



Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Posgrado en Ingeniería Biomédica

**Análisis y Clasificación Integral del Proceso de Envejecimiento
Normal y Patológico.**

Tesis presentada por:
M.C. Ing. Eduardo Barbará Morales

Para obtener el grado de:
Doctor en Ciencias en Ingeniería Biomédica

Asesora:
Dra. Verónica Medina Bañuelos

Jurado Calificador:

Presidente: Dr. Fernando Arámbula Cosío

Secretaria: Dra. Verónica Medina Bañuelos

Vocal: Dr. Juan Ramón Jiménez Alaniz

Vocal: Dr. Ramón González Camarena

Vocal: Dr. Luis Jiménez Ángeles

Diciembre de 2019

Lugar: Edificio T, salón T-223. Universidad Autónoma Metropolitana. Iztapalapa.
Fecha y hora: 9 de diciembre de 2019, 10:00 AM.

Dedicatoria

Quiero dedicar esta tesis de doctorado a la memoria de mi madre, Mayra Morales Ferrer, y a mi padre Eduardo Barbará Valdes, quienes han sido mis guías en mi vida personal y profesional.

A mi esposa Giselle y mi hijo Gabriel por quienes luchó y me esfuerzo cada día.

A mi familia en Cuba, que, aunque estén lejos los extraño siempre.

Agradecimientos

Con la culminación de esta tesis de doctorado se cumple una de mis metas profesionales en la vida. Quiero agradecer a todas las personas que de una forma u otra han aportado y se han sacrificado para que yo pudiera lograr este objetivo. Primeramente, a la memoria de mi madre Mayra que no pudo ver hecho realidad este sueño, pero que siempre estará presente en mi pensamiento; a mi padre Eduardo que tanto se ha sacrificado para que yo pueda llegar hasta donde estoy hoy. A mi esposa Giselle que siempre ha estado a mi lado y ha sido mi apoyo incondicional en los buenos y malos momentos que hemos pasado juntos. A mi familia de Cuba, mis abuelos, mi tía, a todos ellos los llevo siempre presente.

También quiero agradecer a los profesores del posgrado de ingeniería biomédica, al Dr. Juan Carlos Echeverría, quien me apoyó para que pudiera comenzar en este doctorado, a la Dra. Verónica Medina, mi asesora, de quien he aprendido mucho en estos años y a quien respeto considerablemente. Quiero agradecer además al Dr. Miguel A. Peña quien también me ha apoyado en todo este tiempo como coordinador del posgrado de ingeniería biomédica y también en lo personal. No puedo olvidar a los profesores Oscar Yáñez y Raquel Valdés, quienes también me aportaron sus conocimientos e ideas oportunas. Finalmente, quiero agradecer a mis compañeros del posgrado de todos estos años, Oliver, Jorge, Omar, Enrique, Gerardo, Mata y todos los demás que me ayudaron y con quienes pude compartir mis ideas, a todos muchas gracias por su apoyo y ayuda.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que conduce a una pérdida gradual e irreversible de las capacidades cognitivas e intelectuales, lo que limita el rendimiento de un sujeto en sus actividades diarias. Se ha reportado en la literatura que esta enfermedad provoca gradualmente cambios en la morfología cerebral, lo que lleva a la pérdida de elementos cognitivos como la memoria, la orientación y el lenguaje, entre otros. Esta patología está relacionada con el envejecimiento y representa entre el 50% y el 75% de todos los casos de demencia en la población mundial. La Organización Mundial de la Salud, prevé un aumento considerable de esta enfermedad en la población de adultos mayores. Se estima que los pacientes con demencia tipo Alzheimer alcancen los 74.7 millones en el 2030 y los 131.5 millones en el 2050. Por estas razones, tiene notable importancia la detección temprana de esta enfermedad, en especial en la fase de deterioro cognitivo leve, cuando se comienzan a manifestar los síntomas preliminares de esta enfermedad. En este trabajo de investigación se propone la medida de tortuosidad cortical como un nuevo biomarcador (BM) morfológico, para ser considerado en la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer. Este indicador fue medido utilizando el método de la suma de ángulos y ha demostrado ser sensible a los cambios anatómicos que aparecen en la materia gris y blanca y los lóbulos temporal y parietal durante el deterioro cognitivo leve (DCL). Consideramos, que esta métrica puede ser evaluada como indicador del diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer, donde puede tener un potencial notable. Proponemos, además, una estrategia de clasificación que, utilizando técnicas de reconocimiento de patrones y la combinación de varios BM bioquímicos, cognitivos y de imágenes, permita la discriminación precisa de los tres grupos mencionados y la clasificación correcta de nuevos casos de estudio que se presenten.

El análisis estadístico realizado en esta investigación mostró diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los índices de tortuosidad determinados para los adultos mayores sanos (AMS) vs DCL y AMS vs EA en la mayoría de las estructuras que se analizaron en este trabajo. También fueron incorporados en el análisis otros biomarcadores clínicamente utilizados como: beta amiloide y proteína tau medidos en líquido cefalorraquídeo, así como otros parámetros extraídos de las neuroimágenes y de pruebas cognitivas. Se implementaron dos estrategias de clasificación, una basada en máquinas de soporte vectorial (*support vector machines*, SVM) y otra utilizando bosques aleatorios (*random forest*, RF) para discriminar entre tres muestras de las poblaciones estudiadas, seleccionadas de la base de datos ADNI. También se analizaron sujetos de una población mexicana en las mismas condiciones para evaluar el desempeño de los clasificadores.

Cuando se emplea la estrategia de clasificación que utiliza SVM y se combinan todos los rasgos incluyendo a la tortuosidad cortical en el proceso de clasificación final con datos no vistos se obtiene una exactitud del 83.75%. Por otra parte, cuando se emplea la estrategia de clasificación de RF y se combina la tortuosidad con información multimodal de todos los rasgos (33 características), se alcanza una exactitud del 86,66% durante la etapa de prueba, con datos no vistos previamente. Para este esquema de clasificación cuando se consideran parámetros extraídos de las neuroimágenes se muestra un aumento del 9,17% cuando se incorpora la tortuosidad. Para

el caso de los sujetos de población mexicana analizados en este trabajo, la estrategia de clasificación utilizada mostró una exactitud final del 80.95%.

Estos resultados sugieren que la tortuosidad cortical se puede considerar como un BM de imágenes útil en el apoyo al diagnóstico clínico en la detección de las etapas tempranas de EA, cuando los sujetos comienzan a presentar los primeros síntomas clínicos de esta patología, y que la combinación de este parámetro con índices obtenidos de otras modalidades permite mejorar la capacidad de diagnóstico.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder that leads to a gradual and irreversible loss of cognitive and intellectual abilities, which limits the performance of a subject in their daily activities. It has been reported in the literature that this disease gradually causes changes in brain morphology, which leads to the loss of cognitive elements such as memory, orientation, language, among others. This pathology is related to aging and represents between 50% and 75% of all cases of dementia. The World Health Organization foresees a considerable increase of this disease in the population of older adults. It is estimated that patients with Alzheimer's dementia will reach 74.7 million in 2030 and 131.5 million in 2050. For these reasons, the early detection of AD is important, especially in the phase of mild cognitive impairment, when they begin to manifest preliminary symptoms of the disease. In this research the measure of tortuosity is proposed as a new morphological biomarker (BM), to be considered in the early detection of Alzheimer's disease. This indicator was measured using the sum of angles method and has been shown to be sensitive to the anatomical changes that appear in gray and white matter and temporal and parietal lobes during mild cognitive impairment (MCI). The statistical analysis carried out in this investigation showed significant differences ($p < 0.05$) between the rates of tortuosity determined for healthy controls (HC) vs MCI and HC vs AD in most of the structures analyzed in this work. Other clinically used BMs were also incorporated into the analysis such as: beta amyloid and tau protein measured in cerebrospinal fluid, as well as other parameters extracted from neuroimaging and cognitive tests. Two classification strategies were implemented, one based on support vector machines (SVM) and another using random forests (RF) to discriminate between three samples of the studied populations, selected from the ADNI database. Subjects of a mexican population under the same conditions were also analyzed to evaluate the classifiers' performance.

When the SVM classification strategy is used and all traits are combined, including tortuosity in the final classification process with unseen data, an accuracy of 83.75% is obtained. On the other hand, when the RF classification strategy is used and tortuosity is combined with multimodal information of all traits (33 characteristics), an accuracy of 86.66% is reached during the test stage, with previously unseen data. For this classification scheme, when considering parameters extracted from neuroimaging, an increase of 9.17% is attained when tortuosity is incorporated. In the case of the mexican population analyzed in this work, the classification strategy used showed a final accuracy of 80.95%.

These results suggest that tortuosity can be considered as an image-extracted BM useful in supporting the clinical diagnosis in the detection of the early stages of AD, when the subjects begin to present the first clinical symptoms of this pathology, and that the combination of this parameter with indices obtained from other modalities allows to improve the diagnostic capacity.

Resumen.....	5
Abstract.....	7
Capítulo 1. Introducción.....	10
1.1 Situación actual y principales características de la enfermedad de Alzheimer.....	10
1.2 Planteamiento del problema.....	13
1.3 Organización del documento.....	14
Capítulo 2 Antecedentes.....	16
2.1 Biomarcadores.....	16
2.2 Clasificación de los biomarcadores utilizados en el diagnóstico de la EA.....	17
2.3 Evaluaciones cognitivas y neuropsicológicas.....	18
2.4 Biomarcadores bioquímicos estudiados en líquido cefalorraquídeo.....	19
2.5 Biomarcadores obtenidos del procesamiento de neuroimágenes.....	20
2.6. La tortuosidad como biomarcador morfológico en diferentes aplicaciones biomédicas..	27
Capítulo 3. Objetivos.....	31
3.1 Objetivo general.....	31
3.2 Objetivos particulares.....	31
Capítulo 4. Metodología.....	32
4.1 Metodología general para el análisis y clasificación de los datos de estudio.....	32
4.2 Población de estudio.....	33
4.2.1 Criterios de inclusión y exclusión de los sujetos seleccionados para el estudio.....	34
4.2.2 Conjunto seleccionado para el entrenamiento y la validación de los clasificadores..	34
4.2.3 Conjunto de sujetos utilizados para la prueba final del proceso de clasificación.....	35
4.2.4 Población de sujetos mexicanos analizados en este estudio.....	35
4.3 Segmentación de estructuras cerebrales.....	36
4.3.1 Orientación de los volúmenes.....	36
4.3.2 Realineamiento y registro de las imágenes.....	37
4.3.3 Segmentación.....	40
4.4 Medición de índices morfológicos en imágenes de resonancia magnética.....	42
4.4.1 Volumen y volumen normalizado.....	42
4.4.2 Compacidad discreta.....	43
4.4.3 Grosor cortical.....	44
4.4.4 Tortuosidad.....	46

4.5 Análisis estadístico.....	47
4.6 Esquema de clasificación utilizando máquinas de soporte vectorial.....	48
4.7 Esquema de clasificación utilizando bosques aleatorios	51
4.8 Validación cruzada para los esquemas de clasificación.....	53
Capítulo 5. Resultados y discusión	55
5.1 Segmentación de estructuras cerebrales	55
5.2 Análisis estadístico.....	57
5.3 Clasificación en la etapa de entrenamiento utilizando máquinas de soporte vectorial.....	60
5.4 Clasificación en la etapa de prueba utilizando máquinas de soporte vectorial	64
5.5 Clasificación utilizando bosques aleatorios para la etapa de entrenamiento.....	66
5.6 Clasificación utilizando boques aleatorios para la etapa de prueba	68
5.7 Clasificación para la población mexicana.	70
5.8 Comparación de los resultados obtenidos con la literatura.	71
5.9 Comparación entre los resultados obtenidos con bosques aleatorios y máquinas de soporte vectorial.....	76
Capítulo 6. Conclusiones y trabajo futuro.....	78
Referencias.....	80
Apéndice A. Análisis estadístico para todos los BM utilizados en esta investigación.....	86
Apéndice B. Publicaciones resultantes de este trabajo de investigación.....	98
Glosario de términos	99

Capítulo 1. Introducción

En este capítulo se aborda una introducción al proyecto doctoral desarrollado cuya finalidad es evaluar diversas métricas para ser utilizadas como biomarcadores (BM) en apoyo al diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer (EA). Es de particular interés evaluar el desempeño de la tortuosidad como un posible biomarcador morfológico para cuantificar los cambios estructurales en la EA en diferentes estructuras cerebrales. Proponemos en este trabajo que esta métrica puede ser sensible a los cambios anatómicos que aparecen en la materia gris y blanca, así como en los lóbulos temporal y parietal durante el deterioro cognitivo leve (DCL) y la EA en comparación con los sujetos controles adultos mayores sanos (AMS). Se pretende, además, en el desarrollo del proyecto, evaluar otras métricas anatómicas e integrarlas en un esquema de clasificación utilizando máquinas de soporte vectorial (SVM) y bosques aleatorios (RF) para discriminar entre las tres poblaciones de sujetos antes mencionadas.

Finalmente, se describen en este capítulo, las principales características de esta patología y los criterios actuales para su diagnóstico. Se exponen además los antecedentes y el problema científico que se abordó en este proyecto de investigación y se muestra una síntesis de la organización y el contenido de los capítulos en los que está organizado el presente documento.

1.1 Situación actual y principales características de la enfermedad de Alzheimer.

Las neuronas del sistema nervioso al igual que todo nuestro organismo, están afectadas por el proceso de envejecimiento. Esta afectación es reflejada, entre otras cuestiones, en la reducción de los niveles de sensibilidad de nuestros receptores sensoriales, la pérdida del potencial motor y la disminución del nivel cognitivo alcanzado en la etapa adulta. [1].

El envejecimiento normal es aquel que se produce sin que se den patologías mentales o biológicas. Por el contrario, el envejecimiento patológico se caracterizaría por patologías médicas y distintos síndromes de enfermedades físicas y mentales como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer (EA) [1]. La EA es un trastorno neurodegenerativo, asociado con el envejecimiento, que conduce a un deterioro de las capacidades cognitivas e intelectuales y a un deterioro mental irreversible [2].

Se conoce que esta patología provoca cambios atróficos en la morfología del cerebro, lo que lleva a la pérdida de actividades cognitivas como la memoria, la orientación, el lenguaje, entre otros y representa entre el 50% y el 75% de todos los casos de demencia en la población mundial [3].

La demencia tipo Alzheimer (DTA) se caracteriza generalmente por la pérdida del funcionamiento cognitivo de los sujetos y se afectan funciones como pensar y razonar, lo cual interfiere en el desarrollo de las actividades diarias de una persona. Esta patología es irreversible, progresiva y lentamente destruye la memoria y las aptitudes del pensamiento [4]. La enfermedad de Alzheimer se puede diagnosticar de manera definitiva, únicamente después de ocurrida la muerte. En el diagnóstico final se vincula la trayectoria clínica del paciente con exámenes de los tejidos cerebrales patológicos durante una autopsia después de la muerte.

Las estadísticas proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pronostican a nivel mundial un aumento considerable de esta patología en la población de adultos mayores. Se

estima que 46.8 millones de personas vivían con demencia a nivel mundial en el año 2015. Se proyecta que este número aumente considerablemente, alcanzando los 74.7 millones en el 2030 y los 131.5 millones en el 2050 [5].

En los países de América latina y el caribe, se calcula que los pacientes con EA pasen de 3.4 millones de personas en 2010 a 7.6 millones en 2030, constituyendo este aumento un importante problema de salud a nivel mundial y regional. El 58% de las personas con demencia vive en países clasificados por el Banco Mundial como de bajos y medianos ingresos. Se estima que en estos países la proporción aumentará al 63% en el 2030 y al 68% en el 2050 [5].

Se debe señalar, además, el alto costo y las implicaciones económicas que representa esta patología a nivel mundial. En 2010 los gastos ascendieron a 604 billones de dólares y en 2015 se incrementaron a 818 billones de dólares, lo que significó un aumento del 35,4%, esta cifra representa el 1,09% del producto interno bruto (PIB) a nivel mundial [5].

En particular, en México se calcula que el 7% de la población de adultos mayores presenta alguna forma de deterioro cognitivo, y en general la demencia tipo Alzheimer es la más común de estas patologías [6]. En la gráfica 1.1 Se puede observar la tendencia al aumento de esta enfermedad tanto para países desarrollados como para países de medios o bajos ingresos.

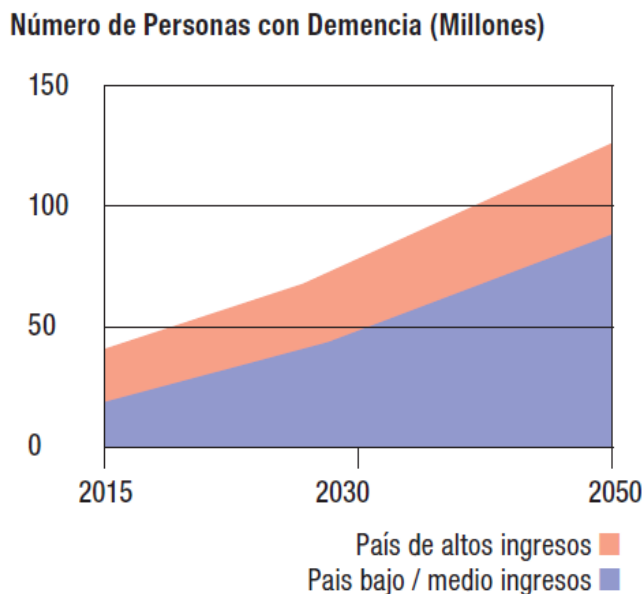


Figura 1.1 Pronósticos del crecimiento para la EA a nivel mundial. (Tomado del Informe mundial sobre Alzheimer 2015 [5])

El proceso fisiológico de esta enfermedad se asocia a la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares en zonas particulares del cerebro como los lóbulos parietal y temporal; las neuronas sanas empiezan a funcionar con menor eficacia; posteriormente se pierde la habilidad de comunicarse entre sí y finalmente mueren, este proceso de muerte neuronal trae asociado una pérdida de volumen cerebral entre otros cambios atróficos y morfológicos. Estos cambios se han podido cuantificar con técnicas de neuroimagen, entre otros biomarcadores, permitiendo distinguir cambios en las estructuras cerebrales y a nivel metabólico asociados con la patología de EA. Utilizando técnicas de procesamiento como la morfometría basada en píxeles (VBM) se

han detectado disminuciones tempranas de volumen y densidad en la materia gris, así como en los lóbulos frontal, temporal inferior y medial [7]. En la figura 1.2 se observa una imagen donde se pueden apreciar los cambios morfológicos que experimenta un cerebro afectado con la EA en comparación con el de un sujeto sano.

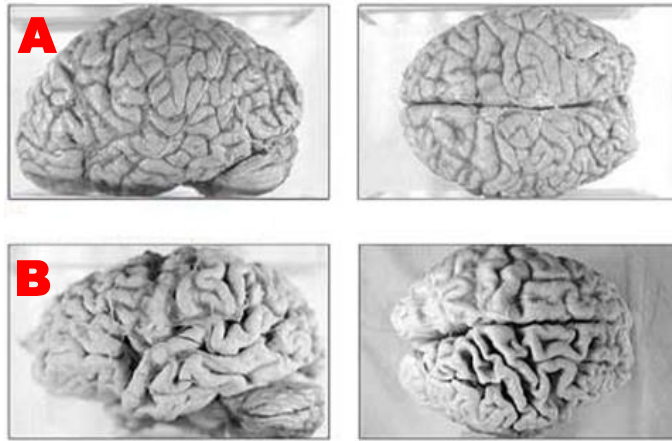


Figura 1.2. Diferentes vistas del cerebro de un sujeto sano A) y de un paciente afectado con la EA B). Se puede apreciar en B) los cambios morfológicos en el volumen y densidad que se presentan con el avance de la enfermedad.

Recientemente, se han actualizado las directrices de la Asociación Nacional del Envejecimiento-Alzheimer (NIAA-AA) para la evaluación de los pacientes que presentan EA y deterioro cognitivo leve (DCL) [8] [9] [10] [11]. El objetivo principal de estos nuevos criterios de diagnósticos es apoyar a los expertos en la identificación temprana de la EA, incluida la etapa preclínica, cuando los cambios cerebrales fisiopatológicos comienzan a aparecer sin manifestación clínica de los síntomas.

Una de las contribuciones más importantes que incorporan los nuevos criterios diagnósticos es la inclusión de biomarcadores (BM) que son útiles en la detección temprana de la EA. De acuerdo con García-Ribas [12] un BM es una característica que se puede valorar objetivamente y que sirve de indicador para diferenciar entre un proceso biológico normal y un proceso fisiopatológico. También puede ser empleado para evaluar la respuesta a una intervención terapéutica o a un tratamiento clínico. El carácter cuantitativo de los BM conduce a evaluaciones más precisas que se utilizan para apoyar el diagnóstico de los especialistas [12]. En este sentido, las técnicas de procesamiento de neuroimágenes, los marcadores bioquímicos de amiloide y proteína tau, la atrofia del hipocampo, entre otros, son considerados BM que son capaces de detectar de forma temprana el inicio de la demencia.

El diagnóstico de la EA se basa en múltiples factores, como son: los datos demográficos y genéticos, las pruebas neuropsicológicas o cognitivas, los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (LCR), y los datos de neuroimágenes del cerebro [13]. Los indicadores que se utilizan con más frecuencia en la práctica clínica son: las pruebas cognitivas, de las cuales existe una gran variedad; los índices derivados de plasma sanguíneo y líquido cefalorraquídeo (LCR); medidas morfológicas extraídas de imágenes de resonancia magnética cerebral (RM); entre

muchos otros. En general, el uso de BM tiene como objetivo fundamental apoyar a los especialistas e investigadores a determinar los cambios biológicos o morfológicos que se producen producto de la EA [14].

El elevado número de indicadores que deben ser considerados en el diagnóstico de la EA y sus interacciones complejas hacen que la interpretación de los datos y el diagnóstico clínico a partir de estos sea un proceso difícil para los expertos. En este contexto, el diagnóstico asistido por computadora, el reconocimiento de patrones y el cálculo de métricas cuantitativas constituyen herramientas valiosas que pueden apoyar a los expertos en la evaluación de esta patología [13]. Aunque en la actualidad el empleo de BM tiene limitadas aplicaciones en la práctica clínica diaria, las investigaciones que se están desarrollando en este campo pueden llegar a tener implicaciones importantes [14].

1.2 Planteamiento del problema

Los intentos de diagnosticar la EA en una etapa precoz han llevado a la aparición de nuevas terminologías médicas tales como EA preclínica, EA prodrómica o deterioro cognitiva leve (DCL) [3], en este contexto se han desarrollado nuevos criterios diagnósticos más precisos que permiten identificar la EA en estas etapas tempranas [11]. Una contribución importante de los nuevos criterios diagnósticos es el empleo de BM. En general, el empleo de BM en apoyo al diagnóstico clínico tiene como objetivo ayudar a los especialistas e investigadores a determinar qué cambios biológicos, morfológicos entre otros se pueden producir antes de la aparición de los síntomas clínicos de la EA [11]. La aplicación de diferentes BM podría mejorar la especificidad del diagnóstico clínico y la predicción de la progresión de la enfermedad [3].

Entre los diferentes BM que se suelen utilizar para el diagnóstico de la EA se encuentran varias técnicas de imágenes cerebrales. Estas se utilizan a menudo para estudiar los procesos neuropatológicos y los cambios morfológicos y funcionales que ocurren en la EA. Los métodos de neuroimagen son útiles no solo para el diagnóstico temprano, sino también para diferenciar la EA de otras enfermedades neurodegenerativas [15]. Las principales técnicas de imagen estructural son la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM).

Una de las métricas obtenidas del procesamiento de las neuroimágenes más empleadas en la literatura para cuantificar la morfología cerebral es el volumen, el cual brinda información relevante al indicar la pérdida de tejido, pero con la desventaja de que cada sujeto tiene un volumen cerebral distinto y es difícil hacer comparaciones entre sujetos. Por estas razones, se considera necesario utilizar otras medidas morfológicas que den información referente a la deformación cerebral de manera global o por regiones y que las mismas sean invariantes al escalamiento, rotación o traslación.

En este marco de investigación, enfocado en la detección y clasificación en etapas previas de la EA utilizando BM, es que proponemos en esta investigación doctoral la medida de la tortuosidad en 3D determinada mediante el procesamiento de neuroimágenes anatómicas de RM (sopesadas en T_{1w}). Esta métrica será calculada y evaluada en varias áreas del cerebro (materia gris, materia blanca, lóbulo parietal y lóbulo temporal) como un posible biomarcador morfológico que puede ser utilizado en el apoyo al diagnóstico temprano de la EA. En este trabajo será utilizando el método conocido y reportado como la suma de ángulos para el cálculo de tortuosidad. Este método ha demostrado ser sensible para cuantificar otros procesos patológicos que se manifiestan

mediante cambios morfológicos de los vasos sanguíneos como la diabetes, la hipertensión y las vasculopatías [16], [17], [18].

Por otra parte, se ha reportado en la bibliografía actual que los estudios que integran varios BM que puedan expresar realidades biológicas o clínicas diferentes han mostrado mayor sensibilidad y especificidad que BM usados de manera aislada [19]. El análisis y clasificación de esta gran cantidad y variedad de información que aportan los diferentes BM requiere de la implementación de herramientas de cuantificación, integración y selección de rasgos de manera automática. En este contenido, este trabajo de investigación doctoral se enfoca también, en determinar diferentes métricas a partir del procesamiento de neuroimágenes (volumen, grosor cortical, compacidad discreta y tortuosidad), las cuales puedan ser utilizadas como BM morfológicos del proceso fisiopatológico de la EA. Serán incluidos en este análisis otros BM como los estudios y herramientas cognitivas (MMSE, CDR), y los BM bioquímicos como la concentración de la proteína tau y el péptido beta amiloide en LCR y plasma sanguíneo. Todo este proceso del cálculo y evaluación de los diferentes BM será parte de una metodología de clasificación combinada que, basada en las métricas mencionadas anteriormente permitirá obtener una cuantificación y caracterización más precisas de esta patología. Finalmente, con la metodología propuesta se pretende discriminar mediante técnicas de clasificación y reconocimiento de patrones entre las poblaciones de sujetos adultos mayores sanos (AMS), pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y pacientes con EA.

1.3 Organización del documento

El presente documento se encuentra organizado de la siguiente forma: en el capítulo 2 se presenta el estado del arte y las principales contribuciones reportadas en la literatura de los diferentes BM de neuroimágenes fundamentalmente, empleados en el diagnóstico de la EA. También se exponen los antecedentes relacionados con el cálculo de la tortuosidad en diferentes aplicaciones clínicas que cuantifican cambios morfológicos asociados a diversas patologías.

En el capítulo 3 se expone el objetivo general basado en el desarrollo de una estrategia de clasificación combinada y el cálculo de la tortuosidad como un posible BM que puede ser significativo en el apoyo al diagnóstico temprano de la EA. Se exponen además en este capítulo los objetivos particulares que se pretenden alcanzar en este trabajo de investigación.

Posteriormente, en el capítulo 4 se expone detalladamente la metodología de diseño que será llevada a cabo en el desarrollo de la investigación doctoral.

En este capítulo se describe, además, la base de datos y sujetos analizados en este estudio, así como el procesamiento realizado a las neuroimágenes, la segmentación y parcelación de estructuras cerebrales y los índices morfológicos que serán evaluados en este estudio. Finalmente se exponen los elementos relacionados con el algoritmo de clasificación y el análisis estadístico de los resultados obtenidos.

El capítulo 5 expone los resultados y discusión obtenidos en el desarrollo de este proyecto. Primeramente, se exponen el análisis estadístico realizado para los diferente BM en las tres poblaciones de sujetos estudiadas. Se muestran además comparaciones entre los diferentes BM

de manera individual y por grupos cuando se incorporan a la estrategia de clasificación. Los resultados obtenidos en este capítulo son discutidos y comparados con la literatura.

Finalmente, en el capítulo 6, se plantean las conclusiones de acuerdo con los resultados obtenidos en la estrategia de clasificación y al análisis estadístico de las diferentes métricas.

Capítulo 2 Antecedentes

En este capítulo se muestra una revisión del estado del arte de los biomarcadores (BM) que se emplean en el diagnóstico y clasificación de la enfermedad de Alzheimer. Se hace especial énfasis en el estudio de los BM obtenidos a partir del procesamiento de las neuroimágenes cerebrales (volumen, grosor cortical, etc), los cuales pueden detectar variaciones morfológicas en algunas estructuras cerebrales asociadas con esta enfermedad. Se describen, además, los algoritmos de clasificación más empleados en la literatura, así como sus principales aportaciones, ventajas y desventajas.

2.1 Biomarcadores

Un biomarcador es una característica que se puede valorar objetivamente y que sirve de indicador de un proceso biológico normal, de un proceso fisiopatológico o de una respuesta a una intervención terapéutica. Los biomarcadores se pueden utilizar para ayudar en el diagnóstico clínico (marcadores diagnósticos), para estimar el pronóstico o el riesgo de una enfermedad (marcadores pronósticos), para evaluar el estadio o intensidad de una enfermedad (marcadores de estado) o para monitorizar la respuesta a una intervención (marcadores terapéuticos) [12]. En este proyecto los BM que serán utilizados corresponden a los marcadores diagnósticos del proceso fisiopatológico de la EA [12].

Los BM pueden ser detectados en diferentes momentos del proceso fisiopatológico de la enfermedad. En un primer momento se pueden encontrar BM de la acumulación de amiloide en el cerebro, los cuales serán descritos en el siguiente apartado. Luego pueden aparecer biomarcadores de disfunción sináptica (daño funcional) y por último biomarcadores de pérdida neuronal (daño estructural) [20]. En la figura 2.1 se puede apreciar el orden de aparición según López-Álvarez y colaboradores reportado en [20], de los diferentes parámetros biológicos y clínicos vinculados con la enfermedad de Alzheimer.

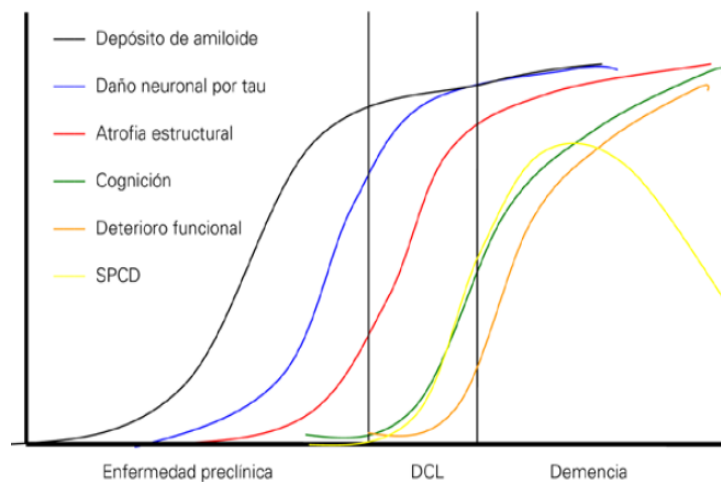


Figura 2.1. Secuencia de aparición de diferentes parámetros biológicos y clínicos vinculados con la EA. SPCD: síntomas psicológicos y conductuales de la demencia. Tomado de [20].

De la figura 2.1 se puede observar que los cambios atróficos en las estructuras cerebrales se encuentran entre los primeros parámetros que pueden ser detectados incluso en la etapa preclínica; por lo que actualmente se trabaja en encontrar nuevas métricas y biomarcadores que cuantifiquen la deformación morfológica cerebral, de manera global o en subestructuras, utilizando técnicas de neuroimágenes.

2.2 Clasificación de los biomarcadores utilizados en el diagnóstico de la EA

Los avances realizados en el campo de la medicina y las ciencias biomédicas en los últimos años han hecho necesario el desarrollo de nuevos criterios diagnósticos que permitan identificar la EA en sus etapas iniciales. En 2011 se publicó una serie de artículos que describen los nuevos criterios diagnósticos del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación del Alzheimer (NIA-AA) para la EA y el deterioro cognitivo leve (DCL) debido al proceso fisiopatológico de la EA [8], [9], [10], [11].

El objetivo fundamental de los nuevos criterios diagnósticos es apoyar la identificación clínica de la EA en sus etapas tempranas, incluyendo la fase preclínica. En los nuevos criterios diagnósticos de la NIA-AA se reconocen tres fases principales a lo largo de la evolución de la enfermedad, las cuales son [14] [21]:

- EA preclínica
- DCL debido a la EA
- Demencia debido a la EA

Además, estos nuevos criterios incluyen el uso de BM destinados a ayudar a los investigadores en la detección temprana de la EA. Los BM que se asocian al desarrollo de la EA se pueden clasificar desde el punto de vista científico en dos grupos [14]:

- Biomarcadores relacionados con el depósito de la proteína β amiloide
- Biomarcadores asociados con el proceso de neurodegeneración cerebral.

En la figura 2.2 se muestra un esquema que sintetiza la clasificación de los BM fisiopatológicos de la EA según el criterio anterior.

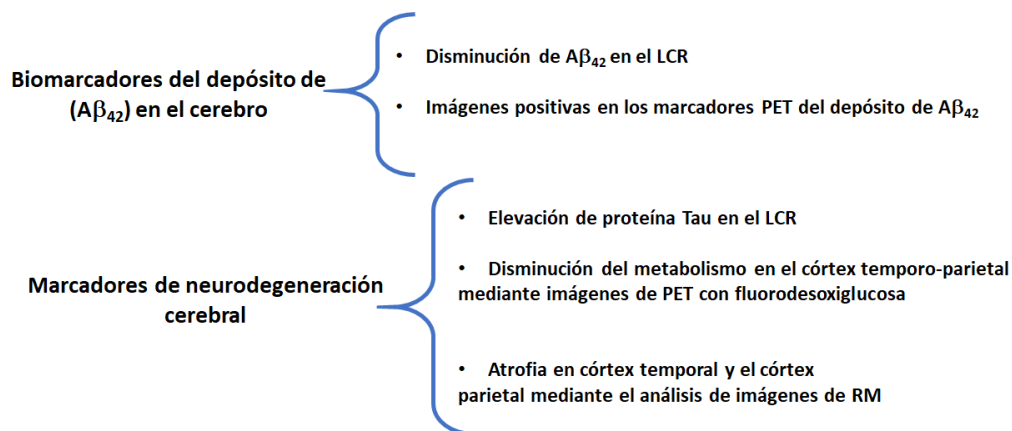


Figura. 2.2. Clasificación de los BM empleados en la práctica clínica

Los BM relacionados con la acumulación de amiloidosis cerebral son fundamentalmente la disminución del péptido $A\beta_{42}$, así como el incremento de proteína tau en líquido cefalorraquídeo.

Este último indica daño neural, pero no es específico de EA. El aumento en la retención de trazadores de amiloide empleando tomografía por emisión de positrones (PET) es otro de los BM que se ha empleado en el diagnóstico de la EA. La atrofia cerebral en el lóbulo temporal medial y la corteza paralímbica y temporo-parietal evaluada a partir de imágenes de resonancia magnética (RM) estructural se considera un BM de pérdida neuronal (neurodegeneración cerebral) [20].

Otra clasificación de los BM del proceso fisiopatológico de la EA es según la modalidad con la que son obtenidos. La figura 2.3 muestra un esquema de clasificación de los BM que resume el concepto anterior.

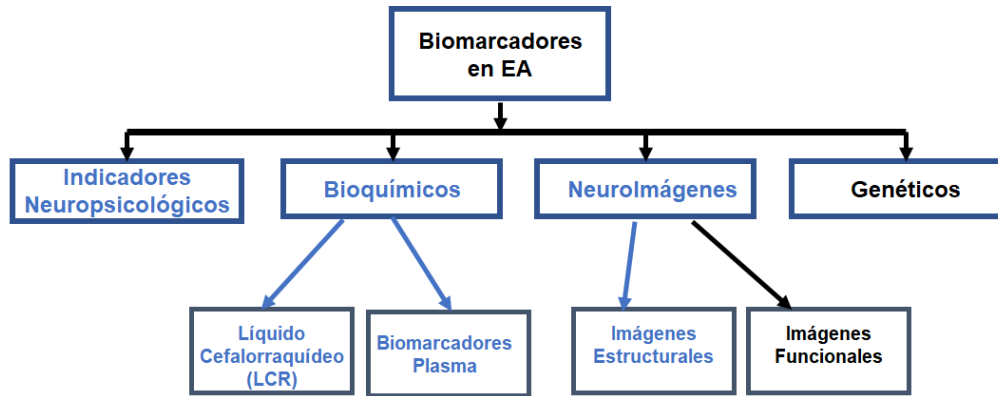


Figura. 2.3. Clasificación de los BM de acuerdo a como son obtenidos.

Los cuadros marcados en azul indican las modalidades empleadas en esta investigación

En este trabajo de investigación emplearemos las herramientas neuropsicológicas, los biomarcadores bioquímicos reportados en LCR (concentraciones de $A\beta_{42}$ y proteína tau) y plasma sanguíneo ($A\beta_{42}$, $A\beta_{42}/A\beta_{40}$) y los rasgos extraídos de las neuroimágenes estructurales de resonancia magnética. Los cambios asociados al proceso patológico de la EA serán cuantificados mediante las variaciones morfológicas en estructuras como la materia gris y los lóbulos parietal y temporal. Se utilizarán biomarcadores como el volumen, el grosor cortical, la compacidad discreta y la tortuosidad cortical, medidos a partir del procesamiento de las neuroimágenes de RM de los pacientes involucrados en el estudio.

2.3 Evaluaciones cognitivas y neuropsicológicas.

Los exámenes cognitivos son herramientas que se utilizan con frecuencia para apoyar el diagnóstico de la EA. Esto se debe a que los primeros síntomas que comienzan a manifestarse en el sujeto son de orden cognitivo, conductual y social. Estos cambios pueden ser caracterizados y cuantificados a través de una evaluación neurocognitiva del paciente. Otros síntomas que se pueden presentar en las etapas iniciales de la EA son dificultad con la orientación, problemas para seguir instrucciones y dificultades del lenguaje. Cuando se agudiza la enfermedad estas afectaciones causan un deterioro significativo en la actividad social y laboral del paciente [21]. Uno de los exámenes cognitivos que se suele aplicar a los pacientes con sospecha de alguna enfermedad demencial se denomina *Mini Mental State Examination*, (*MMSE*). Esta herramienta cognitiva se utiliza para confirmar que el paciente está experimentando problemas con las funciones intelectuales. El MMSE incluye pruebas de memoria, atención, cálculos y lenguaje.

También son reportados en la literatura otros instrumentos para evaluar la severidad de la demencia como el examen del grado de demencia clínica (*Clinical Dementia Rating, CDR*) Este instrumento se ha propuesto para evaluar la gravedad de la demencia y el rendimiento funcional y cognitivo de un sujeto en seis áreas: memoria, orientación, juicio, resolución de problemas, interacción comunitaria y doméstica y cuidado personal. Las puntuaciones en cada uno de estos rubros se combinan para obtener una puntuación compuesta. Este indicador resulta de gran utilidad, pues permite discriminar por áreas cognitivas el desarrollo de la enfermedad para cada paciente [22].

Sin embargo, en los casos en que los sujetos presentan deterioro cognitivo leve, se suelen utilizar otros instrumentos cognitivos, pruebas y exámenes clínicos para determinar si el sujeto está mostrando signos de la edad avanzada o si está comenzando a desarrollar la EA. Por esta razón en algunos trabajos reportados en la literatura [19], [23] se suelen combinar indicadores cognitivos con diferentes BM, incluso de diferente naturaleza, de forma tal que la información que se obtenga pueda complementarse y aportar más elementos al diagnóstico objetivo de los especialistas.

2.4 Biomarcadores bioquímicos estudiados en líquido cefalorraquídeo.

Dada la complejidad fisiopatológica de la EA, se han reportado en la literatura estudios sobre una gran variedad de sustancias en el organismo, con el objetivo de ser utilizadas como biomarcadores de esta enfermedad. Generalmente, se trata de buscar la relación de estos BM con las alteraciones bioquímicas o estructurales que puedan ser específicas de esta enfermedad. Dado que la EA es una patología exclusivamente cerebral, en muchos de los trabajos reportados se ha estudiado el líquido cefalorraquídeo (LCR) [24].

En el LCR, los marcadores más estudiados y reportados desde hace algunas décadas son la proteína tau, y el péptido beta-amiloide ($A\beta$), constituyente de las placas neuríticas, especialmente en su forma conocida como β -amiloide 42 ($A\beta_{42}$). Se ha reportado que la disminución de los niveles de $A\beta_{42}$ en el LCR de pacientes con EA es estadísticamente significativa comparada con sujetos controles [24].

Estos dos marcadores bioquímicos han sido combinados, mostrando una sensibilidad diagnóstica muy alta, pero no tan buena especificidad. Esto se puede explicar porque un aumento de los niveles de proteína tau también aparece en otras enfermedades neurodegenerativas, como la demencia frontotemporal o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La disminución en los niveles de $A\beta_{42}$ en el LCR se observa también en otros procesos, sin aparente relación con la formación de placas seniles, tales como traumatismos craneoencefálicos graves [25], uso de ciertos anestésicos [26], entre otros.

Otro de los péptidos resultantes de la degradación de la proteína amiloide, el péptido $A\beta_{40}$, no varía en su concentración durante el desarrollo de la enfermedad; por lo que se utiliza como nivel de referencia y se ha reportado que el empleo del cociente $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ en el LCR podría ser un marcador útil para monitorear la progresión de la EA. [27].

De forma general, aunque la capacidad predictiva de estos BM es muy elevada, no se ve superada con claridad por otras herramientas de evaluación clínica, dirigidas a resaltar los déficits más frecuentes de la EA, como han demostrado seguimientos longitudinales de cohortes prospectivas

de sujetos categorizados clínicamente con DCL [28]. Por estas razones, generalmente los especialistas requieren de la combinación de diferentes BM o herramientas de diagnóstico, para realizar una evaluación más certera de este proceso patológico.

2.5 Biomarcadores obtenidos del procesamiento de neuroimágenes.

Los avances en el campo de las neuroimágenes, el procesamiento digital y las técnicas de reconocimiento de patrones e inteligencia artificial han contribuido en los últimos años de forma significativa a la detección, clasificación y cuantificación de diferentes patologías, entre las que destaca la enfermedad de Alzheimer. Se han reportado nuevos biomarcadores utilizando las técnicas descritas anteriormente para la detección temprana de cambios en la morfología cerebral. Muchos estudios se centran en la combinación de diferentes técnicas de reconocimiento de patrones para identificar los primeros síntomas de la enfermedad de Alzheimer, especialmente durante la etapa de DCL [29].

Sobre esta línea de investigación, se han estudiado diversas técnicas de procesamiento de neuroimágenes que proporcionan BM útiles en el apoyo al diagnóstico de la EA. Varios estudios han reportado la clasificación de sujetos en diferentes grupos, con especial interés en la población de sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) [30], [31]. Esta fase se caracteriza por los primeros cambios clínicos, los cuales son leves y afectan a la memoria y a otras habilidades cognitivas, pero que no tienen repercusión considerable en el desarrollo de las actividades diarias de los sujetos, permitiéndoles mantener su independencia funcional. En estos pacientes ya se evidencian déficits en uno o más dominios cognitivos, mediante la aplicación de herramientas formales aplicadas de forma repetida en el tiempo. En esta condición las personas generalmente tienen problemas con el lenguaje, la memoria, u otra capacidad cognitiva. En algunos casos esta condición resulta en una etapa de transición entre el envejecimiento normal y la EA. Un diagnóstico precoz de la EA confiere muchas ventajas: permite la evaluación y el tratamiento de las causas reversibles o tratables, permite la gestión de los síntomas que requieran medicación y permite la posible inclusión de los sujetos en ensayos clínicos. Por esta razón, muchos esfuerzos se han encaminado a desarrollar e investigar nuevos BM capaces de predecir la EA en etapas tempranas, antes de que se produzca el síndrome demencial.

Entre las métricas más frecuentemente utilizadas para caracterizar este proceso de evolución, se encuentran, el volumen de diferentes estructuras cerebrales [32], el grosor cortical, la compacidad discreta [30] y medidas basadas en la textura [33], entre otras. Estas métricas, intentan encontrar diferencias morfológicas en estructuras cerebrales específicas, asociadas a la evolución de EA.

Los cambios en el volumen de materia gris fueron analizados por Karas y autores [32] para caracterizar las diferencias entre tres poblaciones de sujetos: 14 controles sanos, 22 sujetos que presentaban DCL y 33 pacientes con EA. Los autores reportan una disminución no significativa del 6.5% del volumen global de materia gris en la población de DCL, en comparación con los controles. También se reporta en el estudio una pérdida de volumen que resultó ser estadísticamente significativa entre el grupo control y los pacientes con EA [32].

Otro de los indicadores morfológicos que se ha propuesto recientemente para discriminar entre grupos de sujetos adultos mayores controles sanos (AMS), sujetos con DCL y pacientes con EA es la compacidad discreta [30]. Este BM es considerado por los autores una medida cuantitativa robusta, debido a que está relacionada con el área de la superficie de contacto de las caras de los

vóxeles de una superficie tridimensional (3D). Los autores reportan que el cálculo de la compacidad discreta (CD) en 3D fue calculada utilizando la ecuación 2.1:

$$CD = \frac{n - \frac{A_{envol}}{6}}{n - \sqrt[3]{n^2}} \quad (2.1)$$

Donde n es el número de vóxeles y A_{envol} es el área de la superficie envolvente que encierra el objeto. La compacidad máxima tiene un valor unitario y corresponde a un cubo, mientras que la compacidad mínima es cero y corresponde a un objeto que tiene todos sus vóxeles dispersos.

Con esta medida calculada sobre diversas estructuras cerebrales y con ayuda de una máquina de soporte vectorial (SVM) se obtuvo una tasa de clasificación del 85% entre los grupos AMS y DCL; de 98,33% al separar AMS y EA y de 93,33% cuando se clasifican los sujetos DCL y pacientes con EA [30]. Sin embargo, esta investigación estuvo enfocada al análisis por clases pareadas, lo que limita el diagnóstico de nuevos casos clínicos. En la figura 2.4 se pueden apreciar los cambios morfológicos reportados por los autores para la compacidad discreta y el volumen normalizado en las diferentes poblaciones de sujetos analizadas.

Otros estudios reportados cuantifican y combinan diferentes modalidades, como son las pruebas neuropsicológicas y los marcadores bioquímicos, para obtener una caracterización más precisa de la evolución de la EA. Rosén y autores [34] reportan que las concentraciones de $A\beta_{42}$ y la proteína tau medidas en el líquido cefalorraquídeo podrían predecir la progresión de los sujetos a una etapa de demencia, con un período de seguimiento de 5 años [34]. Los autores concluyen que, con la combinación de estos dos índices bioquímicos, se logró una sensibilidad del 95% y una especificidad del 83%.

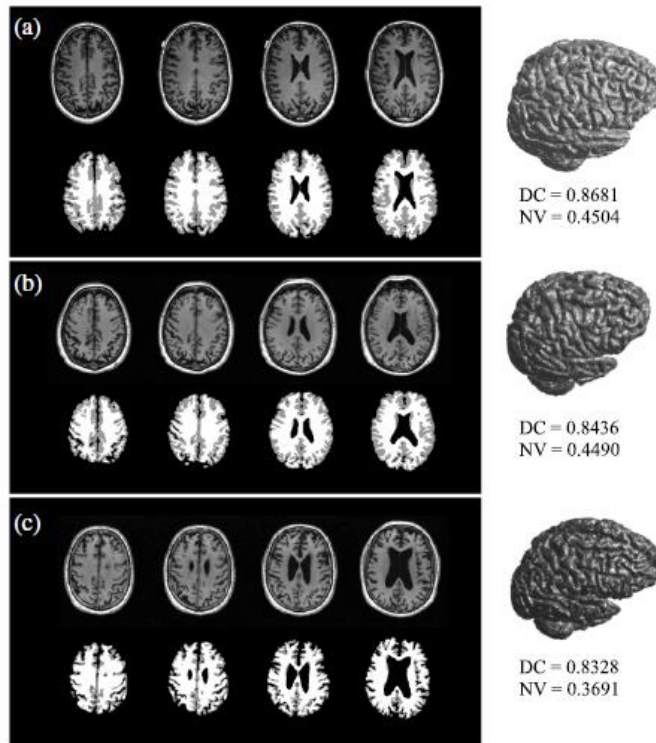


Figura 2.4. Segmentaciones de imágenes de RM para sujetos controles (a), DCL (b) y EA (c). Para cada sección, primera fila: secuencias originales; segunda fila: materia gris (MG) (en gris) y materia blanca (MB) (en blanco). Columna derecha regiones segmentadas: reconstrucciones 3-D de la MG con sus correspondientes valores medidos de compacidad discreta (DC) y volumen normalizado (NV); tomado de [30]

Los marcadores bioquímicos también se han combinado con parámetros medidos a partir del procesamiento de neuroimágenes cerebrales. Martínez-Torteya y colaboradores [33] reportan la combinación de imágenes de tomografía de emisión de positrones (PET), información de genotipos e índices de RM para estudiar una población de 62 sujetos extraídos de la base de datos de la Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: ADNI. Los autores describen los resultados en función de un índice pronóstico que permite la definición de dos grupos (bajo riesgo y alto riesgo), estadísticamente diferentes entre ellos con un valor de $p = 2.04e-11$. Sus resultados sugieren que las características de la textura medidas a partir de imágenes de RM presentan un alto potencial predictivo para ser utilizadas como un BM útil en el apoyo al diagnóstico de la EA [33]. Sin embargo, este estudio se enfoca en aquellos sujetos que evolucionan de DCL a EA, y el tamaño de la población estudiada no fue suficiente para realizar una prueba ciega para los datos elegidos.

Otros estudios reportados por Fritzsche y colaboradores [35] llevaron a cabo un estudio que combinó información neuropsicológica con parámetros obtenidos a partir de imágenes cerebrales de RM. Propusieron el desarrollo y la validación de un método automático para evaluar los cambios atroficos en 21 voluntarios sanos (edad promedio de 66.2 años), 21 sujetos con DCL (66.6 años) y 10 pacientes con EA (65.1 años). Su estrategia se implementó en dos etapas: preprocesamiento y extracción de patrones. En la primera etapa, los volúmenes se realinearon y normalizaron a un espacio anatómico común; la normalización espacial se llevó a cabo usando primero una transformación afín de 12 parámetros y luego aplicando una deformación no lineal. Se aplicó la extracción de patrones utilizando características de intensidad de las imágenes. Se estimaron los cambios patológicos para cada una de las regiones lobulares del cerebro y el

hipocampo. Se aplicaron varias pruebas neuropsicológicas a las tres poblaciones y se obtuvieron resonancias magnéticas con un escáner clínico de 1.5 T para todos los sujetos. Las comparaciones se llevaron a cabo teniendo en cuenta dos referencias: la segmentación manual de la formación del hipocampo y la estimación semiautomática del volumen de los ventrículos laterales (cuerno temporal inferior). Se encontraron diferencias significativas entre los controles sanos y los sujetos con EA ($10^{-5} < p < 10^{-4}$) y se observó un ligero aumento (no significativo) en la neurodegeneración en sujetos con DCL, en comparación con los controles. El enfoque automático se correlacionó significativamente con las mediciones manuales ($r = -0,65$, $p < 10^{-6}$) y semiautomáticas ($r = 0,83$, $p < 10^{-13}$). Los autores informan un aumento en la precisión, la reducción del tiempo y la utilidad clínica del método que reportan [35]. Sin embargo, las segmentaciones manuales muestran una gran variabilidad interobservador y requieren un conocimiento profundo de la anatomía del cerebro, comprometiendo así la reproducibilidad de las mediciones.

Otras investigaciones reportadas sobre la clasificación de los pacientes con EA en sus diferentes fases describen el uso de biomarcadores y el análisis de patrones para resolver el problema de la detección temprana de síntomas en sujetos con DCL. Janousova y colaboradores [36] han reportado un estudio donde se realizó el análisis de cuatro poblaciones: sujetos controles (SC); DCL progresivo que se convierte a EA (DCLc); DCL estable que no se convierte en EA (DCLnc); y pacientes con EA. En este estudio se consideraron los niveles de fluorodeoxiglucosa (FDG) obtenidos a partir de imágenes de PET e intensidades obtenidas de imágenes de RM ponderadas en T1 como características para la clasificación. Se utilizó una máquina de soporte vectorial (SVM) con núcleo gaussiano y un algoritmo de análisis de discriminante lineal (LDA) para el proceso de clasificación. Los autores describen un procedimiento computacionalmente eficiente, basado en una combinación de regresión penalizada (regresión usando la penalización neta elástica) y un método de remuestreo, para la identificación de regiones cerebrales localizadas que son altamente discriminativas entre dos grupos de imágenes de RM. Los resultados obtenidos en el proceso de clasificación con SVM y utilizando una validación cruzada de 10 vías son: para los SC versus los pacientes con EA, la exactitud es del 87.9% y la sensibilidad y la especificidad fueron del 84.8% y 90.5% respectivamente. Para los sujetos DCLc contra los SC los resultados de exactitud, sensibilidad y especificidad fueron 83.2%, 76.2%, 88.3%. Para los sujetos DCLc versus los DCLnc las mediciones de exactitud, sensibilidad y especificidad mostraron 70.4%, 63.7% y 75.1% respectivamente [36]. Los autores también reportan los resultados con el algoritmo LDA utilizando de igual forma una validación cruzada de 10 vías, los cuales fueron para los SC versus los pacientes con EA, la exactitud reportada es del 86.2% y la sensibilidad y la especificidad fueron del 82.8% y 89.2%. En el caso de los sujetos DCLc contra los SC los resultados de exactitud, sensibilidad y especificidad fueron 81.7%, 76.8%, 85.3%. Para los sujetos DCLc versus los DCLnc las mediciones de exactitud, sensibilidad y especificidad mostraron 69.7%, 68.5% y 70.5% respectivamente [36]. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos resultados obtenidos se encuentran pareados por clases. Los autores también reportan que no pudieron emplear los datos de FDG-PET en los experimentos de clasificación para un estudio longitudinal, ya que solo hay 221 sujetos con exploraciones de seguimiento de FDG-PET disponibles en la base de datos del ADNI, y que el número de individuos en los grupos EA, DCLnc, DCLc y SC fue demasiado pequeño para ser considerado en el estudio.

Gray y colaboradores [37] informan un estudio donde participaron 147 sujetos de la base de datos del ADNI, de los cuales 37 pacientes estaban diagnosticados con EA, 75 sujetos con DCL y 35 controles sanos. Los sujetos DCL fueron divididos en 34 pacientes con DCL progresivo que se convierten a EA (DCLc) y 41 pacientes con deterioro cognitivo que no se convirtieron a EA

(DCLnc). El vector de características incluyó medidas volumétricas, intensidades de los vóxeles, FDG-PET del cerebro completo, indicadores derivados de LCR e información genética. Se aplicó un clasificador de bosque aleatorio (RF) a los rasgos de cada modalidad de forma independiente. En cada uno de estos pasos se proporciona un resultado de clasificación, cuyo rendimiento fue reportado. Un clasificador de RF es un conjunto que consta de muchos árboles de decisión, donde la clase final predicha se obtiene combinando las predicciones de todos los árboles individuales, como se ilustra en la figura 2.5

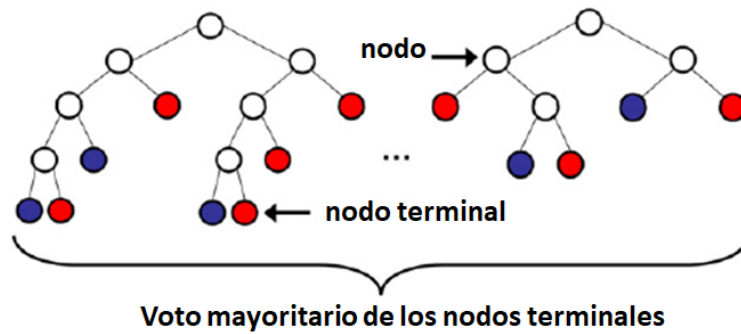


Figura 2.5. Esquema de clasificación para un algoritmo de bosque aleatorio. Cada nodo se divide en particiones en función de una sola característica, y cada rama termina en un nodo terminal. El color de un nodo terminal indica su predicción de clase. La clase final se obtiene combinando las predicciones de todos los árboles individuales por voto mayoritario.

Los bosques aleatorios se utilizan en Gray et al, para derivar las medidas de similitud por pares para cada conjunto de características y para realizar los experimentos de clasificación. Los autores reportan que la clasificación combinando los rasgos de todas las modalidades es superior a la clasificación basada en cualquier modalidad de forma individual para las poblaciones de pacientes con EA y AMS, así como entre sujetos con DCL y AMS. En el caso en el que se combinaron todos los rasgos, los autores reportan una exactitud de la clasificación del 89% entre los pacientes con EA y los AMS, y del 75% entre las clases DCL y AMS [37].

Payan y autores [38] utilizan redes neuronales convolucionales 3D para identificar poblaciones de SC, DCL y EA. El algoritmo propuesto utiliza toda la información de las imágenes de MRI como datos de entrada. Los resultados se comparan con los de un clasificador de redes neuronales 2D, obteniendo un aumento del 3.94% en la precisión. Lebedev y colaboradores [39] realizaron un estudio donde se analizaron tres poblaciones, utilizando un clasificador de RF con 1000 árboles. Las características utilizadas fueron volúmenes no corticales; grosor cortical, mapas jacobianos y la profundidad de los surcos cerebrales. En este estudio los autores reportan que fueron utilizados 185 pacientes con EA, 225 SC y 165 sujetos con DCL que evolucionaron a EA, tras una media de seguimiento de 4 años. Los autores afirman que obtienen mejores tasas de clasificación utilizando los modelos en bosques aleatorios que con otros modelos, como la SVM de kernel lineal. Los mejores resultados del proceso de clasificación fueron obtenidos por los autores con el algoritmo de bosque aleatorio combinando todos los rasgos; en estas condiciones se reportan una exactitud del 91.0% y un sensibilidad y especificidad del 88.6% y 93.3% respectivamente para los datos de prueba entre las clases de AMS y EA. Para el caso de la predicción de los sujetos con DCL que se convirtieron a EA los valores reportados fueron: exactitud 83.3% sensibilidad 81.3% y especificidad del 82.3%

Sivapriya et al [19] informaron una investigación con tres poblaciones estudiadas (EA, DCL, AMS). Este estudio propone un enfoque de selección de características de conjunto que utiliza diferentes clasificadores (RF, SVM, Naïve Bayes y C4.5). Las características consideradas en el proceso de clasificación de RF fueron: medidas volumétricas; FDG-PET; y puntuaciones neuropsicológicas (CDR). Utilizando un proceso de selección de características propuesto por los autores para seleccionar el mejor subconjunto de rasgos que discrimina de manera eficiente a las poblaciones de SC, sujetos con DCL y pacientes con EA, la exactitud de la clasificación reportada por los autores fue del 96,3% durante la validación cruzada de 5 vías utilizando un algoritmo de RF.

Recientemente, Dimitriadis y colaboradores [31] exploraron la eficacia de un nuevo esquema que incluye múltiples selecciones de características (características basadas en imágenes de RM) utilizando un método de RF. Este método incluye subconjuntos de todo el conjunto de características por lóbulos y hemisferios. Esta investigación consideró cuatro clases (AMS, DCLc, DCLnc y EA), se utilizó un conjunto de datos de entrenamiento de 60 sujetos para cada una de las clases definidas. Adicionalmente, el conjunto de prueba para evaluar el desempeño del esquema de clasificación propuesto estuvo constituido por 160 sujetos (40 por cada una de las clases). La decisión final de la clasificación utiliza un enfoque de fusión de diferentes métodos y la clasificación por conjuntos a través de la votación por mayoría. Los autores reportan una exactitud final del 61.9% en la clasificación de los cuatro grupos. Se debe tener en cuenta que el proceso de discriminación entre las clases DCLc y DCLnc suele ser complejo y puede causar el rendimiento aparentemente bajo del método propuesto por los autores [31].

Ramírez y autores [29] propusieron un sistema basado en la selección de características mediante un análisis de varianza (ANOVA), la reducción de la dimensión de la característica de mínimos cuadrados parciales y un ensamble de clasificadores de bosques aleatorios de uno versus el resto (*one vs. rest*). Se definieron cuatro clases en este trabajo de investigación las cuales son SC, DCLc, DCLnc y EA. Los datos utilizados para el proceso de entrenamiento del ensamble de clasificadores fueron obtenidos de la base de datos del ADNI (60 sujetos en cada clase). Luego del proceso de entrenamiento el método propuesto por los autores fue evaluado con datos de prueba (datos no vistos en la etapa de entrenamiento). Fueron utilizados 160 sujetos correspondientes a las cuatro clases (40 sujetos en cada clase). El sistema propuesto produce una exactitud del 56.25% en el conjunto de prueba [29].

En otra investigación, Salvatore y colaboradores [40] proponen un clasificador de aprendizaje automático para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. Se utilizaron características extraídas, seleccionadas y optimizadas a partir de neuroimágenes de RM cerebrales estructurales y exámenes cognitivos (MMSE). El clasificador empleado fue una SVM lineal para separar grupos de sujetos y se diseñó para realizar una clasificación automática de múltiples etiquetas en las siguientes cuatro clases: SC, DCLnc, DCLc y EA. Los autores sugieren normalizar el conjunto de características de entrada al clasificador, teniendo en cuenta que los rasgos no se encuentran en la misma escala. Para este propósito emplean la expresión 2.2:

$$z_score = (rasgo - m) / s \quad (2.2)$$

Donde z_score representa el índice normalizado final obtenido, $rasgo$ se refiere a la característica que se está analizando y m representa la media y s la desviación estándar del conjunto $rasgo$.

Las características normalizadas y seleccionadas se dieron como entrada al clasificador. El clasificador de SVM binario de margen máximo está representada por un hiperplano con la siguiente ecuación 2.3:

$$y(x) = \sum_{n=1}^N w_n * t_n * k(x, x_n) + b \quad (2.3)$$

donde N es el número de sujetos en el conjunto de entrenamiento, el SVM asignó un peso durante la fase de entrenamiento a cada sujeto n , $k(x, x_i)$ es la función del núcleo, que determina la forma del hiperplano de separación y b es parámetro umbral. La función de decisión $y(x)$ representa la etiqueta predicha para un nuevo sujeto x [40].

Los datos incluidos en este estudio se extrajeron de la base de datos del ADNI. El número de sujetos involucrados fue 400 (100 sujetos en cada una de las clases definidas). Este conjunto de datos de 400 sujetos se dividió en un conjunto de entrenamiento y otro de prueba. El conjunto de entrenamiento consistió en 240 sujetos, mientras que el conjunto de prueba fue de 160 sujetos. Al conjunto de prueba se le adicionaron 340 sujetos ficticios, alcanzando un total de 500 sujetos en su configuración final.

Los autores sugieren que las medidas del MMSE y las relacionadas con el hipocampo deben incluirse como medidas primarias en los sistemas de clasificación automática para el diagnóstico temprano y el pronóstico de la enfermedad de Alzheimer. La exactitud final de la clasificación reportada por los autores es del 57 % de forma global entre las cuatro clases [40].

Otros autores han informado del grosor cortical como un biomarcador eficaz para distinguir entre los sujetos control y los pacientes con EA. En Lerch y colaboradores [41] se realizó un estudio en el que se medía automáticamente el grosor cortical promedio de toda la corteza de diferentes estructuras cerebrales, utilizando tres métodos de clasificación, un discriminante lineal (LDA), un discriminante cuadrático (QLA) y un modelo de regresión logística para discriminar entre poblaciones mencionadas. Sus resultados muestran una precisión del 75%, una sensibilidad del 79% y una especificidad del 71%, utilizando el discriminante cuadrático. la mayor precisión reportada por los autores fue del 94% cuando se incluyen las mediciones realizadas al giro parahipocampal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos resultados solo consideran dos poblaciones (controles sanos versus pacientes con EA) y que las poblaciones analizadas son 17 y 19 sujetos respectivamente [41].

Otros autores también han informado sobre el uso del grosor cortical como un biomarcador sustituto útil para distinguir entre la demencia frontotemporal y la EA. En el trabajo reportado por Du [42], los autores llevaron a cabo un estudio en el que se analizaron 23 sujetos controles, 19 pacientes con demencia frontotemporal (DFT) y 22 pacientes con enfermedad de Alzheimer. En este trabajo se midió el grosor cortical utilizando una herramienta automática denominada *Freesurfer*® para reconstruir la superficie cortical del cerebro a partir de imágenes de RM estructurales ponderadas en T1. Se utilizó una regresión logística como modelo de clasificación y el grosor y el volumen corticales de la región frontal, temporal y parietal se utilizaron como biomarcadores. Los resultados reportados por los autores sugieren que el grosor de la corteza en pacientes con enfermedad de Alzheimer disminuía ($p < 0,001$) en la región parietal bilateral, en comparación con los pacientes con DFT. En contraste con los sujetos normales, los pacientes con EA también tenían una corteza bilateral más delgada, principalmente en los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital ($p < 0,001$). La precisión de la clasificación para este estudio fue del 96% + -3% mediante validación cruzada para las diferencias entre los sujetos control y los

pacientes con EA. Para diferenciar a los pacientes con DFT, el mejor resultado teniendo en cuenta el grosor cortical fue del 85% + - 6%. Para diferenciar entre los dos tipos de demencia, el resultado fue de 82% + - 1% [42].

Teniendo en cuenta los estudios descritos anteriormente, se puede observar que existe un campo activo de investigación en el estudio de diferentes biomarcadores extraídos del procesamiento de las neuroimágenes que pueden proporcionar información complementaria para el apoyo en la detección temprana de la EA. Además, ha sido posible corroborar que la integración de los estudios multimodales puede proporcionar un mejor desempeño en la discriminación de las diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer.

2.6. La tortuosidad como biomarcador morfológico en diferentes aplicaciones biomédicas.

La tortuosidad es una propiedad intrínseca que poseen las superficies curvas. Esta característica resulta una de las medidas de forma más importantes utilizada para calcular deformaciones en diferentes objetos. Esta propiedad permite cuantificar el grado de vueltas o rodeos que tiene una superficie, [43]. La figura 2.6 muestra de forma gráfica una de las definiciones más empleadas para el cálculo de la tortuosidad. La tortuosidad de la curva que se presenta en esta gráfica puede ser calculada de acuerdo con la ecuación 2.4:

$$\text{Tortuosidad} = |(L/L_0) - 1| \quad (2.4)$$

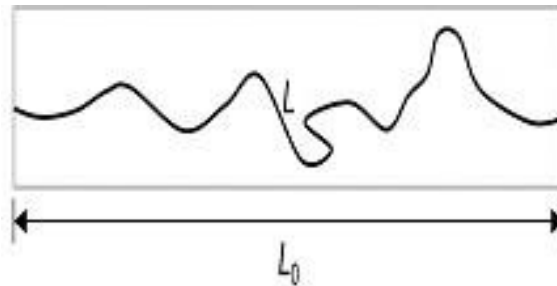


Figura 2.6. Representación gráfica de la tortuosidad para una curva dada

Donde:

L Representa la longitud total de la curva

L_0 Representa la distancia euclídea entre el punto inicial y el punto final de dicha curva.

De esta forma, si las distancia L y L_0 son iguales (rectas paralelas coincidentes), el valor de tortuosidad sería igual a cero, o sea, la curva no sería tortuosa; en cambio, a medida que la misma se va deformando, el valor de la tortuosidad varía y esto representa un aumento en el nivel de deformación de la estructura que se está analizando. Varias investigaciones han descrito este indicador para medir la variación morfológica en algunas estructuras anatómicas. Se ha reportado que algunas enfermedades como la diabetes [44], la hipertensión [18] y las vasculopatías [16] afectan la morfología de los vasos sanguíneos.

En una investigación reportada por William y autores [22] se describe un conjunto de medidas automatizadas de tortuosidad para segmentos de vasos sanguíneos extraídos de imágenes de la retina. Las medidas de tortuosidad se evaluaron en dos tareas de clasificación, las cuales fueron clasificar la tortuosidad de los segmentos de vasos sanguíneos y clasificar la tortuosidad de las

redes de vasos sanguíneos. Los segmentos de vasos sanguíneos reportados en el trabajo se extrajeron de un conjunto de 20 imágenes de la retina de forma manual y automática. Para el conjunto de vasos sanguíneos extraídos automáticamente se seleccionaron 981 segmentos de vasos sanguíneos, de los cuales 252 fueron tortuosos y 729 no tortuosos. Los segmentos que fueron extraídos e identificados manualmente como vasos sanguíneos fueron 284, de los cuales 133 eran tortuosos y 151 no tortuosos. Los autores reportan la exactitud de la clasificación y el área bajo la curva ROC para los segmentos de vasos sanguíneos de forma manual y automática. En el caso manual los valores son 85.6 % y 0.935 y para el caso automático 91.5% y 0.97 respectivamente. Se reportan también las métricas para las redes de vasos sanguíneos, en este caso se describen la exactitud de la medición y el área bajo la curva ROC para las mediciones manual y automática. Los valores reportados son en el caso manual 95% y 0.95, y en las mediciones automáticas de 90% y 0.86 [22].

Otro estudio relacionado con la aplicación clínica de la tortuosidad vascular anormal se reporta por Bullitt y colaboradores [16]. Los autores presentan un análisis de tortuosidad 3D en grupos de vasos sanguíneos que constituyen la circulación intracerebral. La tortuosidad se determinó en árboles de vasos extraídos de imágenes de RM con contraste de gadolinio ponderadas en T1, para varias poblaciones: sujetos sanos (N = 11); pacientes con gliomas malignos (N = 3) y pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales (N = 3). Se reportan imágenes adquiridas en dos protocolos de adquisición diferentes: uno de $256 \times 256 \times 90$ y tamaño del vóxel ($0.9 \times 0.9 \times 1 \text{ mm}^3$) tomado con un equipo de 1.5 T y un protocolo de mayor resolución de $512 \times 512 \times 90$ y tamaño del vóxel ($0.4 \times 0.4 \times 1 \text{ mm}^3$) adquirido a 3T. Este estudio define tres patrones de tortuosidad vascular 3D anormal, cada uno asociado con un proceso patológico diferente. Según los autores [16] la tortuosidad tipo I representa el tipo más simple de anomalía. La enfermedad se presenta con el envejecimiento, la hipertensión, la aterosclerosis, las enfermedades de la retina y una variedad de enfermedades hereditarias que pueden afectar a la pared del vaso. Este tipo de tortuosidad anormal también se asocia con el riesgo de trombosis vascular y accidente cerebrovascular, por lo que la evaluación cuantitativa de la tortuosidad de tipo I es de particular interés clínico.

Las anomalías tipo II se producen en presencia de tumores altamente vasculares y en malformaciones arteriovenosas. Los vasos anormales se concentran en un pequeño volumen de espacio y exhiben cambios frecuentes. El tratamiento exitoso con factores antiangiogénicos reduce la tortuosidad de los vasos dentro de la región afectada, lo que sugiere que las mediciones cuantitativas de tortuosidad podrían ser útiles para el monitoreo de este tipo de tratamientos [16].

Las anomalías de tipo III son evidentes en los tumores cerebrales malignos cuando se toman imágenes por RM de alta resolución. Estos vasos anormales son de longitud variable. La capacidad de cuantificar dichas anomalías tiene el potencial de identificar focos de crecimiento de tumores activos, así como proporcionar un medio para controlar la terapia antitumoral [16]. Los autores reportan resultados prometedores y concluyen que una métrica de tortuosidad que suma las angulaciones de las curvas de los vasos parece ser la más efectiva. La figura 2.7 evidencia las diferentes formas de anomalías de la tortuosidad descrita por Bullitt y autores.

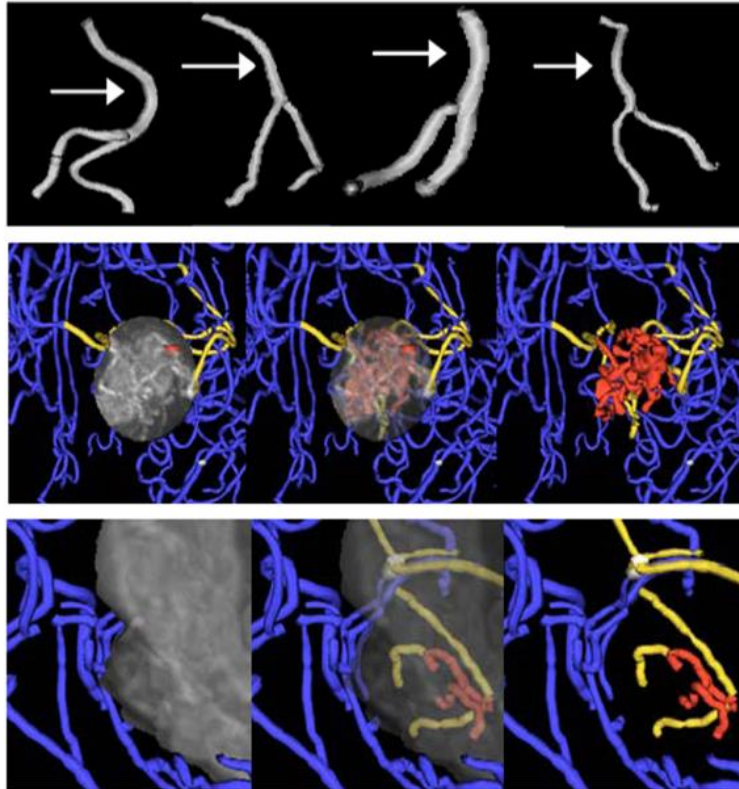


Figura. 2.6. De arriba hacia abajo. Anomalía de tortuosidad tipo I. Una arteria basilar anormal se muestra en el extremo izquierdo. Las tres imágenes de la derecha muestran ejemplos de arterias basilares normales. Anomalía de tortuosidad tipo II. Los vasos curvos de longitud variable se concentran juntos. Los vasos dentro del tumor se muestran en rojo; los vasos que pasan a través del tumor son amarillos, y los vasos normales fuera de la región tumoral son azules. Anomalía de tortuosidad tipo II. Los vasos curvos de longitud variable se concentran juntos. Los vasos dentro del tumor se muestran en rojo; los vasos que pasan a través del tumor son amarillos, y los vasos normales fuera de la región tumoral son azules. Tomado de [16].

Otros autores han informado que la hipertensión puede aumentar la tortuosidad medida en las arterias. Diedrich y autores [18] reportan que utilizaron las imágenes de angiografía por resonancia magnética (ARM) para determinar la tortuosidad de los vasos arteriales, aplicando la métrica del factor de distancia, que es un método comúnmente utilizado para el cálculo de la tortuosidad. Este método requiere dos puntos para medir la relación de la longitud a lo largo del vaso, además de la distancia entre los puntos inicial y final. Se estudiaron dos poblaciones diferentes en esta investigación. La primera es una población coreana compuesta por 20 pacientes diagnosticados con hipertensión y 20 sujetos controles sanos. La segunda población está compuesta por 21 pacientes hipertensos y 45 sujetos controles. Las imágenes de ARM de esta población de sujetos se seleccionaron de un conjunto previamente adquirido de pacientes hipertensos entre 2008 y 2010 en el Centro Médico de la Universidad de Utah. Los autores reportan una correlación entre la hipertensión y la tortuosidad arterial. Para el caso de la población hipertensa coreana se describe un aumento significativo de la tortuosidad arterial con respecto a los controles negativos correspondientes, a pesar de que el tamaño de la población no resultó ser representativo. No se observó un aumento significativo de la tortuosidad arterial en la población hipertensa de Utah. Finalmente, los autores no pueden concluir si el aumento de la tortuosidad

con hipertensión ocurre en todas las poblaciones por la limitante del tamaño de las poblaciones [18].

De forma general, los BM calculados a partir del procesamiento de las neuroimágenes y utilizados en la cuantificación de patologías deben ser reproducibles en sus mediciones y de fácil evaluación por los especialistas. Estas cuestiones son esenciales para asegurar la aplicabilidad de los BM en los entornos clínicos de forma práctica, por lo cual, la definición de nuevas métricas y BM más específicos que contribuyan a la determinación y caracterización de la EA en sus etapas tempranas sigue siendo un tema abierto de investigación científica actual.

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos, en este trabajo de investigación doctoral se propone a la tortuosidad cortical como un BM morfológico, que puede aportar al diagnóstico temprano de la EA, pues la atrofia cerebral antecede al deterioro cognitivo. Considerando que esta métrica tiene la propiedad intrínseca de reflejar deformaciones de una superficie, se planea aplicarla a varias regiones corticales segmentadas a partir de neuroimágenes de RM ponderadas en T1. Esperamos que este BM pueda ser utilizado como una herramienta complementaria para cuantificar los cambios estructurales que aparecen en tres poblaciones de estudio: adultos mayores sanos, sujetos con DCL y pacientes con EA. Aunque se ha propuesto la tortuosidad como un BM morfológico para diferentes aplicaciones médicas esta métrica aún no ha sido evaluada como indicador del diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer, donde pensamos que puede tener un potencial notable. Proponemos, además, una estrategia de clasificación que, utilizando técnicas de reconocimiento de patrones y la combinación de varios BM bioquímicos, cognitivos y de imágenes, permita la discriminación precisa de los tres grupos mencionados y la clasificación correcta de nuevos casos de estudio que se presenten.

Capítulo 3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Desarrollar una estrategia de clasificación combinada, utilizando herramientas de reconocimiento de patrones que incorpore y combine la información de BM morfológicos de neuroimágenes como el índice de tortuosidad cortical, el volumen, el volumen normalizado, el grosor cortical y la compacidad discreta, en la materia gris y en los lóbulos parietal y temporal, junto a otros BM bioquímicos como la concentración de la proteína tau y $A\beta_{42}$ en LCR y plasma sanguíneo, además de pruebas y herramientas cognitivas, como el MMSE y el CDR para cuantificar cambios en poblaciones de adultos mayores sanos, sujetos con deterioro cognitivo leve no convertible y pacientes con enfermedad de Alzheimer.

3.2 Objetivos particulares

- ✓ Evaluar la tortuosidad en la materia gris y en los lóbulos parietal y temporal para ser utilizada como un BM morfológico que cuantifique los cambios estructurales que ocurren en las poblaciones de: adultos mayores sanos (AMS), sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA).
- ✓ Integrar otros indicadores a los BM de imágenes, como son los BM bioquímicos de la concentración de la proteína tau y el péptido $A\beta_{42}$ en LCR y plasma sanguíneo y evaluar cuantitativamente el aporte de estos BM en la caracterización clínica de la enfermedad de Alzheimer.
- ✓ Implementar una estrategia de clasificación combinada utilizando las herramientas de reconocimiento de patrones, que, basada en los diferentes BM analizados, permita discriminar entre una población de sujetos y clasificarlos en sujetos adultos mayores sanos, sujetos con deterioro cognitivo leve o pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Capítulo 4. Metodología

En este capítulo, se presenta la metodología propuesta en este trabajo de investigación, comenzando con la descripción del conjunto de datos y los criterios de inclusión de los sujetos adultos mayores sanos (controles), sujetos con deterioro cognitivo leve no convertibles (DCLnc) y pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Posteriormente, se presenta el proceso de segmentación de la materia blanca, la materia gris y el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante la herramienta *Statistical Parametric Mapping* (SPM). Los biomarcadores (BM) como son el volumen absoluto y volumen normalizado, el grosor cortical, la compacidad discreta y la tortuosidad cortical obtenidos a partir de las neuroimágenes segmentadas son explicados en detalle. Las pruebas estadísticas aplicadas para evaluar la capacidad discriminante de cada uno de los BM en las diferentes estructuras analizadas se presentan en una de las secciones. Finalmente, se presentan dos esquemas de clasificación: uno basado en una máquina de soporte vectorial (*support vector machine, SVM*) y otro basado un bosque aleatorio (*random forest, RF*) en el que se integran biomarcadores basados en neuroimágenes, bioquímicos, entre otros. Con ellos se propone una estrategia de clasificación que permite discriminar entre las poblaciones de pacientes con EA, sujetos con DCL y controles sanos (AMS).

4.1 Metodología general para el análisis y clasificación de los datos de estudio.

La metodología general por desarrollar en este trabajo de investigación se presenta en la figura 4.1. Primeramente, serán analizados un grupo de indicadores como son las concentraciones de proteína tau y $A\beta_{42}$ medidas en LCR, los puntajes del estudio cognitivo MMSE y las imágenes de resonancia magnética (RM) sopesadas en T1w. Toda esta información se encuentra disponible y será obtenida de la base de datos del *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) (adni.loni.usc.edu). Posteriormente, se procederá al procesamiento de las imágenes de RM, realizando la segmentación de estructuras cerebrales como son la materia gris, la materia blanca y el líquido cefalorraquídeo. Para este proceso se utilizó la herramienta *Statistical Parametric Mapping* (SPM). También se realiza la segmentación de varias subestructuras como son el lóbulo parietal y temporal, para lo cual se empleó el software *Individual Brain Atlas using Statistical Parametric Mapping* (IBASPM). El grosor cortical fue medido utilizando la herramienta *FREESURFER*. A partir de las estructuras y subestructuras segmentadas se calculan varias métricas imagenológicas como son el volumen, el volumen normalizado, la compacidad discreta y la tortuosidad que junto a los demás indicadores formarán un vector de características (33 elementos) con los cuáles se entrenarán dos algoritmos de reconocimiento de patrones, uno basado en una máquina de soporte vectorial y el otro en un bosque aleatorio. Finalmente, los clasificadores diseñados discriminarán entre las poblaciones de adultos mayores sanos, sujetos con deterioro cognitivo leve, y pacientes con enfermedad de Alzheimer. El proceso de segmentación, análisis y procesamiento de los datos e indicadores se describe en detalle en las secciones siguientes de este capítulo.

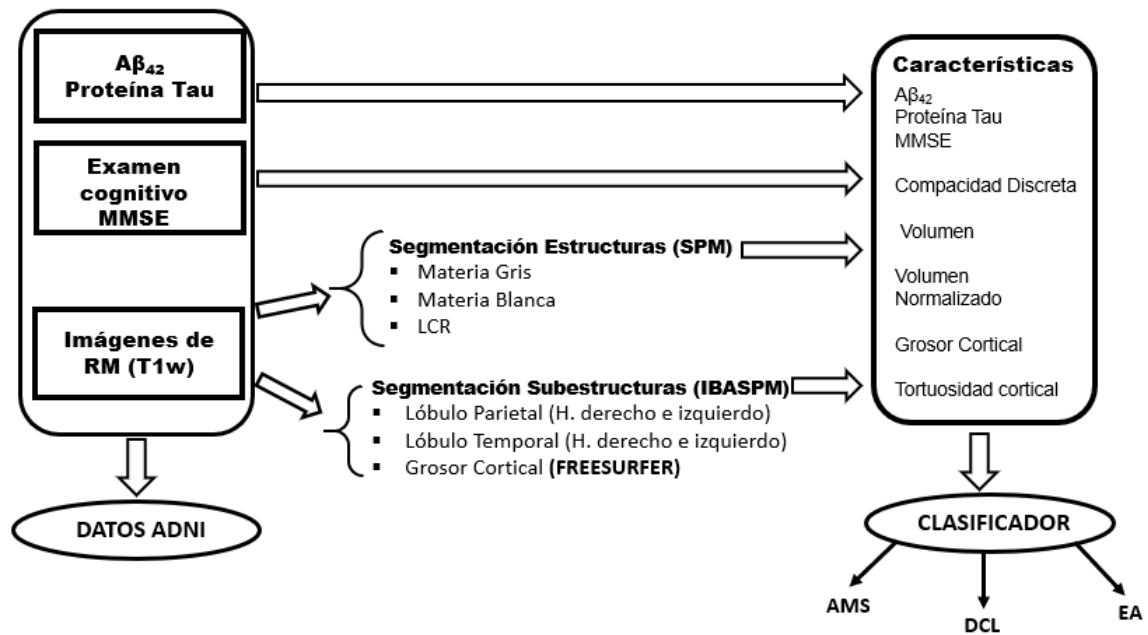


Figura 4.1 Diagrama general de la metodología propuesta en esta investigación

4.2 Población de estudio

Los datos utilizados en la preparación de este trabajo de investigación se obtuvieron de la base de datos del *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) (adni.loni.usc.edu). El ADNI se lanzó en 2003 como una asociación público-privada, dirigida por el investigador principal Michael W. Weiner. El objetivo principal de ADNI ha sido probar si la resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones (PET) y otros marcadores biológicos y de evaluación clínica y neuropsicológica se pueden combinar para medir la progresión temprana del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer.

La asignación de las poblaciones se llevó a cabo según lo informado en Petersen y colaboradores [45] por expertos de ADNI, con los siguientes criterios de inclusión: para sujetos controles (AMS), puntajes MMSE entre 24 y 30, CDR de cero y ausencia de depresión; para DCL puntuaciones MMSE entre 24 y 30, CDR de 0.5, pérdida de memoria objetiva, ausencia de niveles significativos de deterioro en otros dominios cognitivos y ausencia de demencia; para pacientes con EA puntuaciones MMSE entre 20 y 26 y CDR de 0.5 o 1 [45]. La descripción detallada de los criterios de inclusión / exclusión se puede encontrar en el protocolo ADNI (<http://www.adni-info.org/Scientists/ADNIStudyProcedures.aspx>).

Se reporta además en Petersen [45] que a todos los participantes en el estudio se les realizó una resonancia magnética de 1.5 teslas; al 25% de los sujetos se le efectuó también una resonancia magnética de 3 teslas; el 50% recibió una exploración PET con fluorodesoxiglucosa (FDG); y al menos al 20% de los pacientes se les realizó una punción lumbar para cuantificar biomarcadores de beta-amiloide 42 ($A\beta_{42}$) y proteína tau en LCR [45].

El protocolo de adquisición de las imágenes de RM se encuentra estandarizado y se realizó según el siguiente procedimiento [45]:

- ✓ Localizador Scan (20 segundos)
- ✓ MP RAGE (8-10 minutos)
- ✓ MP RAGE - Repetir (8-10 minutos)
- ✓ B1 Scan Calibración - bobina de PA en GE y Siemens (30 segundos).
- ✓ B1 Scan Calibración - bobina sobre GE y Siemens (30 segundos).
- ✓ Adquisición de imagen con Doble Echo T1 (5 minutos)

4.2.1 Criterios de inclusión y exclusión de los sujetos seleccionados para el estudio

Las tres poblaciones seleccionadas del banco ADNI para este trabajo se conformaron considerando la integridad de la siguiente información:

- Niveles de proteína Tau y $A\beta_{42}$ medidos en el líquido cefalorraquídeo
- Volúmenes de RM adquiridos según el procedimiento reportado en adni.loni.usc.edu (imágenes ponderadas en T1, a 1.5 T, resolución de vóxel de $1.2 \times 0.93 \times 0.93 \text{ mm}^3$)
- Puntuaciones cognitivas evaluadas por MMSE y CDR.
- Grupos emparejados por edad
- Todos los biomarcadores registrados en fechas cercanas al diagnóstico.

Teniendo en cuenta estos criterios de inclusión se seleccionaron un total de 150 sujetos de la base de datos del ADNI de la siguiente forma:

- 50 sujetos adultos mayores sanos (AMS) que serán considerados los controles.
- 50 sujetos con deterioro cognitivo leve no convertibles (en adelante serán referidos como DCL) estable
- 50 pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer (EA).

De este conjunto total de datos se seleccionaron de manera aleatoria 120 sujetos para el entrenamiento de los algoritmos de clasificación y 30 sujetos para la prueba final del clasificador. Los detalles demográficos, así como los puntajes neuropsicológicos (MMSE y CDR) para cada población de entrenamiento y prueba seleccionada se describen a continuación.

4.2.2 Conjunto seleccionado para el entrenamiento y la validación de los clasificadores

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión descritos en el apartado anterior, las poblaciones de sujetos utilizadas en el entrenamiento y validación de los algoritmos de clasificación consistieron en 40 sujetos controles sanos, 40 sujetos con deterioro cognitivo leve estable y 40 pacientes con enfermedad de Alzheimer. Las puntuaciones demográficas y neuropsicológicas correspondientes a estos sujetos se muestran en la Tabla 4.1. Este conjunto se utilizó para el análisis estadístico y para entrenar y diseñar las estrategias de clasificación con la máquina de soporte vectorial y con el bosque aleatorio.

Tabla 4.1. Datos demográficos y pruebas cognitivas de MMSE y CDR para los 120 sujetos seleccionados de la base de datos del ADNI para la etapa de entrenamiento y validación de los algoritmos de clasificación.

	AMS (N=40)	DCL (N=40)	EA (N=40)
Edad (años) ($\mu \pm \sigma$)	76.2 \pm 4.5	74.9 \pm 7.2	76.9 \pm 5.0
Género (F/M)	22/18	18/22	21/19
MMSE (rango / $\mu \pm \sigma$)	28-30 /29.4 \pm 0.74	22-29 /26.2 \pm 1.7	12-27/21.1 \pm 3.3
CDR (suma de cajas) (rank / $\mu \pm \sigma$)	0	0.5-4 (2.1 \pm 0.3)	2.5-13 (6.4 \pm 2.3)

4.2.3 Conjunto de sujetos utilizados para la prueba final del proceso de clasificación

Se consideró para la selección de estos datos los mismos criterios de inclusión descritos en las secciones anteriores. Este conjunto de datos constituye un conjunto de datos ciegos, los cuales en ningún caso fueron utilizados para el entrenamiento previo de los métodos de clasificación y se usó exclusivamente para las pruebas finales. Este conjunto está compuesto por 10 sujetos AMS, 10 sujetos DCL y 10 pacientes con EA. La información demográfica correspondiente se muestra en la tabla 4.2.

Tabla 4.2. Datos demográficos y pruebas cognitivas de MMSE y CDR para los 30 sujetos seleccionados de la base de datos del ADNI para la etapa de prueba. Estos datos no fueron empleados previamente en la etapa de entrenamiento.

	AMS (N=10)	DCL (N=10)	EA (N=10)
Edad (años) ($\mu \pm \sigma$)	75.2 \pm 3.7	72.1 \pm 4.7	73.6 \pm 8.0
Género (F/M)	4/6	2/8	5/5
MMSE (rango / $\mu \pm \sigma$)	29-30 /29.6 \pm 0.5	24-28 /26.0 \pm 1.3	15-25/20.1 \pm 4.6
CDR (suma de cajas) (rank / $\mu \pm \sigma$)	0	1-3.5 (2.2 \pm 0.8)	5.5-12 (7.1 \pm 2.7)

4.2.4 Población de sujetos mexicanos analizados en este estudio.

Adicionalmente, también se registró una población de prueba de sujetos mexicanos. Las imágenes correspondientes a esta población fueron adquiridas en el Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CI³M) de la Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Iztapalapa (UAM-I). La población adquirida consistió en 13 sujetos AMS y 8 sujetos DCL (leves y moderados), previamente diagnosticados por un neurólogo experto luego de varios puntajes neurocognitivos que se muestran en la tabla 4.3. Los volúmenes de resonancia magnética se adquirieron en condiciones similares al protocolo establecido por el ADNI: los volúmenes fueron ponderados en T1, utilizando un campo magnético de 3T, y una resolución del vóxel de 0.42X0.42X5 mm³. Este grupo se utilizó también como población de prueba para demostrar la capacidad de generalización de la estrategia de clasificación propuesta.

Tabla 4.3. Datos demográficos y pruebas cognitivas de MMSE y CDR para los 21 sujetos de población mexicana adquiridos en el CI³M. Estos datos no fueron empleados previamente en la etapa de entrenamiento.

	AMS (N=13)	DCL (N=8)
Edad (años) ($\mu \pm \sigma$)	73.15 \pm 6.0	81.25 \pm 7.0
Género (F/M)	13/0	8/0
MMSE (rango / $\mu \pm \sigma$)	29-30 /29.0 \pm 0.5	22-28 /25.0 \pm 2.3
CDR (suma de cajas) (rank / $\mu \pm \sigma$)	0	1-2 (1.6 \pm 0.51)

4.3 Segmentación de estructuras cerebrales.

En este trabajo fue necesario realizar la segmentación de la materia gris y la materia blanca, de las secuencias de neuroimágenes de RM sopesadas en T1 de todos los sujetos participantes. Estas imágenes clasificadas por grupos de sujetos fueron obtenidas del sitio del ADNI como se describió previamente. Para la segmentación automática de estructuras cerebrales, existen varias herramientas disponibles. Una de las más empleadas actualmente es la herramienta *Statistical Parametric Mapping* (SPM) que fue la utilizada en este trabajo. La herramienta de software SPM ha sido diseñada para el análisis de secuencias de datos de neuroimágenes del cerebro, y fue desarrollada por el departamento de imágenes y neurociencia de la *University College London* para llevar a cabo este tipo de análisis (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Las secuencias pueden ser una serie de imágenes de diferentes cohortes, o de series de tiempo longitudinales del mismo sujeto. Las versiones más actuales están diseñadas además para el análisis de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), PET, SPECT, y EEG.

El algoritmo de segmentación que emplea este software combina la normalización espacial, la corrección de campo y la segmentación de tejidos. Se utiliza la información de la probabilidad de que cualquier vóxel puede contener materia gris o materia blanca, y ésta se determina utilizando un atlas probabilístico de tipos de tejidos.

El esquema de segmentación utiliza además de los mapas de probabilidad, una mezcla de gaussianas, que incorpora una variación de intensidad, de tal manera que la clasificación del tejido, la corrección de sesgo y el registro de la imagen se combinan dentro del mismo modelo. En cada iteración, estos grupos de parámetros se optimizan uno a la vez. La mezcla gaussiana se actualiza utilizando un algoritmo de expectación-maximización y el esquema de Levenberg-Marquardt se utiliza para estimar el sesgo y las deformaciones [46]. El procesamiento realizado a las imágenes de los pacientes involucrados en este estudio se describe en detalle en las próximas secciones.

4.3.1 Orientación de los volúmenes.

El proceso de orientación de los volúmenes consiste en situar el sistema de coordenadas cartesianas de la herramienta en una referencia anatómica del volumen cerebral del sujeto. En este caso particular se utilizó la estructura anatómica del cuerpo calloso, que se suele utilizar con frecuencia para realizar los procesos de alineación y orientación de los volúmenes, por ser de fácil

identificación en la mayoría de los sujetos. Sobre el cuerpo calloso, se realizó de forma manual el proceso de orientación en cada uno de los planos (axial, coronal y sagital) para cada sujeto. La figura 4.2 muestra un ejemplo donde se observa la herramienta SPM y el proceso de orientación de los volúmenes.

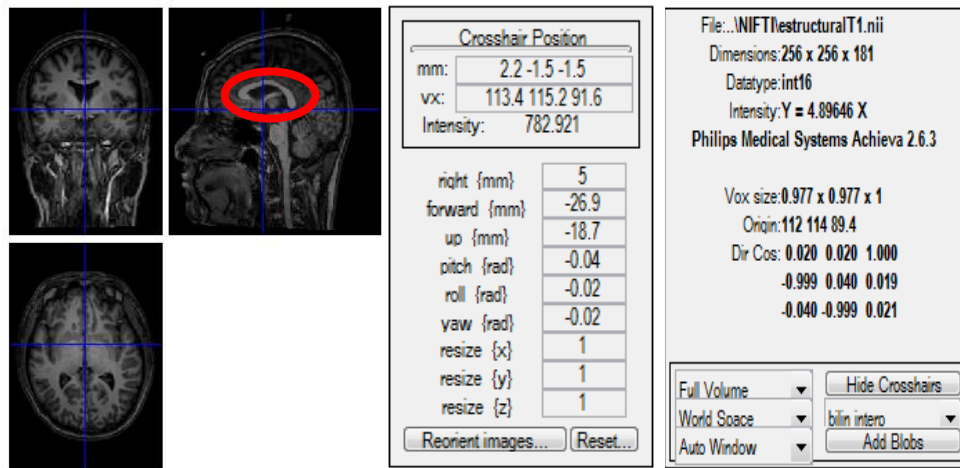


Figura 4.2 Imagen del proceso de orientación de los volúmenes de un sujeto. Se utilizó como referencia anatómica el cuerpo calloso (marcado en rojo) para situar el sistema de coordenadas cartesianas del software con respecto a esta estructura

4.3.2 Realineamiento y registro de las imágenes

El segundo paso, luego de la orientación, consiste en el realineamiento de las imágenes. Este proceso es necesario, ya que durante la etapa de adquisición de las neuroimágenes el sujeto pudo haber cambiado la posición de la cabeza o haber realizado pequeños movimientos, que hacen que cada volumen esté en una posición o rotación distinta. Este proceso se realiza contra una imagen media que se calcula para cada uno de los estudios. Una vez realineados todos los volúmenes, se realiza el proceso de registro de imágenes. Para combinar la información de los diferentes volúmenes es necesario corregir las diferencias de tamaño, posicionamiento, orientación o incluso distorsión espacial entre ellos [47].

Los volúmenes cerebrales están representados en un sistema de referencia de coordenadas 3D (x, y, z), al cual le corresponde un determinado valor de intensidad. Cuando los volúmenes son adquiridos de diferentes equipos, o en diferentes momentos de tiempo, la correspondencia espacial de las estructuras anatómicas puede perderse parcialmente. Por lo tanto, se necesita aplicar una asignación uno a uno entre los dos espacios de coordenadas [46]. El término registro de imágenes se refiere a la transformación espacial que se realiza en estos dos diferentes espacios para lograr que sean equivalentes. De esta forma, cada punto se traslada a una nueva coordenada, y la geometría de la imagen queda modificada [46] [47].

El software SPM aplica una transformación geométrica afín para realizar el proceso de registro de los volúmenes de las imágenes. Esta transformación es una combinación de operaciones lineales que se aplican sobre las imágenes e incluye la rotación, el escalado, la cizalladura y la traslación (con respecto al origen). Las transformaciones afines se expresan matemáticamente en coordenadas homogéneas, en donde la matriz de transformación se convierte en una matriz aumentada con una

dimensión adicional. En caso de los volúmenes, la matriz de transformación aumentada tendría dimensiones 4×4 . Por tanto, también es necesario aumentar las dimensiones de los volúmenes de entrada (X) y volúmenes de salida (Y) a $4 \times N$, donde N es el número de imágenes por las que está compuesto el volumen [46]. Matemáticamente podemos escribir esta conversión a coordenadas homogéneas como muestra la ecuación 4.1:

$$\begin{bmatrix} Y \\ 1 \end{bmatrix}_{4 \times N} = T \left\{ \begin{bmatrix} X \\ 1 \end{bmatrix} \right\}_{4 \times N} = \begin{bmatrix} A & b \\ 0 & 1 \end{bmatrix}_{4 \times 4} * \begin{bmatrix} X \\ 1 \end{bmatrix}_{4 \times N} \quad (4.1)$$

En la expresión anterior T representa la transformación afín que será aplicada sobre los volúmenes de las imágenes de entrada (X) para obtener el volumen de imágenes procesados de salida (Y). El parámetro A en la ecuación equivalente representa la matriz de transformación total que se aplica sobre (X) y b representa el intercepto [46].

Después de esta conversión, la matriz de transformación total A_{afin} puede descomponerse en cuatro matrices de transformación individuales como se muestra en la ecuación 4.2.

$$A_{afin} = \begin{bmatrix} A & b \\ 0 & 1 \end{bmatrix} = A_{traslación} * A_{rotación} * A_{escalado} * A_{cizalladura} \quad (4.2)$$

En la figura 4.3 se muestra un ejemplo de las cuatro etapas de las transformaciones geométricas descritas. La figura que se representa corresponde a un espacio 2D por simplicidad, pero los mismos criterios fueron aplicados para un caso 3D.

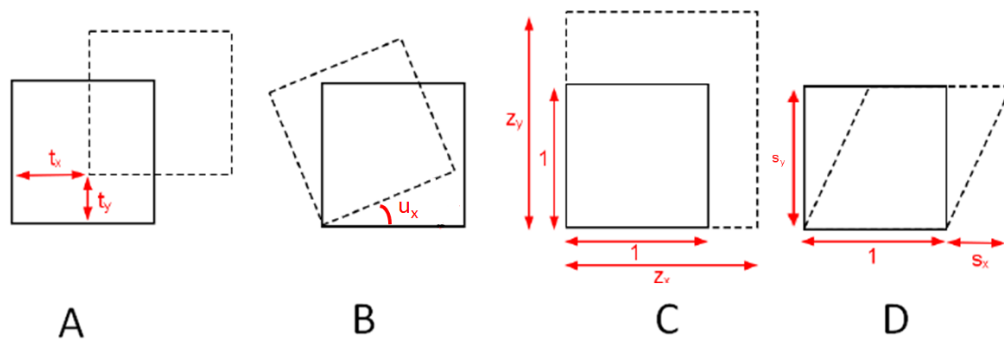


Figura 4.3 Transformaciones geométricas en 2D que se utilizan por el software SPM para realizar el registro de las imágenes. A) Traslación, B) Rotación, C) Escalado, D) Cizalladura. Tomado y modificado de [46]. Los parámetros t representan la traslación en cada eje, u el ángulo de rotación, Z el factor de escalado y S el factor de cizalladura.

La transformación afín en 3D que se utiliza, está caracterizada por 12 parámetros, en grupos individuales de matrices de transformaciones de la siguiente forma:

- 3 parámetros de distancia para la traslación: (t_x, t_y, t_z) incorporados en la matriz mostrada en la ecuación 4.3
- 3 parámetros de ángulos de rotación (u_x, u_y, u_z) , mostrados en la matriz de la ecuación 4.4
- 3 factores de escalado (z_x, z_y, z_z) , ecuación 4.5
- 3 factores de cizalladura (s_x, s_y, s_z) , ecuación 4.6

Las cuatro matrices específicas para cada transformación se describen matemáticamente a continuación:

$$A_{\text{traslación}} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & tx \\ 0 & 1 & 0 & ty \\ 0 & 0 & 1 & tz \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (4.3)$$

$$\begin{aligned} A_{\text{rotación}} &= A_x * A_y * A_z \\ &= \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(ux) & -\text{sen}(ux) & 0 \\ 0 & \text{sen}(ux) & \cos(ux) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} \cos(uy) & 0 & \text{sen}(uy) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\text{sen}(uy) & 0 & \cos(uy) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \\ &\quad * \begin{bmatrix} \cos(uz) & -\text{sen}(uz) & 0 & 0 \\ \text{sen}(uz) & \cos(uz) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (4.4) \end{aligned}$$

$$A_{\text{escalado}} = \begin{bmatrix} Zx & 0 & 0 & 0 \\ 0 & Zy & 0 & 0 \\ 0 & 0 & Zz & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (4.5)$$

$$A_{\text{cizalladura}} = \begin{bmatrix} 1 & Sx & Sy & 0 \\ 0 & 1 & Sz & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (4.6)$$

Se utiliza una función objetivo para determinar el criterio de parada del proceso de registro; en este caso, se utiliza la información mutua normalizada entre las imágenes, la cual se describe a continuación.

La ecuación 4.7 representa la función de similitud de la información mutua (IM) para los volúmenes X e Y, donde H es la entropía, $p(X)$ y $p(Y)$ representan las funciones de probabilidad de X e Y para variables discretas que no incluyan valores de probabilidad nula y se pueden definir como $p(x) = P(X = x)$ e $p(y) = P(Y = y)$. El término $p(XY)$, representa la función de probabilidad conjunta que se puede definir como: $p(X = x / Y = y) = p(XY)$ y los índices (i, j) recorren todos los valores de intensidad de cada volumen.

$$IM = \sum_{i,j} pXY(i,j) \log \frac{pXY(i,j)}{pX(i)pY(j)} = H(X) - H(Y) - H(X, Y) \quad (4.7)$$

El término $H(X)$ representa la entropía de X, y $H(X, Y)$ es la entropía conjunta de X e Y. Cuando se mejora el registro entre los volúmenes, se disminuye la entropía conjunta. Las ecuaciones para el cálculo de la entropía y la entropía conjunta se expresan en 4.8 y 4.9 respectivamente.

$$H(X) = - \sum_i pX(i) \log(pX(i)) \quad (4.8)$$

$$H(XY) = - \sum_{i,j} pXY(i,j) \log(pXY(i,j)) \quad (4.9)$$

Finalmente, la información mutua normalizada (IMN) se calcula mediante la expresión que muestra la ecuación 4.10:

$$IMN(X, Y) = \frac{IM}{H(X)+H(Y)} \quad (4.10)$$

Para lograr un buen registro de los volúmenes, la similitud (información mutua normalizada) debe ser maximizada.

4.3.3 Segmentación

Posteriormente a los pasos descritos se realiza la segmentación de las estructuras cerebrales, materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo. Este proceso consiste en clasificar cada vóxel utilizando mapas de probabilidad *a priori*. La figura 4.4 muestra las imágenes de las plantillas de dichos mapas de probabilidad que son utilizadas por el método de segmentación en el SPM para la clasificación de los vóxeles en las tres categorías mencionadas.

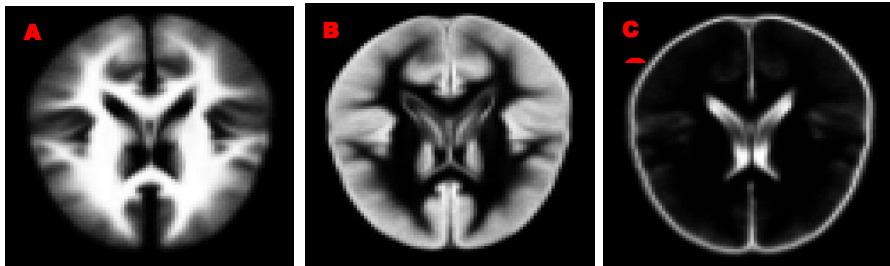


Figura 4.4 Imágenes de las plantillas utilizadas por el SPM para la clasificación de los voxeles. A) Materia blanca. B) Materia gris. C) Líquido cefalorraquídeo (LCR).

En la figura 4.5 se pueden observar las imágenes de la materia gris segmentada de un sujeto en los planos axial, sagital y coronal, además de la reconstrucción 3D de esta estructura.

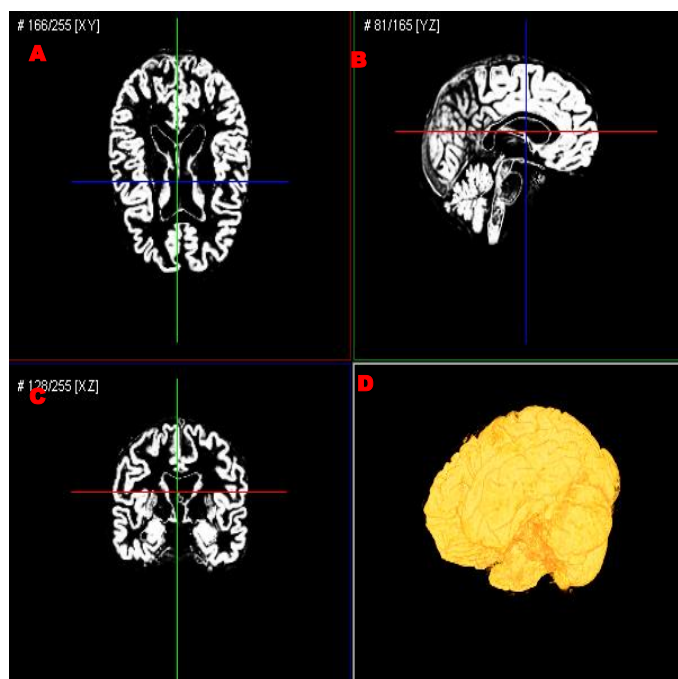


Figura 4.5 Materia gris segmentada de un sujeto participante en el estudio en los planos A) Axial, B) Sagital, C) Coronal, D) reconstrucción 3D de la materia gris total.

Además de los mapas de probabilidades, la herramienta SPM emplea, para el proceso de segmentación de las estructuras cerebrales un modelo de mezclas de gaussianas. Matemáticamente, este modelo se puede expresar como se muestra en la ecuación 4.11:

$$P(Y) = \sum_{k=1}^K \tau_k * N(Y|\mu_k, \Sigma_k) \quad (4.11)$$

Donde, el *K eximo-cluster* (gaussiano) del modelo de mezclas de gaussianas se caracteriza por el conjunto de parámetros: $\Phi_k = \{\tau_k, \mu_k, \Sigma_k\}$, si los parámetros de los *K* clúster se agrupan en $\Phi = \{\tau, \mu, \Sigma\}$, el coeficiente de la mezcla (τ) es un vector con dimensiones $K \times 1$ y determina los pesos y la contribución de las *K*-gaussianas mediante una superposición lineal, (μ) representa el vector de las medias y tiene dimensiones $N \times K$, y el vector de covarianzas Σ tiene dimensiones $N \times N \times K$, donde $N = 2$ y $K = 15$ para el caso específico del modelo de mezclas de gaussianas que emplea el software SPM [46].

El término $N(Y|\mu_k, \Sigma_k)$ de la ecuación 4.11 corresponde a una distribución gaussiana multivariada. La expresión para datos de *N* dimensiones (*Y*) se presenta en la ecuación 4.12, donde la *K exima* Gaussiana está parametrizada por el vector de las medias μ_k y la matriz de covarianza Σ_k .

$$N(Y|\mu_k, \Sigma_k) = \frac{1}{2\pi^{N/2} \sqrt{|\Sigma_k|}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} (Y - \mu_k)^T \Sigma_k^{-1} (Y - \mu_k) \right\} \quad (4.12)$$

Después de obtener la materia se procedió a segmentar los lóbulos parietal y temporal en sus dos hemisferios correspondientes. Para este proceso se utilizó un atlas probabilístico disponible para estas estructuras, obtenido del *UCLA Brain Mapping Center* (http://www.bmap.ucla.edu/portfolio/atlases/ICBM_Probabilistic_Atlases/). Este Atlas es un

promedio de imágenes RM ponderadas en T1 de cerebros adultos jóvenes normales, y está construido en base a la medida de posición, la orientación, y la escala de todos los sujetos individuales. Se utilizaron 53 sujetos, cuyos cerebros fueron alineados linealmente con el espacio del atlas y cuyas estructuras (lóbulo frontal, parietal, temporal, occipital, corteza insular, y cerebelo) fueron delineadas manualmente por especialistas. Como ejemplo, la figura 4.6 muestra el lóbulo temporal segmentado de uno de los sujetos analizados en este estudio.

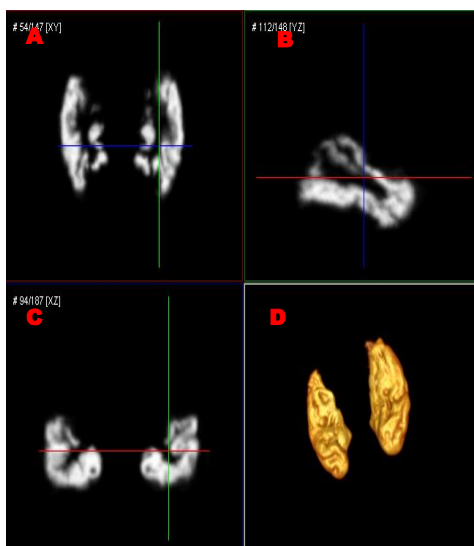


Figura 4.6 Lóbulo temporal de un sujeto involucrado en el estudio en los planos A) Axial, B) Sagital, C) Coronal. D) Reconstrucción 3D de la estructura.

4.4 Medición de índices morfológicos en imágenes de resonancia magnética

En esta sección se describen los índices morfológicos que serán calculados a partir del procesamiento de las imágenes de los sujetos y pacientes involucrados en este estudio. Los indicadores se presentan de la siguiente forma: volumen y volumen normalizado, compacidad discreta, grosor cortical y tortuosidad. En cada una de las secciones correspondientes se describen las ecuaciones y los parámetros de interés que definen a cada biomarcador.

4.4.1 Volumen y volumen normalizado

El volumen ha sido reportado en la literatura como un indicador morfológico que puede distinguir entre las poblaciones de sujetos controles y pacientes con EA. Según se avanza en el desarrollo de la enfermedad, el volumen cerebral va disminuyendo asociado probablemente con la muerte neuronal [32]. Después del proceso de segmentación de las neuroimágenes de los sujetos analizados en este estudio, el volumen se calcula fácilmente contando el número de voxels (n) que pertenecen a las regiones de interés y multiplicándolo por sus dimensiones reales (d_{voxel}) como se muestra en la ecuación 4.13.

$$V = \sum_{i=1}^N d_{voxel} * n \quad (4.13)$$

La normalización de estos volúmenes se llevó a cabo dividiendo el número total de vóxeles de una estructura dada (n) entre el volumen intracraneal, que se calcula sumando los vóxeles totales correspondientes a la materia gris (V_{mg}), la materia blanca (V_{mb}) y el líquido cefalorraquídeo (V_{lcr}), ecuación 4.14.

$$VN = \frac{\sum_{i=1}^N d_{voxel} * n}{\sum_{j=1}^K (V_{mg} + V_{mb} + V_{lcr})} \quad (4.14)$$

4.4.2 Compacidad discreta.

El empleo de la compacidad discreta (CD) como posible BM morfológico en apoyo al diagnóstico de la EA ha sido reportado por Pérez y colaboradores en [30]. Este indicador matemático puede ser calculado en tres dimensiones (3D), donde la medida clásica de compacidad de un objeto está reflejada en la relación del área de su superficie envolvente con el volumen del objeto y se define como: $\text{área}^3/\text{volumen}^2$ [48].

La compacidad discreta se considera una métrica cuantitativa y robusta, debido a que está relacionada con el área de la superficie de contacto de las caras de los vóxeles que son vecinos en 3D [48]. Para sólidos rígidos compuestos de n vóxeles debe satisfacerse la ecuación 4.15:

$$2A_c + A_{envol} = 6an \quad (4.15)$$

Donde:

A_c es el área de contacto, A_{envol} es el área envolvente, a es el área de la cara de un vóxel y el 6 indica el número de caras que componen un vóxel. El área de contacto se define mediante la expresión 4.16 como:

$$A_c = \frac{(6an - A_{envol})}{2} \quad (4.16)$$

La CD en 3D crece de una manera lineal, además se considera una propiedad intrínseca de los objetos que relaciona el número de vóxeles (n) y el área envolvente (A_{envol}), y se define como se muestra en la ecuación 4.17 [48]:

$$CD = \frac{n - \frac{A_{envol}}{6}}{n - (\sqrt[3]{n})^2} \quad (4.17)$$

El valor que se obtiene como resultado del cálculo de la CD en la ecuación anterior está normalizado del cero al uno: uno para los objetos más compactos y cero para los objetos menos compactos. El índice de compacidad tiene además las siguientes propiedades:

- Cuantifica cuán compacta o no es la estructura de objetos conexos y disconexos.
- Es invariante a la traslación, rotación y escalamiento.

- Se puede calcular mediante un algoritmo computacionalmente simple y eficiente, pues solo utiliza una ecuación para los objetos 3D.
- Está normalizada entre 0 y 1. Cero representa a los objetos o estructuras menos compactos donde sus vóxeles están más dispersos y 1 representa a los objetos sólidos donde todos sus vóxeles están conectados entre sí.

Este biomarcador será utilizado para caracterizar y diferenciar morfológicamente estructuras cerebrales de forma global y por lóbulos en sujetos controles sanos, sujetos con deterioro cognitivo leve y pacientes con EA. La figura 4.7 muestra las variaciones morfológicas cuantificadas mediante la compacidad discreta en la materia gris de un sujeto, según se avanza en el proceso hacia la EA.

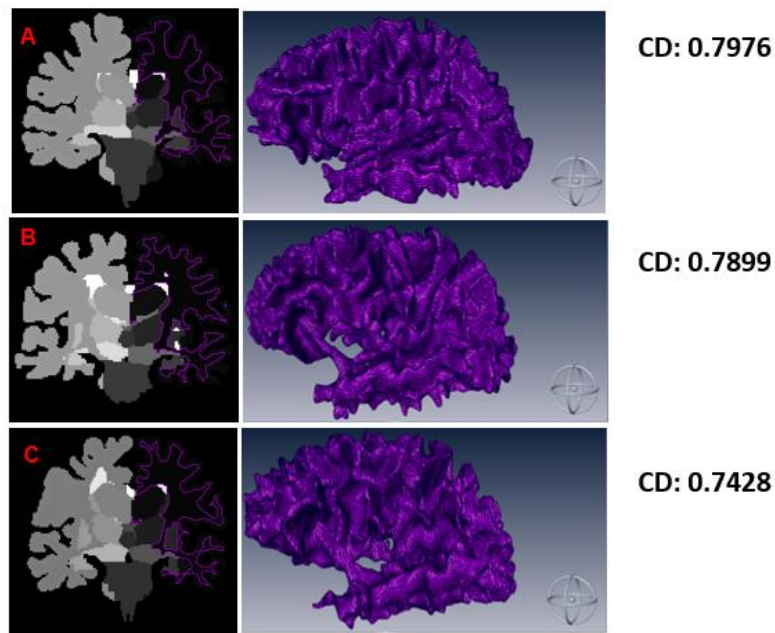


Figura 4.7 Cortes axiales de materia blanca del hemisferio izquierdo obtenidos tras el proceso de segmentación de las estructuras cerebrales. A) Sujeto control sano, B) sujeto con DCL y C) paciente con EA. Se muestran las reconstrucciones tridimensionales para cada una de las estructuras y su valor correspondiente de compacidad discreta (CD). Puede observarse que la CD es un indicador que disminuye con el avance de la patología.

4.4.3 Grosor cortical

La corteza o córtex cerebral es la materia gris que cubre la superficie de los hemisferios cerebrales por encima de una amplia colección de vías de materia blanca. La corteza cerebral está compuesta por una capa de neuronas altamente plegada cuyo grosor varía entre 1 y 4.5 mm, con un promedio general de aproximadamente 2.5 mm. Se debe tener en cuenta que las variaciones regionales en el espesor cortical pueden ser grandes. El grosor de la corteza es de gran interés tanto para el desarrollo normal como para una amplia variedad de trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, entre ellos la enfermedad de Alzheimer [49]. En este trabajo de investigación, para el cálculo de las mediciones de grosor cortical se utilizó la herramienta *FreeSurfer* versión

6.0, que está documentada y se puede descargar gratuitamente en línea (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/DownloadAndInstall>).

Para la medición del grosor cortical se realizó un procedimiento descrito por Fischl y autores [49] para generar modelos altamente precisos de las superficies gris/blanca y pial. La distancia entre estas dos superficies proporciona el grosor cortical de la materia gris en cualquier punto. La figura 4.8 muestra diferentes vistas del grosor cortical obtenido de un sujeto sano participante en el estudio empleando la herramienta *FreeSurfer* versión 6.0.

El algoritmo para obtener el grosor cortical a partir de la herramienta *FreeSurfer* incluye además otros procesamientos como son:

- Corregir el movimiento y promediar múltiples imágenes volumétricas ponderadas en T1 [50].
- Eliminar tejido no cerebral mediante un procedimiento híbrido de deformación de la superficie, una transformación automática empleando atlas de Talairach, y la segmentación de la materia blanca subcortical y estructuras volumétricas de la materia gris profunda [51].
- Delimitar la materia gris y la materia blanca y realizar la corrección de topología automatizada [52].
- Determinar la deformación de la superficie después de aplicar gradientes de intensidad para ubicar de manera óptima los bordes de la materia gris, materia blanca y líquido cerebrospinal en los lugares donde el cambio de la intensidad de los vóxeles puede definir la transición entre dos clases de tejidos [49].

Los procedimientos para la medición del grosor cortical se han validado contra el análisis histológico en investigaciones reportadas por Rosas y autores [53] y mediante las mediciones manuales reportadas por Kuperberg y colaboradores [54]. En este trabajo, calculamos el grosor cortical medio global y el grosor cortical parietal, temporal y superior. Para todas estas estructuras, se analizaron los hemisferios derecho e izquierdo para incluirlos como biomarcadores en el proceso de clasificación.

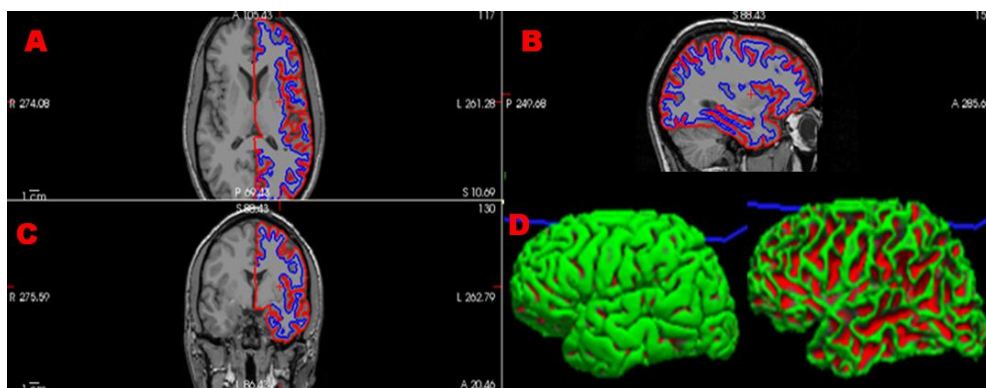


Figura 4.8 Cortes A) Axial, B) Sagital C) Coronal de un sujeto sano, donde se aprecia en rojo la segmentación de la estructura de la superficie pial y en azul la materia blanca. En D) se observa la reconstrucción 3D de la superficie pial (Izquierda) y de la materia blanca (Derecha). La distancia entre estas estructuras refleja el grosor cortical.

4.4.4 Tortuosidad

La tortuosidad es una propiedad intrínseca que poseen las superficies curvas que refleja cuantitativamente las deformaciones de un objeto. Esta característica es una de las medidas más importantes de forma utilizada para calcular las deformaciones en diferentes estructuras y permite cuantificar el grado de giros, vueltas o desvíos de una superficie [43]

Diferentes enfermedades como la hipertensión [18] y las vasculopatías [44] pueden afectar la morfología de los vasos sanguíneos y de las fibras nerviosas de la córnea, por lo que se han propuesto medidas de tortuosidad en la literatura para cuantificar los cambios morfológicos asociados con estos procesos patológicos. Por estos motivos, consideramos que la tortuosidad cortical puede ser una medida útil para determinar la deformación de las estructuras cerebrales cuando éstas se ven afectadas por la enfermedad de Alzheimer.

La tortuosidad normalizada ha sido informada por Bullitt y colaboradores [16] y se ha estimado mediante el método de la métrica de la suma de ángulos (SOAM). El procedimiento para determinar el ángulo 3D entre triadas consecutivas de puntos es el siguiente [16]:

- Se obtiene una malla 3D del proceso de esqueletización (contornos) de la estructura que se quiere analizar, la cual queda constituida por un conjunto de N puntos ordenados P_k , con coordenadas (x_k, y_k, z_k)
- Se definen los vectores X , Y y Z , que contienen respectivamente el conjunto de coordenadas x_k , y_k y z_k de la matriz de puntos.
- A partir de estos vectores, se conforman las siguientes matrices de dos columnas, k -filas
 $T1 = [Y X]$, $T2 = [Z Y]$ y $T3 = [Z X]$.
- Cada matriz está normalizada.
- Finalmente se calculan los siguientes elementos mediante las ecuaciones 4.18, 4.19 y 4.20:

$$\text{ángulo en el plano: } IP_k = \cos^{-1} \left((T1/|T1|) \cdot \left(\frac{T2}{|T2|} \right) \right) \quad (4.18)$$

$$\text{ángulo de torsión: } TP_k = \cos^{-1} \left((T1 \times T2/|T1 \times T2|) \cdot \left(\frac{T2 \times T3}{|T2 \times T3|} \right) \right) \quad (4.19)$$

$$\text{ángulo Total: } CP_k = \sqrt{(IP_k \times IP_k) + (TP_k \times TP_k)} \quad (4.20)$$

En este trabajo, el ángulo de torsión no fue considerado para el cálculo de SOAM, puesto que se ha reportado en trabajos previos por Bullitt y autores [55] que este indicador no contribuye significativamente en el cálculo de la tortuosidad en la comparación de controles y enfermos, y solo agrega ruido [55]. Realizando esta consideración el ángulo total se obtiene mediante la expresión 4.21:

$$\text{ángulo total: } CP_k = \sqrt{(IP_k \times IP_k)} \quad (4.21)$$

Finalmente, la tortuosidad 3D calculada mediante la métrica de suma de ángulos se obtiene como se muestra en la ecuación 4.22:

$$\text{SOAM: } TR = (\sum_{k=1}^{N-3} CP_k) / (\sum_{k=1}^{N-1} |P_k - P_{k-1}|) \quad (4.22)$$

La figura 4.9 señala los contornos sobre la malla obtenida para la materia blanca en el hemisferio izquierdo de un sujeto control sano y de un paciente con EA. En este caso, se cuenta con 75687 puntos y 151380 caras para esta estructura. Se puede observar que el contorno para la figura A, que representa la tortuosidad de la envoltura de la superficie, es menos sinuoso que en la figura B. Se señalan también otras áreas donde se pueden apreciar cambios morfológicos que ocurren según avanza el proceso degenerativo de esta patología.

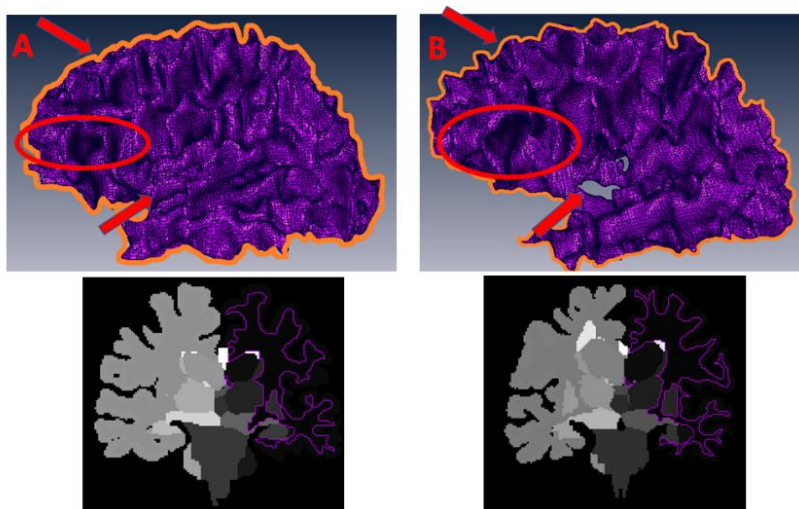


Figura 4.9 Representación del contorno obtenido sobre la malla que corresponde a la materia blanca hemisferio izquierdo. A) sujeto sano, B) paciente con EA. Se puede apreciar en B) un aumento de los giros y vueltas del contorno, lo que sugiere un aumento de la tortuosidad de pacientes sanos a patológicos.

4.5 Análisis estadístico

Después de calcular los biomarcadores propuestos en secciones anteriores, se realizó un análisis estadístico para encontrar diferencias significativas entre las tres clases analizadas en este trabajo de investigación y los biomarcadores propuestos (3 clases y 30 biomarcadores obtenidos de las neuroimágenes). Primeramente, se aplicó una prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para determinar si los datos obtenidos siguen una distribución gaussiana, para lo cual se aplica la ecuación 4.23:

$$W = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i * y_i)^2}{n * S^2} \quad (4.23)$$

Donde y_1, \dots, y_n son los datos de entrada dispuestos en orden ascendente, el valor W es el resultado obtenido de la estadística de Shapiro-Wilk, los términos a_i son los coeficientes de Shapiro-Wilk, y S^2 es la varianza estadística de la muestra.

El nivel de significación observado (W) debe interpretarse de la siguiente manera: Si W es más pequeño que un nivel de significación determinado $\alpha \ll 1$ ($\alpha=0.05$ en este caso), la hipótesis nula

puede rechazarse en el nivel α . Si W es mayor que α , la hipótesis nula no debe rechazarse en el nivel α . Para el caso de los datos analizados en las tres poblaciones de interés, se obtuvo que éstos no siguen una distribución normal, por lo cual fue necesario aplicar un análisis no paramétrico para identificar qué biomarcadores y entre qué clases existían diferencias estadísticamente significativas.

Luego del análisis anterior aplicamos una prueba de Kruskal-Wallis entre las tres clases, ya que las métricas calculadas no siguen una distribución normal. La expresión para el cálculo del estadístico H de esta prueba se muestra en la ecuación 4.24 [56]:

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1) \quad (4.24)$$

Donde:

$i = 1, 2, \dots, k$, denota los datos de grupo de observación i , n_i los tamaños de cada una de las muestras, N el total de observaciones y R_i es la suma de los rangos correspondientes a los elementos de la muestra i .

Finalmente, se llevó a cabo un análisis mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para identificar diferencias entre pares de clases. La prueba de suma de rangos de Wilcoxon es una prueba no paramétrica para dos poblaciones cuando las muestras son independientes. Esta prueba es equivalente a la prueba U Mann-Whitney, la cual es una prueba no paramétrica para la igualdad de medianas de una población de dos muestras independientes X e Y . La prueba de U Mann-Whitney se aplica de la siguiente manera: Si X es una muestra de tamaño n_x , entonces se puede aplicar la ecuación 4.25:

$$U = W_x - \frac{n_x(n_x+1)}{2} \quad (4.25)$$

Donde n_x es el tamaño de muestra para el conjunto de datos X y W_x es la suma de los rangos en la muestra X .

4.6 Esquema de clasificación utilizando máquinas de soporte vectorial.

Los BM utilizados como rasgos para la clasificación en este trabajo de investigación no son separables linealmente, o sea que estas características no pueden ser separadas por una función descrita por un hiperplano lineal, por lo que se requiere de la implementación de funciones no lineales, utilizando las herramientas de las máquinas de soporte vectorial (SVM) para definir estos espacios. A cada uno de estos espacios transformados se le denomina espacio de características, para diferenciarlo del espacio de datos de entrada (espacio- X) [57]. Matemáticamente se puede expresar como se muestra en la ecuación 4.26:

$$\Phi: X \rightarrow F \quad (4.26)$$

La expresión 4.26 representa la función de transformación que hace corresponder (mapea) cada vector de entrada X con un punto del espacio de características F y $\Phi(x)$ se define según la ecuación 4.27:

$$\Phi(x) = [\Phi_1(x), \dots, \Phi_m(x)] \quad (4.27)$$

Donde $\Phi_i(x)$, varía desde $i=1, \dots, m$ y representa una función no lineal. De esta forma se puede construir un hiperplano de separación lineal en este nuevo espacio de características. Esto significa que la frontera de decisión lineal obtenida en el espacio transformado de características se convertirá en una frontera de decisión no lineal en el espacio original de los datos de entrada. En la figura 4.8 se puede observar un ejemplo donde se describe este proceso para dos clases.

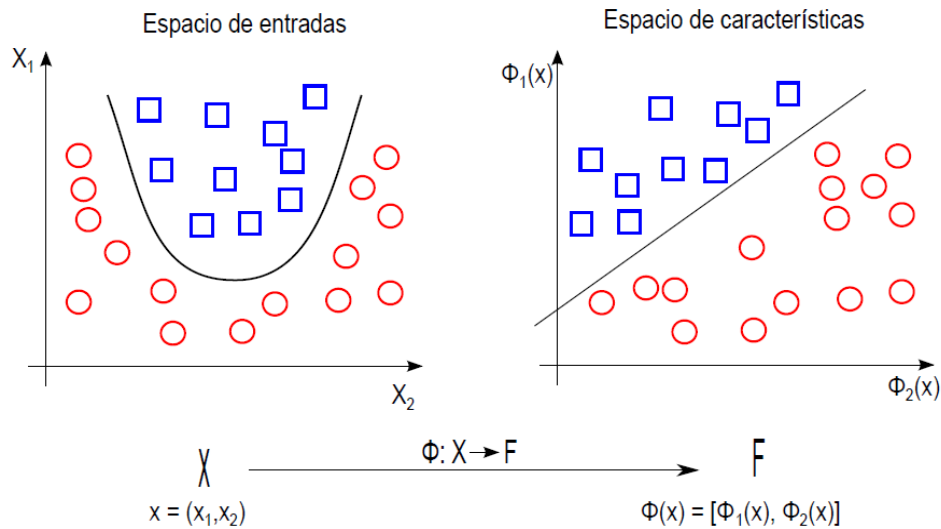


Figura 4.8 Representación de una función en el plano del espacio de datos de entrada (no lineal), y su transformación al espacio de características (lineal) mediante funciones no lineales.

De esta forma la función de decisión en el espacio de características se puede expresar según la ecuación 4.28:

$$D(x) = w_1\Phi_1(x) + \dots + w_m\Phi_m(x) = \langle w, \Phi(x) \rangle \quad (4.28)$$

Donde w es un coeficiente real. Para obtener la función de decisión en el dominio de los datos originales se emplea la ecuación 4.29:

$$D(x) = \sum_{i=1}^n \alpha_i y_i K(x, x_i) \quad (4.29)$$

Donde el término $K(x, x_i)$, se denomina función kernel, $y_i \in \{+1, -1\}$ para el caso de dos clases, y $\alpha_i > 0$ y representa el peso de los vectores de soporte que serán los que se tengan en cuenta para determinar la expresión final de la función de decisión [57].

Una función kernel se define como: $K: X \times X \rightarrow R$ y asigna a cada par de elementos del espacio de entrada X , un valor real correspondiente al producto escalar de las imágenes de dichos elementos en un nuevo espacio F (espacio de características) y se puede expresar matemáticamente mediante la ecuación 4.30:

$$K(x, x') = \langle \Phi(x), \Phi(x') \rangle = (\Phi_1(x), \Phi_1(x')) + \dots + (\Phi_m(x), \Phi_m(x')) \quad (4.30)$$

Teniendo en cuenta el conjunto de rasgos que serán analizados en este trabajo de investigación se empleó una función de kernel polinomial para convertir los datos a un espacio de características linealmente separable. La función de un kernel polinomial de grado p se expresa en la ecuación 4.31:

$$K(x, x') = [1 + \langle x, x' \rangle]^p \quad (4.31)$$

El esquema utilizado en este trabajo para separar las tres clases de estudio consiste en un primer paso de discriminación entre las clases de sujetos adultos mayores sanos (AMS) frente a los sujetos no sanos (DLC o EA). En este paso, se realiza una selección de características para determinar cuáles son los rasgos que mejor discriminan la clase 0 (AMS) del resto (clase 1).

Para el proceso de selección de rasgos se empleó un criterio Wilcoxon no pareado de dos muestras que permitiera la separabilidad de las clases. Este criterio clasifica los rasgos contenidos en un vector X usando un criterio de evaluación independiente para la clasificación binaria.

Del conjunto de sujetos participantes, cuarenta casos se separaron al azar de cada población para entrenar a los clasificadores de SVM (120 sujetos) y diez casos fueron seleccionados de cada clase igualmente de manera aleatoria (30 sujetos en total) para ser considerados como datos de prueba (datos no vistos) para la evaluación final del clasificador, como se muestra en la figura 4.10.

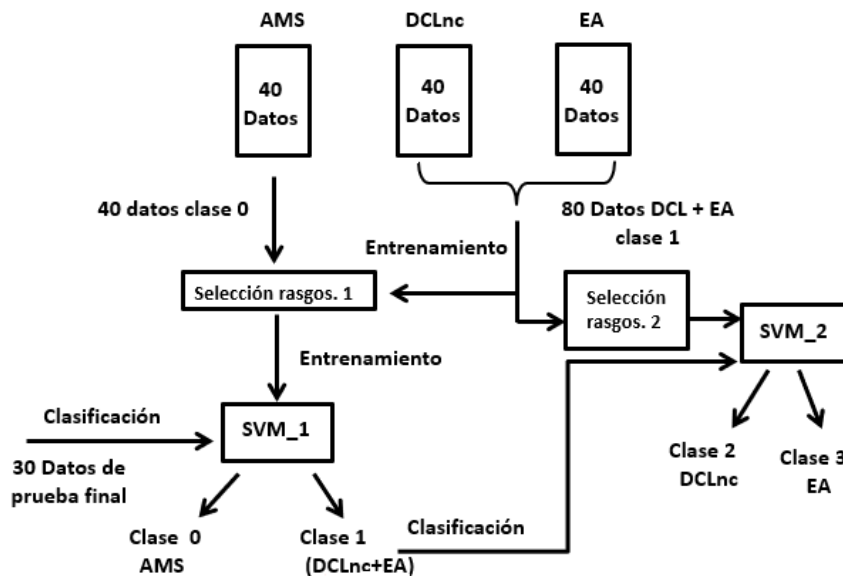


Figura 4.10 Diagrama en bloques del algoritmo propuesto que emplea dos SVM para separar las clases de interés (clase 0, clase 2 y clase 3). La clase 1 no representa una clase de salida.

En el segundo paso, otra SVM fue entrenada para distinguir entre sujetos con DCL y pacientes con EA. En esta etapa se selecciona un segundo conjunto de características, de forma tal que se optimice la separación entre los conjuntos de sujetos con DCL (clase 2) y los pacientes con EA (clase 3). Ambas SVM se basan en un *kernel* polinomial de séptimo orden y se diseñaron siguiendo un procedimiento de validación cruzada de los datos. El peso asignado para el error de clasificación (C) se estableció en uno en ambos casos.

4.7 Esquema de clasificación utilizando bosques aleatorios

En este trabajo se empleó también un algoritmo de clasificación de bosques aleatorios (*random forest, RF*) para discriminar entre las poblaciones estudiadas. Algunas investigaciones publicadas por Lebedev y colaboradores [39] han reportado que el rendimiento de los RF es superior al de las SVM. Los bosques aleatorios se definen como una colección o ensamble de clasificadores estructurados como un árbol, lo cual se puede denotar como se muestra en la ecuación 4.32:

$$f(x, \theta_k) \quad (4.32)$$

donde x es el vector de la clase de entrada y θ_k es un vector de datos aleatorios distribuidos independientemente [39]. Para el vector de características de entrenamiento θ_k de longitud n , los nuevos subconjuntos se parcelan en m particiones de longitud $n1$ ($n1 < n$) mediante muestreo y reemplazo. Los m modelos obtenidos se combinan para el entrenamiento y clasificación del bosque aleatorio [29]. Para la clasificación final, cada árbol en el bosque aleatorio emite un voto unitario para la clase más popular en la entrada x .

La salida del clasificador se determina por la mayoría de los votos de cada árbol que recibe una clase específica. La figura 4.11 muestra un esquema que ilustra el comportamiento de un clasificador de bosque aleatorio.

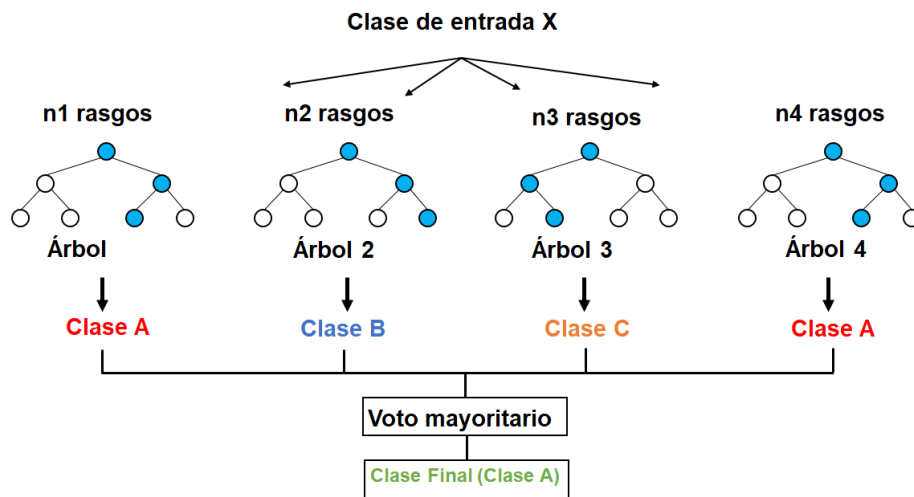


Figura 4.11 Diagrama de clasificación utilizando un bosque aleatorio. El vector de características de entrada se particiona en m subconjuntos de longitud n donde $n=n1=n2=n3=n4$ mediante muestreo y reemplazo. La clase final de salida se obtiene mediante el voto mayoritario de cada árbol.

El algoritmo de clasificación de RF que fue utilizado en esta investigación recibió un vector de rasgos inicialmente de 35 características agrupadas de la siguiente forma:

- Biomarcadores extraídos de las neuroimágenes: volumen (V), volumen normalizado (VN), compacidad discreta (CD), grosor cortical (GC) y tortuosidad (TR) para seis estructuras cerebrales las cuales son: materia gris, materia blanca, lóbulo temporal derecho e izquierdo y lóbulo parietal derecho e izquierdo (30 rasgos)

- Marcadores bioquímicos: proteína tau y niveles de $A\beta_{42}$ medidos en líquido cefalorraquídeo; $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ obtenidos de plasma sanguíneo; y la relación $A\beta_{40} / A\beta_{42}$ (5 rasgos).
- Indicadores cognitivos sustitutos: CDR y MMSE. Fueron considerados como el estándar de oro, contra el cual se compararon los resultados obtenidos en el proceso de clasificación.

La selección de características y la asignación de importancia para cada variable se realizan de manera implícita durante la clasificación del bosque aleatorio mediante el índice de impureza de Gini, que es una medida no paramétrica del poder de predicción de una característica. Para cada nodo binario n en el árbol de decisión, el índice de Gini se calcula mediante la ecuación 4.33 [13]:

$$Gini(n) = 1 - \sum_{j=1}^2 (p_j)^2 \quad (4.33)$$

donde p_j es la frecuencia relativa de la clase j en el nodo n . El algoritmo de RF utilizado en esta investigación fue diseñado con los siguientes parámetros: 150 árboles en el bosque; la profundidad máxima del árbol fue de 8 y el número mínimo de muestras necesarias para dividir un nodo interno fue de 2.

El esquema de clasificación utilizado se muestra en la figura 4.12. En este caso fueron seleccionados 40 sujetos de cada clase para conformar el conjunto de entrenamiento (120 sujetos en total) y 10 sujetos de cada clase (30 sujetos en total) para el conjunto de prueba; en todos los casos la partición de los datos se realizó de manera aleatoria. Los 30 sujetos del conjunto de prueba se utilizaron para probar, evaluar y medir la efectividad real del clasificador; estos casos no fueron vistos previamente durante el paso de entrenamiento.

Se realizó una validación cruzada utilizando el método de k grupos (K -folds) de 10 vías en el conjunto de entrenamiento (120 pacientes). Posteriormente, se calculó la precisión y la matriz de confusión para evaluar el desempeño real del clasificador con datos no vistos. El clasificador genera tres posibles salidas las cuales son: sujetos AMS, sujetos con DCLnc y pacientes con EA.

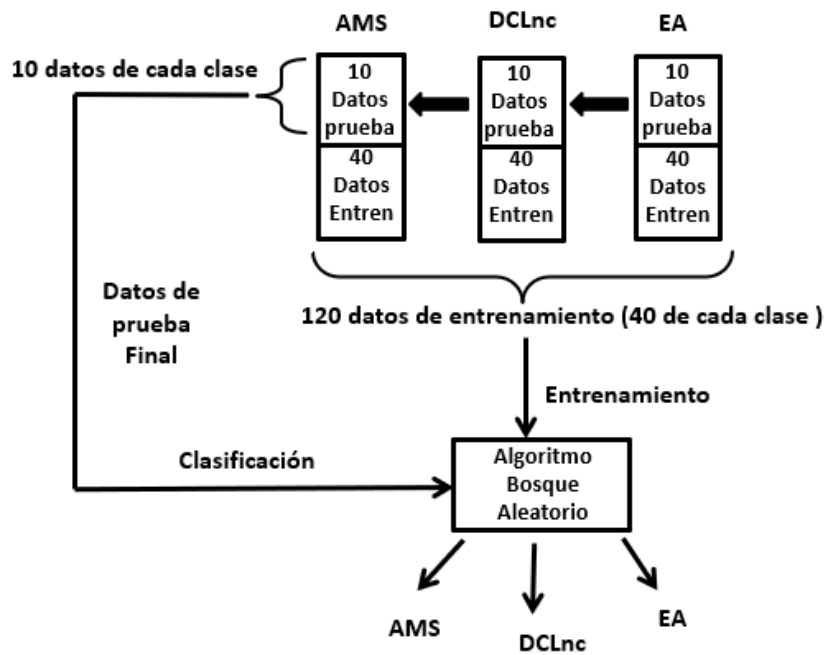


Figura 4.12 Diagrama de clasificación utilizando RF donde se muestra la partición de los datos y las clases de salida del clasificador.

4.8 Validación cruzada para los esquemas de clasificación.

Para evaluar el desempeño de los esquemas de clasificación propuestos con SVM y RF se utiliza una técnica de validación cruzada del tipo K grupos (K -folds). En la validación cruzada de K iteraciones se divide la muestra en K submuestras, de forma que se utilizan $K-1$ para estimar el modelo y la restante como submuestra de evaluación. Este proceso se repite K veces, de forma que cada submuestra es utilizada una vez para evaluar el modelo y $K-1$ veces para el entrenamiento. En esta investigación se utilizaron 10 submuestras (10 vías) para realizar el proceso de validación cruzada. La figura 4.13 ilustra el proceso de submuestreo que se lleva a cabo en el conjunto de datos de entrenamiento.

El error se calcula como la media aritmética de los errores de cada iteración para obtener un único resultado utilizando la siguiente ecuación 4.34:

$$CV_{(k)} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K MSE_i \quad (4.34)$$

Donde K representa el número de submuestras en que se divide el conjunto de datos y MSE_i se calcula según la expresión 4.35:

$$MSE_i = (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (4.35)$$

Donde \hat{y}_i es la predicción para la clase y_i

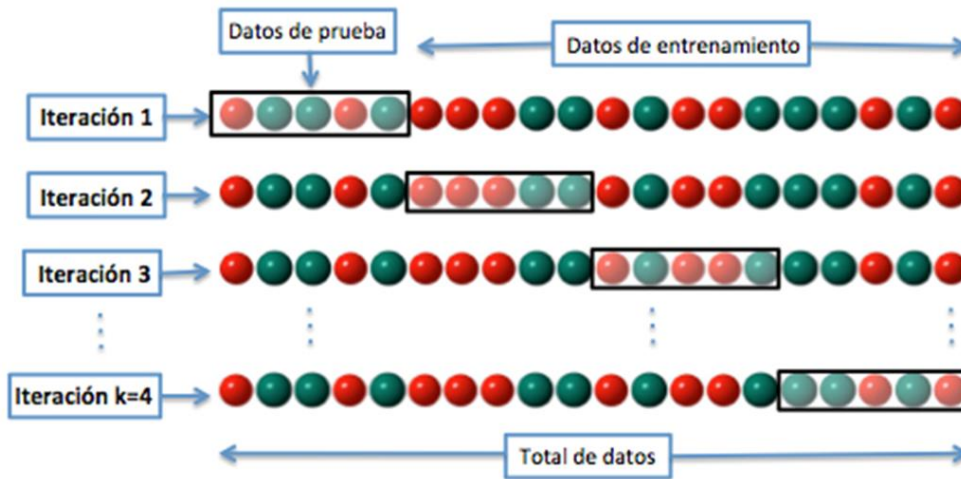


Figura 4.13 Diagrama que ilustra el proceso de validación cruzada empleando un método de K grupos (4 grupos para este ejemplo). En cada iteración se selecciona un conjunto de datos para entrenamiento y otro para prueba, este proceso se repite K veces y se calcula el error de todo el proceso.

Capítulo 5. Resultados y discusión

En este capítulo se presentan los resultados y discusión del trabajo de investigación doctoral, comenzando por el proceso de segmentación de las estructuras y subestructuras cerebrales, como la materia blanca, la materia gris y el líquido cefalorraquídeo (LCR). Posteriormente se presentan y discuten las pruebas estadísticas aplicadas para evaluar la capacidad discriminante de cada uno de los BM en las diferentes estructuras analizadas. Finalmente, se presentan los resultados de los dos esquemas de clasificación, uno basado en una máquina de soporte vectorial (SVM) y otro basado un bosque aleatorio y se comparan los resultados obtenidos con los reportados en la literatura.

5.1 Segmentación de estructuras cerebrales

Primeramente, se realizó el proceso de segmentación de las estructuras materia gris, materia blanca y LCR de forma global para los sujetos (150 sujetos) involucrados en este estudio. Los resultados del proceso de la segmentación para un sujeto en específico se muestran en la figura 5.1. Este proceso se llevó a cabo utilizando la herramienta *Statistical Parametric Mapping* (SPM) como fue descrito en apartados anteriores. Aunque el cálculo de los BM analizados en esta investigación solo fue aplicado a las estructuras de materia gris y materia blanca; el líquido cefalorraquídeo (LCR) también fue segmentado y cuantificado, pues su volumen fue considerado en el cálculo del volumen intracraneal para medir el biomarcador de volumen normalizado.

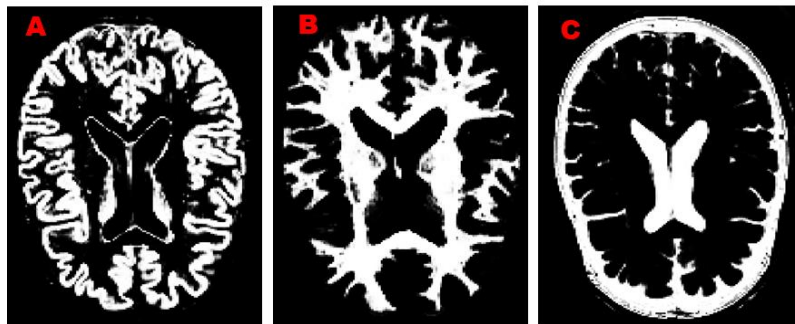


Figura 5.1 Segmentación de estructuras cerebrales en uno de los sujetos participantes en el estudio. Corte axial. A) Materia gris, B) Materia blanca, C) LCR.

La figura 5.2 muestra la materia gris y la materia blanca del mismo sujeto fusionadas en los cortes axial, sagital y coronal; también se puede apreciar la reconstrucción tridimensional (3D) de estas estructuras.

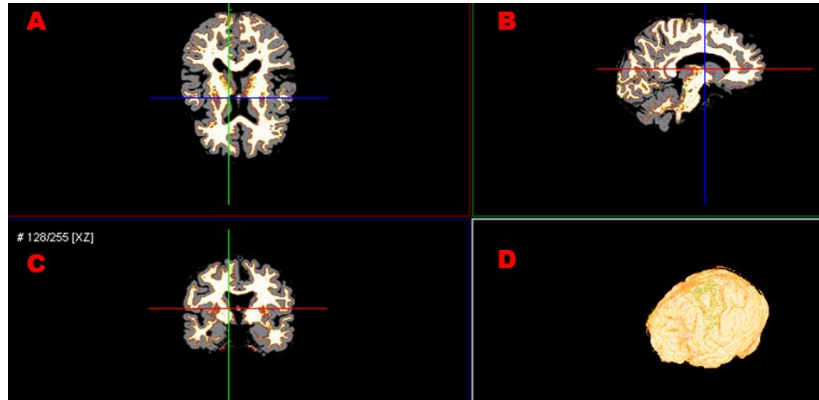


Figura 5.2 Materia gris y materia blanca fusionadas en los cortes A) Axial, B) Sagital y C) Coronal. En D) se representa la reconstrucción 3D de ambas estructuras superpuestas.

Luego de realizar el proceso de segmentación de las estructuras cerebrales, se procedió al cálculo de los BM volumen, volumen normalizado, compacidad discreta, grosor cortical y tortuosidad. En la figura 5.3 se observa un ejemplo para tres sujetos de cada una de las poblaciones de estudio donde se evidencian las variaciones que corresponden a algunos de estos indicadores calculados para la materia blanca. Se aprecia en esta figura la disminución en el volumen y el volumen normalizado que se produce de sujetos sanos a pacientes con EA; la compacidad discreta también disminuye para esta estructura y la tortuosidad aumenta a medida que avanza el proceso fisiopatológico de la EA. Algunos de estos resultados coinciden con los reportados por Karas y colaboradores [32] y probablemente se deban a la muerte neuronal que provoca la evolución de la EA, que a su vez ocasiona cambios morfológicos apreciables en diferentes estructuras cerebrales.

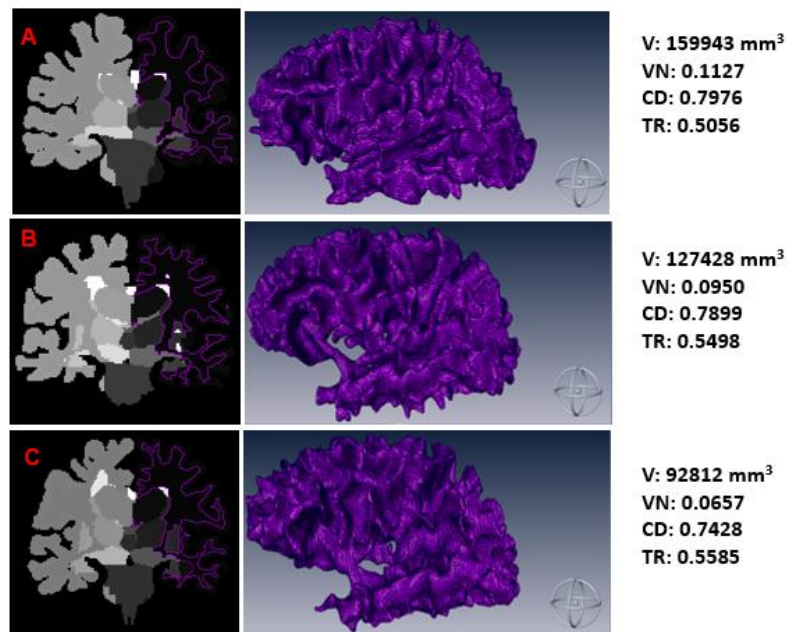


Figura 5.3 Cortes axiales de la materia blanca del hemisferio izquierdo, obtenidos tras el proceso de segmentación. A) Sujeto control saludable, B) sujeto con DCL y C) paciente con EA. Se observan las reconstrucciones tridimensionales para cada una de las estructuras, así como los valores obtenidos del volumen V, volumen normalizado VN, compacidad discreta (CD) y tortuosidad (TR).

También se realizó la segmentación de los lóbulos parietal y temporal en sus hemisferios derecho e izquierdo para todos los sujetos del estudio, para lo que se utilizó la herramienta *Individual Brain Atlas using Statistical Parametric Mapping (IBASPM)* [58]. Este software se encuentra disponible como una caja de herramientas adicional para el paquete SPM, que fue validada en el Centro de Neurociencias de Cuba, utilizando datos reales de cerebros sanos y plantillas de registro obtenidas del *Montreal Neurological Institute*. Sobre estos datos se realizaron mediciones basadas en volumetría [58] y se reportaron los errores obtenidos para las diferentes estructuras [59]. Un ejemplo de esta parcelación se muestra en la figura 5.4.

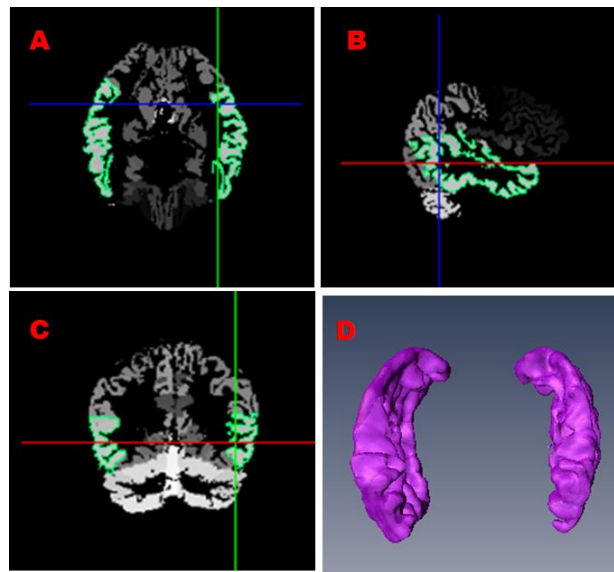


Figura 5.4 Lóbulo temporal obtenido tras el proceso de segmentación. A) corte axial, B) corte sagital y C) corte coronal. En D) reconstrucción 3D de los dos hemisferios de la estructura.

5.2 Análisis estadístico.

Todas las métricas obtenidas del procesamiento de las neuroimágenes (volumen absoluto, volumen normalizado, grosor cortical, compacidad discreta, y tortuosidad cortical) fueron evaluadas mediante análisis estadístico. La prueba utilizada en todos los casos para encontrar diferencias significativas entre los tres grupos de estudio fue un análisis de Kruskal-Wallis, ya que los biomarcadores calculados no siguen una distribución normal. El valor de la probabilidad aceptado en este trabajo como diferencia estadísticamente significativa entre grupos fue de $p \leq 0.05$, aunque en algunas estructuras cerebrales se obtuvieron valores de $p \leq 0.01$. Posteriormente, se realizó una prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para determinar entre qué clases existen las diferencias significativas. La Figura 5.5 muestra el análisis estadístico realizado en el lóbulo parietal izquierdo para las tres poblaciones; las diferencias significativas se resaltan en rojo ($p < 0.05$).

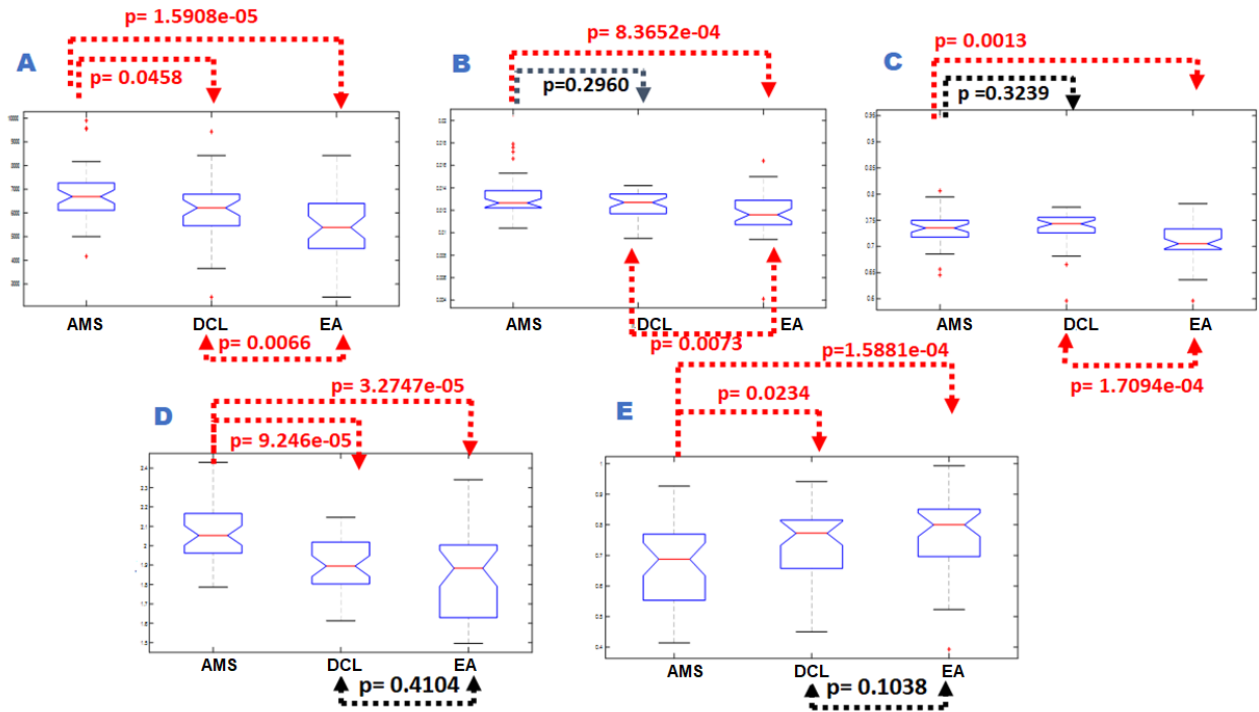


Figura 5.5 Análisis estadístico: (A) volumen, (B) volumen normalizado, (C) compacidad, (D) grosor cortical y (E) tortuosidad medidos en el lóbulo parietal izquierdo para las poblaciones de sujetos controles, DCL y EA en ese orden. Las diferencias significativas ($p < 0.05$ en este caso) se resaltan en rojo

El análisis estadístico descrito anteriormente se aplicó a todas las estructuras segmentadas, así como a biomarcadores bioquímicos y a los indicadores cognitivos. Todas las gráficas de los resultados obtenidos para cada biomarcador en específico se pueden consultar en el apéndice A. En las tablas 5.1 y 5.2 se presenta un resumen del análisis de todos los BM, para las tres poblaciones de sujetos analizados en esta investigación.

Tabla 5.1. Comparación estadística de los BM morfológicos. Solo las diferencias con un valor de significancia estadística de $p \leq 0.05$ están marcadas con *. (V) volumen absoluto, (VN) volumen normalizado, (CD) compacidad discreta, (GC) grosor cortical y (TR) tortuosidad

Estructuras	AMS vs DCL					AMS vs EA					DCL vs EA				
	V	VN	CD	GC	TR	V	VN	CD	GC	TR	V	VN	CD	GC	TR
Materia gris global	*	*		*	*	*	*		*	*					
Materia blanca global			*		*	*	*	*		*	*	*			
Lóbulo temporal derecho						*	*	*	*	*	*	*	*		*
Lóbulo temporal izquierdo		*		*	*		*	*	*		*		*		
Lóbulo parietal derecho	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		*		
Lóbulo parietal izquierdo	*			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		

Tabla 5.2. Comparación estadística de los exámenes cognitivos y los BM bioquímicos medidos en plasma y LCR. Las celdas marcadas con * representan diferencias significativas con un valor de $p \leq 0.05$.

Indicadores	AMS vs DCL	AMS vs EA	DCL vs EA
MMSE	*	*	*
CDR	*	*	*
Proteína Tau (LCR)	*	*	
Beta -Amyloid (LCR)	*	*	*
A β 42 (Plasma sanguíneo)			
A β 40 (Plasma sanguíneo)			
A β 42/ A β 40 (Plasma sanguíneo)			

Se puede apreciar en la figura 5.5 (A) y (B) que el volumen y el volumen normalizado disminuyen para el lóbulo parietal izquierdo: el volumen absoluto mostró una significación estadística $p = 6.35e-05$ entre las tres clases, mientras que para el volumen normalizado fue de $p = 3.65e-04$. Estos resultados coinciden con los informados por Karas y colaboradores [32] y probablemente están relacionados a los cambios morfológicos asociados a la evolución de la EA, donde se produce la muerte neuronal y por ello la disminución del volumen cerebral. También se puede ver en la figura 5.5 (C) que la compacidad discreta presenta un comportamiento similar y decrece según se avanza en el proceso de la enfermedad. Esto puede explicarse porque la CD está relacionada con la densidad y el área de contacto de las estructuras que se ven afectadas durante la progresión de la EA. La significación estadística que se obtuvo para este biomarcador fue de $p = 0.0011$ entre las tres poblaciones. Estos resultados coinciden con los reportados en otras investigaciones [30], lo que demuestra que la compacidad es un índice útil para la detección temprana de cambios asociados con los pacientes que presentan DCL y EA. De forma general, todos estos cambios morfológicos cuantificados mediante los biomarcadores reportados se asocian a la atrofia estructural en algunas áreas del cerebro, que aparecen como resultado de la pérdida neuronal y de tejidos, típica de las enfermedades neurodegenerativas [32].

En la Figura 5.5 D se presenta el comportamiento del grosor cortical, el cual disminuye según avanza la enfermedad y muestra diferencias estadísticas significativas con un valor de $p < 0,001$ entre las poblaciones de AMS y DCL y entre los sujetos AMS y los pacientes con EA. Se han reportado resultados similares en investigaciones realizadas por Lehmann y colaboradores [60] entre sujetos control y pacientes con la enfermedad de Alzheimer típica (TAD), donde se muestra que el grosor cortical es menor en regiones de los lóbulos temporal y parietal.

En contraste con estos resultados, la tortuosidad cortical evidencia una tendencia creciente como muestra la figura 5.5 E. Este aumento posiblemente esté asociado a la erosión de las estructuras cerebrales y al aumento de la curvatura de las circunvoluciones corticales, que aparece a medida que avanza el proceso fisiopatológico de la EA y que es posible detectar con este biomarcador en la etapa de DCL. La diferencia estadística entre las tres clases de sujetos arrojó un valor de $p = 1.63e-04$ para este biomarcador.

Por otra parte, los resultados que se muestran en la Tabla 5.1 indican que la tortuosidad cuantificada para todas las estructuras cerebrales (excepto el lóbulo temporal derecho) es significativamente diferente entre las poblaciones de sujetos AMS contra DCL superando a los demás biomarcadores calculados, puesto que aparece con mayor frecuencia con diferencias

estadísticas en todas las estructuras cerebrales analizadas. Es de particular interés en esta investigación los resultados obtenidos entre estas poblaciones de sujetos AMS y DCL producto de la relevancia clínica que presentan estos casos. Se debe tener en cuenta que los sujetos con DCL son aquellos que comienzan a presentar síntomas preliminares de la enfermedad, pero sin afectar su desempeño en las actividades cotidianas, por lo que su diagnóstico temprano puede ofrecer ventajas significativas en el posterior tratamiento de estos individuos. Para la comparación de sujetos AMS versus EA también se encontraron diferencias significativas entre los biomarcadores analizados, siendo el más destacado el volumen normalizado que encontró diferencias significativas en todas las estructuras cerebrales. La tortuosidad, el grosor cortical y la compacidad discreta también encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las estructuras cerebrales analizadas.

Finalmente, entre las clases DCL y EA, ni la tortuosidad ni el grosor cortical son biomarcadores relevantes, porque no presentan diferencias significativas en prácticamente ninguna de las estructuras analizadas. Para separar estas clases estadísticamente, se pueden utilizar otros biomarcadores como el volumen, el volumen normalizado y la compacidad discreta los cuales sí presentan diferencias significativas. Los resultados mostrados en la tabla 5.1 corroboran que la combinación de varios biomarcadores de imágenes en el análisis multivariado puede proporcionar información complementaria adicional, en contraste con el uso de biomarcadores de forma aislada o individual.

Los resultados mostrados en la tabla 5.2 indican que los parámetros que presentan diferencias significativas son las pruebas cognitivas MMSE y CDR y los biomarcadores medidos en LCR (tau y beta-amiloide); estos análisis estadísticos coinciden con los reportados por Petersen y colaboradores [45] para poblaciones extraídas de la misma base de datos del ADNI. En ninguno de los casos se encontraron diferencias significativas para los índices obtenidos del plasma sanguíneo, probablemente debido a una débil asociación entre estos parámetros y la enfermedad, como fue reportado por López y autores en investigaciones previas [61]. Los autores sugieren que el aumento de $A\beta_{42}$ en plasma no está necesariamente asociado a una sobreproducción de amiloide en el cerebro, sino a una reducción de la excreción renal o a trastornos de los vasos periféricos, y por lo tanto presenta una asociación débil con la EA [61]. Por esta razón, entre los marcadores bioquímicos considerados para el algoritmo de clasificación que se implementó posteriormente sólo se incluyeron las métricas reportadas en LCR. Por otro lado, el conjunto de datos de ADNI se clasifica de acuerdo con la puntuación MMSE, entre otros factores [45] y para evitar cualquier sesgo, solo se consideró las puntuaciones de CDR en el proceso de clasificación.

5.3 Clasificación en la etapa de entrenamiento utilizando máquinas de soporte vectorial.

Posterior al análisis estadístico de todo el conjunto de biomarcadores, se aplicó un proceso de clasificación supervisado para el conjunto de datos, con el propósito de incorporar información multimodal y discriminar entre las clases AMS, DCL y EA.

La estrategia propuesta consistió en utilizar dos SVM en conjunto, de forma tal que, en una primera fase de la clasificación se proporcionaran las características más significativas para separar las clases AMS vs (DCL + EA); luego, se aplica una segunda etapa de selección y clasificación de rasgos en la segunda SVM, que permitió discriminar entre las poblaciones de sujetos con DCL y pacientes con EA.

El vector global de características (33 características) empleado está compuesto por los siguientes elementos:

- Biomarcadores extraídos de las neuroimágenes: volumen, volumen normalizado, compacidad discreta, grosor cortical y tortuosidad (30 rasgos, 5 métricas medidas en 6 estructuras),
- Indicadores cognitivos: CDR (1 rasgo) y
- Marcadores bioquímicos: niveles de proteína tau y $A\beta_{42}$, medidos en LCR; (2 rasgos).

La estrategia de realizar dos selecciones de características de forma individual para cada SVM nos permite escoger los mejores rasgos que se adaptan en cada proceso para discriminar primeramente entre las poblaciones AMS vs (DCL+EA), y posteriormente entre DCL y EA; puesto que los rasgos que discriminan correctamente las clases de la primera fase no necesariamente separan correctamente las clases de DCL y EA en la segunda fase. Las características fueron seleccionadas por un método de separabilidad de clases que clasifica los rasgos usando un criterio de evaluación independiente para clasificación binaria. Este método emplea el valor absoluto de la prueba estadística “u” estandarizada de una prueba de Wilcoxon no pareada de dos muestras para realizar la asignación de pesos a los rasgos y de esta forma ordenarlos por orden de importancia. Una vez ordenados los rasgos se procedió a seleccionar los más significativos para separar las clases AMS vs (DCL+EA) y DCL vs EA. Este proceso se realizó obteniendo una gráfica del número de rasgo versus la exactitud de la clasificación. La figura 5.6 muestra este proceso para ambos casos considerando un vector de rasgos de 33 características.

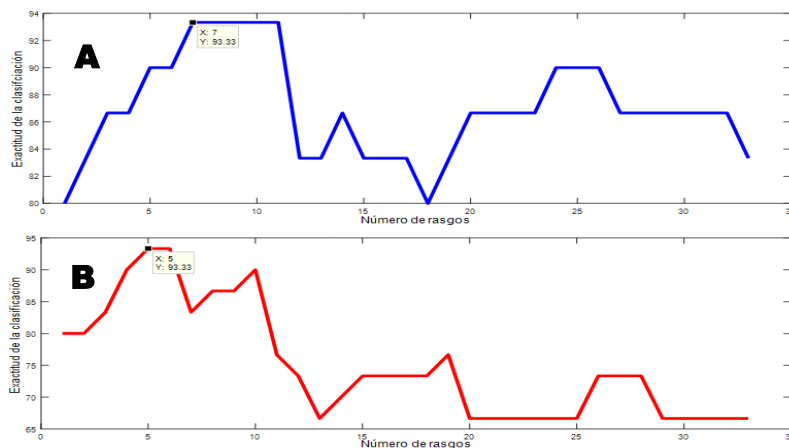


Figura 5.6 Gráfica del número de rasgos contra la exactitud de la clasificación para discriminar las poblaciones de AMS vs (DCL+EA) figura A) y DCL vs EA figura B. Se puede apreciar en A) que para 7 rasgos se obtiene el 93.33% de exactitud de la clasificación, el mayor porcentaje de aciertos con el menor número de rasgos. Para la figura B) el número óptimo de rasgos es 5.

La tabla 5.3 muestra las características seleccionadas en ambas fases del proceso de clasificación en un caso particular. En este caso el vector de características estaba constituido por todos los rasgos (33) que fueron considerados en esta investigación.

Se puede observar de la tabla 5.3 que la métrica de la tortuosidad cuantificada en diferentes estructuras cerebrales es una de las características más importantes que separa las clases de AMS y (DCL + EA). La tortuosidad aparece en 3 de los 7 rasgos seleccionados en la primera fase de la clasificación. Específicamente, la tortuosidad del lóbulo parietal en sus dos hemisferios y la tortuosidad de la materia blanca de forma global se encuentran entre los rasgos que más aparecen en esta fase (3 rasgos), junto con el grosor cortical (2 rasgos), el CDR y la proteína tau son seleccionados entre los 7 primeros. Estos resultados concuerdan con los que se muestran en la Tabla 5.1, donde se puede observar que la tortuosidad presenta diferencias significativas entre las poblaciones de sujetos AMS y DCL, coincidiendo en su mayoría con los rasgos escogidos en el proceso de selección de características. Los resultados mostrados sugieren que la tortuosidad cortical de diferentes estructuras cerebrales es un índice morfológico prometedor para ser considerado en la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 5.3 Rasgos seleccionados para las dos fases del proceso de clasificación con máquinas de soporte vectorial. Fueron seleccionados 7 rasgos para la primera fase de la clasificación y 5 para la segunda. LT, lóbulo temporal. LP, lóbulo parietal. HD. hemisferio derecho, HI, hemisferio izquierdo. V, volumen. GC, grosor cortical. TR, tortuosidad. MB, materia blanca.

Rasgos	SVM_1 (AMS vs (DCL+EA))	SVM_2 (DCL/EA)
V LT HI		x
V MG Global		x
GC Medio Global HD	x	
GC LT HD		x
GC Medio Global HI	x	
Proteína Tau	x	
CDR	x	x
TR LP HD	x	x
TR LP HI	x	
TR MB Global	x	

Después del proceso de selección de características se realizó el entrenamiento del algoritmo propuesto. La primera SVM separa entre el grupo de sujetos controles sanos (AMS) y el resto de las poblaciones (DCL+ EA) para un total de 120 sujetos (40 sujetos controles y 80 sujetos DCL y EA) y posteriormente la segunda SVM identifica entre el grupo de sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y pacientes con EA. Para esta segunda SVM el conjunto de datos de entrenamiento está formado por 80 sujetos (40 DCL y 40 EA). La tabla 5.5 muestra los resultados de la exactitud para la etapa de entrenamiento de las dos SVM de forma independiente. Para la validación de los resultados en esa etapa se aplicó una validación cruzada de 10 vías y la exactitud final se reportó en función de la media y la desviación estándar. La exactitud fue calculada de acuerdo con la matriz de confusión que se obtiene para las tres clases estudiadas en esta investigación como se muestra en la tabla 5.4

Tabla 5.4. Matriz de confusión para el clasificador de tres clases analizado en esta investigación.

	Valores estimados por el clasificador		
Valores reales	AMS	DCL	AD
AMS	a	b	c
DCL	d	e	f
AD	g	h	i

De acuerdo con la matriz de confusión de la tabla 5.4 la exactitud fue calculada como:

$$Exactitud = \frac{(a+e+i)}{(a+b+c+d+e+f+g+h+i)} * 100\% \quad (5.1)$$

Donde a, e, i son los elementos de la diagonal principal, que corresponden a los datos que son clasificados correctamente por el clasificador y concuerdan con sus valores reales. El resto de los elementos que están fuera de la diagonal principal (b,c,d,f,g,h) corresponden a valores que son clasificados de forma incorrecta y se consideran elementos de error. Si el número de estos elementos aumenta, significa que el clasificador comete un mayor número errores en el proceso de asignación de las clases y como consecuencia la exactitud disminuye.

Tabla 5.5 Combinaciones de rasgos para el clasificador de dos SVM en la etapa de entrenamiento. Volumen (V), volumen normalizado (VN), compacidad discreta (CD), grosor cortical (GC), tortuosidad cortical (TR), líquido cefalorraquídeo (LCR), *Mini mental State Examination* (MMSE)

Fila	Biomarcadores							Exactitud		
	V	VN	CD	GC	TR	Bioquímicos (LCR)	Cognitivos (MMSE)	Num. Rasgos.	Datos entrenamiento (SVM_1) (N=120) ($\mu \pm \sigma$)	Datos entrenamiento (SVM_2) (N=80) ($\mu \pm \sigma$)
1	✓		✓	✓				24	91.67± 2.3%	67.50± 2.6%
2	✓		✓	✓	✓			30	90.00± 2.7%	70.57± 3.5%
3	✓		✓	✓		✓		26	95.00± 1.5%	75.58 ± 4.7%
4	✓		✓	✓	✓	✓		32	90.83± 2.2%	76.66± 6.6%
5	✓		✓	✓		✓	✓	27	97.5± 2.5%	80.0± 1.75%
6	✓		✓	✓	✓	✓	✓	33	95.00± 4.6%	85.00± 2.0%

De la tabla anterior se puede observar que en las filas 1 y 2 solo fueron incluidos BM obtenidos de las neuroimágenes. Esto se realizó con el objetivo de evaluar el desempeño de la tortuosidad (TR), o sea cuánto aporta este BM cuando es incorporado en el modelo de clasificación. En ambos casos fueron incluidos los volúmenes y la compacidad discreta para un total de 24 rasgos en la primera fila y 30 rasgos en la segunda. Se puede notar que al incorporar la tortuosidad (fila 2) el desempeño del clasificador en la etapa de entrenamiento de la segunda SVM aumenta alrededor del 3%.

En la fila 3 de la tabla 5.5 se muestra una combinación de rasgos donde se tuvieron en cuenta los BM obtenidos del procesamiento de las neuroimágenes, excepto la TR, y los BM bioquímicos medidos en LCR. Con esta combinación (26 rasgos) la exactitud del clasificador en la etapa de

entrenamiento aumenta alrededor de un 5 % en ambas etapas de la clasificación. En la fila 4 de la tabla 5.4 se tuvieron en cuenta los mismos BM evaluados en la fila 3 adicionando la TR como nuevo indicador (32 rasgos) para evaluar su contribución en el algoritmo propuesto. En la segunda etapa de la clasificación se observa un aumento del 1.08%.

Finalmente, en las filas 5 y 6 se combinaron todos los BM analizados en esta investigación, incluyendo la tortuosidad (fila 6, 33 rasgos) y sin incluir la tortuosidad (fila 5, 27 rasgos). También se incluyó el indicador cognitivo MMSE, el cual resulta de gran utilidad a los expertos en la práctica clínica. El objetivo de estas dos últimas comparaciones es combinar rasgos multimodales como los biomarcadores bioquímicos de proteína tau y beta-amiloide junto a las herramientas cognitivas (MMSE) y a los BM de neuroimágenes, además de evaluar el aporte de la tortuosidad en el desempeño del método de clasificación (fila 6). En el caso de la primera etapa del algoritmo propuesto (primera SVM), podemos observar en la tabla 5.5 que en todos los casos la exactitud de la clasificación supera el 90%, lo cual indica que el algoritmo propuesto tiene una alta precisión para discriminar entre las clases de AMS vs DCL+EA.

5.4 Clasificación en la etapa de prueba utilizando máquinas de soporte vectorial

Posteriormente a la selección de características, entrenamiento y validación cruzada del algoritmo de clasificación propuesto, se realizó una validación final del modelo con datos de prueba. Estos datos de prueba consistieron en 30 sujetos (10 AMS, 10 DCL y 10 EA), los cuales se seleccionaron de forma aleatoria del conjunto de 150 sujetos iniciales que se analizaron en este trabajo. Este conjunto de datos no fue utilizado para el entrenamiento previo del clasificador (datos no vistos), por lo que se pueden considerar como nuevos casos reales que el algoritmo debe evaluar y clasificar. El objetivo de esta validación final con datos no vistos es evaluar el desempeño real y la capacidad de generalización del método propuesto. En la tabla 5.6 se muestra la exactitud final con los datos de prueba. Las combinaciones de rasgos evaluadas en esta etapa de prueba fueron las mismas que las mostradas en la tabla 5.5 para la etapa de entrenamiento.

Tabla 5.6 Combinaciones de rasgos para el clasificador de dos SVM en la etapa de prueba. Volumen (V), volumen normalizado (VN), compacidad discreta (CD), grosor cortical (GC), tortuosidad (TR), líquido cefalorraquídeo (LCR). *Mini mental State Examination* (MMSE)

Fila	Biomarcadores							Num. Rasgos.	Exactitud Datos de prueba (N=30) ($\mu \pm \sigma$)
	V	VN	CD	GT	TR	Bioquímicos (LCR)	Cognitivos (MMSE)		
1		✓	✓	✓				24	56.67%
2		✓	✓	✓	✓			30	61.66%
3		✓	✓	✓		✓		26	66.66%
4		✓	✓	✓	✓	✓		32	73.75%
5		✓	✓	✓		✓	✓	27	80.0%
6		✓	✓	✓	✓	✓	✓	33	83.75%

En la tabla 5.6 se puede observar que en las dos primeras filas (1 y 2) solo fueron incluidos BM obtenidos de las neuroimágenes. Esto se realizó con el objetivo de evaluar el desempeño de la

tortuosidad (TR). En ambos casos fueron incluidos los volúmenes y la compacidad discreta. Se puede observar que cuando se incluye la tortuosidad (fila 2) el desempeño final del clasificador aumenta alrededor del 5%. Lo cual sugiere que la incorporación de este indicador aporta de forma significativa en el desempeño final del modelo propuesto.

En la fila 3 de la tabla 5.6 se muestra una combinación de rasgos obtenidos del procesamiento de las neuroimágenes y los BM bioquímicos medidos en LCR; no se incluyó en este caso la TR. Con esta combinación de 26 rasgos la exactitud final del clasificador aumenta un 5% con respecto a la anterior. Posteriormente, en la fila 4 se realizó una combinación de rasgos donde se evaluaron los mismos BM que se analizaron en la fila 3 y se adicionó el BM de la TR, para un total de 32 rasgos a ser considerados. Con estas consideraciones se observa un aumento del 7.09% en la clasificación final entre las filas 3 (sin tortuosidad) y fila 4 (con tortuosidad).

Finalmente, en las filas 5 y 6 se combinaron todos los BM analizados en esta investigación incluyendo la tortuosidad (fila 6, 33 rasgos) y sin considerar la tortuosidad (fila 5, 27 rasgos). Al igual que en la etapa de entrenamiento, el objetivo de estas dos últimas comparaciones es combinar varios rasgos multimodales de diferente naturaleza, además de evaluar el aporte de la tortuosidad en el desempeño del método de clasificación (fila 6). Podemos observar de la tabla 5.6 que cuando se incluye la tortuosidad (fila 6) nuevamente se observa un aumento del 3.75% con respecto a cuando no se incluye este indicador. Para este caso, la exactitud final de la clasificación alcanza el 83.75% al separar las tres clases, lo cual puede ser considerado un resultado aceptable, en comparación con otros estudios reportados en la literatura.

Los resultados mostrados en las tablas 5.5 y 5.6 son comparables con los obtenidos por Janousova y colaboradores [36], quienes reportan un método de remuestreo combinado con una regresión penalizada para la identificación de regiones cerebrales que son altamente discriminativas entre sujetos con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve. Los rasgos considerados en ese trabajo fueron extraídos de imágenes de tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) y de RM, tanto basales como longitudinales. El algoritmo de clasificación utilizado fue una máquina de soporte vectorial con núcleo gaussiano. Los resultados reportados por los autores se expresan para un estudio basal y uno longitudinal. En el estudio basal la población analizada fue de 198 pacientes con EA, 409 sujetos con DCL (DCLnc y DCLc) y 231 sujetos controles sanos. Con estos datos los resultados de la clasificación fueron para las clases EA vs controles, 87.9%, para el caso de DCLc vs controles 83.2% y entre DCLc y DCLnc fue del 70.4%. En el estudio longitudinal los autores reportan 510 sujetos analizados entre las tres clases. Los valores de la exactitud de la clasificación en ese análisis fueron: EA vs controles 90.3%, DCLc vs controles 86.9% y DCLc vs DCLnc 82.1%. A pesar de que los resultados presentados por Janousova y autores en algunos casos son superiores a los nuestros, se debe señalar que los mismos se reportan pareados por clases, además de que incluyen entre sus rasgos información de PET-FDG, la cual no fue considerada en nuestra investigación.

Algunos autores han reportado investigaciones donde solo discriminan entre poblaciones de sujetos controles y pacientes con EA. Kloppel y autores [62] describen que utilizaron rasgos como el volumen de la materia gris, y el MMSE para discriminar dos poblaciones de sujetos (controles vs EA), utilizando una SVM de núcleo lineal. Los resultados reportados para la clasificación fueron del 95 %. Aunque estos resultados representan una exactitud muy alta, se debe tener en cuenta que solo discriminan entre las poblaciones de sujetos controles y pacientes con EA y que no consideran a los sujetos con DCL.

Otras investigaciones reportadas por Nanni y colaboradores [63] informan tasas de clasificación entre 85.5% y 92.4%, al comparar pares de grupos (DCL vs controles y EA vs controles), utilizando SVM de núcleo lineal, pero empleando un gran número de características extraídas de las imágenes (2000), seleccionadas con varios métodos.

Otras investigaciones como las reportadas por Salvatore y colaboradores [64] realizan una selección de características mediante análisis de componentes principales (PCA) y emplean mapas de probabilidad de materia gris y materia blanca. En esta investigación la población analizada fue de 137 pacientes con EA, 76 sujetos con DCLc, 134 sujetos DCLnc y 162 sujetos controles. El clasificador utilizado fue una SVM con núcleo lineal. Los resultados presentados por los autores fueron obtenidos mediante una validación cruzada de 20 vías. La clasificación final fue del 72 % entre DCLc vs controles, 66 % entre DCLc y DCLnc y 76 % entre pacientes con EA y sujetos controles. Estos resultados son comparables con los nuestros para varias combinaciones de BM que fueron reportados en las tablas 5.5 y 5.6. Pérez y autores [30] también probaron la eficiencia de la compacidad discreta para la clasificación de tres poblaciones (sujetos controles, DCL y EA) pareadas. Se emplearon en esa investigación 90 sujetos en total, 30 sujetos controles, 30 sujetos DCLnc y 30 pacientes con EA. El clasificador utilizado fue una SVM con núcleo gaussiano. En los resultados reportados por los autores se obtienen precisiones que van del 85% (DCL vs controles) al 98.3% (EA vs controles). Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos resultados se expresan pareados (clasificador binario) y no se integran los resultados en un clasificador multiclase que discrimine las tres poblaciones.

De forma general podemos decir que los resultados anteriores mostrados en las tablas 5.5 y 5.6 sugieren que la tortuosidad es un rasgo que puede aportar de forma significativa en el proceso de clasificación para discriminar entre las poblaciones de sujetos controles, sujetos con DCLnc y pacientes con EA. Esto se fundamenta teniendo en cuenta que en todos los casos en que se incluyó la tortuosidad como rasgo en el vector de características la precisión final de la clasificación aumentó tanto para la etapa de entrenamiento como para la de prueba.

5.5 Clasificación utilizando bosques aleatorios para la etapa de entrenamiento.

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la aplicación del algoritmo de bosques aleatorios (RF) explicado en secciones anteriores. En este esquema se utilizaron 120 sujetos de las tres clases analizadas (40 AMS, 40 DCL y 40 EA) para entrenar el clasificador de RF. Se probaron varias combinaciones de BM para determinar la contribución de cada uno de ellos, en especial de la tortuosidad en el proceso de clasificación. La tabla 5.7 muestra los resultados del proceso de clasificación en la etapa de entrenamiento utilizando una validación cruzada de 10 vías. La precisión de la clasificación se determinó para este conjunto de entrenamiento (última columna) y se reporta como medidas centrales y de dispersión.

En las primeras clasificaciones mostradas (fila 1 y fila 2) se incluyeron solo biomarcadores extraídos del procesamiento de las neuroimágenes, para evaluar el efecto que tiene incorporar la tortuosidad entre los rasgos del clasificador; en todos los casos fueron incluidos los volúmenes y la compacidad discreta. Todas las modalidades de BM fueron consideradas en las últimas dos filas, con el objetivo de evaluar el desempeño de todo el conjunto de rasgos sin la tortuosidad (5ª fila) y con la tortuosidad (6ª fila).

Tabla 5.7 Diferentes combinaciones de biomarcadores utilizados como vectores de características para ser clasificados por el algoritmo del RF.

Fila	Biomarcadores						Num. Rasgos	Exactitud de la clasificación	
	V	VN	CD	GT	TR	Bioquímicos (LCR)		Cognitivos (MMSE)	Datos entrenamiento (N=120) ($\mu \pm \sigma$)
1	✓		✓	✓				24	67.50 ± 0.16%
2	✓		✓	✓	✓			30	76.67 ± 0.33%
3	✓		✓	✓		✓		26	78.33 ± 0.23%
4	✓		✓	✓	✓	✓		32	80.83 ± 0.27%
5	✓		✓	✓		✓	✓	27	88.33 ± 0.11%
6	✓		✓	✓	✓	✓	✓	33	90.00 ± 0.12%

Se puede observar en la tabla 5.7 que la tortuosidad (TR) contribuye por sí sola a aumentar la precisión en más del 9% considerando solo los BM de neuroimágenes (filas 1 sin tortuosidad y fila 2 con tortuosidad). Combinando los BM de neuroimágenes y los bioquímicos, se puede apreciar un aumento del 2.5% en las filas 3 y 4, al agregar la tortuosidad como rasgo en el proceso de clasificación. Finalmente, al incorporar todos los indicadores de imagen, bioquímicos y cognitivos, se puede ver que la TR contribuye en un 1.67% a la precisión (filas 5 y 6).

Estos resultados reflejan que la TR contribuye a la clasificación en los tres escenarios: usando solo BM de imagen, imagen más bioquímicos y en la incorporación de todas las características, en las cuales se obtuvo un 90% de precisión con el conjunto de datos de entrenamiento (6ta fila, última columna).

En todas las combinaciones de la tabla 5.7, se puede observar que la inclusión de la tortuosidad en el vector de características permitió obtener mayores tasas de clasificación en una comparación multigrupo y que la incorporación de otras modalidades que expresen diferentes contextos potencia esta capacidad de discriminación en el algoritmo de clasificación (fila 2, fila 4 y fila 6). Para identificar su contribución, cada característica (33 rasgos) se clasifica según la relevancia medida por el índice de Gini en la clasificación de RF. La figura 5.7 muestra las diez características más importantes determinadas en este proceso. En particular, la tortuosidad medida en el lóbulo parietal, junto con el grosor cortical promedio, son los rasgos que más contribuyen a la clasificación final.

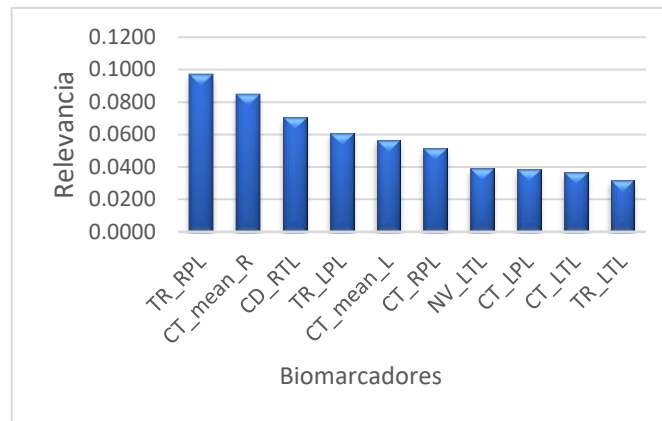


Figura 5.7 Relevancia de las características durante el entrenamiento y diseño del clasificador RF. RPL, lóbulo parietal derecho, RTL, lóbulo temporal derecho, LPL, lóbulo parietal izquierdo, LTL, lóbulo temporal izquierdo, TR, tortuosidad, CT, grosor cortical, CD, compacidad discreta, NV, volumen normalizado.

5.6 Clasificación utilizando boques aleatorios para la etapa de prueba

Para la etapa final del proceso de clasificación, se realizó una prueba con un conjunto de datos con los cuales no se entrenó previamente en ningún caso el clasificador (datos no vistos). Este conjunto está compuesto por 10 sujetos AMS, 10 sujetos con DCL y pacientes con 10 EA. Esta prueba se realizó con el objetivo de probar la capacidad de generalización de la estrategia propuesta ante un conjunto de datos de prueba no vistos previamente por el clasificador y de esta forma poder evaluar su desempeño real ante nuevos casos.

Al igual que en la etapa de entrenamiento se probaron varias combinaciones de BM para determinar la contribución de cada uno de ellos en el proceso de clasificación. Finalmente, la tabla 5.8 muestra los resultados de la clasificación con datos no vistos.

Tabla 5.8 Diferentes combinaciones de biomarcadores utilizados como vectores de características para ser clasificados por el algoritmo del RF utilizando datos no vistos.

Fila	Biomarcadores						Num. Rasgos.	Exactitud de la clasificación Datos de prueba (N=30) ($\mu+\sigma$)	
	V	VN	CD	GT	TR	Bioquímicos (LCR)			Cognitivos (MMSE)
1	✓		✓	✓				24	60.0%
2	✓		✓	✓	✓			30	66.66%
3	✓		✓	✓		✓		26	63.33%
4	✓		✓	✓	✓	✓		32	70.0%
5	✓		✓	✓		✓	✓	27	83.33%
6	✓		✓	✓	✓	✓	✓	33	86.66%

De la tabla 5.8 podemos observar que las dos primeras clasificaciones se llevaron a cabo incluyendo solo BM extraídos de imágenes, para considerar el aporte individual de la tortuosidad (segunda fila), en comparación con los índices previamente reportados (primera fila) los cuales, en general, son reportados con más frecuencia en la literatura. Los BM de LCR se incorporaron en el vector de características, sin tortuosidad (tercera fila) y con tortuosidad (cuarta fila). Todas las modalidades, incluido el MMSE como biomarcador sustituto, se han considerado en las últimas dos filas, nuevamente con (sexta fila) y sin tortuosidad (quinta fila).

Los resultados obtenidos con el conjunto de datos de prueba (tabla 5.8) muestran que la tortuosidad contribuyó con un aumento de hasta 6.66% cuando se usa solo BM extraídos con neuroimágenes, de 6.67% cuando se agregan niveles de LCR y de 3.33% cuando se consideran todos los biomarcadores. Al igual que para la etapa de entrenamiento, cuando se agregó la tortuosidad entre los rasgos del vector de características en todos los casos se presentó un aumento de la exactitud de la clasificación.

También se analizó en este trabajo de investigación la matriz de confusión para identificar el tipo de error introducido, o sea cuales son las clases en las que ocurren los errores más notables. Para este análisis se consideraron los resultados del clasificador de RF con los datos de prueba (datos no vistos) mostrados en la tabla 5.8. Se obtuvieron las matrices de confusión para todas las combinaciones (6 combinaciones). En la tabla 5.9 se muestran los resultados de las respectivas matrices de confusión.

Tabla 5.9 Matrices de confusión para diferentes combinaciones de biomarcadores utilizados en el proceso de clasificación. Las matrices de confusión de la columna izquierda corresponden a las combinaciones de rasgos donde fue incluida la tortuosidad.

Biomarcadores		V,VN,CD, GC, TR			V,VN,CD,GC			
Matriz de confusión		AMS	DCL	EA		AMS	DCL	EA
	AMS	9	1	0	AMS	8	2	0
	DCL	0	4	6	DCL	0	4	6
	EA	0	3	7	EA	0	4	6
	Exactitud: 66.66%				Exactitud: 60%			
Biomarcadores		V, VN, CD, GC,TR, LCR			V,VN,CD,GC, LCR			
		AMS	DCL	EA		AMS	DCL	EA
	AMS	7	3	0	AMS	7	3	0
	DCL	1	7	2	DCL	1	5	4
	EA	1	2	7	EA	1	2	7
Exactitud:70%				Exactitud: 63.33%				

Biomarcadores	V, VN,CD,GC,TR, LCR, MMSE			V, VN,CD,GC,LCR, MMSE		
	AMS	DCL	EA	AMS	DCL	EA
AMS	10	0	0	AMS	10	0
DCL	0	8	2	DCL	1	7
EA	0	2	8	EA	0	2
Exactitud: 86.66%			Exactitud: 83.33%			

Los resultados de la tabla 5.9 muestran que los errores mayores aparecen en la asignación del grupo DCL, que nuestro método clasifica erróneamente como EA y en algunos casos a la clase AMS. Esto contrasta con los resultados reportados por Dimitriadis y colaboradores [31] y por Ramírez y autores [29] que clasifican erróneamente un 35% y 40% respectivamente de casos de DCL a la clase AMS, lo que puede conducir a un manejo clínico incorrecto de esos sujetos. Por otro lado, la combinación (V, NV, DC, CT, TR, LCR, y MMSE) probada en esta investigación logra una clasificación del 90% de las poblaciones de AMS y EA y una clasificación del 80% de las poblaciones de AMS y DCL, en contraste con 60 % y 62.5% para la clase AMS y al 95% y 92.5% para la clase EA, respectivamente obtenidos por los mismos autores [31], [29]. Es necesario mencionar que en la investigación citada anteriormente se incluye la clase DCLc, que puede causar una disminución del rendimiento general de sus métodos.

Al analizar los resultados en las tablas 5.7 y 5.8 para el modelo de clasificación con bosques aleatorios se puede inferir que la tortuosidad aparece reiteradamente como una métrica que puede proporcionar información relevante en el diagnóstico temprano de EA. Esto se sustenta en dos argumentos fundamentales: el primero son los resultados estadísticos que se muestran en la tabla 5.1, donde se aprecia la contribución de este biomarcador para discriminar entre las clases de sujetos control versus sujetos con DCL. El segundo argumento se relaciona con el proceso de clasificación que se muestra en las tablas 5.7 y 5.8, donde se puede observar que en todos los casos en que se incluyó la tortuosidad como característica en el vector de rasgos del algoritmo propuesto, se aumentó la precisión final de la clasificación. Por estas razones, creemos que este indicador obtenido del procesamiento de las neuroimágenes tiene un excelente potencial para convertirse en un biomarcador efectivo en el diagnóstico temprano de EA.

5.7 Clasificación para la población mexicana.

En esta sección se presentan los resultados obtenidos para los sujetos de población mexicana adquiridos en el Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CIFM). Este grupo está constituido por 13 sujetos controles y 8 sujetos con DCL. Para esta población no se cuenta con los estudios de BM en LCR (proteína tau y beta-amiloide 42), por lo que solo se incluyeron los rasgos extraídos del procesamiento de las neuroimágenes y el estudio cognitivo MMSE. Para el algoritmo de clasificación se utilizó un bosque aleatorio. El algoritmo de RF se entrenó con los 60 sujetos de la base de datos del ADNI de las clases AMS y DCL y se probó con los 21 casos registrados de la población mexicana.

La exactitud se calculó primero durante el procedimiento de entrenamiento (reportado como medidas centrales y de dispersión obtenidas de una validación cruzada de 10 vías) y luego se determinó para el conjunto de datos de prueba.

Para probar la capacidad de discriminación de la tortuosidad, se obtuvo el rendimiento del clasificador de RF para varias combinaciones de características (tabla 5.10). Las primeras tres filas incluyen solo parámetros extraídos de imágenes (V, VN y CD, 18 características) en la primera fila; solo TR (6 características) en la segunda; y todo incluido (24 rasgos) en la tercera. Como se esperaba, la combinación de más parámetros morfológicos permite un aumento del 6.66% en la clasificación del conjunto de entrenamiento. Para el conjunto de prueba, se obtuvo la mejor precisión (71,43%) mediante la combinación de todos los parámetros extraídos de la imagen. La exactitud de los datos fue calculada según la ecuación 5.1 descrita en secciones anteriores, teniendo en cuenta que para este caso solo se consideran dos clases (AMS vs DCL).

Tabla 5.10 Resultados del proceso de clasificación usando RF para diferentes combinaciones de BM para la etapa de entrenamiento y prueba utilizando el conjunto de datos de la población mexicana.

Exactitud					
V VN CD	TR	MMSE	Num. de Rasgos	Etapa de Entrenamiento (N=60) ($\mu \pm \sigma$)	Etapa de Prueba (N=21)
✓			18	71.67 +- 0.33%	66.66%
	✓		6	75.00 +- 0.22%	52.38%
✓	✓		24	78.33 +- 0.33%	71.43%
		✓	1	73.33 +- 0.25%	61.90%
✓	✓	✓	25	100 +- 0.0%	80.95%

Teniendo en cuenta que el deterioro cognitivo constituye un estándar clínico para el diagnóstico, se midió la capacidad de clasificación del examen MMSE de forma individual. En la cuarta fila de la tabla 5.10, se puede ver que el MMSE proporciona una tasa de clasificación del 73.33% en el conjunto de entrenamiento, pero solo del 61.9% en el conjunto de prueba. Algunas investigaciones han demostrado que la combinación de diferentes modalidades aumenta la capacidad de clasificación [36], y esto se muestra en la última fila de la tabla 5.10, donde todas las imágenes y biomarcadores cognitivos se incorporan para lograr una asignación del 100% en el conjunto de entrenamiento y hasta 80.95% para el conjunto de prueba. Estos resultados también pueden contrastarse con los reportados por Salvatore et al [40] que muestran tasas de clasificación del 59% (AMS vs DCL). Nanni et al [63] informan tasas de clasificación entre 85.5% al comparar pares de grupos (DCL vs AMS), pero emplean una gran cantidad de características de imagen (2000) seleccionadas con varios métodos. Por el contrario, Dimitriadis et al [9] informan una precisión del 61,9% en la clasificación de cuatro grupos: AMS, DCLc, DCLnc y EA, pero debe tenerse en cuenta que discriminar entre las clases DCLc y DCLnc puede causar el rendimiento aparentemente bajo de su método

5.8 Comparación de los resultados obtenidos con la literatura.

Los resultados que se muestran en esta sección y que serán contrastados con la literatura corresponden a los obtenidos para los dos algoritmos de clasificación propuestos (SVM y RF),

utilizando los datos de prueba donde se evalúa el desempeño final de los métodos ante datos no vistos (30 sujetos, 10 sujetos AMS, 10 sujetos con DCL y 10 pacientes con EA).

La tabla 5.11 muestra algunos resultados reportados en la literatura donde se emplean poblaciones de sujetos similares y se utilizan algoritmos de máquinas de soporte vectorial (SVM) o bosques aleatorios (RF), para discriminar entre las poblaciones de estudio. Los parámetros que fueron considerados para la comparación con los estudios reportados en la literatura fueron:

- ✓ **Rasgos utilizados:** se refiere a las características o rasgos que fueron utilizadas para el entrenamiento y la clasificación de los algoritmos.
- ✓ **Datos:** poblaciones de estudio que fueron analizadas en cada investigación.
- ✓ **Algoritmo de clasificación:** esta columna describe los elementos que componen a los algoritmos de reconocimiento de patrones reportados por los autores. Se incluyen para el caso de los bosques aleatorios, el número de árboles y en el caso de las máquinas de soporte vectorial, el tipo de núcleo (*kernel*).
- ✓ **Métricas:** se reportan los valores de exactitud, y en algunos casos la sensibilidad y la especificidad como resultado de los algoritmos propuestos en cada una de las investigaciones reportadas. En algunos casos los autores reportan los resultados pareados por clases y en otros se reportan las métricas globales considerando todas las clases que intervienen.

En la última fila de la tabla 5.11 se reportan los resultados obtenidos por uno de los métodos propuestos en este trabajo de investigación, en este caso el método que utiliza como estrategia de clasificación el bosque aleatorio. Otros resultados obtenidos de esta tesis doctoral fueron divulgados y publicados en artículos científicos y eventos que se pueden consultar en el apéndice B de este documento.

Tabla 5.11. Comparación con resultados reportados en la literatura. La última fila describe los resultados de esta investigación.

Autores	Artículo	Rasgos Utilizados	Datos	Algoritmo de clasificación	Métricas
Sivapriya et al.,2015 [19]	Ensemble merit merge feature selection for enhanced multinomial classification in Alzheimer's dementia. Comput. Math. Methods Med. doi:10.1155/2015/676129	Mediciones volumétricas; FDG-PET Puntuaciones Neuropsicológicas	EA 140 DCL 450 AMS 280	RF con 100 hasta 1,000 árboles.	AD vs. MCI vs. HC: exactitud: 96.3% Validación cruzada de 5 vías
Salvatore, et al 2018 [40]	A wrapped multi-label classifier for the automatic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. Journal of Neuroscience Methods,	426 rasgos volumen subcortical, grosor cortical, volumen cortical, cortical área de la superficie, desviación estándar, curvatura cortical, y volumen de estructura hipocampal, MMSE, etc	100 AMS, 100 DCLnc 100 DCLc, 100 EA.	SVM kernel lineal	Exactitud (validación cruzada de 5 vías) 0.59 ± 0.04 DCLnc vs AMS, 0.79 ± 0.03 DCLc vs AMS, 0.96 ± 0.01 EA vs AMS, 0.62 ± 0.05 DCLc vs DCLnc, 0.90 ± 0.01 EA vs DCLnc, 0.78 ± 0.03 EA vs DCLc
Levedev, et al 2014 [39]	Random Forest ensembles for detection and prediction of Alzheimer's disease with a good between-cohort robustness. NeuroImage: Clinical	Grosor Cortical, mapas Jacobianos Volumenes. ApoE, Datos demográficos	185 EA, 225 AMS 165 (DCLc).	Random Forest	EA-AMS Exactitud:90.7%, Sensibilidad 82.9% Especificidad 86.7% DCLc-DCLnc Exactitud:83.3% Sensibilidad 81.3% Especificidad: 82.3%
Dimitriadis, et al. 2018 [31]	Random forest feature selection, fusion and ensemble strategy: Combining multiple morphological MRI measures to discriminate among healthy elderly, MCI, cMCI and	MMSE, edad, grosor cortical, superficie cortical área, curvatura cortical, Materia gris, volumen de estructuras	60 EA, 60 DCL, 60 DCLc and 60 controles para datos de entrenamiento AMS: 40, DCL: 40, DCLc: 40 y AD: 40.	Arreglo de random Forest 4 Random Forest y 1 SVM.	Exactitud: 61.9% para las cuatro clases

	alzheimer's disease patients: From the alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) database. Journal of Neuroscience Methods.	corticales y subcorticales, formas y volumen del hipocampo.	Para datos de prueba.	Decisión por voto mayoritario.	
Ramirez, et al 2018 [29]	Ensemble of random forests One vs. Rest classifiers for MCI and AD prediction using ANOVA cortical and subcortical feature selection and partial least squares. Journal of Neuroscience Methods.	MMSE, edad, grosor cortical, superficie cortical área, curvatura cortical, Materia gris, volumen de estructuras corticales y subcorticales, formas y volumen del hipocampo.	60 EA, 60 DCL, 60 DCLc and 60 controles para datos de entrenamiento AMS: 40, DCL: 40, DCLc: 40 y AD: 40. Para datos de Prueba.	Selección caract. (ANOVA) arreglo random Forest One vs Rest.	56.25% para las cuatro clases
Gray et al., 2013) [37]	Random forest-based similarity measures for multi-modal classification of Alzheimer's disease. Neuromage.	-Mediciones volumétricas; – FDG-PET intensidad de los vóxeles; mediciones en LC – Información genética.	Poblaciones. EA 37 DCLnc 34 DCLc 41 AMS 35	RF 5.000 árboles	EA vs.AMS: 89% DCL vs. AMS: 74.6% DCLnc vs. DCLc: 58.4%
Payan et al., 2015 [38]	Predicting Alzheimer's disease: a neuroimaging study with 3D convolutional neural networks. arXiv.org. cs. arXiv:1502.02506	Volumen materia gris, materia blanca y LCR	755 pacientes en cada una de las tres clases (AD, MCI, HC), para un total de 2,265	Red neuronal convolucional 3D	3-salidas 89.47% EA vs. AMS 95.39% EA vs. DCL 86.84% AMS vs. DCL 92.11%
E. Barbará, et al. 2019	Evaluation of brain tortuosity measurement for the automatic multimodal classification of subjects with Alzheimer's disease. Computational Intelligence and Neuroscience.	Volúmenes, materia gris, materia blanca, grosor cortical, compacidad discreta, tortuosidad, concentraciones de beta-amiloide y proteína tau, examen cognitivo MMSE.	150 sujetos en total. 40 sujetos AMS 40 sujetos DCLnc 40 pacientes EA para datos de entrenamiento. 10 sujetos AMS 10 sujetos con DCLnc 10 pacientes con EA para datos de prueba final.	RF 150 árboles.	Exactitud: 86.66% para las tres clases

Algunos resultados presentados son superiores a los reportados por nuestro método. Sivapriya y colaboradores [19] informan una precisión del 96,3% durante la validación cruzada de 5 vías utilizando un clasificador de RF, pero incorporando entre sus rasgos parámetros extraídos de imágenes PET que en nuestro caso no fueron considerados. Nuestros resultados también se pueden contrastar con los reportados por Salvatore et al [40] que muestran tasas de clasificación del 59% (Controles frente a DCL), 90% (DCL frente a EA) y 96% (Controles versus EA), considerando BM extraídos de imágenes, así como las puntuaciones cognitivas. Se debe señalar que, en todos estos estudios, la incorporación de pruebas neuropsicológicas aumenta considerablemente las tasas de clasificación, porque los cambios cognitivos son una expresión clara de la progresión de la EA y por lo tanto, se emplean como un criterio clínico primario para su diagnóstico por los expertos.

En otras investigaciones reportadas por Lerch y autores [41] se analizan varias estructuras cerebrales, que incorporan el grosor cortical promedio de toda la corteza para discriminar grupos de pacientes y controles. Sus resultados muestran una precisión del 75%, una sensibilidad del 79% y una especificidad del 71%, utilizando un análisis discriminante cuadrático.

La sensibilidad y la especificidad se pueden calcular como:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{d}{c+d} \quad (5.2)$$

$$\text{Especificidad} = \frac{a}{a+b} \quad (5.3)$$

Donde a, b, c y d son los elementos que se muestran en la matriz de confusión de la tabla 5.12:

Tabla 5.12. Matriz de confusión para ilustrar el cálculo de la sensibilidad y la especificidad

		Clasificador	
		Negativos	Positivos
Valores Reales	Negativos	a	b
	Positivos	c	d

Los autores reportan la mayor precisión (94%) cuando se incluyen las métricas que corresponden al giro parahipocampal. Sin embargo, se debe tener en cuenta que en esa investigación los autores solo consideraron dos poblaciones (controles sanos versus pacientes con EA) con solo 17 y 19 sujetos respectivamente [41].

Otros resultados reportados por Du y colaboradores [42] sugieren que el grosor de la corteza en pacientes con enfermedad de Alzheimer es menor ($p < 0,001$) en la región parietal bilateral, en comparación con pacientes que presentan demencia frontotemporal. Según lo reportado en Du y autores [42], los pacientes que presentaban enfermedad de Alzheimer tenían una corteza más delgada principalmente en los lóbulos, frontal, parietal, temporal y occipital ($p < 0,001$) en comparación con los sujetos normales. La población analizada fue de 23 sujetos control, 22 pacientes con diagnóstico de EA y 19 pacientes con demencia frontotemporal. La precisión de la clasificación para este estudio fue del 96% + -3% entre los sujetos control y los pacientes con EA utilizando validación cruzada. Para diferenciar a los pacientes con demencia frontotemporal, el mejor resultado teniendo en cuenta el grosor cortical fue del 85% + - 6%. Para diferenciar entre los dos tipos de demencia, el resultado fue de 82% + - 1% [42].

Por otra parte, Dimitriadis y colaboradores [31] reportan una precisión del 61.9% en la clasificación de cuatro grupos (Controles, DCLc, DCLnc y EA), pero debe tenerse en cuenta que discriminar entre las clases DCLc y DCLnc puede ser la causa del rendimiento aparentemente bajo de su método.

Payan y colaboradores [38] también llevan a cabo una clasificación multigrupo (AMS, DCL y EA) que conduce a una precisión del 89,5%, pero a través del uso de un método complejo basado en redes neuronales convolucionales 3D.

5.9 Comparación entre los resultados obtenidos con bosques aleatorios y máquinas de soporte vectorial.

En esta sección realizaremos una comparación entre los dos métodos empleados para clasificar las poblaciones de sujetos que se analizaron en este trabajo de investigación. Primeramente, se debe señalar que el algoritmo de SVM realiza una discriminación entre dos clases (clasificador binario) y en esta investigación se estaban considerando tres poblaciones de sujetos a estudiar (AMS, DCL y EA). Por esta razón fue necesario implementar un algoritmo que involucrara dos SVM anidadas como fue explicado en secciones anteriores para lograr obtener un esquema de salida multiclase; este proceso hace más complejo el esquema de clasificación final. Teniendo en cuenta estos inconvenientes en diferentes investigaciones se reporta la clasificación con SVM de forma pareada entre clases cuando existen más de dos poblaciones a analizar [64].

Por otra parte, tenemos que los bosques aleatorios por naturaleza son clasificadores multiclase que pueden discriminar entre varias poblaciones. Esta es una característica muy importante cuando se tiene más de dos clases a diferenciar. En la tabla 5.13 se muestra una comparación entre los dos modelos de clasificación propuestos. Los resultados que se muestran corresponden a los datos de prueba (N=30 sujetos, 10 de cada clase) no vistos en la etapa de entrenamiento. Se puede observar que en la mayoría de los casos la exactitud y el desempeño del clasificador desarrollado con el algoritmo de RF fue superior al de SVM. Estos resultados concuerdan con los reportados por Lebedev y autores [39], donde se plantea que el rendimiento del modelo con RF produjo una precisión significativamente mayor en comparación con un clasificador de SVM con núcleo lineal para una población de sujetos del ADNI compuesta por 185 pacientes con EA, 225 sujetos controles y 165 sujetos con DCLnc con un seguimiento longitudinal de 4 años.

También los resultados obtenidos en esta investigación concuerdan con los reportados por Sarica y colaboradores [13] donde se plantea que los clasificadores de bosques aleatorios presentan una alternativa confiable con respecto a otros modelos de clasificadores, mostrando un mejor rendimiento, especialmente cuando se combinan variables multimodales. En particular, RF mostró importantes ventajas sobre otras metodologías, en cuanto a la capacidad para manejar datos altamente correlacionados no linealmente y robustez al ruido, entre otras ventajas [13]. Por estas razones concluimos que la mejor variante para la clasificación de las tres poblaciones de sujetos analizadas en esta investigación (AMS, DCL y EA) es un algoritmo de RF en el cual se incorpore la tortuosidad como BM de neuroimágenes y se combinen rasgos multimodales que expresen diferentes cualidades, para lograr una mejor caracterización en el apoyo al diagnóstico clínico temprano de la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 5.13 Comparación entre los algoritmos de SVM y RF en cuanto a la exactitud de la clasificación con los datos de prueba. Se puede observar que en la mayoría de los casos el RF tiene un mejor desempeño que el modelo con SVM.

	Exactitud	
Num. Rasgos.	Datos prueba (SVM) (N=30)	Datos prueba (RF) (N=30)
24	56.67%	60.0%
30	61.66%	66.66%
26	66.66%	63.33%
32	73.75%	70.0%
27	80.0%	83.33%
33	83.75%	86.66%

Capítulo 6. Conclusiones y trabajo futuro

Este trabajo de investigación doctoral se enfocó en el aporte de nuevas herramientas de apoyo al diagnóstico clínico para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer. Se debe tener en cuenta que la EA constituye un importante problema de salud a nivel mundial, pues se estima que, en el año 2030, aproximadamente, 74.7 millones de personas padecerán esta patología. Por estas razones, tiene notable importancia la detección de esta patología en sus primeras etapas, en especial en la fase de deterioro cognitivo leve, cuando se pueden aplicar determinadas terapias, los sujetos pueden ser incluidos en ensayos clínicos o se pueden tomar medidas desde una perspectiva legal, en caso de ser necesario. En este contexto, la contribución principal de esta investigación es la introducción de la medida de la tortuosidad cortical, calculada mediante la suma de ángulos métricos, como un parámetro morfológico prometedor para ser considerado como una herramienta de apoyo al diagnóstico en las primeras etapas de la enfermedad. Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que la tortuosidad es sensible con un valor de significancia estadística de $p \leq 0.05$ a los cambios morfológicos que aparecen en varias estructuras cerebrales, cuyo deterioro atrófico se puede detectar en la etapa de DCL. Adicionalmente, se demostró que la combinación de este parámetro con otros biomarcadores potencia aún más su capacidad diagnóstica.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran diferencias significativas de los índices de tortuosidad para la mayoría de las estructuras analizadas, lo que permite la discriminación entre sujetos AMS vs DCL y AMS vs pacientes con EA. Sin embargo, aunque la tortuosidad presentó una mejor capacidad de discriminación que otros biomarcadores extraídos del procesamiento de las neuroimágenes (volumen, volumen normalizado, compacidad discreta y grosor cortical) para separar a los sujetos AMS de los otros dos grupos, no mostró el mismo rendimiento para distinguir entre sujetos con DCL y pacientes con EA. En este caso, otras características fueron más eficientes que la tortuosidad, lo que corrobora que la integración y la selección adecuada de diferentes tipos de BM proporcionan mejores opciones y aumentan la exactitud final de los clasificadores propuestos.

Cuando se emplea la estrategia de clasificación que utiliza SVM y se combinan todos los rasgos (33 características) en el proceso de clasificación se obtiene el 83.75% de exactitud final ante datos no vistos; lo cual es comparable con la mayoría de los resultados reportados en la literatura y en nuestro caso utilizando menos rasgos. Por otra parte, cuando se emplea la estrategia de clasificación de RF y se incorpora información multimodal de todos los rasgos, se alcanza una precisión del 86,66% durante la etapa de prueba con datos no vistos previamente. Para el caso de los sujetos de población mexicana analizados en este trabajo, la estrategia de clasificación utilizada, que fue la de RF, mostró una exactitud final del 80.95%, comparable al resultado anterior.

Estos resultados sugieren que la tortuosidad cortical es un BM de imágenes potencialmente útil en la detección de las etapas tempranas de EA, cuando los sujetos comienzan a presentar los primeros síntomas clínicos de la enfermedad. En todos los casos en los que se incluyó la tortuosidad entre los rasgos a evaluar, la exactitud final de la clasificación aumentó, por lo que se

puede concluir que este biomarcador aporta de forma significativa en la discriminación de las tres clases evaluadas en este trabajo.

Finalmente, podemos señalar algunas de las limitaciones y trabajos futuros de esta investigación. Como limitaciones fundamentales tenemos el número de sujetos participantes en el estudio, pues, aunque se consideraron 150 sujetos en total obtenidos de la base de datos del ADNI, las poblaciones para cada clase (AMS, DCL y EA) fueron de 40 sujetos cada una para la etapa de entrenamiento y 10 sujetos de cada población en la etapa de prueba con datos no vistos. También, la cantidad de sujetos de población mexicana fue reducida, 21 sujetos de los cuales 13 eran sujetos AMS y 8 sujetos diagnosticados con DCL; no fue posible adquirir datos de pacientes con EA. Por estas razones consideramos que, para obtener una validación más precisa y certera de la tortuosidad como BM de imágenes en el diagnóstico temprano de la EA, se debe analizar una población mayor.

Como trabajo futuro a desarrollar partiendo de los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, se debe analizar la incorporación de otras subestructuras en el proceso de clasificación, puesto que en esta investigación solo se consideraron estructuras como la materia gris, la materia blanca y los lóbulos parietal y temporal.

En especial, resultaría de particular interés analizar la subestructura del hipocampo, pues se ha reportado ampliamente en la literatura que el volumen del hipocampo se ve afectado a medida que avanza el proceso patológico de la EA y esta estructura es una de las primeras en afectarse cuando comienzan los síntomas preliminares de la EA. De forma específica, la tortuosidad de esta subestructura pudiera aportar de forma significativa en la discriminación de las poblaciones de sujetos adultos mayores sanos y sujetos con deterioro cognitivo para el diagnóstico temprano de la EA.

Por otra parte, también se pueden considerar la incorporación de imágenes funcionales de PET, cuyos rasgos pueden ser incluidos en el clasificador y de esta forma aumentar la exactitud final del estudio.

Referencias

- [1] C.-S. Dámaso y F.-V. Carlos, «Cambios Cerebrales en el Envejecimiento Normal y Patológico,» *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, vol. 12, pp. 21-36, 2012.
- [2] C.-B. Kim, Y. Y. Choi, W. K. Song y K.-B. Song, «Antibody-based magnetic nanoparticle immunoassay for quantification of Alzheimer's disease pathogenic factor,» *Journal of Biomedical Optics*, vol. 19, p. 051205, 12 2013.
- [3] Q. Ruan, G. D'Onofrio, D. Sancarlo, Z. Bao, A. Greco 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, 5 2016.
- [4] B. Dubois, H. H. Feldman, C. Jacova, J. L. Cummings, S. T. DeKosky, P. Barberger-Gateau, A. Delacourte, G. Frisoni, N. C. Fox, D. Galasko, S. Gauthier, H. Hampel, G. A. Jicha, K. Meguro, J. O'Brien, F. Pasquier, P. Robert, M. Rossor, S. Salloway, M. Sarazin, L. C. Souza, Y. Stern, P. J. Visser y P. Scheltens, «Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon,» *The Lancet Neurology*, vol. 9, pp. 1118-1127, 11 2010.
- [5] «Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015. El Impacto Global de la Demencia. UN ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA, INCIDENCIA, COSTOS Y TENDENCIAS,» <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>, consultado 2019.
- [6] R.-C. Oscar, T.-A. L. Pilar, G.-S. M. Guadalupe, T.-C. Sara y G.-R. L. Miguel, «Validación de la escala Quality of Life in Alzheimer's Disease (QOL-AD) en pacientes mexicanos con demencia tipo Alzheimer, vascular y mixta,» *Revista de Neurología*, vol. 51, pp. 72-80, 2010.
- [7] G. Renzo Lanfranco, P. Manriquez-Navarro, G. Leyla Avello y A. Canales-Johnson, «Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas,» *Revista médica de Chile*, vol. 140, pp. 1191-1200, 9 2012.
- [8] C. R. Jack, M. S. Albert, D. S. Knopman, G. M. McKhann, R. A. Sperling, M. C. Carrillo, B. Thies y C. H. Phelps, «Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease,» *Alzheimer's & Dementia*, vol. 7, pp. 257-262, 5 2011.
- [9] R. A. Sperling, P. S. Aisen, L. A. Beckett, D. A. Bennett, S. Craft, A. M. Fagan, T. Iwatsubo, C. R. Jack, J. Kaye, T. J. Montine, D. C. Park, E. M. Reiman, C. C. Rowe, E. Siemers, Y. Stern, K. Yaffe, M. C. Carrillo, B. Thies, M. Morrison-Bogorad, M. V. Wagster y C. H. Phelps, «Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease,» *Alzheimer's & Dementia*, vol. 7, pp. 280-292, 5 2011.

- [10] M. S. Albert, S. T. DeKosky, D. Dickson, B. Dubois, H. H. Feldman, N. C. Fox, A. Gamst, D. M. Holtzman, W. J. Jagust, R. C. Petersen, P. J. Snyder, M. C. Carrillo, B. Thies y C. H. Phelps, «The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimers disease,» *Alzheimer's & Dementia*, vol. 7, pp. 270-279, 5 2011.
- [11] G. M. McKhann, D. S. Knopman, H. Chertkow, B. T. Hyman, C. R. Jack, C. H. Kawas, W. E. Klunk, W. J. Koroshetz, J. J. Manly, R. Mayeux, R. C. Mohs, J. C. Morris, M. N. Rossor, P. Scheltens, M. C. Carrillo, B. Thies, S. Weintraub y C. H. Phelps, «The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimers disease,» *Alzheimer's & Dementia*, vol. 7, pp. 263-269, 5 2011.
- [12] G. García-Ribas, José Luis López-Sendón Moreno y J. García-Caldentey., «Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer,» *Rev Neurol*, vol. 58, pp. 308-317, 2014.
- [13] A. Sarica, A. Cerasa y A. Quattrone, «Random Forest Algorithm for the Classification of Neuroimaging Data in Alzheimers Disease: A Systematic Review,» *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 9, 10 2017.
- [14] E. R. Martínez, «Enfermedad de Alzheimer. Nuevos criterios diagnósticos e implicaciones en la práctica clínica.,» *An Real Acad Med Cir Vall*, vol. 51, pp. 67-75, 2014.
- [15] T. Varghese, M. Tech, R. Sheelakumari, R. MPhil, S. James y P. S. Mathuranath, «A review of neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease,» *Neurol Asia*, vol. 18, pp. 239-248, 2013.
- [16] E. Bullitt, 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, pp. 1163-1171, 9 2003.
- [17] E. Grisan, M. Foracchia y A. Ruggeri, «A Novel Method for the Automatic Grading of Retinal Vessel Tortuosity,» *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 27, pp. 310-319, 3 2008.
- [18] K. T. Diedrich, J. A. Roberts, R. H. Schmidt, C.-K. Kang, Z.-H. Cho y D. L. Parker, «Validation of an arterial tortuosity measure with application to hypertension collection of clinical hypertensive patients,» *BMC Bioinformatics*, vol. 12, 10 2011.
- [19] T. R. Sivapriya, A. R. N. B. Kamal y P. R. J. Thangaiyah, «Ensemble Merit Merge Feature Selection for Enhanced Multinomial Classification in Alzheimer's Dementia,» *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2015, pp. 1-11, 2015.
- [20] L. F. A.-O. Jorge López-Álvarez, «Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría,» *Psicogeriatría*, vol. 5, pp. 3-14, 2015.

- [21] A. E. Budson y P. R. Solomon, «New Criteria for Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment,» *The Neurologist*, vol. 18, pp. 356-363, 11 2012.
- [22] H. William, G. Michael, C. Brad, K. Paul y R. Nelson Mark, «Measurement and classification of retinal vascular tortuosity,» *International Journal of Medical Informatics*, vol. 52, pp. 239-252, 1999.
- [23] A. K. Lebedeva, E. Westman, T. Borza, M. K. Beyer, K. Engedal, D. Aarsland, G. Selbaek y A. K. Haberg, «MRI-Based Classification Models in Prediction of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Late-Life Depression,» *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 9, 2 2017.
- [24] H. Hampel, S. J. Teipel, T. Fuchsberger, N. Andreasen, J. Wiltfang, M. Otto, Y. Shen, R. Dodel, Y. Du, M. Farlow, H. J. Moller, K. Blennow y K. Buerger, «Value of CSF beta-amyloid 42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment,» *Molecular Psychiatry*, vol. 9, pp. 705-710, 12 2003.
- [25] P. P. Tsitsopoulos y N. Marklund, «Amyloid-beta Peptides and Tau Protein as Biomarkers in Cerebrospinal and Interstitial Fluid Following Traumatic Brain Injury: A Review of Experimental and Clinical Studies,» *Frontiers in Neurology*, vol. 4, 2013.
- [26] M.-A. Papon, R. A. Whittington, N. B. El-Khoury y E. Planel, «Alzheimers Disease and Anesthesia,» *Frontiers in Neuroscience*, vol. 4, 2011.
- [27] R. Fukuyama, T. Mizuno, T. Mizuno, S. Mori, K. Nakajima, S. Fushiki y K. Yanagisawa, «Age-Dependent Change in the Levels of A40 and A42 in Cerebrospinal Fluid from Control Subjects, and a Decrease in the Ratio of A42 to A40 Level in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease Patients,» *European Neurology*, vol. 43, pp. 155-160, 2000.
- [28] E. Richard, B. A. Schmand, P. Eikelenboom y W. A. V. Gool, «MRI and cerebrospinal fluid biomarkers for predicting progression to Alzheimers disease in patients with mild cognitive impairment: a diagnostic accuracy study,» *BMJ Open*, vol. 3, p. e002541, 6 2013.
- [29] J. Ramirez, J. M. Gorriz, A. Ortiz, F. J. Martinez-Murcia, F. Segovia, D. Salas-Gonzalez, D. Castillo-Barnes, I. A. Illan y C. G. Puntonet, «Ensemble of random forests One vs . Rest classifiers for MCI and AD prediction using ANOVA cortical and subcortical feature selection and partial least squares,» *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 302, pp. 47-57, 5 2018.
- [30] J. L. Perez-Gonzalez, O. Yanez-Suarez, E. Bribiesca, F. A. Cosio, J. R. Jimenez y V. Medina-Banuelos, «Description and classification of normal and pathological aging processes based on brain magnetic resonance imaging morphology measures,» *Journal of Medical Imaging*, vol. 1, p. 034002, 10 2014.
- [31] S. I. Dimitriadis, D. Liparas y M. N. Tsolaki, «Random forest feature selection, fusion and ensemble strategy: Combining multiple morphological MRI measures to discriminate among healthy elderly, MCI, cMCI and alzheimer's disease patients: From the alzheimer's

- disease neuroimaging initiative (ADNI) database,» *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 302, pp. 14-23, 5 2018.
- [32] G. B. Karas, P. Scheltens, S. A. R. B. Rombouts, P. J. Visser, R. A. Schijndel, N. C. Fox y F. Barkhof, «Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease,» *NeuroImage*, vol. 23, pp. 708-716, 10 2004.
- [33] A. M. Torteya, J. Rodríguez-Rojas, J. M. Celaya-Padilla, J. I. Galván-Tejada, V. Treviño y J. G. Tamez-Peña, «MRI signal and texture features for the prediction of MCI to Alzheimer's disease progression,» de *Medical Imaging 2014: Computer-Aided Diagnosis*, 2014.
- [34] C. Rosen, O. Hansson, K. Blennow y H. Zetterberg, «Fluid biomarkers in Alzheimer's disease – current concepts,» *Molecular Neurodegeneration*, vol. 8, pp. 1-11, 2013.
- [35] K. H. Fritzsche, F. L. Giesel, T. Heimann, P. A. Thomann, H. K. Hahn, J. Pantel, J. Schroder, M. Essig y H.-P. Meinzer, «Neurodegenerative changes in Alzheimers disease: a comparative study of manual, semi-automated, and fully automated assessment using MRI,» de *Medical Imaging 2008: Computer-Aided Diagnosis*, 2008.
- [36] E. Janousova, M. Vounou, R. Wolz, K. R. Gray, D. Rueckert, G. Montana y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, «Biomarker discovery for sparse classification of brain images in Alzheimer's disease,» *Annals of the BMVA*, vol. 2012, pp. 1-11, 2012.
- [37] K. R. Gray, P. Aljabar, R. A. Heckemann, A. Hammers y D. Rueckert, «Random forest-based similarity measures for multi-modal classification of Alzheimer's disease,» *NeuroImage*, vol. 65, pp. 167-175, 1 2013.
- [38] A. Payan y G. Montana, «Predicting Alzheimer's disease: a neuroimaging study with 3D convolutional neural networks,» arXiv:1502.02506v1 [cs.CV] de *ICPRAM*, 9 Feb 2015.
- [39] A. V. Lebedev, E. Westman, G. J. P. V. Westen, M. G. Kramberger, A. Lundervold, D. Aarsland, H. Soininen, I. Koszewska, P. Mecocci, M. Tsolaki, B. Vellas, S. Lovestone y A. Simmons, «Random Forest ensembles for detection and prediction of Alzheimers disease with a good between-cohort robustness,» *NeuroImage: Clinical*, vol. 6, pp. 115-125, 2014.
- [40] C. Salvatore y I. Castiglioni, «A wrapped multi-label classifier for the automatic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease,» *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 302, pp. 58-65, 5 2018.
- [41] J. P. Lerch, J. Pruessner, A. P. Zijdenbos, D. L. Collins, S. J. Teipel, H. Hampel y A. C. Evans, «Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls,» *Neurobiology of Aging*, vol. 29, pp. 23-30, 1 2008.
- [42] A.-T. Du, N. Schuff, J. H. Kramer, H. J. Rosen, M. L. Gorno-Tempini, K. Rankin, B. L. Miller y M. W. Weiner, «Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia,» *Brain*, vol. 130, pp. 1159-1166, 11 2006.

- [43] E. Bribiesca, «A measure of tortuosity based on chain coding,» *Pattern Recognition*, vol. 46, pp. 716-724, 3 2013.
- [44] G. Dougherty, M. J. Johnson y M. D. Wiers, «Measurement of retinal vascular tortuosity and its application to retinal pathologies,» *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 48, pp. 87-95, 12 2009.
- [45] R. C. Petersen, P. S. Aisen, L. A. Beckett, M. C. Donohue, A. C. Gamst, D. J. Harvey, C. R. Jack, W. J. Jagust, L. M. Shaw, A. W. Toga, J. Q. Trojanowski y M. W. Weiner, «Alzheimers Disease Neuroimaging Initiative ADNI: Clinical characterization,» *Neurology*, vol. 74, pp. 201-209, 12 2009.
- [46] A. D. C. Alonso., «Improvement of MRI brain segmentation. Fully multispectral approach from the new segmentations method of Statistical Parametric Mapping.,» Tesis de maestría. Technical University of Denmark. Informatics and Mathematical Modelling 2011.
- [47] G. J. Pascau, «Integración de imágenes biomédicas: técnicas basadas en teoría de la información,» Tesis Doctoral. Universidad Politécnica de Madrid. Madrid. España. 2006.
- [48] E. Bribiesca, «An easy measure of compactness for 2D and 3D shapes,» *Pattern Recognition*, vol. 41, pp. 543-554, 2 2008.
- [49] B. Fischl y A. M. Dale, «Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images,» *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, pp. 11050-11055, 9 2000.
- [50] M. Reuter, H. D. Rosas y B. Fischl, «Highly accurate inverse consistent registration: A robust approach,» *NeuroImage*, vol. 53, pp. 1181-1196, 12 2010.
- [51] F. Segonne, A. M. Dale, E. Busa, M. Glessner, D. Salat, H. K. Hahn y B. Fischl, «A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI,» *NeuroImage*, vol. 22, pp. 1060-1075, 7 2004.
- [52] B. Fischl, A. Liu y A. M. Dale, «Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex,» *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 20, pp. 70-80, 2001.
- [53] H. D. Rosas, A. K. Liu, S. Hersch, M. Glessner, R. J. Ferrante, D. H. Salat, A. Kouwe, B. G. Jenkins, A. M. Dale y B. Fischl, «Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntingtons disease,» *Neurology*, vol. 58, pp. 695-701, 3 2002.
- [54] G. R. Kuperberg, M. R. Broome, P. K. McGuire, A. S. David, M. Eddy, F. Ozawa, D. Goff, W. C. West, S. C. R. Williams, A. J. W. Kouwe, D. H. Salat, A. M. Dale y B. Fischl, «Regionally Localized Thinning of the Cerebral Cortex in Schizophrenia,» *Archives of General Psychiatry*, vol. 60, p. 878, 9 2003.
- [55] E. Bullitt, S. R. Aylward, T. V. Dyke y W. Lin, «Computer-assisted measurement of vessel shape from 3T magnetic resonance angiography of mouse brain,» *Methods*, vol. 43, pp. 29-34, 9 2007.

- [56] E. Ostertagova, O. Ostertag y J. Kovac, «Methodology and Application of the Kruskal-Wallis Test,» *Applied Mechanics and Materials*, vol. 611, pp. 115-120, 8 2014.
- [57] E. J. Carmona-Suárez, «Tutorial sobre Máquinas de Vectores Soporte (SVM),» Dpto de Inteligencia Artificial ETS de Ingeniería Informática. Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid. España. C/Juan del Rosal, 16, 28040, 2016.
- [58] Y. Alemán-Gómez, L. Melie-García y P. Valdés-Hernandez., «IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures,» de *12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, 2006.
- [59] V. Garcia-Vazquez, S. Reig, J. Janssen, J. Pascau, A. Rodriguez-Ruano, A. Udias, J. Chamorro, J. J. Vaquero y M. Desco, «Use of IBASPM atlas-based automatic segmentation toolbox in pathological brains: Effect of template selection,» de *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2008.
- [60] M. Lehmann, S. J. Crutch, G. R. Ridgway, B. H. Ridha, J. Barnes, E. K. Warrington, M. N. Rossor y N. C. Fox, «Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimers disease,» *Neurobiology of Aging*, vol. 32, pp. 1466-1476, 8 2011.
- [61] O. L. Lopez, L. H. Kuller, P. D. Mehta, J. T. Becker, H. M. Gach, R. A. Sweet, Y. F. Chang, R. Tracy y S. T. DeKosky, «Plasma amyloid levels and the risk of AD in normal subjects in the Cardiovascular Health Study,» *Neurology*, vol. 70, pp. 1664-1671, 4 2008.
- [62] S. Kloppel, C. M. Stonnington, J. Barnes, F. Chen, C. Chu, C. D. Good, I. Mader, L. A. Mitchell, A. C. Patel, C. C. Roberts, N. C. Fox, C. R. Jack, J. Ashburner y R. S. J. Frackowiak, «Accuracy of dementia diagnosis a direct comparison between radiologists and a computerized method,» *Brain*, vol. 131, pp. 2969-2974, 6 2008.
- [63] L. Nanni, C. Salvatore, A. Cerasa y I. Castiglioni, «Combining multiple approaches for the early diagnosis of Alzheimers Disease,» *Pattern Recognition Letters*, vol. 84, pp. 259-266, 12 2016.
- [64] C. Salvatore, A. Cerasa, P. Battista, M. C. Gilardi, A. Quattrone y I. Castiglioni, «Magnetic resonance imaging biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease: a machine learning approach,» *Frontiers in Neuroscience*, vol. 9, 9 2015.
- [65] P. D. Mehta, T. Pirttila, S. P. Mehta, E. A. Sersen, P. S. Aisen y H. M. Wisniewski, «Plasma and Cerebrospinal Fluid Levels of Amyloid beta Proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer Disease,» *Archives of Neurology*, vol. 57, p. 100, 1 2000.

Apéndice A. Análisis estadístico para todos los BM utilizados en esta investigación

Volumen Lóbulo Parietal hemisferio derecho

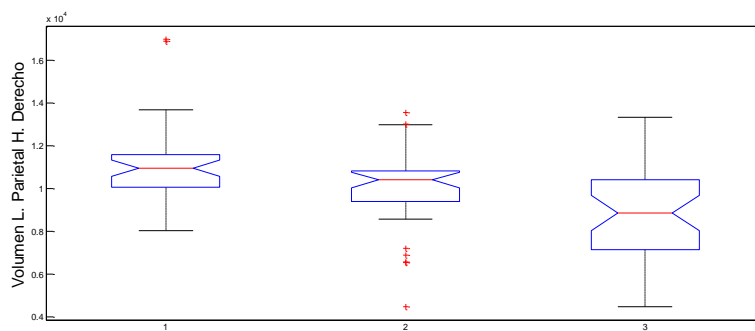
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 1.1108e-05$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0099$

AMS vs AD $p= 5.4483e-06$

DCL vs AD $p=0.0091$



Volumen Lóbulo Parietal hemisferio Izquierdo

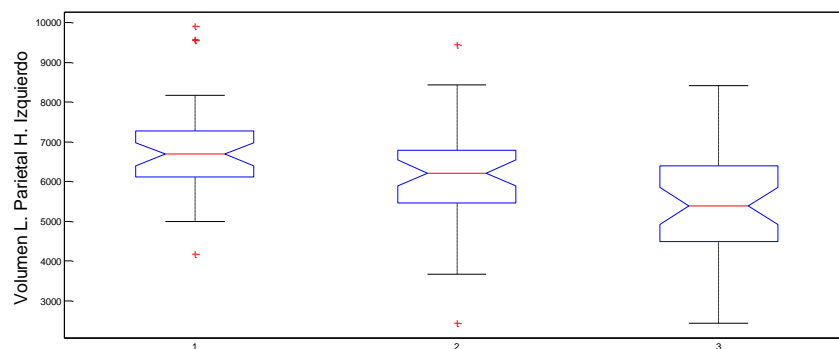
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 4.3374e-05$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0458$

AMS vs AD $p= 1.5908e-05$

DCL vs AD $p= 0.0066$



Volumen Normalizado Lóbulo Parietal hemisferio derecho

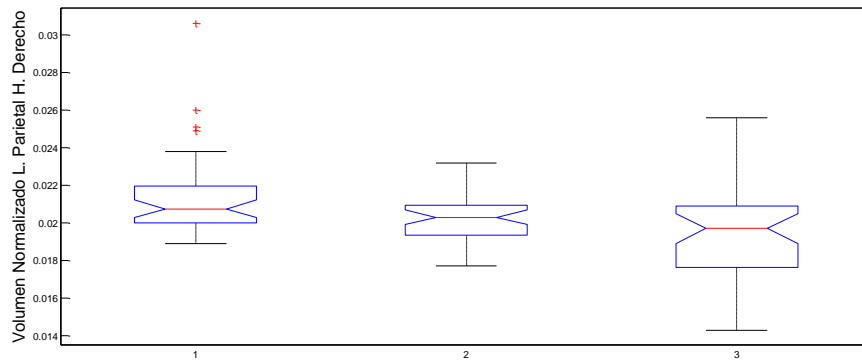
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 9.0481e-04$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0094$

AMS vs AD $p= 6.9095e-04$

DCL vs AD $p= 0.0898$



Volumen Normalizado Lóbulo Parietal hemisferio Izquierdo

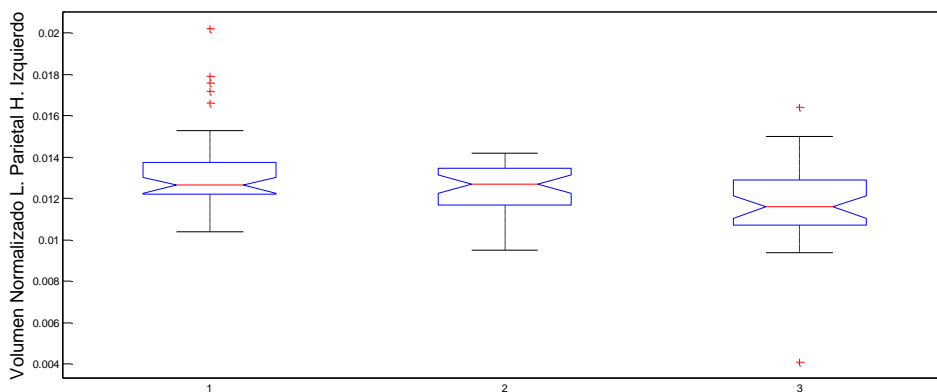
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.0015$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.2960$

AMS vs AD $p= 8.3652e-04$

DCL vs AD $p= 0.0073$



Compacidad Discreta Lóbulo temporal hemisferio derecho

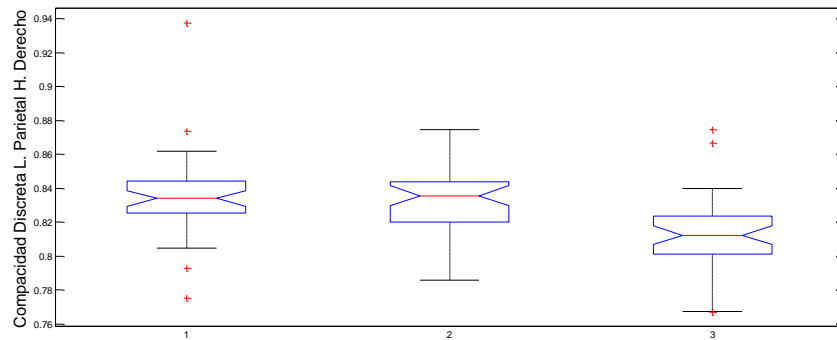
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 7.3895e-06$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.6406$

AMS vs AD $p= 6.1038e-06$

DCL vs AD $p= 1.3550e-04$



Compacidad Discreta Lóbulo temporal hemisferio izquierdo

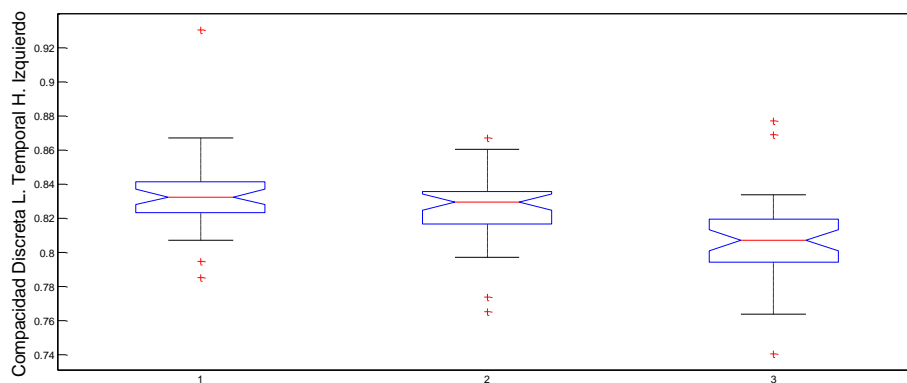
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 4.6229e-08$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0876$

AMS vs AD $p= 6.3742e-08$

DCL vs AD $p= 1.8849e-05$



Compacidad Discreta Lóbulo parietal hemisferio derecho

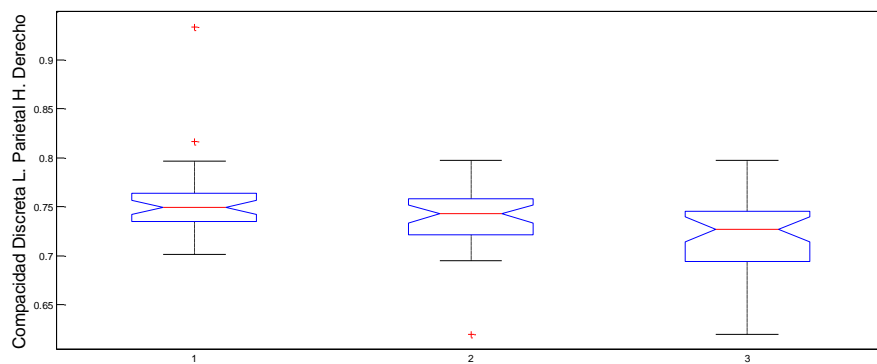
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 2.6316e-04$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0330$

AMS vs AD $p= 1.0327e-04$

DCL vs AD $p= 0.0252$



Compacidad Discreta Lóbulo parietal hemisferio izquierdo

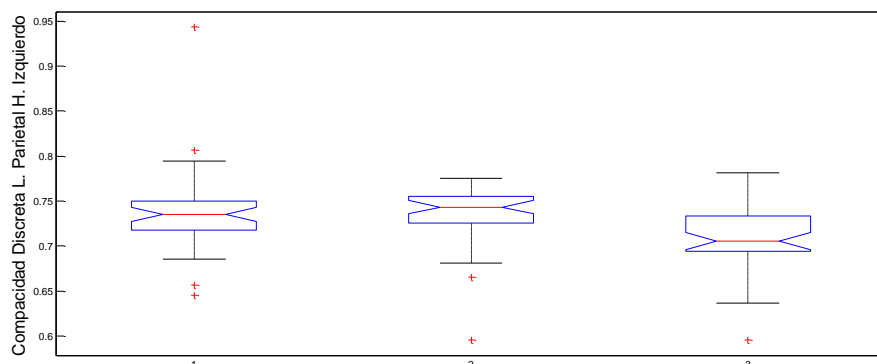
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 1.9878e-04$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.3239$

AMS vs AD $p= 0.0013$

DCL vs AD $p= 1.7094e-04$



Tortuosidad Lóbulo parietal hemisferio derecho

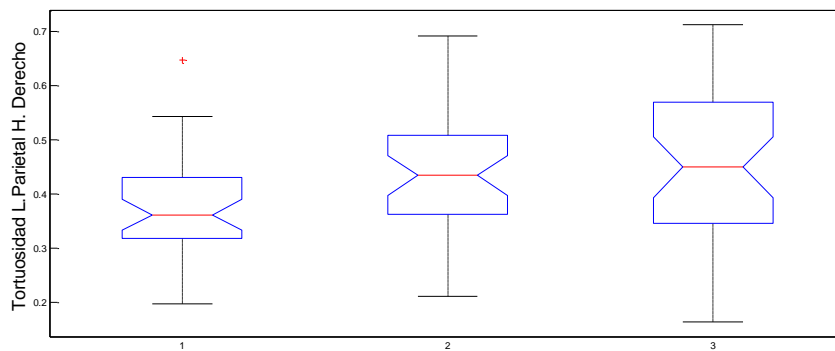
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.0025$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0039$

AMS vs AD $p= 0.0031$

DCL vs AD $p= 0.3168$



Tortuosidad Lóbulo parietal hemisferio izquierdo

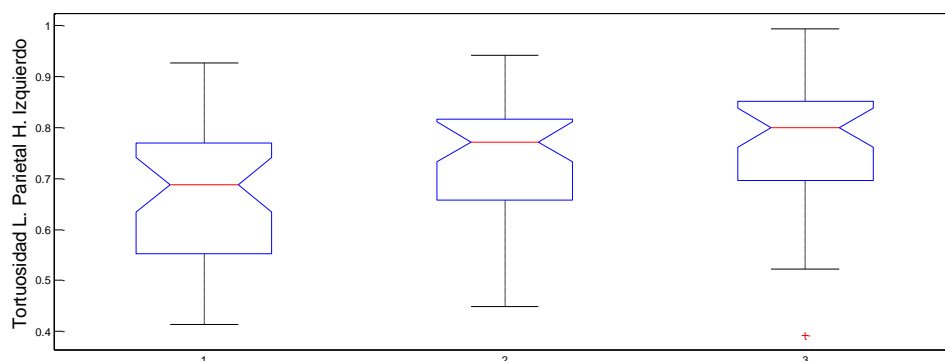
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 6.0970e-04$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0234$

AMS vs AD $p= 1.5881e-04$

DCL vs AD $p= 0.1038$



Volumen Lóbulo temporal hemisferio derecho

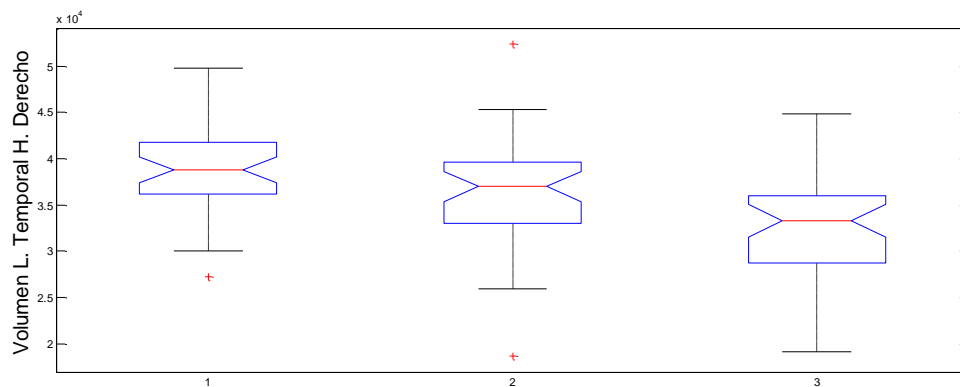
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 1.0665e-05$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0815$

AMS vs AD $p= 3.2031e-06$

DCL vs AD $p= 0.0022$



Volumen Lóbulo temporal hemisferio izquierdo

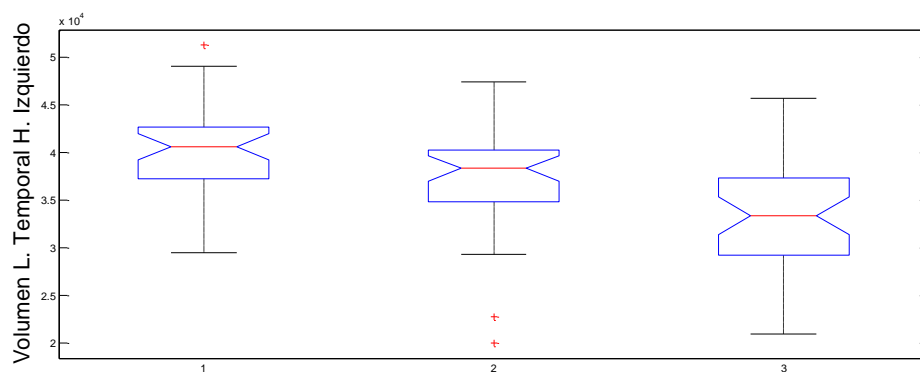
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 1.3243e-06$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0293$

AMS vs AD $p= 7.3884e-07$

DCL vs AD $p= 8.2423e-04$



Volumen Normalizado Lóbulo temporal hemisferio derecho

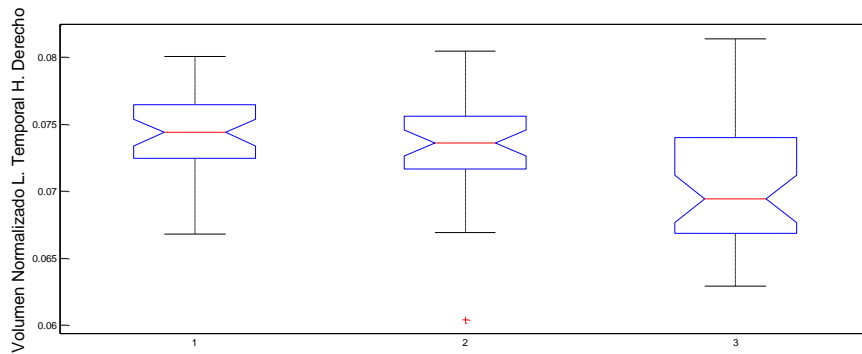
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 1.6163e-04$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.2197$

AMS vs AD $p= 1.1604e-04$

DCL vs AD $p=0.0018$



Volumen Normalizado Lóbulo temporal hemisferio izquierdo

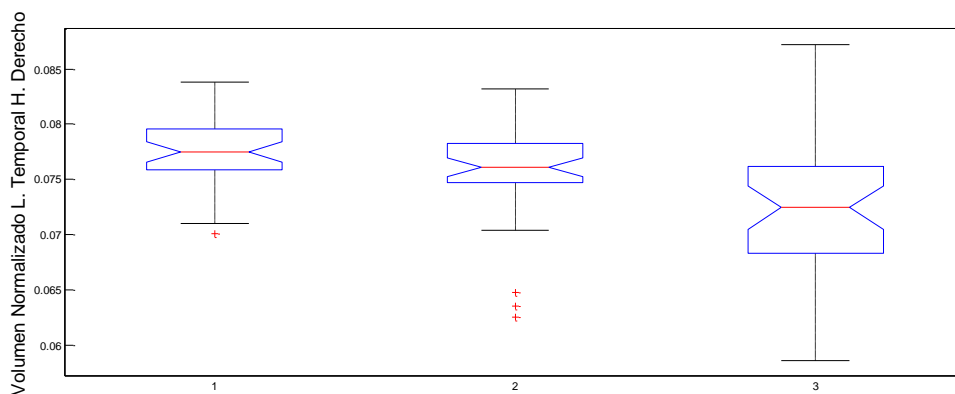
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 2.4460e-05$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0338$

AMS vs AD $p= 1.2164e-05$

DCL vs AD $p= 0.0044$



Tortuosidad Lóbulo temporal hemisferio derecho

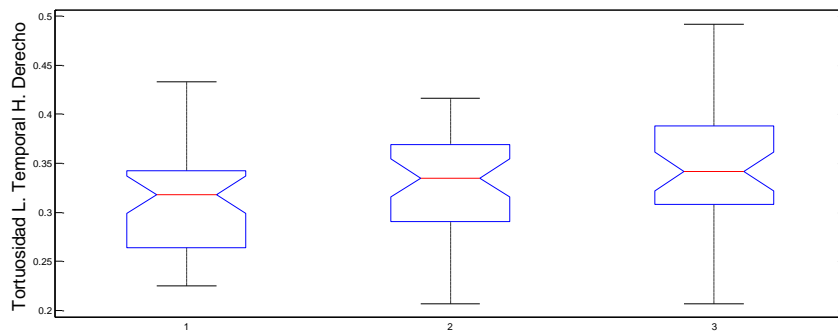
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.0243$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0711$

AMS vs AD $p= 0.0111$

DCL vs AD $p= 0.2346$



Tortuosidad Lóbulo temporal hemisferio izquierdo para las tres poblaciones

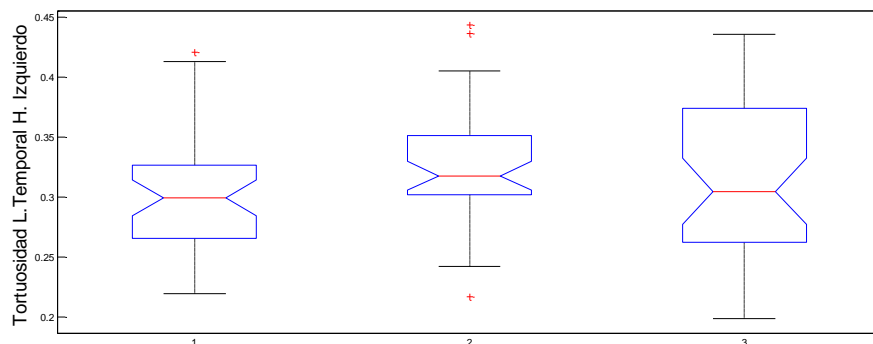
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.1179$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0228$

AMS vs AD $p= 0.5702$

DCL vs AD $p= 0.3145$



Volumen materia gris global

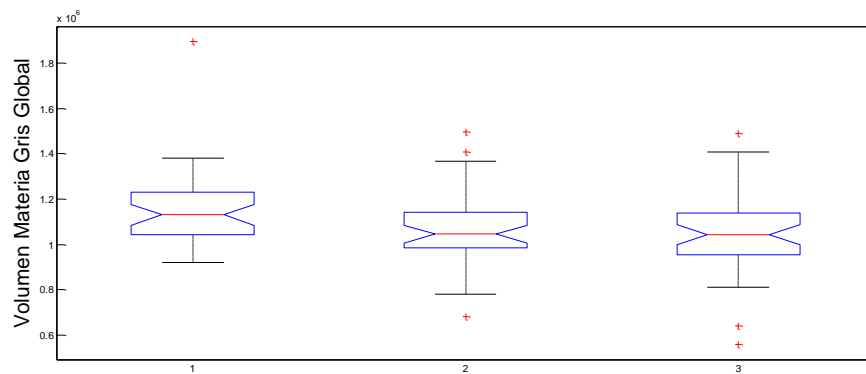
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.0353$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p=0.0330$

AMS vs AD $p= 0.0223$

DCL vs AD $p=0.6441$



Volumen Normalizado materia gris global

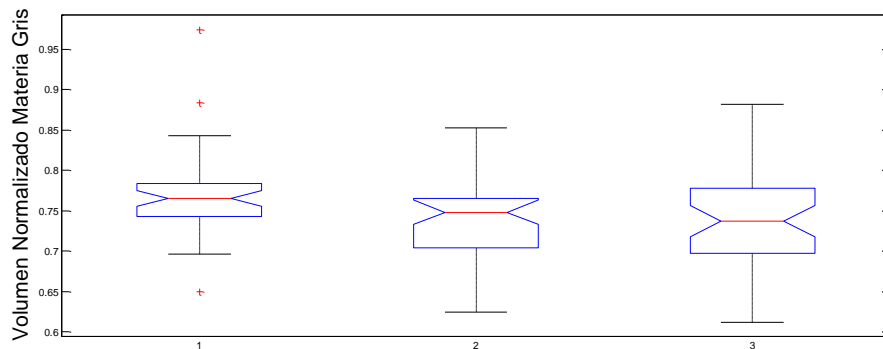
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.0149$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0147$

AMS vs AD $p= 0.0117$

DCL vs AD $p= 0.5966$



Compacidad Discreta materia gris global

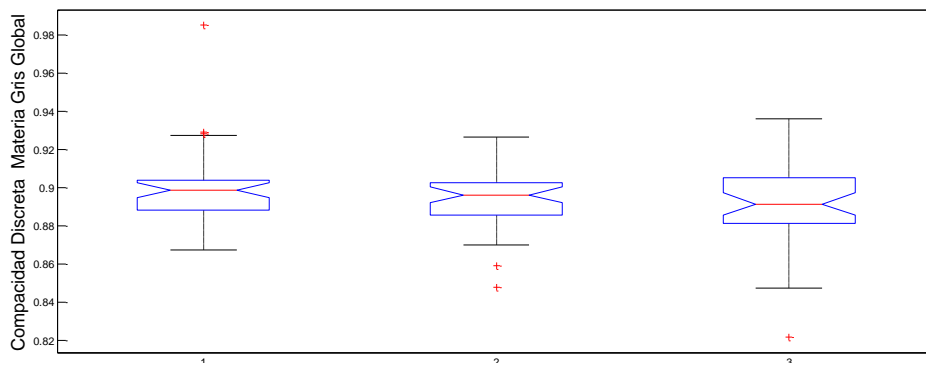
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.4742$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.3505$

AMS vs AD $p= 0.2643$

DCL vs AD $p= 0.7581$



Tortuosidad materia gris global

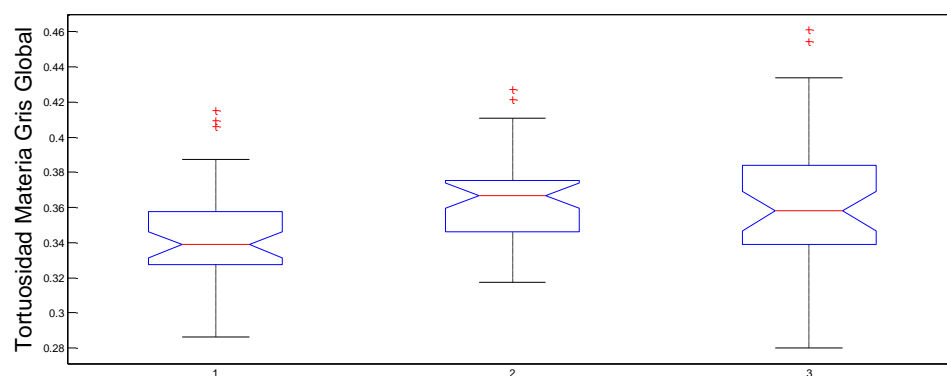
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.0020$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 4.8532e-04$

AMS vs AD $p= 0.0179$

DCL vs AD $p= 0.3917$



Volumen materia blanca global

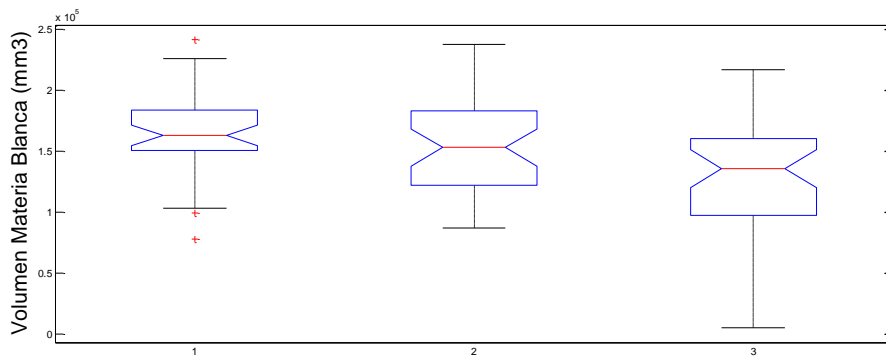
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.0014$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.1890$

AMS vs AD $p= 3.1378e-04$

DCL vs AD $p= 0.0282$



Volumen Normalizado materia blanca global para las tres poblaciones

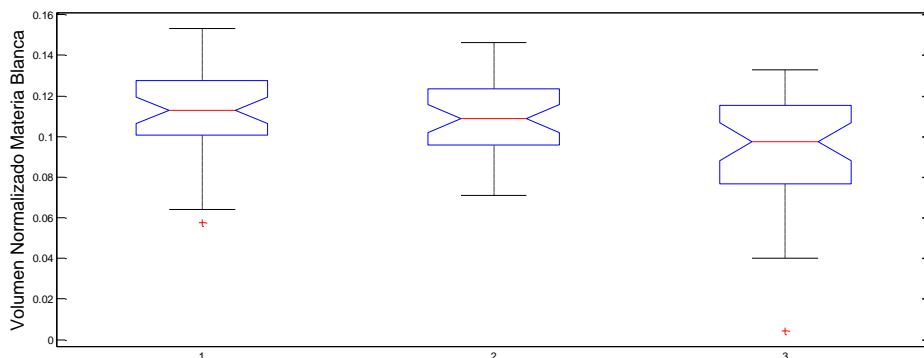
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.0033$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.3657$

AMS vs AD $p= 0.0020$

DCL vs AD $p= 0.0096$



Compacidad Discreta materia blanca global para las tres poblaciones

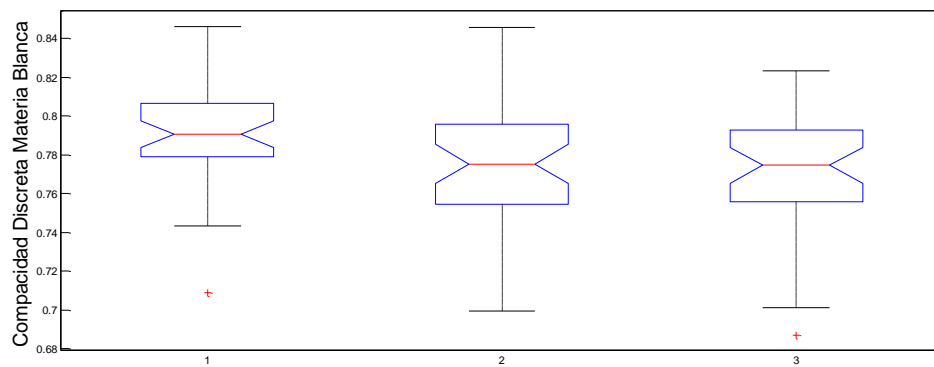
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.0094$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 0.0057$

AMS vs AD $p= 0.0122$

DCL vs AD $p= 0.8738$



Tortuosidad materia blanca global

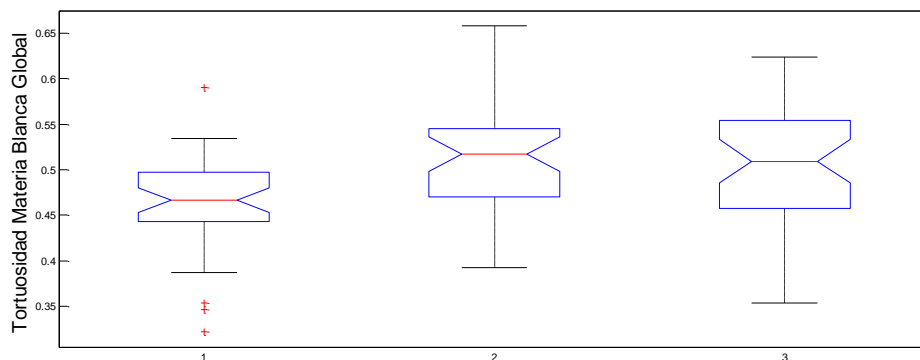
Prueba estadística de Kruskal-Wallis $p= 0.0012$ (para las tres clases)

Prueba de Wilcoxon

AMS vs DCL $p= 3.5640e-04$

AMS vs AD $p= 0.0073$

DCL vs AD $p= 0.7435$



Apéndice B. Publicaciones resultantes de este trabajo de investigación

1. *Evaluation of brain tortuosity measurement for the automatic multimodal classification of subjects with Alzheimer's disease.* Eduardo Barbará-Morales, Jorge L. Pérez-González, Karla C. Rojas-Saavedra, Verónica Medina-Bañuelos and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. ***Computational Intelligence and Neuroscience.*** (Aceptado para su publicación)
2. *Brain Tortuosity as Biomarker to Classify Mild Cognitive Impairment and Control Subjects.* Morales E.B., Saavedra K.C.R., Ángeles L.J., Bañuelos V.M. (2020). *In: González Díaz C. et al. (eds) VIII Latin American Conference on Biomedical Engineering and XLII National Conference on Biomedical Engineering. CLAIB 2019. IFMBE Proceedings, vol 75. Springer, Cham.* https://doi.org/10.1007/978-3-030-30648-9_43.
3. *La tortuosidad cerebral como biomarcador para la evaluación temprana de sujetos con deterioro cognitivo leve.* Eduardo Barbará Morales, Karla C. Rojas-Saavedra, Luis Jiménez Ángeles y Verónica Medina Bañuelos. ***Simposio Mexicano de computación y robótica en medicina (MEXCAS), 2019. Tecnológico de Monterrey, Campus Ciudad de México. Septiembre de 2019.***

Glosario de términos

A

AD----- *Alzheimer disease*

ADNI----- *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

AMS----- Adultos mayores sanos

ANOVA----- Análisis de varianza simple

B

BM----- Biomarcador

C

CD----- Compacidad Discreta

CDR----- *Clinical Dementia Rating*

CI³M----- Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica

CSF----- *cerebrospinal fluid*

CT----- *cortical thickness*

D

DCL----- Deterioro cognitivo leve

DCLc----- Deterioro cognitivo leve convertible

DCLnc----- Deterioro cognitivo leve no convertible

DFT----- Demencia frontotemporal

DTA----- Demencia tipo Alzheimer

E

EA----- Enfermedad de Alzheimer

EEG----- Electroencefalograma

F

FDG----- fluorodesoxiglucosa

fMRI----- Resonancia magnética funcional

G

GC----- Grosor cortical

H

HC----- *Healthy control*

HD----- Hemisferio derecho

HI----- Hemisferio Izquierdo

I

IBASPM----- *Individual Brain Atlas using Statistical Parametric Mapping*

L

LCR----- Líquido cefalorraquídeo

LP----- Lóbulo parietal

LT----- Lóbulo temporal

M

MB----- Materia blanca

MCI----- *Mild cognitive impairment*

MG----- Materia gris

MMSE----- *Mini Mental State Examination*

N

NIA-AA----- Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer

NV----- Normalized volumen

O

OMS----- Organización mundial de la salud

P

PET----- tomografía por emisión de positrones

PIB----- Producto interno bruto

R

RF----- *Random forest*

RM----- Resonancia magnética

S

SOAM----- método de la suma de ángulos

SPCD----- Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia

SPET----- *Single photon emission computed tomography*

SPM----- *Statistical Parametric Mapping*

SVM----- *Support vector machine*

T

TC----- Tomografía computarizada

U

UAM- I----- Universidad Autónoma Metropolitana, unidad de Iztapalapa

V

V----- Volumen

VN----- Volumen normalizado



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00034

Matrícula: 2153804509

ANÁLISIS Y CLASIFICACIÓN INTEGRAL DEL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO NORMAL Y PATOLÓGICO.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas del día 9 del mes de diciembre del año 2019 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

- DR. FERNANDO ARAMBULA COSIO
- DR. RAMON GONZALEZ CAMARENA
- DR. JUAN RAMON JIMENEZ ALANIZ
- DR. LUIS JIMENEZ ANGELES
- DRA. VERONICA MEDINA BAÑUELOS



EDUARDO BARBARA MORALES
ALUMNO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: EDUARDO BARBARA MORALES

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

— APROBAR —

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

REVISÓ

MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

DR. FERNANDO ARAMBULA COSIO

VOCAL

DR. RAMON GONZALEZ CAMARENA

VOCAL

DR. JUAN RAMON JIMENEZ ALANIZ

VOCAL

DR. LUIS JIMENEZ ANGELES

SECRETARIA

DRA. VERONICA MEDINA BAÑUELOS