



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
MAESTRÍA EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)
LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN EN NEUROIMAGENOLOGÍA

**Clasificación automática de sujetos con deterioro cognitivo leve en la
Enfermedad de Alzheimer mediante marcadores imagenológicos multimodales**

Que para obtener el grado de Maestro en Ciencias

PRESENTA

Nicol Orlando Castellanos Díaz

ASESORES

Dra. Verónica Medina Bañuelos
Dr. Jorge Luis Pérez González

JURADO

Presidenta: Dra. Nidiyare Hevia Montiel
Secretario: Dr. Juan Ramón Jiménez Alaniz
Vocal: Dra. Victoria Campos Peña

Iztapalapa, Ciudad de México, 20 de octubre del 2022

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis asesores, profesores y amigos que me brindaron su apoyo y valioso conocimiento durante todo el proceso de la realización del proyecto.

- ❖ Dra. Verónica Medica Bañuelos
- ❖ Dr. Jorge Luis Pérez González
- ❖ Dr. Luis Jiménez Ángeles
- ❖ M. en C. Óscar Yáñez Suárez
- ❖ M. en I.B. Adair Valdivia Vargas
- ❖ Ing. Alejandro Romero de la Cruz
- ❖ Ing. Ixchel Dafne Avendaño Pacheco
- ❖ Ing. Adrián Durán Chavesti

A mis profesores quienes me apoyaron antes, durante y después del ingreso a la maestría. Su ayuda y consejo me otorgaron el impulso necesario.

- ❖ Dra. Martha R. Ortiz Posadas
- ❖ Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla
- ❖ M. en C. Jesús Alfonso Martínez Ortiz
- ❖ Dra. María del Rocío Ortiz Pedroza

A las instituciones y laboratorios que me permitieron la realización del proyecto, sin ellas, no hubiera sido posible.

- ❖ Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACyT
- ❖ Universidad Autónoma Metropolitana UAM
- ❖ Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas de la Universidad Nacional Autónoma de México IIMAS-UNAM
- ❖ Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología LINI

Investigación realizada gracias al Programa UNAM-PAPIIT IA104622.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que conduce a una pérdida gradual e irreversible de las capacidades cognitivas e intelectuales de las personas afectadas. La EA representa en México aproximadamente el 10% de la población mayor a 60 años. El presente proyecto reporta el desarrollo, optimización y evaluación de un sistema de clasificación automática, que permita disgregar una población seleccionada de adultos mayores en tres grupos diferentes: sujetos sanos, sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y sujetos con EA.

Se documentó la obtención y recopilación de biomarcadores basados en tres modalidades de neuroimagen. 36 rasgos morfológicos, 48 rasgos metabólicos y 144 rasgos de difusión fueron obtenidos a partir de volúmenes de imágenes de resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones e imágenes ponderadas en difusión respectivamente para los tres grupos de estudio. Los 228 rasgos fueron analizados en términos de su relevancia de discriminación para la optimización de sistemas de clasificación unimodales y multimodales.

Se demostró que la clasificación multimodal (MRI-PET-DWI) presentó una mejoría de rendimiento de hasta 17.84%, en términos de exactitud, para clasificaciones multiclase respecto a sistemas de clasificaciones unimodales o bimodales reportados en el presente documento, así como por otros autores.

TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 7 |
| 2. MARCO TEÓRICO | 10 |
| 2.1. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer | 10 |
| 2.2. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer | 10 |
| 2.2.1. Péptido Beta Amiloide | 11 |
| 2.2.2. Proteína tau | 12 |
| 2.2.3. Placas seniles y ovillos neurofibrilares | 12 |
| 2.3. La enfermedad de Alzheimer en el ámbito clínico | 13 |
| 2.4. Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer | 14 |
| 2.4.1. Marcadores subrogados | 15 |
| 2.4.2. Marcadores Genéticos | 15 |
| 2.4.3. Marcadores Bioquímicos | 16 |
| 2.4.4. Marcadores imagenológicos | 16 |
| 2.5. Técnicas de neuroimagen | 17 |
| 2.5.1. Imagen por resonancia magnética estructural | 17 |
| 2.5.2. Tomografía por emisión de positrones | 20 |
| 2.5.3. Imágenes con tensor de difusión | 22 |
| 2.6. Sistemas de clasificación | 26 |
| 2.6.1. Bosques aleatorios | 27 |
| 2.6.2. Medidas de rendimiento y validación | 29 |
| 3. ESTADO DEL ARTE | 33 |
| 4. PLANTEAMIENTO | 36 |
| 4.1. Justificación | 36 |
| 4.2. Hipótesis | 36 |
| 4.3. Objetivos | 37 |
| 4.3.1. Objetivo General | 37 |
| 4.3.2. Objetivos específicos | 37 |
| 5. METODOLOGÍA | 38 |
| 5.1. Recopilación de los datos | 39 |
| 5.1.1. Criterios de inclusión y exclusión | 40 |
| 5.2. Segmentación de volúmenes | 41 |
| 5.3. Preprocesamiento de las imágenes | 43 |

| | |
|-----------------------------------------------------|----|
| 5.4. Extracción de biomarcadores | 47 |
| 5.4.1. Biomarcadores de MRI | 47 |
| 5.4.2. Biomarcadores PET | 50 |
| 5.4.3. Biomarcadores por imágenes de difusión | 51 |
| 5.5. Sistemas de clasificación | 60 |
| 5.5.1. Clasificación unimodal | 60 |
| 5.5.2. Clasificación conjunta | 63 |
| | |
| 6. RESULTADOS Y DISCUSIONES | 67 |
| 6.1. Clasificación morfológica de una modalidad | 67 |
| 6.2. Regiones de interés | 68 |
| 6.3. Análisis de rasgos | 68 |
| 6.4. Optimización de hiperparámetros | 73 |
| 6.5. Medidas de desempeño | 76 |
| 6.6. Aspectos fisiopatológicos de los biomarcadores | 81 |
| 6.7. Limitaciones del estudio | 82 |
| | |
| 7. CONCLUSIONES | 83 |
| | |
| 8. REFERENCIAS | 85 |
| | |
| 9. GLOSARIO | 89 |

TABLA DE FIGURAS

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Placas seniles y ovillos neurofibrilares | 11 |
| Figura 2. Cambios fisiológicos de acuerdo con progreso de la EA | 14 |
| Figura 3. Biomarcadores de la EA | 15 |
| Figura 4. Proceso de relajación longitudinal | 18 |
| Figura 5. Proceso de relajación transversal | 19 |
| Figura 6. Modalidades de MRI. | 20 |
| Figura 7. Corte axial de PET de un sujeto sano. | 21 |
| Figura 8. Tipos de difusión de partículas en un medio. | 24 |
| Figura 9. Volumen DWI. | 25 |
| Figura 10. Árbol de decisión de 6 niveles. | 27 |
| Figura 11. Estructura de un bosque aleatorio con n árboles. | 28 |
| Figura 12. Área bajo la curva ROC. | 31 |
| Figura 13. Esquema de validación cruzada | 32 |
| Figura 14. Relación de publicaciones de clasificación de la EA | 33 |
| Figura 15. Medidas de desempeño para estructuras corticales | 34 |
| Figura 16. Esquema general de la metodología. | 38 |
| Figura 17. Esquema del proceso de segmentación de Freesurfer®. | 42 |
| Figura 18. Segmentación de regiones de interés. | 43 |
| Figura 19. Parámetros de normalización de imagen. | 45 |
| Figura 20. Corregistro entre PET y MRI. | 46 |
| Figura 21. Compacidad discreta de un objeto 3-D. | 48 |
| Figura 22. Segmentación del sujeto CN05. | 51 |
| Figura 23. Ejemplos de imágenes FA, MD y MO. | 53 |
| Figura 24. Procedimiento para el preprocesamiento de DWI. | 53 |
| Figura 25. Volúmenes FA, MD y MO. | 55 |
| Figura 26. Fracción de anisotropía sobre espacio MNI152. | 56 |
| Figura 27. Corregistro entre MNI152 y FA, MD y MO. | 57 |
| Figura 28. Atlas de segmentación sobre espacio MNI152. | 59 |
| Figura 29. Relevancia preliminar de los rasgos morfológicos. | 60 |
| Figura 30. Variación de exactitud y AUROC | 61 |
| Figura 31. Relevancia preliminar de los rasgos metabólicos. | 61 |
| Figura 32. Relevancia preliminar de los rasgos de difusión. | 62 |
| Figura 33. Dispersión de los datos sin escalamiento y con escalamiento. | 64 |
| Figura 34. Series de variación de exactitud y AUROC. | 66 |
| Figura 35. Localización anatómica de los rasgos morfológicos más relevantes. | 68 |
| Figura 36. Relevancia de rasgos morfológicos optimizados. | 69 |
| Figura 37. Relevancia de rasgos metabólicos optimizados. | 70 |
| Figura 38. Histogramas superpuestos de la amígdala. | 71 |
| Figura 39. Histogramas superpuestos del hipocampo. | 71 |
| Figura 40. Histogramas superpuestos del tálamo. | 72 |
| Figura 41. Relevancia de rasgos de difusión optimizados. | 73 |
| Figura 42. Curvas de aprendizaje de los sistemas de clasificación. | 75 |

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que conduce a una pérdida gradual e irreversible de las capacidades cognitivas e intelectuales de las personas afectadas, lo que limita su desempeño en las actividades diarias. Su diagnóstico se ha basado en la información proporcionada por un examen clínico cuidadoso, una entrevista exhaustiva del paciente y familiares, estudios de imagen y una evaluación neuropsicológica [1].

Se ha demostrado que esta enfermedad provoca gradualmente cambios en la morfología del cerebro debido a muerte neuronal asociada a la EA, lo que lleva a la pérdida de actividades cognitivas como la memoria, la orientación y el lenguaje. Esta enfermedad está relacionada con el envejecimiento y representa entre el 50% y el 75% de todos los casos de demencia en la población mundial [2].

Tan solo en México se estimó que en el 2015 había poco más de 800,000 personas con demencia por EA en México, lo que representa aproximadamente el 10% de la población mayor a 60 años y se espera que esta cifra crezca a 1.5 millones de habitantes para el 2030 [3].

El Instituto Nacional Estadounidense del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA, *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*) reconoce tres fases principales de la progresión de la EA: La etapa preclínica saludable, el deterioro cognitivo leve y la demencia debido a EA [4]. El diagnóstico oportuno del DLC en sujetos con riesgo de EA resulta de gran importancia clínica dado que una detección temprana permite mejorar las estrategias de tratamiento de los pacientes con EA con el objetivo de retrasar el proceso neurodegenerativo de la enfermedad [5].

El NIA-AA ha sugerido definir la EA como una enfermedad en la cual los biomarcadores (BM) son la base esencial del diagnóstico [4]. El principal objetivo de

los BM es ayudar a los expertos en la identificación y el tratamiento temprano de la EA. En este contexto, se han considerado diferentes BM para el apoyo al diagnóstico: las pruebas cognitivas, tales como la valoración clínica de la demencia (CDR, *clinical dementia rating*) o el examen cognoscitivo de estado mini-mental (MMSE, *mini-mental state examination*); los marcadores bioquímicos basados en la concentración de péptidos beta-amiloides (A β 40 y A β 42) o la proteína tau en concentraciones plasmáticas; y los marcadores imagenológicos, tales como parámetros de las estructuras cerebrales obtenidos de imágenes de resonancia magnética [6] o indicadores metabólicos medidos a partir de técnicas funcionales.

Los BM imagenológicos de RM presentan la ventaja de no ser invasivos; sin embargo, la evaluación clínica de las imágenes se basa principalmente en la inspección visual de los neurorradiólogos, que no siempre son capaces de detectar los primeros signos de neurodegeneración a partir de una observación cualitativa de las estructuras cerebrales [6]. Por otro lado, los biomarcadores funcionales reflejan cambios en la conectividad y el metabolismo de las regiones cerebrales involucradas en la EA. Diversas investigaciones informaron sobre el uso de BM imagenológicos para la clasificación supervisada de pacientes con EA utilizando técnicas de aprendizaje maquina, con el objetivo de resolver el problema de la detección temprana de síntomas en sujetos con DCL [1] [7].

El Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología (LINI) de la Universidad Autónoma Metropolitana, en colaboración con el Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas de la Universidad Nacional Autónoma de México (IIMAS-UNAM) han trabajado en la obtención de biomarcadores imagenológicos de modalidades distintas, para la clasificación de la EA en sus diferentes estadios, con el objetivo de lograr sistemas de clasificación automática eficientes que permitan la detección temprana de la EA.

Las imágenes ponderadas en difusión (DWI), tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética estructural (MRI) son las tres principales técnicas de

neuroimagen utilizadas para la clasificación unimodal de la EA [8], por lo que una integración de la información de las diferentes modalidades podría mejorar la clasificación de la EA.

Debido al problema de salud que representa esta enfermedad neurodegenerativa y al trabajo previo del grupo del LINI, la búsqueda de combinaciones de biomarcadores imagenológicos multimodalidad y de sistemas de clasificación para la detección de las distintas etapas de la EA resulta de importancia, dado que pueden servir como herramienta para la detección temprana de la enfermedad, con el objetivo de ayudar a prevenir o frenar el avance neurodegenerativo.

CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO

Es necesario entender la epidemiología, así como la patología estructural y los cambios metabólicos en la biología molecular asociados a la enfermedad de Alzheimer, pues dichos cambios permiten desarrollar estrategias para la detección de la EA en sus diferentes etapas.

2.1. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer

Diversos factores se han asociado con el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer. Mientras que la hipertensión, obesidad, dislipidemia e historial de diabetes aumentan el riesgo de padecer la enfermedad, el factor principal de riesgo es la edad. La incidencia de la EA es de alrededor del 15% en individuos mayores a 65 años, mientras que aumenta casi al 50% en adultos mayores de 85 años. Datos epidemiológicos muestran que la incidencia de la EA se duplica cada 5 años a partir de los 65 años [9].

De acuerdo con la Secretaría de Salud en México, se estimó que en el 2015 había poco más de 800,000 personas con demencia por EA en el país, lo que representa aproximadamente el 10% de la población mayor a 60 años y se espera que esta cifra crezca a 1.5 millones de habitantes para el 2030 [3].

2.2. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer

En términos generales, la EA se caracteriza por una afección en la región cortical del cerebro respecto a las estructuras subcorticales. Se han observado disminuciones de la transparencia y fibrosis de las leptomeninges. Tras la extracción de las meninges, se observaron cambios morfológicos en el cerebro como disminución del peso (aproximadamente 800g contra 1300 a 1700 g en el adulto normal) con atrofia global, bilateral y simétrica de ambos hemisferios, con circunvoluciones atrofiadas [10].

Las lesiones principales de la EA son dos: placas seniles y ovillos neurofibrilares. La aparición de este tipo de afecciones está relacionada con los dos mecanismos bioquímicos referentes al péptido beta amiloide y a la proteína tau (Figura 1).

2.2.1. Péptido Beta Amiloide

El péptido beta amiloide (péptido A β) se origina como consecuencia natural del metabolismo de la proteína precursora amiloidea A β PP (también conocida como APP) [11].

La APP es una proteína integral de membrana y se encuentra en diferentes tipos de tejidos. Distintos autores han reportado que podría participar como regulador frente a la sinapsis neuronal [12] y de la plasticidad cerebral [13]. La proteína APP puede sufrir dos rutas metabólicas alternativas, amiloidogénica y no amiloidogénica, cada una dependiente de enzimas excluyentes: α -secretasas y β -secretasas.

La vía amiloidogénica es iniciada por un corte a partir de la β -secretasa originando un péptido de 99 aminoácidos (β -CTF), que luego es cortado por la γ -secretasa produciendo el péptido A β .

En la EA se produce un exceso del péptido A β , lo que deriva en la acumulación y oligomerización del péptido en el sistema límbico y la corteza asociativa, generando una respuesta inflamatoria y alteración de la homeostasis cerebral.

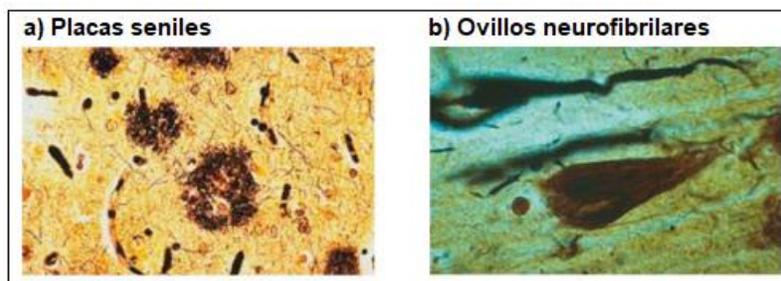


Figura 1. Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares son las dos lesiones principales de la EA. Mientras que las placas seniles se ubican en el espacio extracelular y se componen de derivados de la proteína beta amiloide, los ovillos se encuentran de forma intracelular y son derivados de la estructuración de la proteína tau.

2.2.2. Proteína tau

La proteína tau es una proteína multifuncional, siendo su función principal promover y mantener la estructura de los microtúbulos: polímeros proteicos que forman parte del citoesqueleto y participan en diversos procesos celulares tales como la estabilización de la forma celular, la mitosis y el transporte de sustancias y organelos celulares.

Dicha proteína se encuentra ubicada ampliamente en el sistema nervioso central y periférico, aunque también puede estar presente en riñones, pulmones y gónadas masculinas. A nivel neuronal, tau es más abundante en los axones y tiene una menor presencia en los compartimentos somatodentríticos. La proteína tau es una fosfoproteína por lo que su unión a los microtúbulos es provocada por la fosforilación de residuos de serina y treonina. En las tautopatías, entre ellas la EA, la proteína tau se encuentra hiperfosforilada, lo que inhibe el ensamblaje de los microtúbulos y desestabiliza la estructuración de los mismos.

2.2.3. Placas seniles y ovillos neurofibrilares

Las placas seniles se producen en el intersticio interneuronal. Están constituidas por un núcleo altamente insoluble, formado por el péptido A β y rodeado de neuritas distróficas, microglía y astrocitos

Los ovillos neurofibrilares se tratan de depósitos intracelulares compuestos de proteína *tau* anormalmente plegada e hiperfosforilada. En la EA esta proteína tau se agrega formando filamentos helicoidales pareados y adoptando una estructura de lámina β . Los ovillos neurofibrilares se localizan preferentemente en aquellas zonas donde se produce una disfunción neuronal mientras que la localización de las placas seniles es mucho más general.

Las neuronas y sinapsis afectadas en el cerebro de los pacientes con EA se localizan regularmente dentro de las regiones con mayor densidad de placas seniles (péptido A β) y ovillos neurofibrilares (proteína tau). Las regiones severamente afectadas

incluyen el hipocampo, amígdala, tálamo, neocórtex y algunas áreas subcorticales. El hipocampo y la corteza son áreas esenciales para el aprendizaje y la memoria, por lo que es posible que la presencia de las placas seniles y de ovillos fibrilares contribuya al desarrollo de la EA.

2.3. La enfermedad de Alzheimer en el ámbito clínico

En la práctica clínica, la EA se ha categorizado en distintos estadios de acuerdo a los cambios presentados en cada etapa. El NIA-AA reconoce tres fases principales de la progresión de la EA. (Figura 2) [4].

- a) **Cognición normal (CN).** Se reportan cambios menores en las concentraciones de A β y proteína tau de forma no degenerativa, de modo que el sujeto no presenta ningún signo de deterioro cognitivo.
- b) **Deterioro Cognitivo Leve.** Comienzan a desarrollarse cambios morfológicos moderados en la estructura cerebral consecuencia de las alteraciones fisiopatológicas con mayor actividad respecto a CN. Esta etapa presenta una transición entre el envejecimiento normal y patológico que podría desencadenar una demencia. Cuando el DCL no progresa hacia la EA o alguna otra demencia, se determina DCL no convertible, mientras que si el DCL termina desencadenando demencia debido a la EA se denomina DCL convertible.
- c) **Demencia debido a la EA.** En esta etapa los cambios fisiológicos derivan en una degeneración sustancial sobre la morfología del tejido cerebral, de igual forma los signos conductuales son más evidentes, mostrando una pérdida progresiva en la capacidad de autonomía del sujeto que le imposibilitan llevar plenamente su vida cotidiana.

El NIA-AA ha sugerido definir la EA como una enfermedad en la cual los BM son la base principal del diagnóstico [4]. El principal objetivo de los BM es ayudar a los expertos en la identificación y el tratamiento temprano de la EA, sobre todo en la

etapa de DCL, en donde un diagnóstico temprano de la enfermedad puede repercutir positivamente en el sujeto ayudándolo a recibir un tratamiento oportuno de la enfermedad y así, mejorar su calidad de vida.

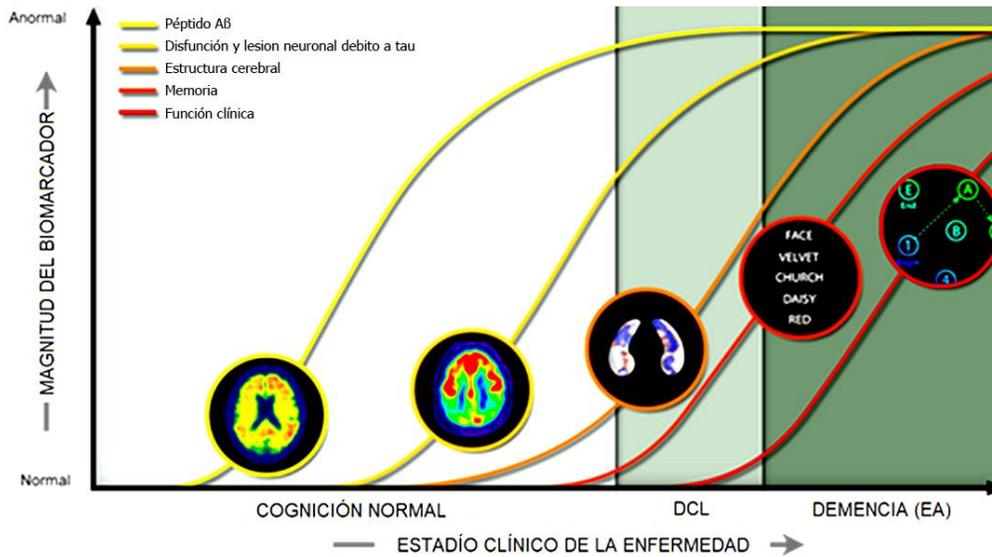


Figura 2. Diagrama de los cambios fisiológicos de acuerdo al progreso de la EA. Gráfico adaptado de ADNI, disponible en [ADNI | Study Design \(usc.edu\)](http://ADNI | Study Design (usc.edu)).

2.4. Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer

En el contexto de las ciencias de la salud, los biomarcadores son eventos que se producen en un sistema biológico y pueden interpretarse como indicadores del estado de salud o patológico de un individuo o una población. Los BM son utilizados para la comprensión de enfermedades en varios aspectos como el tratamiento, la prevención, el diagnóstico temprano, la progresión, entre otros. (Figura 3) [14].

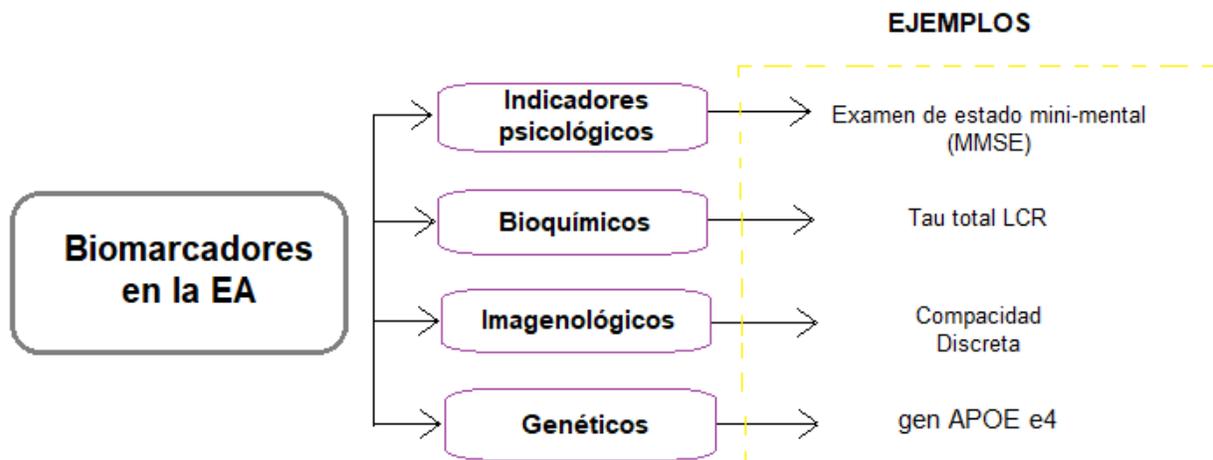


Figura 3. Esquema de biomarcadores en la EA.

2.4.1. Marcadores subrogados

Las evaluaciones psicológicas y cognitivas ayudan a realizar un diagnóstico de la EA. Los principales signos presentados en los pacientes con EA son de carácter conductual. Se suelen presentar fallos en la memoria a corto y a largo plazo, incapacidad para realizar actividades cotidianas, problemas al expresar sus emociones, así como problemas de orientación, entre otros. Un recurso frecuente es el mini examen del estado mental, el cual consiste en realizar pruebas de memoria, atención, lenguaje y cálculos matemáticos. Otro recurso utilizado es el índice clínico de demencia, que ayuda a evaluar el nivel de demencia que presenta el individuo, así como su rendimiento funcional y cognitivo.

2.4.2. Marcadores Genéticos

El biomarcador genético utilizado en el diagnóstico de la EA es la apolipoproteína E (APOE). La apolipoproteína es una proteína plasmática que forma parte de las lipoproteínas y que tiene la función de mantener la estructura celular y regular el metabolismo de varias de ellas. Los tres alelos más comunes del gen APOE son $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, los cuales producen tres isoformas de la proteína: E2, E3 y E4 [15].

Se ha observado que entre un 50-70% de los sujetos con EA son portadores de al menos un alelo $\epsilon 4$ y el 13% es portador de al menos dos de los alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ [16], lo que sugiere que ser portador del alelo $\epsilon 4$ es un indicador de riesgo para desarrollar la EA.

2.4.3. Marcadores Bioquímicos

Los marcadores basados en determinaciones bioquímicas suelen llevarse a cabo en diferentes compartimentos, especialmente en líquido cefalorraquídeo (LCR), plasma y orina. El LCR se encuentra en contacto directo con el espacio extracelular cerebral, por lo que puede suponerse que los procesos fisiopatológicos básicos que ocurren en la EA deben dejar su huella en éste. No obstante, la obtención de LCR se realiza mediante punción lumbar, lo que implica una intervención clínica invasiva sobre el paciente, por lo que la introducción de otras técnicas menos invasivas lo ha relegado respecto a otros biomarcadores [17].

2.4.4. Marcadores imagenológicos

Los biomarcadores por neuroimagen han tenido un desarrollo notable sobre los últimos años, convirtiéndose en la herramienta estándar en la práctica clínica para los individuos con sospecha de tener alguna enfermedad neurodegenerativa como la EA. El uso de técnicas de imagen como MRI y PET presentan las ventajas de ser técnicas no invasivas para los pacientes. Sin embargo, la evaluación clínica de las imágenes se basa principalmente en la inspección visual de los neurorradiólogos, que no siempre son capaces de detectar los primeros signos de neurodegeneración a partir de una observación cualitativa de las estructuras cerebrales [18].

Debido a la relevancia que han presentado este tipo de biomarcadores, es preciso realizar una revisión de las principales técnicas de adquisición de imágenes médicas y conocer cuáles son los parámetros que se han investigado para la caracterización de los estadios de la EA.

2.5. Técnicas de neuroimagen

2.5.1. Imagen por resonancia magnética estructural

La MRI es uno de los exámenes médicos más utilizados en neurología y neurocirugía, dado que provee una excelente resolución de las estructuras cerebrales, espina dorsal y anatomía vascular, superior a otras técnicas de neuroimagen.

La MRI está basada en las propiedades de magnetización de los átomos de hidrógeno de las estructuras de interés. En ausencia de un campo magnético externo, los spins de los núcleos de hidrógeno se encuentran orientados en direcciones aleatorias.

Un campo magnético externo B_0 potente y uniforme es aplicado sobre una estructura de interés, los spins de los núcleos de hidrógeno tienden a orientarse respecto al campo B_0 ; una mayor cantidad lo hace en dirección paralela al campo en el mismo sentido, mientras que una menor parte se alinea de forma antiparalela, en sentido contrario al campo B_0 , generando en suma, un momento magnético neto en dirección del campo externo (longitudinal).

Esta alineación por magnetización se interrumpe mediante un breve pulso electromagnético de radiofrecuencia B_1 en dirección perpendicular a B_0 . Consecuentemente, los spins se orientan al plano perpendicular reduciendo el momento magnético total longitudinal a cero. La energía de onda necesaria para este cambio de orientación de spin está ligada directamente a su frecuencia de onda llamada *frecuencia de Larmor*, la cual es proporcional a una constante giromagnética dependiente del núcleo de hidrógeno en cuestión (γ) y a la magnitud del campo B_0 .

$$\omega_{Larmor} = \gamma B_0$$

Al interrumpir el campo B_1 , los spins regresan gradualmente a su posición original, recuperándose de esta manera la magnetización en la dirección del campo externo

B_0 . Este proceso se denomina relajación longitudinal o T_1 (Figura 4.). La relajación longitudinal presenta diferentes constantes de tiempo dependientes del medio en el que se encuentren los protones de hidrógeno [19].

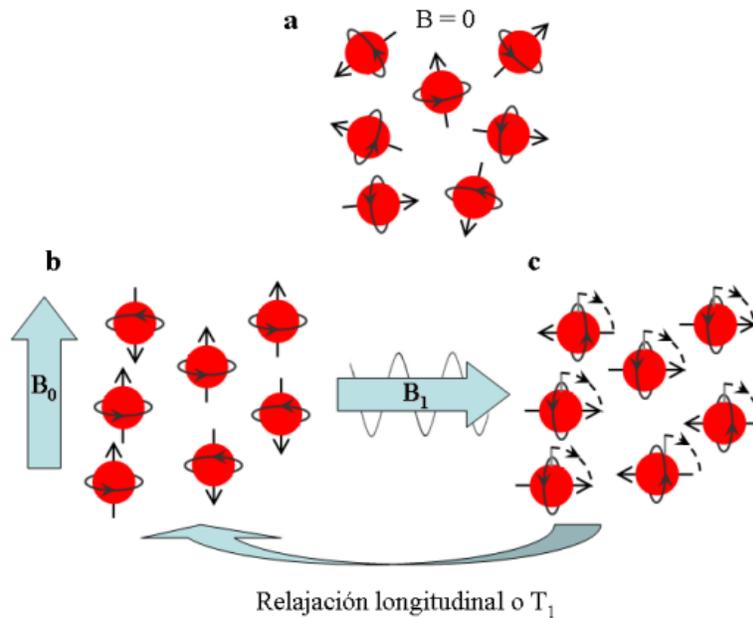


Figura 4. Adaptado de Armony y col. [19] Proceso de relajación longitudinal. A) Los spins de los núcleos de hidrógenos se encuentran orientados aleatoriamente. B) Un campo B_0 alinea los spins de manera longitudinal. C) Un campo B_1 reorienta la dirección de los spins de manera perpendicular a B_0 . Al ser interrumpido B_1 , los spins regresan gradualmente a su orientación original respecto a B_0 .

Por otra parte, en presencia del campo inicial B_0 , los spins de los núcleos de hidrógeno no se alinean perfectamente en la dirección del campo, sino que presentan un movimiento de precesión alrededor de dicha dirección, por lo que, además del componente longitudinal, sus spins poseen un componente transversal. Los spins giran en el plano perpendicular con la misma velocidad, pero fuera de fase. El campo de radiofrecuencia B_1 hace que los spins entren en fase, generándose un momento magnético neto que rota en el plano perpendicular al campo B_0 con la frecuencia de Larmor. Al interrumpir B_1 , la fase entre spins se va perdiendo por las interacciones entre núcleos vecinos, mediante un proceso de relajación transversal o T_2 (Figura 5).

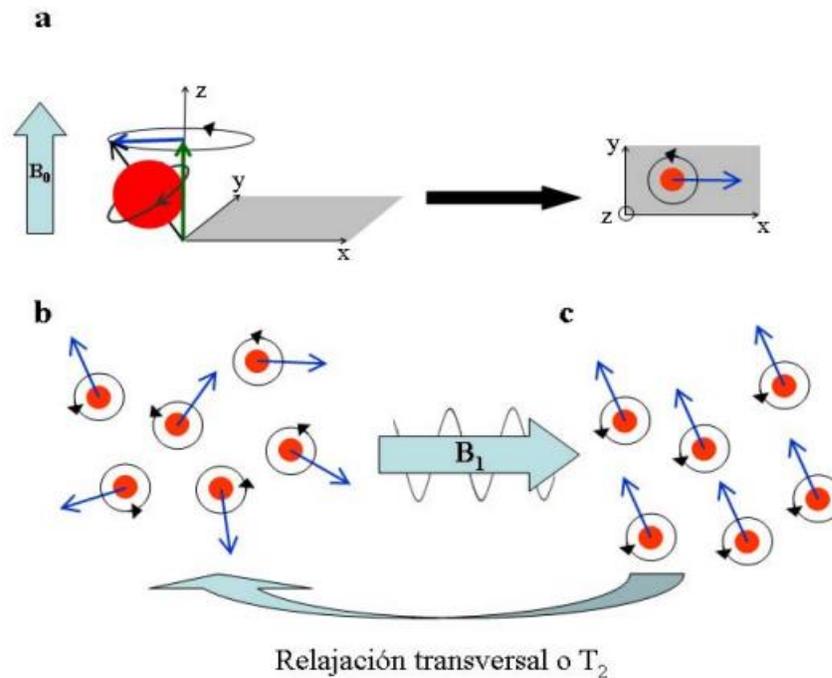


Figura 5. Adaptado de Armony y col. [19]Proceso de relajación transversal. A) Los spins de los núcleos de hidrógeno desfasados respecto a B_0 . B) El movimiento de precesión de los spins en B_0 se encuentra desfasado. C) Tras ejercer B_1 , los spins precesan en fase. Al interrumpirse B_1 , los spins vuelven gradualmente a su comportamiento en desfase.

Mediante la medición de los valores de relajación longitudinal T1 y transversal T2 en distintas partes del cerebro se pueden construir diferentes tipos de imágenes anatómicas.

Al variar las secuencias de pulsos de radiofrecuencia aplicados y recibidos, se crean diferentes modos de imagen. El tiempo de repetición (TR) es la cantidad de tiempo entre secuencias de pulsos sucesivas aplicadas al mismo corte, mientras que el tiempo de eco (TE) es el tiempo entre la entrega del pulso de radiofrecuencia y la recepción de la señal eco.

Las secuencias de MRI más comunes son las ponderadas en T1 y en T2. Las imágenes ponderadas en T1 se producen utilizando tiempos cortos de TR (~500 ms) y tiempos cortos de TE (~14 ms). De forma contraria, las imágenes ponderadas en T2 son generadas utilizando tiempos largos de TR (~4000 ms) y tiempos largos de TE (~90 ms). En general, las imágenes ponderadas en T1 y en T2 son fácilmente

diferenciables observando el líquido ceforraquídeo. El LCR se muestra hipointenso en T1, mientras que en T2 se presenta hiperintenso (Figura 6) [20].

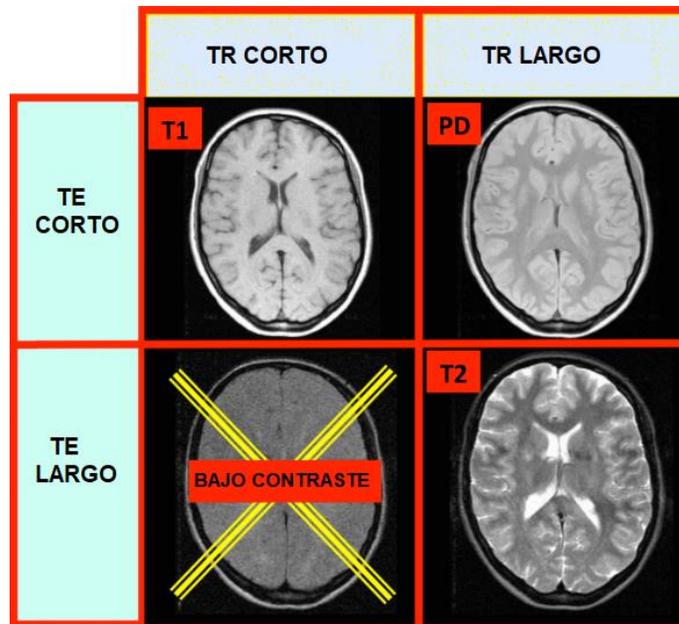


Figura 6. Adaptado de [Questions and Answers in MRI \(mriquestions.com\)](https://www.mriquestions.com/). Modalidades de MRI de acuerdo con la configuración de TE y TR.

Distintos trastornos neurodegenerativos como la EA, en mayor o en menor grado, han mostrado patrones característicos o señales de atrofia cerebral en imágenes ponderadas en T1 que pueden utilizarse para el diagnóstico diferencial de la enfermedad; por ejemplo, se ha reportado una pérdida de volumen, posterior a la aparición de depósitos de A β y a la disfunción sináptica; más aún, los cambios fueron detectados en la región hipocampal antes de la presencia de los síntomas [21].

2.5.2. Tomografía por emisión de positrones

PET es una técnica de medicina nuclear que produce imágenes de la distribución de diferentes moléculas. La PET se basa en la administración endovenosa de trazadores derivados de la glucosa ligados a marcadores radioactivos emisores de positrones, mismos que son captados por las células del organismo. Desde su

introducción en 1979 [22], el radiotrazador ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (FDG) se ha establecido como biomarcador clínico y de investigación de rutina para el diagnóstico de demencias neurodegenerativas.

La FDG es una estructura artificial análoga a la glucosa, que imita la acción de la glucosa hasta que se fosforila y en este punto deja de metabolizarse. La glucosa es la principal fuente de energía del cerebro, circula en la sangre y atraviesa la barrera hematoencefálica. Cuando se necesita energía, la glucosa se fosforila como el primer paso para que la energía esté disponible.

Al no seguir el ciclo bioquímico de la glucosa y abstenerse de pasar el ciclo de Krebs, el trazador FDG queda atrapado en la célula. La retención del trazador está influenciada directamente por la tasa metabólica celular proporcional al metabolismo de la glucosa, por lo que, en condiciones normales, órganos como el cerebro exhiben una retención muy pronunciada. (Figura 7)

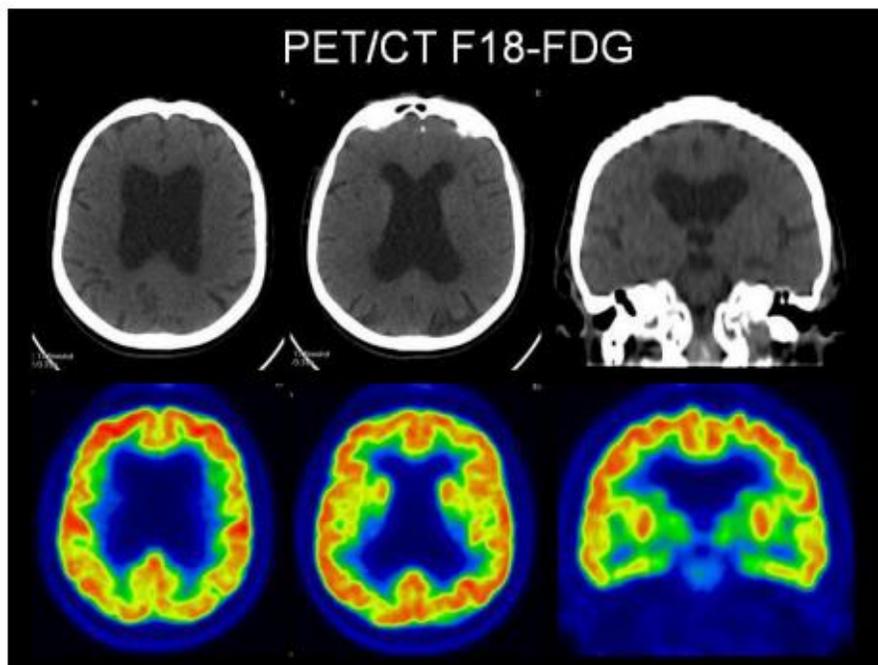


Figura 7. Hoffman y col. [23]Corte axial de un volumen PET de un sujeto sano.

Dado que la existencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares en las personas con EA repercuten negativamente en alteraciones sinápticas y cambios funcionales cerebrales, la imagenología por PET ha tomado relevancia en el sentido de recuperar información funcional de las estructuras cerebrales.

El PET ha sido utilizado para el diagnóstico temprano y diferencial de deterioro cognitivo y demencia asociada a la EA, existiendo patrones de alteraciones metabólicas características para cada tipo de patología [24].

Rocher y col. [25] demostraron que el consumo regional de glucosa está relacionado con la actividad sináptica y la disminución de la captura regional de FDG (hipometabolismo) se interpreta como un signo de daño sináptico y neuronal.

Hoffman y col. [23] estudiaron el rendimiento diagnóstico del FDG-PET en pacientes con demencia. Realizaron una evaluación cuantitativa de las imágenes en busca de patrones de hipometabolismo temporoparietal, obteniendo una sensibilidad del 93% y especificidad del 63% para la EA.

En un estudio multicéntrico utilizando 18 FDG-PET, Foster y col. [26] reportaron la distinción de pacientes con EA con una exactitud del 90% respecto a sujetos sanos, con utilidad especialmente en los casos en que existió dificultad clínica para realizar un diagnóstico diferencial.

Estas y otras publicaciones han apuntado a una evaluación cuantitativa de los estudios metabólicos cerebrales utilizando imágenes PET, comparando a un paciente con modelos obtenidos de sujetos normales y pacientes con algún nivel de deterioro cognitivo debido a la EA.

2.5.3. Imágenes con tensor de difusión

Las imágenes proyectadas con tensores de difusión (DTI, *diffusion tensor imaging*) son resultado de metodologías relativamente recientes de MRI introducidas por

primera ocasión en 1991 [46]. Los volúmenes DTI se encuentran conformados por volúmenes DWI de un mismo estudio y nos permiten realizar un análisis sobre tiempos de adquisición largos.

Los volúmenes de difusión presentan una resolución mayor a MRI (~1 a 100µm) y permiten cuantificar el nivel de anisotropía de las moléculas de agua (específicamente los protones de hidrógeno) en los tejidos analizados [27].

La anisotropía es una propiedad del tejido cerebral que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua. El concepto de isotropía está basado en el movimiento browniano cuantificado mediante la ecuación 1.

$$D \sim \frac{T}{R\eta} \quad \dots \quad (1)$$

Donde D representa el desplazamiento de las partículas en un medio, T la temperatura, R el radio hidrodinámico y η la viscosidad del medio.

Las partículas de agua en un medio biológico pueden difundirse presentando tres formas de movimiento principales (Figura 8):

- **Flujo.** Desplazamiento no browniano de partículas que siguen una trayectoria definida.
- **Isotropía.** Movimiento libre y aleatorio de las partículas sin límites predefinidos.
- **Anisotropía.** Contrario a la isotropía, es un movimiento aleatorio y delimitado de las partículas.

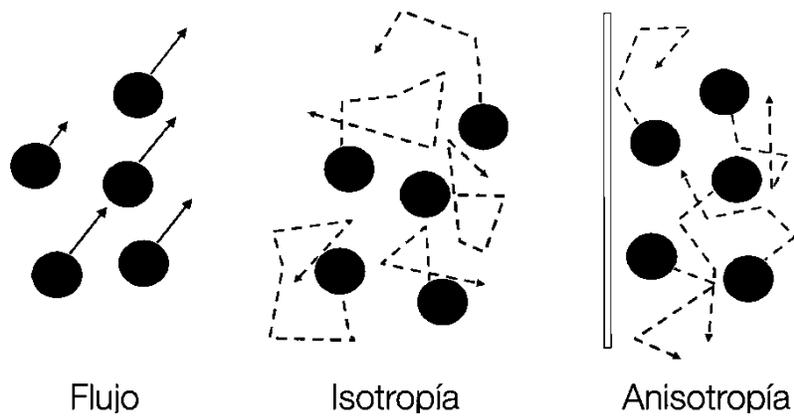


Figura 8. Distintos tipos de difusión de partículas en un medio.

En el caso de la sangre, las partículas de agua viajan a través de los vasos sanguíneos cerebrales (y en general de todo el cuerpo humano) siguiendo una trayectoria definida, es decir, mediante un movimiento de flujo. Por otra parte, el movimiento de isotropía suele ocurrir en los ventrículos cerebrales donde se almacena líquido cefalorraquídeo y no existen estructuras delimitantes del movimiento hidrodinámico.

El movimiento de anisotropía es representativo de la materia blanca, donde se encuentran las vainas de mielina axonales que sirven como delimitador para el movimiento de las partículas de hidrógeno.

Existen distintos mecanismos que modulan la señal de difusión, las principales son:

- La mielinización de los axones
- La densidad de los axones
- El diámetro de los axones
- La permeabilidad de la membrana
- La forma en que los axones son captados en los vóxeles de las imágenes

En DWI, los tejidos que restringen la difusión aparecen con una señal aumentada o hiperintensos, y las estructuras donde la difusión de partículas de hidrógeno es mayor se ven con una señal más baja o hipointensos (Figura 9). Es decir, el grado de movilidad de las moléculas de agua es proporcional al grado de atenuación de la señal [28]. Esto quiere decir que las DWI no presentan información estructural del tejido cerebral, sino del comportamiento hidrodinámico en las diferentes estructuras cerebrales.

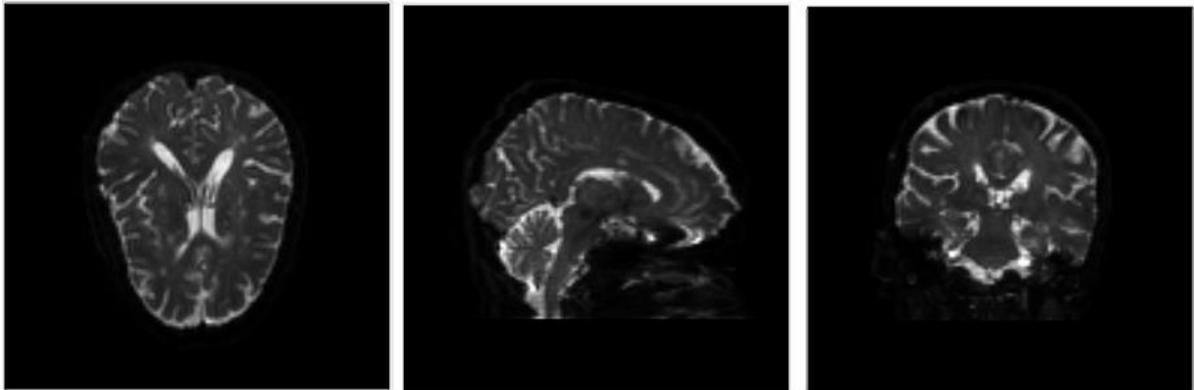


Figura 9. [De izquierda a derecha] Corte axial, sagital y coronal de un volumen DWI $b=1000s/mm^2$ de un sujeto sano. Las zonas correspondientes a los ventrículos cerebrales se presentan hiperintensos dado que el líquido cefalorraquídeo contenido en dichas estructuras presenta mayor isotropía respecto a la materia gris, la cual se muestra hipointensa. Imágenes obtenidas de la base de datos del ADNI, disponible en [ADNI | Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative \(usc.edu\)](http://adni.loni.usc.edu)

La intensidad de las señales obtenidas de los diferentes tejidos en DWI no solo dependen del movimiento de las moléculas de agua, sino que también puede variar debido a la amplitud, duración o intervalo del gradiente aplicado. El índice b propuesto por Stejskal y Tanner [29] es uno de los principales parámetros en la adquisición de imágenes DWI y está relacionado con los tres factores mencionados anteriormente, como se muestra en las ecuaciones 2 y 3.

$$S = S_0 e^{-bD} \quad \dots \quad (2)$$

S_0 es la señal inicial de MRI, D el coeficiente difusión, S la señal de difusión posterior a la aplicación del gradiente de difusión y b es el índice del pulso gradiente de difusión propuesto por Stejskal y col, que se rige por la ecuación 3.

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad \dots \quad (3)$$

G representa la magnitud del pulso gradiente, δ la duración y Δ el intervalo de tiempo. γ es la constante de proporción giromagnética de la partícula. Para el caso del hidrógeno $\gamma = 42.58 \text{ MHz / T}$.

Las imágenes DWI son adquiridas en intervalos pequeños de tiempo ($b \in [0, 1000] \text{ s/mm}^2$) de aproximadamente 1 minuto de duración, lo cual permite analizar la difusión cerebral con baja resolución temporal. Sin embargo, las imágenes DTI permiten realizar un análisis de difusión más extenso, realizando adquisiciones de distintas imágenes DWI en periodos de tiempo más extensos (~ 20 minutos), con DWI $b=1000$, $b=2000$, $b=3000 \dots$, $b=20000$, etc. Logrando obtener parámetros útiles para la interpretación del cambio dinámico en la difusión cerebral como el índice de fracción de anisotropía FA , la difusividad media MD y la moda de anisotropía MO .

Estos parámetros han mostrado ser de utilidad al momento de identificar los distintos estadios de la EA (CN, DCL y EA) mediante sistemas de clasificación automáticos basados en MRI y DWI [5].

2.6. Sistemas de clasificación

Los sistemas de clasificación automática basados en aprendizaje maquina (*machine learning*) son una rama de la inteligencia artificial que pretenden resolver una serie de problemáticas relacionadas con la clasificación, asociación y selección de rasgos de un conjunto de datos en particular. Usualmente se parte de un conjunto de datos o ejemplos conocidos (conjunto de entrenamiento), los cuales se desean organizar en grupos de acuerdo con una noción de similitud generada mediante una función o métrica cuantitativa [30].

Algunos modelos de clasificación automática dependen del cálculo de distancias en el espacio euclidiano o espacios más complejos para estimar la similitud entre dos datos teniendo en cuenta la dispersión de los datos.

Otros modelos de clasificación, como los árboles de decisión (Figura 10), realizan una partición del espacio de los datos para tomar decisiones sobre el agrupamiento y clasificación de los ejemplos. Para realizar la partición del espacio de datos, los árboles de decisión utilizan métricas, como el coeficiente de GINI, que permite inferir sobre la probabilidad de obtener dos registros de la misma clase de en un nodo del arbol.

$$GINI(c) = 1 - \sum_j p_j^2 \dots (4)$$

Donde p_j es la probabilidad de la clase j en el nodo c .

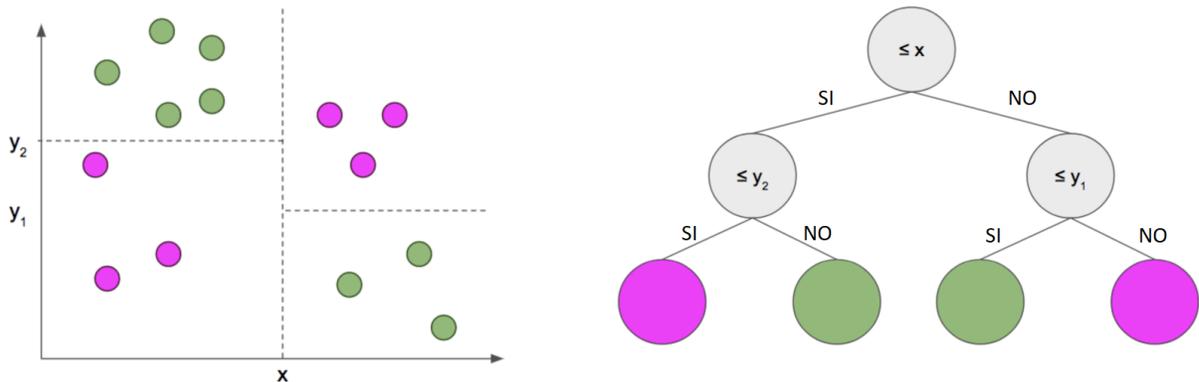


Figura 10. Árbol de decisión que clasifica mediante la partición del espacio de los datos para diferenciar dos clases: azul y verde.

2.6.1. Bosques aleatorios

Uno de los principales problemas que presenta el esquema de árboles de decisión está relacionado con la capacidad de repetibilidad de clasificación. En los árboles de

decisión, cada nodo del árbol es resultado de las particiones anteriores [31]. Esto quiere decir que los árboles de decisión presentan problemas de repetibilidad, dado que un cambio de variables en los primeros niveles de decisión origina modelos muy diferentes de clasificación.

Para evitar este problema, Breiman [32] propuso una metodología basada en la implementación de numerosos árboles de decisión llamados bosques aleatorios. Su propuesta consistió en generar n árboles distintos a partir de subconjuntos de datos creados mediante un remuestreo de los datos. De igual forma, para cada nodo se seleccionan al azar un subconjunto de variables. Bajo este esquema, se incrementa la variabilidad entre las diferentes soluciones y se reduce la dependencia con respecto a clasificaciones anteriores. Finalmente, con todas las soluciones generadas se utiliza un esquema de selección de clase entre los n árboles (mayoría de votos, clase promedio, etc.), que permite obtener como resultado principal un único sistema de clasificación más robusto para el conjunto de datos (Figura 11). De igual manera, esta metodología permite obtener como resultado secundario una ordenación de las variables o rasgos analizados en función de su importancia de clasificación en el modelo de predicción de clases.

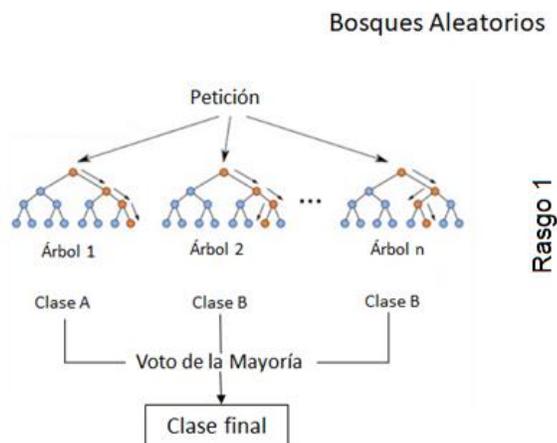


Figura 11. Estructura de un bosque aleatorio con n árboles. El parámetro principal es el número n de árboles para la estimación de clases. Se generan n árboles de decisión, de los cuales cada árbol clasificará un ejemplo en una clase en particular. Posteriormente se asigna la clase que más veces fue asignada por la mayoría de los árboles generados.

2.6.2. Medidas de rendimiento y validación

La medida más generalizada para la medición del rendimiento de un sistema de clasificación es la tasa de error de clasificación (ecuación 5). La tasa de error compara cada predicción de clase con la etiqueta de clasificación, sumando los casos en donde no se logra una correcta predicción de clase y dividiendo la suma total entre el número de ejemplos utilizados.

$$e(s) = \frac{\sum |y_i \neq s(x_i)|}{n} \dots (5)$$

Cuando se realiza la construcción del modelo de clasificación, es posible que el clasificador sea muy específico para el conjunto de entrenamiento utilizado. Como el conjunto de entrenamiento es solamente una representación muestral de toda la población de datos, se pueden generar clasificadores que mejoren el rendimiento sobre los conjuntos de entrenamiento, mientras que el desempeño decrece sobre otros datos poblacionales fuera de este conjunto de entrenamiento, generando un *sobreajuste* del clasificador [33].

Debido a esto, la tasa de error resulta ser una medida poco confiable para la medición del desempeño de clasificación. Por ello, se ha optado por realizar análisis más extensos utilizando métricas más desarrolladas como las matrices de confusión y curvas *ROC* (Relative Operating Characteristics)

Una matriz de confusión presenta información más detallada de la predicción de clases de un conjunto de datos (Tabla 1). En un sistema de clasificación binario cuya predicción de clases se encuentra en un rango discreto de [0,1] o [falso, verdadero], es posible encontrar cuatro tipos de resultados de predicción:

- **TP** (*true positives*). Verdadero positivo. Cuando la predicción es clasificada correctamente positiva y pertenece a la clase positiva.

- **TN** (*true negatives*). Verdadero negativo. Cuando la predicción es correctamente clasificada como negativa y pertenece a la clase negativa.
- **FP**, (*false positives*). Falso positivo. Cuando la predicción es erróneamente clasificada como positiva y pertenece a la clase negativa.
- **FN** (*false negatives*). Falso negativo. Cuando la predicción es erróneamente clasificada como negativa y pertenece a la clase positiva

Tabla 1. Matriz de confusión de un sistema de clasificación binaria

| | | Predicción | |
|-------------|-----------|---------------------------|---------------------------|
| | | Positivos | Negativos |
| Observación | Positivos | Verdaderos Positivos (TP) | Falsos Negativos (FN) |
| | Negativos | Falsos Positivos (FP) | Verdaderos Negativos (TN) |

Basado en la matriz de confusión, se han desarrollado distintas métricas que permiten cuantificar el desempeño de clasificación:

- Precisión (P): Métrica que muestra el porcentaje de casos de verdaderos positivos detectados sin tomar en consideración los casos negativos.

$$\circ P = \frac{TP}{TP+FP}$$

- Exactitud (E_x): Métrica que permite conocer la cantidad de predicciones (positivas y negativas) que fueron correctas.

$$\circ E_x = \frac{TP + TN}{TP+TN+FP+FN}$$

- Tasa de Verdaderos Positivos (TPR, *True Positive Rate*): También llamada Sensibilidad, nos informa de la cantidad de casos positivos que fueron correctamente identificados por el algoritmo de clasificación.

$$\circ TPR = \frac{TP}{FP+TN}$$

- Tasa de Verdaderos Negativos (TNR, *True Negative Rate*): También llamada Especificidad, se trata de los casos negativos que el algoritmo ha clasificado correctamente.

- $TNR = \frac{TN}{TN+FP}$

➤ Tasa de Falsos Positivos (FPR, *False Positive Rate*) brinda información sobre la probabilidad de que se produzca una falsa alarma, es decir, que se dé un resultado positivo cuando el valor verdadero sea negativo.

- $FPR = \frac{FP}{FP+TN} = 1 - TPR$

El análisis ROC es un método utilizado para evaluar clasificadores binarios mediante la representación gráfica de la sensibilidad y especificidad de un clasificador [34]. En un problema de clasificación binaria, el espacio ROC es una representación bidimensional con la tasa de verdaderos positivos detectados (TPR) en el eje Y, y la tasa de falsos positivos (FPR) en el eje X. De este modo, cada matriz de confusión genera un punto en el espacio ROC (Figura 12).

El área bajo la curva ROC (AUROC, *area under ROC*) del sistema analizado es una métrica normalizada ($AUROC \in [0, 1]$) que nos permite conocer que tan eficiente es el clasificador para discriminar las dos clases estimadas. Cuando un sistema de clasificación presenta un $AUROC=0.5$, el clasificador genera una predicción aleatoria de las clases, mientras que un $AUROC=1$ representa una clasificación de eficiencia absoluta.

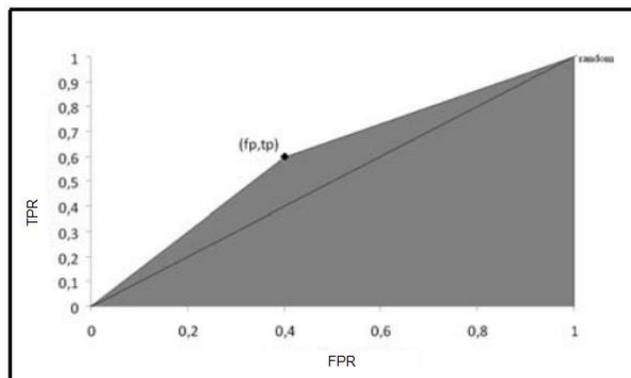


Figura 12. Área bajo la curva ROC del punto (0.4, 0.6). El punto (0,0) representa a un clasificador que predice todas las entradas como negativas mientras que el punto (1,1) corresponde a un clasificador que predice todas las entradas como positivas. El punto (0,1) representa una clasificación perfecta mientras que el punto (1,0) corresponde a un clasificador que falla todas sus predicciones. La línea $y=x$ representa el comportamiento de un clasificador aleatorio.

Para la validación del sistema de clasificación, un conjunto de datos se puede dividir de forma iterativa en un subconjunto para el entrenamiento y un subconjunto de validación que permita obtener las métricas de desempeño de clasificación. Esta metodología se conoce como validación cruzada (Figura 13). Las particiones repetidas se pueden hacer de varias maneras, como dividir en m conjuntos de datos iguales y usarlos como entrenamiento/validación, y luego validación/entrenamiento, o seleccionar repetidamente un subconjunto aleatorio como un conjunto de datos de validación (k -fold cross validation). Por último, para validar el rendimiento final del modelo, en ocasiones se utiliza un conjunto de datos de prueba adicional que se mantuvo fuera de la validación cruzada (*hold set*).

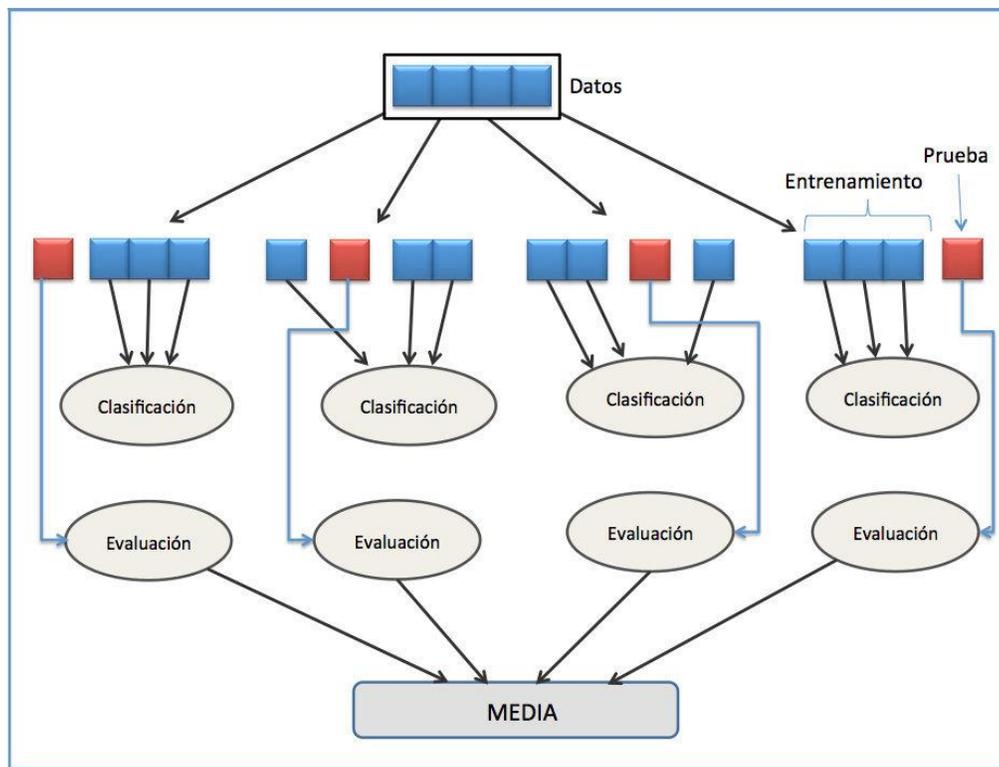


Figura 13. Esquema de la validación cruzada. El conjunto de datos principal se divide en conjunto de entrenamiento y conjunto de prueba para construir un clasificador junto con su respectiva validación. Posteriormente los datos se permutan para formar nuevos conjuntos de prueba y entrenamiento hasta formar ' k ' clasificaciones. Al final, las evaluaciones se promedian para obtener una estimación general del rendimiento de clasificación.

CAPÍTULO 3. ESTADO DEL ARTE

La obtención de biomarcadores basados en imágenes resulta de gran importancia, dado que permite la detección y tratamiento temprano de la EA a través de la detección de los cambios fisiopatológicos propios de la enfermedad. Por lo tanto, los sistemas de detección y clasificación basados en imágenes tienen un papel importante en la identificación de este tipo de enfermedades cerebrales neurodegenerativas.

M. Tanveer y col. [36] realizaron un metaanálisis analizando 60 publicaciones, entre 2005 y 2019, sobre la clasificación de la EA utilizando información imagenológica, mostrando que alrededor del 50% de las publicaciones se basaron en información de MRI para realizar la clasificación de la EA (Figura 14).

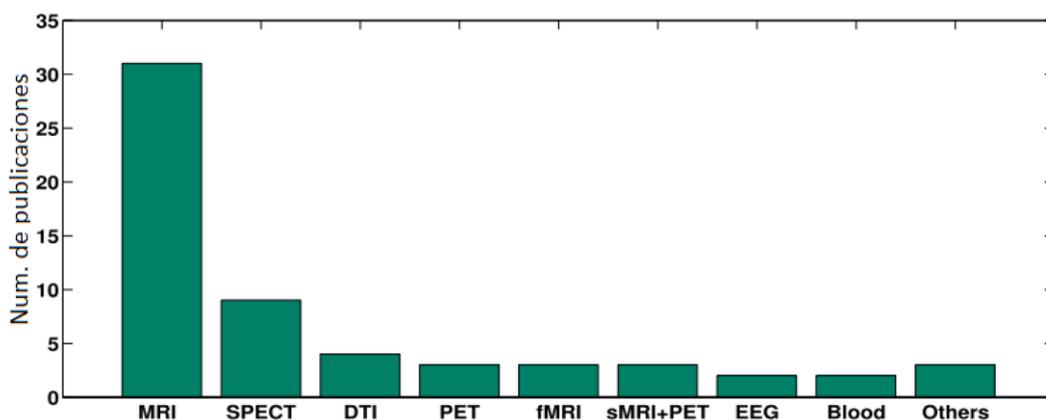


Figura 14. Adaptado de Tanveer y col [36]. Relación de publicaciones de clasificación de la EA de acuerdo con la información imagenológica utilizada.

En el mismo estudio, Tanveer y col. reportaron que el uso de BM de dos modalidades de imagen (MRI+PET), para el entrenamiento de sistemas de clasificación, mejoraron el desempeño de los sistemas binarios (CN vs. DCL y CN vs. EA) hasta en un 13.5% en términos de exactitud de clasificación. X. Long y col. [49] reportaron el uso de MRI para la clasificación de CN vs. EA en estructuras corticales y subcorticales, obteniendo un mejor desempeño en términos de exactitud,

sensibilidad y especificidad para las regiones subcorticales de la amígdala y el hipocampo, obteniendo valores del 91.74% de exactitud en ambas subestructuras (Figura 15).

| ROIs | | SEN | SPE | ACCU | AUC | Ranking |
|---------------------------|-----------|--------|--------|--------|-------|---------|
| Estructuras subcorticales | AMYG | 87.37% | 94.82% | 91.74% | 0.971 | 1 |
| | HIPPO | 88.42% | 94.07% | 91.74% | 0.963 | 2 |
| | CAUD | 74.74% | 89.63% | 83.48% | 0.894 | 6 |
| | PUTA | 57.90% | 82.96% | 72.61% | 0.777 | 9 |
| | PALLI | 56.84% | 82.22% | 71.74% | 0.793 | 11 |
| | THALA | 52.63% | 85.93% | 72.17% | 0.778 | 10 |
| Lóbulos corticales | Frontal | 83.16% | 90.37% | 87.39% | 0.912 | 4 |
| | Parietal | 81.05% | 91.85% | 87.39% | 0.928 | 5 |
| | Occipital | 62.11% | 82.22% | 73.91% | 0.787 | 8 |
| | Temporal | 84.21% | 93.33% | 89.57% | 0.947 | 3 |
| | Cingulate | 76.84% | 83.70% | 80.87% | 0.873 | 7 |

Figura 15. Adaptado de X. Long y col [49]. Medidas de desempeño para distintas estructuras corticales y subcorticales utilizando información de MRI.

Fan y col. [35] documentaron que la tomografía por emisión de positrones proporciona información complementaria a las exploraciones por MRI, mejorando el rendimiento de clasificación de CN y DCL al obtener un 87% de exactitud utilizando información MRI+PET respecto al 50% de exactitud reportado utilizando únicamente información PET en una muestra de 30 sujetos pareados por edad y sexo.

Gupta y col. reportaron el uso de PET con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET), MRI, niveles proteicos del líquido cefalorraquídeo y genotipos de Apolipoproteína E (APOE) combinados como BM para la clasificación de la EA vs. CN mediante SVM, reportando que los métodos multimodales combinados mejoraron la exactitud de la clasificación sobre la clasificación unimodal (AV45-PET) en un 8.18% [16].

Pérez-González y col. [1] informaron del análisis y clasificación mediante máquinas de soporte vectorial (SVM, *support vector machines*) de poblaciones de sujetos control, DCL y EA. Los autores propusieron una nueva característica morfológica basada en la compacidad discreta cerebral que se combina con volúmenes absolutos y normalizados de materia blanca y materia gris obtenidos de MRI, utilizando atlas

estadísticos de mapeo paramétrico que incluían subestructuras pertenecientes a los lóbulos frontales, temporales, occipitales y parietales del cerebro. Pérez-González y col. reportaron que la compacidad discreta, integrada con BM de diversas fuentes, permitió un AUROC de 0.8 ± 0.03 en la clasificación de CN vs. DCL, y un AUROC de 0.97 ± 0.03 en la clasificación de CN vs. EA.

C. Azamar-García y col. [7] reportaron el uso de métricas morfológicas basadas en MRI, como la compacidad discreta, para la clasificación biclase de CN, DCL y EA basadas en RF. Los autores informaron que la selección de rasgos de mayor relevancia mejora el AUROC y la exactitud de clasificación hasta en un 10%. Los autores reportaron una exactitud del 75% (prueba final) utilizando RF con información de MRI sin selección de rasgos, en contraste con una exactitud del 85% utilizando la misma información con selección de rasgos para la clasificación de CN vs. DCL.

Barbará-Morales y col. [6] evaluaron la medición de la tortuosidad cerebral obtenida mediante MRI como biomarcador morfológico para la clasificación automática mediante RF en CN, DCL y EA, analizando seis estructuras cerebrales: materia blanca, materia gris, lóbulo temporal izquierdo, lóbulo temporal derecho, lóbulo parietal izquierdo y lóbulo parietal derecho. Bárbara-Morales y col reportaron una mejora del 1.67% en el desempeño del AUROC de clasificación (CN vs. DCL) cuando la tortuosidad cerebral se utilizaba como BM en conjunto con otros biomarcadores como el volumen normalizado, la compacidad discreta, la concentración de líquido cefalorraquídeo, entre otros.

Finalmente, Jiménez-Ángeles y col. [5] documentaron el análisis de BM bimodalidad (MRI+DWI) en las tres regiones principales del sistema límbico: amígdala, tálamo e hipocampo. Con base en el análisis de histogramas de las regiones de interés para obtener los BM bimodales, Jiménez-Ángeles y col. reportaron un aumento en el rendimiento de clasificación biclase CN vs DCL (AUROC = $93.5 \pm 8\%$, Exactitud = $88.8 \pm 9\%$) al utilizar la combinación de las dos modalidades de imagen.

CAPÍTULO 4. PLANTEAMIENTO

4.1. Justificación

Debido al problema de salud que representa la EA en México [3], la búsqueda de combinaciones de biomarcadores imagenológicos multimodalidad y de sistemas de clasificación que permitan la detección de las distintas etapas de la EA resulta de importancia, dado que pueden servir como herramienta para la detección temprana de la enfermedad, con el objetivo de ayudar a prevenir o frenar el avance neurodegenerativo.

Se ha reportado que la clasificación bimodalidad, utilizando información de neuroimagen MRI+DWI y MRI+PET ha mejorado el rendimiento de clasificación, en términos de exactitud, respecto a clasificaciones unimodalidad biclase [6] [35]. Sin embargo, a la fecha de redacción del presente documento, en la literatura no se ha reportado sobre la combinación de las tres modalidades de neuroimagen en conjunto (MRI+PET+DWI) para realizar clasificaciones multiclase que permitan disgregar un conjunto de sujetos en tres grupos: CN, DCL y EA.

4.2. Hipótesis

“Dado que investigaciones previas [1][5][6][16] sugieren que el uso de BM de neuroimagen en sistemas de clasificación automática mejora el rendimiento de la clasificación en sujetos con DCL y EA, la implementación conjunta de BM de tres modalidades de neuroimagen (PET-MRI-DWI) permitirá el desarrollo de un sistema de clasificación con un mejor nivel de discriminación entre grupos y que permita extender el agrupamiento en tres clases distintas: sujetos sanos, sujetos con DCL y sujetos con EA.”

4.3. Objetivos

4.3.1. Objetivo General

Desarrollo, entrenamiento y validación de un sistema de clasificación automática, basado en el algoritmo de bosques aleatorios (RF, *random forest*), que permita disgregar eficientemente una población seleccionada de adultos mayores en tres grupos diferentes: Sujetos sanos, sujetos con DCL y sujetos con EA, reuniendo la información de BM de las principales modalidades de neuroimagen (PET, MRI y DWI).

4.3.2. Objetivos específicos

- Recopilación de una muestra representativa de neuroimágenes de adultos mayores, utilizando la base de datos de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (ADNI, *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*).
- Análisis y procesamiento del banco de imágenes para la extracción de BM en tres modalidades distintas (PET, MRI y DWI).
- Desarrollo y entrenamiento del sistema de clasificación basado en RF para clasificar tres grupos distintos: Sujetos sanos, sujetos con DCL y sujetos con EA.
- Evaluación y validación del sistema para la confirmación o refutación de la hipótesis propuesta.

CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA

Para la confirmación o refutación de la hipótesis planteada anteriormente, así como el cumplimiento de los objetivos mostrados, se presenta un desarrollo secuencial de la metodología, utilizando como ejemplos, imágenes de referencia de los resultados preliminares de las distintas etapas de desarrollo del proyecto. Se espera que, de esta forma, el desarrollo de la metodología sea más comprensible.

La metodología propuesta se dividió en cinco etapas (Figura 16).

- Recopilación de datos imagenológicos mediante el ADNI.
- Segmentación de las estructuras de interés.
- Preprocesamiento de los volúmenes segmentados y complementarios.
- Extracción de BM morfológicos y metabólicos de las regiones de interés (ROIs).
- Construcción y validación del sistema de clasificación multimodalidad.

El presente proyecto se apoya en la base de datos del ADNI para la obtención de los datos, así como en el Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología de la Universidad Autónoma Metropolitana, en conjunto con el Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas de la Universidad Nacional Autónoma de México, para el análisis de los datos.

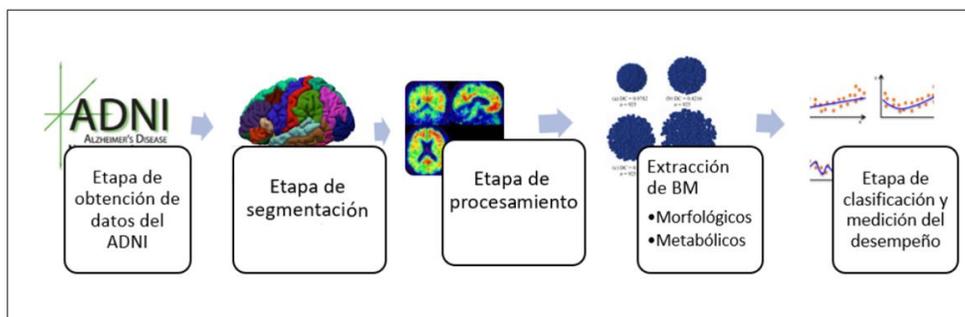


Figura 16. Esquema general de la metodología. Se desarrolla en 5 etapas generales: 1. Adquisición de datos. 2. Segmentación de estructuras. 3. Preprocesamiento de imágenes. 4. Extracción de BM y 5. Clasificación y validación.

5.1. Recopilación de los datos

Como se mostró en la sección **2.1 Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer**, la incidencia de la EA presenta valores notables en la población de adultos mayores, particularmente entre 65 y 85 años. De acuerdo con el INEGI [37], la población de adultos mayores se refiere a las personas cuya edad es igual o mayor a 60 años.

El ADNI es un estudio multicéntrico diseñado para recopilar biomarcadores clínicos, de imágenes, genéticos y bioquímicos para la detección temprana y el seguimiento de la EA [2]. El ADNI presenta tres objetivos principales:

- Detectar la EA en la etapa más temprana posible e identificar formas de rastrear la progresión de la enfermedad con biomarcadores.
- Apoyar los avances en la intervención, la prevención y el tratamiento de la EA mediante la aplicación de nuevos métodos de diagnóstico en las etapas más tempranas posibles (cuando la intervención puede ser más efectiva).
- Administrar continuamente la política de acceso a datos de ADNI, que proporciona toda la información, de forma libre, a todos los científicos del mundo.

El proceso de adscripción a la iniciativa ADNI se realizó de forma remota, vía internet y utilizando credenciales de la Universidad Autónoma Metropolitana, con el beneficio de disponer de la base de datos de imágenes de manera remota. La base de datos recopila información imagenológica de sujetos anónimos cuyos estudios ya fueron realizados y validados, por lo que no es necesario realizar nuevas adquisiciones para la obtención de imágenes afines a los objetivos de la presente tesis.

La información imagenológica de los sujetos se encuentra disponible para su uso en los formatos más utilizados en el campo de las imágenes médicas: DICOM, NifTI, MINC y ANALYZE.

5.1.1. Criterios de inclusión y exclusión

La cohorte del ADNI incluyó inicialmente información imagenológica de 200 sujetos control normales, 400 sujetos con DCL y 200 con EA, cada uno evaluados mediante especialistas médicos. Para el presente estudio, 30 sujetos sanos, 30 sujetos DCL y 30 sujetos con EA cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Mujeres y hombres mayores entre 60 y 89 años.
- ✓ Pacientes con estudios de PET, MRI y DWI, adquiridos en un lapso no mayor a 6 meses entre las diferentes modalidades de imagen.
- ✓ Pacientes con puntuación CDR igual a 0 y MMSE entre 27 y 30 para sujetos CN.
- ✓ Pacientes con puntuación CDR entre 0.5 y 2 para sujetos con DCL
- ✓ Pacientes con puntuación CDR igual a 3 para sujetos con demencia debido a la EA.

Los 90 sujetos de estudio recopilados fueron pareados por edad y sexo. Aquellos que no cumplieron con los criterios de paridad fueron excluidos. Después de homogeneizar la muestra en términos de género, se redujo la muestra original a 60 sujetos, distribuidos equitativamente en 30 mujeres y 30 hombres como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de los sujetos de estudio

| | Mujeres | Hombres | Total |
|-------|----------------|----------------|----------------|
| CN | 10 | 10 | 20 sujetos CN |
| DCL | 10 | 10 | 20 sujetos DCL |
| EA | 10 | 10 | 20 sujetos EA |
| Total | 30 mujeres | 30 hombres | |

Se recopiló la información imagenológica de los 60 sujetos de estudio utilizando el formato NiFTI (*Neruroimaging Informatics Technology Initiative*) sugerido por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH, *Nationals Institutes of Health*), esto con el objetivo de maximizar la compatibilidad de los volúmenes de

imágenes con las herramientas de análisis utilizadas para la segmentación y el procesamiento de la información. La información de adquisición correspondiente a los datos del sujeto fue eliminada con el objetivo de mantener anónima la identidad de los sujetos de estudio.

5.2. Segmentación de volúmenes

30 subestructuras cerebrales subcorticales fueron segmentadas en los volúmenes de MRI ponderadas en T1 correspondientes a cada sujeto (Tabla 3), con el objetivo de procesar posteriormente las regiones de interés (principalmente las referentes al sistema límbico) para la obtención de los biomarcadores. La segmentación se realizó mediante *Freesurfer*® v6.0, software de libre acceso especializado en el análisis y segmentación de neuroimágenes, que además presenta una integración multimodal (MRI, fMRI, DWI, PET, etc).

Tabla 3. Estructuras de interés segmentadas mediante Freesurfer

| Estructura de interés |
|------------------------------------|
| Corteza cerebral |
| Ventrículo lateral |
| Ventrículo lateral inferior |
| Materia blanca del cerebelo |
| Corteza del cerebelo |
| Tálamo |
| Núcleo caudado |
| Putamen |
| Pallidum |
| Hipocampo |
| Amígdala |
| Núcleo accumbens |
| Diencefalo |
| Líquido cefalorraquídeo |
| 3° y 4° ventrículo |
| Tronco cerebral |

La segmentación mediante *Freesurfer*[®] se realizó utilizando modelos o atlas estadísticos basados en regiones anatómicas previamente segmentadas por distintas instituciones y corrigiendo la asignación de regiones de forma iterativa tomando en cuenta las estructuras de las vecindades [38].

Las segmentaciones MRI en el banco de imágenes se realizaron imagen por imagen y el algoritmo utilizado requirió de distintas etapas de procesamiento (Figura 17).

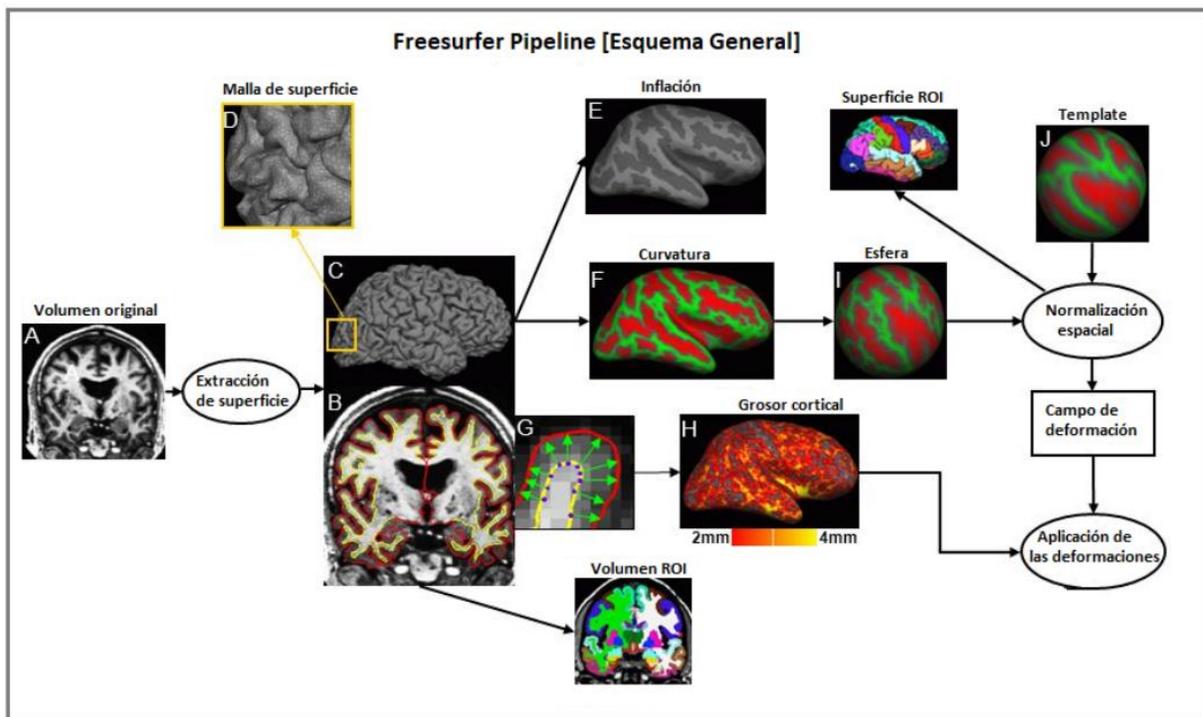


Figura 17. Esquema global del proceso de segmentación de *Freesurfer*[®] v6.0. Adaptado de Gibson, Scott. *Introduction to FreeSurfer*. Disponible en [Introduction to FreeSurfer \(https://slideplayer.com/slide/4749639\)](https://slideplayer.com/slide/4749639).

Como primera etapa, se realizó una extracción craneal (*Skull-Stripping*), con el fin de eliminar las estructuras craneales de las imágenes cerebrales, conservando únicamente el área correspondiente al cerebro. Posteriormente, mediante un proceso de teselación, se realizó la superposición de una malla envolvente sobre el cerebro obteniendo una superficie de la corteza cerebral. La superficie resultante se utilizó para realizar una estimación de distintas métricas cerebrales, tales como la

curvatura, inflación de la superficie cortical y el grosor cortical, mismas que brindan información sobre la topografía cerebral.

Más adelante, se realizó una transformación espacial esférica del volumen obtenido, con el objetivo de realizar una normalización espacial. Con el volumen normalizado, las ROIs indicadas en la Tabla 3, fueron segmentadas utilizando plantillas estadísticas predefinidas.

Los mapas estadísticos utilizados como marcos de referencia en *Freesurfer*® v6.0 son provenientes del Instituto de Neurología de Montreal (MNI, *Montreal Neurological Institute*) y de acuerdo con la plantilla, pueden reunir entre 152 (MNI152) y 305 (MNI305) cerebros de sujetos sanos promediados para la conformación del espacio estadístico MNI. Con cada proceso de segmentación se obtuvieron volúmenes MRI etiquetados con índices de segmentación referentes a las ROIs segmentadas (Tabla 3) (Figura 18).

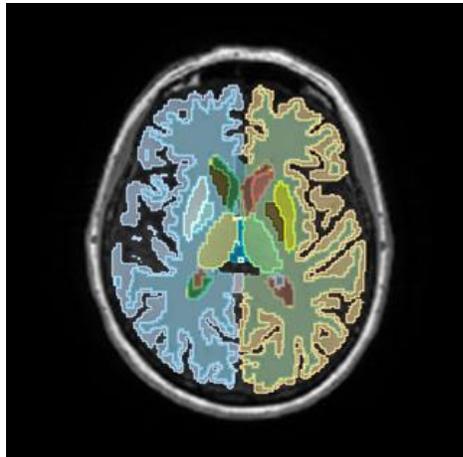


Figura 18. Segmentación de las ROIs superpuesta sobre un corte axial de MRI correspondiente a un sujeto sano. Imagen obtenida de resultados preliminares de segmentación.

5.3. Preprocesamiento de las imágenes

Debido a que la adquisición de los volúmenes PET y MRI presentan técnicas imagenológicas basadas en fenómenos diferentes y en la práctica clínica no es

posible realizar la adquisición de estas imágenes de manera simultánea, es frecuente que existan diferencias en la espacialidad en las estructuras cerebrales. Por lo tanto, para poder realizar comparaciones entre las dos modalidades de adquisición mediante los volúmenes de segmentación obtenidos, fue necesario realizar un preprocesamiento de normalización en términos de intensidad de vóxeles y de alineación de las estructuras para cada modalidad.

Current Module: Normalise: Estimate & Write

```

Data
. Subject
. . Image to Align          ...s\Imagenes\CN\PET\CN PET\CN5-PET.nii,1
. . Images to Write        ...s\Imagenes\CN\PET\CN PET\CN5-PET.nii,1
Estimation Options
. Bias regularisation      very light regularisation (0.0001)
. Bias FWHM                60mm cutoff
. Tissue probability map   ...Tesis\Codes\Imagenes\spm12\tpm\TPM.nii
. Affine Regularisation    ICBM space template - European brains
. Warping Regularisation   1x5 double
. Smoothness               0
. Sampling distance        3
Writing Options
. Bounding box             2x3 double
. Voxel sizes              [2 2 2]
. Interpolation            4th Degree B-Spline
Filename Prefix            w
  
```

File Edit View Insert Tools Desktop Window SPM Figure Help

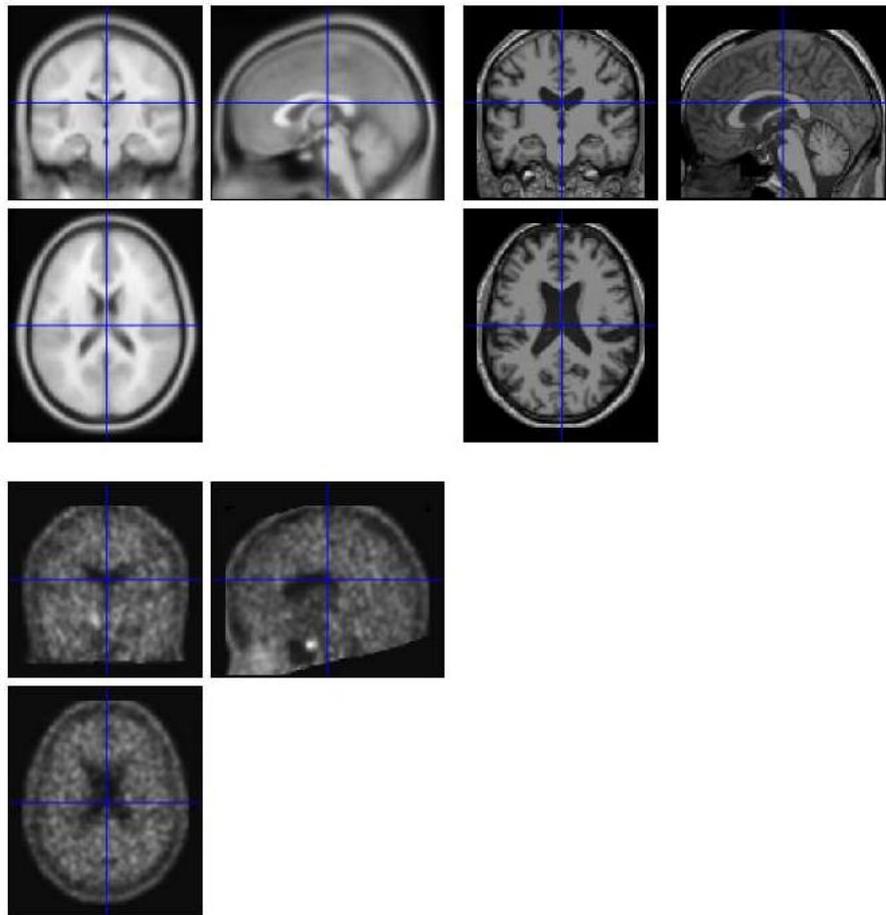


Figura 19. [Arriba] Configuración utilizada para la normalización de las dos modalidades de imagen. [Abajo] Resultados de la normalización de las imágenes PET y MRI sobre el espacio MNI 152.

Por lo tanto, para la estandarización de las imágenes de muestra, cada volumen MRI y PET fue trasladado al espacio MNI 152 mediante un mapeo paramétrico estadístico con la herramienta *SPM*[®] v12.0 disponible para Matlab[®].

Utilizando como referencia la plantilla del espacio MNI 152 propuesto por el Consorcio Internacional de Mapeo Cerebral (ICBM, *International Consortium for Brain Mapping*) y disponible en *SPM*[®] 12, se realizó la transformación espacial de los 60 volúmenes PET y MRI mediante interpolaciones de curvas polinómicas (B-splines) de 4° orden y con tamaños de vóxeles definidos en 2mm³ (Figura 19).

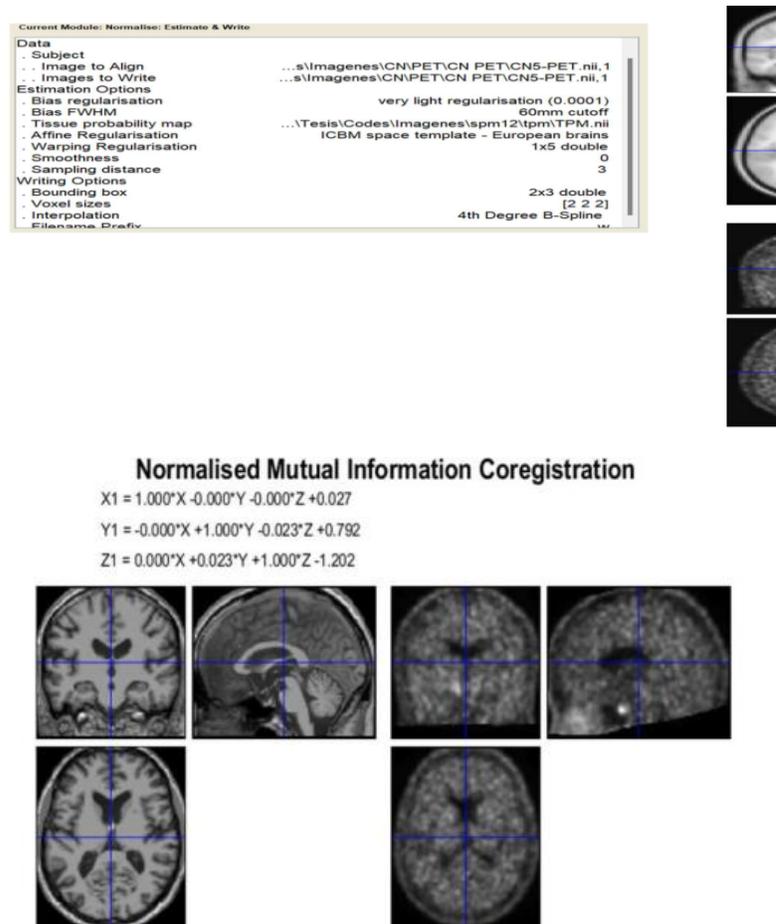


Figura 20. [Arriba]Configuración de *SPM*[®] para coregistro. [Abajo] Coregistro entre las modalidades PET y MRI normalizadas

Posterior a la normalización de todas las imágenes, se realizó un proceso de realineado o correregistro entre las modalidades PET y MRI de cada uno de los 60 sujetos de estudio, con el objetivo de minimizar las diferencias espaciales restantes. Para el correregistro mediante SPM® se utilizaron interpolaciones B-spline de 4° orden y la normalización de la información mutua entre imágenes (Figura 20).

5.4. Extracción de biomarcadores

5.4.1. Biomarcadores de MRI

De acuerdo con C. Carvajal [9], la reducción del volumen encefálico y atrofia estructural cerebral son características clave en los sujetos con EA y tienen una presencia global dentro de las estructuras cerebrales, por lo que los rasgos morfológicos se obtuvieron para las 30 ROIs segmentadas previamente.

Por otra parte, Pérez y col. [1] y Barbará-Morales y col. [6] evaluaron dos métricas morfológicas con resultados positivos en sistemas de clasificación binarios para la detección de la EA: la compacidad discreta y la tortuosidad cerebral respectivamente.

El índice de compacidad discreta (C_d) fue propuesto por E. Bribiesca [39] basado en la propiedad intrínseca de compacidad de objetos 3-D. La medida de compacidad clásica para un objeto tridimensional se define a partir del área de la superficie que lo encierra y el volumen con la relación $area^3/volumen^2$. Esta medida es muy sencilla de calcular, pero resulta muy sensible a un área envolvente irregular. La compacidad discreta es una medida más robusta dado que depende más del interior del objeto que de sus características perimétricas. La ecuación 6 muestra la relación de compacidad discreta.

$$C_d = \frac{n-A/6}{n-\sqrt[3]{n^2}} \dots (6)$$

Donde n representa el número de vóxeles y A es la superficie envolvente del objeto. Utilizando la propuesta de E. Bribiesca, se calculó la C_d para cada uno de los

volúmenes cerebrales de MRI de los sujetos de estudio junto con el volumen, volumen normalizado y área de superficie. (Figura 21)

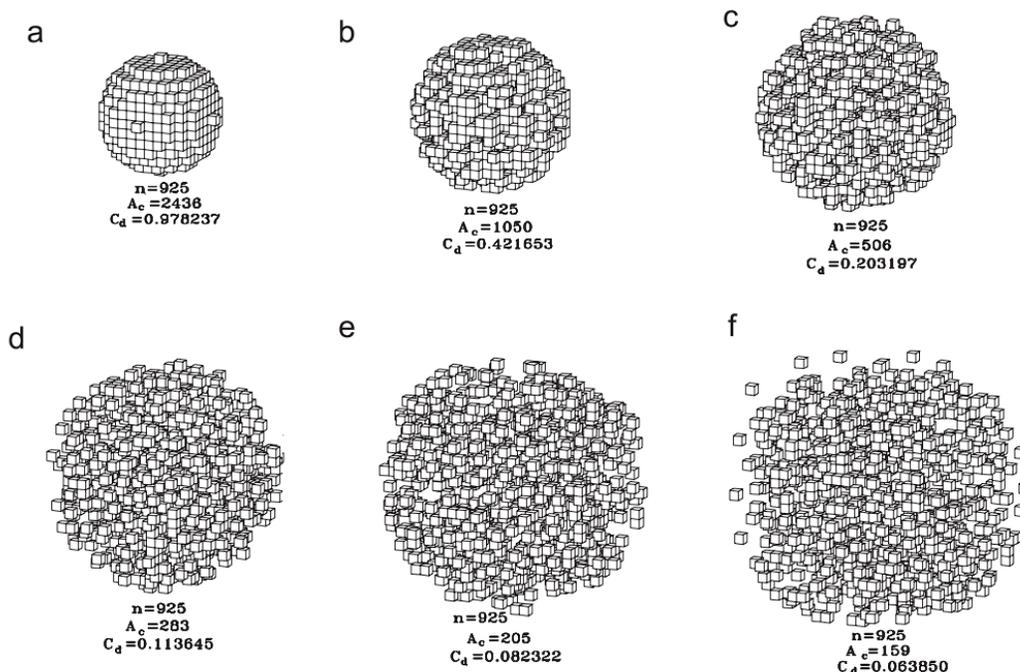


Figura 21. Bribiesca, E. [39]. Ejemplo del cambio en la compacidad discreta de un objeto 3-D respecto a su fragmentación de vóxeles y su área de superficie.

Por otra parte, la tortuosidad es una propiedad que poseen todas las curvas y que permite observar la variación de curvaturas en las mismas, es decir, los cambios que se puedan tener entre curvas cóncavas y convexas [40]. La tortuosidad (T_R) reportada por Bullit y col. [41] se calcula siguiendo una metodología de suma de los ángulos (SOAM) presentada a continuación:

1. Se obtiene una malla como parte del proceso de *esqueletizado* 3D, constituyendo un conjunto de N puntos ordenados \mathbf{P}_k con coordenadas (x_k, y_k, z_k) .
2. Los vectores X , Y y Z son definidos, conteniendo respectivamente un grupo de coordenadas x_k , y_k y z_k del arreglo de puntos.
3. Utilizando estos vectores se conforman los arreglos $T1$, $T2$ y $T3$.

- $T1 = [Y X]; T2 = [Z Y]; T3 = [Z X]$, $\dim(T1) = \dim(T2) = \dim(T3) = 2 \times k$

4. Cada vector es normalizado

5. Se computan las siguientes métricas:

- Ángulo del plano: $IP_k = \cos^{-1} \left(\left(\frac{T1}{|T1|} \right) \circ \left(\frac{T2}{|T2|} \right) \right)$

- Ángulo de torsión: $TP_k = \cos^{-1} \left(\left(\frac{T1 \times T2}{|T1 \times T2|} \right) \circ \left(\frac{T2 \times T3}{|T2 \times T3|} \right) \right)$

- Ángulo total: $CP_k = \sqrt{(IP_k \times IP_k) + (TP_k \times TP_k)}$

- SOAM: $TR = \frac{\sum_{k=1}^{N-3} CP_k}{\sum_{k=1}^{N-1} |P_k - P_{k-1}|}$

La tortuosidad discreta (T_d) 2D reportada propuesta por E. Bribiesca [47] se calcula a través de la suma de los valores absolutos de todos los ángulos de contingencia normalizada de una curva discretizada (ecuación 7).

$$T_d = \sum_i^n |a_i| \quad \dots \quad (7)$$

Con base en la metodología reportada por Hevia-Montiel y col. [48], la T_d se puede extender al espacio 3D mediante el cálculo de T_d -2D en los contornos de los cortes axiales de un volumen de imágenes y posterior a ello, se realiza la sumatoria definida en la ecuación 7 para obtener una aproximación de la T_d -3D.

Estos procedimientos se realizaron para las 30 estructuras segmentadas de los volúmenes MRI de los 60 sujetos de estudio. Por lo tanto, para el presente estudio se obtuvieron seis métricas morfológicas en las 30 ROIs de los volúmenes de MRI.

- ✓ Volumen
- ✓ Volumen Normalizado

- ✓ Área de superficie
- ✓ Compacidad Discreta
- ✓ Tortuosidad discreta
- ✓ Índice de suma de ángulos (SOAM)

5.4.2. Biomarcadores PET

Los BM metabólicos se obtuvieron de las imágenes PET normalizadas sobre el espacio MNI 152, utilizando los volúmenes de segmentación MRI (Figura 22) para la selección de tres regiones del sistema límbico, en donde se documentó la presencia de anomalías metabólicas, principalmente asociadas con depósitos de péptido beta amiloide (placas seniles) y proteína tau (ovillos neurofibrilares).

Se realizó un análisis de los histogramas de las regiones del hipocampo, amígdala y tálamo en ambos hemisferios cerebrales de las imágenes PET. Los histogramas de los grupos CN, DCL y EA se superpusieron para realizar una inspección visual de los cambios entre grupos para cada una de las tres regiones de interés.

Siguiendo la metodología propuesta por Jiménez-Ángeles y col. [5] se obtuvieron 8 métricas por cada región mediante Matlab r2020b®:

- ✓ Media
- ✓ Mediana
- ✓ Desviación estándar
- ✓ Asimetría estadística
- ✓ Curtosis
- ✓ Pico máximo
- ✓ Localización del pico máximo
- ✓ Entropía de Shannon

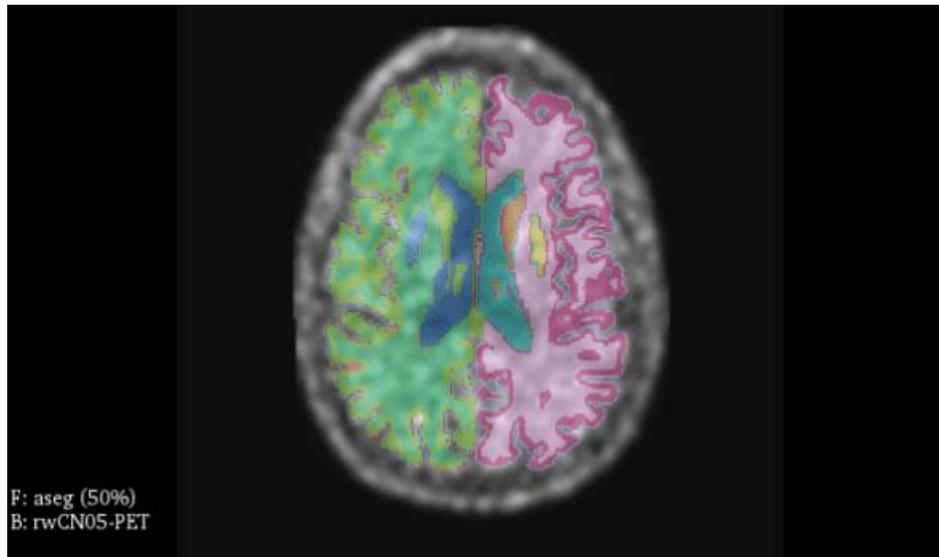


Figura 22. Segmentación de un sujeto control superpuesta sobre un corte axial PET normalizado respecto al espacio MNI152.

5.4.3. Biomarcadores por imágenes de difusión

Tras la recopilación del grupo de volúmenes de imágenes ponderadas en difusión en formato original (DICOM), se realizó una conversión de los volúmenes al formato *Nifti*, mediante el software MRICron®, obteniendo tres ficheros por cada sujeto de estudio:

- El volumen de imágenes DWI utilizadas en todo el estudio de DTI y agrupadas en un volumen 4-D formato *Nifti*.
- Los valores del índice b_0 y sus consecuentes valores de b .
- Los valores de los eigenvectores de DTI.

Se realizó un preprocesamiento de los volúmenes DWI para obtener tres índices de difusión: Fracción de Anisotropía (FA), Difusividad Media (MD) y Moda de anisotropía (MO) (Figura 23). El preprocesamiento se realizó mediante dos herramientas de trabajo especializadas en el análisis de imágenes DTI basadas en Python 2.7 y

Python 3.9 respectivamente: FSL y MRtrix3. Para el preprocesamiento y la obtención de los distintos parámetros de difusión se utilizó la siguiente metodología (Figura 24)

1. Conversión de los volúmenes *nifti* y sus respectivos ficheros *de eigenvalores* y *eigenvectores* a formato *mif* para facilitar la manipulación de archivos.
2. Reducción del ruido de datos DWI y estimación de mapas de ruido utilizando un análisis de correlación de los datos mediante sus *eigenvalores* y *eigenvectores*. (Análisis de componentes principales, PCA)
3. Análisis de las corrientes de Eddy para la corrección de *outliers* en los datos y otras distorsiones como las generadas debido al movimiento de la cabeza durante la adquisición de los datos, esto utilizando un registro afín a un volumen de referencia.
4. Extracción del cerebro mediante la eliminación del tejido no correspondiente al encéfalo junto con la superficie externa del cráneo.
5. Agrupación de los datos del tensor de difusión utilizando los datos de los *eigenvectores* y los índices b_0 y consecutivos para la representación de los tres parámetros principales: FA, MD y MO.

Este procedimiento se realizó para los 60 sujetos de estudio. Posterior a la obtención de los tres parámetros de difusión para los 60 sujetos, se realizó un procesamiento de corregistro mediante una estandarización sobre el espacio MNI152, con el objetivo de extraer biomarcadores basados en análisis de histograma de las mismas regiones anatómicas entre las diferentes representaciones de los volúmenes de difusión.

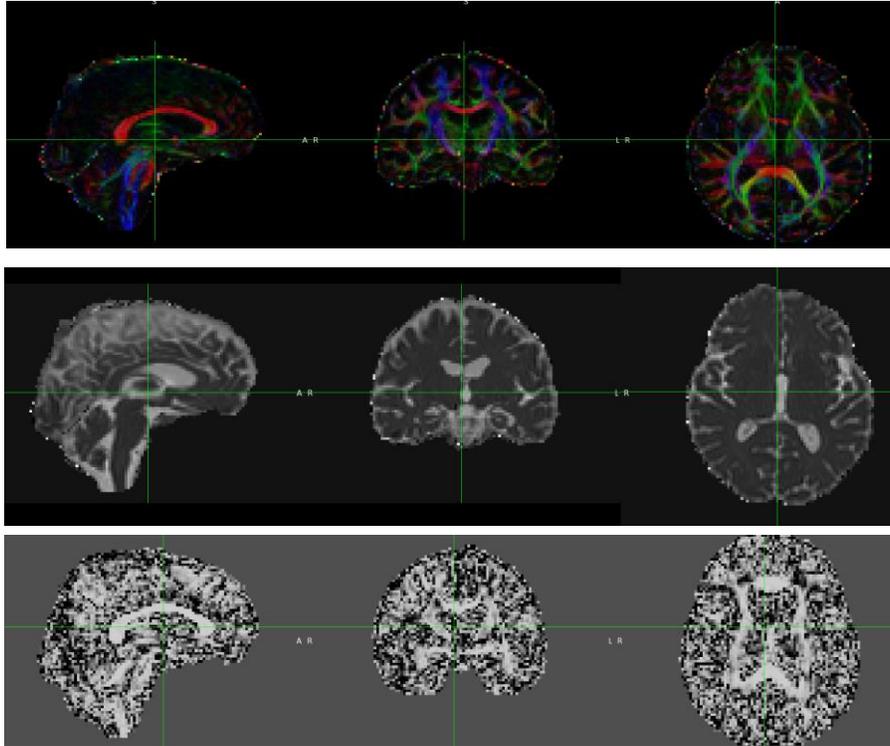


Figura 23. Ejemplos de Imágenes de FA [arriba], MD [centro] y MO [abajo] obtenidas del sujeto CN05 posterior al preprocesamiento propuesto.

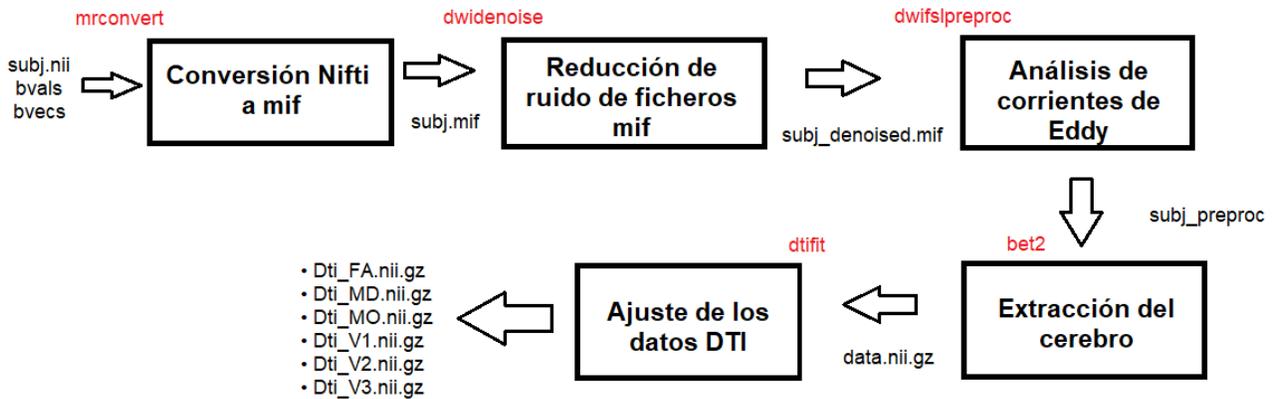


Figura 24. Procedimiento llevado a cabo para el preprocesamiento de los volúmenes DTI. En cada recuadro se muestra cada etapa correspondiente. En rojo se muestran las funciones MRtrix3 utilizadas para el preprocesamiento. En negro se muestran los archivos de entrada y de salida para cada etapa.

Se utilizó una metodología propuesta por FSL mediante el algoritmo de Estadística Espacial Basada en Tractografía (TBSS), el cual se constituyó de cuatro etapas distintas posterior a la obtención de los volúmenes FA, MD y MO:

1. Preprocesamiento

Como primer paso se realizó la preparación de los datos en términos del nombre y ubicación de los ficheros a procesar. La preparación de los datos permitió realizar una inspección visual de los elementos para detectar irregularidades en caso de existir. No se detectó ninguna anomalía morfológica en los volúmenes analizados.

2. Corregistro

Posterior al ordenamiento de los datos, se realizó una normalización espacial de todas las modalidades de los 60 volúmenes de difusión respecto al atlas FMRIB58_FA. Dicho atlas objetivo se basa en la obtención de volúmenes de difusión sobre el espacio estándar MNI152.

Para corroborar el correcto corregistro de las tres modalidades, se realizó un análisis de la espacialidad de los volúmenes mediante la herramienta 'checkReg' de SPM v12.0 (Figura 25), la cual permite desplegar varias modalidades de imagen bajo un mismo conjunto de coordenadas, permitiendo realizar un análisis visual de la alineación de los volúmenes entre las diferentes modalidades.

3. Postregistro

Posterior al realineado espacial de los volúmenes de difusión, se realizó la umbralización recomendada por FSL del 20% en la intensidad de los píxeles para obtener los volúmenes esquelizados, mismos que representan los cambios significativos de difusión en cada una de las modalidades de imagen (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

La Figura 27 muestra los volúmenes esquelizados para un sujeto control posterior a la umbralización.

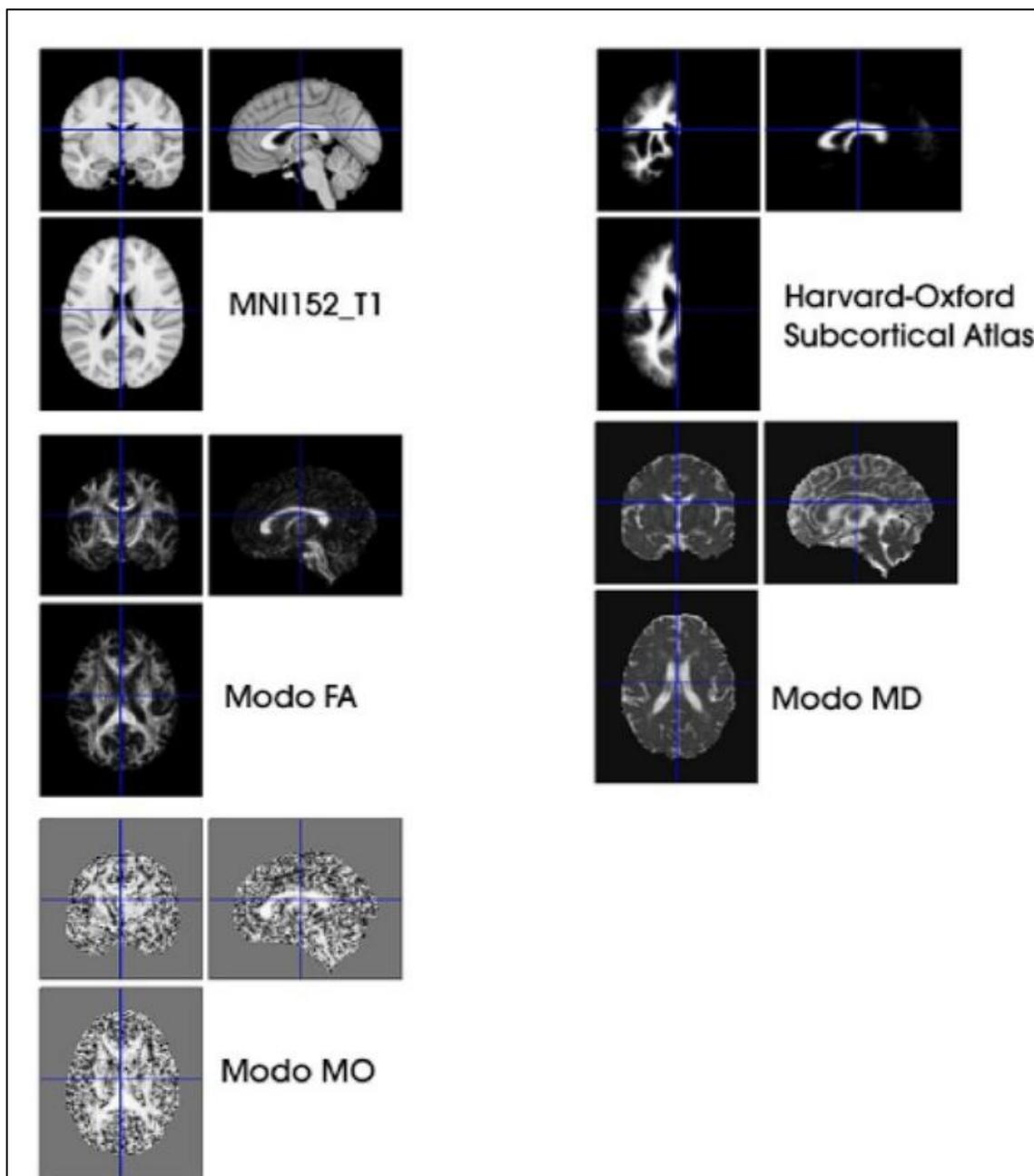


Figura 25. Se muestran las tres distintas representaciones de difusión: FA, MD y MO correctamente alineadas con el espacio MNI152.

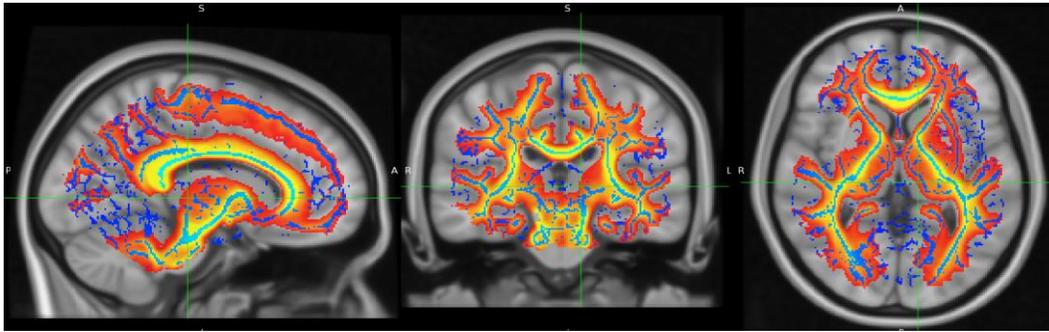


Figura 26. Al fondo en gris se muestra el espacio MNI152. Superpuesto en un mapa de color cálido se muestra la imagen de Fracción de anisotropía de un sujeto con EA. En un mapa de color frío se muestra el esqueleto de FA representando los cambios más significativos de difusión. (Resultados preliminares)

4. Proyección

Finalmente, los esqueletos de los volúmenes fueron proyectados sobre la media de cada modalidad correspondiente con el objetivo de poder utilizar un atlas estadístico de segmentación basado en el espacio MNI 152. El atlas utilizado fue propuesto por la universidad de Harvard (Atlas Subcortical Harvard-Oxford) y realiza una segmentación probabilística de 21 regiones subcorticales divididas en el hemisferio izquierdo y derecho del cerebro (Figura 28). Las estructuras se muestran a detalle en la Tabla 4.

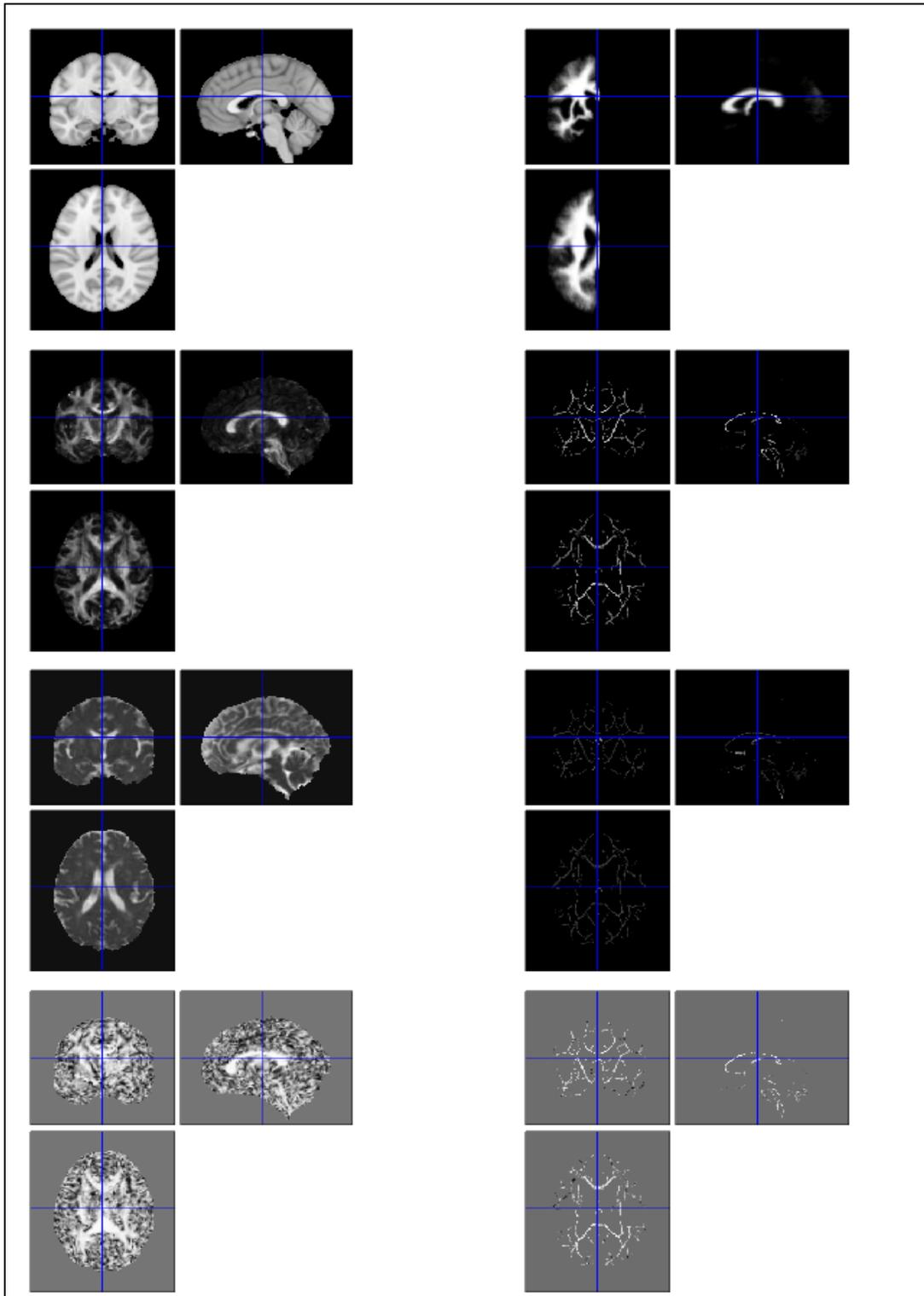


Figura 27. [De arriba a abajo] Se muestran en la columna izquierda el espacio MNI 152, FA, MD y MO. Del lado derecho de cada modalidad FA, MD y MO se muestra el resultado de la umbralización al 20%.

Tabla 4. Regiones de segmentación ubicadas en el atlas probabilístico Harvard-Oxford para estructuras subcorticales.

| ESTRUCTURA |
|-------------------------------------------|
| Materia Blanca (Hemisferio Izquierdo) |
| Corteza Cerebral (Hemisferio Izquierdo) |
| Ventrículo Lateral (Hemisferio Izquierdo) |
| Tálamo (Hemisferio Izquierdo) |
| Núcleo Caudado (Hemisferio Izquierdo) |
| Putamen (Hemisferio Izquierdo) |
| Pallidum (Hemisferio Izquierdo) |
| Tronco Cerebral |
| Hipocampo (Hemisferio Izquierdo) |
| Amígdala (Hemisferio Izquierdo) |
| Núcleo Accumbens (Hemisferio Izquierdo) |
| Materia Blanca (Hemisferio Derecho) |
| Corteza Cerebral (Hemisferio Derecho) |
| Ventrículo Lateral (Hemisferio Derecho) |
| Tálamo (Hemisferio Derecho) |
| Núcleo Caudado (Hemisferio Derecho) |
| Putamen(Hemisferio Derecho) |
| Pallidum (Hemisferio Derecho) |
| Hipocampo (Hemisferio Derecho) |
| Amígdala (Hemisferio Derecho) |
| Núcleo Accumbens (Hemisferio Derecho) |

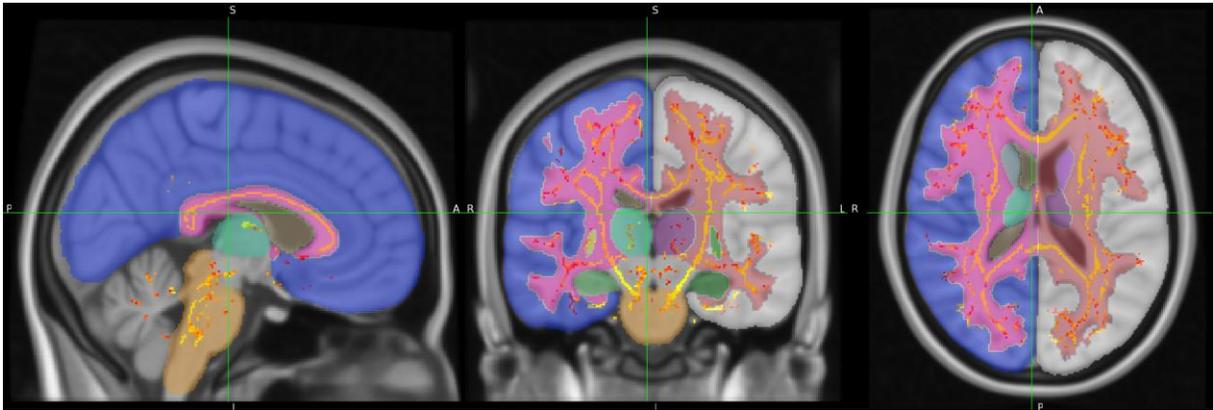


Figura 28. Al fondo el espacio MNI152. Superpuesto el atlas de segmentación Harvard-Oxford para estructuras subcorticales. En un mapa de color cálido el esqueleto de FA de un sujeto con EA.

Finalmente, basado en el análisis de los histogramas de los tres parámetros de difusión (FA, MD y MO), se obtuvieron 8 métricas (Tabla 5) obtenidas en las ROIs, recopilando un total de 144 rasgos de difusión para los 60 sujetos.

Tabla 5. [Izquierda] Métricas obtenidas mediante el análisis de los histogramas de los tres parámetros de difusión. [Derecha] Regiones de interés utilizadas.

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Media • Mediana • Desviación Estándar • Skewness • Kurtosis • Pico máximo • Localización del pico máximo • Entropía de Shannon | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tálamo izquierdo ▪ Hipocampo izquierdo ▪ Amígdala izquierda ▪ Tálamo derecho ▪ Hipocampo derecho ▪ Amígdala derecha |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

5.5. Sistemas de clasificación

5.5.1. Clasificación unimodal

Con los marcadores mostrados en la sección 5.4. **Extracción de biomarcadores**, se realizaron pruebas de clasificación unimodal con el objetivo de analizar el desempeño de los BM según la técnica de adquisición de imagen: MRI/PET/DWI.

De los BM obtenidos de MRI, se recopilaron un total de 60 vectores de rasgos con 180 rasgos cada uno. 20 patrones correspondientes a CN, 20 a DCL y 20 a EA. El rango de valores de los datos no era el mismo entre rasgos, por lo que fue necesario realizar una normalización ($X_{norm} = \frac{X - \bar{X}}{\sigma_x}$) para obtener una muestra más homogénea en su distribución.



Figura 29. 15 de los 180 rasgos morfológicos, ordenados de mayor a menor relevancia.

Mediante el entrenamiento de un clasificador binario (CN vs. EA) basado en bosques aleatorios de 100 estimadores, se realizó un análisis de relevancia de los rasgos para seleccionar el número óptimo de rasgos que permitieran tener un mejor desempeño de clasificación. Se reordenaron los 180 rasgos en términos de su relevancia de clasificación (Figura 29).

Se aplicó un análisis incremental de clasificación tomando en cuenta la relevancia de los rasgos. Empezando con el primer rasgo más relevante, se ejecutó una validación cruzada de 5 vías para obtener la exactitud y el AUROC del clasificador. Posteriormente se extendió el análisis para dos rasgos más relevantes, los 3 rasgos más relevantes, y así sucesivamente hasta utilizar los 180 rasgos morfológicos.

Se obtuvieron dos series de datos que representaron el cambio de los valores de exactitud y AUROC según se iban añadiendo más rasgos para el entrenamiento del clasificador. Las series obtenidas mostraron una morfología variable a lo largo del eje x (número de rasgos), por lo que se realizó un análisis de tendencia sobre las series obtenidas. Esto es, eliminar el valor medio de las muestras e integrar la serie discreta con el objetivo de analizar su fluctuación a lo largo del eje x. (Figura 30).

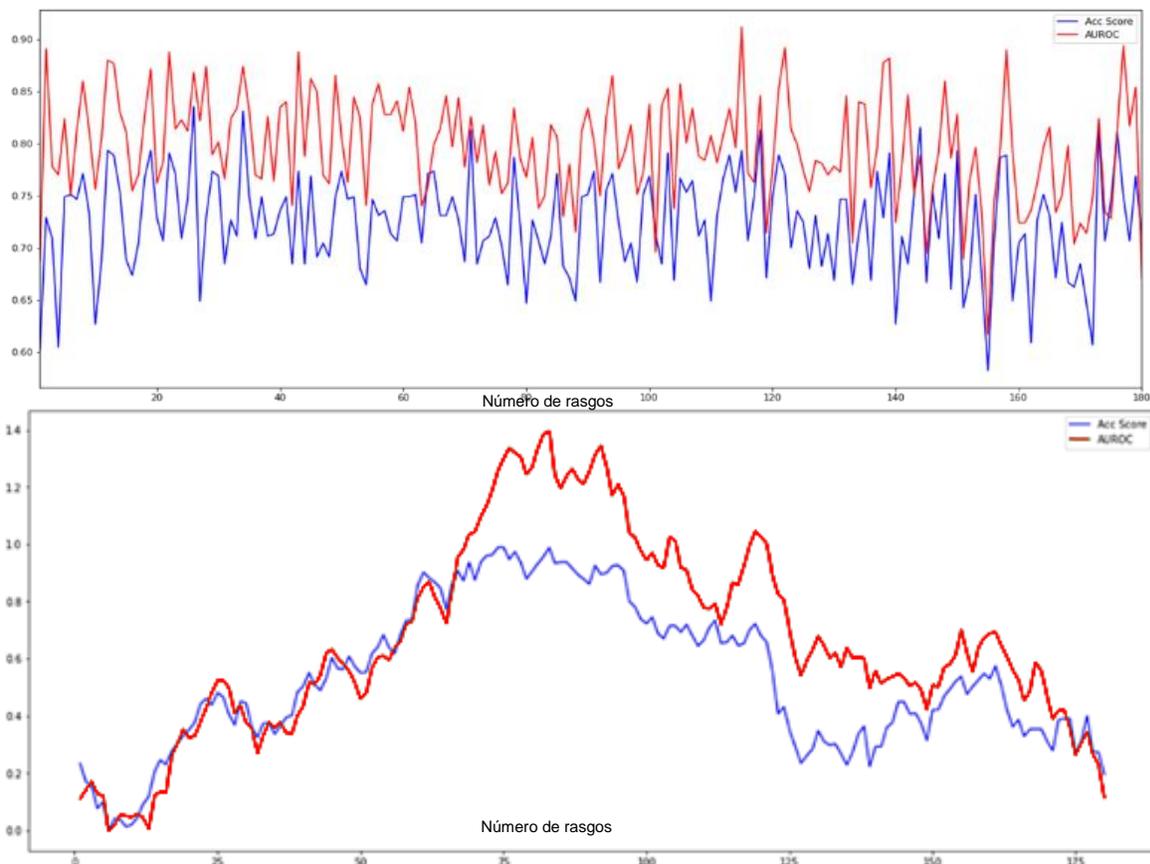


Figura 30. [Arriba] Variación de los valores de exactitud (azul) y AUROC (rojo) según el número de rasgos utilizados ordenados de mayor a menor relevancia. [Abajo] Serie de tendencia de exactitud (azul) y AUROC (rojo).

La información no perteneciente a las regiones principales del sistema límbico (tálamo, amígdala e hipocampo) fue desestimada. Se conservaron únicamente los rasgos de las 6 regiones de interés principales para los rasgos de MRI, conservando un total de 36 rasgos morfológicos.

De forma similar a los sistemas de clasificación preliminares de MRI, mediante el entrenamiento de 100 bosques aleatorios utilizando la información de las tres clases se realizó una gráfica de relevancia de los rasgos metabólicos obtenidos de los volúmenes normalizados PET (Figura 31).

A partir del entrenamiento de 100 bosques aleatorios (sin optimización del número de rasgos), se realizó un análisis de relevancia de rasgos preliminar para los 144 rasgos de difusión obtenidos (Figura 32).

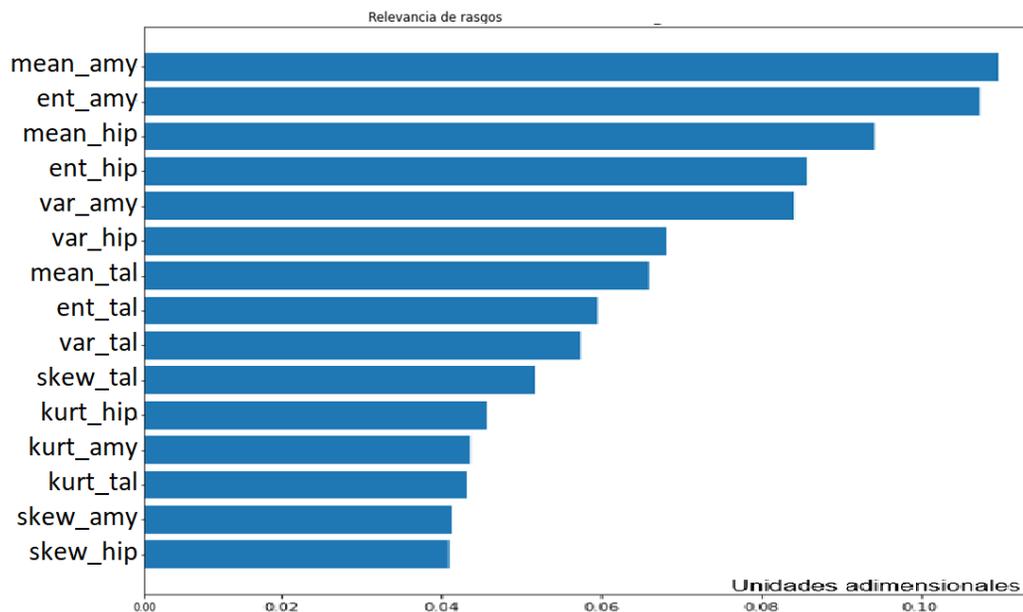


Figura 31. Importancia de los 15 rasgos metabólicos más relevantes (de mayor relevancia a menor relevancia)

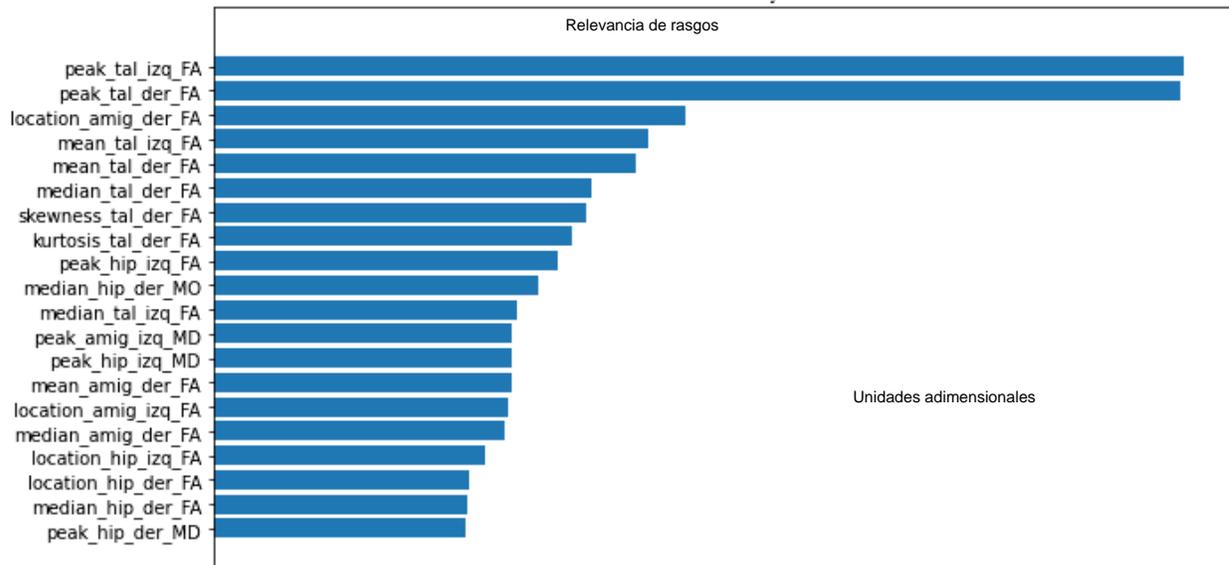


Figura 32. 20 de los 144 rasgos de difusión ordenados de mayor a menor relevancia.

5.5.2. Clasificación conjunta

Para la clasificación multimodal se recopilaron en total 228 características de las ROIs divididas en tres categorías:

- 36 rasgos morfológicos (MRI)
- 48 rasgos metabólicos (PET)
- 144 rasgos de difusión (DWI)

Todos los valores de los rasgos obtenidos en sus diferentes modalidades se normalizaron mediante un escalamiento estándar debido a las diferencias de rangos en los que se encontraban los valores de los rasgos originales (Tabla 6, Figura 33).

Se realizaron curvas de aprendizaje para cada modalidad con el objetivo de conocer el número de estimadores óptimos para la clasificación. Tres curvas de aprendizaje por modalidad fueron generadas realizando clasificaciones binarias con las

combinaciones de los tres grupos de estudio (CN vs. DCL, DCL vs. EA, y CN vs EA), utilizando el AUROC como métrica de desempeño de clasificación.

Tabla 6. Se muestran 6 ejemplos de rasgos con sus respectivos rangos de valores (sin unidades). En azul se muestran rasgos morfológicos, en verde rasgos metabólicos y en rojo rasgos de difusión.

| Rasgo | Rango de valores | | Diferencia |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-------------|
| | Límite inferior | Límite superior | |
| Volumen hipocampo (hemisferio izquierdo) | 1349 | 4895 | 3549 |
| Compacidad discreta hipocampo (hemisferio derecho) | 0.876833639 | 0.959610255 | 0.082776616 |
| Media PET tálamo (hemisferio derecho) | 0.17289 | 0.70874 | 0.53585 |
| Entropía PET tálamo (hemisferio izquierdo) | 6.1602 | 7.7048 | 1.5446 |
| Desviación estándar de difusividad media, amígdala (hemisferio derecho) | 0.000084886 | 0.00087498 | 0.000790094 |
| Curtosis de Fracción de Anisotropía, amígdala (hemisferio derecho) | 2.03 | 4.2209 | 2.1909 |

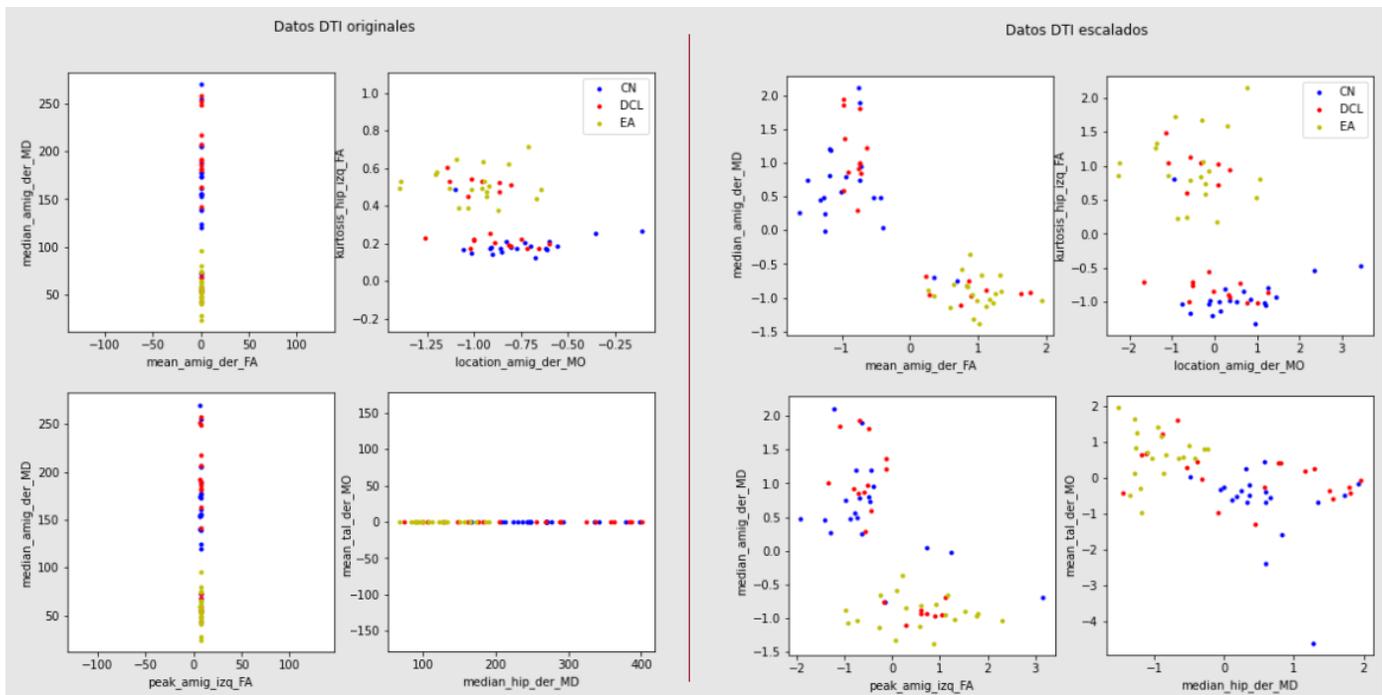


Figura 33. Distribución de datos de 4 pares de rasgos aleatorios sin escalamiento y con escalamiento. En color azul se muestra la distribución de los sujetos control, en rojo los sujetos con DCL y en amarillo los sujetos con EA. Se observa una dispersión de los grupos de datos más diferenciable entre grupos posterior al escalamiento estándar.

Se realizó un análisis de rasgos provenientes de las 3 modalidades. Mediante BA multiclase, se realizó un análisis incremental del número óptimo de rasgos con mayor relevancia para la clasificación. Este proceso se realizó de manera independiente entre las 3 modalidades y se utilizó el valor de exactitud como medida de desempeño de clasificación (Figura 34).

Se generaron 28 clasificadores con las siguientes características.

- **9 RF unimodales biclase** (3 modalidades por los tres pares de grupos formados: CN vs. DCL, DCL vs. EA, y CN vs. EA)
- **9 RF bimodales biclase** mediante la combinación de las 3 modalidades (MRI + PET, PET + DWI y MRI + DWI).
- **3 RF multimodales biclase** MRI+PET+DWI. Uno por cada par de estudio (CN vs. DCL, DCL vs. EA, y CN vs. EA)
- **3 RF unimodales multiclase** (CN vs. DCL vs. EA, por cada modalidad: MRI, PET, DWI)
- **1 RF multimodal multiclase** (CN vs. DCL vs. EA, MRI+PET+DWI) que engloba toda la información reportada en el presente documento.

En todos los clasificadores se realizó una validación cruzada de 5 vías, utilizando como conjunto de entrenamiento y validación el 80% de los datos (30 sujetos de entrenamiento, 12 sujetos de validación). El 20% restante se utilizó como prueba final. Los resultados obtenidos se muestran y se discuten en la siguiente sección.

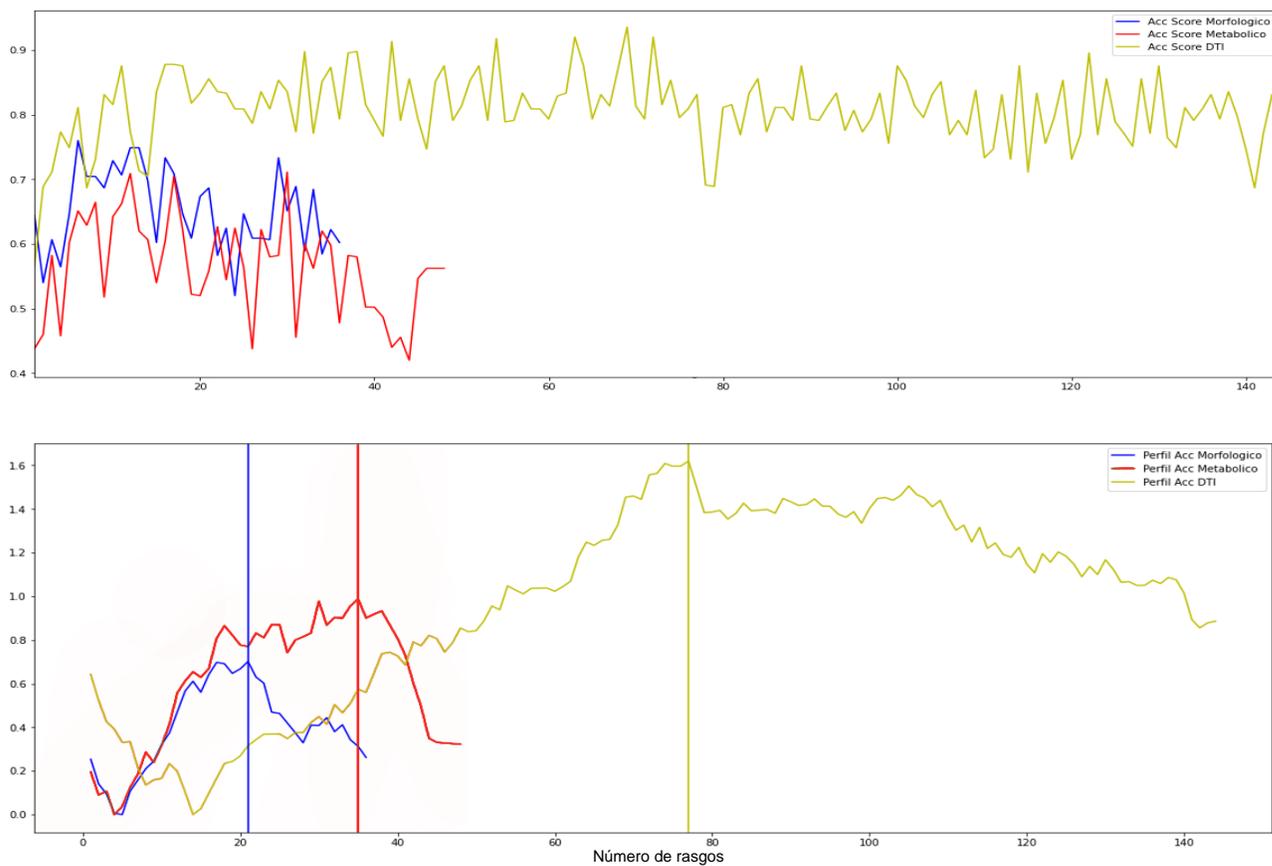


Figura 34. [Arriba] Series de variación de los valores de exactitud según el número de rasgos utilizados ordenados de mayor a menor relevancia. [Abajo] Serie de tendencia de exactitud (azul) para la estimación del número óptimo de rasgos por modalidad (Azul: BM morfológicos, Rojo: BM metabólicos, Amarillo: BM de difusión)

CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIONES

6.1. Clasificación morfológica de una modalidad

En el primer sistema de clasificación unimodal utilizando 30 estructuras corticales y subcorticales, se observó que el número óptimo de rasgos fue 86. Es decir, utilizando los 86 rasgos más relevantes se obtenían los valores de exactitud y AUROC más altos en conjunto. El proceso se iteró 4 veces más, obteniendo un número de rasgos óptimo igual a **84.5 ± 2.6925**.

Utilizando los parámetros obtenidos en los análisis anteriores, se extendió la clasificación a las 3 clases. Se utilizó una validación cruzada de 20 vías para obtener el desempeño del sistema de clasificación, obteniendo un resultado de **73.33 ± 16.99 %** para la clasificación en sujetos CN, DCL y EA utilizando únicamente BM morfológicos. En la Tabla 7 se muestran los desempeños obtenidos con los clasificadores biclase y multiclase.

Tabla 7. Desempeño de pruebas finales de clasificación en RF preliminares mediante BM morfológicos

| Clasificador | Exactitud | AUROC |
|------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Árbol de decisión (2 clases, 180 rasgos) | 0.6666 | --- |
| Bosques aleatorios (2 clases, 2 rasgos) | 0.667 | 0.667 |
| Máquina de Soporte Vectorial (2 clases, 2 rasgos) | 0.583 | 0.611 |
| Bosques Aleatorios (2 clases, 180 rasgos) | 0.78 | 1.0 |
| Bosques aleatorios (2 clases, 86 rasgos) | 0.8311 | 0.8365 |
| Bosques aleatorios (3 clases, 86 rasgos) | 0.7333 | --- |

Se compararon tres sistemas de clasificación: arboles de decisión, máquinas de soporte vectorial y bosques aleatorios mediante las métricas de exactitud y AUROC. El sistema de clasificación con mejor desempeño en ambas métricas fue RF, por lo que los sistemas de clasificaciones bimodalidad y multimodalidad subsecuentes estuvieron basados en RF.

6.2. Regiones de interés

Se observó que las regiones de mayor relevancia en el sistema de clasificación morfológico fueron aquellas relacionadas con el sistema límbico: hipotálamo, tálamo y amígdala, así como las regiones de los ventrículos cerebrales donde se encuentra el LCR (Figura 35). Dichas ROIs coinciden con las regiones donde se reportan cambios metabólicos asociados a las placas seniles y ovillos neurofibrilares en la EA [10].

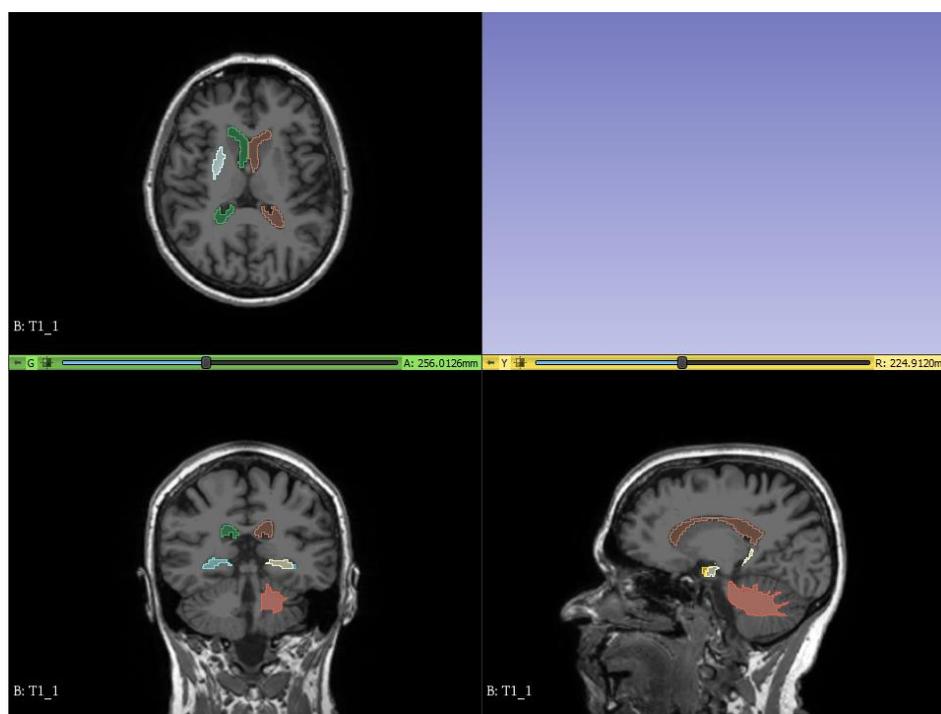


Figura 35. Localización anatómica de las regiones donde se obtuvieron los 86 rasgos de mayor relevancia.

6.3. Análisis de rasgos

De acuerdo con las gráficas de relevancia de datos morfológicos (Figura 36), los resultados sugieren que los índices de compacidad y tortuosidad discreta principalmente en las regiones de la amígdala y el hipocampo presentan una mayor capacidad de discriminación para la clasificación multiclase que otras métricas morfológicas como el volumen y el área de superficie de las ROIs.

Fan y col. [35] ya habían reportado diferencias significativas (CN, DCL y EA) en estas dos métricas en ambos hemisferios del lóbulo temporal, región donde se encuentra el hipocampo y la amígdala. Por lo tanto, los resultados se mostraron consistentes con lo reportado por autores anteriores.

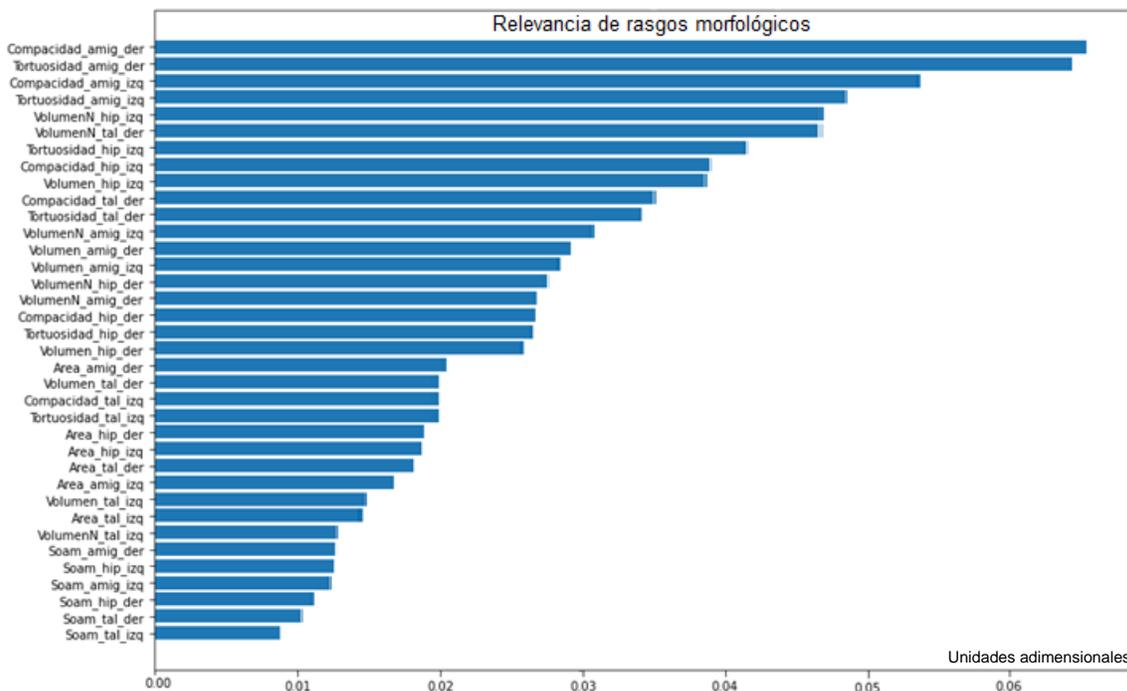


Figura 36. Diagrama de relevancia de rasgos obtenidos mediante MRI. Se muestran los 36 rasgos morfológicos ordenados de mayor a menor valor, en un rango entre 0 y 1, donde 1 representa una relevancia absoluta y 0 representa una relevancia nula.

Respecto al análisis de rasgos PET (Figura 37), las métricas de mayor relevancia resultaron ser aquellas descriptoras de la morfología de los histogramas, es decir: el pico máximo de histograma, la localización del pico máximo y los valores de *asimetría* y *curtosis*. La asimetría proporciona una medida de simetría del histograma respecto a la media, mientras que la *curtosis* proporciona una medida de “picudez” del histograma, es decir, que tan acotado es el rango de valores en los que se encuentran los datos. Las medidas de tendencia central y dispersión como la media, mediana y desviación estándar presentaron la menor relevancia de clasificación multiclase. Los 10 rasgos metabólicos más relevantes se utilizaron para generar un

clasificador de bosques aleatorios multiclase, obteniendo un valor de exactitud del **70.5%**.

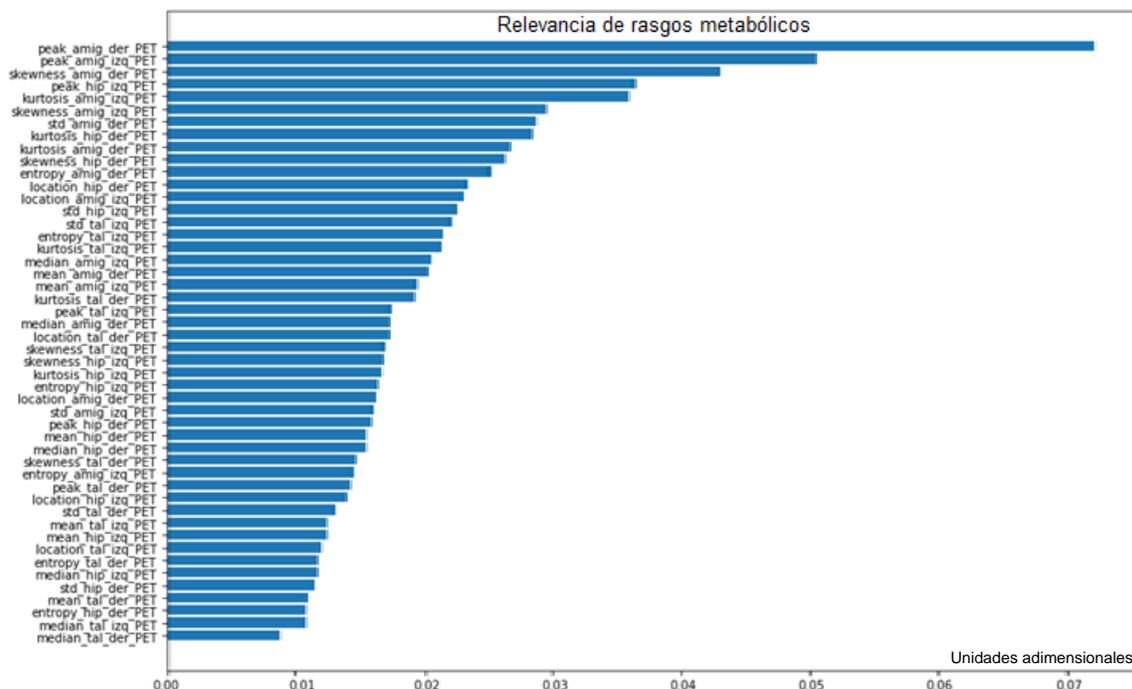


Figura 37. Diagrama de relevancia de rasgos obtenidos mediante PET. Se muestran los 48 rasgos metabólicos basados en análisis de histogramas y ordenados de mayor a menor valor.

Los histogramas de los grupos CN, DCL y EA se sobrepusieron para realizar un análisis visual de los cambios entre grupos para cada una de las tres regiones de interés. Los grupos CN y EA presentaron la mayor diferencia en términos de morfología de histograma, mientras que CN y DCL presentaron cambios menos evidentes (Figura 38, Figura 39, Figura 40). Cuando la información de los histogramas se encontró traslapada en un mismo rango, la forma de los histogramas permitió diferenciar los tres grupos de análisis, sin embargo, existen grupos en los que no fue posible diferenciar ninguna de las tres clases de forma visual, dado que los histogramas se encontraron completamente traslapados, lo que sugiere que es necesario complementar la información metabólica con otra modalidad de imagen (MRI o DWI).

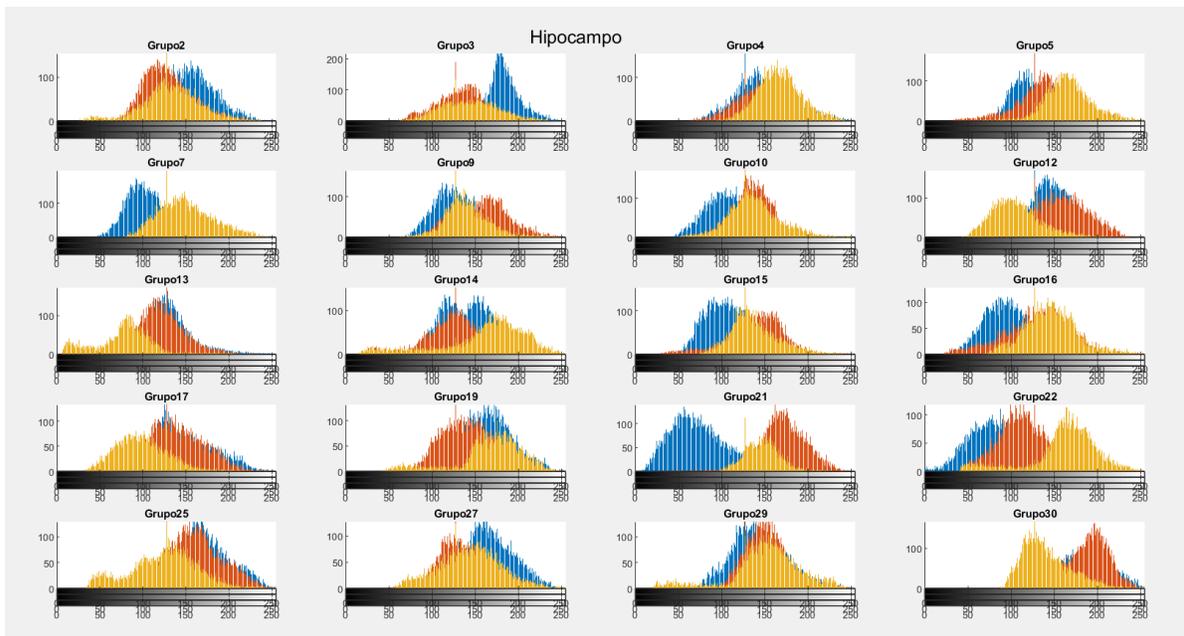


Figura 38. Histogramas superpuestos de los sujetos CN (azul), DCL (rojo) y EA (amarillo) de los 20 grupos en la región de la amígdala.

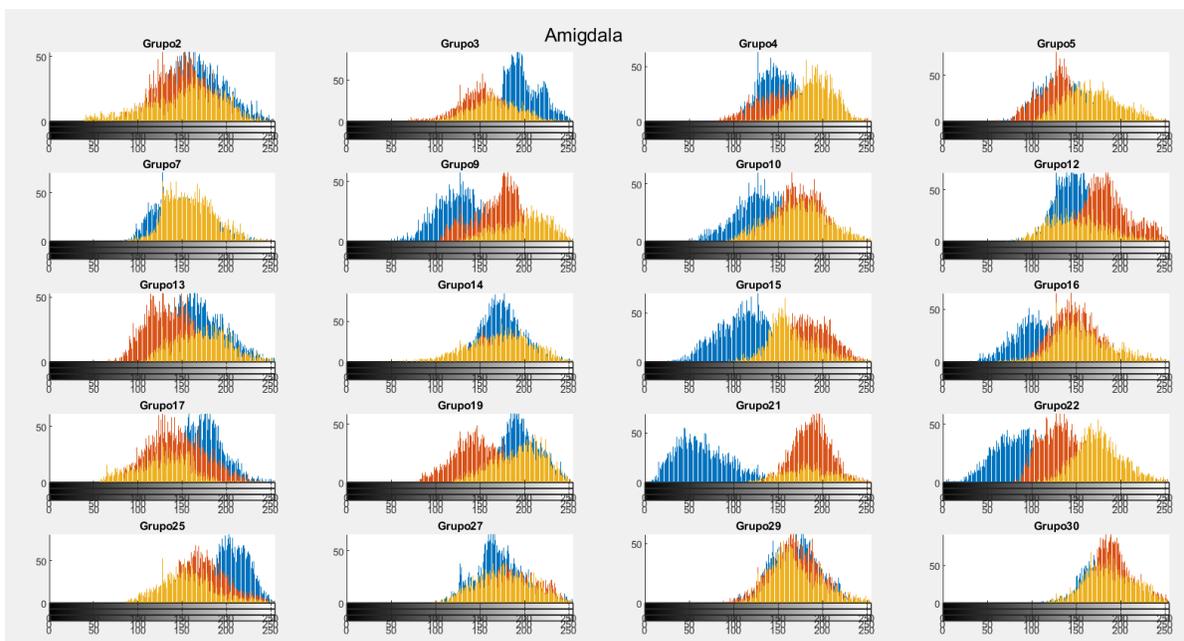


Figura 39. Histogramas superpuestos de los sujetos CN (azul), DCL (rojo) y EA (amarillo) de los 20 grupos en la región del hipocampo.

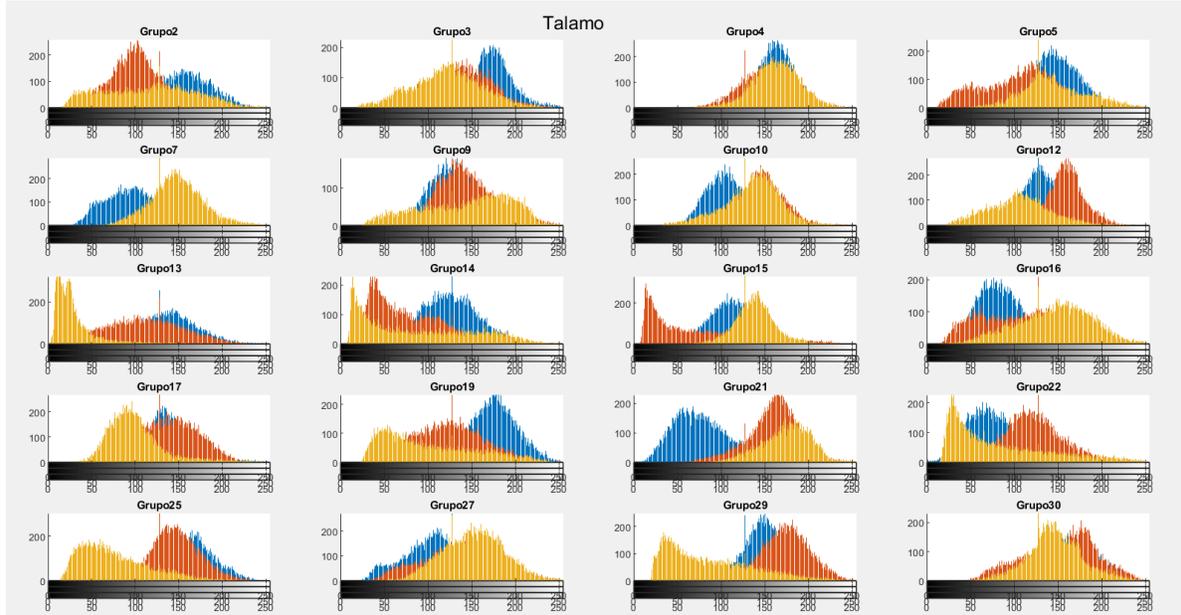


Figura 40. Histogramas superpuestos de los sujetos CN (azul), DCL (rojo) y EA (amarillo) de los 20 grupos en la región del tálamo.

En los rasgos de difusión (Figura 41), la modalidad FA mostró una relevancia mayor respecto a las otras modalidades de difusión (MD y MO). Esto sugiere que los índices de fracción de anisotropía podrían contener información más relevante que la difusividad media o la moda de anisotropía que permita discriminar las diferentes etapas de la EA. Si bien los 4 rasgos de difusión más relevantes son referentes a la forma de histograma (pico máximo, localización del máximo y asimetría), también las medidas de tendencia central presentaron relevancia (media del tálamo en ambos hemisferios cerebrales). A diferencia de los rasgos morfológicos, en los rasgos de difusión la morfología de los histogramas no determinó la capacidad de discriminación de clases, sino la modalidad en la que se obtuvieron esos rasgos.

Sin embargo, no toda la información de FA se presentó como más relevante respecto a MD y MO, por lo que no es posible desestimar la información que proporcionan las otras modalidades de difusión para la clasificación. La combinación de las

modalidades de difusión permite complementar la clasificación multiclase en términos de un mejor desempeño.

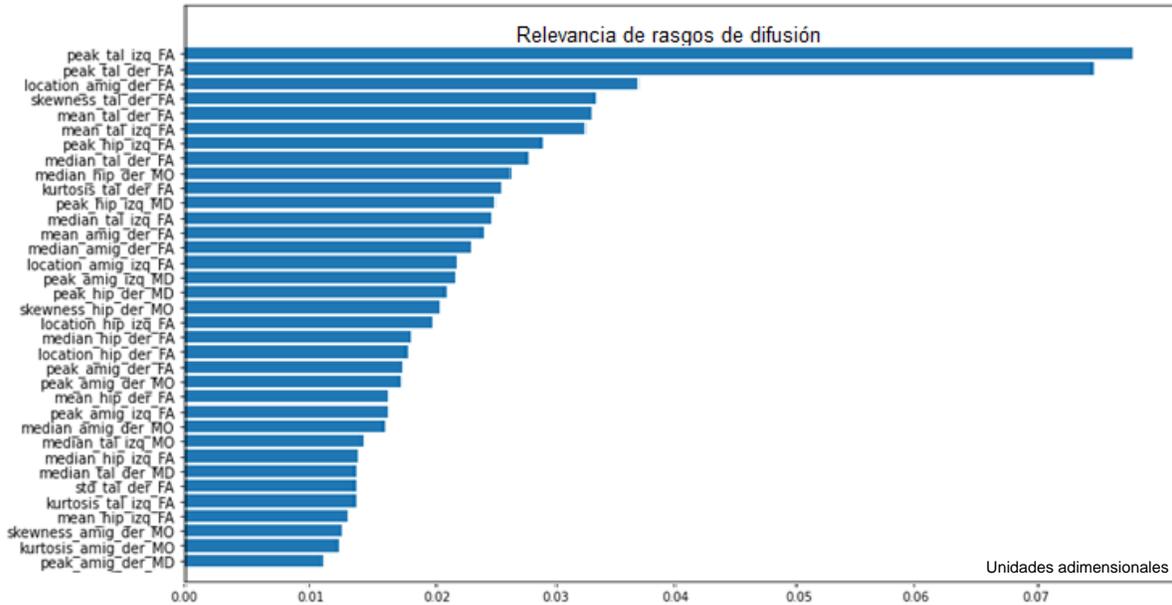


Figura 41. Diagrama de relevancia de rasgos de difusión con hiperparámetros optimizados. Se muestran los primeros 35 rasgos de difusión basados en histogramas y ordenados de mayor a menor valor.

Utilizando los 10 rasgos más relevantes, se generó un sistema de clasificación multiclase, obteniendo una exactitud de clasificación del **86.0%**.

6.4. Optimización de hiperparámetros

Tras realizar las curvas de aprendizaje en los sistemas de una modalidad, se observó que en 8 de 9 clasificadores se alcanzó el valor óptimo de AUROC en 200 estimadores, exceptuando la clasificación con rasgos metabólicos para los grupos CN vs. DCL. Sin embargo, el rango de valores en que varía el AUROC para dicho clasificador fue muy acotado (aproximadamente de 0.5 a 0.6), por lo que se decidió utilizar 200 estimadores como hiperparámetro del sistema de clasificación.

En la Figura 42 se pueden observar el desempeño de los clasificadores unimodales de acuerdo con los grupos de clasificación y con la modalidad utilizada. Las curvas de aprendizaje de clasificadores metabólicos obtuvieron los valores de AUROC más bajos, con valores de AUROC entre 0.5 y 0.65 para el grupo CN vs. DCL. Por otra parte, los clasificadores que utilizaron imágenes de difusión obtuvieron los valores de AUROC más altos, llegando a tener una dispersión de datos entre 0.98 y 1.0 para el grupo EA vs. DCL.

Si se comparan los clasificadores por grupos analizados, se observó que el grupo CN vs. DCL fue el que tuvo los scores más bajos para cualquiera de las tres modalidades de imagen. El grupo CN vs. EA obtuvo los mejores desempeños de AUROC en las tres modalidades de imagen, lo que sugiere que el grupo más complicado de clasificar es el de CN vs. DCL.

El número de rasgos óptimos obtenidos posterior al análisis incremental de rasgos fue de 20 rasgos con mayor relevancia para MRI, 34 rasgos para PET y 76 rasgos para DTI. Los parámetros finales de clasificación se pueden observar en la Tabla 8.

Tabla 8. Parámetros finales de clasificación mediante bosques aleatorios optimizado.

| Parámetro | Una modalidad | | | Multimodalidad | | | |
|----------------------------------------|---------------|------------|------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| | <i>MRI</i> | <i>PET</i> | <i>DWI</i> | <i>MRI+PET</i> | <i>PET+DWI</i> | <i>MRI+DWI</i> | <i>MRI+PET+DWI</i> |
| Número de estimadores | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| Número óptimo de rasgos más relevantes | 20 | 34 | 76 | 54 | 110 | 96 | 130 |

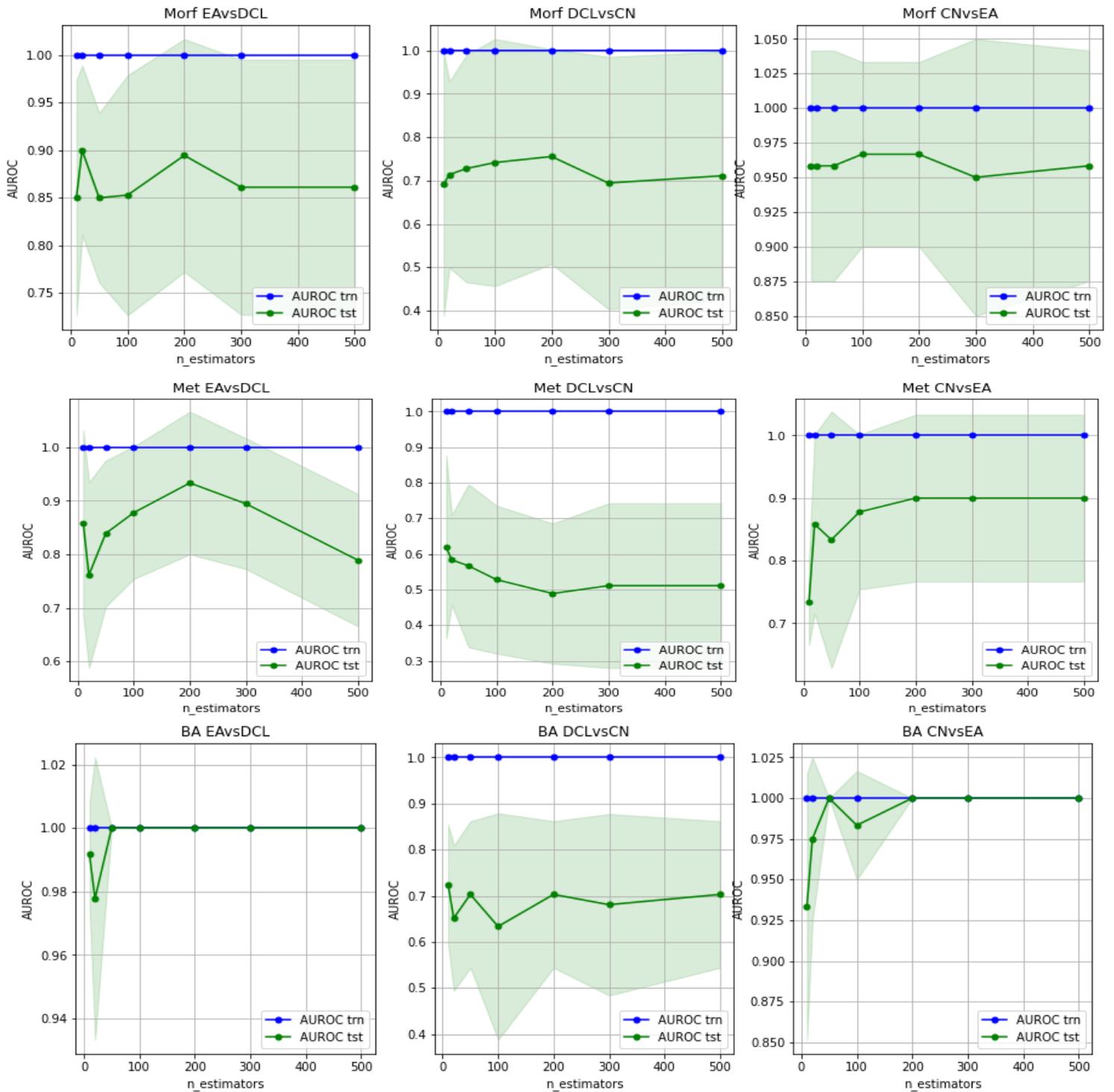


Figura 42. [De arriba a abajo] Curvas de aprendizaje utilizando rasgos morfológicos, metabólicos y de difusión respectivamente. En azul se muestra el desempeño de clasificación utilizando el conjunto de entrenamiento para obtener los valores de AUROC. En verde se encuentra el desempeño de clasificación utilizando el conjunto de prueba.

6.5. Medidas de desempeño

Los clasificadores biclase se compararon mediante métricas de exactitud y AUROC. Debido a la imposibilidad matemática de computar curvas ROC tradicionales para las clasificaciones multiclase, estas últimas se evaluaron mediante su exactitud. En la Tabla 9 se muestran los valores AUROC obtenidos para los 21 clasificadores biclase. La clasificación de una modalidad con menor desempeño se presentó en los rasgos metabólicos PET, con una AUROC mínima de 0.675 en los grupos CN vs. DCL. En todos los casos unimodales, la AUROC PET siempre fue menor que MRI y DWI. Por contraparte, los rasgos de difusión presentaron los valores más altos de AUROC.

En las clasificaciones de dos modalidades, la combinación de rasgos MRI+DWI presentó una mejoría respecto a las clasificaciones unimodales MRI y DWI del 9% en promedio en los tres pares de grupos analizados (CN/DCL, DCL/EA, CN/EA), llegando a tener valores de AUROC ≥ 0.9 .

La combinación de modalidades MRI+PET presentó una mejoría del 20% en promedio, respecto a las clasificaciones unimodales MRI y PET en los grupos DCL vs. EA. Así también, se observó una mejoría de menor valor (5% en promedio) en los grupos CN vs. DCL. Es importante notar que existió una disminución del 5% del desempeño en los grupos CN vs. EA utilizando PET+MRI respecto a MRI. De igual forma, la clasificación PET+MRI en los grupos CN vs. EA no mostró un aumento del AUROC respecto a la clasificación PET.

Los resultados anteriores sugieren que para la clasificación de sujetos CN vs. EA, la información de MRI y PET de forma independiente presenta suficiente información para obtener un desempeño de clasificación AUROC $\geq 92.5\%$ y que combinar la información podría llevar a un sobreajuste de rasgos que pueda disminuir el rendimiento de clasificación.

Tabla 9. Resultados de validación cruzada de RF (AUROC) para las distintas combinaciones de modalidades en clasificadores biclase. Por arriba de la diagonal se encuentran los clasificadores con un desempeño inferior a 0.9. Por debajo de la diagonal se encuentran los clasificadores con un desempeño superior a 0.9

| AUROC | MRI | PET | DWI | MRI + PET | PET + DWI | MRI + DWI | MRI + PET + DWI |
|------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|------------------|------------------|
| CN vs DCL | 0.725 ± 0.32 | 0.675 ± 0.388 | 0.8 ± 0.2 | 0.75 ± 0.235 | 0.775 ± 0.325 | 0.9 ± 0.1 | 0.925 ± 0.16 |
| DCL vs EA | 0.775 ± 0.325 | 0.725 ± 0.325 | 0.966 ± 0.06 | 0.95 ± 0.15 | 0.96 ± 0.03 | 1.0 ± 0.0 | 1.0 ± 0.0 |
| CN vs EA | 0.975 ± 0.075 | 0.925 ± 0.16 | 0.975 ± 0.07 | 0.925 ± 0.16 | 0.96 ± 0.03 | 1.0 ± 0.0 | 1.0 ± 0.0 |

La combinación de modalidades PET y DWI mostraron una disminución del rendimiento AUROC (~1.5%) respecto a la clasificación biclase unimodal DWI de los tres pares de grupos de estudio, pero se mostró una mejoría (12.3%) al ser comparados con la clasificación PET.

A pesar de estas disminuciones de desempeño en clasificaciones bimodalidad, al combinar las tres modalidades MRI+PET+DWI se observó un aumento de AUROC en todos los casos, ya sea respecto a las clasificaciones unimodales o bimodales e independientemente de los grupos de estudio analizados (CN/EA, CN/DCL o DCL/EA). La información sugiere que no es posible desestimar ninguna modalidad dado que puede existir una complementación mutua que permita aumentar el rendimiento de la clasificación biclase. Exceptuando los casos de clasificación máxima (AUROC=1), el promedio de ganancia de AUROC de la clasificación multimodalidad respecto a las demás combinaciones fue de 11.18%.

Los grupos clasificados con mejor desempeño fueron CN vs. EA con un AUROC mínimo de 0.925 en clasificación PET. Por otra parte, los grupos CN vs. DCL

presentaron los valores más bajos de desempeño de clasificación con AUROC=0.675 en clasificación PET nuevamente, sin embargo, la clasificación multimodal permitió una mejoría de desempeño de 25 puntos porcentuales llegando a un valor AUROC=0.925. Los resultados anteriores sugieren que resulta más complicado clasificar el grupo DCL respecto a sujetos sanos que la EA respecto a sujetos sanos. Esta información es consistente con la fisiopatología expuesta en la sección **2.3. La enfermedad de Alzheimer en el ámbito clínico**, donde se expuso que los cambios más significativos de la enfermedad se presentan al llegar a la demencia debido a la EA.

Algunos de los resultados obtenidos por diferentes autores del análisis multimodalidad se comparan en la Tabla 10. En clasificaciones biclase de una y dos modalidades se obtuvieron métricas consistentes con lo reportado por Suk y col. [42] Besheshti y col. [43], y Liu y col. [44]. Los resultados de exactitud en clasificaciones biclase y multiclase presentaron resultados similares a los mostrados en AUROC (Tabla 11).

En todas excepto tres clasificaciones se observó un aumento de rendimiento de clasificación. En la Tabla 12 se muestra una comparación de los resultados reportados entre distintos autores para clasificación biclase CN vs EA. De manera general se puede observar que la combinación de dos o más modalidades distintas de neuroimagen incrementó el rendimiento de clasificación en términos de exactitud y AUROC.

Tabla 10. Cuadro comparativo de diferentes autores para clasificadores biclase utilizando distintas modalidades de imagen. En los primeros tres casos se comparan grupos de Deterioro cognitivo leve no convertible a EA(DCLnc) contra deterioro cognitivo leve convertible a EA.

| Método | Grupo | Modalidad | AUROC | Exactitud |
|------------------------|--------------|-------------|-------|-----------|
| Suk y col. (2013) | DCLnc vs DCL | PET + MRI | 74.66 | 75.92 |
| Beheshti y col. (2017) | DCLnc vs DCL | MRI | 75.08 | 75 |
| Liu y col. (2017) | DCLnc vs DCL | MRI + PET | 80.8 | 73.5 |
| Gupta y col. (2020) | CN vs DCL | MRI | 85.42 | 86.05 |
| | CN vs DCL | FDG-PET | 85.56 | 84.95 |
| Método propuesto | CN vs DCL | MRI | 77.5 | 74.16 |
| | CN vs DCL | MRI + PET | 75.0 | 77.5 |
| | CN vs DCL | DWI | 80.0 | 85.0 |
| | CN vs DCL | MRI+PET+DWI | 92.5 | 90.83 |

Tabla 11. Resultados de exactitud en validación cruzada (10 vías) de RF para las distintas combinaciones de modalidades en clasificadores biclase y multiclase.

| Exactitud | MRI | PET | DWI | MRI + PET | PET + DWI | MRI + DWI | MRI + PET + DWI |
|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| CN vs DCL | 0.7416 ± 0.2428 | 0.6166 ± 0.2081 | 0.85 ± 0.2134 | 0.775 ± 0.2109 | 0.8166 ± 0.1527 | 0.8416 ± 0.16007 | 0.9083 ± 0.1416 |
| DCL vs EA | 0.7416 ± 0.2849 | 0.6333 ± 0.2211 | 0.9333 ± 0.1333 | 0.9 ± 0.1527 | 0.9666 ± 0.1 | 0.9666 ± 0.1 | 1.0 ± 0.0 |
| CN vs EA | 0.8999 ± 0.1527 | 0.85 ± 0.1892 | 0.9666 ± 0.1 | 0.9166 ± 0.1707 | 0.9666 ± 0.1 | 0.975 ± 0.075 | 1.0 ± 0.0 |
| Multiclase | 0.6733 ± 0.0614 | 0.6199 ± 0.0751 | 0.8088 ± 0.0556 | 0.7449 ± 0.1619 | 0.8550 ± 0.1588 | 0.88 ± 0.16 | 0.915 ± 0.1049 |

En la Tabla 13 se muestra la ganancia porcentual de exactitud de las clasificaciones bimodalidad y multimodalidad respecto a las clasificaciones unimodales. Si bien, la combinación de PET+DWI y MRI+DWI mostraron una disminución de hasta 3.34% al ser comparadas con DWI en clasificadores biclase (CN vs. DCL), la clasificación multiclase (CN vs. DCL vs. EA) presentó una mejoría de hasta 7.12% en la comparación de las mismas modalidades.

La combinación de las tres modalidades en clasificaciones biclase reportadas en el presente documento mejoraron el rendimiento de AUROC y exactitud en hasta 17.84% respecto a lo documentado por otros autores. Finalmente, la clasificación multiclase multimodalidad presentó un aumento de exactitud de hasta 29.51%, por lo que es posible afirmar que la combinación de las modalidades de imagen (MRI+PET+DWI) para la clasificación de sujetos CN vs DCL vs EA aumentó el rendimiento respecto a las clasificaciones (biclase o multiclase) que utilizan rasgos de una o dos de estas mismas modalidades.

Tabla 12. Cuadro comparativo de diferentes autores para clasificadores biclase utilizando distintas modalidades de imagen para grupos CN vs EA.

| Método | Grupo | Modalidad | AUROC | Exactitud |
|------------------------|----------|-------------|--------|-----------|
| Suk y col. (2013) | CN vs EA | PET + MRI | 98.77 | 95.35 |
| Beheshti y col. (2017) | CN vs EA | MRI | 93.01 | 93.51 |
| Liu y col. (2017) | CN vs EA | MRI + PET | 90.27 | 96.55 |
| Gupta y col. (2020) | CN vs EA | MRI | 87.5 | 87.87 |
| | CN vs EA | FDG-PET | 91.35 | 89.39 |
| Método propuesto | CN vs EA | MRI | 97.50 | 89.90 |
| | CN vs EA | MRI + PET | 92.25 | 91.66 |
| | CN vs EA | DWI | 96.00 | 96.66 |
| | CN vs EA | MRI+PET+DWI | 100.00 | 100.00 |

6.6. Aspectos fisiopatológicos de los biomarcadores

Como se reportó en la sección 2.2. **Fisiopatología de la** , en los sujetos con EA se observaron cambios en el cerebro como disminución del peso, atrofia global, bilateral y simétrica de ambos hemisferios [10]. Con base en este antecedente y en los resultados de clasificación morfológica utilizando BM de MRI, es probable que la compacidad y tortuosidad discreta presenten la capacidad de representar cuantitativamente estos cambios estructurales, lo que justificaría la capacidad de los BM morfológicos de discriminar entre los grupos CN y EA con una exactitud aproximada de 97.50% (Tabla 12).

Por otra parte, Zhang y col. [45] analizaron 26 pacientes con DCL, 26 pacientes con EA y 18 controles normales. Informaron coeficientes de difusión aparente (ADC) más altos en pacientes con DCL en comparación con CN particularmente en la región del hipocampo. Explicaron que el aumento de la difusividad del agua en la EA y el DCL se puede producir debido a la alteración de la estructura esquelética citológica intracelular debido a la formación de redes neurofibrilares.

Tabla 13. Diferencia de los valores de exactitud de las clasificaciones unimodales respecto a los clasificadores bimodales y multimodales. En verde se muestran los casos en que el rendimiento de la clasificación bimodal y multimodal fue mejor que la clasificación unimodal (y en cuantos puntos porcentuales fue mejor en términos de su exactitud). En rojo se muestran los casos en que la clasificación unimodal fue mejor que la clasificación bimodal (es decir, hubo una pérdida del rendimiento).

| % Ganancia de Exactitud | MRI + PET | | PET + DWI | | MRI + DWI | | MRI + PET + DWI | | |
|-------------------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------------|-------|-------|
| | MRI | PET | PET | DWI | MRI | DWI | MRI | PET | DWI |
| CN vs DCL | 3.34 | 15.84 | 20 | -3.34 | 10 | -0.84 | 16.67 | 29.17 | 5.83 |
| DCL vs EA | 15.84 | 26.67 | 33.33 | 3.33 | 22.5 | 3.33 | 25.84 | 36.67 | 6.67 |
| CN vs EA | 1.67 | 6.66 | 11.66 | 0 | 7.51 | 0.84 | 10.01 | 15 | 3.34 |
| Multiclase | 7.16 | 12.5 | 23.51 | 4.62 | 20.67 | 7.12 | 24.17 | 29.51 | 10.62 |

Con base en esto, se puede sugerir que los parámetros de FA, MD y MO pueden estar relacionados con esta alteración citológica intracelular que genera un aumento anormal de la difusividad del agua en las estructuras cerebrales. Este cambio citológico también presenta un componente de deformación morfológico en términos de la estructura celular, por lo que dicha evidencia podría justificar la capacidad de discriminación superior que poseen los BM de difusión sobre los BM morfológicos.

6.7. Limitaciones del estudio

El presente documento reporta el análisis de 228 rasgos obtenidos mediante MRI, PET y DWI en las 3 regiones principales del sistema límbico: hipocampo, amígdala y tálamo. Sin embargo, el análisis de otras posibles regiones donde pueda existir información relevante para la clasificación de la EA quedó fuera del alcance del proyecto presentado. En este sentido, una extensión de investigación reside en la búsqueda de otras posibles ROIs que permitan mejorar la detección de los cambios relacionados a la EA con el objetivo de mejorar la clasificación multiclase.

Por otra parte, se reportó que los BM obtenidos mediante MRI y DWI permitieron obtener clasificadores de mejor desempeño que los BM PET. Sin embargo, realizar un análisis fisiopatológico más detallado que permita conocer cuáles fueron los cambios estructurales, metabólicos y de difusión durante el progreso de la enfermedad pueden ser de utilidad en el sentido de conocer la causalidad del comportamiento de estos BM y cómo pueden ayudar en la detección temprana de la EA en la práctica clínica.

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

El presente proyecto consistió en el análisis de 228 rasgos imagenológicos provenientes de tres modalidades de imagen. Con el objetivo de clasificar la EA en sus tres principales etapas: etapa saludable, deterioro cognitivo leve y demencia debido al Alzheimer, los rasgos computados se utilizaron para el entrenamiento, prueba y validación de distintos sistemas de clasificación biclase y multiclase que permitieran diferenciar estas etapas.

Con base en investigaciones previas, las regiones cerebrales de interés analizadas fueron las principales referentes del sistema límbico: tálamo, hipocampo y amígdala. Los resultados obtenidos en clasificaciones preliminares de distintas regiones de interés fueron consistentes con las tres principales regiones reportadas en este proyecto, dado que presentaron la mayor relevancia de clasificación para los rasgos MRI obtenidos.

De acuerdo con los resultados de clasificación mostrados, no es factible rechazar la hipótesis principal del proyecto, la cual señala que en un sistema de clasificación multiclase basado en RF, el uso de tres modalidades de imagen (MRI-PET-DWI) permitiría un aumento en el rendimiento de clasificación respecto a clasificaciones de dos modalidades o menos.

La información obtenida sugiere que, si bien de forma bimodal puede existir una disminución del desempeño en casos muy puntuales de clasificación biclase, en la mayoría de los casos combinar dos modalidades de imagen aumentará el desempeño en términos de AUROC y exactitud. Mas aún, combinar las tres modalidades de manera simultánea, aumentará el rendimiento de clasificación multiclase, por lo menos, en todos los casos analizados en este proyecto.

Por tanto, se puede afirmar que los objetivos del proyecto se cumplieron de forma satisfactoria. De igual manera es necesario puntualizar sobre las limitaciones del

proyecto. Si bien se llegaron a utilizar dos modelos de clasificación en investigaciones preliminares (RF y SVM), la implementación de distintas técnicas de aprendizaje maquina puede llegar a ser un trabajo a futuro que permita realizar una clasificación aún más eficiente.

Por otra parte, un análisis fisiológico sobre los biomarcadores propuestos podría ayudar a entender mejor el desarrollo fisiopatológico de la EA y encontrar mecanismos que regulen la progresión de la enfermedad.

Finalmente, es necesario señalar que los resultados reportados se obtuvieron utilizando únicamente información imagenológica del ADNI, lo que implica que la información procesada proviene de sujetos de etnicidad europea. Un estudio utilizando información imagenológica de la población mexicana podría ser de utilidad para probar la repetibilidad del estudio, y saber si los biomarcadores obtenidos podrían ser aplicables con el mismo desempeño de clasificación dentro del país.

8. REFERENCIAS

- [1] J. L. Perez-Gonzalez, O. Yanez-Suarez, E. Bribiesca, F. Arámbula Cosío, J. Ramón Jiménez y V. Medina-Bañuelos, «Description and classification of normal and pathological aging processes based on brain magnetic resonance imaging morphology measures» *Journal of Medical Imaging*, 2014. <https://doi.org/10.1117/1.jmi.1.3.034002>
- [2] Q. Ruan, G. D'Onofrio y Z. Yu, «Potential neuroimaging biomarkers of pathologic brain changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: a systematic review» *BMC geriatrics*, vol. 16, nº 104, 2016. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0281-7>
- [3] T. Álvarez-Cisneros, S. Torres-Castro, B. Mena-Montes y N. M. Torres-Carrilo, «Alzheimer: diferencias por género entre América Latina y otras regiones del mundo» *Género y salud en cifras*, vol. 15, nº 3, 2017. Recuperado de <http://repositorio.inger.gob.mx/jspui/handle/20.500.12100/17213>
- [4] N. Custodio, «Los nuevos criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no dependen de los síntomas clínicos» *Revista De Neuro-Psiquiatría*, vol. 81, nº 2, 2018. <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i2.3330>
- [5] L. Jiménez-Ángeles, J. L. Perez-Gonzalez, E. Barbará-Morales, K. C. Rojas y V. Medina-Bañuelos, «Mild cognitive impairment classification using combined structural and diffusion imaging biomarkers» *Physics in Medicine & Biology*, vol. 66, nº 15, 2021. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac0e77>
- [6] E. Barbará-Morales, J. Pérez-González, K. C. Rojas-Saavedra y V. Medina-Bañuelos, «Evaluation of Brain Tortuosity Measurement for the Automatic Multimodal Classification of Subjects with Alzheimer's Disease» *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2020, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4041832>
- [7] C. Azamar García, R. Valdés Cristerna y J. Pérez González, «Clasificación Automática de Sujetos con Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve Mediante la Extracción de Características de Deformación Cerebral» *Memorias del XLII Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica*, vol. 7, nº 1, 2020. <https://memoriascnib.mx/index.php/memorias/article/view/752>
- [8] A. d. P. Rueda-O y L. F. Enríquez-S, «Una revisión de técnicas básicas de neuroimagen para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas» *Biosalud*, vol. 17, nº 2, 2018. <https://doi.org/10.17151/biosa.2018.17.2.5>
- [9] C. Carvajal Carvajal, «Biología Molecular de la Enfermedad de Alzheimer» *Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual*, vol. 33, nº 2, 2016. ISSN 1409-0015.
- [10] M. Álvarez Sánchez, I. Pedroso, A. de la Fe, A. Padrón Sánchez, M. Álvarez Sánchez y L. Álvarez, «Fisiopatología del Alzheimer» *Revista Mexicana de Neurociencia*, vol. 9, nº 3, 2008.
- [11] S. Gra Menéndez, N. Padrón Pérez y J. d. J. Llibre Rodriguez, «Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer» *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, vol. 21, nº 4, 2002. ISSN 1561-3011
- [12] C. Priller, T. Bauer, G. Mitteregger, K. Bjarne, H. A. Kretschmar y J. Herms, «Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein» *The Journal*

- of neuroscience, vol. 26, n° 27, 2006. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1450-06.2006>
- [13] P. R. Turner, K. O'Connor, W. P. Tate y W. C. Abraham, «Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory» *Progress in neurobiology*, vol. 70, n° 1, 2003. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(03\)00089-3](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(03)00089-3)
- [14] S. S. Arango V, «Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana,» *Revista Facultad Nacional de Salud Pública de la Universidad de Antioquia*, vol. 30, n° 1, 2011.
- [15] A. M. García C, «La apolipoproteína E: el polimorfismo genético y su relación con los cambios metabólicos, los hábitos alimenticios y el origen étnico» *Revista Colombiana de Cardiología*, vol. 10, n° 4, 2003. ISSN 0120-5633
- [16] Y. Gupta, J.-I. Kim, B. C. Kim y G.-R. Kwon, «Classification and Graphical Analysis of Alzheimer's Disease and Its Prodromal Stage Using Multimodal Features From Structural, Diffusion, and Functional Neuroimaging Data and the APOE Genotype» *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 12, n° 238, 2020. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00238>
- [17] M. Martín-Carrasco, «Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica» *Psicogeriatría*, vol. 1, n° 2, 2009.
- [18] E. Janousova, M. Vounou, R. Wolz, K. R. Gray, D. Rueckert y G. Montana, «Biomarker discovery for sparse» *Annals of the BMVA*, vol. 2012, n° 2, 2012.
- [19] J. L. Armony, D. Trejo-Martínez y D. Hernández, «Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas» *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, vol. 2012, n° 2, pp. 36-50, 2012. <http://dx.doi.org/10.5579/rnl.2012.010>.
- [20] E. W. Radue, M. Weigel, R. Wiest, H. Urbach «Introduction to Magnetic Resonance Imaging for Neurologist» *Continuum*, vol. 22, n° 5. 2016. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000391>
- [21] S. Teipel, A. Drzezga, M. J. Grothe, H. Barthel, G. Chételat, N. Schuff, P. Skudlarski, E. Cavedo, G. B. Frisoni, W. Hoffmann, J. R. Thyrian, C. Fox, S. Minoshima, O. Sabri y A. Fellgiebel, «Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection» *The Lancet Neurology*, vol. 14, n° 10, 2015. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00093-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00093-9)
- [22] M. E. Phelps, S. C. Huang, E. J. Hoffman, C. Selin, L. Sokoloff y D. E. Kuhl, «Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method» *Annals of neurology*, vol. 6, n° 5, 1979. <https://doi.org/10.1002/ana.410060502>
- [23] J. M. Hoffman, K. A. Welsh-Bohmer, M. Hanson, B. Crain, C. Hulette, N. Earl y E. Coleman, «FDG PET Imaging in Patients with Pathologically Verified Dementia» *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 41, n° 11, pp. 1920-1928, 2000. PMID: 11079505
- [24] G. Rojas C., D. Ladrón de Guevara, R. Jaimovich F., E. Brunetti, E. Faure L. Y M. Gálvez M., «Neuroimágenes en demencias» *Revista Médica Clínica Las Condes*, vol. 27, n° 3, pp. 338-356, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.008>
- [25] B. Rocher, F. Chapon, X. Blaizot, J.-C. Baron y C. Chavoix, «Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a

- study in baboons» *Journal of Neuroimage*, vol. 20, n° 3, 2003. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.002>
- [26] N. L. Foster, J. L. Heidebrink, C. M. Clark, W. J. Jagust, S. E. Arnold, N. R. Barbas, C. DeCarli, S. Turner, R. Koeppe, R. Higdon y S. Minoshima, «FDG-PET improves accuracy in distinguishing FDG-PET improves accuracy in distinguishing» *Brain*, vol. 130, n° 10, 2007. <https://doi.org/10.1093/brain/awm177>
- [27] C. Romero, J. P. Ghisi, J. Mazzuco y A. Ternak, «Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética» *Revista Argentina de Neurociencia*, vol. 21, n° 49, 2007. Recuperado de *Revista Argentina de Neurocirugía* (aanc.org.ar)
- [28] D.-M. Koh y D. J. Collins, «Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology» *American Journal of Roentgenology*, vol. 188, n° 6, 2007. <https://doi.org/10.2214/AJR.06.1403>
- [29] E. O. Stejskal y E. Tanner, «Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time - Dependent Field Gradient» *The Journal of Chemical Physics*, vol. 42, n° 1, 1965. <https://doi.org/10.1063/1.1695690>
- [30] I. C. Pérez Verona y L. Arco García, «Una revisión sobre aprendizaje no supervisado de métricas de distancia» *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, vol. 10, n° 4, 2016. ISSN 2227-1899
- [31] M. Castro y L. Lizasoain, «Las técnicas de modelización estadística en la investigación educativa: minería de datos, modelos de ecuaciones estructurales y modelos jerárquicos lineales» *Revista española de pedagogía*, vol. LXX, n° 251, 2012. Recuperado de <http://hdl.handle.net/11162/92111>
- [32] L. Breiman, «Random Forests» *Machine Learning*, vol. 2001, n° 45, 2001. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- [33] N. L. Matsudo y A. S. Haedo, «Árboles de decisión, una técnica de data mining desde una perspectiva informática y estadística» Tesis de Licenciatura en Ciencias de la Computación, Universidad Nacional de Buenos Aires. Recuperado de gestion.dc.uba.ar/media/academic/grade/thesis/matsudo.pdf
- [34] E. Schultz y J. R. Beck, «The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation» *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 110, n° 1, 1986. PMID: 3753562
- [35] Y. Fan, S. M. Resnick, X. Wu y C. Davatzikos, «Structural and functional biomarkers of prodromal Alzheimer's disease: a high-dimensional pattern classification study» *Journal of Neuroimage*, vol. 41, n° 2, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.043>
- [36] M. Tanveer, B. Richhariya, R. U. Khan y A. H. Rashid, «Machine Learning Techniques for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Review» *ACM Transactions on Multimedia Computing, Communications and Applications*, vol. 16, n° 1, 2020. <http://dx.doi.org/10.1145/3344998>
- [37] INEGI, «Estadísticas a propósito del día internacional de las personas de edad (adultos mayores)» Comunicado de prensa Núm. 432/18, 2018.
- [38] B. Fischl, D. H. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgroove, A. Van der Kouwe, R. Killiany, D. Kennedy, S. Klaveness, A. Montillo, N. Makris, B. Rosen y A. M. Dale, «Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain» *Neuron*, vol. 33, n° 3, 2002. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00569-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00569-x)

- [39] E. Bribiesca, «An easy measure of compactness for 2D and 3D shapes» *Pattern Recognition*, vol. 41, n° 2, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2007.06.029>
- [40] N. Hevia-Montiel, E. Molino-Minero-Re y A. J. Carrillo-Bermejo, «Tortuosidad discreta como medida morfométrica en tumores cerebrales,» *Revista mexicana de ingeniería biomédica*, vol. 38, n° 1, 2017. <https://doi.org/10.17488/rmib.38.1.13>.
- [41] E. Bullit, G. Gerig, S. M. Pizer, W. Lin y S. R. Aylward, «Measuring tortuosity of the intracerebral vasculature from MRA images» *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 22, n° 9, 2003. <https://doi.org/10.1109/tmi.2003.816964>
- [42] H.-I. Suk y S.-W. Lee, «Hierarchical Feature Representation and Multimodal Fusion with Deep Learning for AD/MCI Diagnosis» *Neuroimage*, vol. 101, n° 1, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.077>.
- [43] I. Beheshti, H. Demirel y H. Matsuda, «Classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment-to-Alzheimer's conversion from structural magnetic resource imaging using feature ranking and a genetic algorithm» *Computers in biology and medicine*, vol. 83, n° 1, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2017.02.011>.
- [44] K. Liu, K. Chen, L. Yao y X. Guo, «Prediction of Mild Cognitive Impairment Conversion Using a Combination of Independent Component Analysis and the Cox Model» *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 2017, 2017. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00033>.
- [45] B. Zhang, J.-g. Zhang, H. Zhao, X. Zhang, M. Li, L. Qian, W. Kun, C.-S. Tai, W.-h. Guo, Q.-y. Cao, Z.-y. Zhou, H. Yu, C. Li, J. Xu, W. Cao, B. Zhu y X. Yun, «Evaluation of apparent diffusion coefficient mappings in amnesic mild cognitive impairment using an image analysis software brain search» *Acta Radiologica*, vol. 52, n° 10, 2011. <https://doi.org/10.1258/ar.2011.100430>.
- [46] Filler, A. «The History, Development and Impact of Computed Imaging in Neurological Diagnosis and Neurosurgery: CT, MRI, and DTI» *Nature Precedings* (2009). <https://doi.org/10.1038/npre.2009.3267.2>
- [47] E. Bribiesca, «A measure of tortuosity based on chain coding» *Pattern Recognition*, vol. 46, n° 3, 2013. doi:10.1016/j.patcog.2012.09.017
- [48] N. Hevia-Montiel, E. Molino-Minero-RE, A. J. Carrillo-Bermejo, «Tortuosidad discreta como medida morfométrica en tumores cerebrales» *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, vol. 38, n° 1, 2017. doi: [dx.doi.org/10.17488/RMIB.38.1.13](https://doi.org/10.17488/RMIB.38.1.13)
- [49] X. Long, L. Chen, C. Jiang, L. Zhang, Prediction and classification of Alzheimer disease based on quantification of MRI deformation» *Plos One*, 2017. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173372>

9. GLOSARIO

| | | | |
|------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADNI | Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer | EA | Enfermedad de Alzheimer |
| APOE | Apolipoproteína E | FA | Fracción de Anisotropía |
| APP | Proteína Precursora Amiloidea | FDG | Fluorodesoxiglucosa |
| AUROC | Área bajo la curva ROC | FN | Falso Negativo |
| BM | Biomarcadores | FP | Falso Positivo |
| Cd | Compacidad discreta | FPR | Tasa de Falsos Positivos |
| CDR | índice de demencia clínica | ICBM | Consortio Internacional de Mapeo Cerebral |
| CN | Cognición Normal | IIMAS-UNAM | Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas de la Universidad Nacional Autónoma de México |
| Curva ROC | Curva Característica Operativa del Receptor | LCR | Líquido Cefalorraquídeo |
| DCL | Deterioro Cognitivo leve | LINI | Laboratorio de Investigación en Neuroimagen |
| DCLnc | Deterioro Cognitivo Leve no convertible | MD | Difusividad Media |
| DWI | Imagen ponderada en difusión | MMSE | Examen cognoscitivo de Estado Mini-Mental |

| | | | |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|
| MNI | Instituto de Neurología de Montreal | SOAM | Métrica de Suma de Ángulos |
| MO | Moda de anisotropía | SPM | Mapeo Paramétrico Estadístico |
| MRI | Imagen por Resonancia Magnética | SVM | Máquina de Soporte Vectorial |
| NIA-AA | Instituto Nacional Estadounidense del Envejecimiento y Asociación de Alzheimer | Td | Tortuosidad Discreta |
| NIFTI | Iniciativa de Tecnología Informática de Neuroimagen | TE | Tiempo de Eco |
| NIH | Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos | TN | Verdadero Negativo |
| PCA | Análisis de Componentes Principales | TNR | Tasa de Verdaderos Negativos |
| Péptido Aβ | Péptido Beta Amiloide | TP | Verdadero Positivo |
| PET | Tomografía por Emisión de Positrones | TPR | Tasa de Verdaderos Positivos |
| RF | Bosques Aleatorios | TR | Tiempo de Repetición |
| ROI | Región de Interés | UAM | Universidad Autónoma Metropolitana |



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00143

Matrícula: 2202800219

Clasificación automática de sujetos con deterioro cognitivo leve en la Enfermedad de Alzheimer mediante marcadores imagenológicos multimodales

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas del día 20 del mes de octubre del año 2022 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. NIDIYARE HEVIA MONTIEL
DRA. VICTORIA CAMPOS PEÑA
DR. JUAN RAMON JIMENEZ ALANIZ

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: NIKOL ORLANDO CASTELLANOS DIAZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



NIKOL ORLANDO CASTELLANOS DIAZ
ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

Román Linares Romero
DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTA

Nidiyare Hevia Montiel
DRA. NIDIYARE HEVIA MONTIEL

VOCAL

Victoria Campos Peña
DRA. VICTORIA CAMPOS PEÑA

SECRETARIO

Juan Ramon Jimenez Alaniz
DR. JUAN RAMON JIMENEZ ALANIZ