

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/276298355>

Automatic Brain Morphometry and Volumetry Using SPM on Cognitively Impaired Patients

Article in IEEE Latin America Transactions · April 2015

DOI: 10.1109/TLA.2015.7106360

CITATIONS

0

READS

33

3 authors:



Vicente Cutanda

oncovision

2 PUBLICATIONS **0** CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



David Moratal

Universitat Politècnica de València

209 PUBLICATIONS **1,820** CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Estanislao Arana

Instituto Valenciano de Oncología

176 PUBLICATIONS **1,079** CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Development and validation of a predictive model of risk of rupture in Abdominal Aortic Aneurysm based on morphological and biomechanical individual analysis by geometrical modeling and numerical simulation using medical imaging data [View project](#)



Noquist [View project](#)

Automatic Brain Morphometry and Volumetry Using SPM on Cognitively Impaired Patients

V. Cutanda, D. Moratal, *Senior Member, IEEE* and E. Arana

Abstract— Alzheimer disease (AD) is the most common type of dementia and mild cognitive impairment (MCI) is a syndrome with an increased risk of developing dementia. As neuroimaging is relevant in their diagnosis, the purpose of this paper is to develop an automatic classification methodology of AD, MCI and control patients. A total of 83 subjects provided by ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) were studied (26 controls, 24 MCI and 33 AD patients) to develop an automatic method. It allows voxel-based morphometry (VBM) optimized by Dartel coregistration and complemented with a volumetric quantification subalgorithm. The developed algorithm implements VBM automatically and segments the three main brain tissues accurately. Difference between controls and AD increased during follow-up (Anova, $p = 0,001$). Finally statistical parametric maps were created from output images, where morphometric and volumetric differences can be appreciated. This algorithm automates brain imaging volumetry in cognitive impaired patients and control subjects. Even with the described limitations, the developed methodology is fast and user independent and it improves the traditional voxel-based morphometry algorithm.

Keywords— voxel based morphometry, magnetic resonance imaging, volumetry, Alzheimer disease, mild cognitive impairment, automatic algorithm, neuroimaging, SPM.

I. INTRODUCCIÓN

LA ENFERMEDAD del Alzheimer (EA) es la demencia más frecuente como enfermedad neurodegenerativa y su diagnóstico final se basa en histopatología. La detección precoz de la EA es relevante porque el tratamiento puede ser más eficaz cuanto antes sea aplicado [1-3]. En la práctica, el diagnóstico se basa en la historia y exploración clínica apoyado por pruebas neuropsicológicas del patrón de deterioro cognitivo. Sin embargo, la realidad es que aproximadamente sólo la mitad de aquellos con demencia probable son realmente diagnosticados en atención primaria [4].

Habitualmente se utiliza la imagen anatómica -p.ej. tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM)- para descartar causas alternativas de demencia, de acuerdo a las guías clínicas publicadas como las NINCDS-ADRDA [5]. Más recientemente la RM ha mostrado que puede añadir un valor predictivo para el diagnóstico de la EA [1], proponiéndose los biomarcadores obtenidos al procesar las imágenes para el diagnóstico inicial de la misma [6]. Estudios

previos han segmentado automáticamente la sustancia gris [7] o realizan tareas de morfometría semiautomática [8], aunque el uso sólo del córtex limita la capacidad diagnóstica [9]. Otros estudios intentan hallar patrones de atrofia en la EA moderada y grave [10], [11]. Sus limitaciones principales se deben a que son semiautomáticos, lentos y necesitan regiones de interés, por lo que no tienen una visión conjunta del cerebro [12].

El objetivo de este trabajo es desarrollar una metodología automática para la clasificación de imágenes de RM que implemente la morfometría basada en el vóxel (VBM) de los subespacios cerebrales, ya que no existe hasta el momento estudio en la bibliografía en español.

II. PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 83 individuos (40 mujeres, 43 hombres) provenientes de la base de datos ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*), clasificados en sujetos controles (26), pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) (24) y pacientes con EA (33). Presentaron una edad de $75,3 \pm 6,5$ años (media \pm desviación típica), (rango 55-90 años), sin diferencias en la edad ni género respecto al grupo diagnóstico. Los pacientes con EA presentaban un mini-examen cognoscitivo (MMSE) $23,3 \pm 2,1$, y CDR (clasificación clínica de demencia) 1-2 y reunían los criterios NINCDS-ADRDA [5]. Los criterios para el grupo control era un MMSE entre 24-30 (incluidos), así como un CDR = 0. No presentaban depresión, DCL u otra alteración neurológica.

Los pacientes con DCL tenían un MMSE $28,1 \pm 1,9$, problema de memoria como único dominio cognitivo, una pérdida de memoria medida objetivamente por la Escala Lógica de Memoria Wechsler II, actividades conservadas de la vida diaria y un CDR = 0,5.

De todos los pacientes se obtuvo imágenes en tres momentos temporales distintos: inicial o basal, imágenes tomadas a los 12 meses desde la primera adquisición e imágenes tomadas a los 24 meses después del instante inicial.

Los estudios cerebrales fueron llevados a cabo con equipos de resonancia magnética de 1.5 T y 3 T de General Electric, Philips y Siemens. Las imágenes obtenidas fueron imágenes potenciadas en T1 (secuencia 3D MP-RAGE), considerada ideal para la clasificación tanto de lesiones corticales [13], así como diferenciación de sustancia blanca y gris. Los volúmenes cerebrales se normalizaron para el volumen total intracerebral [14].

V. Cutanda, Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València, v.cuwen@gmail.com

D. Moratal, Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València, dmoratal@eln.upv.es

E. Arana, Servicio de Radiología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España, aranae@uv.es

A. Sobre ADNI

El consorcio *ADNI* fue lanzado en el 2003 por el *National Institute on Aging (NIA)*, el *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB)*, la *Food and Drug Administration (FDA)*, compañías farmacéuticas privadas y organizaciones sin fines de lucro, como un consorcio público-privado a 5 años y con una financiación de 60 millones de dólares. El principal propósito de *ADNI* ha sido el verificar si era posible combinar parámetros de imágenes de RM, de tomografía por emisión de positrones (*PET*) así como otros marcadores biológicos, junto con una valoración clínica y neuropsicológica para medir la progresión del deterioro cognitivo leve (*DCL*) y de estadios tempranos de la enfermedad de Alzheimer (*EA*). Se espera que la determinación de marcadores sensibles y específicos para el diagnóstico temprano de la *EA* ayude a investigadores y clínicos a desarrollar nuevos tratamientos y monitorizar su efectividad, así como a reducir los tiempos y costes de ensayos clínicos.

El principal investigador de la iniciativa es el Dr. Michael W. Weiner, *VA Medical Center and University of California* en San Francisco. La *ADNI* es resultado del esfuerzo de varios co-investigadores de un amplio rango de instituciones académicas y corporaciones privadas, y de sujetos reclutados de alrededor de 50 sitios de EE.UU y Canadá. El objetivo inicial de la *ADNI* era reclutar 800 adultos, con edades comprendidas entre los 55 y los 90 años, para participar en la investigación, aproximadamente 200 adultos normales cognitivamente para ser seguidos durante 3 años, 400 personas con deterioro cognitivo leve para ser seguidos durante 3 años y 200 personas con enfermedad de Alzheimer temprana para ser seguidas durante 2 años. Se puede encontrar más información en www.adni-info.org.

B. Preprocesado de las imágenes

Utilizando la última versión de SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Londres, Reino Unido) se ha desarrollado un programa informático que procesa y clasifica las imágenes en directorios intersujeto mediante VBM, con las fases de segmentación, normalización, modulación y suavizado (Fig. 1).

En primer lugar se procede al registro con *Dartel (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Londres, Reino Unido)* [15], que crea los mapas de probabilidad de tejido, con lo que se obtiene mayor precisión al segmentar entre sujetos [16]. A continuación se normaliza mediante la coincidencia con la plantilla elaborada anteriormente empleando alrededor de mil parámetros para describir las deformaciones que sufre la imagen. Estas imágenes normalizadas son ahora segmentadas a través de la plantilla que se hace coincidir con el volumen cerebral.

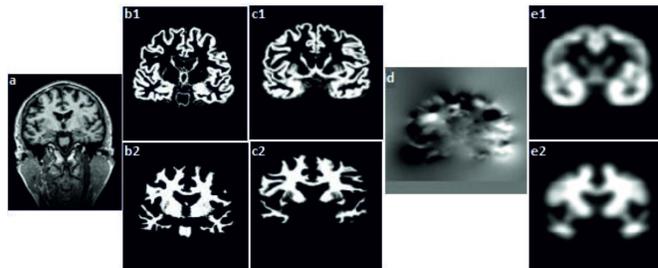


Figura 1. Imágenes obtenidas durante etapas características del proceso automático de VBM. (a) Imagen original. (b) Imagen segmentada. (c) Imagen normalizada. (d) Imagen para modular y crear las imágenes suavizadas normalizadas. (e) Imagen suavizada. Las imágenes divididas pertenecen a sustancia gris (b1, c1, e1) y sustancia blanca (b2, c2, e2).

La distribución de probabilidad de los vóxeles es modelada mediante una mezcla de funciones Gaussianas, técnica ampliamente empleada en algoritmos de clasificación [17]. Para preservar la cantidad total de señal de una clase de tejido en cada vóxel se multiplican las imágenes particionadas por el volumen de vóxel relativo antes y después de la deformación. Estos volúmenes relativos corresponden a los determinantes Jacobianos de los campos de deformación [18]. Finalmente las imágenes son suavizadas utilizando un *kernel* Gaussiano de 10 mm, ya que resulta óptimo para conseguir un equilibrio entre suavizado y distorsión [19], [20]. Así, las imágenes quedan preparadas para su análisis estadístico, al suavizar diferencias que no han superado la normalización, lo que hace el posterior análisis vóxel a vóxel comparable a un estudio de una determinada región de interés. Se define coherencia en los mapas como zonas cerebrales activadas propias de la patología que se trata [21].

C. Análisis Estadístico.

Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos se empleó el programa *IBM SPSS Statistics* versión 20 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU). Primeramente se comprobó que las medidas seguían una distribución normal utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, con la prueba ANOVA de un factor se buscó diferencias significativas entre las medias de los tres grupos estudiados. La significación estadística fue establecida en $\alpha=0,05$.

El software desarrollado tarda una 1 hora y 34 minutos (PC Intel Core Duo 2GHz y 2,5Gb de memoria RAM) en realizar el preprocesado completo de todos los sujetos, calcular los volúmenes de los tres subespacios cerebrales y realizar la clasificación intersujeto de todas las imágenes resultantes en directorios previamente creados por el propio algoritmo.

III. RESULTADOS

Se ha desarrollado un algoritmo eficaz, robusto y funcional que implementa la metodología VBM mediante la creación y corrección de plantillas *Dartel*. Este algoritmo está disponible para los investigadores interesados mediante petición por correo electrónico.

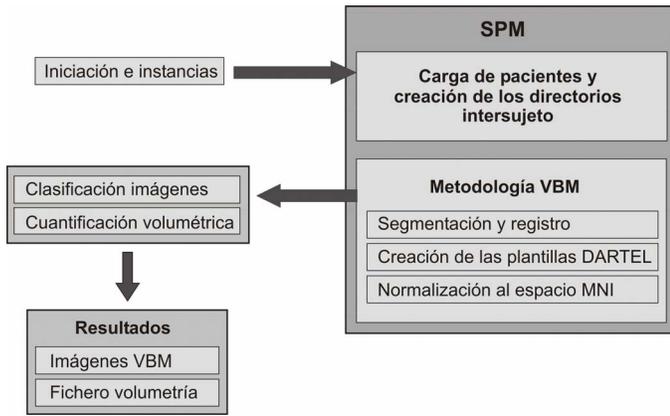


Figura 2. Diagrama por bloques y etapas de la metodología VBM implementada. Al hablar de espacio MNI (*Montreal Neurological Institute*), se hace referencia al espacio estándar a cuyas coordenadas son normalizadas todas las imágenes.

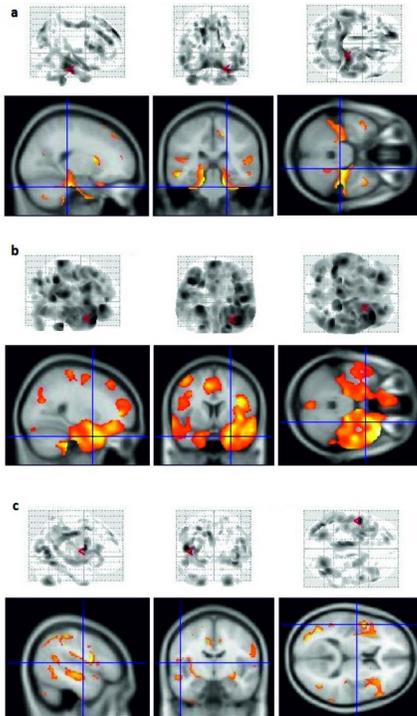


Figura 3. Al crear los mapas paramétricos se aprecian diferencias significativas entre los grupos controles y pacientes con DCL (a), controles frente a EA (b) y EA frente a DCL (c). Obsérvese la mayor diferencia al comparar los controles con EA, debido al gran deterioro de la materia gris para este tipo de pacientes.

El código se ha dividido en 4 bloques, en el que cada uno de estos bloques se encarga de llevar a cabo una función (Fig. 2).

Al finalizar el último bloque, la metodología aquí presentada tiene ya realizado, de forma automática, todo el preprocesado VBM, generando las imágenes óptimas para poder finalmente crear los mapas paramétricos (Fig. 3).

Los mapas estadísticos mostraron pérdidas de volumen en zonas locales propias del DCL y EA, como el lóbulo temporal, córtex parietal y el cíngulo posterior [22], [23] (Fig. 3).

La metodología automática mediante VBM tradicional, sin emplear Dartel, obtuvo unos mapas estadísticos incoherentes, por lo que se desechó (Fig. 4).

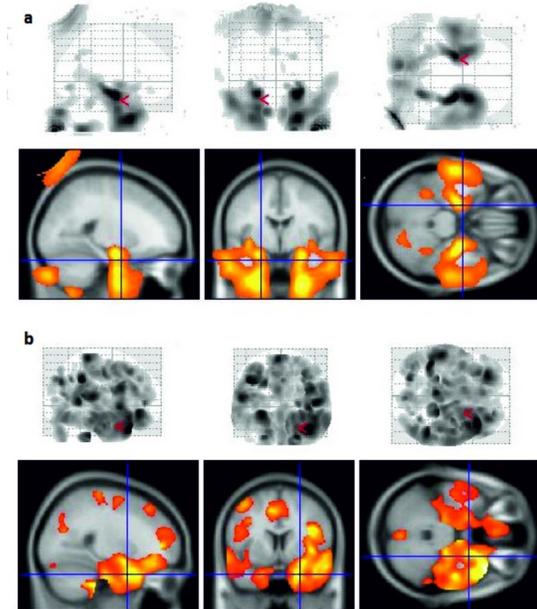


Figura 4. Mapas paramétricos de controles frente EA sin aplicar la metodología Dartel (a) e introduciendo la metodología Dartel en el algoritmo de automatización (b). Se puede observar que aparecen zonas incoherentes como significativas, incluso fuera del cráneo.

El avance fundamental del algoritmo propuesto fue el correcto alineamiento y coregistro, extrayendo el 95 % del tejido craneal, al contrario que con la metodología tradicional (Fig. 5).



Figura 5. a) Segmentación de la materia gris de un sujeto control empleando el método tradicional. b) Misma imagen pero segmentada mediante el empleo de las técnica Dartel.

Se obtuvo unos valores normalizados de sustancia gris de 43,87 % respecto del total para controles (Tabla 1), 43,06 % para sujetos con deterioro cognitivo (Tabla 1) y 42,25 % para enfermos de Alzheimer (Tabla 1). Se encontró diferencias significativas entre el grupo normal y EA en todos los momentos temporales (ANOVA, $F = 6,99$; $p = 0,005$) (Fig. 6). Esta diferencia se incrementó en cada momento temporal, siendo la máxima a los 24 meses (ANOVA, $F = 9,83$; $p = 0,001$). No se encontró diferencias entre DCL y convertidores (ANOVA, $F = 2,21$; $p = 0,08$).

TABLA I. CUANTIFICACIÓN VOLUMÉTRICA OBTENIDA POR EL ALGORITMO DESARROLLADO EN LA LÍNEA DE BASE, A LOS 12 Y A LOS 24 MESES PARA LOS SUJETOS CONTROLES, CON DETERIORO COGNITIVO Y ENFERMOS DE ALZHEIMER. LCR: LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO, SG: SUSTANCIA GRIS, SB: SUSTANCIA BLANCA.

Controles	Línea Base (valores absolutos) (ml)			(N =
	LCR	SG	SB	
Media	370,3 ± 47,7	665,4 ± 67,3	481,5 ± 53,0	
(%)	24,3882 ± 1,56	43,8783 ± 0,99	31,7333 ± 1,05	
Mes 12				
Media	362 ± 83,6	639,9 ± 132,0	466,7 ± 95,4	
(%)	24,50 ± 1,77	43,58 ± 1,10	31,91 ± 1,14	
Mes 24				
Media	382,3 ± 49,7	662,4 ± 66,8	483,0 ± 50,6	
(%)	25,01 ± 1,72	43,37 ± 1,15	31,62 ± 1,16	
Det. Cognitivo	Línea Base (valores absolutos) (ml)			(N =
	LCR	SG	SB	
Media	394,5 ± 55,6	681,1 ± 68,2	495,7 ± 52,9	
(%)	25,05 ± 1,37	43,37 ± 0,76	31,58 ± 1,30	
Mes 12				
Media	398,5 ± 55,6	683,0 ± 67,6	497,7 ± 51,0	
(%)	25,17 ± 1,41	43,27 ± 0,79	31,55 ± 1,38	
Mes 24				
Media	403,5 ± 54,1	680,6 ± 67,3	497,0 ± 51,5	
Media (%)	25,47 ± 1,32	43,06 ± 0,82	31,47 ± 1,35	
Alzheimer	Línea Base (valores absolutos) (ml)			(N =
	LCR	SG	SB	
Media	384,5 ± 51,0	650,3 ± 77,7	477,9 ± 57,1	
(%)	25,41 ± 1,33	42,98 ± 1,00	31,61 ± 1,36	
Mes 12				
Media	388,1 ± 51,5	644,6 ± 71,4	479,0 ± 63,5	
(%)	25,66 ± 1,43	42,68 ± 1,15	31,66 ± 1,48	
Mes 24				
Media	395,0 ± 61,6	641,5 ± 73,5	483,9 ± 63,7	
(%)	25,92 ± 1,61	42,25 ± 1,38	31,83 ± 1,54	

IV. DISCUSION

Se ha desarrollado un algoritmo automático, que aplica la metodología VBM completa, cuantifica volumétricamente y clasifica todas las imágenes generadas. Optimiza la

metodología tradicional [24], requiriendo sólo la carga de las imágenes. La otra ventaja añadida es que alinea y registra la imagen mediante la creación de plantillas promedio creadas para la ocasión, basadas en la propia población estudiada, en lugar de utilizar plantillas preestablecidas, lo que proporciona también una mejora notable en la segmentación cerebral [25], [26].

Existen varios métodos para la segmentación automática de imágenes en pacientes con DCL y EA [26]. Varios estudios demuestran que la RM contribuye a evaluar la atrofia de estructuras particulares o globales, aumentando la precisión diagnóstica [1], [3], [27]. Para que la RM clínica sea útil en el diagnóstico de la demencia, se necesitan métodos lo más automáticos posibles, no dependientes de expertos, que sean iguales o mejores de los que se utilizan en la práctica clínica [28]. Es deseable un método que utilice la información de todo el cerebro, ya que será capaz de diferenciar mejor entre patologías [27].

La iniciativa ADNI no se diseñó como un estudio de clasificación diagnóstica, pero de sus estudios se extraen conclusiones con aplicación práctica [26]. Se debe recordar que ninguno de los métodos aislados de imagen es tan preciso como el diagnóstico clínico [26]. Así, se ha observado que los hallazgos individuales (como la volumetría del hipocampo) no son tan exactos como el volumen cerebral global o el grosor cortical total [1], [25]. Es la combinación de los mismos, como el volumen cerebral global, lo que consigue mejor pronóstico [26]. Existe un estudio previo, de Matsuda *et al.* [22], que ha utilizado la misma metodología, aunque sólo entre controles sanos y distintos estadios de EA, concluyendo que la incorporación de DARTEL mejora cuantitativamente la clasificación diagnóstica respecto al uso aislado de SPM, aunque su algoritmo no está disponible y no ha podido ser comparado con el presente [22].

Klöppe S *et al* [29] emplea una técnica similar aunque sólo en EA y controles. Comparte ciertas etapas en el preproceso con el presente trabajo, aunque posteriormente aplica máquinas de vectores de soporte (SVM) como método clasificador. Esta última fase necesita entrenamiento, a diferencia de la presente que es directamente aplicable. El resultado más bajo en cuanto a sensibilidad (50%) lo obtienen en la clasificación de EA leves y controles [29]. Esto es corroborado por el presente estudio, donde el principal problema en la clasificación es entre DCL y controles [1], [3].

Indicar también que existen limitaciones en este trabajo. La primera es de carácter técnico, ya que para que el algoritmo sea altamente eficiente es necesario tener un espacio muestral relativamente grande ($N \geq 50$), para que el correregistro y la creación de plantillas promedio se haga de forma óptima. Por otro lado, la cuantificación volumétrica se debe valorar en precisión diagnóstica con distintas poblaciones, de forma prospectiva en conjunción con otros biomarcadores. Se ha observado diferencias debidas a la heterogeneidad en el reclutamiento de pacientes con distintos perfiles basales [30], siendo esencial su comprobación en los grupos donde radica la mayor dificultad en la clasificación y pronóstico, esto es, en

pacientes con DCL convertidores y no convertidores [26].

Incluso con las limitaciones reseñadas, la metodología presentada es rápida y no dependiente del usuario, mejorando la morfometría basada en el vóxel tradicional. Queda disponible para la comunidad neurológica, para que ulteriores estudios indiquen su valor diagnóstico y pronóstico, pudiendo ser utilizada como biomarcador de la enfermedad de Alzheimer.

AGRADECIMIENTOS

Parte de los datos empleados para este trabajo fueron financiados por la *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)* (beca de los *National Institutes of Health* U01 AG024904). El consorcio ADNI está financiado por la *National Institute on Aging*, la *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering* y por medio de generosas contribuciones de: *Abbott; Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; Amorfix Life Sciences Ltd.; AstraZeneca; Bayer HealthCare; BioClinica, Inc.; Biogen Idec Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals Inc.; Eli Lilly and Company; F. Hoffmann-La Roche Ltd and its affiliated company Genentech, Inc.; GE Healthcare; Innogenetics, N.V.; IXICO Ltd.; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC.; Medpace, Inc.; Merck & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Servier; Synarc Inc.; y Takeda Pharmaceutical Company*. La *Canadian Institutes of Health Research* está proporcionando financiación para ayudar a los sitios clínicos de ADNI en Canadá. Las contribuciones por parte del sector privado se encauzan a través de la *Foundation for the National Institutes of Health* (www.fnih.org). La organización que respalda este consorcio es la *Northern California Institute for Research and Education*, y el estudio está coordinado por la *Alzheimer's Disease Cooperative Study* de la Universidad de California, San Diego. Los datos de ADNI son disseminados por el *Laboratory for NeuroImaging* de la Universidad de California, Los Angeles. Esta investigación también ha sido financiada por las becas *NIH P30 AG010129* y *K01 AG030514*.

Parte de los datos usados en la preparación de este artículo fueron obtenidos de la base de datos de la *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)* (adni.loni.ucla.edu). Por lo tanto, los investigadores de la ADNI contribuyeron en el diseño e implementación de la ADNI y la provisión de datos pero no participaron en el análisis o redacción de este trabajo. Una lista completa de los investigadores de la ADNI se puede encontrar en: http://adni.loni.ucla.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf.

REFERENCIAS

- [1] A. Murray, "Imaging approaches for dementia", *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33:1836-44.
- [2] E. Arana, "Demencias e imagen: lo básico", *Radiología* 2010; 52:4-17.
- [3] S. Mueller, D. Keiser, M. Reiser, S. Teipel, T. Meindl, "Functional and structural MR imaging in neuropsychiatric disorders, Part 1: imaging techniques and their application in mild cognitive impairment and Alzheimer disease", *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33:1845-50.
- [4] P. R. Solomon, C. A. Murphy, "Should we screen for Alzheimer's disease? A review of the evidence for and against screening Alzheimer's disease in primary care practice", *Geriatrics* 2005; 60:26-31
- [5] A. Robles, T. Del Ser, J. Alom, J. Peña-Casanova, "Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer", *Neurología* 2002; 17:17-32.
- [6] B. Dubois, H. H. Feldman, C. Jacova, S. T. Dekosky, P. Barberger-Gateau, J. Cummings, A. Delacourte, D. Galasko, S. Gauthier, G. Jicha, K. Meguro, J. O'Brien, F. Pasquier, P. Robert, M. Rossor, S. Salloway, Y. Stern, P. J. Visser, P. Scheltens, "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revisiting the NINCDS-ADRDA criteria", *Lancet Neurol*. 2007; 6:734-46
- [7] M. Scully, B. Anderson, T. Lane, C. Gasparovic, V. Magnotta, W. Sibbitt, C. Roldan, R. Kikinis, H. J. Bockholt, "An automated method for segmenting white matter lesions through multi-level morphometric feature classification with application to lupus", *Front. Hum. Neurosci.* 2010; 4:27.
- [8] K. Fritzsche, S. Schlindwein, T. Van Bruggen, H. Meinzer, B. Stieltjes, M. Essig, "Automated MR morphometry to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment", *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2010; 5:623-32.
- [9] B. C. Dickerson, T. R. Stoub, R. C. Shah, R. A. Sperling, R. J. Killiany, M. S. Albert, B. T. Hyman, D. Blacker, L. Detolledo-Morrell, "Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults", *Neurology* 2011; 19:1395-1402.
- [10] L. McEvoy, C. Fennema-Notestine, J. Roddey, D. Hagler, D. Holland, D. S. Karow, C. J. Pung, J. B. Brewer, A. M. Dale, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, "Quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment", *Radiology* 2009; 251:195-205.
- [11] P. Thompson, K. Hayashi, G. Zubicaray, A. Janke, S. Rose, J. Semple, D. Herman, M. S. Hong, S. S. Dittmer, D. M. Doddrell, A. W. Toga, "Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease", *J. Neurosci* 2003; 23:994-1005.
- [12] C. Testa, M. Laakso, F. Sabattoli, R. Rossi, A. Beltramello, H. Soininen, G. B. Frisoni, "A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease", *J Magn Reson Imaging* 2004; 19:274-282
- [13] F. Nelson, A. Poonawalla, P. Hou, J. S. Wolinsky, P. Narayana, "A. 3D MPRAGE improves classification of cortical lesions in multiple sclerosis", *Mult Scler* 2008; 14:1214-1219.
- [14] C. R. Jack Jr, C. K. Twomey, A. R. Zinsmeister, F. W. Sharbrough, R. C. Petersen, G. D. Cascino, "Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults", *Radiology* 1989; 172:549-54.
- [15] J. Ashburner, "A fast diffeomorphic image registration algorithm", *Neuroimage* 2007; 38:95-113
- [16] F. Bookstein, "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images", *Neuroimage* 2001; 14:1454-62.
- [17] C. Archambeau, M. Verleysen, "Robust Bayesian clustering", *Neural Netw* 2007; 20:129-38.
- [18] W. Penny, K. Friston, J. Ashburner, S. Kiebel, T. E. Nichols, "Statistical Parametric Mapping, the analysis of functional brain images", London: Academic Press, 2006.
- [19] M. Mikl, R. Mareček, P. Hluštík, M. Pavlicová, A. Drastich, P. Chlebus, M. Brázdil, P. Krupa, "Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences", *Magn Reson Imaging* 2008; 26:490-503.
- [20] J. Bernal-Rusiel, M. Atienza, J. Cantero, "Detection of focal changes in human cortical thickness: Spherical wavelets versus Gaussian smoothing", *NeuroImage* 2008; 41:1278-92
- [21] A. Brun, E. Englund, "Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading", *Histopathology* 1981; 5:549-64.
- [22] H. Matsuda, S. Mizumura, K. Nemoto, F. Yamashita, E. Imabayashi, N. Sato, T. Asada, "Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer disease", *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33:1109-14.
- [23] G. B. Karas, P. Scheltens, S. A. Rombouts, P. J. Visser, R. A. van Schijndel, N. C. Fox, F. Barkhof, "Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease", *NeuroImage* 2004; 23:708-16.
- [24] S. L. Risacher, L. Shen, J. D. West, S. Kim, B. C. McDonald, L. A. Beckett, D. J. Harvey, C. R. Jack Jr, M. W. Weiner, A. J. Saykin, "Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Longitudinal MRI atrophy biomarkers: Relationship to conversion in the ADNI cohort", *Neurobiol Aging* 2010; 31:1401-18.
- [25] R. Cuingnet, E. Gerardin, J. Tessieras, G. Auzias, S. Lehericy, M. O. Habert, M. Chupin, H. Benali, O. Colliot, "Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: A comparison of ten methods using the ADNI database", *Neuroimage* 2011; 56:766-81.
- [26] M. W. Weiner, D. P. Veitch, P. S. Aisen, L. A. Beckett, N. J. Cairns, R.

- C. Green, D. Harvey, C. R. Jack, W. Jagust, E. Liu, J. C. Morris, R. C. Petersen, A. J. Saykin, M. E. Schmidt, L. Shaw, J. A. Siuciak, H. Soares, A. W. Toga, J. Q. Trojanowski, "Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception" *Alzheimers Dement.* 2012; 8:1-68
- [27] F. Admiraal-Behloul, L. Ferrarini, J. Milles, J. Reiber, "Recent advances in MRI based volumetry and morphometry for AD diagnosis in human", *Current Medical Imaging Reviews* 2011; 7:34-42.
- [28] L. O. Wahlund, O. Almkvist, K. Blennow, K. Engedahl, A. Johansson, G. Waldemar, H. Wolf, "Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup", *Top Magn Reson Imaging.* 2005; 16:427-37.
- [29] S. Klöppel, C. Stonnington, C. Chu, B. Draganski, R. Scahill, J. Rohrer, N. Fox, C. R. Jack, J. Ashburner, R. Frackowiak, "Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease", *Brain* 2008; 131:681-89.
- [30] S. Kawashima, K. Ito, T. Kato, "SEAD-J Study Group. Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with mild cognitive impairment: comparison of two prospective cohort studies", *BMJ Open* 2012; 2:e000773.



Vicente Cutanda se graduó en la Universidad Politécnica Valencia en Ingeniería Informática, especializándose más tarde en Ingeniería Biomédica tras realizar un master. Es estudiante de doctorado en neurociencias en la Universidad de Barcelona y el Hospital Universitario de Bellvitge. Su investigación se centra en el ámbito de la neuroimagen en pacientes con enfermedad de Huntington. Sus intereses de investigación actuales se basan en el modelado de la conectividad funcional entre áreas críticas dentro de la enfermedad de Huntington.



David Moratal (SM'2013) es Ingeniero de Telecomunicación (2001) por la Universitat Politècnica de València (España) y Ingénieur Supélec (2001) por la École Supérieure d'Électricité (Francia), y Doctor (2006) por la Universitat Politècnica de València. Actualmente es profesor Titular de Universidad en el Departamento de Ingeniería Electrónica de la Universitat Politècnica de València (España) y desde el año 2008 es miembro del Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular de esta misma Universidad. Su campo de interés es el procesado y análisis de imágenes biomédicas así como el estudio de las distintas técnicas de adquisición y reconstrucción de imágenes médicas. El Dr. Moratal es miembro del IEEE, la ESMRMB y la ISMRM y es también autor o coautor de más de 70 artículos científicos y de varios libros y capítulos de libro.



Estanislao Arana es Licenciado en Medicina y Cirugía (1992) por la Universitat de València (España), Médico Especialista en Radiodiagnóstico (1997) y Doctor en Medicina y Cirugía (1997) por la Universitat de València (España). Ejerce como radiólogo en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología y como Director de Proyectos en la Universitat Politècnica de València (España). Su campo de interés es la neuroradiología, las enfermedades neurodegenerativas y la oncología. El Dr. Arana es miembro de la SERAM, ECR, SENR y ESNR. Es autor o coautor de de más de 50 artículos científicos y de varios libros y capítulos de libro.