

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE
INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

PROCESAMIENTO DE IMÁGENES MRI
PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA
ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

GRADO EN INGENIERÍA DE
SISTEMAS DE TELECOMUNICACIÓN

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE
INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

Procesamiento de imágenes MRI para el diagnóstico
de la enfermedad del Alzheimer

GRADO EN INGENIERÍA DE
SISTEMAS DE TELECOMUNICACIÓN

NURIA M^a HABA DÍAZ
MÁLAGA, 2015

Procesamiento de imágenes MRI para el diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer

Autor: Nuria María Haba Díaz

Tutor: Andrés Ortiz García

Departamento: Ingeniería de Comunicaciones

Titulación: Grado en Ingeniería de Sistemas de Telecomunicación

Palabras clave: Enfermedad Alzheimer, MRI, clasificador, GMM, ADNI, materia gris, materia blanca, ApoE.

Resumen

El presente proyecto muestra un método de selección de regiones de interés en imágenes de resonancia magnética (MRI) cerebrales para el desarrollo de algoritmos de ayuda al diagnóstico precoz de la enfermedad del Alzheimer. El estudio utiliza la base de datos ADNI, la cual está constituida por 275 pacientes de todas las clases. Se ha empleado el criterio de ordenación de vértices mediante el Test de Welch, según su poder discriminativo en el diagnóstico precoz del Alzheimer. Se han diseñado dos algoritmos para la clasificación de imágenes MRI de pacientes de prueba con el objetivo de maximizar la tasa de acierto de la clasificación. Se ha optado por evaluar la tasa de acierto del clasificador con respecto al vector media de las imágenes ya clasificadas, y por otro lado se ha usado también un clasificador gaussiano, que emplea la clasificación de los pacientes mediante la probabilidad a posteriori. Finalmente, se realiza la selección de regiones de interés, y se hace un estudio acerca de la probabilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer según el género o la genética del paciente.

MRI Image processing for the diagnosis of Alzheimer's disease

Author: Nuria María Haba Díaz

Supervisor: Andrés Ortiz García

Department: Ingeniería de Comunicaciones

Degree: Grado en Ingeniería de Sistemas de Telecomunicación

Keywords: Alzheimer disease, MRI, classifier, GMM, ADNI, Grey Matter, White Matter, ApoE.

Abstract

This project shows a method of selecting regions of interest on brain Magnetic Resonance Images (MRI) to develop algorithms of aid to the early diagnosis of Alzheimer's disease. The study uses ADNI database, which consists of 275 patients of all kinds. It has used the sort of voxels by Welch test, according to their discriminative power in the early diagnosis of Alzheimer's. The design of two algorithms for the classification of MRI images with test patients in order to maximize the success rate of classification. It has been chosen to evaluate the success rate of the classifier with respect to the average vector of the images that have been already classified, and on the other hand has also been used a Gaussian classifier, which uses the posteriori probability to classify patients. Finally, the selection of regions of interest is performed, and a study on the likelihood of developing Alzheimer's disease by gender or genetics of the patient is made.

A mi abuelo, desde que se fue
nunca ha dejado de estar conmigo.

Nuria

Acrónimos

AD	Alzheimer's Disease
MRI	Magnetic Resonance Images
PET	Positron Emission Tomography
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
GM	Grease Materia
WM	White Materia
MMSE	Mini-Mental State Examination
GMM	Gaussian Mixture Model
EM	Expectation Maximization
CV	Cross Validation
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Iniciative
PCA	Principal Component Analysis

Índice

Acrónimos	III
Prólogo	1
I Introducción	3
Introducción y visión general	5
Motivación	6
Descripción breve y objetivos	6
Plan de trabajo	7
Estructura del trabajo	7
II Desarrollo del proyecto	9
1 Enfermedad de Alzheimer	11
1.1 Ámbitos sintomáticos generales	11
1.2 Diagnóstico y tratamiento	13
1.2.1 Técnicas para el diagnóstico	13
1.2.2 Tratamiento de la enfermedad	15
1.3 Cambios neuroestructurales provocados por la enfermedad	15
2 Extracción y selección de características en imágenes MRI	19
2.1 Imágenes MRI	20
2.1.1 Análisis de Componentes Principales (PCA)	23
2.2 Extracción de características	24
2.2.1 Preprocesado de imágenes	25
2.2.2 Volumen por región	27
2.3 Selección de características	27
2.3.1 La Maldición de la dimensión	28
2.3.2 Selección de vóxeles	29

2.4	Métodos univariados	29
2.4.1	T-test de Student para dos muestras independientes	29
2.4.2	T-test de Welch	30
2.5	Métodos multivariados	31
3	Clasificación con mezclas de Gaussianas (GMM)	33
3.1	Métodos de aprendizaje automático	33
3.1.1	Aprendizaje no supervisado	34
3.1.2	Aprendizaje supervisado	34
3.2	Modelo de Mezcla Gaussiana	34
3.2.1	Regla de Bayes	36
4	Resultados experimentales	39
4.1	Base de Datos ADNI	39
4.2	Validación cruzada	41
4.3	Selección de regiones cerebrales más relevantes	41
4.3.1	Método de Stouffer	42
4.3.2	Alzheimer según el género	43
4.3.3	Alzheimer según la genética	43
4.4	Clasificación	47
4.4.1	Clasificador KNN	47
4.4.2	Clasificador GMM	48
III	Conclusiones	53
	Conclusiones y líneas futuras	55
	Bibliografía	58

Índice de figuras

1.1 Comparación entre un cerebro sin demencia (izquierda), un cerebro con Alzheimer(derecha) y superposición de ambos. Fuente: Alzheimer's Association.	16
1.2 Diferencia entre un cerebro sin demencia(izda), y el cerebro de un paciente con Alzheimer en estado avanzado(dcha) y comparación de ambos. Fuente: Alzheimer's Association.	17
2.1 Imagen de Resonancia Magnética del cerebro completo, en tres dimensiones (arriba), segmentación en materia gris(izquierda) y segmentación en materia blanca (derecha)	21
2.2 Representación coronal (arriba), sagital (izquierda) y axial (abajo) de un cerebro con demencia.	22
2.3 Representación coronal (arriba), sagital (izquierda) y axial (abajo) de un cerebro con demencia.	23
2.4 Ejemplo de PCA en dos dimensiones. Fuente [PCA]	24
2.5 Distinción de materia gris (GM) y materia blanca (WM). [Mat]	26
2.6 Atlas 116 regiones en vista axial (izda) y sagital (dcha). [Atl]	28
2.7 Representación de espacio de características en una dimensión ($D=1$), dos dimensiones ($D=2$) y tres dimensiones ($D=3$)	28
3.1 Proceso de pertenencia a un cluster en distintas iteraciones. [Clua]	37
3.2 Clusters de distribución Gaussiana. [Club]	38
4.1 Proceso de Validación Cruzada.	42
4.2 Diez regiones más discriminantes, plano axial, plano coronal y plano sagital, respectivamente.	43
4.3 Clusters caracterizados por su centroide. [KNN]	48
4.4 Resultados de clasificación obtenidos para densidades GM, WM y la combinación de ambos GM+WM.	49
4.5 Resultados de clasificación obtenidos para densidades ApoE, GM+WM y la combinación de ambos GM+WM+ApoE.	50

4.6	Curvas ROC para un test perfecto (izquierda), test útil (centro) y test inútil (derecha).	50
4.7	Curvas ROC para densidades WM/GM.	51
4.8	Curvas ROC para densidades WM/GM añadiendo información genética ApoE.	52

Índice de Tablas

4.1	Datos demográficos de la base de datos ADNI utilizada.	41
4.2	Tabla de Regiones de interés (ROI) en la enfermedad del Alzheimer .	43
4.3	Número de sujetos de cada clase con su genotipo.	44
4.4	Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,4.	44
4.5	Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,3.	45
4.6	Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 4,4.	45
4.7	Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,4.	45
4.8	Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,3.	46
4.9	Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,4.	46
4.10	Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,3.	46

Prólogo

El Alzheimer es una enfermedad que está a la orden del día, y que hoy por hoy no tiene cura. Es ese motivo el que lleva a interesarme por este proyecto, además me parece un tema muy interesante y del que se puede llegar a aprender mucho.

Quiero agradecer a todas las personas que me han apoyado durante este largo camino. A mis padres, Rafa y Lina, por nunca presionarme en nada y por darme todo aquello que ha estado a su alcance. A mi novio, José, por acompañarme de la mano en este camino. Y, por último, a todas las personas que han estado cerca en este recorrido, en especial a mi amiga Marina.

Agradecer especialmente a mi tutor, Andrés, por su amabilidad, su atención, y por estar siempre disponible para solucionar cualquier problema.

Parte I

Introducción

Introducción y visión general

Contenido

Motivación	6
Descripción breve y objetivos	6
Plan de trabajo	7
Estructura del trabajo	7

Sinopsis

El presente proyecto tiene como objetivo principal el desarrollo de algoritmos para la identificación de regiones de interés que se ven afectadas en el avance de la enfermedad del Alzheimer, comparando datos de sujetos control, pacientes con deterioro cognitivo leve y pacientes con enfermedad de Alzheimer. Así como la clasificación de estos pacientes dependiendo de su genética y de la densidad obtenida en cada una de las regiones cerebrales.

Motivación

Hoy en día, la enfermedad del Alzheimer (Alzheimer's Disease AD) es uno de los casos de demencia más comunes, ya que afecta a más de 30 millones de personas en el mundo. Debido al aumento de la esperanza de vida y de la población anciana de los países desarrollados, se espera que el AD afecte a 60 millones de personas en el mundo en los próximos 50 años.

El AD es una enfermedad degenerativa, con evoluciones diferentes en cada individuo, pero normalmente empezando con problemas de memoria leves y convirtiéndose en daños de memoria graves en los siguientes años. Los pacientes con Alzheimer empiezan experimentando alteraciones cognitivas y en un periodo de tiempo no muy largo pierden el sentido espacio-temporal y son incapaces de reconocer objetos que les son familiares o personas.

Hasta ahora no se conoce una cura para el AD, un diagnóstico precoz puede ayudar a ralentizar el avance de la enfermedad. Aunque el desarrollo de ésta depende de la persona, la edad, etc. Hay muchos síntomas comunes adicionales a cambios estructurales en el cerebro. Estos daños estructurales resultan en un encogimiento del volumen del hipocampo o una reducción extrema del tejido cortical, así como la ampliación severa de ventrículos internos. [Sto02]. Sin embargo, el diagnóstico de AD actualmente se realiza cuando se presentan síntomas cognitivos. En este punto, la enfermedad está en un estado avanzado y no hay forma de contener la enfermedad. En lugar de tratar con diagnósticos objetivos de AD, se pueden usar Imágenes cerebrales de Resonancia Magnética (MRI) [Cui10] así como imágenes funcionales [Gór11] para revelar patrones comunes en AD y pacientes sanos con el fin de diagnosticar el AD incluso antes de la manifestación de síntomas cognitivos. Estos enfoques usan técnicas diferentes para reducir la dimensionalidad del espacio de características así como de extraer las características de las imágenes. De este modo, [Cui10] y [Ter12] comparan el efecto de los distintos métodos de segmentación y registro en la clasificación usando SVM con kernels diferentes.

Descripción breve y objetivos

Este proyecto tiene como objetivo principal el desarrollo de diversos algoritmos de detección de regiones de interés relacionadas con el AD utilizando los tejidos de materia gris y materia blanca presentes en el cerebro, de forma que exista una herramienta de detección temprana de la enfermedad del Alzheimer. Estas regiones de interés están determinadas por la capacidad discriminativa entre pacientes con la enfermedad de Alzheimer, pacientes control y pacientes con deterioro cognitivo leve. Para ello se hace uso de imágenes MRI con el fin de buscar las regiones de interés que resultan más discriminantes a la hora de padecer la enfermedad. Para obtener

las imágenes MRI es necesario realizar una segmentación de éstas, para separar la materia blanca de la materia gris, y posteriormente se realiza una normalización de las imágenes obtenidas.

Plan de trabajo

- Obtención de una submuestra significativa de pacientes, realizada mediante la base de datos ADNI.
- Extracción y selección de las características más relevantes en la enfermedad.
- Realización de un algoritmo para la clasificación de los pacientes dependiendo de las características, tales como sexo o genética.
- Documentación de los resultados obtenidos y conclusiones alcanzadas.

Estructura del trabajo

Primera parte: Introducción

En la primera parte del proyecto, **Introducción**, se ha realizado una breve presentación del proyecto, se han mencionado las razones que llevan a la motivación de la realización del proyecto, los objetivos que se pretenden alcanzar, así como los pasos a seguir para llevar a cabo el proyecto. Finalmente, se realiza un breve resumen de lo que se va a realizar en cada capítulo.

Segunda parte: Desarrollo del proyecto

En el primer capítulo, **Enfermedad del Alzheimer**, se realiza una introducción a la enfermedad del Alzheimer, se comentan los ámbitos sintomáticos generales que se detectan en la enfermedad. Se explican las técnicas utilizadas para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. Además, también se comentan los cambios neuroestructurales que provoca la enfermedad en el cerebro.

En el segundo capítulo, **Extracción y selección de características en imágenes MRI**, se realiza una presentación de las imágenes que se van a utilizar para el desarrollo del proyecto: imágenes de resonancia magnética. Se explica también el preprocesado realizado para la obtención de dichas imágenes, así como el volumen ocupado por región de las mismas. También se realiza la Selección de características, se trata de seleccionar aquellas características de las imágenes que son más relevantes para la detección del Alzheimer. Para la selección de dichas características es necesario eliminar componentes que no son relevantes, por ello se explica la *maldición de la dimensión*.

En el cuarto capítulo, **Clasificación con mezclas de Gaussianas (GMM)**, se encarga de describir el método de clasificación mediante mezclas de gaussianas. Además, se explican los métodos de aprendizaje automático.

En el quinto capítulo, **Resultados experimentales**, se da información sobre la base de datos ADNI utilizada para la realización del presente proyecto. También se explica el método de la validación cruzada. En este capítulo, se detallan los resultados obtenidos tales como las regiones más propensas a sufrir cambios en el avance de la enfermedad, así como la probabilidad de sufrir Alzheimer según la genética o el sexo del sujeto. Finalmente, se realiza una clasificación de pacientes test mediante el algoritmo KNN y el algoritmo GMM.

Tercera parte: Conclusiones

Se realiza un resumen de las conclusiones a partir de los resultados obtenidos a lo largo del trabajo y el análisis de los algoritmos utilizados para la clasificación de pacientes. Asimismo, se incluyen líneas de trabajo futuras con el fin de mejorar las técnicas utilizadas

Parte II

Desarrollo del proyecto

Capítulo 1

Enfermedad de Alzheimer

Contenido

1.1	Ámbitos sintomáticos generales	11
1.2	Diagnóstico y tratamiento	13
1.2.1	Técnicas para el diagnóstico	13
1.2.2	Tratamiento de la enfermedad	15
1.3	Cambios neuroestructurales provocados por la enfermedad	15

1.1. Ámbitos sintomáticos generales

Los rasgos clínicos de la enfermedad se centran en tres grandes ámbitos:

Alteraciones cognitivas (neuropsicológicas): los síntomas se manifiestan en distintas áreas y diversos niveles de gravedad, según la fase evolutiva y en función de cada caso en concreto. En la forma más habitual de la enfermedad se alteran la memoria, la orientación, las capacidades verbales, la función visoespacial y las capacidades ejecutivas del paciente. Los trastornos de la memoria episódica se deberían, en parte, a las lesiones precoces de la zona cerebral que recibe el nombre de hipocampo.

Alteraciones funcionales: alteraciones de las capacidades necesarias en la vida diaria, que representan una pérdida progresiva de independencia. El trastorno mental tiene un impacto directo o indirecto sobre las capacidades del sujeto para vivir el día a día (capacidades funcionales). Es importante definir el concepto de *actividades de la vida diaria* como el «conjunto de conductas que una

persona ejecuta con frecuencia casi cotidiana para vivir de forma autónoma e integrada en su medio ambiente, y para cumplir su papel social» [yc94]

Alteraciones psicológicas y del comportamiento (neuropsiquiátrico): tales como ansiedad, depresión, alucinaciones, agresividad, vagabundeo ... Estos trastornos tienen una importancia capital en el proceso de la enfermedad, ya que acostumbran a ser los síntomas que más afectan a la familia y cuidadores.

Estas manifestaciones se presentan de forma variable, dependiendo de la fase evolutiva de la enfermedad en la que se encuentre el enfermo y de múltiples factores, tales como el nivel educativo, la profesión, los intereses personales, la personalidad previa a la enfermedad ...

A continuación se presentan los síntomas más comunes del AD:

- Preguntar repetidamente sobre algo.
- Olvidar los encargos o las citas.
- Negar hechos recientes.
- Olvidar el nombre de los hijos y familiares.
- Perder el sentido de la orientación, olvidar dónde viven, o dónde se encuentran en un momento dado.
- Incapacidad de razonamiento y entendimiento.
- Mostrar extrañeza ante un objeto o no saber utilizarlo.
- Pérdida de información referente a su propia identidad: nombre, apellidos ...
- Trastorno del lenguaje.
- Alteración en la escritura.
- Incapacidad de realizar las actividades propias de la vida diaria, tales como comer, ir al retrete, vestirse, bañarse, pasear...
- Alucinaciones, cambios de humor, agresividad, alteraciones del sueño, entre otras.

1.2. Diagnóstico y tratamiento

La única forma de diagnosticar el AD es a través de un análisis *post-mortem* del paciente. Así, se estudia el cerebro del paciente fallecido en el cual se observan una serie de alteraciones. El cerebro de un paciente con AD presenta un peso inferior al de un paciente normal, y muestra un ensanchamiento en los surcos que lo caracterizan, así como un adelgazamiento de las circunvoluciones. Aún así es muy importante un diagnóstico precoz de la enfermedad, ya que permite establecer planes a largo plazo dirigidos al tratamiento del paciente y al apoyo emocional, económico y físico del cuidador. Una de las mejores vías para luchar y sobrellevar la enfermedad es la información, y por ello un diagnóstico precoz aportará ventajas para ir un paso por delante y prever mejor las actuaciones que deberán ir adoptándose progresivamente, sin tener que improvisar ni hacer las cosas a la desesperada.

1.2.1. Técnicas para el diagnóstico

La secuencia diagnóstica comprende la evaluación clínica, la evaluación neuropsicológica, la evaluación familiar, así como también los exámenes complementarios.

La *evaluación clínica* incluye un interrogatorio al paciente y sus familiares, así como un examen físico con especial énfasis en el examen neurológico. El propósito más importante de la evaluación clínica es descartar una causa reversible, o potencialmente curable de demencia. El examen neurológico hará énfasis en la exploración del estado mental, el examen de los pares craneales, la motilidad, la sensibilidad, la reflectividad y la marcha del paciente.

El *examen psiquiátrico* estará dirigido a la búsqueda de síntomas conductuales o no cognitivos y al diagnóstico diferencial entre la demencia, el estado confusional agudo y la depresión.

La *evaluación neuropsicológica*, por su parte, comprende una rigurosa batería de estudios que debe ser indicada con juicio clínico y de acuerdo con el estadio o severidad de la demencia.

Examen del estado mental mínimo MMSE

El Examen del Estado Mental Mínimo de Folstein o MMSE [Fol75] es el test cognitivo abreviado de mayor validez y difusión internacionales. Se trata de una escala sencilla y estructurada de preguntas cuya puntuación máxima es de 30 puntos. El resultado debe ser interpretado de acuerdo a diferentes criterios tales como la edad, el nivel educacional y otras variables personales. El valor límite utilizado en la mayoría de los estudios internacionales es 26, si se obtiene un resultado por debajo de este límite indica que se sufre un deterioro cognitivo leve, aunque no se descarta

un resultado considerado como "normal". A partir de éste límite se puede clasificar de la siguiente forma:

- Puntuación 27 o mayor: Normal
- Puntuación 26-21: Demencia leve
- Puntuación 20-11: Demencia moderada
- Puntuación menor de 10: Demencia severa

Mediante el MMSE se evalúan distintas áreas: orientación, memoria, atención, capacidad para seguir órdenes orales y escritas, escritura espontánea y habilidades visuoconstructivas.

Esta prueba ha sido sin duda la más utilizada internacionalmente desde su aparición, siendo muy útil para detección de deterioro en demencia. Una de las ventajas de este test es que puede ser realizado en un intervalo de 5 a 10 minutos de forma que el paciente no se sienta cansado o deje de prestar atención. La base de datos que se ha utilizado en este proyecto ha utilizado el test MMSE.

Escala del deterioro global

Mediante la escala GDS (Global Deterioration Scale, o escala de deterioro global) descrita en el año 1982 por Barry Reisberg y sus colaboradores del Centro Médico de la Universidad de Nueva York, pueden especificarse muchos más detalles de la enfermedad. La escala GDS establece una distinción de siete fases, que van desde la normalidad hasta los estadios más avanzados de la enfermedad de Alzheimer. Es importante aclarar que las fases 1 y 2 de la escala GDS no se refieren a la enfermedad de Alzheimer; se trata simplemente de adultos normales (GDS 1) y de adultos normales de más edad (GDS 2).

- **GDS 1:** Ausencia de enfermedad. No hay quejas sobre trastornos de memoria.
- **GDS 2:** Trastornos subjetivos de memoria, pero exploración dentro de la normalidad para la edad y el grupo correspondiente de nivel escolar.
- **GDS 3:** Aparecen dificultades muy sutiles en el trabajo, en el uso del lenguaje, en la orientación si se viaja a lugares desconocidos y en la organización de tareas complejas o actividades avanzadas de la vida diaria (aficiones, viajes, participación social, deportes, trabajos domésticos).
- **GDS 4:** El paciente comete errores muy graves con el dinero o con las operaciones matemáticas más simples y tiene dificultades para recordar acontecimientos actuales y recientes. Disminuye su capacidad para viajar.

- **GDS 5:** El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin ayuda. Necesita que lo ayuden para escoger la ropa y está desorientado en cuanto al tiempo y el lugar. Aparecen fallos en el recuerdo de aspectos relevantes de su vida actual (por ejemplo, los nombres de sus nietos).
- **GDS 6:** El paciente necesita ayuda para vestirse, bañarse y lavarse, y también para comer. Se inician los problemas de incontinencia, así como una grave desorientación en el tiempo, el espacio y en el reconocimiento de las personas.
- **GDS 7:** Grave pérdida del lenguaje y de capacidades motoras.

1.2.2. Tratamiento de la enfermedad

Por el momento no existe ningún tratamiento que revierta el proceso de degeneración que comporta esta enfermedad. Sin embargo, sí se dispone de algunos fármacos que pueden retrasar, en determinadas etapas de la enfermedad, la progresión de la patología. En los pacientes que se encuentran en las fases temprana y media de la enfermedad, hay medicamentos que pueden prevenir el avance de la enfermedad y de algunos síntomas durante un tiempo limitado, como el Tacrine (Cognex), Donezepil (Aricept), Rivastigmine (Exelon) o Galantamine (Razadyne Ro).[8].

1.3. Cambios neuroestructurales provocados por la enfermedad

La enfermedad comienza a desarrollarse mucho antes de que sus síntomas sean visibles, tanto es así que podría comenzar 20 años antes de que sea significativa.

El Alzheimer causa la muerte de neuronas y la pérdida de tejido en todo el cerebro. Con el tiempo el cerebro va encogiendo dramáticamente hasta el punto de que afecta a casi todas sus funciones.

En la figura 1.1 se pueden apreciar los cambios cerebrales originados por la enfermedad del Alzheimer.

En la figura 1.2 se observa cómo la pérdida ingente de células cambia el cerebro en su total en la etapa avanzada del Alzheimer. La figura muestra un corte transversal por la mitad del cerebro entre los oídos. Además, se observa cómo la corteza se encoge dañando las zonas del cerebro utilizadas para pensar, planear y recordar. Este encogimiento es especialmente severo en el hipocampo, el cual es un área del cerebro que juega un papel importante en cuanto a los recuerdos y acciones más recientes, de ahí que se suelan olvidar las acciones y recuerdos a corto plazo. Por último, los ventrículos (espacios llenos de líquido) se vuelven más grandes.

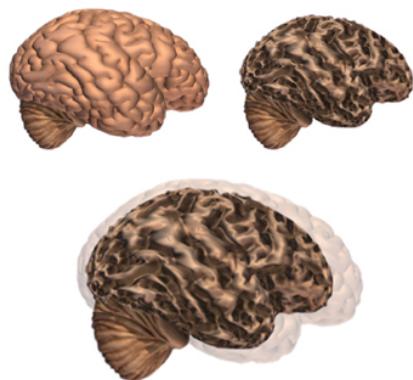


Figura 1.1: Comparación entre un cerebro sin demencia (izquierda), un cerebro con Alzheimer(derecha) y superposición de ambos. Fuente: Alzheimer's Association.

La enfermedad se caracteriza por lesiones neuropatológicas que se manifiestan como depósitos proteínicos que se localizan preferentemente en el hipocampo y en las áreas parietotemporales de la corteza cerebral. Estas lesiones consisten en placas neuríticas compuestas por depósitos extracelulares de placas de beta-amiloide y por ovillos interneuronales formados por neurofibrillas consistentes en filamentos enrollados de la proteína tau citoesquelética.

Los científicos también han detectado otros cambios en el cerebro de las personas que padecen la enfermedad. Se produce una pérdida de células nerviosas en áreas del cerebro que son vitales para la memoria y otras habilidades mentales y se da una disminución en el nivel de los químicos del cerebro responsables de la transmisión de mensajes complejos entre las células nerviosas.



Figura 1.2: Diferencia entre un cerebro sin demencia(izda), y el cerebro de un paciente con Alzheimer en estado avanzado(dcha) y comparación de ambos. Fuente: Alzheimer's Association.

Capítulo 2

Extracción y selección de características en imágenes MRI

Contenido

2.1	Imágenes MRI	20
2.1.1	Análisis de Componentes Principales (PCA)	23
2.2	Extracción de características	24
2.2.1	Preprocesado de imágenes	25
2.2.2	Volumen por región	27
2.3	Selección de características	27
2.3.1	La Maldición de la dimensión	28
2.3.2	Selección de véxeles	29
2.4	Métodos univariados	29
2.4.1	T-test de Student para dos muestras independientes	29
2.4.2	T-test de Welch	30
2.5	Métodos multivariados	31

A la hora de emplear imágenes médicas para el diagnóstico de trastornos neurológicos resulta imprescindible conocer los distintos tipos de imágenes, estructurales (MRI) y funcionales (PET).

Las imágenes estructurales son aquellas que aportan información anatómica de los tejidos, mientras que las imágenes funcionales aportan información sobre el metabolismo, el flujo sanguíneo de la región, la aparición de placas de amiloide o la actividad cerebral. En el presente proyecto únicamente vamos a utilizar las imágenes MRI.

2.1. Imágenes MRI

Inicialmente las imágenes obtenidas del equipo de adquisición están en formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine), por tanto, deben ser convertidas a formato NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) para poder ser analizadas mediante SPM.

La Imagen de Resonancia Magnética (MRI) permite obtener imágenes de tejidos blandos en el cuerpo humano, así como de procesos metabólicos, y constituye una gran fuente de información en aplicaciones biomédicas debido a su gran flexibilidad y sensibilidad ante un amplio número de propiedades de los tejidos.

MRI es una técnica no invasiva que produce imágenes cerebrales muy claras, sin el uso de rayos X u otros métodos invasivos. Para su realización se usa un imán grande de aproximadamente 1.5 o 3 Tesla, ondas radio, antenas, y un ordenador para producir dichas imágenes.

Las imágenes MRI se basan en la aplicación de campos magnéticos estáticos y variantes sobre un cuerpo para lograr la resonancia de las moléculas de dicho cuerpo. Detener un campo magnético variante en el tiempo da lugar a un efecto que genera señales que se pueden medir mediante una bobina conductora alrededor del cuerpo. Estas señales son procesadas para obtener una imagen tridimensional en escala de grises. La intensidad, tiempo de recuperación y frecuencia de las vibraciones moleculares dan lugar al patrón de intensidad obtenido. Se puede observar la MRI del cerebro completo en la Figura 2.1.

Como las imágenes MRI son tridimensionales, para poder visualizarlas y estudiarlas es necesario dividir la imagen en planos. De tal forma que se puede tomar la imagen como una sucesión de cortes colocados uno detrás de otro que da lugar a la imagen tridimensional. Así, una imagen puede analizarse completamente mediante el análisis por separado de los siguientes planos:

- **Plano axial:** se corresponde con el plano cartesiano XY.
- **Plano coronal:** se corresponde con el plano cartesiano XZ.
- **Plano sagital:** se corresponde con el plano cartesiano YZ.

En ejemplo de dicha representación se puede visualizar en la Figura 2.2 para materia blanca (WM) y en la figura 2.3 para materia gris (GM).

En la enfermedad del Alzheimer el uso de la técnica MRI es beneficioso para descartar otras causas de demencia, tales como tumores o golpes. También ayuda a ver la estructura y cambios funcionales del cerebro que están asociados a la enfermedad del Alzheimer. Un ejemplo podría ser un estudio longitudinal a lo largo de un cierto tiempo que podría mostrar la cantidad de tejido cerebral que se ha perdido desde que el individuo se realizó el primer escáner con MRI. Midiendo un área del

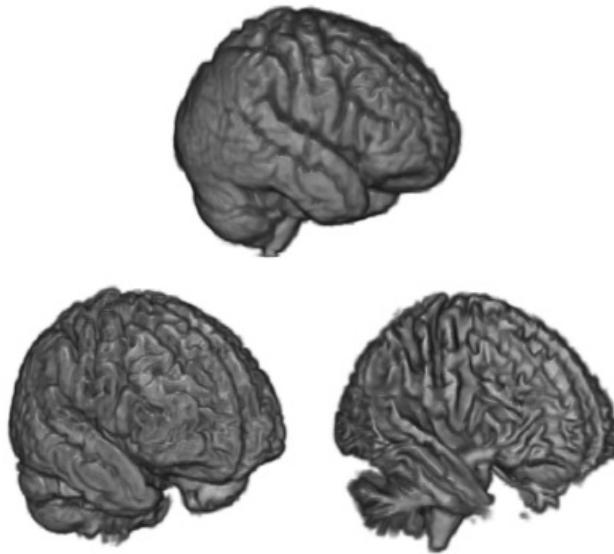


Figura 2.1: Imagen de Resonancia Magnética del cerebro completo, en tres dimensiones (arriba), segmentación en materia gris(izquierda) y segmentación en materia blanca (derecha)

cerebro y después otra vez después de un año. Podemos entender el porcentaje de cambio del cerebro provocado por el Alzheimer, el cual puede ser usado para enseñar la efectividad (o no) del tratamiento en los cambios cerebrales. Existen distintos protocolos según la marca de la máquina utilizada para realizar el scan, se puede consultar en la siguiente página web [ADN].

Se utiliza el formato MPRAGE [SGWR02] debido a las mejoras que ofrece y a la SNR ofrecida. El protocolo estándar que se emplea es:

- Pre-escaneado y exploración tal y como recomienda el fabricante.
- Toma de una imagen MPRAGE.
- Adquisición de una segunda imagen MPRAGE.
- Calibración del escáner para la corrección B_1 .
- Dual Fast Spin Echo (procedimiento para la obtención de imágenes potenciadas en T1 o en T2).
- Escaneado del fantoma empleando la misma secuencia de imágenes MPRAGE que se utilizó para el estudio del paciente, pero con un grosor de corte de 1.3 mm.

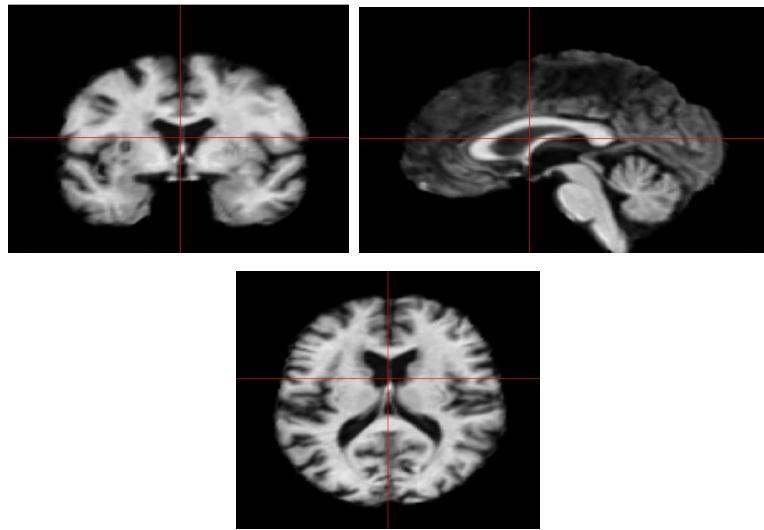


Figura 2.2: Representación coronal (arriba), sagital (izquierda) y axial (abajo) de un cerebro con demencia.

La información obtenida es procesada por ordenadores y transformada en imágenes del interior del cuerpo que se ha analizado.

Las imágenes MRI están segmentadas con SPM (Statistical Parametric Mapping), lo cual se refiere a la construcción y evaluación de los procesos estadísticos espacialmente extendidos utilizados para poner a prueba hipótesis sobre los datos de imágenes cerebrales. Estos procesos realizan un test estadístico a nivel de voxel, de esta forma se comparan los niveles de voxels de la imagen que se quiere estudiar, con el conjunto de imágenes de muestra.

Teniendo en cuenta que estamos trabajando con imágenes describen características básicas tales como el color, la textura o la forma. En el tema que este proyecto trata, nos interesa el descriptor de textura. Una textura es una región macroscópica de la imagen que presenta propiedades locales constantes, lentamente variables o aproximadamente periódicas. Dependiendo de la escala a la que se observa la imagen: la textura de un voxel no está definida, hay que estudiar la proximidad de un grupo de voxels. Dependiendo del tamaño de vecindad elegido la textura puede ser diferente.

En las imágenes MRI se estudia la relación espacial de los niveles de gris.

Métodos de análisis de texturas:

- Estadísticos de primer orden: basados en el histograma de los niveles de gris (media, varianza, desviación típica ...).
- Estadísticos de segundo orden: Matriz de co-ocurrencia: estima la probabilidad de que dos píxeles a una distancia d tengan el mismo valor. A partir de ella se

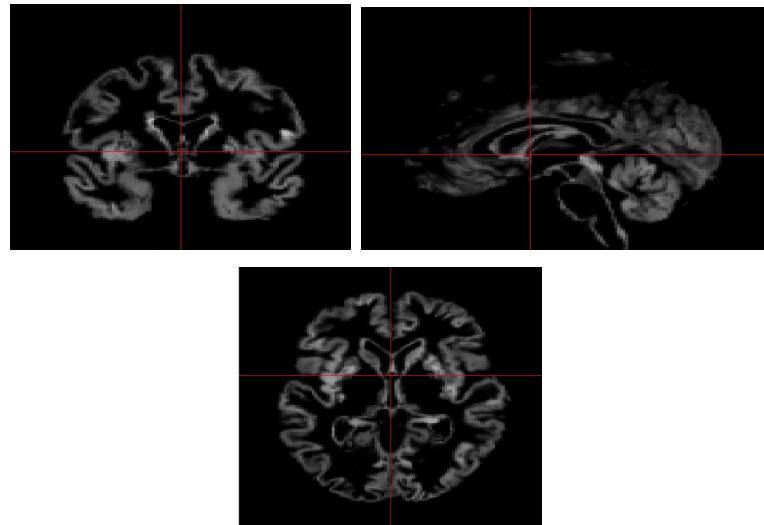


Figura 2.3: Representación coronal (arriba), sagital (izquierda) y axial (abajo) de un cerebro con demencia.

calculan ciertos estadísticos como la entropía.

2.1.1. Análisis de Componentes Principales (PCA)

El PCA es uno de los métodos más clásicos de reducción de la dimensión. Puede ser usado para generar un número reducido de características de los vértices MRI con el fin de mejorar tanto la precisión como la efectividad computacional.

PCA usa una transformación ortogonal para convertir un conjunto de observaciones de variables posiblemente correladas en un conjunto de valores de variables linealmente incorreladas llamadas *Componentes Principales*. El número de componentes principales es menor o igual que el número de variables originales. Esta transformación se define de tal modo que el primer componente principal tiene la mayor varianza posible, y cada componente, a su vez, tiene la mayor varianza posible bajo la restricción de que es ortogonal a las componentes anteriores. Los componentes principales son ortogonales porque son los vectores propios de la matriz de covarianza, la cual es simétrica. El PCA es sensible a la escala relativa de las variables originales.

Si tenemos una muestra con n sujetos para cada uno de los cuales se han medido m características (aleatorias) F_j . El PCA permite encontrar un número de características subyacentes $p < m$ que explican aproximadamente el valor de las m variables para cada sujeto. El hecho de que existan estas p características subyacentes puede interpretarse como una reducción de la dimensionalidad de los datos: donde antes necesitábamos n valores para caracterizar a cada individuo ahora nos bastan p valo-

res. Cada uno de los p encontrados se llama *componente principal*, de ahí el nombre del método.

Existen dos formas básicas de aplicar el PCA:

- Método basado en la **matriz de correlación**, cuando los datos no son dimensionalmente homogéneos o el orden de magnitud de las variables aleatorias medidas no es el mismo.
- Método basado en la **matriz de covarianzas**, se usa cuando los datos son dimensionalmente homogéneos y presentan valores medios similares.

En la Figura 2.4 se puede observar que los vectores propios de la matriz de covarianzas definen las direcciones de máxima varianza de la colección de datos.

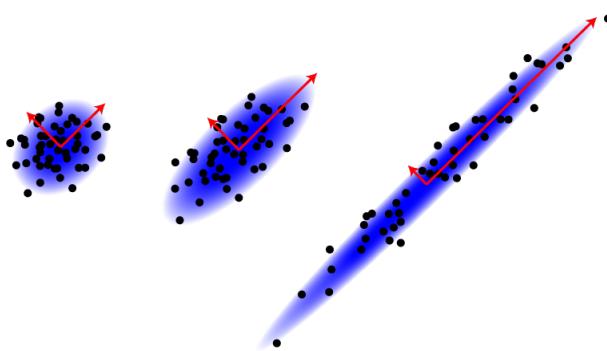


Figura 2.4: Ejemplo de PCA en dos dimensiones. Fuente [PCA].

2.2. Extracción de características

Cada voxel de la imagen debería corresponder a la misma posición anatómica de cualquier cerebro. Esto se realiza mediante el preprocessamiento y el registro de todas las imágenes MRI en la base de datos ADNI, que veremos más adelante, usando el software SPM (Statistical Parametric Mapping) para su segmentación y las plantillas integradas.

El proceso de preprocessamiento, co-registro y segmentado así como los parámetros usados en cada paso se resumen como sigue:

1. **Preprocesamiento y co-registro.** Todo el proceso es guiado por medio de mapas de probabilidad de tejidos. Se estima un campo de deformación no lineal que mejor superpone el tejido en las imágenes individuales del sujeto. Los mapas de probabilidad de tejido son proporcionados por ICBM (International

Consortium for Brain Mapping) se obtienen de 452 escáneres, que fueron alineados con un espaciador atlas, y después corregidos para inhomogeneidades, y finalmente se clasifican como materia gris, materia blanca y fluido cerebroespinal. Los datos se registran en el espacio MNI y muestreados con una resolución de 2mm. Además, todas las imágenes de la base de datos se redimensionan a $121 \times 245 \times 121$ vértices. Mediante el co-registro se crea una plantilla ponderada en T1, lo cual se refiere al contraste de las imágenes, y 1.5 Tesla, que afecta a la resolución de la imagen.

2. **Segmentación.** El número de gaussianas usadas para representar la intensidad de distribución para cada clase de tejido se establece en 2 para toda la materia gris, materia blanca y fluido cerebroespinal. El uso de múltiples componentes por tejido permite reconocer efectos parciales de volumen y de GM profundo que difiere de la GM cortical.

Después del registro de la imagen, todas las imágenes de la base de datos ADNI se redimensionan a $121 \times 145 \times 121$ vértices, con tamaños de vértice de dimensiones 1,5mm en el plano sagital, 1,5mm en el plano coronal y 1,5mm en el plano axial, lo cual supone un volumen de vértice de $3,375\text{mm}^3$ [AO13].

En la realización del presente proyecto, se ha tenido en cuenta una única característica por región, la materia gris (GM), pero como sabemos que también afecta a la materia blanca (WM) la vamos a incluir en cada región.

La materia gris, también conocida como sustancia gris, es la parte del cerebro que es controlada por los cuerpos de células nerviosas y la mayoría de las dendritas. La materia gris conforma el 40 % del cerebro y va decreciendo significativamente conforme la enfermedad evoluciona, esto da lugar a los cambios producidos en la forma del cerebro y a su continua transformación.

La materia blanca está compuesta por fibras nerviosas cubiertas de mielina que contienen muchos axones. Durante la evolución de la enfermedad y debido al cambio experimentado en el cerebro, la materia blanca va ocupando zonas del cerebro que antes ocupaba la materia gris.

En la Figura 2.5 se puede observar la distinción entre la materia gris y la materia blanca dentro del tejido cerebral.

2.2.1. Preprocesado de imágenes

Cada una de las imágenes MPRAGE que están en la base de datos están asociadas a unos archivos de imagen a los que se les ha realizado una serie de correcciones en el preprocesado de la imagen, estas correcciones son las siguientes:

- **Gradwarp.** Gradwarp consiste en un sistema específico para la corrección de la distorsión de la imagen debido a la no linealidad del gradiente del campo

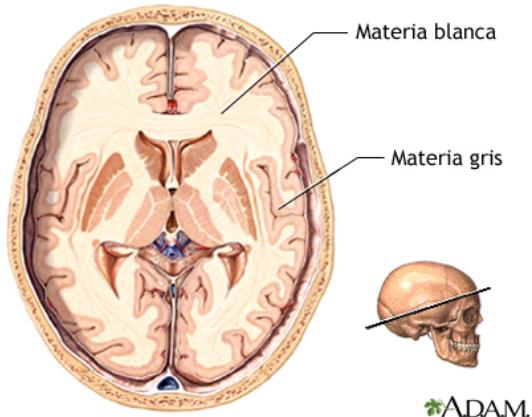


Figura 2.5: Distinción de materia gris (GM) y materia blanca (WM). [Mat]

magnético. El grado en el que las imágenes están distorsionadas debido a esta no linealidad del gradiente varía para cada modelo específico de gradiente.

- **B1 non-uniformity.** Este procedimiento de corrección emplea el escaneo de calibración B1 mencionado en el protocolo para corregir la no uniformidad de la intensidad de la imagen, que debido a las diferencias entre las bobinas empleadas en la transmisión de la imagen.
- **N3.** N3 es un algoritmo para el acentuado de los picos del histograma, y se aplica a todas las imágenes. Se aplica tras las correcciones Gradwarp y B1 para los sistemas en los que se han realizado estas correcciones. N3 reducirá la no uniformidad de la intensidad debido a la onda o el efecto dieléctrico en 3T. En las exploraciones 1.5T también resulta necesario el procesado N3 para reducir la no uniformidad residual de la intensidad.
- **Fantoma basado en medidas de escalado.** Además de las correcciones mencionadas previamente, para cada MPRAGE se asocia un fantoma basado en medidas de escalado espacial en un fichero XML. También se añade una versión de la imagen tras la aplicación de estos factores de escalado espacial. Se debe recordar que tras cada examen ADNI se realiza una adquisición del fantoma ADNI. El escalado absoluto a lo largo de cada uno de los ejes cardinales (x, y, z) se mide con el fantoma. Este fantoma basado en medidas puede usarse para retrospectivamente escalar la imagen MPRAGE. En el límite en el que la matriz imagen está alineada con los ejes cardinales, esto equivale a ajustar el tamaño del voxel. Para las imágenes que no cumplen esto, aplicarles los factores de escalado resulta más complicado ya que el escalado a través de un eje en el imán se mezclará con las otras dos dimensiones debido a la rotación oblicua.

- **Máscaras.** Las máscaras creadas por el núcleo de resonancia magnética como parte del preprocesado resultan útiles para la realización de la corrección N3 y no son máscaras cerebrales.

2.2.2. Volumen por región

Se ha utilizado una única medida, que es el volumen de materia gris por región. Cabe recordar, que la materia gris está relacionada con el número de neuronas presentes en el cerebro.

Cada imagen se caracteriza por su histograma volumétrico que contiene información siguiendo la distribución de probabilidad de intensidad de voxel. Además, el histograma volumétrico puede ser calculado usando la siguiente expresión:

$$p(l) = \frac{N(l)}{N} \quad (2.1)$$

donde $N(l)$ es el número de voxels con un nivel de intensidad l y N es el número total de voxels presentes en la imagen. Una vez obtenido el histograma volumétrico, se eliminan los voxels de fondo o background.

Es muy común extraer características del histograma de probabilidad para los propósitos de segmentación o clasificación o para procesamiento MRI. Éstas técnicas normalmente realizan modelos de histograma que se usan para revelar diferencias estadísticas entre imágenes de pacientes normales (NOR) y de pacientes con Alzheimer (AD).

El volumen por región se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$volR_i = \frac{voxelsGM_i \times Voxel_{size}}{1000} \quad mm^3 \quad (2.2)$$

donde, $voxelsGM_i$ es el número de voxels de materia gris en la región que se quiere calcular, $Voxel_{size}$ es el tamaño del voxel ($3,375mm^3$), y $volR_i$ es el volumen de la región i en mm^3 .

El atlas con el que estamos trabajando tiene un total de 116 regiones (Automated Anatomical Labeling Atlas (AAL)), que se muestran en la Figura 2.6, por tanto obtendremos un vector con las densidades por región de las 116 regiones presentes en dicho atlas. El conjunto de todos los sujetos a estudiar formará una matriz de tamaño $138filas \times 116regiones$.

2.3. Selección de características

Resulta necesaria la selección de las características más relevantes debido a la gran dimensión de los datos, ya que es muy difícil su procesamiento. En un sentido

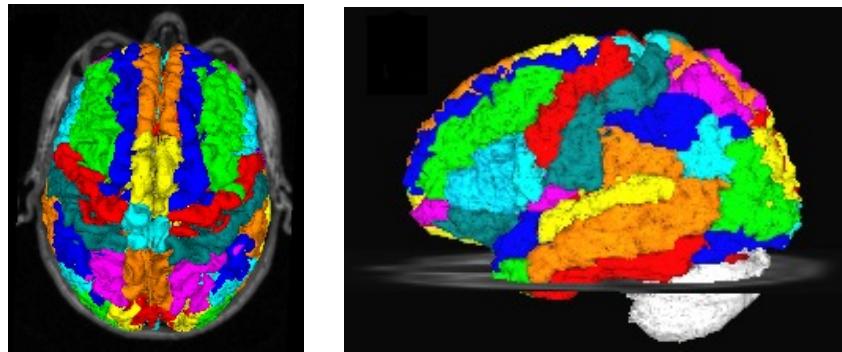


Figura 2.6: Atlas 116 regiones en vista axial (izda) y sagital (dcha). [Atl]

amplio, la 'selección' implica cualquier situación en la que haya que haya que tomar una decisión o pronóstico basándose en la información disponible.

2.3.1. La Maldición de la dimensión

La maldición de la dimensión, también conocida como efecto de Hughes, se refiere a los diversos fenómenos que surgen al analizar y organizar datos de cientos de dimensiones, que no suceden en el espacio físico descrito generalmente con tres dimensiones.

Hay múltiples fenómenos referidos con este nombre, entre los que se encuentra el aprendizaje automático y las bases de datos, entre otros. La causa común de estos problemas, es que cuando aumenta la dimensión de los datos, el volumen del espacio aumenta exponencialmente tal y como se puede observar en la Figura 2.7, haciendo que los datos disponibles se vuelvan dispersos.

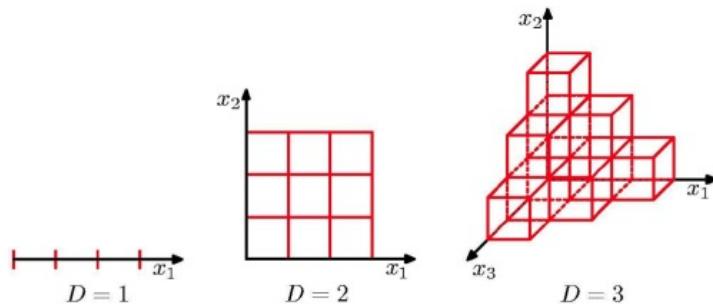


Figura 2.7: Representación de espacio de características en una dimensión ($D=1$), dos dimensiones ($D=2$) y tres dimensiones ($D=3$)

En una primera instancia, puede parecer que cuanto mayor sea la dimensión

de los datos, mayor precisión va a tener el clasificador, sin embargo, aumentar la dimensión del espacio y mantener la precisión del clasificador implica aumentar el conjunto de entrenamiento.

2.3.2. Selección de véxeles

Debido al gran número de véxeles presentes en una imagen MRI, son necesarios métodos cuyo objetivo sea comprimir o sintetizar la información contenida en estos véxeles en un reducido número de características que permitan la reducción del coste computacional de las tareas de clasificación. Para ello se utilizan técnicas de reducción de la dimensionalidad. Se pretende seleccionar aquellos véxeles que aportan más información y que proporcionan algoritmos de clasificación más eficientes.

En las regiones cerebrales cuyos véxeles que presenten poca actividad en los pacientes sanos, así como los véxeles que se encuentran en la corteza cerebral no se tienen en cuenta para los siguientes pasos.

Finalmente, se construye una máscara con el promediado de todos los sujetos sanos y seleccionando aquellos véxeles cuyo nivel de intensidad sea menor que un cierto umbral t .

2.4. Métodos univariados

Se examinan los efectos de la variable independiente sobre una única variable dependiente. Con las estadísticas univariantes, se intenta establecer una relación causal entre la variable independiente y un cambio en la variable dependiente.

2.4.1. T-test de Student para dos muestras independientes

El objetivo de este proyecto es seleccionar las regiones más discriminantes para el AD. Esta selección se realiza mediante el test de Student de dos muestras. Se calculan las regiones más significativas según la diferencia para las medias de las densidades por región entre las dos clases que queremos comparar.

El test de student se trata de un análisis paramétrico con estimación de varianza agrupada, lo cual permite calcular la diferencia de media entre dos poblaciones. El *t-test* para dos muestras independientes se basa en el estadístico t que es una medida significativa de la diferencia de media [AO15]. Ciertamente, valores mayores de t corresponden con valores menores de p lo cual permite rechazar una hipótesis nula.

Para realizar el estudio de dos o más poblaciones, debemos asumir que la varianza es homogénea y la dispersión es similar en sus distribuciones. De esta forma, el estadístico t para tamaños muestrales distintos e igual varianza se define como:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_{X_1 X_2} \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (2.3)$$

donde:

$$s_{X_1 X_2} = \sqrt{\frac{1}{2}(s_{X_1}^2 + s_{X_2}^2)} \quad (2.4)$$

$s_{X_1 X_2}$ se define como la desviación típica conjunta. \bar{X}_1 y \bar{X}_2 representan las medias muestrales de los datos que forman las clases NOR y AD respectivamente. Por otro lado, n_1 y n_2 son el tamaño de la población de cada clase.

En el caso de que los tamaños muestrales sean iguales tendríamos:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_{X_1 X_2} \sqrt{\frac{1}{n}}} \quad (2.5)$$

donde:

$$s_{X_1 X_2} = \sqrt{\frac{1}{2}(s_{X_1}^2 + s_{X_2}^2)} \quad (2.6)$$

n es el numero de sujetos de cualquiera de las dos clases.

El test t de Student aporta información sobre la separación entre clases y, como resultado, se obtienen los vóxeles ordenados de acuerdo con su poder discriminativo. Posteriormente, se seleccionarán los primeros N vóxeles ordenados de acuerdo con el valor de t .

2.4.2. T-test de Welch

Como no sabemos a priori si las varianzas son iguales, vamos a utilizar el t-test de Welch en los cálculos, el cual es una variación del t-test de Student con la salvedad de que no asume la misma varianza en cada población.

El estadístico t se calcula de la siguiente forma:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_{\bar{X}_1 \bar{X}_2} \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (2.7)$$

donde:

$$s_{X_1 X_2} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_{X_1}^2 + (n_2 - 1)s_{X_2}^2}{n_1 + n_2 - 2}} \quad (2.8)$$

$s_{X_1 X_2}$ se define como la desviación típica conjunta. \bar{X}_1 y \bar{X}_2 representan las medias muestrales de los datos que forman las clases 1 y 2 respectivamente. Por otro lado, n_1 y n_2 son el tamaño de la población de cada clase.

2.5. Métodos multivariados

El análisis multivariado tiene como finalidad analizar simultáneamente un conjunto de datos multivariantes. Se pueden clasificar en tres grupos:

- **Métodos de dependencia:** Se distinguen dos grupos, dependientes e independientes. Su objetivo consiste en determinar si el conjunto de las variables independientes afecta al conjunto de las variables dependientes y de qué forma.
- **Métodos de interdependencia:** No distinguen entre variables dependientes e independientes. Su objetivo consiste en identificar qué variables están relacionadas, cómo lo están y por qué.
- **Métodos estructurales:** Las variables están divididas en dos grupos, dependientes e independientes. Su objetivo es analizar cómo las variables independientes afectan a las variables dependientes, y además, cómo están relacionadas las variables de los dos grupos entre sí.

Entre los métodos multivariados se encuentra por excelencia el PCA, comentado en la Sección 2.1.1 y el GMM que se desarrollará en el próximo Capítulo 3.

Capítulo 3

Clasificación con mezclas de Gaussianas (GMM)

Contenido

3.1	Métodos de aprendizaje automático	33
3.1.1	Aprendizaje no supervisado	34
3.1.2	Aprendizaje supervisado	34
3.2	Modelo de Mezcla Gaussiana	34
3.2.1	Regla de Bayes	36

3.1. Métodos de aprendizaje automático

Es una rama de la Inteligencia Artificial cuyo objetivo es desarrollar técnicas que permitan a las computadoras aprender, con el objetivo de asignar a nuevos ejemplos una o más categorías de forma automática mediante analogía a patrones en dicho modelo. De forma más concreta, se trata de crear programas capaces de generalizar comportamientos a partir de una información no estructurada suministrada en forma de ejemplos y basado en el conocimiento. Es por lo tanto, un proceso de inducción del conocimiento.

Dependiendo de la forma de aprendizaje, el aprendizaje automático se puede clasificar de dos formas:

- Supervisado: utiliza objetos cuya clase es conocida.
- No supervisado: los objetos no están etiquetados, no hay una referencia con su clase verdadera.

3.1.1. Aprendizaje no supervisado

Este tipo de aprendizaje es el que se ha utilizado para desarrollar el presente proyecto, no se conoce la clase a la que pertenecen los datos de partida. El objetivo de este método es agrupar datos para encontrar características parecidas entre ellos, de forma que sea posible agrupar vectores con características similares. Es decir, los vectores se agrupan en clusters, los clusters son agrupaciones de vectores de características en un espacio de características donde la distancia entre cada par de objetos es menor que la distancia de cualquiera de ellos a otro objeto que no pertenece al cluster.

3.1.2. Aprendizaje supervisado

Es un método de Aprendizaje Automático donde un modelo es ajustado a las observaciones. Primeramente se realiza la recolección de un conjunto de datos, si se dispone de un experto, éste podría seleccionar las características más discriminantes.

Posteriormente se realiza el preprocesado de los datos, en este paso se pretende mantener la calidad de la extracción a la vez que se minimiza el tamaño de las muestras, de forma que se reduce el tamaño de los datos siendo así más fácil el manejo de la herramienta.

Finalmente, se selecciona el conjunto de datos de entrenamiento.

3.2. Modelo de Mezcla Gaussiana

Un modelo de mezcla gaussiana es un modelo probabilístico no supervisado que asume que todos los puntos de datos se generan a partir de una mezcla de un número finito de distribuciones gaussianas con parámetros desconocidos. Se puede pensar en modelos de mezcla como la generalización de *k-means clustering* para incorporar información sobre la estructura de covarianza de los datos, así como los centros de las gaussianas latentes.

El clasificador GMM utiliza el algoritmo EM (Expectation Maximization) [EM08] para calcular los parámetros de las gaussianas que conforman el modelo de mezcla GMM.

Dado un conjunto de entrenamiento que presentamos mediante $X = \{\vec{x}_t\}_{t=1,\dots,N_x}$ y uno de evaluación que identificamos como $Y = \{\vec{y}_t\}_{t=1,\dots,N_y}$, en cualquier sistema de verificación existen dos posibles hipótesis:

- H_0 : los conjuntos **X** e **Y** pertenecen al mismo cluster.
- H_1 : los conjuntos **X** e **Y** no pertenecen al mismo cluster.

Si X denota al modelo predicho en la fase de entrenamiento con el conjunto X , durante la fase de test, dado Y , nos gustaría saber cuál de las dos hipótesis es más probable. Es decir, desde un punto de vista estadístico, queremos comparar $p(X|Y)$ y $p(\bar{X}|Y)$ (donde \bar{X} se conoce como el modelo alternativo a X). Por lo tanto, la hipótesis H_0 será aceptada si:

$$p(X|Y) > p(\bar{X}|Y) \quad (3.1)$$

Mediante el teorema de Bayes esto es equivalente a afirmar que:

$$\frac{p(Y|X)p(X)}{p(Y)} > \frac{p(Y|\bar{X})p(\bar{X})}{p(Y)} \quad (3.2)$$

$$p(Y|X)p(X) > p(Y|\bar{X})p(\bar{X}) \quad (3.3)$$

$$\frac{p(Y|X)}{p(Y|\bar{Y})} > \frac{p(\bar{X})}{p(X)} \quad (3.4)$$

$$\frac{p(Y|X)}{p(Y|\bar{Y})} > \theta \quad (3.5)$$

$p(X)$ representa la probabilidad *a priori* de tener un juicio en el que los datos de entrenamiento y evaluación son realizados por el mismo conjunto, de tal forma que el cociente entre $p(X)$ y $p(\bar{X})$ se puede considerar como el umbral θ de nuestro sistema.

El GMM es una suma con pesos de distintas densidades gaussianas:

$$p(\vec{x}_t|\lambda) = \sum_{i=1}^M w_i p_i(\vec{y}_t) \quad (3.6)$$

donde M representa el número de componentes gaussianas, w_i sus correspondientes pesos sujetos a la restricción de que $\sum w_i = 1$ y $p_i(\vec{y}_t)$ se expresa como:

$$p_i(\vec{y}_t) = \frac{1}{(2\pi)^{D/2} |\sum_i|^{1/2}} e^{-(1/2)(\vec{y}_t - \vec{\mu}_i)' \sum_i^{-1} (\vec{y}_t - \vec{\mu}_i)} \quad i = 1, \dots, M \quad (3.7)$$

donde no se puede olvidar la restricción adicional de $\int_{-\infty}^{\infty} p_i(\vec{y}) d\vec{y} = 1$

Es decir, cada componente gaussiana del modelo NOR o del modelo AD tendrá su correspondiente vector de medias y matriz de covarianza, de tal forma que al modelo lo identificaremos mediante la notación $\lambda = \{w_i, \vec{\mu}_i, \sum_i\} \quad i = 1, \dots, M$.

Comentar también que el software empleado en este proyecto trabaja con una matriz de covarianzas diagonal, debido a que se ha demostrado que experimentalmente produce mejores resultados y además el coste computacional es muchísimo menor.

Para la realización del GMM se siguen los siguientes pasos:

- Construcción un vector compuesto de la media y la matriz de covarianzas para cada clase. Este vector representa las características de la distribución gaussiana usada para caracterizar las los parámetros del conjunto de datos. Estos valores se generan aleatoriamente al principio. Posteriormente el algoritmo EM trata de aproximar los valores del vector a la distribución real de los datos.
- Estimación de cada dato de pertenecer a un cluster.
- Estimación de los parámetros de la distribución de probabilidad para el próximo ciclo. Primero se computa la media de la clase a través de la media de todos los puntos en función del grado de relevancia de cada punto. A continuación se calcula la matriz de covarianza.
- Convergencia: Después de cada ciclo se ejecuta un test de convergencia para verificar cuánto ha cambiado el vector de parámetros, y si la diferencia es menor que un umbral de tolerancia el algoritmo se detiene. También se puede detener el algoritmo por alcanzar un número máximo de ciclos.

El proceso de pertenencia a un cluster se puede representar tal y como muestra la Figura 3.1.

Utiliza el clasificador de Bayes, ya que este realiza la clasificación a *posteriori*.

3.2.1. Regla de Bayes

Sea $A_1, A_2, A_3, \dots, A_n$ un conjunto de sucesos mutuamente excluyentes y exhaustivos y tales que la probabilidad de cada uno es distinta de cero.

Sea B un suceso cualquiera del que se conocen las probabilidades condicionales $P(B|A_i)$. Entonces la probabilidad de $P(A_i|B)$ viene dada por la expresión:

$$P(A_i|B) = \frac{P(B|A_i)P(A_i)}{P(B)} \quad (3.8)$$

donde,

- $P(A_i)$ son las probabilidades a priori.
- $P(B|A_i)$ se corresponde con la probabilidad de B en la hipótesis A_i .

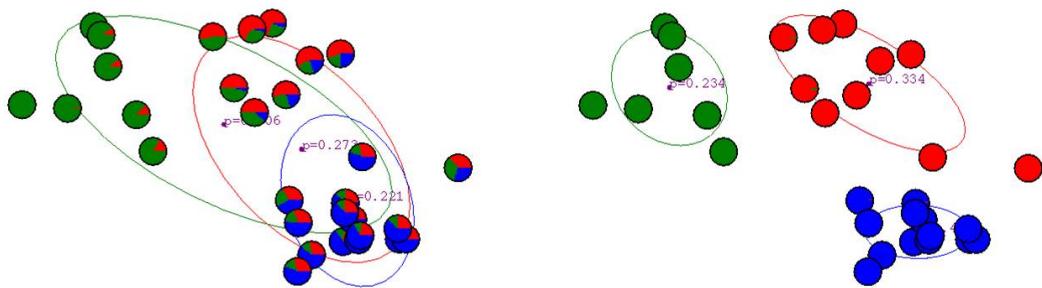


Figura 3.1: Proceso de pertenencia a un cluster en distintas iteraciones. [Clua]

- $P(A_i|B)$ son las probabilidades a posteriori.

La regla de decisión a posteriori se expresa como:

$$P(B|A_i)P(A_i) = \max_j P(B|A_j)P(A_j), \quad B \in A_i \quad (3.9)$$

El vector de características B es clasificado como perteneciente a la clase A_i cuya probabilidad a posteriori dado B es mayor. Las densidades dentro de cada clase se suelen modelar como distribuciones normales.

Las GMM son aproximaciones de densidades. Pueden ser entrenadas para máxima probabilidad usando el algoritmo EM. En el caso de las clases NOR y AD tendríamos dos gaussianas, una para cada clase que tendrían una distribución como la que se observa en la Figura 3.2.

Mediante la regla de Bayes el paciente test se etiquetará como aquella clase a la que más se parezca.

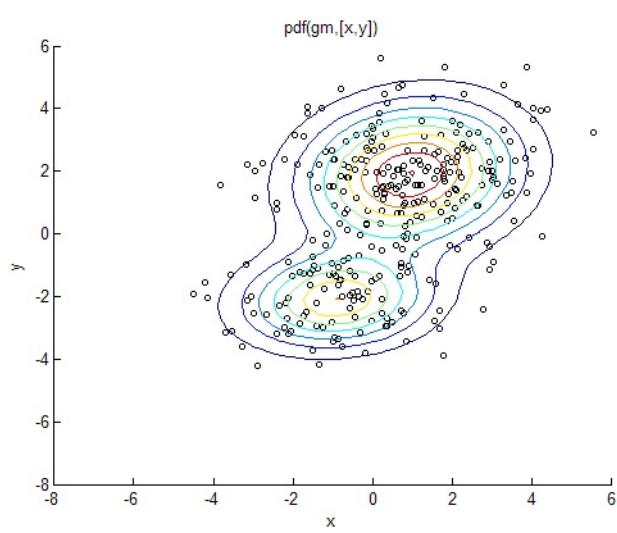


Figura 3.2: Clusters de distribución Gaussiana. [Club]

Capítulo 4

Resultados experimentales

Contenido

4.1	Base de Datos ADNI	39
4.2	Validación cruzada	41
4.3	Selección de regiones cerebrales más relevantes	41
4.3.1	Método de Stouffer	42
4.3.2	Alzheimer según el género	43
4.3.3	Alzheimer según la genética	43
4.4	Clasificación	47
4.4.1	Clasificador KNN	47
4.4.2	Clasificador GMM	48

En este capítulo se pretende realizar una clasificación de las regiones cerebrales más discriminantes, es decir, aquellas que son más propensas a tener un cambio en su densidad conforme evoluciona la enfermedad del Alzheimer.

Se ha realizado un filtrado de los pacientes dependiendo del género y de la genética de cada paciente, con el fin de analizar la probabilidad de padecer la enfermedad dependiendo de cada una de las características.

4.1. Base de Datos ADNI

Para realizar el presente proyecto se ha hecho uso de la base de datos ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). ADNI es un proyecto iniciado en 2004 con el fin de crear una base de datos que monitorice el seguimiento de hasta 1650 sujetos midiendo las variaciones en diversas variables como pruebas cognitivas,

neuroimágenes, algunos biomarcadores y variables genéticas. El uso de biomarcadores tiene como objetivo la detección de la enfermedad de Alzheimer en un estado inicial o de pre-demencia.

Los principales objetivos del proyecto son:

- Conseguir un diagnóstico temprano del Alzheimer.
- Seguimiento de posibles tratamientos.
- Crear una base de datos sobre la enfermedad.

En la fase inicial (ADNI-1) se reclutaron 800 sujetos de los que 200 eran sanos o normales (NOR), 400 tenían deterioro cognitivo leve (Mild cognitive impairment o MCI) y 200 pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD). Los sujetos debían cumplir unos criterios de inclusión:

- Tener entre 55 y 90 años, y hablar inglés o español.
- Tener un acompañante que pueda aportar una evaluación independiente.
- Aceptar todos los procedimientos y autorizar el seguimiento longitudinal.
- Entre un 20 y un 50 % deben aceptar punciones lumbares espaciadas al menos un año.
- Cumplir los requisitos de alguno de los tres diagnósticos posibles, principalmente quedan determinados por la puntuación en los test cognitivos, visto en la sección 1.2.1.

En la segunda fase, ADNI-GO, se introdujeron 200 nuevos sujetos buscando un perfil de deterioro cognitivo temprano (early MCI) y unos 450-500 continuaron desde la fase (ADNI-1). Actualmente nos encontramos en la fase ADNI-2 que incorporó 650 nuevos sujetos (150 NOR, 350 MCI y 150 AD), además de que 300 (NOR y MCI) de la fase ADNI-1 continuaron así como los 200 eMCI de la fase ADNI-GO.

En este proyecto en concreto, se usa una base de datos ADNI-1, de los cuales se han tenido en cuenta únicamente aquellos pacientes de los que se tienen tanto imagen MRI como imagen funcional PET, aún así en este trabajo sólo se han usado las imágenes MRI. Por tanto la base de datos utilizada está constituida por 275 sujetos, de los cuales 68 son normales, 111 padecen deterioro cognitivo leve, 70 padecen Alzheimer y finalmente, 26 padecen deterioro cognitivo leve avanzado. La media de edad de los pacientes que conforman esta base de datos es de 75 años. Además, del total de 275 pacientes, 89 son mujeres y 186 hombres. La base de datos ADNI contiene información de los pacientes acerca de la edad, el sexo, la genética, el peso y la calificación obtenida en el test MMSE.

En la Tabla 4.1 se recogen los datos demográficos de la base de datos ADNI utilizada, donde:

- NC o Normal Controls, se refiere a los pacientes diagnosticados como pacientes sanos.
- MCI o Mild Cognitive Impairment, se refiere a los pacientes diagnosticados con deterioro cognitivo leve.
- AD o Alzheimer Disease, se refiere a los pacientes diagnosticados con la enfermedad del Alzheimer.

Grupo	Sujetos	Sexo M/F	Edad Media / Std	Resultado MMSE / Std
NC	68	43/25	75.81/4.93	29.06/1.08
MCI	111	76/35	76.39/6.96	26.68/2.16
AD	70	46/24	75.33/7.17	22.84/2.91

Tabla 4.1: Datos demográficos de la base de datos ADNI utilizada.

4.2. Validación cruzada

En el presente proyecto se ha utilizado la validación cruzada usando K grupos, es decir, realizando K iteraciones. Esto quiere decir que la población se divide en K subconjuntos (*folds*), uno de los conjuntos se utiliza como conjunto de test, y el resto, $K - 1$, se utiliza como conjunto de entrenamiento. El proceso de validación cruzada es repetido durante K iteraciones con cada uno de los posibles subconjuntos de datos de prueba.

El objetivo de la validación cruzada es comprobar que el modelo tiene poder de generalización. Es decir, que tenga la capacidad de clasificar dos muestras nuevas con lo que ya ha aprendido anteriormente.

Los K grupos deben ser al azar y aproximadamente del mismo tamaño.

En la Figura 4.1 se puede visualizar la técnica mediante la cual se realiza la Validación Cruzada (*Cross Validation*) tomando grupos distintos en cada evaluación.

4.3. Selección de regiones cerebrales más relevantes

Uno de los objetivos de este proyecto es seleccionar las regiones más discriminantes para el AD. Esta selección se realiza mediante el test de Welch explicado en 2.4.2.

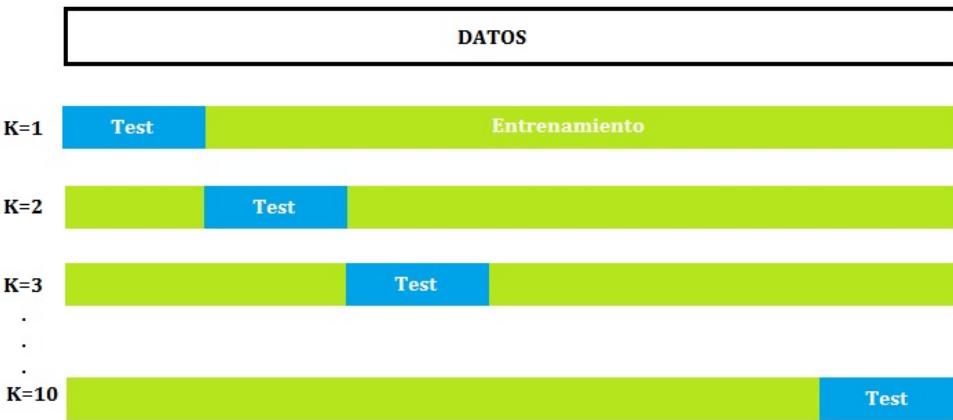


Figura 4.1: Proceso de Validación Cruzada.

Se calculan las regiones más significativas según la diferencia para las medias de las densidades por región entre las dos clases que queremos comparar.

Las regiones más relevantes en cada iteración de la validación cruzada se computan mediante el test de Welch, tal y como se describió en la sección 2.4.2. En cada iteración del método se calcula un conjunto de p valores correspondiendo con el poder discriminativo de cada región del cerebro. Así, los p valores que provienen de cada test usando las muestras de entrenamiento se combinan para proporcionar una vista resumida de la relevancia de las diferentes áreas cerebrales. Por tanto, la combinación de los p valores se dirige mediante el método de Stouffer (no ponderado) que transforma los p valores a través de una distribución normal.

4.3.1. Método de Stouffer

El método de Stouffer se conoce también como método Z-transformado, presenta la ventaja de tener una relación uno a uno con la distribución normal estándar, por lo que el valor p de una prueba unilateral puede reportarse en términos de una normal estándar. El estadístico de prueba viene dado por:

$$C_z = \frac{\sum_{i=1}^k Z_i}{\sqrt{k}} \quad (4.1)$$

Una de las ventajas de este método es que elimina los efectos de asimetría.

En la Tabla 4.2 se recogen las diez regiones cerebrales más relevantes de acuerdo con el p valor combinado.

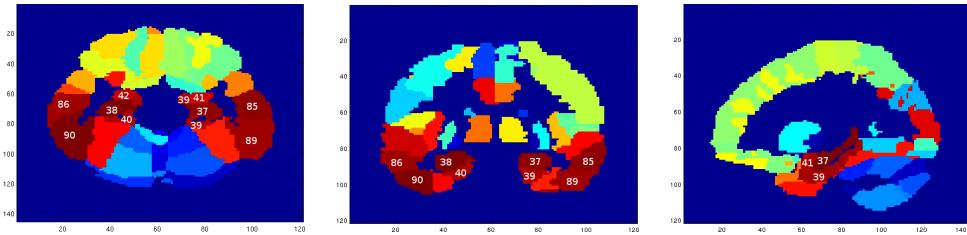


Figura 4.2: Diez regiones más discriminantes, plano axial, plano coronal y plano sagital, respectivamente.

Etiqueta	Región	Abreviatura
38	Right Hippocampus	HIP.R
90	Right Inferior Temporal gyrus	ITG.R
37	Left Hippocampus	HIP.L
85	Left Middle Temporal gyrus	MTG.L
86	Right Middle Temporal gyrus	MTG.R
89	Left Inferior Temporal gyrus	ITG.L
40	Right Parahippocampal gyrus	PHG.R
39	Left Parahippocampal gyrus	PHG.L
42	Right Amygdala	AMYG.R
41	Left Amygdala	AMYG.L

Tabla 4.2: Tabla de Regiones de interés (ROI) en la enfermedad del Alzheimer

4.3.2. Alzheimer según el género

En este apartado se ha tenido en cuenta el género, masculino o femenino, a la hora de obtener las regiones cerebrales que sufren cambios más frecuentemente conforme la enfermedad avanza. El resultado obtenido no ha supuesto ninguna retroalimentación en este ámbito, ya que el Alzheimer no es dependiente del género del paciente. El hecho de que predomine la enfermedad en las mujeres no quiere decir que tengan más probabilidad de padecerla, sino que la expectativa de vida de las mujeres es mucho mayor que la de los hombres.

4.3.3. Alzheimer según la genética

El gen ApoE (Apolipoprotein E) proporciona instrucciones para crear una proteína llamada apolipoproteína E. Esta proteína se combina con las grasas (lípidos) del cuerpo para formar las moléculas llamadas lipoproteínas. Hay por lo menos tres versiones ligeramente diferentes (alelos) del gen ApoE. Los principales alelos se llaman *e2*, *e3* y *e4*. El alelo más común es el *e3*, ya que se encuentra en más de la

mitad de la población general.

Los genotipos que se ha encontrado que tienen relación con la enfermedad del Alzheimer son ApoE 4,4 y ApoE 3,4. Por otro lado, aquellos sujetos que tengan el ApoE 2,3 están protegidos contra la enfermedad.

En el presente proyecto se han calculado las regiones más relevantes teniendo en cuenta la genética para los distintos tipos de clases NC, MCI y AD.

Según el estudio realizado, ha resultado que todos los pacientes de la base de datos que tienen el ApoE 4,4 tienen demencia o, en su defecto, sufren deterioro cognitivo leve, con lo cual se puede concluir que aquellos sujetos que contengan el genotipo ApoE 4,4 tienen una probabilidad muy alta de padecer la enfermedad.

En la Tabla 4.3 se recogen los datos obtenidos según el genotipo de los pacientes y su clasificación con respecto a la enfermedad. Además, existen los genotipos ApoE 2,4 y ApoE 2,2 pero al no ser muy comunes en la población no se ha podido obtener resultados significativos con ellos.

Genotipo	NOR	MCI	AD
ApoE 4,4	0	15	14
ApoE 3,4	17	46	32
ApoE 3,3	33	42	19
ApoE 2,3	15	4	2

Tabla 4.3: Número de sujetos de cada clase con su genotipo.

Por otro lado, se han calculado las regiones cerebrales de interés teniendo en cuenta los genotipos para la clasificación NOR vs AD, MCI vs AD y NOR vs MCI.

Los resultados obtenidos para la clasificación NOR vs AD se recogen en las Tablas 4.4 y 4.5.

Etiqueta	Región
38	Right Hippocampus
42	Right Amygdala
86	Right Middle Temporal gyrus
89	Left Inferior Temporal gyrus
37	Left Hippocampus
85	Left Middle Temporal gyrus

Tabla 4.4: Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,4.

Etiqueta	Región
34	Right Median Cingulate and paracingulaty gyrus
86	Right Middle Temporal gyrus
85	Left Middle Temporal gyrus
33	Left Median Cingulate and paracingulaty gyrus
90	Right Inferior temporal gyrus
11	Left Inferior frontal gyrus, orbital part

Tabla 4.5: Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,3.

Los resultados obtenidos para la clasificación NOR vs MCI se recogen en las Tablas 4.6, 4.7 y 4.8.

Etiqueta	Región
70	Right Paracentral Lobule
69	Left Paracentral Lobule
89	Left Inferior Temporal gyrus
39	Left Parahippocampal gyrus
35	Left Posterior cingulate gyrus
90	Right Inferior temporal gyrus

Tabla 4.6: Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 4,4.

Etiqueta	Región
90	Right Inferior temporal gyrus
38	Right Hippocampus
89	Left Inferior Temporal gyrus
37	Left Hippocampus
80	Right Heschl gyrus
55	Left Fusiform gyrus

Tabla 4.7: Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,4.

Etiqueta	Región
34	Right Median Cingulate and paracingulaty gyrus
33	Left Median Cingulate and paracingulaty gyrus
86	Right Middle Temporal gyrus
85	Left Middle Temporal gyrus
90	Right Inferior temporal gyrus
56	Right Fusiform gyrus

Tabla 4.8: Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,3.

Los resultados obtenidos para la clasificación NOR vs MCI se recogen en las Tablas 4.9 y 4.10.

Etiqueta	Región
90	Right Inferior temporal gyrus
38	Right Hippocampus
28	Right gyrus rectus
86	Left Middle temporal gyrus
62	Right Inferior parietal, but supramarginal and angular gyrus
95	Left Cerebelum

Tabla 4.9: Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,4.

Etiqueta	Región
30	Right Insula
26	Right Superior frontal gyrus, medial orbital
29	Left Insula
85	Left Middle Temporal gyrus
86	Right Middle Temporal gyrus
65	Left Angular gyrus

Tabla 4.10: Regiones de interés (ROI) con genotipo ApoE 3,3.

4.4. Clasificación

Se ha realizado un etiquetado de los pacientes test de dos formas distintas, primero respecto a la densidad media obtenida para cada una de las regiones y después mediante el método GMM, descrito en el Capítulo 3. Para todas las pruebas de etiquetado se ha tenido en cuenta tanto la materia gris (GM) como la materia blanca (WM).

Precisión, Sensibilidad y Especificidad

- **Sensibilidad:** La sensibilidad mide la proporción de pacientes AD que son detectados como AD.
- **Especificidad:** La especificidad mide la proporción de pacientes NOR que se clasifican como NOR.
- **Precisión:** La precisión se define como la proporción de pacientes correctamente clasificados como NOR o AD.

Estos tres parámetros deben ser calculados tal y como se indica a continuación:

$$\text{SENSIBILIDAD} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4.2)$$

$$\text{ESPECIFICIDAD} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (4.3)$$

$$\text{PRECISIÓN} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (4.4)$$

Donde TP , TN , FP y FN son el número de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos, respectivamente.

4.4.1. Clasificador KNN

Se trata de un clustering con K-medias para después asignar el centroide más cercano.

El algoritmo K-means, es el algoritmo de clustering más conocido y utilizado ya que es eficaz y de muy simple aplicación. Sigue un procedimiento simple de clasificación de un conjunto de objetos en un determinado número K , determinado a priori, de clusters. El nombre de K-means viene porque representa cada uno de los clusters por la media (o media ponderada) de sus puntos, es decir, por su centroide. La representación mediante centroides tiene la ventaja de que tiene un significado

gráfico y estadístico inmediato. Cada cluster por tanto es caracterizado por su centro o centroide, tal y como se muestra en la Figura 4.3, que se encuentra en el centro de los elementos que componen el cluster.

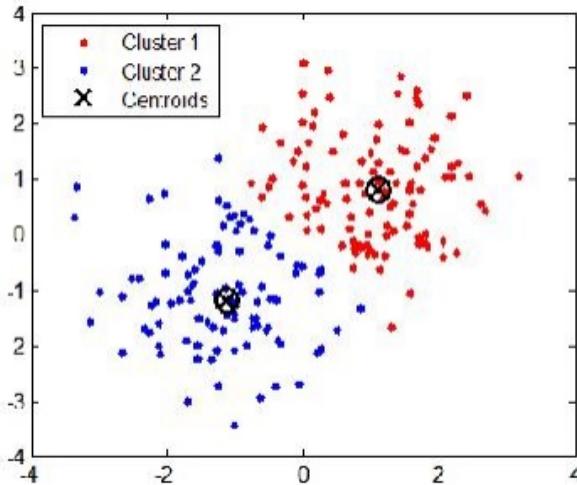


Figura 4.3: Clusters caracterizados por su centroide. [KNN]

Previamente, se calcula el vector de densidades medias de cada conjunto de la población de entrenamiento, NOR y AD. Después, se realiza el cálculo de la distancia a ambos vectores. Finalmente, la muestra será clasificada con aquella etiqueta cuya distancia al vector de medias sea menor.

Se define el vector de características de cada clase como:

$$\mu_j = \frac{1}{N_j} \sum_{i|y_i \in A_j} x_i, \quad j = 0, 1. \quad (4.5)$$

Donde N_j es el número de muestras de cada población A_j , es decir, el número de vectores de características x_i cuya etiqueta y_i pertenece a la clase A_j . Los pacientes NOR son aquellos etiquetados con $j = 0$ y los pacientes AD son aquellos etiquetados con $j = 1$.

Mediante el uso de este clasificador la precisión alcanza el 75 %, la sensibilidad el 70 % y la especificidad el 90 %.

4.4.2. Clasificador GMM

Se trata de un algoritmo que se basa en asignar una etiqueta según la pertenencia o aproximación a una de las dos gaussianas que modelan cada una de las clases que se están analizando.

En este apartado se realiza la clasificación de pacientes sanos y pacientes con Alzheimer mediante la clasificación con mezclas de Gaussianas (GMM) explicado en el apartado 3.2.

En primer lugar, se han utilizado los datos teniendo en cuenta las materias blanca y gris por separado, obteniendo resultados del 73 % de precisión para la materia blanca (WM) y del 83 % para la materia gris(GM), dicho resultado era esperado ya que la materia gris, tal y como hemos mencionado en el presente proyecto, contiene más información que la materia blanca. También, se han fusionado las densidades de ambas materias y los resultados obtenidos han sido de hasta el 86 % de precisión, ya que la materia blanca también contiene información relevante.

En la Figura 4.4 se muestra una gráfica con los resultados obtenidos de precisión (Accuracy), especificidad (Specificity) y sensibilidad (Sensitivity) para los tres casos.

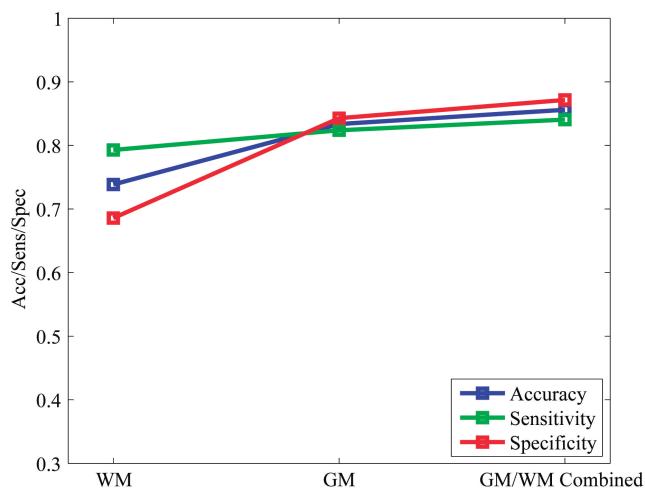


Figura 4.4: Resultados de clasificación obtenidos para densidades GM, WM y la combinación de ambos GM+WM.

Por otro lado, se ha evaluado el poder discriminante del gen ApoE mostrando una menor precisión que la obtenida con las densidades de las materias analizadas en el caso anterior. Como se muestra en la figura 4.5 el ApoE por sí solo no aporta mucha información. Por ello, se ha fusionado el resultado obtenido con GM+WM con el resultado de ApoE. Con la fusión de ambas características se obtiene una precisión ligeramente mayor.

Curva ROC

La curva ROC (Receiver Operating Characteristic) es una representación gráfica que muestra el comportamiento de un clasificador conforme varía su umbral de discriminación. Se realiza representando la tasa de verdaderos positivos con la tasa

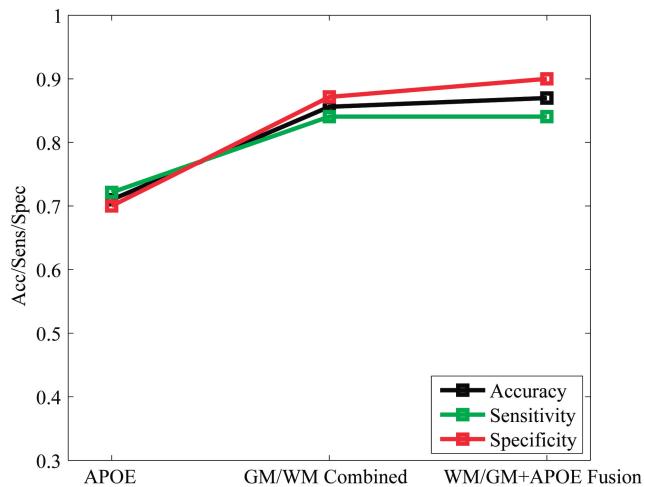


Figura 4.5: Resultados de clasificación obtenidos para densidades ApoE, GM+WM y la combinación de ambos GM+WM+ApoE.

de falsos positivos en distintos umbrales de clasificación. La tasa de verdaderos positivos se conoce también como sensibilidad, los falsos positivos se conocen como especificidad. La curva ROC mostrará el grado en el que los resultados de ambas clases se solapan. Así pues, un test en el cual la curva ROC solape la diagonal de la gráfica no aporta nada ya que la sensibilidad es igual a la especificidad. Por otro lado, no habrá solapamiento en un test en el que la curva ROC recorra la zona izquierda superior de la gráfica. Si la curva recorre los bordes izquierdo y superior de la gráfica la sensibilidad será igual a 1 y la especificidad 0, sería un test perfecto.

En la Figura 4.6 se muestran las posibles formas de una curva ROC.

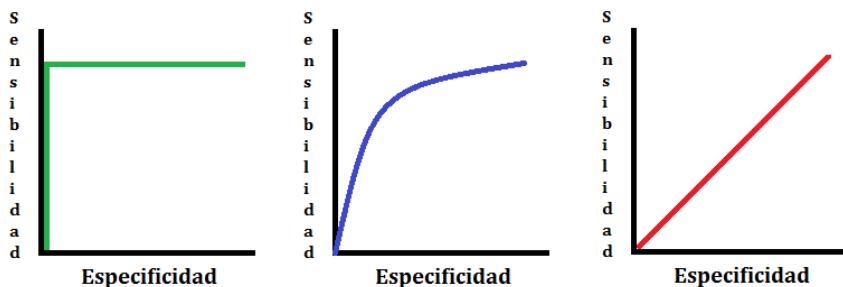


Figura 4.6: Curvas ROC para un test perfecto (izquierda), test útil (centro) y test inútil (derecha).

En la Figura 4.7 se muestra la curva ROC obtenida para las distintas clasificaciones de densidades, obteniendo una mejor curva ROC para la clasificación GM+WM

que usando ambas materias por separado. En la Figura 4.8 se muestra la pequeña mejora obtenida añadiendo al espacio de características los datos obtenidos para ApoE.

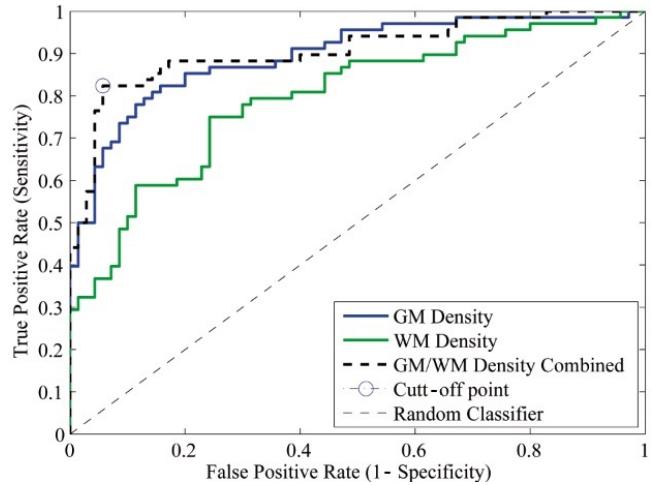


Figura 4.7: Curvas ROC para densidades WM/GM.

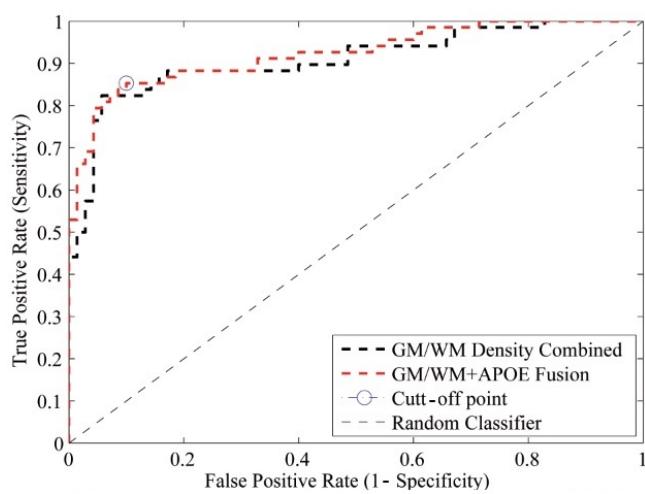


Figura 4.8: Curvas ROC para densidades WM/GM añadiendo información genética ApoE.

Parte III

Conclusiones

Conclusiones y líneas futuras

El presente proyecto ha tenido como finalidad el desarrollo de un método automático de selección de regiones de interés (ROI) basado en el procesado de imágenes de resonancia magnética teniendo en cuenta métodos de clasificación no supervisados.

El método se ha aplicado sobre una base de datos de 249 sujetos compuestas por tres clases distintas: pacientes con AD, pacientes con deterioro cognitivo leve y pacientes control, es decir, pacientes que no sufren Alzheimer.

Después del procesado y registro de las imágenes, se realiza la selección de características que resultan más relevantes a la hora de contraer la enfermedad. En este caso, se ha tenido en cuenta el tejido de materia gris, ya que el volumen de dicho tejido sufre cambios conforme la enfermedad avanza, hasta tal punto que puede llegar a desaparecer de determinadas zonas en las que antes existía.

Se han tenido en cuenta características tales como el genotipo o el género para obtener las regiones de interés (ROI) más relevantes en cada caso. En el caso del género las regiones cerebrales obtenidas eran muy parecidas o próximas con lo cual se puede concluir que el sexo no es una característica a tener en cuenta a la hora de la clasificación de pacientes. Por otro lado, se han analizado las regiones de interés obtenidas según el genotipo y se ha obtenido como resultado que los genotipos que tienen más probabilidad de padecer la enfermedad son ApoE 4,4 y ApoE 3,3, en cambio aquellos pacientes cuyo genotipo sea el ApoE 2,3 están protegidos contra la enfermedad.

Finalmente, se han construido dos clasificadores uno de *K-means* y otro GMM, en el primero se ha obtenido una precisión de hasta el 75%, mientras que con el clasificador GMM se ha observado que resulta más preciso si sólo tenemos en cuenta la materia gris, debido a que tal y como se ha dicho este tejido resulta más discriminante, resultando con una precisión del 83 %. Además, la clasificación resultaría aún mejor si se realiza conjuntamente con las materias GM y WM, siendo ésta de hasta el 87 %.

En líneas futuras, podría hacerse uso de otros descriptores estadísticos de primer orden, pero teniendo en cuenta la media, o los valores máximos y mínimos. También se podrían utilizar otros clasificadores que puedan proporcionar mejores resultados, es decir, que tengan un mayor poder discriminante. Además, podría introducirse

información funcional adicional de imágenes PET.

La realización de este trabajo me ha permitido aprender a manejar imágenes médicas MRI e introducirme en procesos básicos de selección. Finalizo este trabajo con muchos conocimientos adquiridos, y con la capacidad de poder defenderme ante el manejo de imágenes médicas.

Nuria María Haba Díaz
25 de junio de 2015

Bibliografía

- [ADN] <http://www.adni-info.org>.
- [AO13] Javier Ramírez F.J Martínez-Murcia Andrés Ortiz, Juan M. Górriz. Lvq-svm based cad tool applied to structural mri for the diagnosis of the alzheimer's disease. *Elsevier*, pages 1723–1733, 2013.
- [AO15] Juan M. Górriz Javier Ramírez María J. García-Tarifa Jorge Munilla Nuria Haba Andrés Ortiz, Miguel Moreno-Estévez. Automated diagnosis of alzheimer's disease by integrating genetic biomarkers and tissue density information. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, 1, 2015.
- [Atl] <http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm>.
- [Clua] <http://www.autonlab.org/tutorials/gmm14.pdf>.
- [Club] <http://es.mathworks.com/help/stats/gmdistribution.fit.html>.
- [Cui10] Gerardin E.-Tessieras J. Auzias G. Lehéricy S. Habert M.-O.-Chupin M. Benali H. Colliot O. Cuingnet, R. Alzheimer´s disease neuroimaging iniciative, automatic classification of pacientes with alzheimer's disease from structural mri: a comparison of ten methods using the adni database. *Neuroimage* 56, 2:766–781, 2010.
- [EM08] *The EM algorithm and Extensions*. John Wiley and sons, Hoboken, New Jersey, second edition edition, 2008.
- [Fol75] Folstein S. & McHugh P. R. Folstein, M. F. 'mini-mental state'. a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.*, 12:189–198, 1975.
- [Gór11] Segovia F. Ramírez J. Lassl A. Salas-González D. Górriz, J. Gmm based spect image classification for the diagnosis of alzheimer's disease. *Applied Soft Computing*, 11:2313–2325, 2011.

- [KNN] <http://www.it.uc3m.es/jvillena/irc/practicas/08-09/06.pdf>.
- [Mat] <http://abcblogs.abc.es/cerebro/public/post/alzheimer-el-cambio-en-las-conexiones-neuronales-posible-marcador-16451.asp/>.
- [PCA] <https://shapeofdata.wordpress.com/2013/04/09/principle-component-analysis/>.
- [SGWR02] Andrew G. S. Tana-Soonmee Chaa Edmond A. Knoppa Vivian S. Leea David Thomassonb Stephan G. Wetzela, Glyn Johnsona and Neil M. Rofskyc. Three-dimensional, t1-weighted gradient-echo imaging of the brain with a volumetric interpolated examination. *American Journal of Neuroradiology*, pages 995–1002, 2002.
- [Sto02] Slavin M. Kinsella G. Storey, E. Patterns of cognitive impairment in alzheimer’s disease: assesment and differential diagnosis. *Frontiers in Bioscience*, 7:155–184, 2002.
- [Ter12] Graá M. Termenon, M. A two stage sequential ensemble applied to the classification of alzheimer’s disease based on mri features. *Neural Processing Letters*, 35:1–12, 2012.
- [yc94] Baztan y colaboradores. page 139, 1994.