



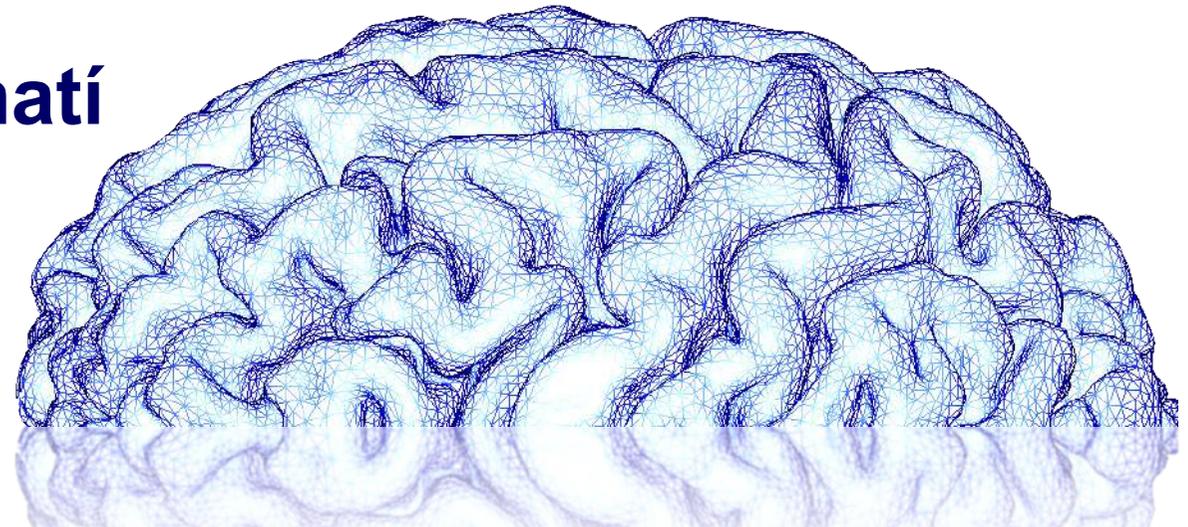
REAL ACADEMIA DE MEDICINA I CIÈNCIES AFINES DE LA COMUNITAT VALENCIANA



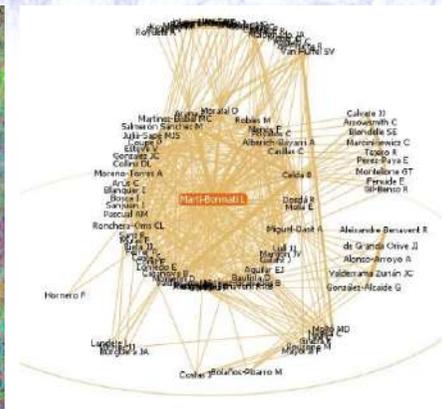
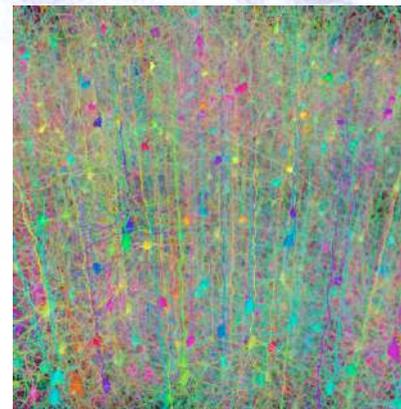
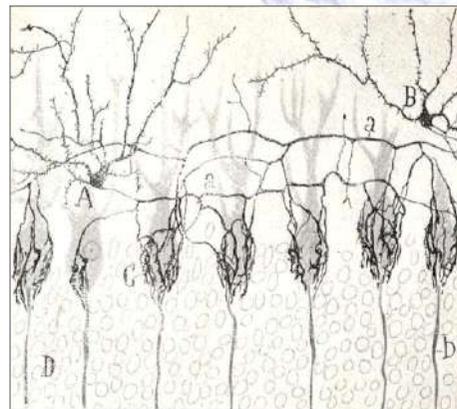
Biomarcadores de imagen del SNC

Luis Martí-Bonmatí

Luis.Marti@uv.es



REAL ACADEMIA
NACIONAL DE MEDICINA



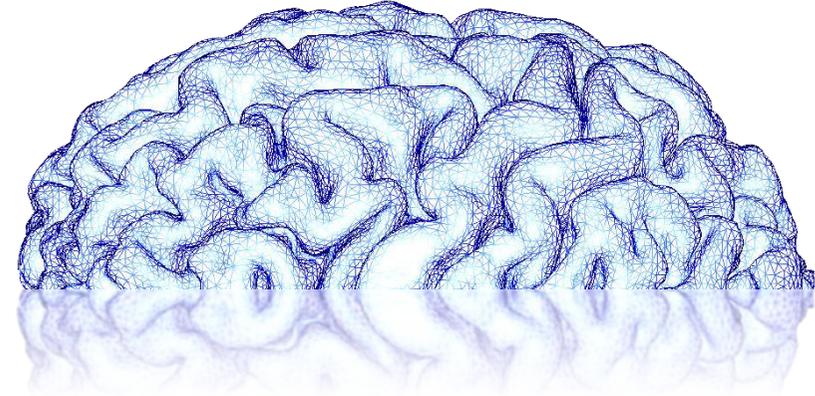


El Presidente de la
Real Academia Nacional de Medicina
se complace en invitarle a la

Sesión Solemne de toma de posesión como Académico de Número

Excmo. Sr. D. Luis Martí Bonmatí,
que leerá su discurso de ingreso

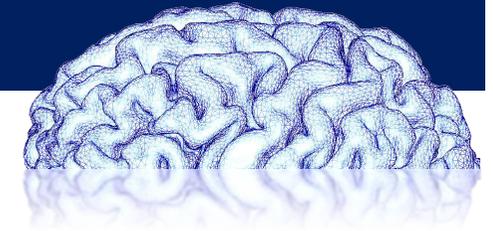
“Biomarcadores de imagen y medicina personalizada.
Aportaciones de la radiología al desarrollo de la medicina y la mejora
del ciclo de salud de los pacientes a través de los biomarcadores de imagen”



2 de febrero de 2016

 Decía Rousseau en “El contrato social” que “si no existiera Dios tendríamos que inventarlo”. Su existencia le parece necesaria para que el desarrollo social sea ecuánime y justo.

 Del mismo modo, si no existiera la Radiología tendríamos que inventarla. Es a través de la visión como el hombre entiende los problemas y plantea las mejores soluciones, las más objetivas, las mejores para el paciente.



- Imagen Médica: Opinar frente a Objetivar
- Introducción a los Biomarcadores y a la Imagen Paramétrica
- Biomarcadores de Estructura: volumen, espesor y densidad neuronal
- Biomarcadores de Dinámicos: $R2^*$, difusión (kurtosis, tractografía, IVIM) y perfusión (compartimentales)
- Biomarcadores de Función: actividad-respuesta, estado estacionario y grafos
- Biomarcadores Multivariantes y Multiparamétricos
- Informe Estructurado y Biopsia Virtual (EM)

Todo los casos y resultados son propios, obtenidos de diversas colaboraciones y con distintos centros

Imagen Médica: Opinar frente a Objetivar

- La imagen del cerebro tiene un papel fundamental en la investigación de numerosas enfermedades neurológicas, neuroquirúrgicas y psiquiátricas.
- Muchas enfermedades y lesiones se diagnostican y tratan en función de los hallazgos de imagen.
- Tanto la TC como la RM representan los pilares de esta información, complementada ocasionalmente con la imagen del SPECT y PET/TC.
- Los desarrollos computacionales y tecnológicos en RM han permitido además objetivar y analizar diversas estructuras y anomalías ocultas a los métodos de evaluación tradicionales.
- De estas dos facetas (la interpretación y la definición) trataremos en esta presentación.

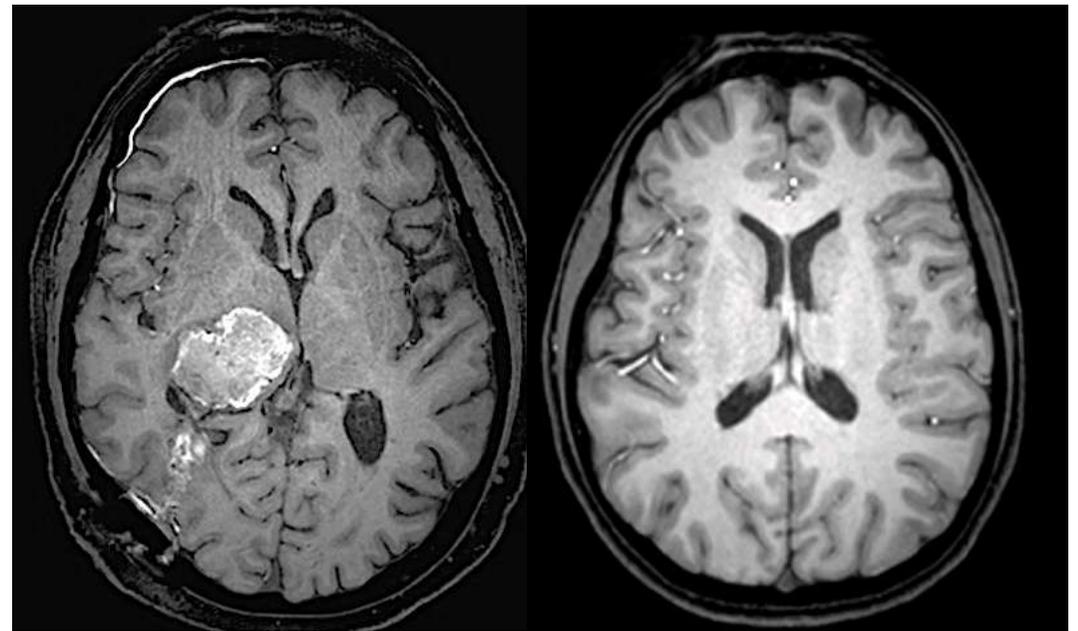


Imagen Médica: Opinar frente a Objetivar

Metástasis

Múltiples de distribución terminal (subcortical, subependimaria) y captación en anillo

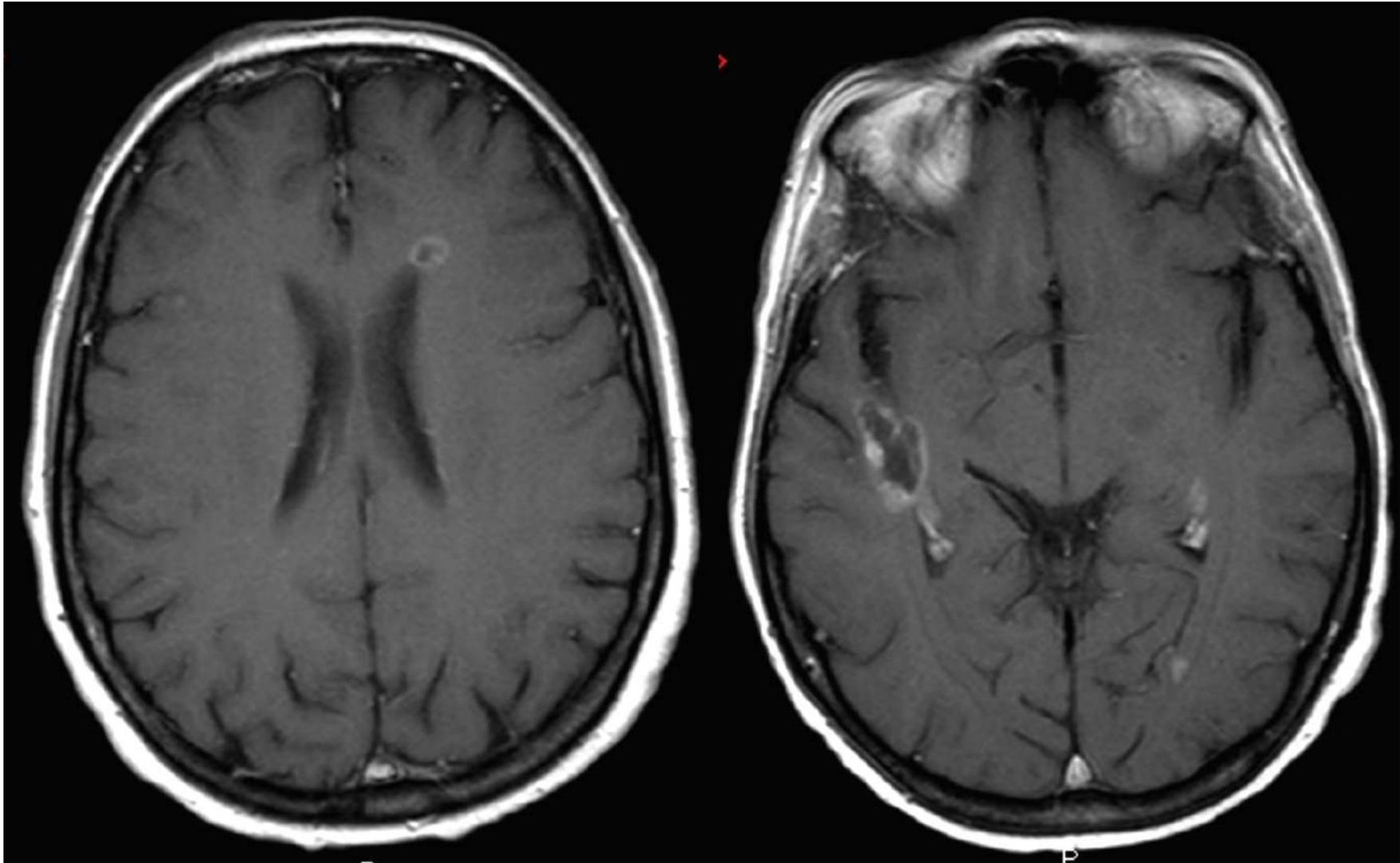
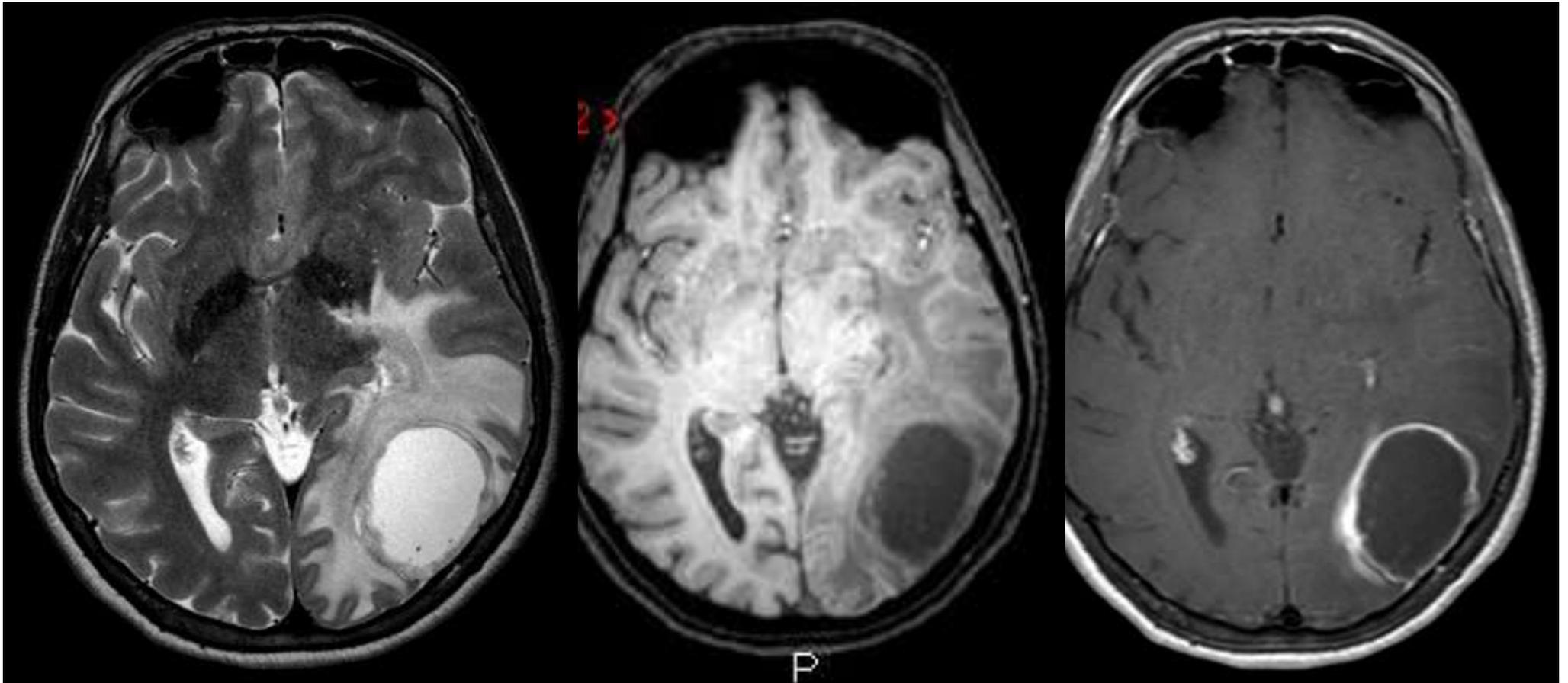


Imagen Médica: Opinar frente a Objetivar

Glioblastoma Multiforme

Lesión única expansiva de márgenes infiltrativos con amplia necrosis central.



¿Por qué no es suficiente esta radiología basada en la evidencia?

-  Hay lesiones que pasan desapercibidas (p.ej. anomalías en el espesor cortical o en la densidad neuronal).
-  Hay estructuras que no se observan (p.ej. los fascículos de sustancia blanca no se identifican ni evalúan).
-  Hay variaciones que no se objetivan (p.ej. la permeabilidad de los vasos cerebrales neoformados).
-  Hay enfermedades de comportamiento variable (p.ej. la necesidad de establecer nuevos fenotipos y endofenotipos en la ELA).
-  Hay tratamientos orientados a procesos biológicos que requieren de criterios de uso adecuado y diferente evaluación de respuesta (p.ej. la terapia antiangiogénica en el glioblastoma).
-  Hay trastornos que no se conoce con precisión su sustrato biológico (p.ej. la esquizofrenia).

Imagen Médica: Opinar frente a Objetivar

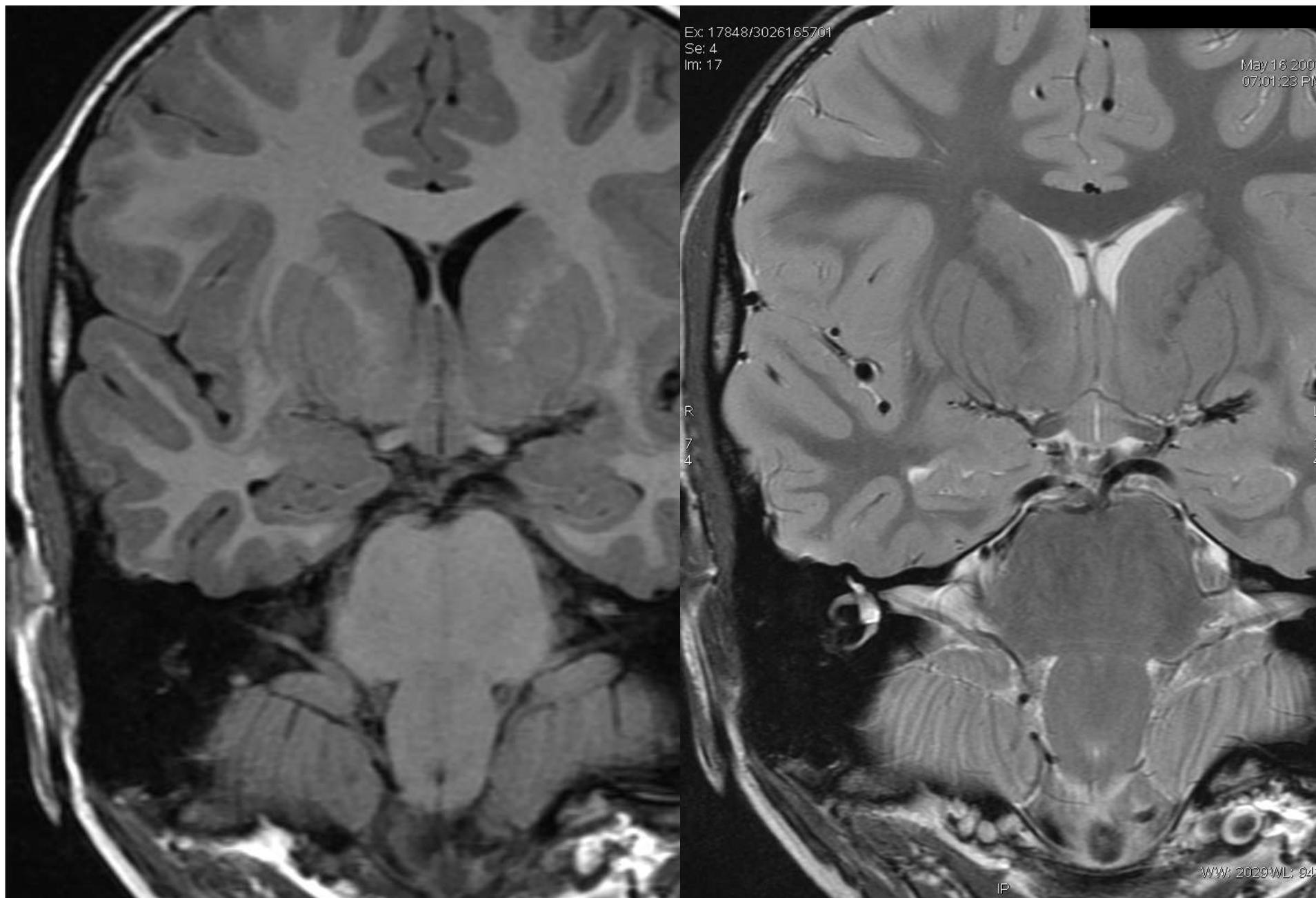


Imagen Médica Computacional y Cuantitativa

Ciencia computacional que estudia las propiedades y el comportamiento de los tejidos a partir de sus imágenes, en un intento de describir los fenómenos relevantes a la medicina con exactitud y veracidad.

$$C_t(t) = K^{\text{trans}} \int_0^t C_p(t') \exp(-K^{\text{trans}}/v_c(t-t')) dt', \quad (1)$$

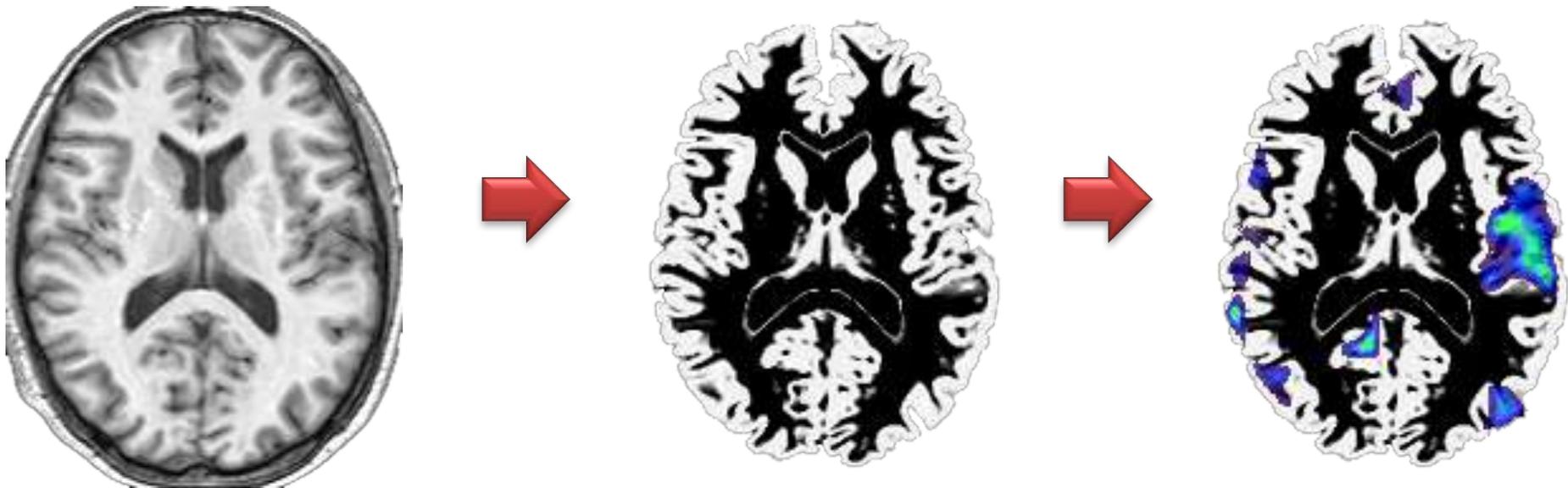
$$C_t(t) = K^{\text{trans}} \int_0^t C_p(t') \exp(-K^{\text{trans}}/v_c(t-t')) dt' + v_p C_p(t), \quad (2)$$

$$\begin{aligned} R_1^*(t) = (1/2) & \left[\{ 2R_{1i} + r_1 K^{\text{trans}}/v_c \int_0^t C_p(t') \exp(-K^{\text{trans}}/v_c(t-t')) dt' \right. \\ & + (R_{10} - R_{1i} + 1/\tau_i)/v_c \} - \{ [2/\tau_i + (R_{1i} - R_{10} - 1/\tau_i)/v_c \\ & - r_1 K^{\text{trans}}/v_c \int_0^t C_p(t') \exp(-K^{\text{trans}}/v_c(t-t')) dt']^2 \\ & \left. + 4(1 - v_c)/\tau_i^2 v_c \}^{1/2} \right], \quad (3) \end{aligned}$$



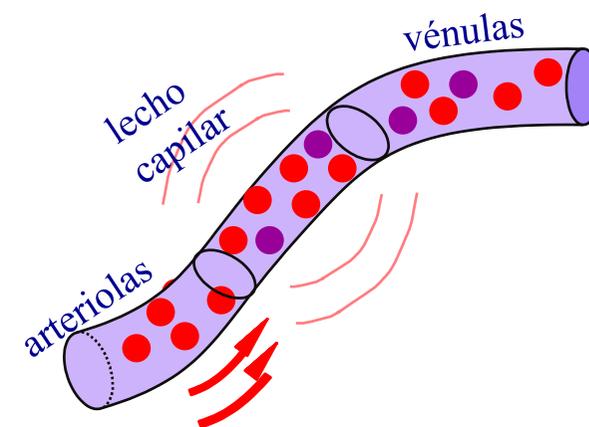
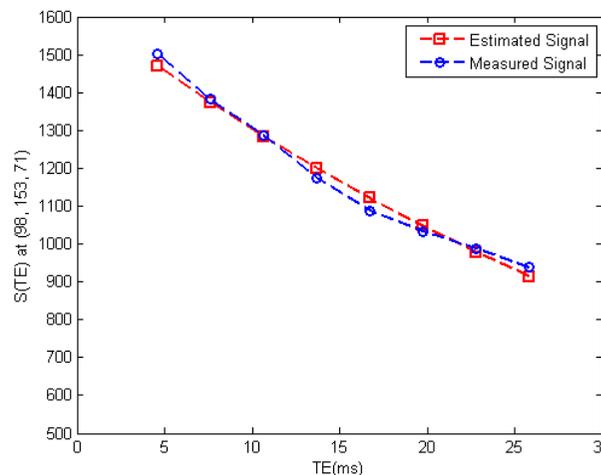
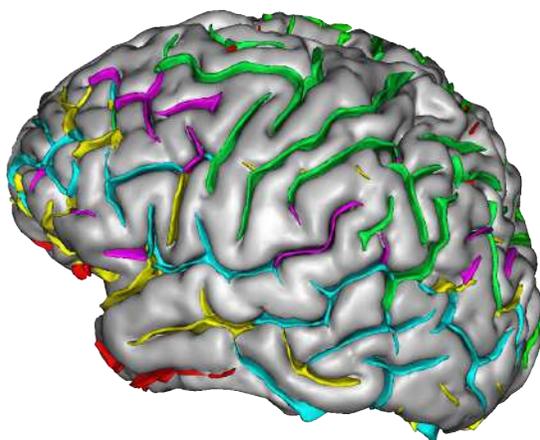
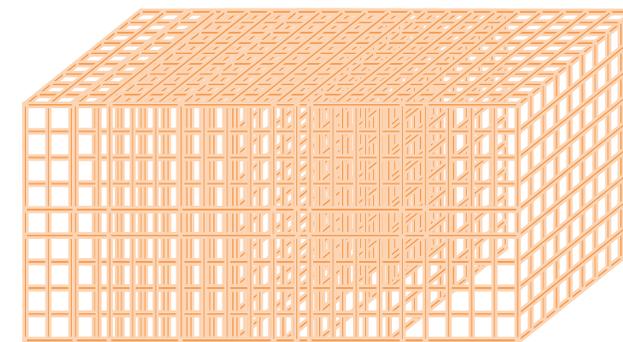
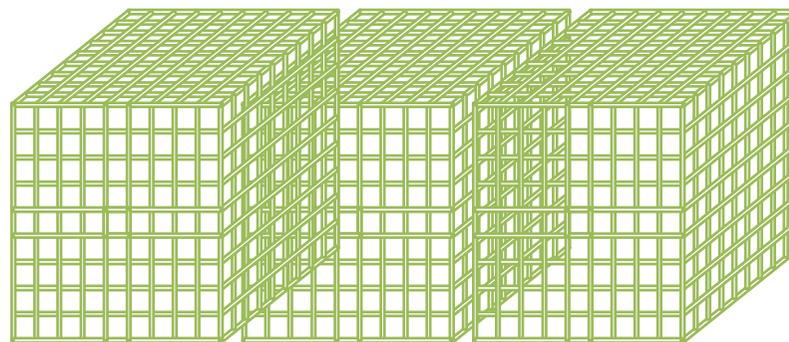
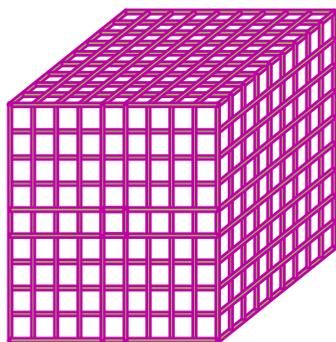
Biomarcadores e Imagen Paramétrica

- **Biomarcador:** cualquier característica de un tejido que se pueda medir objetivamente y que represente un parámetro de su organización estructural, funcional o biológica. Pueden ser circulantes o de muestra.
- **Biomarcador de Imagen:** cualquier parámetro radiológico que explota y cuantifica una propiedad tisular específica obtenida a través de modelos computacionales.
- **Biopsias Virtuales:** información *in-silico* de un biomarcador resuelta en espacio (mapas paramétricos) y tiempo (variaciones temporales) en un órgano o una muestra tisular.





Tipos de Biomarcadores de imagen



Estructurales

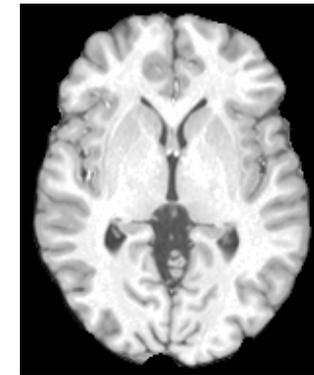
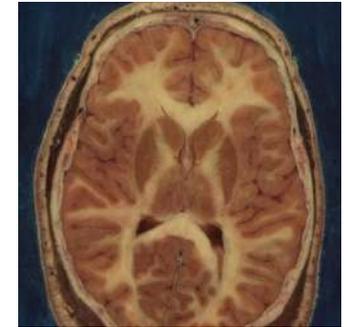
Dinámicos

Funcionales

Estudios de Volumetría Global

 Cuantificación del volumen cerebral, relacionado con diferentes procesos biopatológicos:

- Neurodegeneración
 - Gliosis
 - Edema
- } Medir la alteración
Establecer la relación con el proceso.



SG



SB



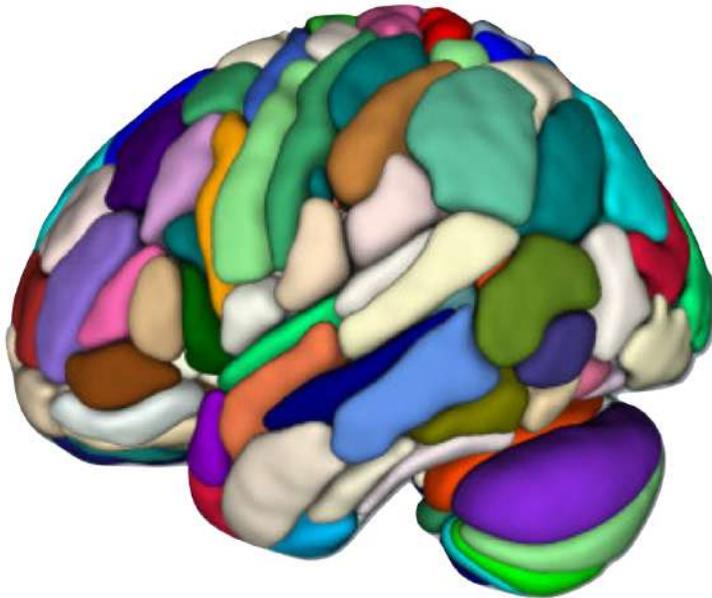
LCR

Absolutas	
Sustancia Gris	631.34 ml
Sustancia Blanca	456.40 ml
Líquido Cefalorraquídeo	207.70 ml

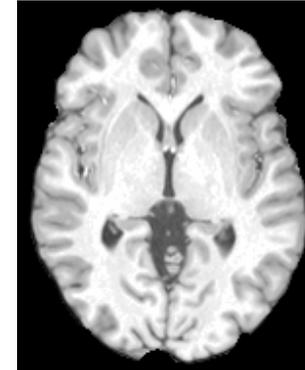
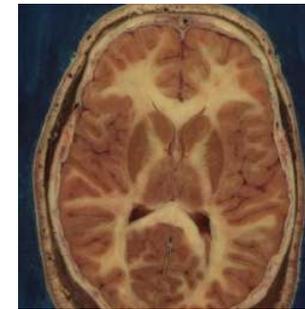
Relativas al VIT	
Sustancia Gris	48.74 %
Sustancia Blanca	35.23 %
Líquido Cefalorraquídeo	16.03 %

Estudios de Volumetría Parcelar

- Volumen cerebral por parcelación:
- 180 áreas (Human Connectome Project).



Parcelación Basada en Atlas



SG



SB



LCR

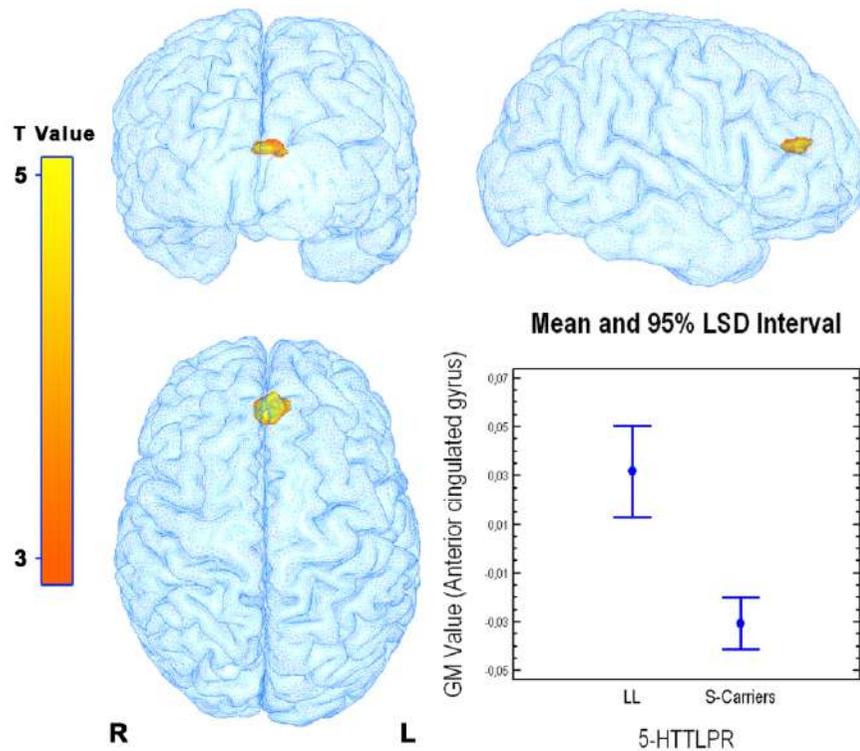
García-Martí et al. 2017. Psychiatry Research: Neuroimaging.

Biomarcadores de Estructura

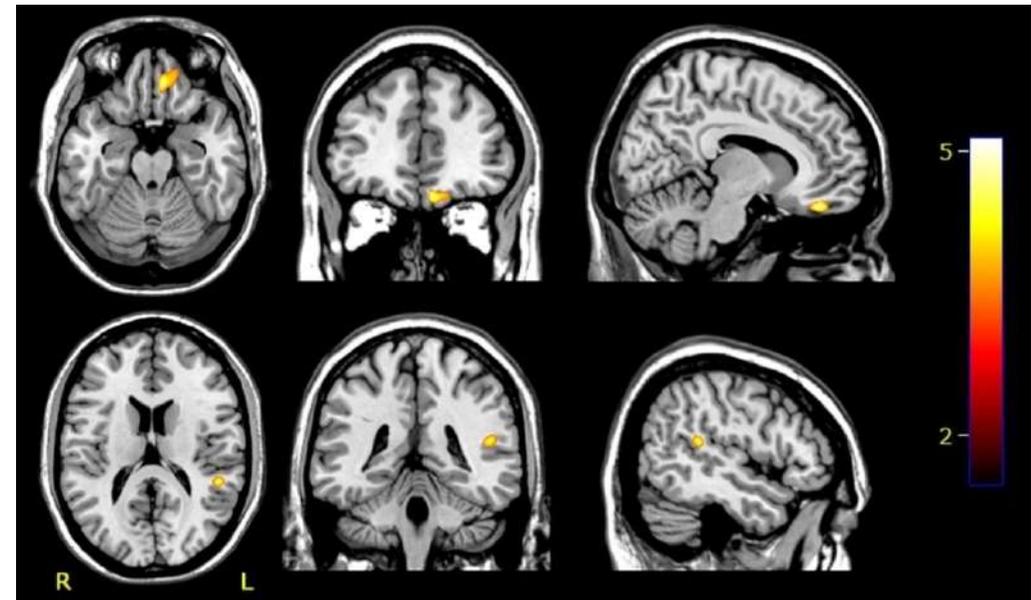
Estudios de Morfometría

 Cuantificación de la desorganización – densidad neuronal

Morfometría y genética:
5-HTTLPR



Morfometría y conducta:
Intentos suicidas



Aguilar et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32:1673.

Estudios de Morfometría – Esquizofrenia

 Pacientes con primeros episodios psicóticos (PEP) y alucinaciones auditivas (AA). Estudio multicéntrico (6 hospitales nacionales) con tamaño muestral grande y homogéneo (215 pacientes con PEP, 93 de ellos con AA, y 177 sujetos control).

Mapa paramétrico mostrando reducción de la densidad de sustancia gris en pacientes con PEP frente a controles

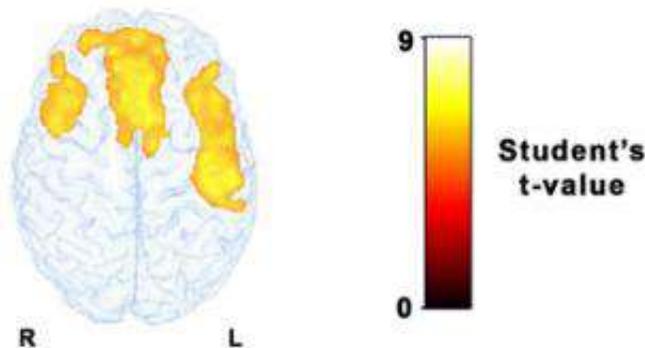
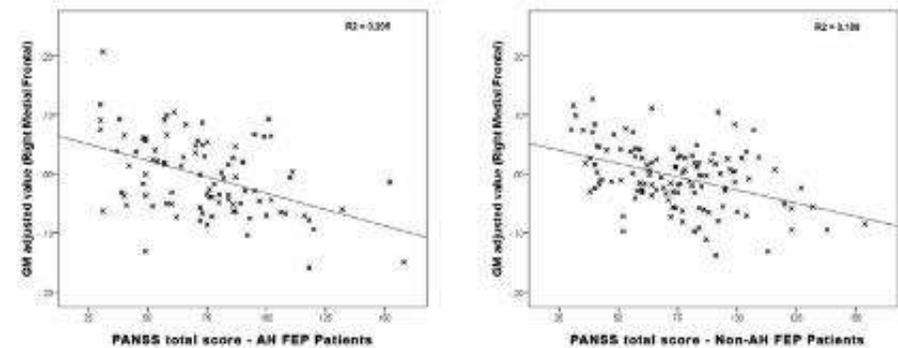


Gráfico de dispersión mostrando relación de la densidad de sustancia gris con la escala PANSS en pacientes alucinadores (izq.) y no alucinadores (der.).

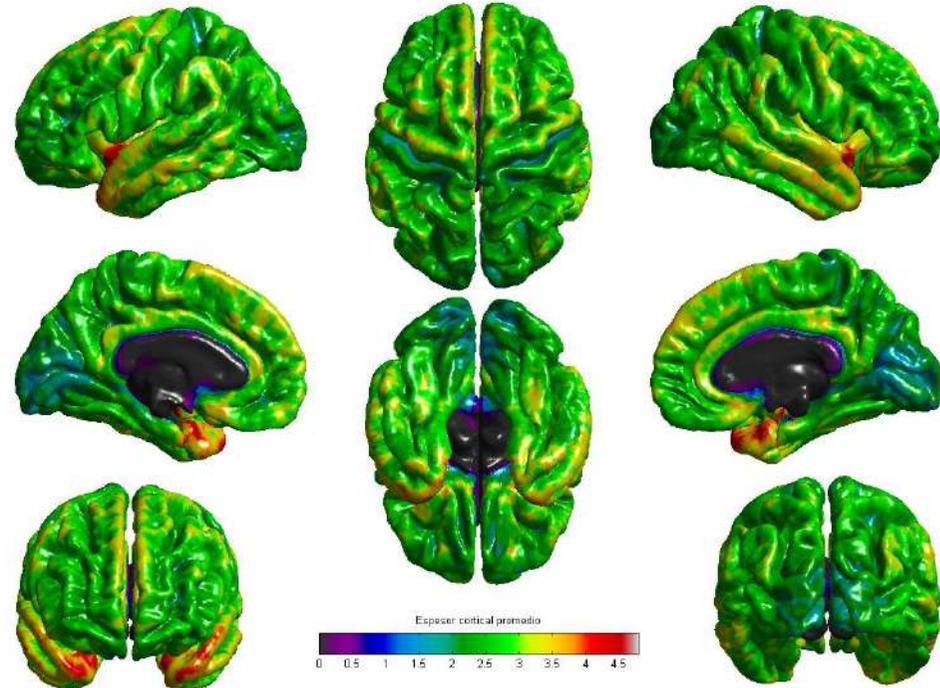
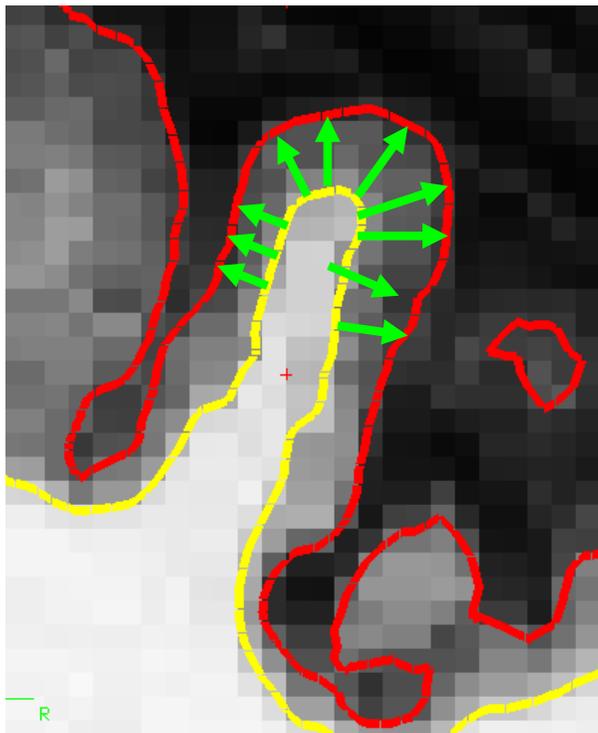


Las AA tienen un efecto significativo en el sustrato anatómico en pacientes crónicos, pero no en agudos.

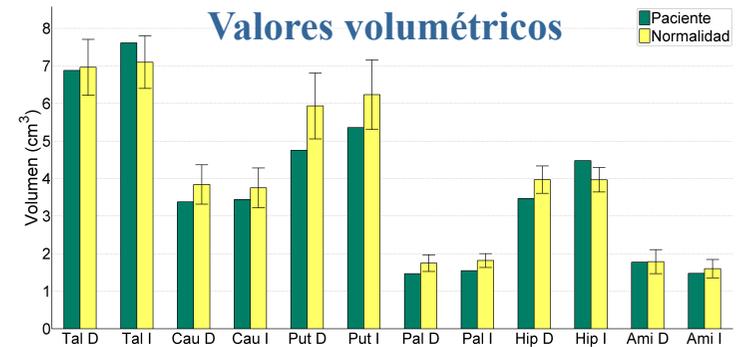
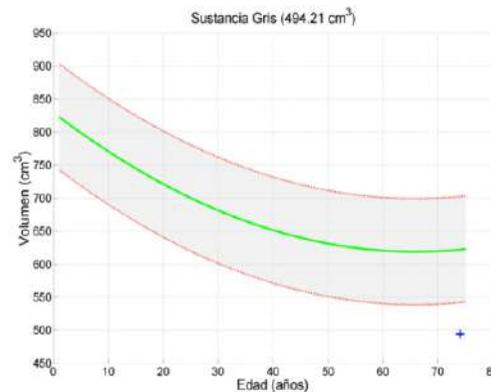
Escartí et al. 2017. Schizophrenia Research. En publicación.

Estudios Espesor Cortical

Medidas del espesor cortical y de su desviación frente a “lo normal”.



Diferencias en espesor cortical



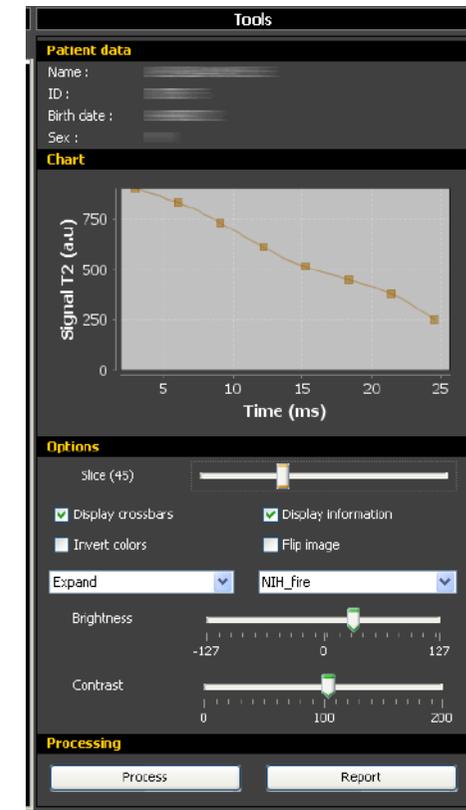
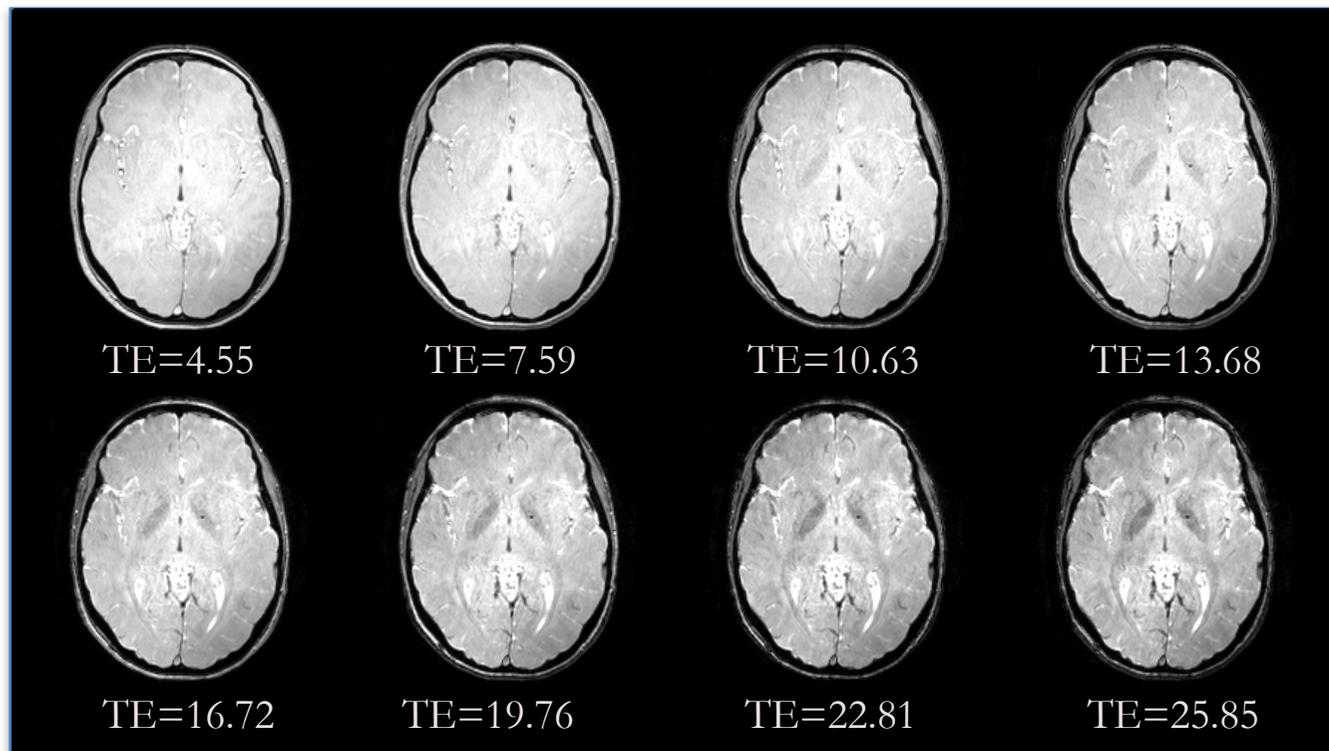
Fayed et al. Magn Reson Imaging. 2017; 38:27



Depósitos de hierro

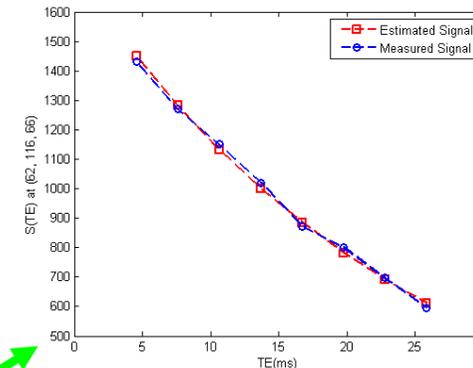
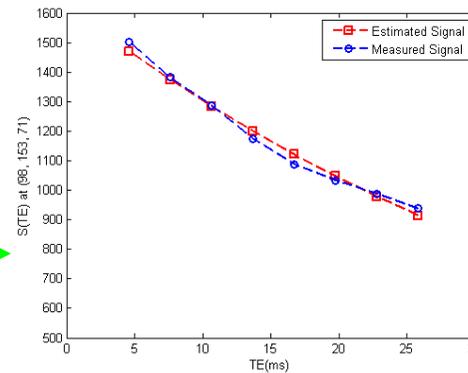
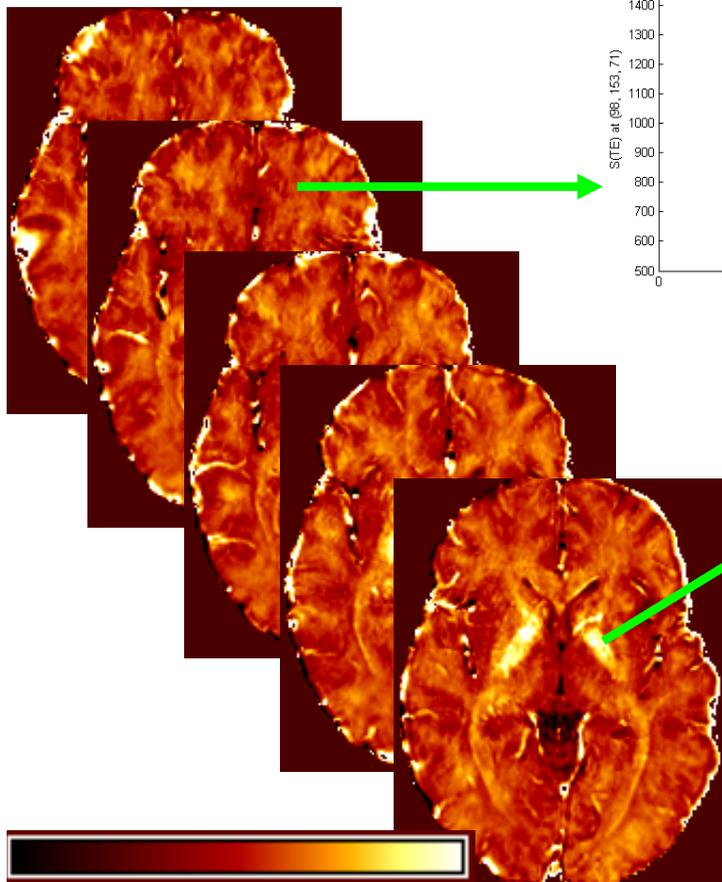
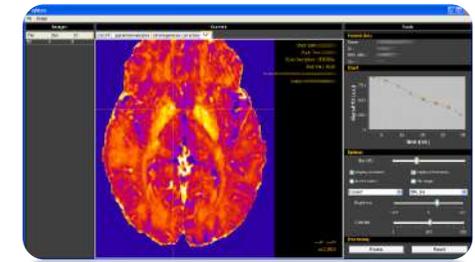
$$S(t) = S_0 \cdot e^{(-t/T2^*)} \quad R2^* = 1/T2^*$$

 Cuantificación de depósitos de hierro: los procesos neurodegenerativos se caracterizan por un acúmulo local de hierro, asociado a la muerte neuronal.



Depósitos de hierro

Generación de mapas y curvas de relajatividad $R2^*$ dependientes de los acúmulos de hierro



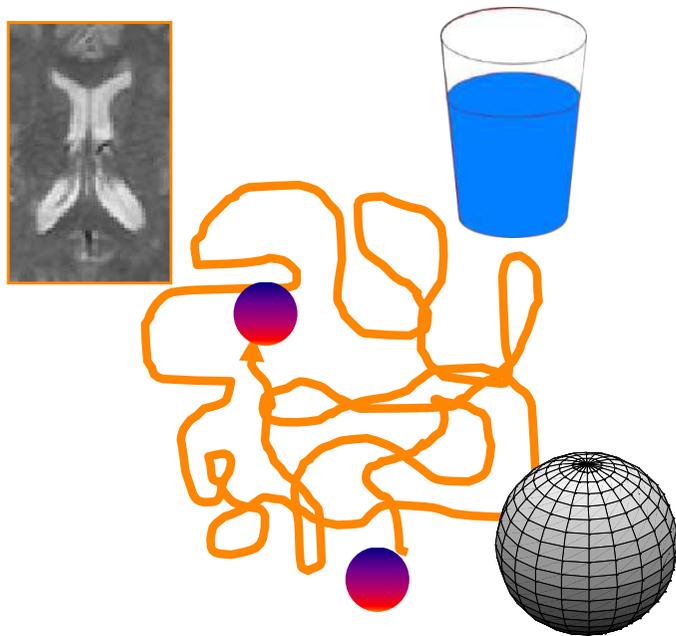
VALORES MEDIOS $R2^*$

REGIÓN	MEDIA $R2^* \pm$ DESV. EST (10^{-3} ms^{-1})
Putamen derecho	21.51 \pm 1.52
Putamen izquierdo	29.06 \pm 2.00
Globo pálido derecho	40.51 \pm 3.73
Globo pálido izquierdo	37.10 \pm 1.78
Tálamo derecho	22.39 \pm 2.75
Tálamo izquierdo	21.09 \pm 1.42
Sustancia negra derecha	40.73 \pm 4.43
Sustancia negra izquierda	51.49 \pm 4.75
Núcleo rojo derecho	37.86 \pm 2.88
Núcleo rojo izquierdo	44.94 \pm 2.34
Sustancia blanca frontal derecha	21.55 \pm 1.33
Sustancia blanca frontal izquierda	20.55 \pm 0.54

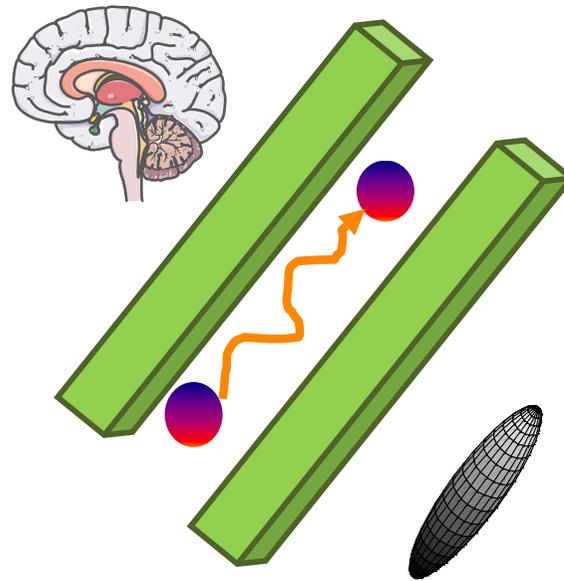
Los valores en cada región se estiman mediante una ROI cúbica de 27mm³

Tractografía

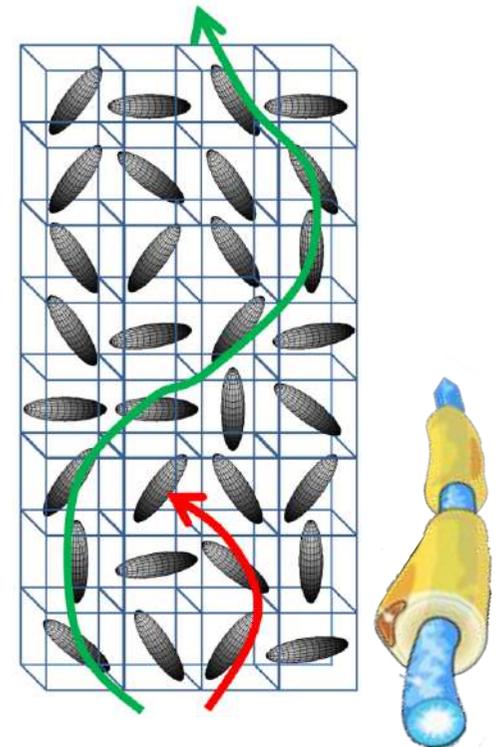
■ Evalúa la integridad de los fascículos de la sustancia blanca y la conectividad física entre estructuras y núcleos.



Difusión libre,
movimiento
isotrópico

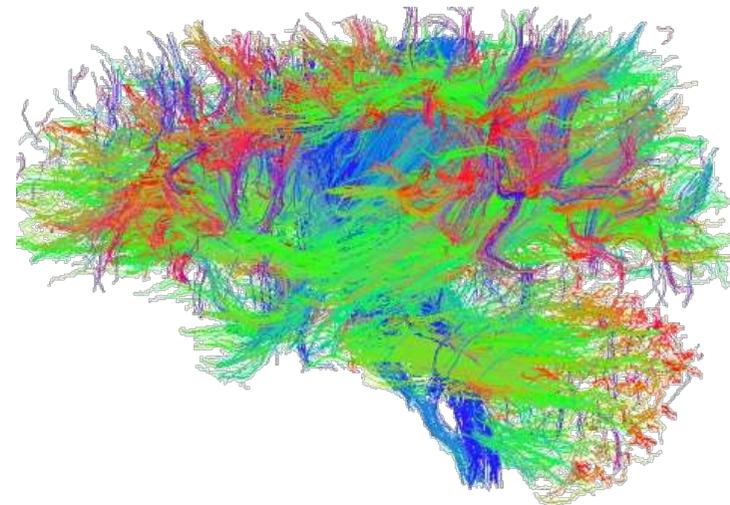
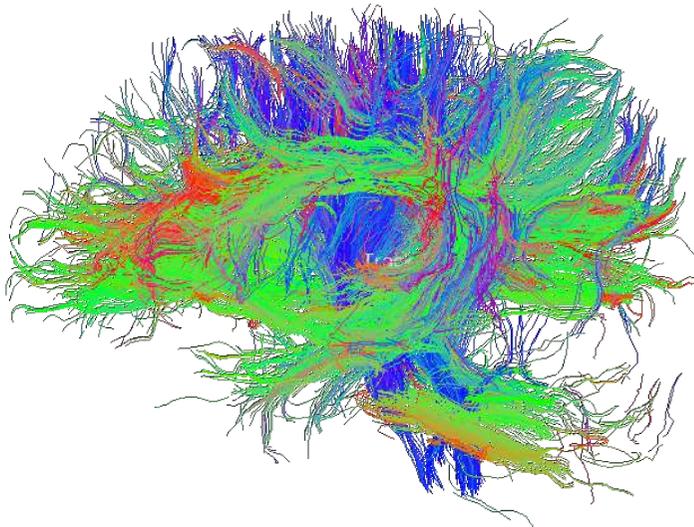
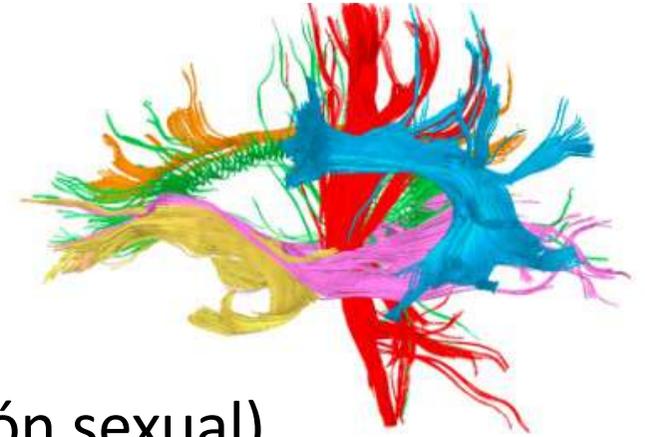


Difusión restringida por
barreras,
movimiento anisotrópico



Tractografía

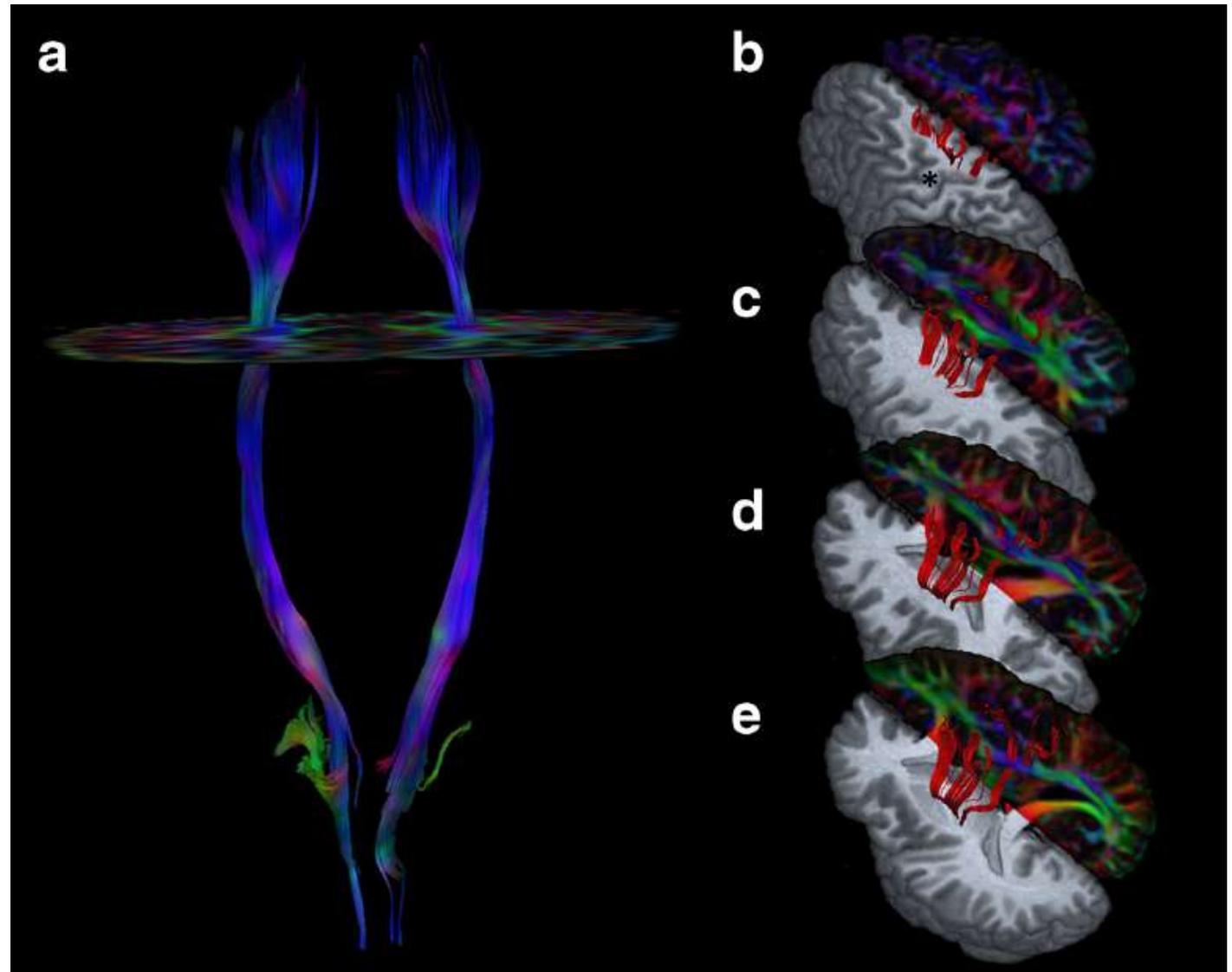
- Estudio de los tractos más importantes
 - Cuerpo calloso (integración, identificación sexual)
 - Fornix (sistema de recompensa, alcoholismo)
 - Fascículo arcuato (lenguaje, planificación motora)
 - Tractos de lóbulo frontal (autismo)



Tractografía

La anisotropía fraccional (FA) y el número de fibras se comportan como biomarcadores subrogados de la recuperación motora tras el infarto.

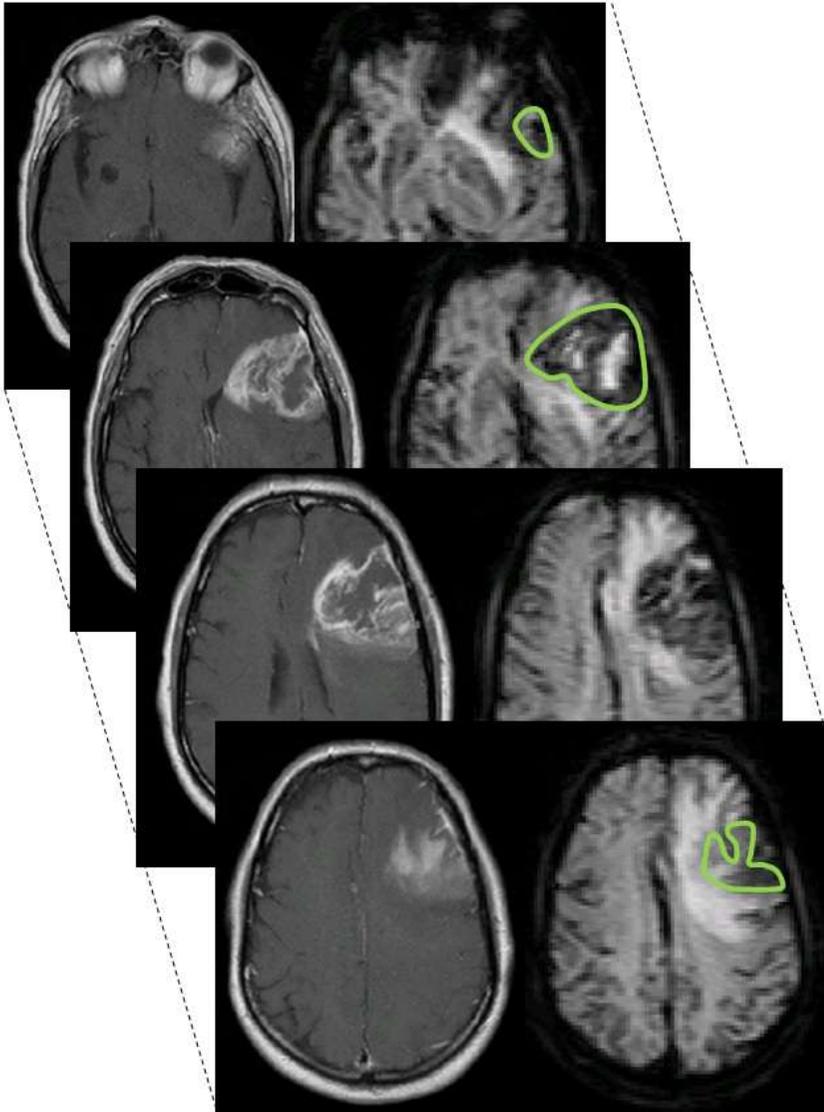
Puig J et al. Neuroradiol 2017, epub



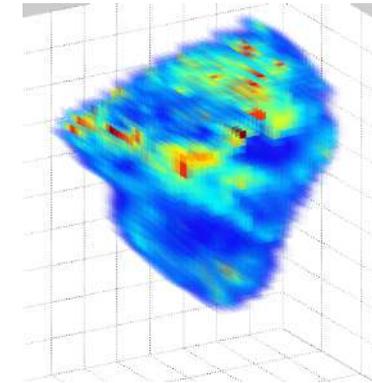
Tracto cortico-espinal: áreas motora y premotora → centro semioval y corona radiada → brazo posterior de cápsula interna.

Perfusión SNC

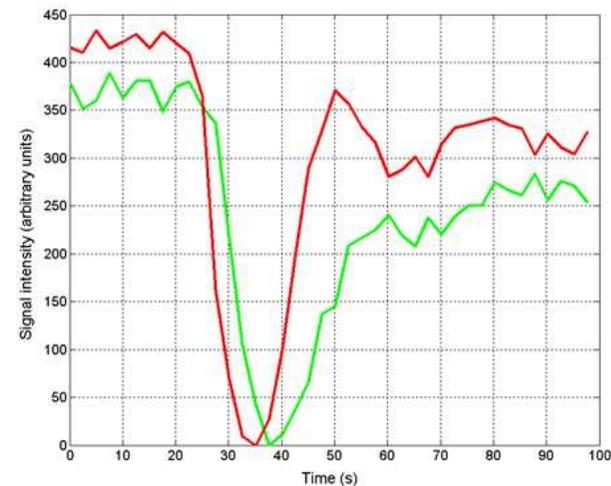
A



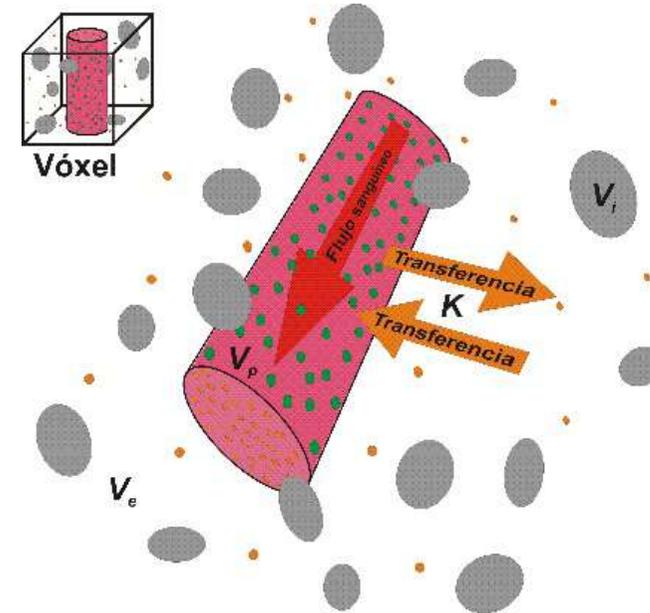
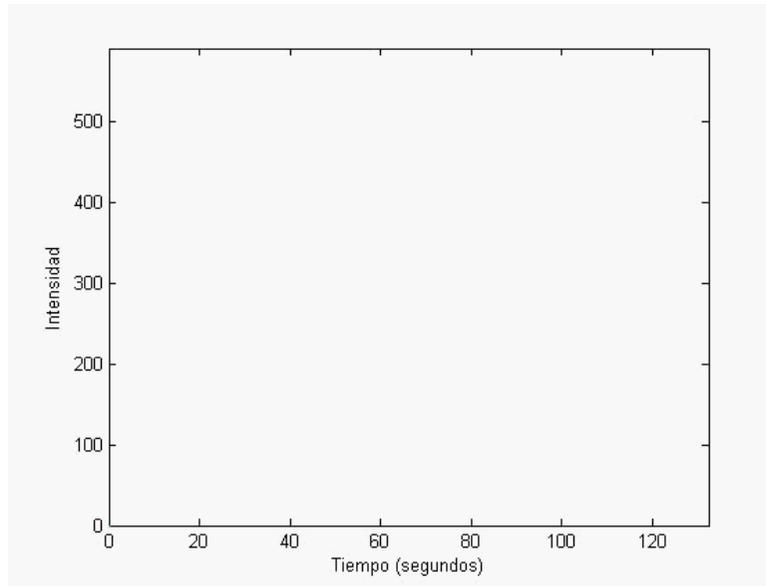
B



C



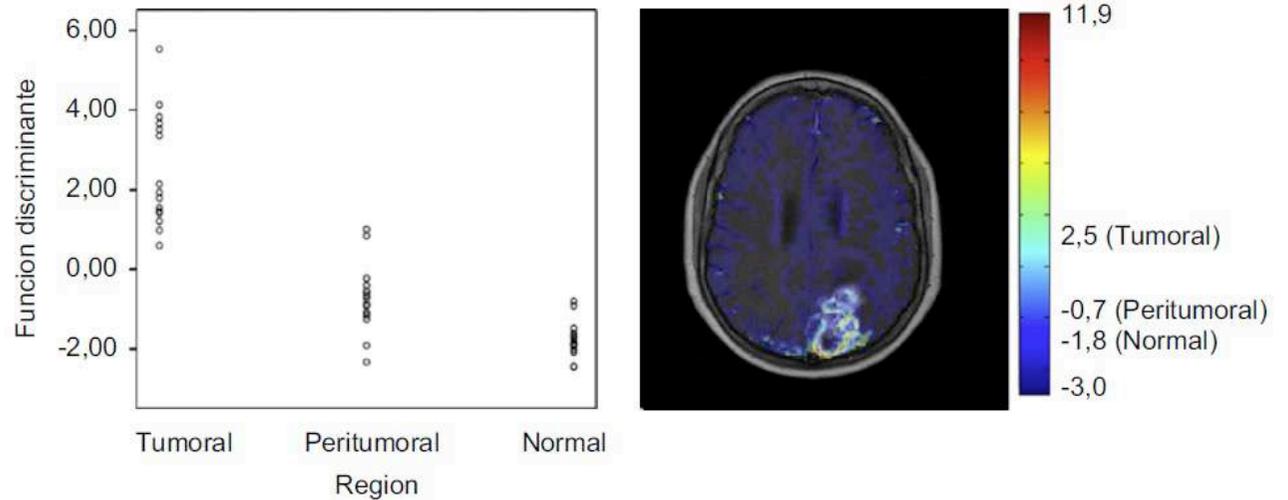
Perfusión SNC



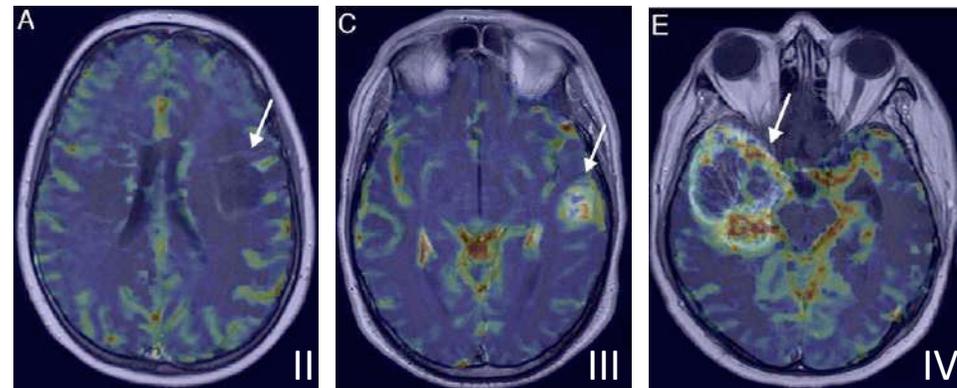
$$C_t(t) = \underbrace{v_p}_{\text{Tejido}} \underbrace{C_a(t)}_{\text{Vascular}} + \underbrace{\int_0^t (K^{trans1} C_a(\tau) + K^{trans2} C_v(\tau)) e^{-k_{ep}(t-\tau)} d\tau}_{\text{Intersticial}}$$

Biomarcadores de perfusión cerebral en gliomas

 Función discriminante con volumen sanguíneo (VCS) y K^{trans} para las áreas tumoral, infiltrada y no afecta en el glioblastoma.



 Heterogeneidad del flujo sanguíneo (FSC) para gradación tumoral (II, III y IV)

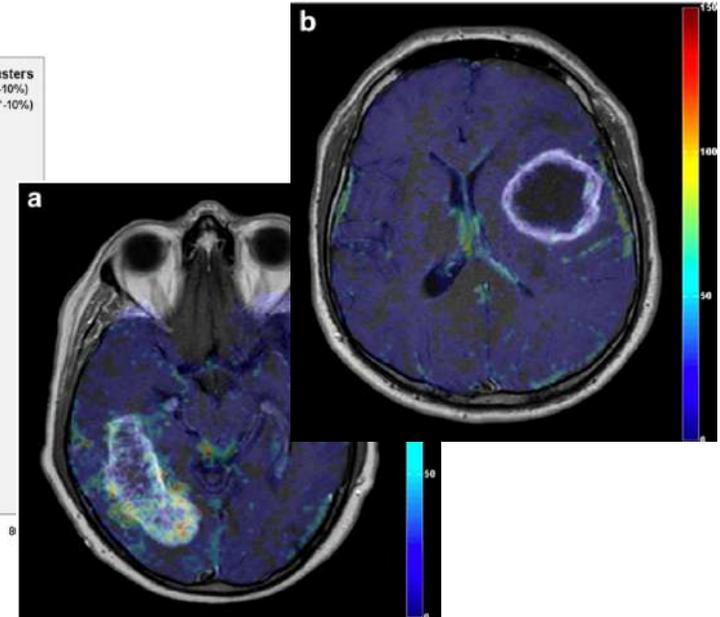
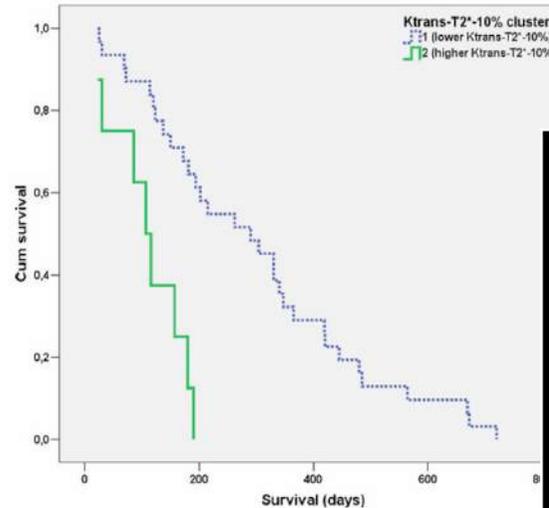


Revert Ventura AJ et al. Radiología 2010;52:432-41
Revert Ventura AJ et al. Radiología 2014;56:328-38

Biomarcadores de perfusión cerebral en gliomas

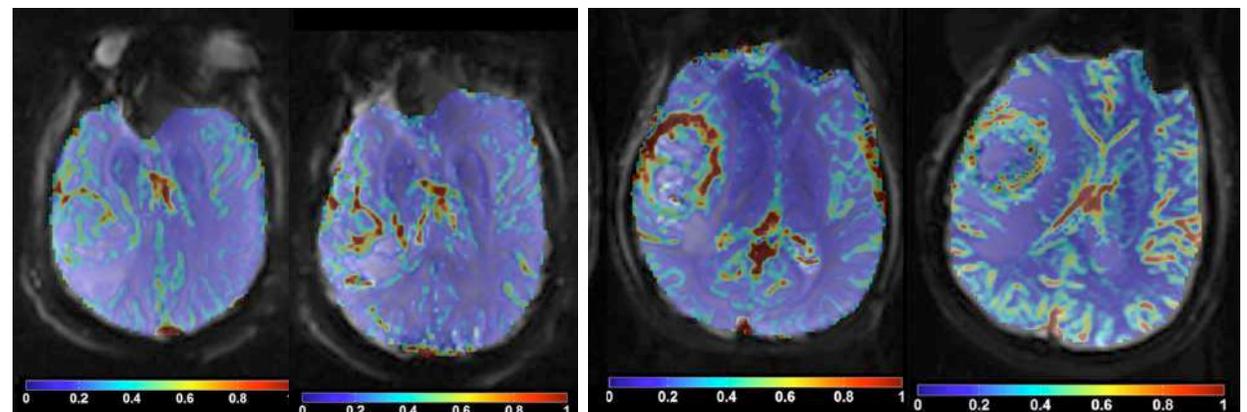
 K^{trans} pre-tratamiento como pronóstico de supervivencia en gliomas de alto grado.

Sanz-Requena R et al. Eur Radiol 2013;23:3456-65;



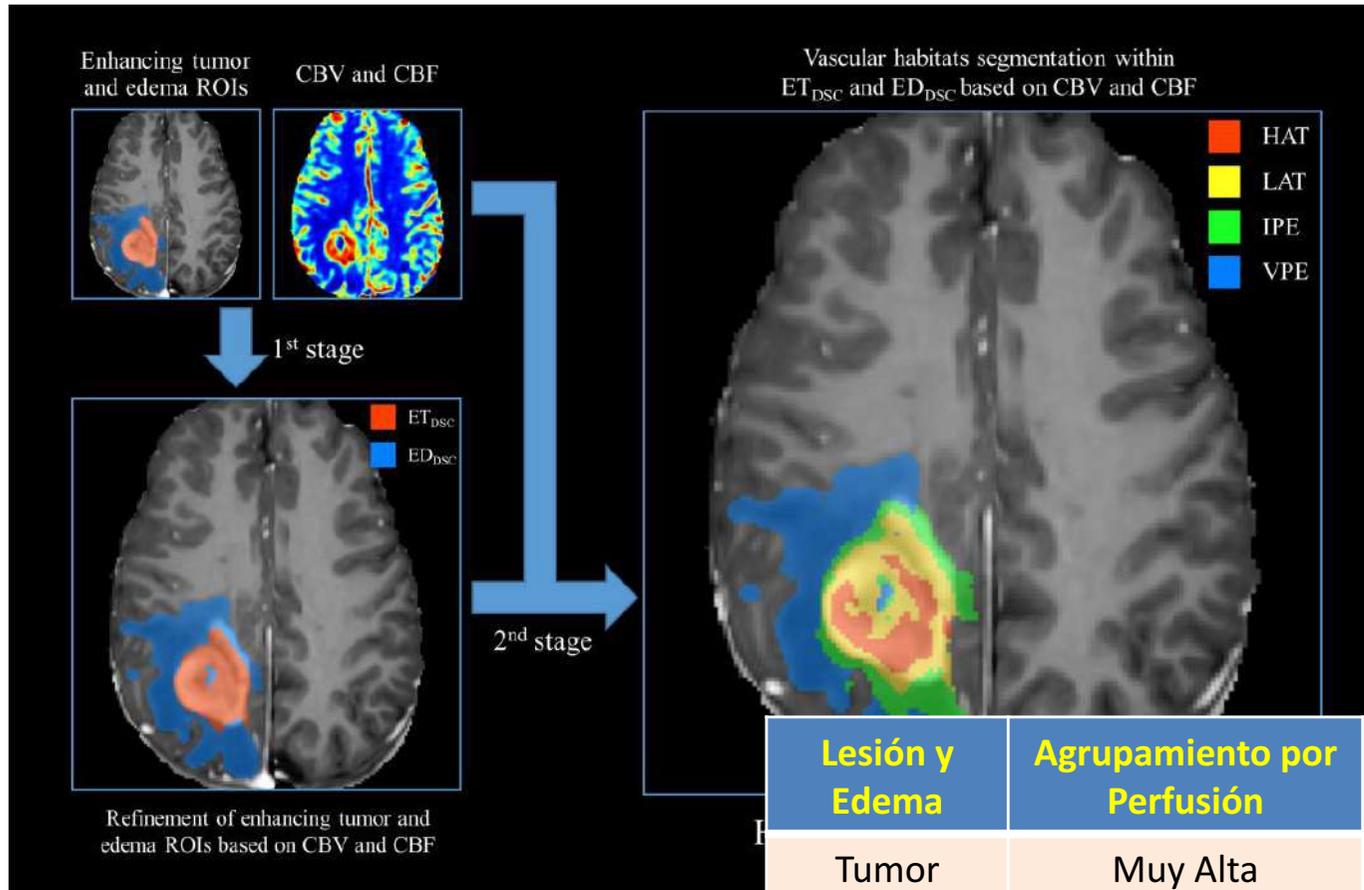
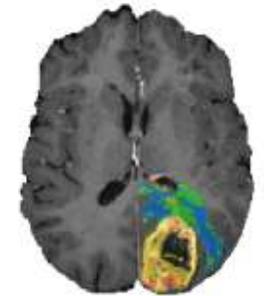
 Evolución de K^{trans} y VSC pre- y post-tratamiento como predictores pronósticos de supervivencia en el glioblastoma.

Sanz-Requena R et al. Eur Radiol 2016; epub



↑ K^{trans} y VSC: ↓ supervivencia ↓ K^{trans} y VSC: ↑ supervivencia

Biomarcadores multivariantes de perfusión



 Aproximación no supervisada para estudiar la heterogeneidad vascular del tumor.

Lesión y Edema	Agrupamiento por Perfusión	Sustrato Fisiopatológico
Tumor	Muy Alta	Tumor angiogénico
Tumor	Alta	Tumor menos angiogénico
Edema	Baja	Edema con Infiltración
Edema	Muy Baja	Edema vasogénico

Juan-Albarracin J et al. Radiology 2017 (revisión)

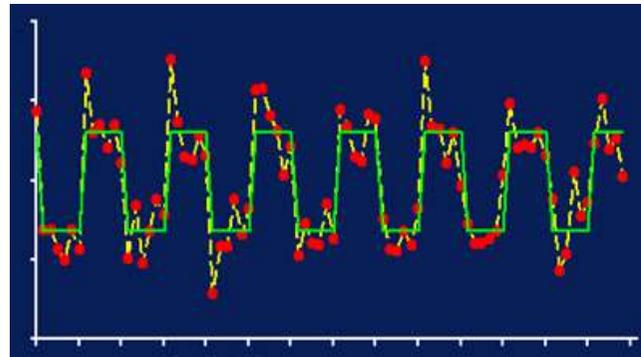
Biomarcadores Funcionales

Biomarcadores BOLD de función cerebral

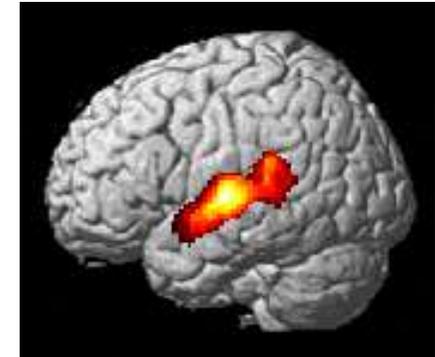
-  Técnica BOLD (*blood-oxygenation-level-dependent*)
-  Paradigmas (estímulos, acciones) o estado estacionario



Sujeto en la máquina

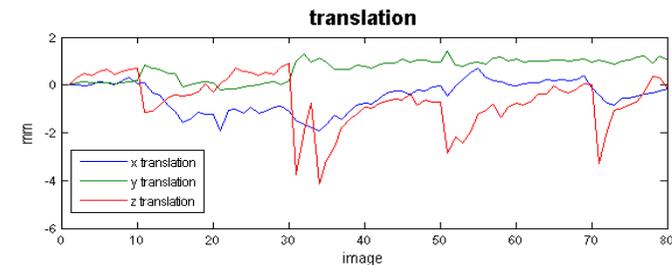


Señal temporal en un punto



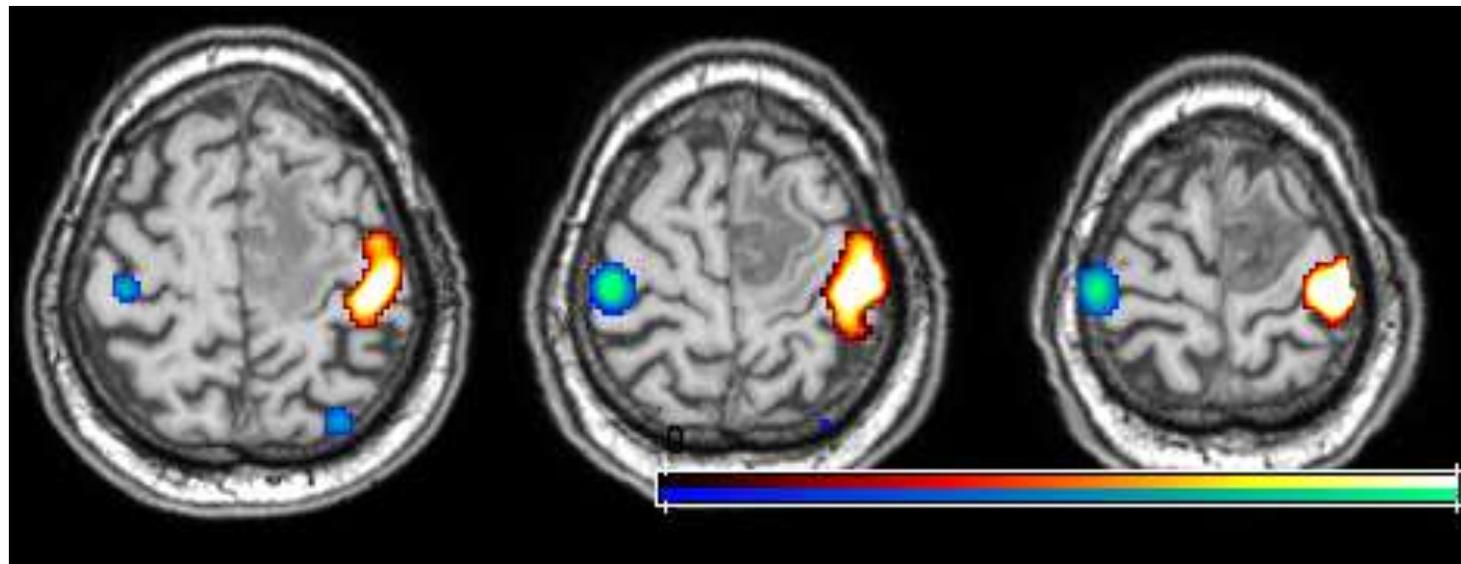
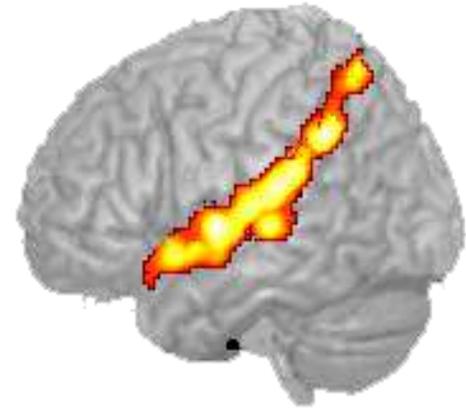
Mapa de activación

-  Control de calidad del proceso



RM funcional - Aplicaciones

-  Planificación prequirúrgica
-  Resección de tumores
-  Evaluación de la audición



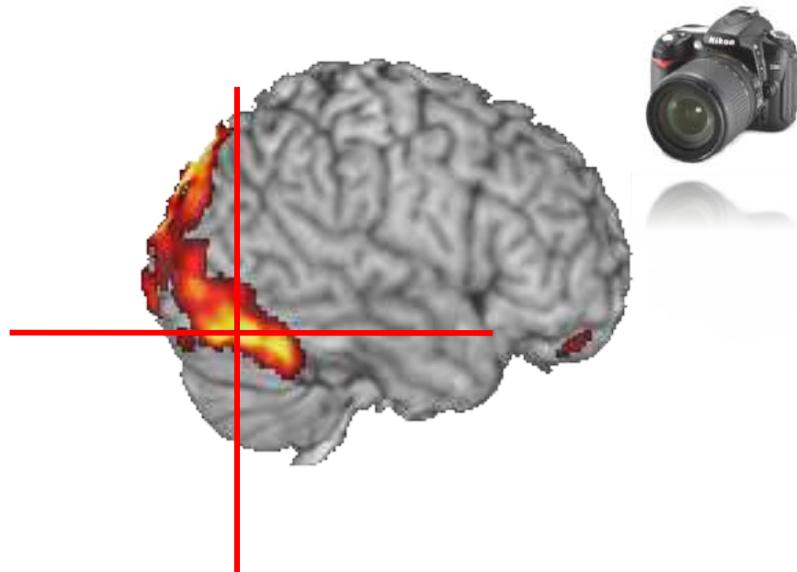
Biomarcadores Funcionales

Conectividad

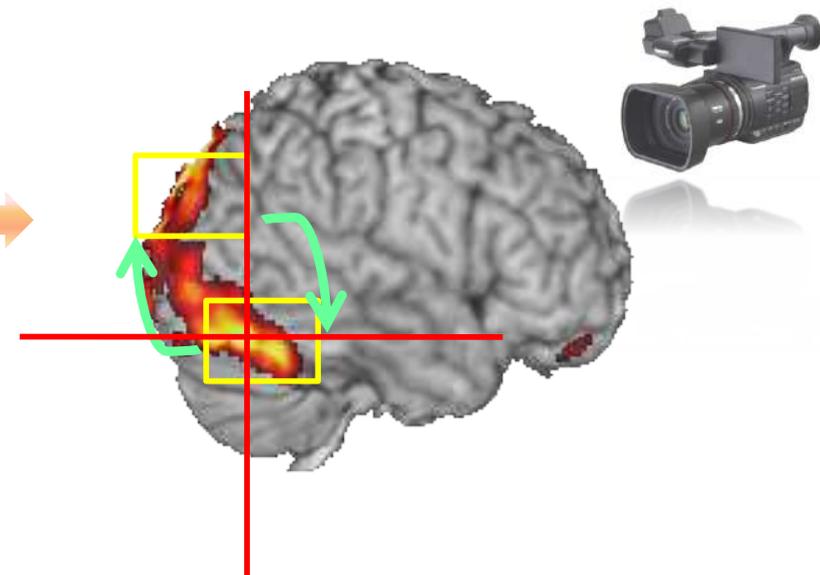
- Conectividad cerebral
 - Nodos, Conexiones y Temporalidad.



Dónde
(efectos regionales)



Cómo
(efectos inter-regionales)

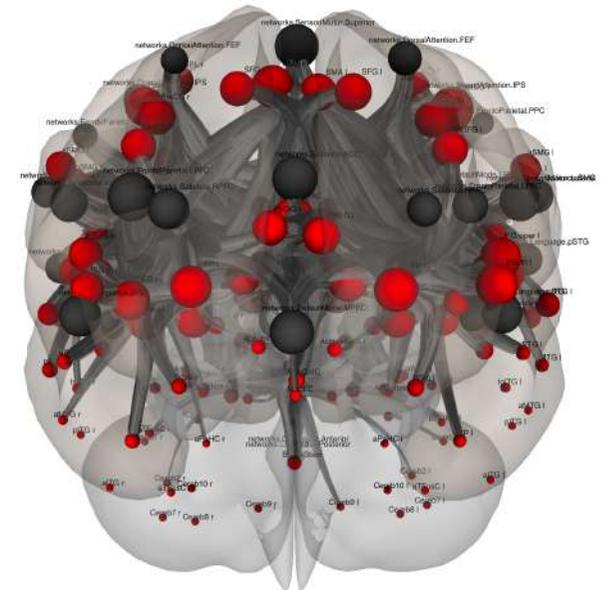
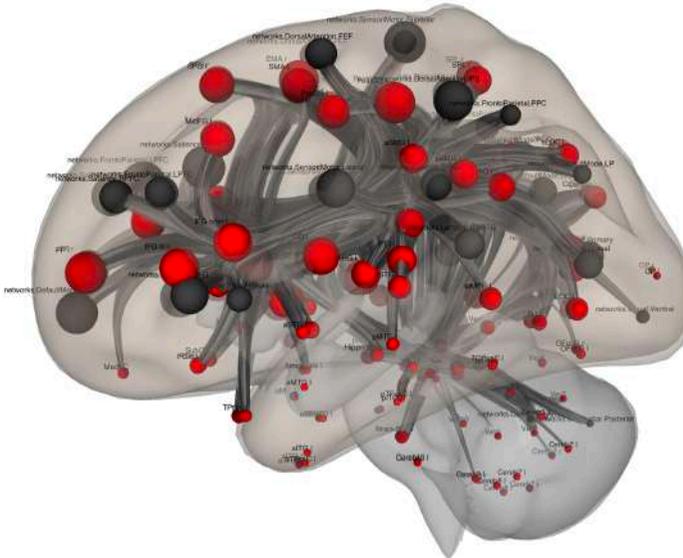
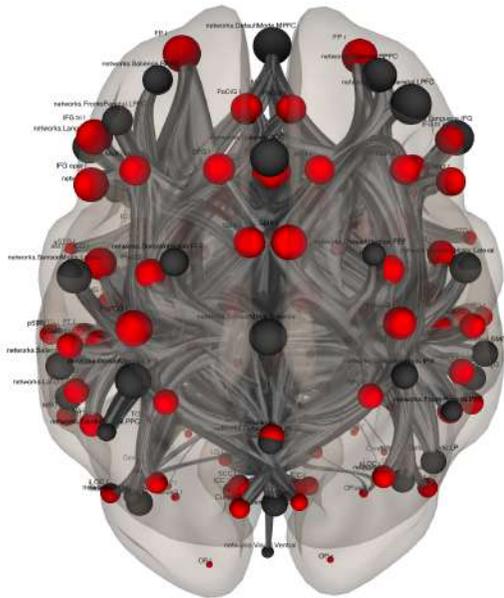
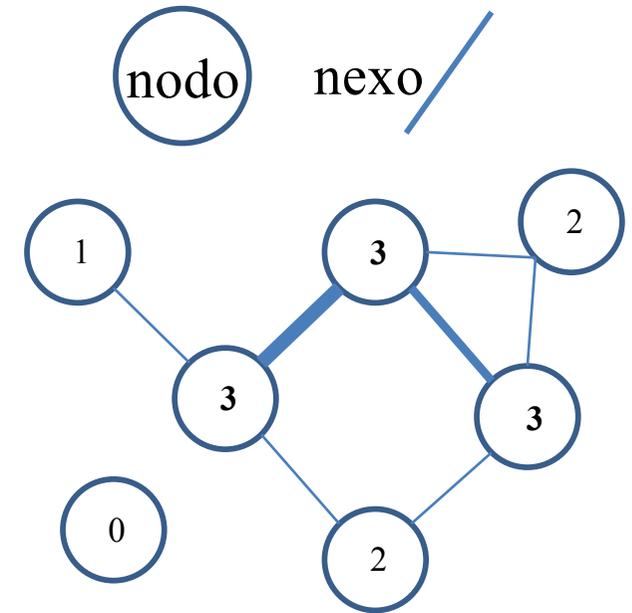


Biomarcadores Funcionales

 Teoría de Grafos: análisis de los patrones de conectividad en red. El grafo se compone de nodos y nexos o conexiones.

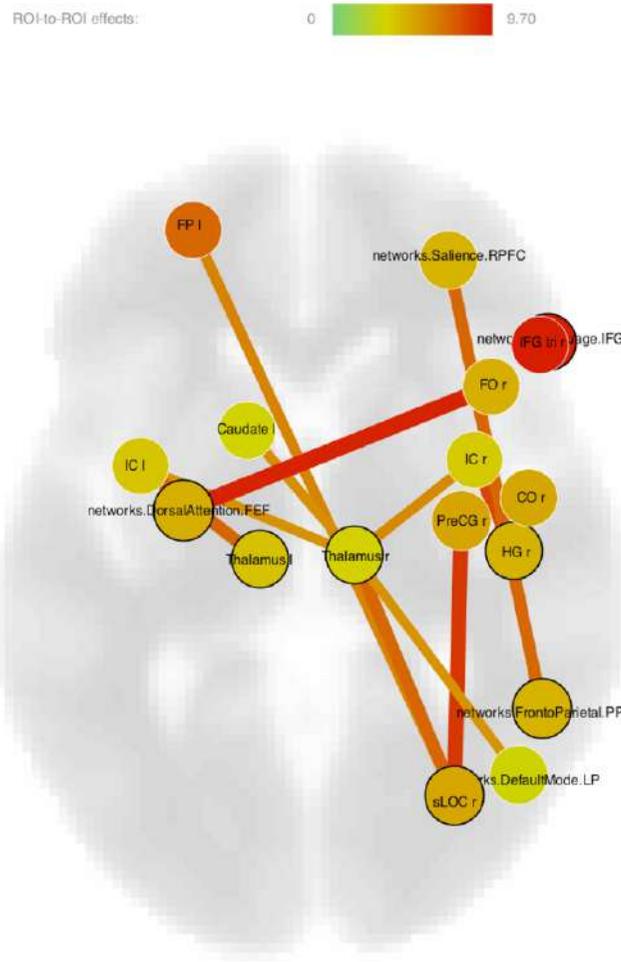
 Cada nodo tiene un grado que equivale a su número de conexiones.

 Los patrones de conectividad funcional se extraen de estudios en estado de reposo (englobados en diversas redes funcionales).

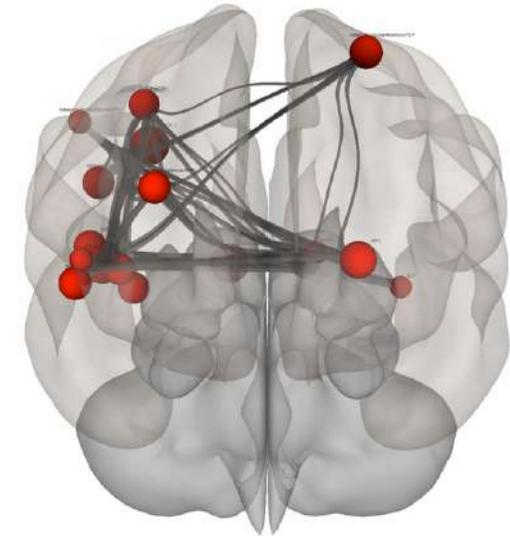
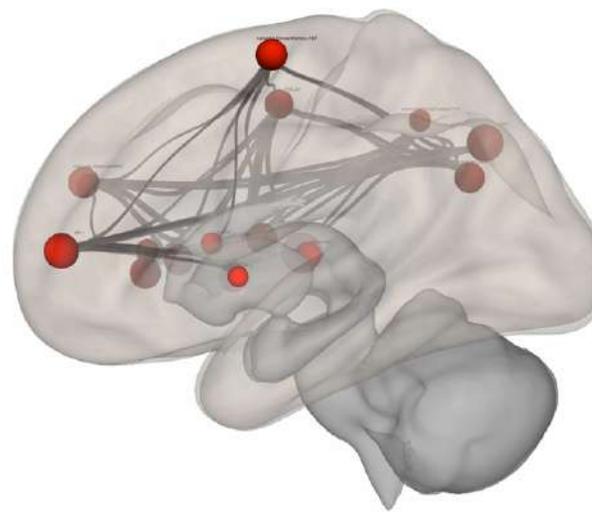


Biomarcadores Funcionales

- Esclerosis Múltiple: 50 sujetos control y 150 pacientes (CIS/RIS; formas inflamatorias, con discapacidad).

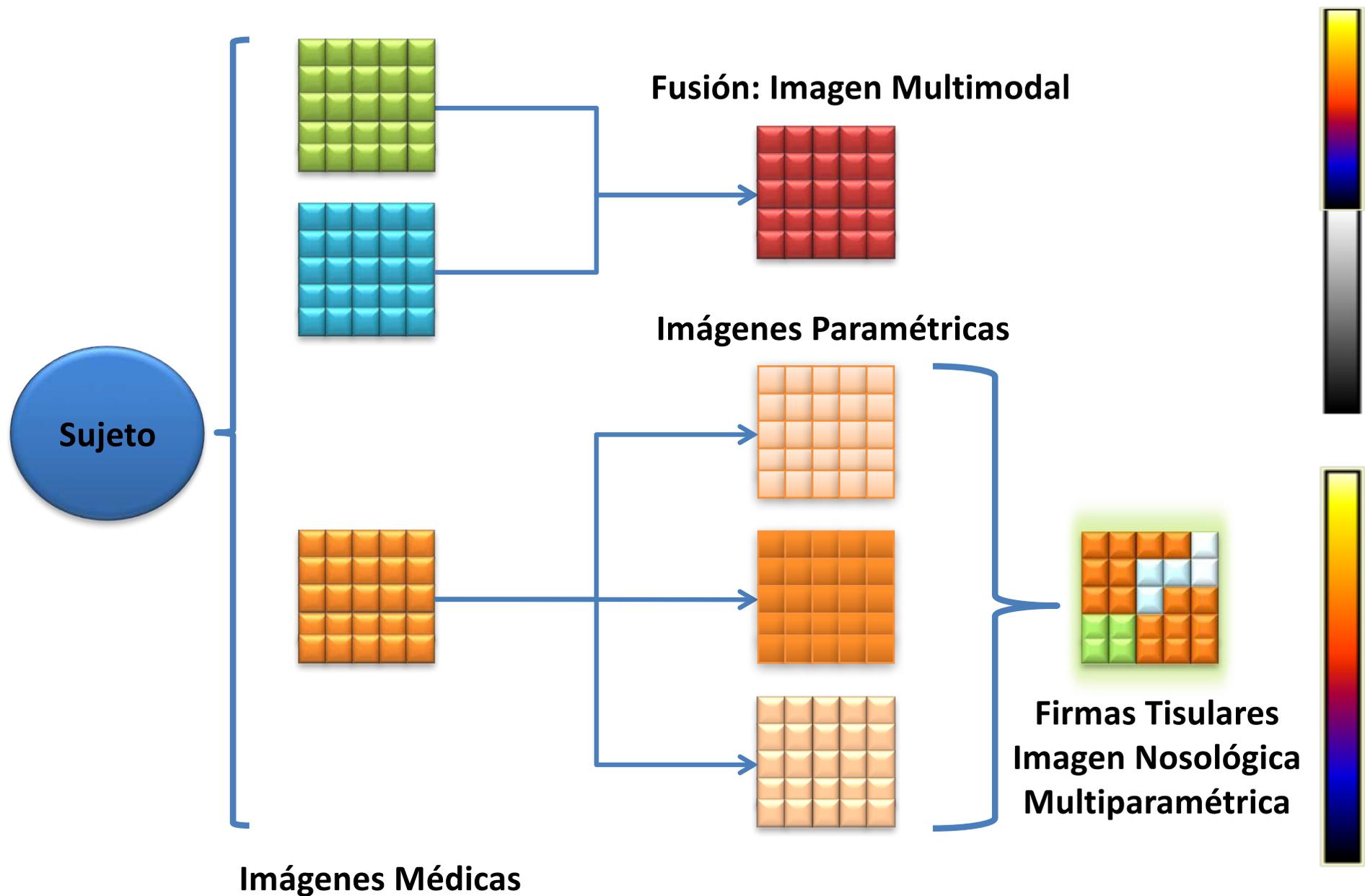


Diferencias en la conectividad entre grupos: visualización por grafos 2D y 3D.

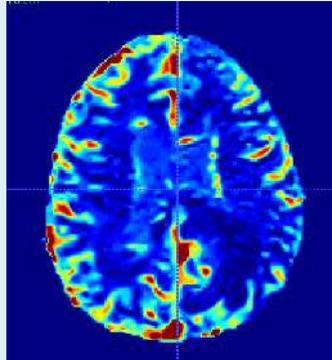


Eficiencia Global para Discriminar
($p < 0.05$)

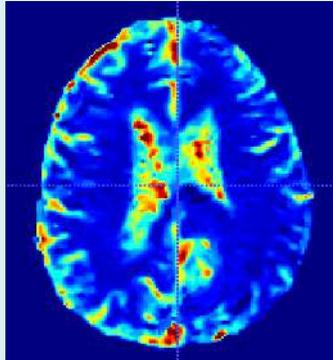
Biomarcadores Multimodalidades-Multiparamétricos



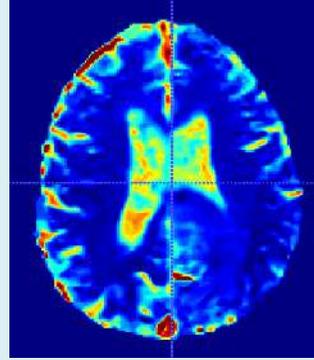
Biomarcadores Dinàmics



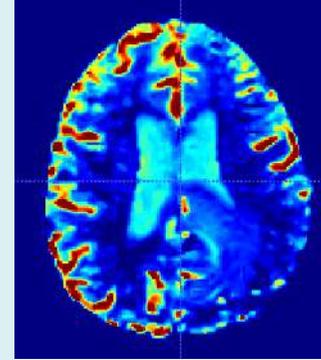
CBF



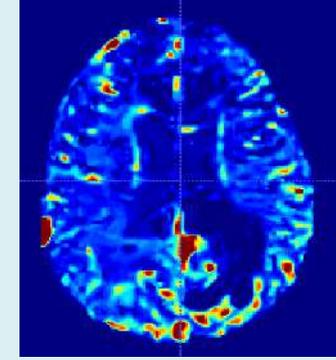
CBV



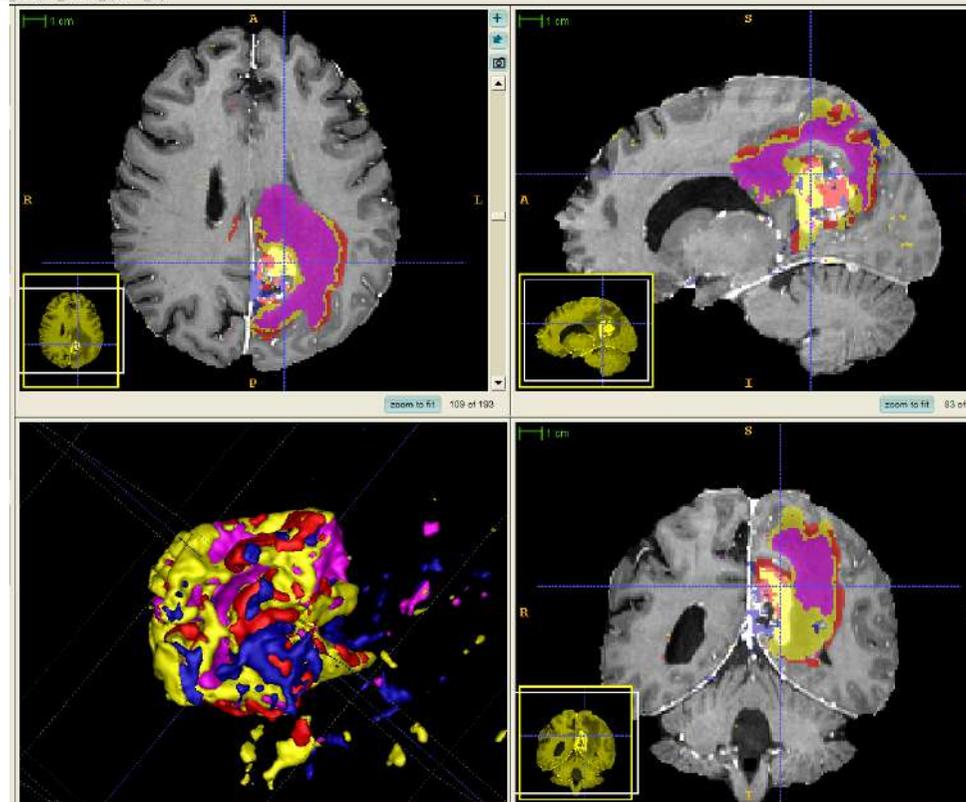
BBB



Vp

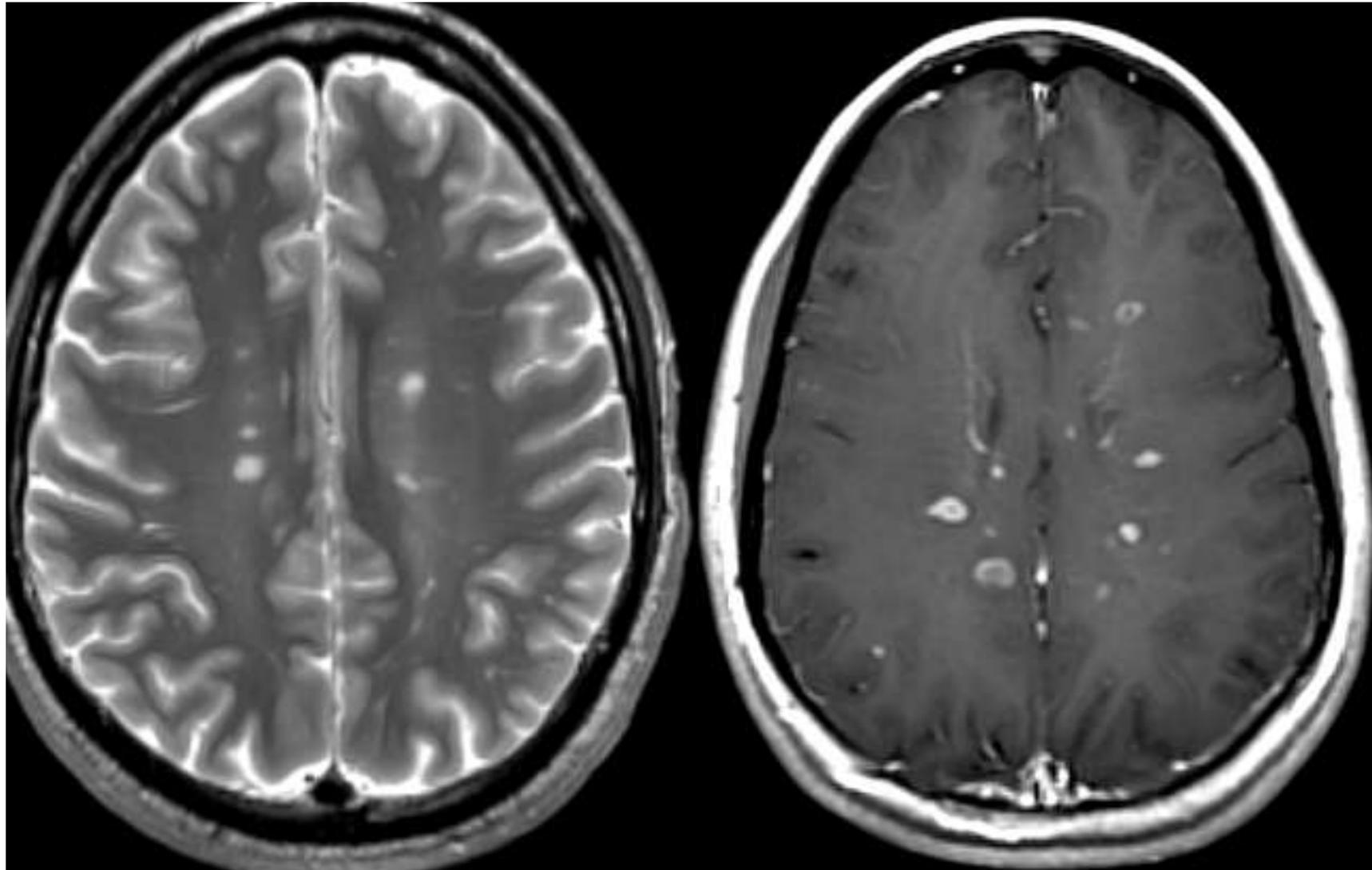


K_{trans}



Un ejemplo: la Esclerosis Múltiple

Lesiones hiperintensas en SB con alteración de la BHE (captación del contraste).



Un ejemplo: la Esclerosis Múltiple

El Informe Estructurado en la Esclerosis Múltiple

Asistentes: CerrarEstudios P **SR**

Listas de trabajo Relevancia Actualizar

lunes, 09 de enero de 2017

Buscar Opciones avanzadas (500: RESULTADOS MÁXIMOS - BÚSQUEDA REFINADA) Abrir texto Abrir imágenes

NHC	SIP	Apellidos del paciente, nombre del paciente
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Número de registro	Fecha de estudio	Modalidad
<input type="text"/>	hoy	cualquiera
Estado	La descripción contiene	
cualquiera	<input type="text"/>	

Agregar resultados a la última búsqueda

Buscar Restablecer

Ubicación: Sistema

Técnica

Región estudiada:

Gadolinio:

Tipo de Gadolinio:

Equipo:

Estudio comparativo:

Conclusión

Hallazgos por RM:

Signos de actividad por RM:

Otros hallazgos:

Observaciones:

Localización regiones: 12.

Periventriculares:

Cortico/yuxtacorticales:

Intratentoriales: Bulbo medular/Troncoencéfalo

Cerebelo

Médula espinal

Subcorticales:

Carga lesional global cerebral:

Graduación:

Número de lesiones con captación de gadolinio

Número de lesiones en cabeza:

Número de lesiones en médula:

Localización:

Agujeros negros:

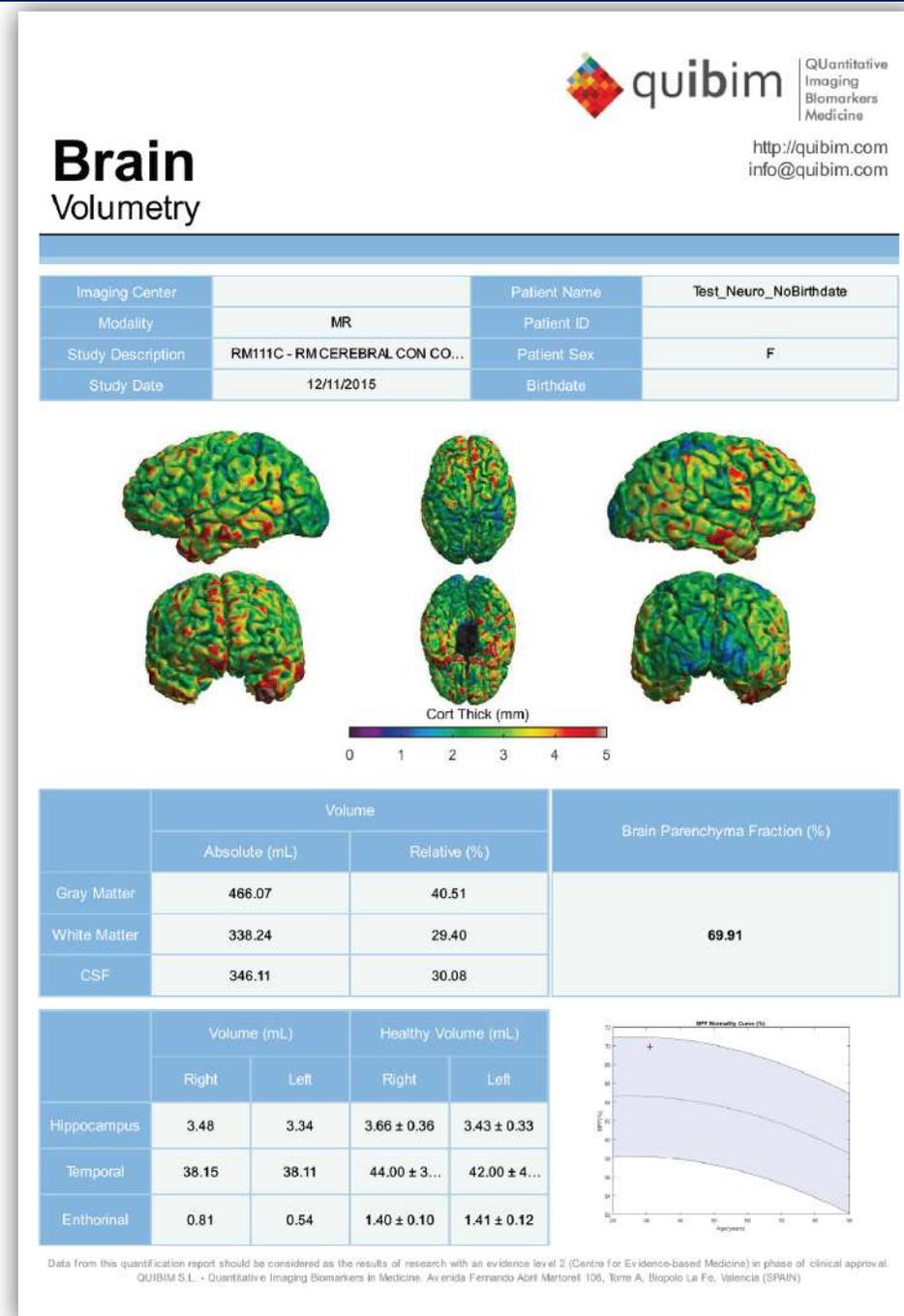
Atrofia cerebral:

Otros hallazgos asociados:

Un ejemplo: la Esclerosis Múltiple

 Mapa paramétrico espesor cortical espesor cortical por parcelas.

 Volumen (ml y en % relativo) total y por regiones cerebrales (6) y por parcelas (116).



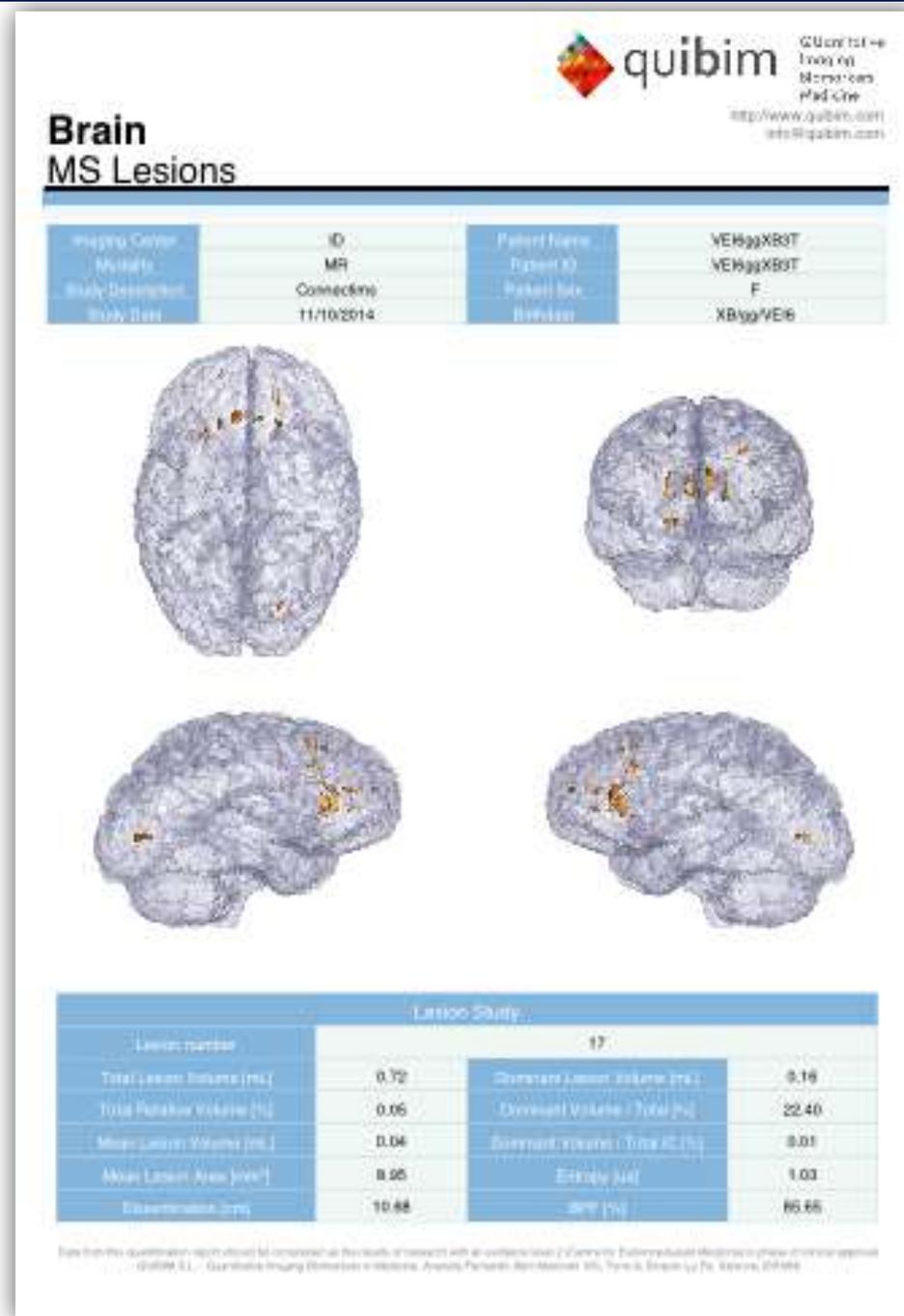
Un ejemplo: la Esclerosis Múltiple

 Carga lesional (número) y volumen de lesión (ml) total y relativo (%).

 Volumen lesión dominante total (ml) y relativo (%).

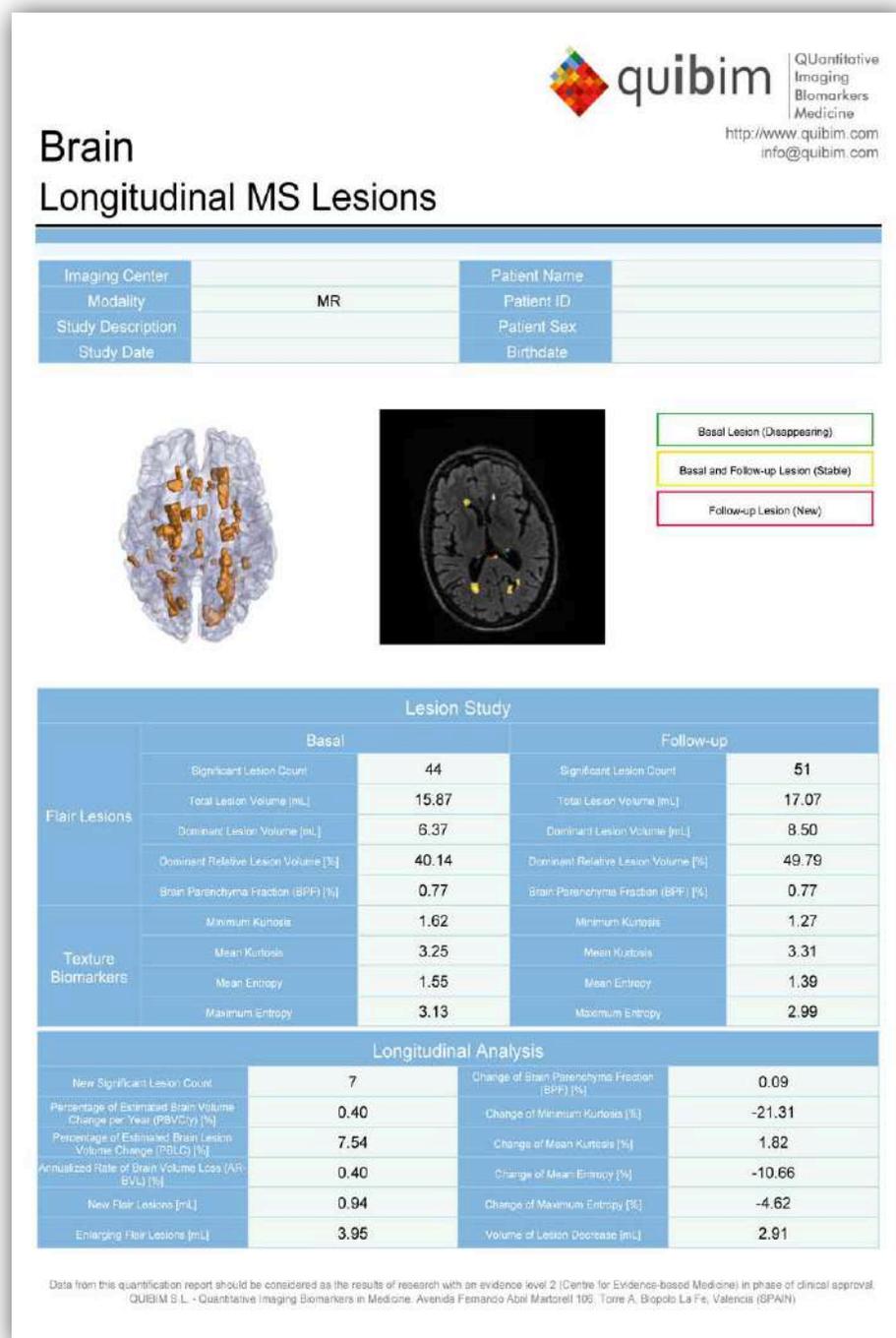
 Distancia media (cm) entre lesiones.

 Análisis de texturas de las lesiones.



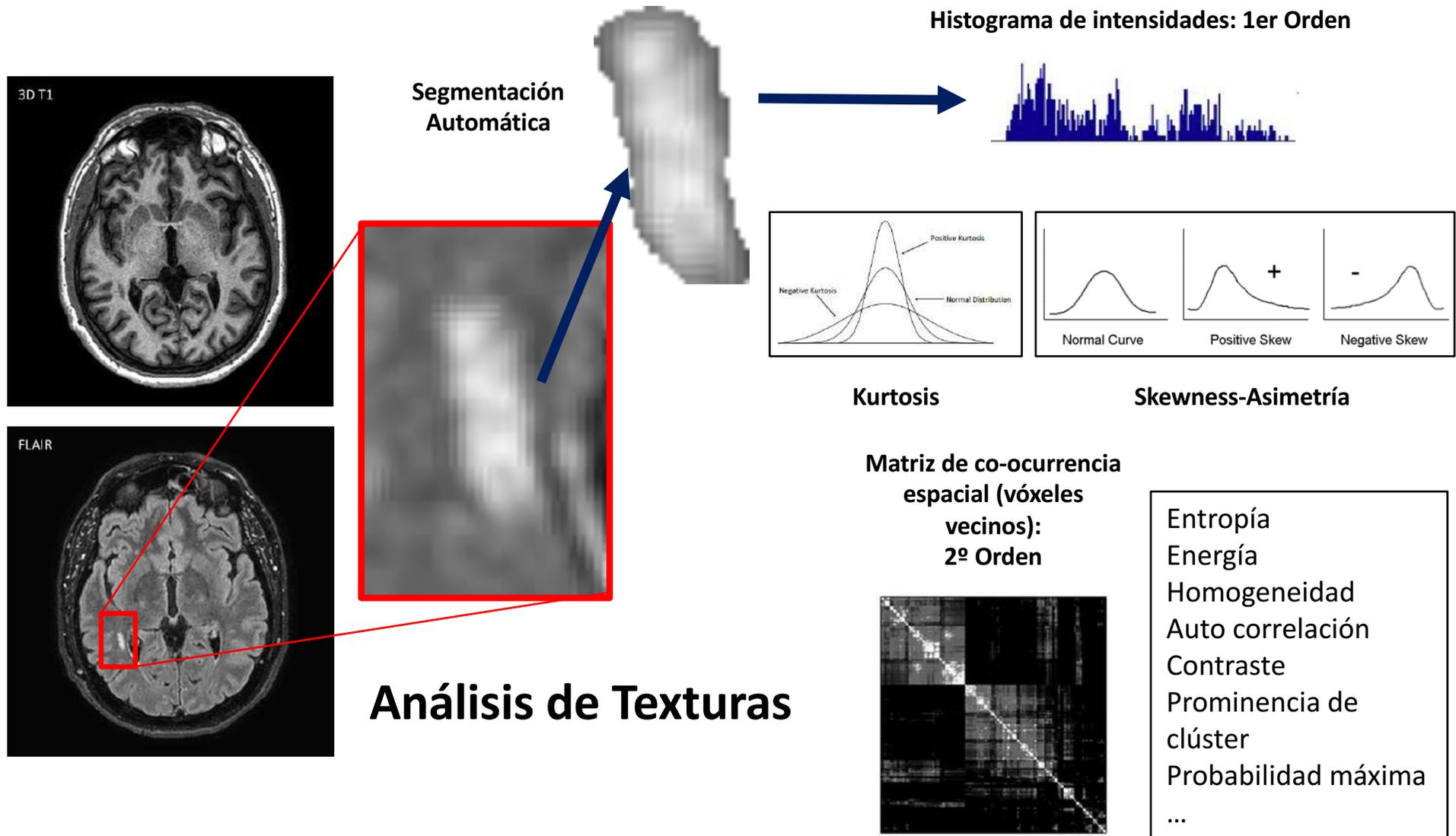
Un ejemplo: la Esclerosis Múltiple

-  Cambios en la carga lesional.
-  Cambios en el porcentaje de volumen parénquima cerebral.
-  Estimación de la variación de carga lesional.
-  Volumen de nuevas lesiones.
-  Cambios en la textura (entropía, kurtosis) y volumen de lesiones.

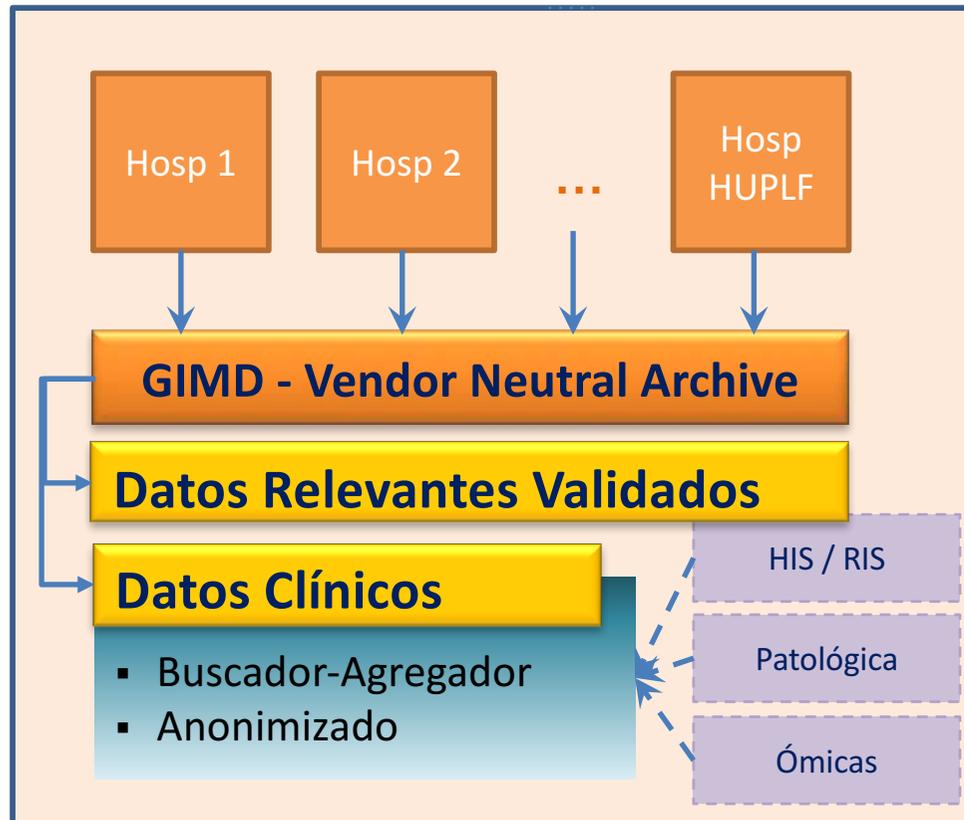


Un ejemplo: la Esclerosis Múltiple

 Biomarcadores de su composición en las lesiones de EM.



Nodo Valenciano de Euro-Biolmaging – BioBanco Imágenes



Plataforma Imagen Médica

- Validar Proyectos
- Base de Datos de Trabajo
- Usuarios con Acceso en Abierto

Comité de Dirección

Consorcio Integrado

- Conselleria de Sanitat CV (HUPLF)
- Universidades (I3M, COMMLAB, UA)
- Institutos (IISLF, FISABIO, CIPF)
- Empresas (QUIBIM SL)

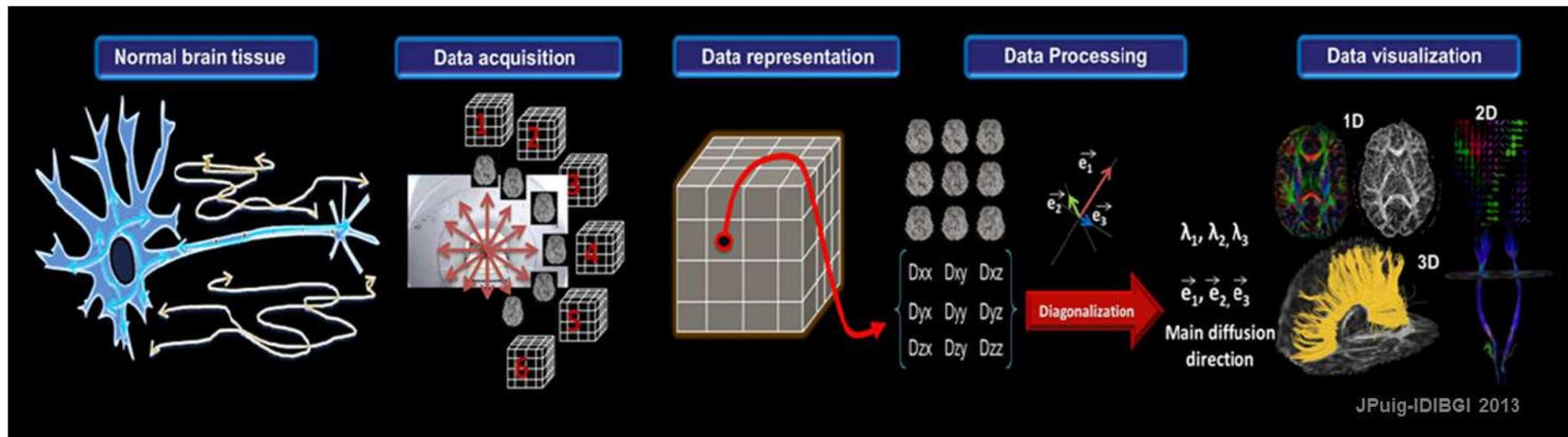
Plataforma de Posproceso

- Biomarcadores de Imagen
- Procesado de Imágenes
- Procesado de Datos
- Simulación *in-silico*
- Análisis Multidimensional-Multicanal
- Recursos Computacionales

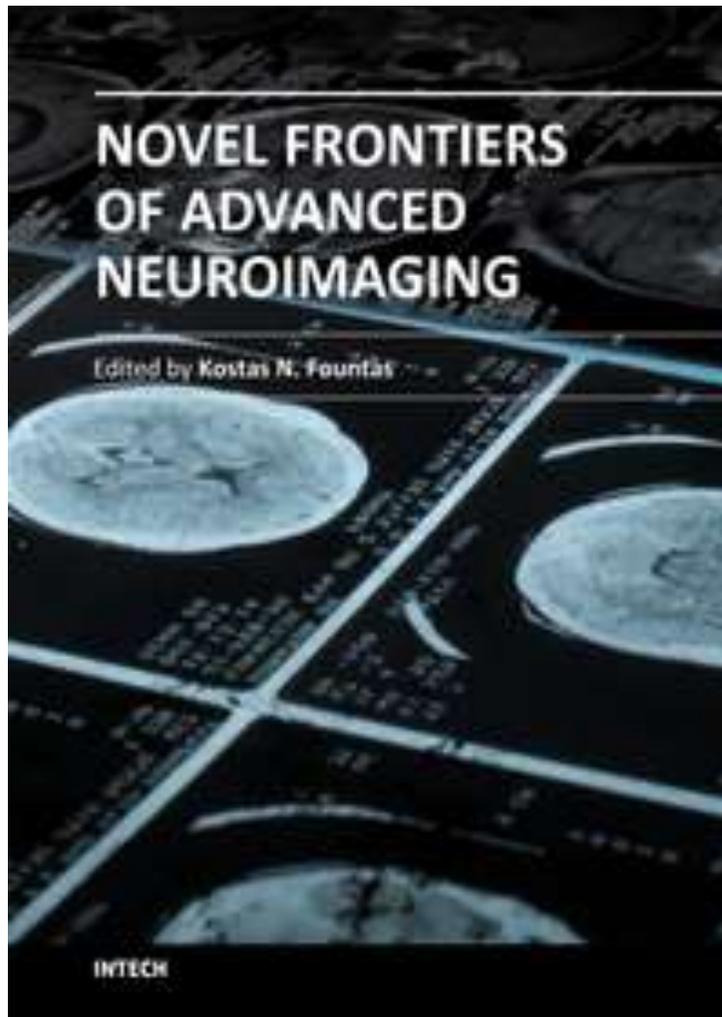
Infraestructuras de Computación Distribuida (Cloud, HPC)

Conclusiones y Propuestas desde la Radiología

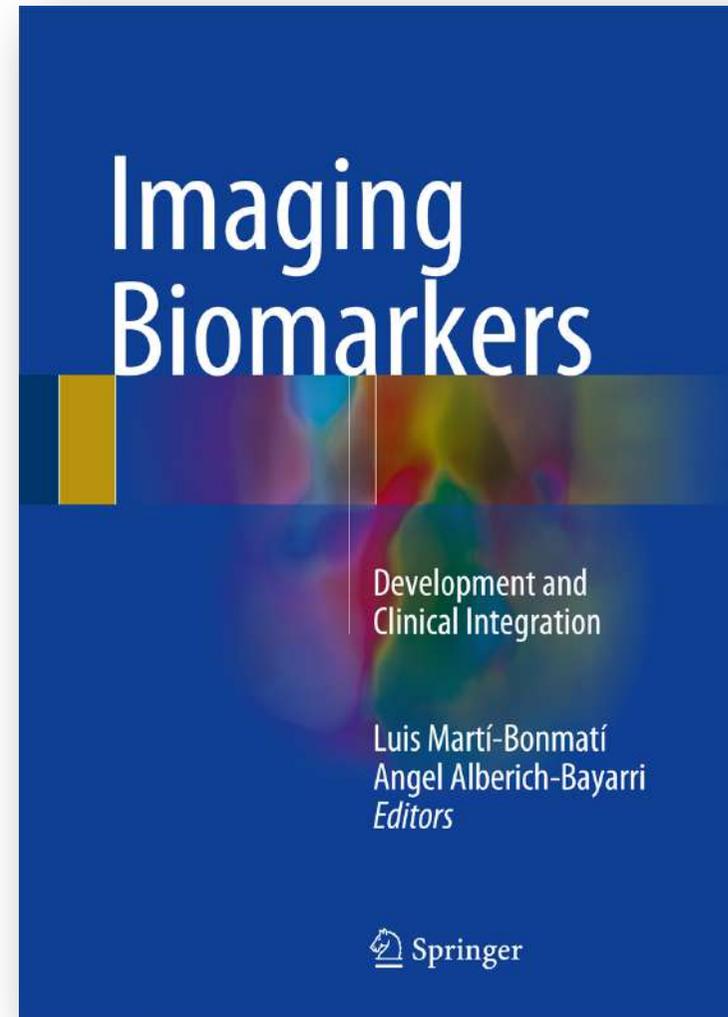
En la era de la Medicina Personalizada, los Biomarcadores de Imagen representan el esfuerzo de la Radiología para estudiar las propiedades y el comportamiento de diferentes órganos y lesiones, en un intento por describir y observar con exactitud y veracidad (Medicina de Precisión) las dianas más pertinentes a la enfermedad en un Informe Estructurado.



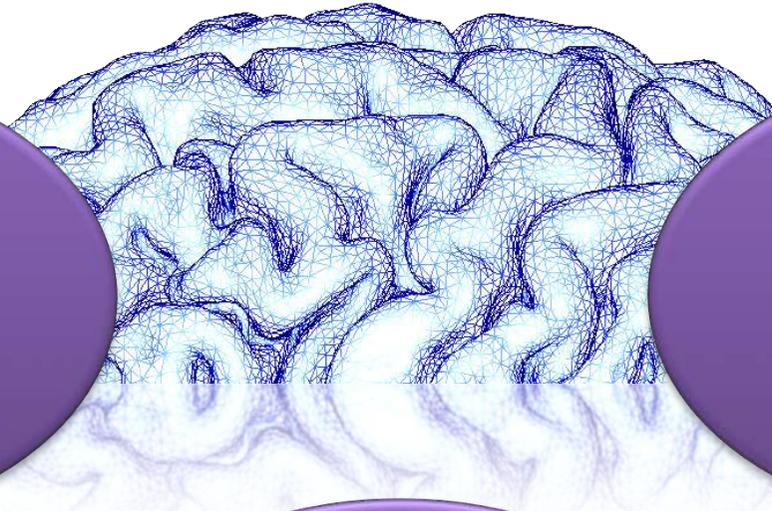
2013



2017



Agradecimientos



Esquizofrenia:
Julio Sanjuán, María
José Escartí y
Eduardo Aguilar

Esclerosis Múltiple:
Ventura Casanova,
Francisco Miralles y
Joan Carreres

ELA:
Juan Fco. Vázquez y
Miguel Mazón

Infarto
Josep Puig,
Gerard Blasco y
Salvador Pedraza

Tumores:
Fernando Aparici,
Antonio Revert,
Alex Pérez y Gaspar
Reynes

**Ingeniería
Quirónsalud:**
Gracián García y
Roberto Sanz

**Ingeniería GIBI2³⁰-
QUIBIM:**
Ángel Alberich,
Enrique Ruiz, Fabio
García y Sara
Carratalá