



16.16 - Procesamiento de Imágenes Biomédicas
TP Cuatrimestral

Profesores: Roberto Sebastián Tomás
Guillermina Griffa

Ayudante: Priscilla Vanesa Tenas Vai

Alumnos: Sophie MARCÓ FARI, 59545
Guadalupe SOSA FERRO, 59042
Nahuel CARBÓN, 58443

Fecha de entrega: 25-11-2022

Índice

1. Resumen	3
2. Introducción	4
2.1. Enfermedad de Parkinson	4
2.2. Núcleo Subtalámico	5
2.3. Detección	5
2.4. Análisis de Texturas 3D	5
3. Objetivo del trabajo práctico	6
4. Obtención de imágenes	6
5. Código	7
5.1. Carga de Imágenes	8
5.2. Registración	10
5.3. Segmentación	11
5.4. Análisis de Texturas	13
5.5. Clasificador	13
6. Discusión	14
6.1. Mejoras a futuro	14
6.2. Inconvenientes	15
7. Conclusión	15
8. Referencias	16

1. Resumen

El segundo trastorno neurológico más común que prevalece entre la población que envejece en el mundo se considera la enfermedad de Parkinson (EP). Además, dado que existe un crecimiento exponencial del envejecimiento de la población en el mundo, el número de personas que padecen la enfermedad de Parkinson está aumentando y supone una enorme carga económica para los gobiernos. Sin embargo, hasta ahora no se ha descubierto ningún método terapéutico para erradicar completamente la enfermedad del cuerpo de una persona después de su aparición. Por lo tanto, la detección temprana de la enfermedad de Parkinson es de suma importancia para hacer frente a la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en los pacientes para atenderlos con una vida mejor. Con el fin de buscar posibles métodos de diagnóstico, en este trabajo se propone el desarrollo de un clasificador basado en machine learning, con el objeto de identificar pacientes sanos de pacientes con Párkinson. Se han de utilizar métricas de análisis de texturas de las zonas subcorticales, mediante imágenes de resonancia magnética.

2. Introducción

2.1. Enfermedad de Parkinson

En los últimos 25 años se han duplicado los casos de Parkinson en el mundo, situándose en 2019 en los 8,5 millones de personas que padecen la enfermedad, según se desprende del informe ‘La enfermedad de Parkinson: un enfoque de salud pública’, elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa crónica del sistema nervioso central que afecta a los ganglios basales, produciéndose una reducción progresiva de neuronas de la sustancia negra pars compacta (SNc) que es la generadora de dopamina. La dopamina es un neurotransmisor involucrado en la organización del movimiento, por lo tanto, este déficit provoca con el inicio de la enfermedad temblores, bradicinesia, alteración de la postura y el equilibrio, etc., y empeora progresivamente con el transcurso del tiempo.

A través de la generación de dopamina, la SNc participa principalmente en la planificación de los movimientos complejos, es por esto, que en la EP no se ve alterado el movimiento analítico (como por ejemplo levantar un brazo o mover una pierna), mientras si se encuentra alterada la capacidad de caminar o hacer cosas complejas como podría ser el abrocharse unos zapatos. Esta planificación de movimientos complejos la desarrolla debido a una serie de conexiones con otras áreas de nuestro cerebro. Los ganglios basales reciben los inputs (información) de la corteza cerebral y envían sus outputs de nuevo (información elaborada), a través del tálamo que distribuye la información hacia la corteza cerebral, concretamente a áreas prefrontales y premotoras que son las que tienen la función de planificar y ejecutar la acción. Cuando la función de uno de estos componentes no se produce de forma adecuada, se alteran las funciones del resto de los componentes de dicha conexión. En definitiva, esta red de conexiones y la modulación proporcionada por los ganglios basales sirve para conseguir una planificación, iniciación y terminación apropiada de los movimientos voluntarios; sobre todo de aquellos movimientos con una dimensión cognitiva compleja.[1]

Actualmente no hay un diagnóstico certero, por este motivo se analizan los síntomas y pruebas diagnósticas para buscar establecer un diagnóstico. A su vez, tampoco existe una cura para dicha enfermedad. La terapia se dedica a tratar los síntomas de mayor severidad y molestia para el paciente. Por dichas razones, los tratamientos deben ser adaptados a cada individuo en específico, ya que un tratamiento del tipo estándar sería inviable e ineficaz.

2.2. Núcleo Subtalámico

Como se ha mencionado previamente, la EP se produce por la pérdida selectiva de neuronas a nivel de la sustancia negra, lo que produce un desbalance en el funcionamiento de los ganglios basales. Entre todos los mecanismos fisiopatológicos ocurientes en esta enfermedad, la hiperactividad del núcleo subtalámico es el que más se relaciona con las principales manifestaciones clínicas, además esta estructura juega un papel fundamental en el control motor.[2]

Dicho núcleo se encuentra en el diencefalo, el mismo es una estructura pequeña y muy vascularizada. A su vez, está formado por neuronas de proyección con grandes axones y un gran árbol dendrítico a través de los cuales realiza sinapsis con un gran grupo de estructuras entre ellas: globo pálido en sus dos porciones, sustancia negra pars reticulada, núcleo pedúnculo pontino, sustancia negra pars compacta, estriado, corteza cerebral y formación reticular mesencefálica y pontina. Además, sus principales aferencias se dirigen a ambos segmentos del globo pálido y a la sustancia negra pars reticulada. El neuro-transmisor que expresa es el ácido glutámico. De forma simultánea este núcleo recibe aferencia de la corteza cerebral, a través de una vía hiperdirecta que igualmente expresa ácido glutámico como neurotransmisor, y del globo pálido externo formando parte de la vía indirecta del circuito motor, cuya conexión es francamente inhibitoria y expresa Ácido Gamma Amino Butírico (GABA). También recibe aferencia desde el núcleo pedúnculo pontino, sustancia negra pars compacta, complejo parafascicular del tálamo y núcleo dorsal del rafe. Por todo esto el NST se involucra en importantes aspectos de la conducta motora.[3]

2.3. Detección

Para la detección temprana de la enfermedad de Parkinson, el paradigma de diagnóstico más utilizado es el análisis de imágenes de resonancia magnética (IRM). Las resonancias magnéticas brindan detalles anatómicos sobre las estructuras subcorticales del cerebro que se analizan más a fondo para verificar si hay aneurismas, lo que se considera útil para el diagnóstico temprano de un tipo particular de enfermedad. Sin embargo, como la resonancia magnética es una estructura 3D, se vuelve muy difícil para el ojo humano analizar los detalles intrínsecos y las propiedades heterogéneas de las estructuras subcorticales. Por lo tanto, con el avance de la tecnología, las herramientas de diagnóstico asistido por computadora se han considerado muy efectivas para la detección y diagnóstico de enfermedades, ya que proporcionan detalles morfológicos sobre diferentes tejidos de las estructuras de interés.

2.4. Análisis de Texturas 3D

El análisis de texturas 2D se usa más comúnmente para cualquier aplicación, pero en los últimos años, el análisis de texturas 3D también recibió mucha atención

porque el análisis 3D proporciona información más discriminadora en comparación con el análisis 2D. En el análisis de texturas 2D, el píxel de interés (POI) individual tiene ocho píxeles vecinos que se pueden analizar en cuatro direcciones que son independientes entre sí. Mientras que en el análisis de texturas 3D, el vóxel individual de interés tiene 26 vóxeles vecinos que se pueden analizar en las 13 direcciones que son independientes entre sí. En los últimos años, las técnicas de aprendizaje automático y aprendizaje profundo se han utilizado ampliamente para aplicaciones médicas, especialmente para mejorar la práctica clínica. Las técnicas de aprendizaje automático y aprendizaje profundo se utilizan ampliamente para mejorar la eficiencia en las prácticas radiológicas y ayudar a los médicos a tomar decisiones de una manera más rápida. Por tanto, se propone un estudio de textura 3D, morfológico y estadístico del voxel de interés para la detección de la enfermedad de Parkinson utilizando algoritmos de aprendizaje automático.

3. Objetivo del trabajo práctico

El objetivo del presente trabajo es desarrollar un clasificador basando en *machine learning* para identificar pacientes con Parkinson de pacientes sanos, utilizando métricas de análisis de texturas de los núcleos subtalámico en imágenes obtenidas por resonancia magnética. Para realizar esto, se siguieron los siguientes pasos:

1. Obtención de imágenes
2. Registración
3. Segmentación de las regiones de interés (ROI)
4. Extracción de características de las ROI mediante análisis de texturas
5. Clasificador basado en *machine learning*
6. Evaluación del clasificador

4. Obtención de imágenes

Las imágenes de resonancia magnética utilizadas para realizar el trabajo se obtuvieron de la base de datos *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI, por sus siglas en inglés). Los datos a analizar fueron tomados de individuos entre 50 y 73 años de edad. Se descargaron 40 imágenes, 20 de pacientes sanos y 20 de pacientes con Parkinson, en cada caso 10 de mujeres y 10 de varones. Todas las imágenes tienen las siguientes especificaciones con el fin de mantener ciertas variables fijas:

Modalidad	Resonancia magnética
Plano de adquisición	Sagital
Tipo de adquisición	3D
Fabricación del equipo	Siemens (MPRAGE)
Ancho de slice	1.0 mm
Ponderación	T1
Formato	NIfTI

Cuadro 1: Características de las imágenes descargadas.

Como se observa en el Cuadro 1, estas imágenes se encuentran en formato NIfTI, un tipo de formato de archivo utilizado en neuroimágenes.

Para los pasos de registración y segmentación, se utilizaron imágenes del atlas MNIPD25-T1MPRAGE-1 mm [4]. Para la registración se utilizó la imagen PD25-T1MPRAGE-template-1mm como imagen fija. Luego se utilizó la imagen PD25-subcortical-1mm, la cual contiene las 8 estructuras subcorticales etiquetadas para la segmentación de las ROI a analizar. Se estudiaron 16 ROI en total, dado que cada estructura está dividida en derecha e izquierda.

5. Código

El código se desarrolló en Python 3.7 en Colab. Debido a que las imágenes están en 3 dimensiones, se decidió utilizar librerías para llevar a cabo los distintos pasos. En clase, los algoritmos con los que hemos trabajado fueron desarrollados para imágenes en 2 dimensiones. Aunque podríamos haber adaptado muchos de estos algoritmos a imágenes de 3 dimensiones, decidimos utilizar las librerías ya que vimos este trabajo práctico como una buena oportunidad para conocer las amplias opciones disponibles para el procesamiento de imágenes gracias al hecho que Python es de código abierto.

Las librerías utilizadas son ANTsPy y Nilearn. ANTsPy (*Advanced Normalization Tools in Python*) es una librería de procesamiento de imágenes médicas optimizada y validada para Python [5]. En el trabajo se utilizaron funciones de los paquetes de registración y segmentación. La librería Nilearn también permite el análisis de imágenes cerebrales en 3 dimensiones [6], de la cual utilizamos funciones para la visualización de las imágenes y selección de las ROI. Cada una de las librerías convierte el archivo en formato NIfTI a un tipo de objeto propio de la librería, ANTsImage en el caso de ANTsPy y Nibabel en el caso de Nilearn, evitando así la necesidad de manipular las imágenes como arreglos de Numpy. Ya que se utilizaron funciones de ambas librerías, fue necesario convertir las imágenes resultantes de los

pasos de procesamiento entre ambos tipos de objetos. Para realizar esto, se utilizaron las funciones `to_nibabel` y `from_nibabel` de ANTsPy para pasar de objetos ANTsImage a Nibabel y vice versa, respectivamente.

5.1. Carga de Imágenes

Luego de instalar e importar las librerías necesarias, se cargan las imágenes. Estas están almacenadas en una carpeta de Google Drive, por lo que se utiliza su ruta para leer cada imagen con la función `image_read` de ANTsPy. Esta las convierte de formato NIfTI a objetos ANTsImage. Luego se guardan en una lista. En la carpeta de Google Drive también se almacenó una plantilla de Google Sheets en donde están los datos asociados a cada imagen, incluyendo el ID de paciente, el grupo al que pertenece (sano (Control) o con Parkinson (PD)), su edad, entre otros datos. De aquí se guardan en una tupla los IDs de los pacientes y en otra, el grupo al que pertenecen. Esto es importante para poder identificar las imágenes y los resultados del procesamiento. En las Figura 1, 2 y 3 se presenta cómo se visualizan las imágenes con la librería ANTsPy.

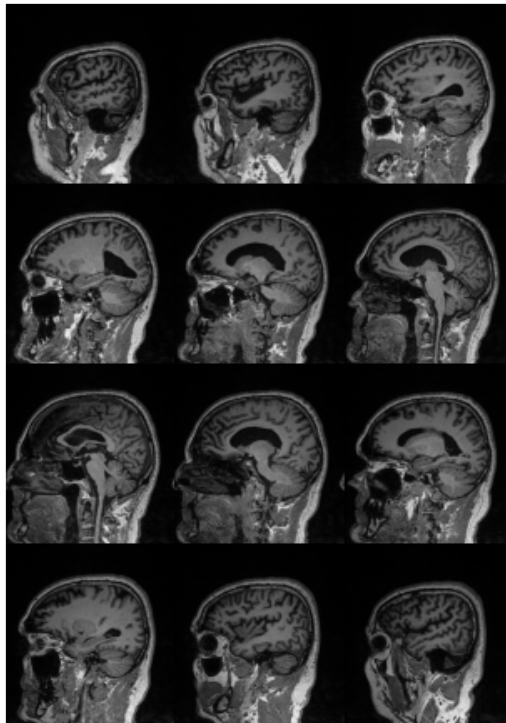


Figura 1: Doce *slices* de la imagen 21.

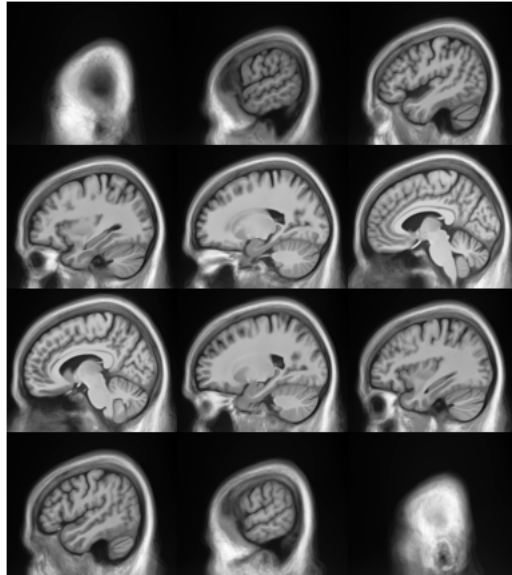


Figura 2: Doce *slices* de la imagen fija obtenida del atlas.

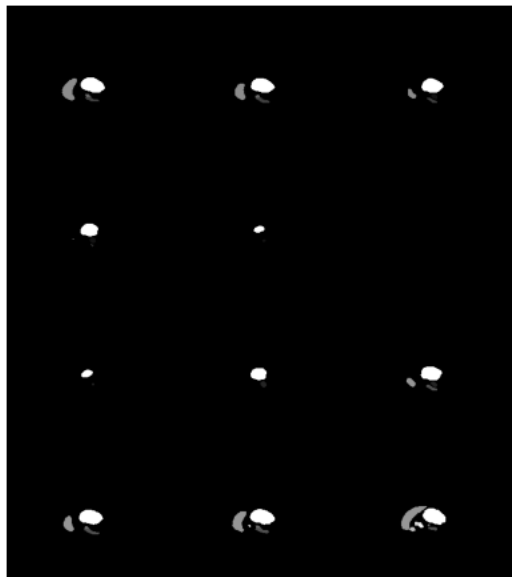


Figura 3: Doce *slices* de la imagen con las 16 estructuras subcorticales obtenida del atlas.

5.2. Registración

Antes de la segmentación, es necesario realizar la registración, ya que las imágenes de los pacientes obtenidas de la base de datos pertenecen a distintos centros, pacientes y días, por lo que contienen diferencias espaciales y temporales. Como se mencionó, se utiliza la imagen PD25-T1MPRAGE-template-1mm como imagen fija. La registración se realiza con la función `registration` de ANTsPy. Esta tiene como argumentos la imagen de referencia, la imagen móvil y el tipo de registración. Se decidió utilizar el método “SyN”, el cual es una normalización simétrica que realiza transformaciones afines y elásticas, con información mutua como métrica de optimización. Esta función devuelve un diccionario que contiene 4 pares llave/valor:

- La llave `warpedmovout` cuyo valor es la imagen móvil transformada al espacio de la imagen fija.
- La llave `warpedfixout` cuyo valor es la imagen fija transformada al espacio de la imagen móvil.
- La llave `fwdtransforms` cuyo valor es la función de transformación para mover la imagen móvil al espacio de la imagen fija.
- La llave `invtransforms` cuyo valor es la función de transformación para mover la imagen fija al espacio de la imagen móvil.

En este caso se desea trabajar con la imagen móvil registrada con la imagen fija, por lo que utilizamos la imagen de la llave `warpedmovout`. En la Figura 4 puede observarse el resultado de la registración de la imagen 21 como ejemplo.

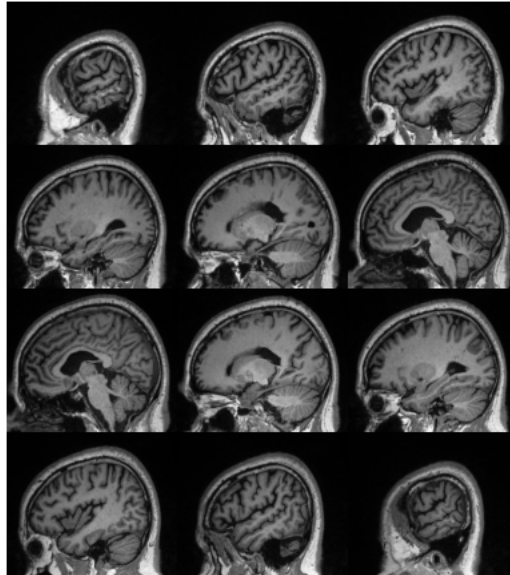


Figura 4: Doce *slices* de la imagen 21 luego de la registraci3n.

5.3. Segmentaci3n

Para este paso se arm3 la funci3n `segmentar_ROIs` que utiliza funciones de ambas librerías para segmentar las ROI. La funci3n toma como argumentos:

- `img_paciente_ants`: la imagen que se desea segmentar.
- `img_estructuras_ants`: la imagen que contiene las estructuras que se desean segmentar.
- `ROI_labels_nums`: la lista de las etiquetas numéricas que identifican a las estructuras a segmentar.

Para cada etiqueta numérica en la lista, se realizan los siguientes pasos:

1. Se pasa la `img_estructuras_ants` a Nibabel y se selecciona la estructura a segmentar utilizando su etiqueta numérica. Se utiliza la funci3n `math_img` de la librería Nilearn que permite realizar operaciones matemáticas con las imágenes; de esta manera se crea una nueva imagen (`img_ROI`) con la estructura de la `img_estructuras_ants` cuya etiqueta es igual a la seleccionada.
2. Se convierte la imagen de la estructura o ROI segmentada a formato ANTsImage.

3. Se segmenta la ROI de la imagen del paciente utilizando la `img_ROI` como máscara en la función `mask_image` de la librería ANTsPy.
4. Se guarda en una lista la segmentación en formato Nibabel.

Finalmente, se obtiene una tupla con las imágenes que contienen a las ROI segmentadas de las imágenes de los pacientes utilizando la imagen del atlas como máscara. En la Figura 5 y 6 se observan las estructuras segmentadas, el núcleo subtalámico izquierdo y derecho, de la imagen 21.

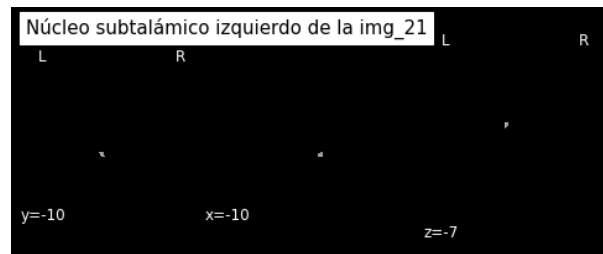


Figura 5: Segmentación del núcleo subtalámico izquierdo de la imagen 21.

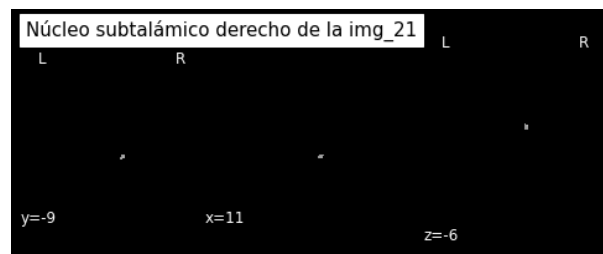


Figura 6: Segmentación del núcleo subtalámico derecho de la imagen 21.

En las Figuras 7 y 8 se presentan estas estructuras segmentadas superpuestas sobre la imagen registrada original.



Figura 7: Núcleo subtalámico izquierdo segmentado y superpuesto en la imagen 21.



Figura 8: Núcleo subtalámico derecho segmentado y superpuesto en la imagen 21.

Las imágenes se guardan en formato Nibabel ya que con la función `get_data` de la librería Nilearn se obtienen luego los arreglos de Numpy, los cuales serán utilizados para el análisis de texturas.

5.4. Análisis de Texturas

Para este paso se utilizaron los algoritmos vistos en clase. Sin embargo, estos estaban diseñados para imágenes de 2 dimensiones, mientras que las imágenes que se utilizaron en este trabajo tienen 3 dimensiones. Es por esta razón que se debió idear una solución. Nuestra primera idea fue calcular las métricas de texturas para cada slice y obtener la métrica para toda la imagen promediando estos valores. La búsqueda bibliográfica no arrojó otras ideas, sin embargo, encontramos una publicación [7] en la cual realizaban el promediado de las métricas para cada *slice*, por lo que decidimos proceder con este método.

Se calcularon las 6 métricas vistas en clase: entropía, energía, correlación, momento de diferencia inversa, contraste y *cluster shade*. Como se mencionó, cada una se calculó para cada *slice* en el plano sagital y se promediaron los resultados, obteniendo así las métricas de cada imagen. Estos resultados se guardaron en listas para utilizar luego en el clasificador basado en *machine learning*.

5.5. Clasificador

En este paso se armó un *data frame* y un clasificador binario de Random Forest. El *data frame* incluye las 12 métricas para cada paciente y el grupo al cual pertenece: 0 si pertenece al grupo de control (paciente sano) y 1 en caso de estar diagnosticado con Parkinson. El clasificador se entrenó con un 80 % de los datos, el resto fueron utilizados para probarlo. La matriz de confusión de dicho clasificador se observa en la Figura 9. Su *accuracy score* es del 0,75 y en la Figura 10 puede verse su reporte de precisión.

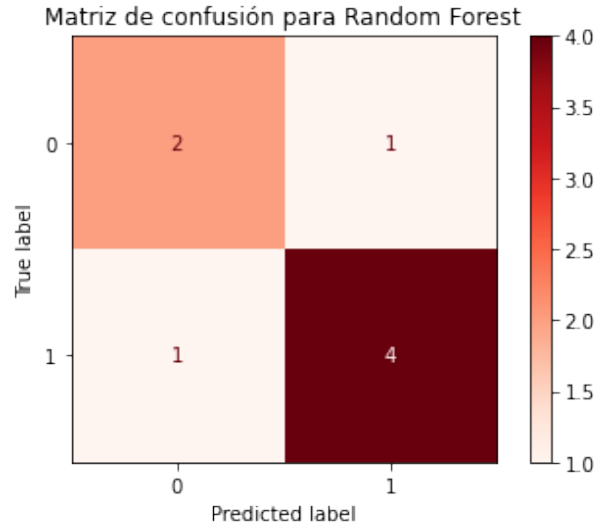


Figura 9: Matriz de confusión del clasificador basado en Random Forest.

RANDOM FOREST REPORT				
	precision	recall	f1-score	support
0	0.67	0.67	0.67	3
1	0.80	0.80	0.80	5
accuracy			0.75	8
macro avg	0.73	0.73	0.73	8
weighted avg	0.75	0.75	0.75	8

Figura 10: Reporte de precisión del clasificador basado en Random Forest.

6. Discusión

6.1. Mejoras a futuro

En primer lugar, la precisión del clasificador se podría mejorar utilizando un mayor número de imágenes. Sin embargo, al agregar más imágenes el tiempo de computo aumenta significativamente, y ya de por sí la registración de las 40 imágenes nos ha llevado más de 2 horas. Por otro lado, la precisión podría mejorarse incluyendo más estructuras en el análisis. Por ejemplo, podrían segmentarse la sustancia negra izquierda y derecha, otras regiones de gran importancia fisiopatológica en la enfermedad del Parkinson. Como valor agregado, ante la posibilidad de idear este proyecto como un producto, se podría diseñar una interfaz gráfica de usuario que permita cargar la imagen que se desea analizar en formato NIfTI para así obtener la predicción del clasificador.

6.2. Inconvenientes

Por último, nos parece importante remarcar que el tema de este trabajo práctico no es el presentado en el anteproyecto tres meses atrás. La razón de esto es que, en un principio, esta idea nos parecía muy interesante, sin embargo, al leer *papers* sobre el tema, nos parecía muy complicado de realizar por nosotros, quizás hasta imposible. Es por esto que al momento de presentar el anteproyecto, esta idea la descartamos y elegimos otra que parecía más realizable. Sin embargo, al momento de hacer el trabajo, nos encontramos con que la base de datos de donde queríamos sacar las imágenes era confusa de utilizar y las anotaciones no eran claras. Teniendo acceso también a la base de datos PPMI que finalmente utilizamos, nos dimos cuenta que era más fácil de utilizar y los metadatos eran más completos. Por lo tanto, nos volvimos a interesar en esta idea, y como ya habíamos estudiado la gran mayoría de los temas de la materia, ahora no nos parecía algo imposible de hacer. Es por esta razón que decidimos volver a esta idea que originalmente habíamos pensado, gracias a la mayor claridad sobre los temas teóricos y prácticos estudiados.

7. Conclusión

En el presente trabajo práctico se realizó la registración, segmentación y análisis de texturas de imágenes de resonancia magnética con el objetivo de obtener un clasificador que permita diferenciar entre un paciente sano y uno con Parkinson. Se logró realizar esto utilizando imágenes de 40 pacientes, 20 sanos y 20 con Parkinson, a las cuales se les realizó la registración con una imagen de un atlas y la segmentación para obtener los núcleos subtalámicos izquierdo y derecho, a los cuales luego se les calculó 6 métricas de análisis de texturas. Se trabajó con imágenes en formato NIfTI, las cuales tienen 3 dimensiones, por lo cual se decidió hacer uso de dos librerías de Python específicas para el análisis de este tipo de imágenes: ANTsPy y Nilearn. Por otra parte, el análisis de texturas se realizó con imágenes en 2 dimensiones (las *slices* de cada imagen) para luego calcular estas mismas métricas en las imágenes de 3 dimensiones. Por último, se armó un clasificador binario basado en Random Forest, con el cual se obtuvo un *accuracy score* de 0,75. Finalmente, creemos que el trabajo fue una buena oportunidad no solo para aplicar lo aprendido en las clases prácticas, si no también para conocer otras herramientas disponibles, cuyo funcionamiento y uso no podríamos haber comprendido sin los conocimientos teóricos aportados por la materia.

8. Referencias

- [1] N. Centro Perfetti, *ENFERMEDAD DE PARKINSON. Ganglios Basales y Rehabilitación*, 5 de oct. de 2015. dirección: <https://www.centroperfetti.com/blog/enfermedad-de-parkinson-ganglios-basales-y-rehabilitacion>.
- [2] M. R. A. G. E. R. M. R. J. O. G. Linazasoro-Cristóbal J. Guridi, *Cirugía del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson*, 1 de jun. de 2000. dirección: [https://neurologia.com/articulo/99662#:~:text=El%20n%C3%BAcleo%20subtal%C3%A1mico%20\(NST\)%20desempe%C3%B1a,beneficio%20Friesgo%20es%20claramente%20favorable](https://neurologia.com/articulo/99662#:~:text=El%20n%C3%BAcleo%20subtal%C3%A1mico%20(NST)%20desempe%C3%B1a,beneficio%20Friesgo%20es%20claramente%20favorable).
- [3] C. R. Méndez-Herrera1, *El núcleo subtalámico en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y su rol como diana quirúrgica*, 1 de jun. de 2000. dirección: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272011000100008.
- [4] M. University, *Multi-contrast PD25 atlas*. dirección: <https://nist.mni.mcgill.ca/multi-contrast-pd25-atlas/>.
- [5] *ANTsPY*. dirección: <https://github.com/ANTsX/ANTsPy>.
- [6] *Nilearn*. dirección: <http://nilearn.github.io/stable/index.html>.
- [7] A. Larroza, V. Bodí y D. Moratal, "Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications," *Assessment of Cellular and Organ Function and Dysfunction using Direct and Derived MRI Methodologies*, DOI: <https://doi.org/10.5772/64641>. dirección: <https://www.intechopen.com/chapters/52016#B49>.