparecen en la circunvolución temporal medio y en la circunvolución temporal inferior.

Dentro de los efectos globales de la prueba de género se observó que la técnica de MBV implementada con las plantillas propias identifica diferencias intergrupales sobre una mayor extensión anatómica en el cerebro frente a la prueba homóloga que utiliza datos de referencia del INM.

Al evaluar efectos regionales en la prueba de género se observó que los hallazgos encontrados utilizando las plantillas del INM están contenidos en los obtenidos con las plantillas DARTEL, es decir, cuando se utilizan las plantillas DARTEL las diferencias de volumen de SG incluyen los hallazgos encontrados al utilizar las plantillas INM, aparte de otras regiones que no se detectan con las segundas plantillas.

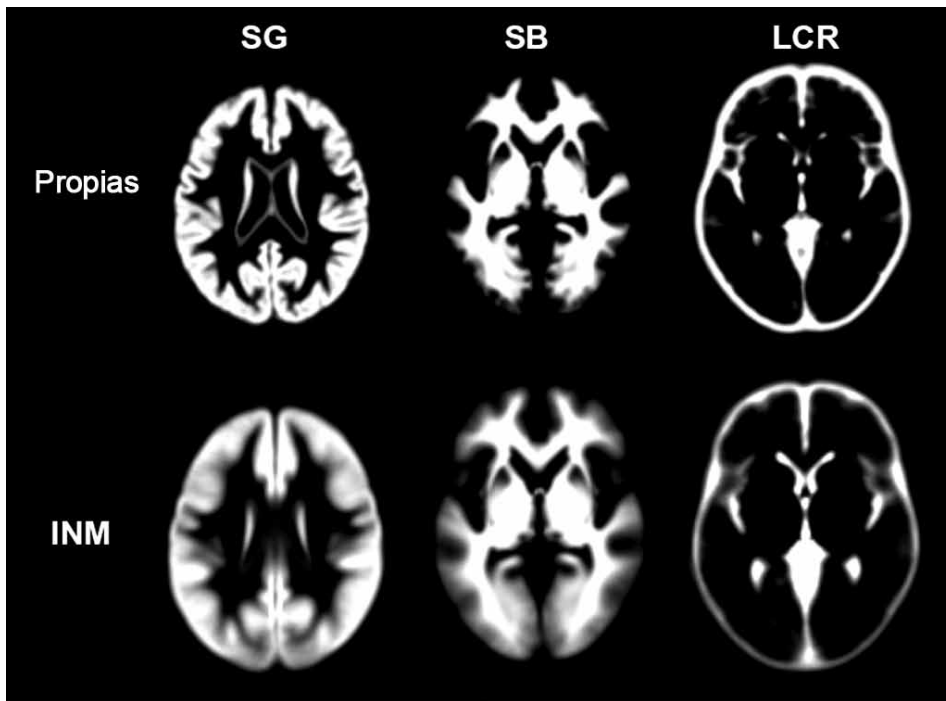


Figura 3. Comparación visual de las plantillas propias respecto a las plantillas estándar (INM).

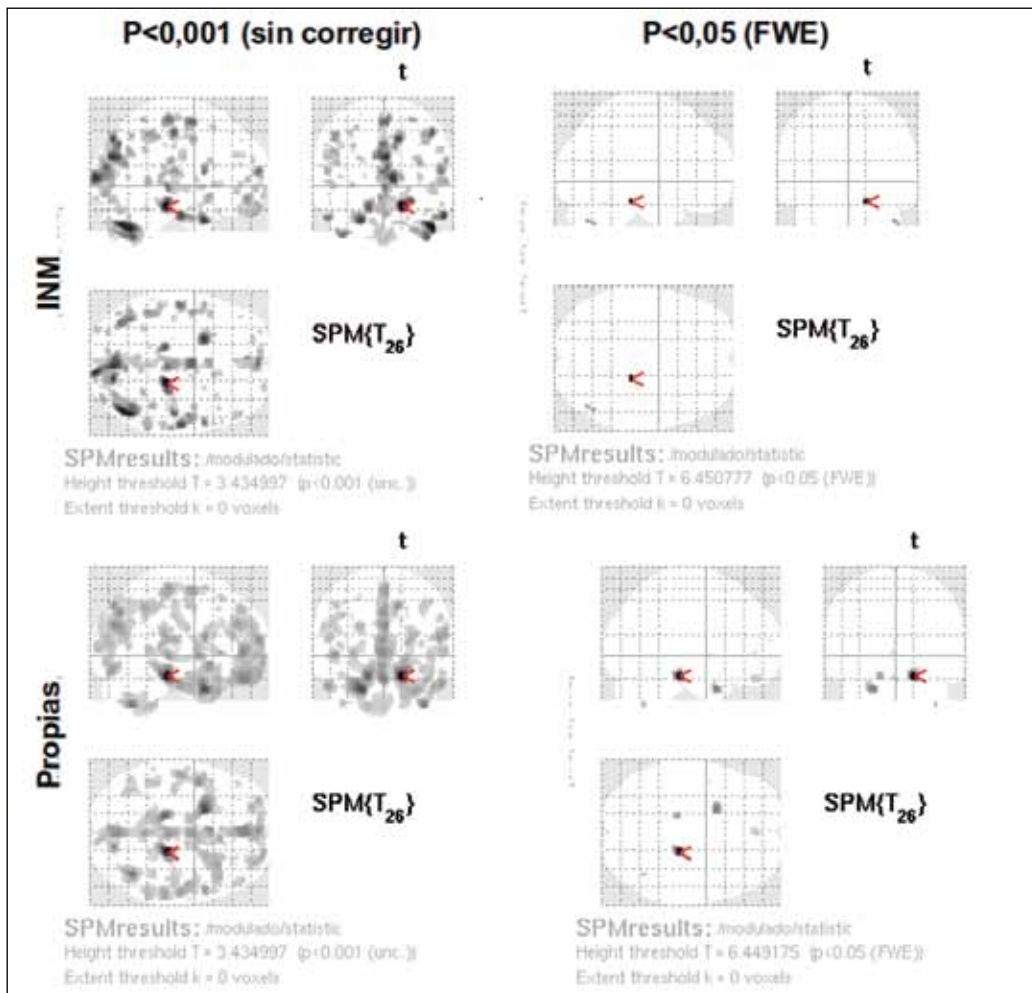


Figura 4. Mapas paramétricos sobre modelos de cerebro de cristal que ilustran las regiones donde hay mayor volumen de SG en hombres frente a mujeres. La columna izquierda corresponde a los resultados sin corregir ( $p < 0,001$ ) y la derecha, a los corregidos con FWE ( $p < 0,05$ ). Los resultados de la fila superior se obtuvieron al utilizar los mapas de INM y los de la fila inferior, al utilizar las plantillas propias.

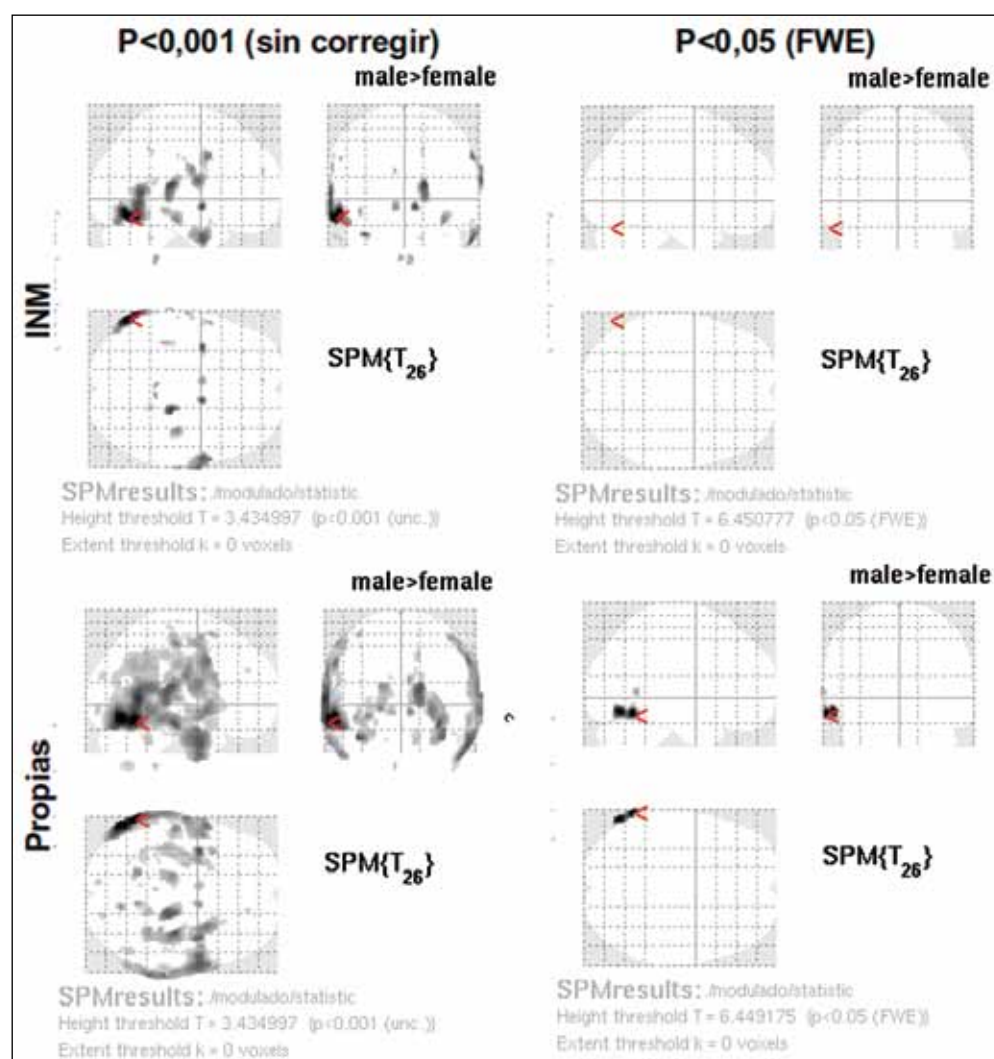


Figura 5. Mapas paramétricos sobre modelos de cerebro de cristal que ilustran las regiones donde hay mayor volumen de SG en mujeres frente a hombres. La columna izquierda corresponde a los resultados sin corregir ( $p < 0,001$ ) y la derecha, a los corregidos con FWE ( $p < 0,05$ ). Los resultados de la fila superior se obtuvieron al utilizar los mapas de INM y los de la fila inferior, al utilizar las plantillas propias.

## Discusión

Aunque las características de forma y tamaño del cerebro no son una información estructural detallada del cerebro humano, pueden ser importantes al comparar diferentes cerebros. El análisis de medidas morfométricas como la distancia CA-CP y el largo fueron significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ) en los registros obtenidos utilizando la plantilla T1 propia y la T1 estándar. Por lo tanto, si la plantilla estándar es utilizada como imagen de referencia en las tareas de posproceso en imágenes con características demográficas locales, muy posiblemente resultarán sesgos y errores de procesamiento que se pueden atribuir a la diferencia entre las cohortes con que se construyeron las plantillas, más que al proceso que se está investigando en el estudio.

Por otro lado, en el proceso de construcción de la plantilla fue superior el detalle de tejido capturado con la metodología propuesta en comparación con las plantillas estándar, teniendo mayor correspondencia con la variabilidad de la población de estudio. Esto concuerda con la rigurosidad de los algoritmos con que DARTEL genera el registro no lineal y las diferentes deformaciones vóxel por vóxel que aumentan la correspondencia entre la plantilla calculada y cada uno de los 50 sujetos.

Se notó que algunos de los criterios de comparación de las plantillas de los mapas de tejidos fueron cualitativos, dado que no se disponen de datos de referencia para comparar con posibles resultados inconsistentes obtenidos en las diferentes etapas de procesamiento de imágenes. El único referente

corresponde a las plantillas estándar, y precisamente esta fue la motivación para generar plantillas propias, de aquí que los criterios se basen en la valoración de un especialista.

Como un intento de validar las plantillas, estas se tomaron como datos de referencia en la tarea de segmentación. Se observó que la segmentación de SG y SB al utilizar los mapas generados en la metodología propuesta presentaron una mejora en la clasificación de tejido. Para el caso de LCR, la metodología expuesta no presentó mejoras en la clasificación en comparación con la segmentación tradicional utilizando los mapas de INM, esto puede deberse en parte a los errores de clasificación de tejido extraparenquimal en la superficie pial en los diferentes mapas con que se construyeron las plantillas, problema que se encuentra informado en la literatura (12).

Una vez más, el criterio de evaluación de los resultados se basó en buscar visualmente, por parte de un experto, errores de clasificación de tejido, ya que no se dispone un referente con el cual comparar los resultados. Sin embargo, dado que el objeto de construir una plantilla propia es utilizarla como referencia en la técnica de MBV, al garantizar una mejor clasificación de tejido con mayor correspondencia a la población de estudio se garantiza a su vez que en el análisis morfométrico se evalúen regiones del cerebro que responden a la variabilidad de la población, y así los resultados serán más exactos.

Respecto a la metodología utilizada para MBV, existe una variedad de modificaciones desde su primera publicación por Ashburner y Friston (13). No es claro qué conjunto de opciones en el procesamiento de las imágenes puede producir resultados más plausibles o exactos; de hecho, incluso es difícil definir la exactitud, ya que no suele haber un estándar aceptado de cómo debe ser la validación (14,15). Debido a esta limitante, se han buscado nuevas posibilidades en algoritmos de registro no lineal basado en técnicas deformables que, a diferencia de los enfoques tradicionales, no están limitados por un pequeño número de grados de libertad y, por lo tanto, mejoran la estimación de las deformaciones locales (16,17). Uno de estos métodos, el registro difeomorfo anatómico usando álgebra de Lie (DARTEL), mejora notablemente la realineación de las pequeñas estructuras internas, haciendo más robusta la normalización, por lo que se determinó utilizarlo en las tareas de MBV.

Se debe enfatizar en que el propósito de la implementación de MBV en este trabajo no fue estudiar las diferencias de tejido cerebral en hombres y mujeres. Se seleccionó esta prueba por la disponibilidad de las imágenes y porque se tienen referencias de trabajos anteriores similares que posibilitan la validación de los resultados.

La selección de comparar volumen de SG (etapa de modulación) en vez de hacerlo con concentración del mismo tejido se fundamenta en que el análisis de los datos modulados puede ser más sensible a los cambios estructurales macroscópicos frente al análisis de los datos no modulados (donde las diferencias regionales de concentración en el tejido pueden ser reducidas por la normalización espacial no lineal). Esto se debe a que las diferencias entre los sujetos en términos de la composición de los tejidos locales se incrementan por las diferencias en la forma local, que son codificadas por los campos de deformación (7). El que haya sido solo volumen de SG y no de SB o LCR se debe a que en la mayoría de estudios morfométricos informados se evalúan enfermedades neurodegenerativas que afectan principalmente la SG o se pueden caracterizar a partir de esta.

De manera general, los resultados en MBV son acordes a los encontrados en la literatura, específicamente en el estudio de Good et al. (7), donde se hace una prueba similar con un mayor número de sujetos ( $n = 465$ ). Al comparar el uso de las plantillas propias frente a las plantillas estándar en la técnica MBV, se nota que hay una mayor sensibilidad al incluirlas en las diferentes tareas de procesamiento, particularmente debido a la mejor clasificación de tejido de SG en la corteza y en los núcleos de la base, y en general en todo el cerebro medio, por lo cual los mapas estadísticos generados después de la prueba serán más precisos, garantizando la evaluación de regiones del cerebro que no son capturadas, al incluir las plantillas del INM. Esto empieza a tener mayor importancia cuando se evalúan enfermedades cuya patología incluye la degeneración de estas regiones.

Uno de los principales limitantes en el presente estudio es el número y características de los sujetos, la edad fue muy variable en hombres y mujeres, y aunque todos fueron adultos, puede haber cambios morfológicos dentro de los pacientes con mayor edad que no logran ser compensados por el resto de los sujetos. Además, también entra el criterio de lo que se considera como un sujeto "normal", debido a que algunos de los sujetos fueron voluntarios, con su respectivo consentimiento informado, pero otros corresponden a pacientes remitidos por especialistas al centro de diagnóstico, que luego de la valoración del radiólogo eran considerados normales. Al no someterse los sujetos a exámenes cognitivos que puedan agregar un valor cuantitativo, la consideración de normal sigue

siendo muy subjetiva y dependiente de la valoración del radiólogo. Se recomienda, para futuros trabajos o para una extensión de este, incluir un mayor número de sujetos junto con exámenes cognitivos que brinden mayor información del estado mental de los sujetos.

Aunque muchos de los resultados aquí expuestos son de esperarse por estudios anteriores, donde se resalta la mejora en el proceso de segmentación al utilizar plantillas personalizadas (3,8,9,11), y la superioridad en el registro y normalización de los algoritmos de DARTEL (16,17), no hay registros de construcción de plantillas con población colombiana. Igualmente, en el uso de MBV tan solo hay unos pocos estudios en el ámbito latinoamericano registrados en Brasil (18,19).

De esta manera, el hecho de personalizar la técnica de MBV incluyendo plantillas propias construidas a partir de población colombiana hace que el presente trabajo tenga una relevancia importante. Más aún cuando en nuestro medio hay ciertas enfermedades y patologías neurodegenerativas características de la población colombiana, como algunos casos de enfermedad de Alzheimer familiar, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, por sus siglas del inglés), enfermedad de Parkinson, entre otros (20-23); ello posibilita el uso de la técnica expuesta para estudiar dichas patologías desde un enfoque diferente, aprovechando las herramientas de procesamiento de imágenes emergentes y los centros de imágenes médicas de nuestro medio. Tener plantillas propias potencializa aún más el uso de estas herramientas, pues se tendrán técnicas personalizadas que responderán con más exactitud a la anatomía de la población de estudio.

## Conclusiones

Se resalta la superioridad en las plantillas generadas mediante la metodología propuesta para T1, SG y SB, con una población de 50 sujetos, y cómo el registro y la segmentación a partir de estas plantillas genera tejidos con menor error de clasificación en la región yuxtacortical, subcortical y núcleos de la base que los obtenidos al tomar las plantillas estándar, tradicionalmente utilizadas. Esta mejora en la clasificación permitió implementar la técnica de morfometría basada en vóxeles de manera personalizada, al evaluar una sencilla prueba de género y validar los resultados de la técnica con estudios similares. Los resultados obtenidos potencializan el uso de MBV para el estudio de enfermedades y patologías específicas de nuestro medio que comprometen la morfología del cerebro, como algunos casos de enfermedad de Alzheimer, demencias, déficit cognitivo leve, Parkinson, Huntington, entre otros.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo del Centro Avanzado de Diagnóstico Médico (Cedimed) y el grupo de investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica (GIBIC), de la Universidad de Antioquia.

## Referencias

1. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*. 2000;11:805-21.
2. Lalys F, Haegelen C, Ferre J-C, et al. Construction and assessment of a 3-T MRI brain template. *NeuroImage*. 2010;49:345-54.
3. Wilke M, Holland SK, Altabe M, et al. Template-O-Matic: A toolbox for creating customized pediatric templates. *NeuroImage*. 2008;41:903-13.

4. Delgado JA, Rascovsky S, Sanz A, et al. Introducción práctica a la resonancia magnética funcional cerebral (RMF). *Rev Col Radiol.* 2009;1:3000-9.
5. ICBM, International Consortium for Brain Mapping [internet]. 2010 [citado: 10 de marzo de 2012]. Disponible en: <http://www.loni.ucla.edu/ICBM/Databases/>
6. Group TFM. SPM8 Manual. 2009.
7. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage.* 2001;14:21-36.
8. Senjem ML, Gunter JL, Shiung MM, et al. Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. *NeuroImage.* 2005;26:600-8.
9. Wu M, Rosano C, López-García P, et al. Optimum template selection for atlas-based segmentation. *NeuroImage.* 2007;34:1612-8.
10. Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, et al. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *NeuroImage.* 2001;14:685-700.
11. Ashburner J, Friston KJ. Voxel based morphometry-the methods. 2000;11:805-21.
12. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage.* 2007;38:95-133.
13. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage.* 2005;26:839-51.
14. Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *NeuroImage.* 2001;14:1238-43.
15. Bookstein FL. Voxel-based morphometry- should not be used with imperfectly registered images. *NeuroImage.* 2001;14:1454-62.
16. Yassa MA, Stark CE. A quantitative evaluation of cross-participant registration techniques for MRI studies of the medial temporal lobe. *NeuroImage.* 2009;44:319-27.
17. Santhanam P, Li Z, Lynch M, et al. Improved inter-subject registration in individuals prenatally exposed to alcohol using DARTEL. *NeuroImage.* 2009;47(Supp 1) S164:S74.
18. Uchida RR, Del-Ben CM, Araújo D, et al. Correlation between voxel based morphometry and manual volumetry in magnetic resonance images of the human brain. *An Acad Bras Ciênc.* 2008;80:126.
19. Yasuda CL, Valise C, Saúde AV, et al. Regeneração de atrofia de substância branca após a cirurgia de epilepsia: evidências estruturais através da morfometria baseada em voxel/ Recovery of white matter atrophy after epilepsy surgery: structural evidences through voxel-based morphometry. *J Epil Clin Neurophysiol.* 2009;15:11.
20. Parra MA, Abrahams S, Logie RH, et al. Visual short term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:2702-13.
21. Castrillón JC, Aguirre DC, Lopera F. Perfil clínico de la atrofia cortical y su diferencia con la enfermedad de Alzheimer esporádica tardía y familiar precoz. *Acta Neurol Colomb.* 2010;26:75-86.
22. Acevedo DCA, Parra S, León MAB, et al. Seguimiento de las características cognitivas en una población con enfermedad cerebrovascular hereditaria (CADASIL) en Colombia. *Rev Neurol.* 2007;45:729-33.
23. Pineda-Trujillo N, Aperi M, Moreno S, et al. A genetic cluster of early onset Parkinson's disease in a Colombian population. *Am J Med Genet.* 2006;141B:885-9.

## Correspondencia

Diego Alberto Herrera  
Calle 32D N.º 80B-34  
Medellín, Colombia  
[herrera.diego@gmail.com](mailto:herrera.diego@gmail.com)

Recibido para evaluación: 13 de abril de 2012

Aceptado para publicación: 4 de abril de 2013