

M. J. Uscamayta Ayvar¹, J. M. Toranzo¹, J. Arnedo², I. Zwir², S. N. Gosnell³, G. A. de Erausquin⁴, R. Salas³.

¹Neuroscience, Universidad de Texas Rio Grande Valley, Harlingen, Texas; ²Universidad de Granada, Granada, Spain; ³Neurosciences., Howard Hughes Med. Institute - Baylor College of Medicine, Houston, TX; ⁴Glenn Biggs Institute for Alzheimer Disease and Neurodegenerative Disorders, University of Texas Health San Antonio, Texas

Introducción

Los trastornos mentales ocupan el segundo lugar entre las causas de discapacidad en todo el mundo ubicándose solo detrás de la cardiopatía isquémica y delante de todas las demás enfermedades (OMS). Sin embargo, los sistemas nosológicos actuales no han tenido éxito en desentrañar las explicaciones causales y son inadecuados para predecir el tratamiento o el pronóstico.

Hipotesis

“El uso de medidas dimensionales del comportamiento (autoinforme, síntomas subjetivos), volumetría cerebral y conectividad estructural, asociados a síntomas afectivos y ansiosos, mejoran la predicción de la respuesta al tratamiento ”.

Métodos

- 477 pacientes hospitalizados en la clínica Menninger (Houston,Texas) que fueron evaluados con escalas psicológicas (PHQ-SADS, DERS, AAQII, SSRS, BHS, BSS, SCS).
- Se procesaron imágenes cerebrales estructurales y ponderadas por tensor de difusión utilizando Freesurfer y Tracula.
- Se buscaron biclusters que reflejaran diferentes patrones volumétricos y de tractografía compartidos por distintos subconjuntos de pacientes.
- Se correlacionó los biclusters descubiertos con descripciones recopiladas de las características clínicas de los pacientes, incluida la gravedad de los síntomas afectivos, y grupos identificados de individuos con un alto nivel de múltiples rasgos clínicos, volumetría cerebral y conectividad estructural, compartidos.
- Técnicas de factorización de matrices: metodología NMF para examinar datos n = 477

<http://www.bioinformatics.org/bionmf/>

$$\begin{bmatrix} W \\ \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} H \\ \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} V \\ \end{bmatrix}$$

La matriz V está representada por dos matrices más pequeñas, W y H, que, cuando se multiplican, reconstruyen aproximadamente V.

Tab. 1: Sujetos que comparten el perfil clínico. (Bi-clusters)

GROUP	RISK	SUBJ	FEATURES	SKATpval _{eALL}	SKATpval _{eBIC}
P5.1	0.51515152	11	11	0.14285479	9.53E-09
P11.11	0.48	25	5	4.20E-05	5.17E-34
P21.2	0.47619048	35	4	0.00038939	7.35E-42
P3.1	0.47222222	12	6	0.27117143	4.25E-07
P14.5	0.46875	32	6	0.00010526	8.35E-38
P2.2	0.46464646	132	10	0.04024435	2.77E-33
P19.9	0.46236559	31	4	7.92E-05	5.05E-30
P2.1	0.46153846	13	1	0.1797929	0.00436534
P3.2	0.45692884	89	12	0.01959311	2.93E-30
P20.10	0.42982456	38	2	0.00173252	1.11E-39
P22.13	0.42028985	23	4	0.16834039	1.61E-06
P19.18	0.41666667	16	3	0.12347653	1.90E-05
P19.14	0.41496599	49	2	0.09129163	6.76E-49
P20.18	0.40804598	58	1	0.16826851	9.15E-46
P22.8	0.4051282	65	1	0.1797929	4.11E-11
P22.20	0.40160643	83	2	0.45014979	1.87E-89
P18.11	0.4	10	2	0.67386628	1.02E-17
P13.2	0.39814815	36	3	0.05592296	2.20E-21
P22.6	0.39766082	57	2	0.51213892	1.23E-27
P16.13	0.3968254	21	4	0.11989547	1.56E-11
P13.12	0.39130435	23	6	0.01951681	2.80E-06
P22.12	0.38636364	44	2	0.00886896	2.89E-25
P21.13	0.38164251	69	2	0.21467662	2.31E-60
P5.5	0.37984496	43	3	0.43514989	1.74E-28
P19.19	0.37719298	38	2	0.7321841	4.07E-45
P22.17	0.375	16	2	0.94813953	2.48E-23
P6.5	0.37333333	25	2	0.00173252	2.01E-09
P22.11	0.36666667	30	3	0.01266784	4.18E-15
P20.9	0.36296296	45	3	0.59591843	2.50E-41
P17.2	0.36	25	2	0.13150173	3.82E-28
P22.2	0.35632184	29	2	0.00238582	8.52E-12
P19.17	0.35042735	39	2	0.31382505	5.78E-17
P21.9	0.34210526	38	2	0.02115402	1.08E-48
P21.6	0.33333333	13	1	0.1883359	7.55E-14
P19.1	0.33333333	33	3	0.36806995	4.15E-36
P9.6	0.33333333	21	1	0.1797929	0.00027114

Tab. 4: Co-clustering entre Perfiles Clínicos y Conectividad de la Sustancia Blanca

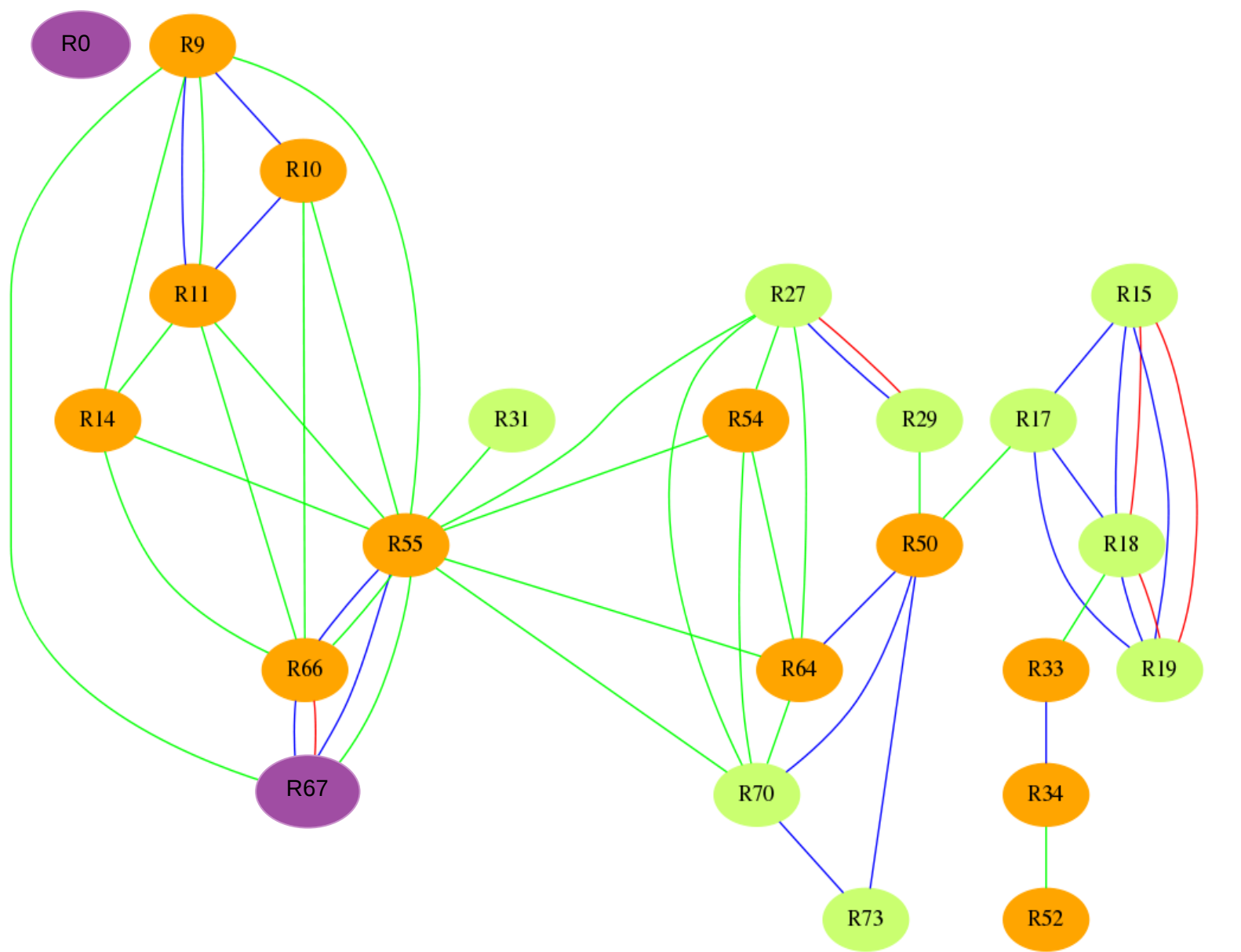
Relation	G.Esc	G. Con	Subj	numFeats AY(Esc)	numFeats BY(Con)	Length of Stay
R0	G11.11	P14.1	5	5	8	0.02285507
R67	G22.8	P6.6	9	1	9	0.00325272
R9	G22.20	P21.11	10	2	5	0.03540565
R34	G20.10	P18.15	5	2	2	0.02872693
R50	G22.13	P18.18	5	4	5	0.03883031
R54	G22.6	P16.2	8	2	5	0.00547622
R66	G22.8	P18.7	14	1	2	0.0077737
R52	G22.12	P18.15	6	2	2	0.01341145
R11	G22.20	P14.14	7	2	7	0.03216514
R10	G22.20	P12.1	9	2	4	0.00972652
R14	G19.14	P14.14	5	2	7	0.03599511
R33	G20.10	P22.11	5	2	2	0.01958355
R64	G19.18	P18.3	5	3	8	0.00886044
R55	G9.6	P2.2	8	1	39	0.01315697
R15	G19.1	P9.9	7	3	9	2.97E-05
R29	G22.2	P22.4	5	2	1	0.00748059
R31	G17.2	P21.19	6	2	4	0.0047725
R70	G19.17	P18.3	7	2	8	0.04463181
R73	G19.17	P21.8	7	2	4	0.01242618
R18	G19.1	P15.4	6	3	11	0.00301287
R27	G22.2	P18.3	6	2	8	0.03329374
R17	G19.1	P22.1	5	3	4	0.00860243
R19	G19.1	P11.8	5	3	9	0.00214932

Descubrimos co-clústeres distintos que predicen diferentes períodos de estadía. Los co-clústeres formaron una red donde los enlaces son sujetos compartidos (líneas azules), características compartidas (líneas verdes) o ambos (líneas naranjas). La gran red incluyó co-clústeres predictivos de estadías bajas e intermedias basadas en diferentes características. Un solo co-grupo fue predictivo de la mayor duración de la estadía e incluyó a 5 sujetos que compartían un pequeño número de características clínicas y tractos anormales de materia blanca.

Tab. 2: Sujetos que comparten conectividad estructural (Bi-clusters)

GROUP	RISK	SUBJ	FEATU RES	SKATpvalueALL	SKATpvalue BIC
P17.3	0.5	18	4	0.00036809	3.25E-07
P8.7	0.49206349	21	6	0.41989143	2.67E-14
P20.6	0.48958333	32	5	0.00055232	7.74E-27
P18.1	0.48484848	11	5	0.72811405	4.87E-13
P6.6	0.48148148	18	4	0.00070794	1.68E-17
P6.6	0.48	25	9	0.00020747	6.88E-26
P9.8	0.47777778	30	11	0.06608845	3.92E-25
P19.1	0.47222222	12	3	0.72597398	1.69E-09
P20.19	0.46666667	10	5	0.83576152	1.60E-10
P20.10	0.46153846	13	4	0.00036809	8.80E-13
P19.14	0.45238095	14	7	0.04172269	9.97E-16
P16.12	0.43859649	19	5	0.8039147	1.69E-09
P22.13	0.43333333	10	5	0.02235164	1.19E-16
P7.4	0.42857143	21	6	0.62727023	6.87E-14
P10.2	0.42528736	29	14	0.7725572	6.31E-11
P14.1	0.42424242	33	8	0.69299847	3.62E-24
P14.14	0.42105263	19	7	0.00881046	1.16E-21
P2.2	0.41772152	79	39	0.07060011	1.75E-43
P22.1	0.41666667	20	4	0.92989472	7.11E-12
P9.9	0.41666667	16	9	0.02338482	1.32E-15
P20.1	0.41666667	24	4	0.19192157	1.19E-23
P18.18	0.41463415	41	5	0.95884537	1.91E-28
P5.1	0.41025641	26	4	0.47129307	2.88E-12
P15.9	0.41025641	13	5	0.00695446	6.52E-16
P17.15	0.40740741	18	4	0.5352521	5.41E-08
P18.14	0.40740741	18	4	0.03477548	1.10E-22
P21.18	0.40740741	18	4	0.87433313	1.08E-08
P12.1	0.4057971	23	3	0.5202884	1.05E-06
P21.21	0.40474719	14	4	0.73478632	4.45E-06
P18.13	0.40196078	34	6	0.4772288	6.03E-31
P18.7	0.40123455	54	2	0.75193855	2.34E-47
P20.15	0.40112994	55	6	0.79922717	5.88E-50
P16.2	0.4	25	5	0.36826256	3.29E-24
P11.8	0.4	15	5	0.00138327	1.90E-21
P16.10	0.4	15	2	0.80140508	7.71E-19
P19.19	0.4	10	4	0.00012449	2.45E-12
P13.4	0.4	20	10	0.80133176	1.20E-20
P20.14	0.4	10	4	0.3336053	3.16E-27
P13.5	0.4	20	18	0.97803456	0.00014867
P10.4	0.3968254	21	7	0.54282566	2.96E-23
P15.5	0.39583333	32	10	0.02607778	1.76E-11
P21.19	0.39393939	33	4	0.12134503	1.43E-34
P18.15	0.39130435	23	2	0.61016947	2.79E-34
P12.2	0.38888889	18	5	0.59183838	5.89E-18
P16.14	0.38888889	24	2	0.04936178	1.59E-32
P21.6	0.38888889	12	6	0.74572814	6.30E-08
P15.11	0.38461538	52	5	0.70312871	1.86E-32
P21.5	0.38461538	39	4	0.45478483	4.13E-30
P12.4	0.38461538	39	7	0.82128949	1.17E-33
P22.16	0.37277778	30	2	0.43650146	1.51E-18
P19.13	0.37681159	23	3	0.78896688	2.51E-13
P17.12	0.375	16	4	0.29751603	1.35E-18
P21.8	0.37373737	33	4	0.46952542	1.12E-34
P18.3	0.37315847	42	8	0.53577849	6.62E-29
P20.4	0.36842105	19	10	0.01729418	1.10E-22
P19.6	0.36842105	19	3	0.50073545	5.42E-20
P13.63	0.36363636	22	10	0.26239027	3.15E-15
P22.4	0.36363636	22	1	0.62573616	4.95E-18
P9.2	0.35632184	29	8	0.04777011	4.63E-35
P15.4	0.35555555	15	4	0.83681572	1.14E-06
P15.4	0.33333333	13	11	0.00542624	4.29E-28
P22.11	0.3015873	21	2	0.84604341	5.42E-12

Fig. 1: Co-clustering entre Perfiles Clínicos y Conectividad de la Sustancia Blanca



Tab. 3: Sujetos que comparten volumetría cerebral (Bi-clusters)

GROUP	RISK	SUBJ	FEATURES	SKATpvalueALL	SKATpvalue BIC
P21.15	0.56666667	10	22	0.10509127	2.11E-11
P13.6	0.52380952	14	40	0.23472241	6.99E-11
P18.16	0.52173913	23	38	0.35318304	4.33E-21
P11.1	0.5	20	44	0.33203231	4.80E-16
P18.1	0.48148148	17	38	0.72595218	2.06E-11
P21.19	0.49019608	17	22	0.14005771	4.64E-09
P16.2	0.48484848	11	23	0.14680498	2.21E-12
P20.5	0.47826087	23	21	0.08335348	4.27E-21
P15.5	0.47619048	14	35	0.30367754	2.97E-12
P16.10	0.47222222	12	23	0.06657902	9.65E-09
P20.20	0.46666667	10	17	0.26283175	7.53E-10
P19.5	0.45833333	16	59	0.31588097	1.54E-08
P21.4	0.45833333	16	21	0.87670594	2.51E-12
P20.4	0.4516129	31	66	0.0541173	6.77E-20
P19.2	0.45098039	17	33	0.52899961	4.65E-09
P18.15	0.44444444	12	33	0.35476511	1.56E-10
P14.8	0.44444444	33	36	0.11994092	2.33E-23
P8.7	0.44444444	21	43	0.01954023	2.27E-17
P16.3	0.43137255	34	65	0.73232613	1.10E-22
P19.16	0.42857143	21	13	0.22410577	6.47E-17
P3.2	0.42222222	15	141	0.02009922	0.66667857
P22.3	0.42028985	23	10	0.60209058	7.66E-10
P17.13	0.41666667	12	19	0.17698681	1.64E-07
P21.10	0.41025641	13	57	0.21909136	2.68E-06
P15.9	0.40740741	27	14	0.1209564	2.40E-19
P4.4	0.40677966	59	137	0.14844052	2.62E-26
P3.3	0.40437158	61	165	0.02713597	4.39E-21
P15.8	0.4	15	34	0.23922185	1.10E-13
P21.12	0.39393939	11	5	0.06249656	0.02715093
P18.1	0.39215686	17	15	0.2680368	3.51E-17
P13.7	0.38596491	19	33	0.21383988	1.57E-18
P18.13	0.38333333	20	16	0.0891476	7.84E-04
P16.12	0.38333333	20	25	0.19626571	0.00037569
P21.7	0.38333333	20	40	0.53444542	2.884E-17
P22.18	0.37777778	15	42	0.3553818	2.01E-11
P12.3	0.37037037	36	17	0.51851328	8.56E-26
P21.3	0.36842105	19	18	0.63488386	9.85E-25
P18.14	0.36507932	22	15	0.7122129	1.64E-07
P18.13	0.36363636	22	15	0.5732766	6.54E-21
P19.1	0.36231884	23	8	0.57798334	1.81E-20
P7.2	0.35714286	24	26	0.18684578	0.00146525
P13.1	0.35714286	28	8	0.9070688	5.42E-06
P22.9	0.35555555	15	8	0.2935078	4.24E-07
P13.13	0.35191485	15	16	0.6359122	0.00059122
P6.2	0.35087719	38	42	0.55569959	2.32E-13
P21.7	0.34567901	27	35	0.9143054	7.56E-10
P8.3	0.33333333	32	21	0.36253421	1.59E-10
P6.5	0.33333333	19	29	0.04109736	5.38E-20
P22.12	0.33333333	10	6	0.48627811	8.70E-05
P13.13	0.33333333	26	10	0.3141148	6.41E-06
P14.5	0.33333333	16	47	0.06963452	3.51E-11
P11.5	0.33333333	10	62	0.22501336	0.00295126
P16.16	0.30555555	24	30	0.26963614	3.37E-25