

Proyecto Fin de Carrera
Ingeniería de Telecomunicación

Análisis de imágenes de Resonancia Magnética para
la detección del Alzheimer

Autor: Ángela Garrido Pascual

Tutor: María del Carmen Serrano Gotarredona y Begoña Acha Piñero



Dep. Teoría de la Señal y Comunicaciones
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla

Sevilla, 2018



Proyecto Fin de Carrera
Ingeniería de Telecomunicación

Análisis de imágenes de Resonancia Magnética para la detección del Alzheimer

Autor:

Ángela Garrido Pascual

Tutor:

María del Carmen Serrano Gotarredona
Profesora Catedrática

Begoña Acha Piñero
Profesora Catedrática

Dep. de Teoría de la Señal y Comunicaciones
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla

Sevilla, 2018

Proyecto Fin de Carrera: Análisis de imágenes de Resonancia Magnética para la detección del Alzheimer

Autor: Ángela Garrido Pascual

Tutor: María del Carmen Serrano Gotarredona y Begoña Acha Piñero

El tribunal nombrado para juzgar el Proyecto arriba indicado, compuesto por los siguientes miembros:

Presidente:

Vocales:

Secretario:

Acuerdan otorgarle la calificación de:

Sevilla, 2018

El Secretario del Tribunal

A mi familia

A mis amigos

A Gabriel

A mis maestros

Resumen

En la investigación de enfermedades neurodegenerativas y, en concreto, de la enfermedad del Alzheimer recientemente se centran los esfuerzos en lograr el diagnóstico precoz de estas patologías. Este proyecto ha desarrollado diferentes soluciones para una herramienta de ayuda al diagnóstico (CAD) para realizar la detección de esta enfermedad mediante las Máquinas de Vectores Soporte (SVM) lineales. Esta herramienta buscaba llevar a cabo la detección en función en la materia gris presente en imágenes de resonancia magnética estructural, dado que la enfermedad del Alzheimer se relaciona con la pérdida de este tejido.

Se han implementado clasificadores que logran diferenciar entre enfermos de Alzheimer, pacientes con deterioro cognitivo leve e individuos cognitivamente normales, logrando unos altos valores de sensibilidad y especificidad (80-100%), lo que implica una elevada precisión de diagnóstico del Alzheimer.

Abstract

Recently, researches on neurodegenerative disorders and, particularly, on Alzheimer's disease have focused on the early diagnosis of this kind of disorders. This Project has developed different approaches for a computer-aided diagnosis tool (CAD), which applying linear Support Vector Machines (SVM), is able to detect Alzheimer's disease. This tool was meant to achieve this detection according to the gray matter found in structural magnetic resonance scans, due to the fact that this disease is related to the loss of this type of tissue.

Several classifiers have been implemented to distinguish between Alzheimer's disease patients, others with mild cognitive impairment and cognitively normal subjects. High values of sensitivity and specificity have been fulfilled (80-100%), which implies a great Alzheimer's disease diagnosis accuracy.

Resumen	9
Abstract	11
Índice	13
Índice de Tablas	15
Índice de Figuras	16
Glosario	17
1 Introducción y antecedentes	19
1.1 <i>Enfermedad del Alzheimer</i>	20
1.2 <i>Imágenes para el diagnóstico</i>	20
1.2.1 <i>Imágenes de Resonancia Magnética</i>	21
1.2.2 <i>Validez de una prueba diagnóstica</i>	22
1.3 <i>Diagnóstico asistido por ordenador</i>	23
1.4 <i>Aprendizaje Máquina</i>	24
1.4.1 <i>Máquina de Vectores Soporte</i>	25
1.5 <i>Métodos de diagnóstico automático del Alzheimer. Estado del arte</i>	26
2 Herramientas	29
2.1 <i>Base de datos ADNI</i>	29
2.2 <i>Matlab</i>	29
2.2.1 <i>Statistical Parametric Map</i>	29
2.2.2 <i>Función readnifti</i>	30
2.2.3 <i>Statistics and Machine Learning Toolbox</i>	30
2.3 <i>Microsoft Word</i>	30
2.4 <i>Mendeley</i>	30
3 Metodología	31
3.1 <i>Primeros pasos</i>	31
3.2 <i>Procesamiento de las imágenes</i>	32
3.2.1 <i>Funcionamiento de SPM</i>	32
3.2.2 <i>Realineamiento, segmentación y normalización</i>	35
3.3 <i>Preparación de los datos</i>	38
3.3.1 <i>Propuestas para el clasificador</i>	39
3.3.2 <i>Funciones auxiliares</i>	40
3.4 <i>Entrenamiento y validación del clasificador</i>	40
3.4.1 <i>Funcionamiento de la aplicación Classification Learner</i>	40
3.4.2 <i>Pruebas realizadas en la aplicación</i>	41
4 Análisis de resultados	43
6.1 <i>Primera propuesta: clasificación por cantidad de materia gris</i>	43
6.2 <i>Clasificador SVM</i>	44
6.2.1 <i>Imágenes reducidas por bloques</i>	44
6.2.2 <i>Histograma: distribución de la materia gris</i>	45
7 Conclusiones	48
7.1 <i>Objetivos cumplidos</i>	48

7.2	<i>Dificultades encontradas</i>	48
7.3	<i>Posibles mejoras o ampliaciones</i>	48
	Referencias	50
	Índice de Conceptos	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de imágenes médicas y fuente que la origina.	21
Tabla 2. Representación de los principales tejidos en MRI potenciadas en T1 y en T2	22
Tabla 3. Casos posibles ante el resultado de una prueba médica.	22
Tabla 4. Resultados para los clasificadores enseñados con las imágenes submuestreadas	44
Tabla 5. Resultados para los clasificadores enseñados con los histogramas de las imágenes	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Espectro electromagnético	20
Figura 2. División del espectro electromagnético entre radiaciones ionizantes y no ionizantes	21
Figura 3. Tipos de aprendizaje máquina	25
Figura 4. Buscador de IDA. Colección de imágenes de ADNI 1	32
Figura 5. Statistical Parametric Mapping software (SPM)	33
Figura 6. Ventanas de trabajo y visualización	33
Figura 7. SPM Display. Visualización de una imagen de resonancia magnética	34
Figura 8. Cortes del cerebro según los planos anatómicos	34
Figura 9. SPM Batch Editor. Procesamiento de las imágenes	35
Figura 10. Batch Editor. Realineamiento a la plantilla de la materia gris	36
Figura 11. Batch Editor. Segmentación de la materia gris	37
Figura 12. Batch Editor. Normalización de los sujetos	38
Figura 13. Classification Learner App	41
Figura 14. Ventana de importación de datos y de configuración del método de validación	42
Figura 15. Probabilidad total de GM en sujetos AD y CN	43
Figura 16. Probabilidad total de GM en sujetos AD, CN y MCI	43
Figura 17. Clasificador binario de imágenes por bloques. Validación cruzada con 5 divisiones	45
Figura 18. Clasificador ternario de imágenes por bloques. Validación hold-out del 10%	45
Figura 19. Clasificador binario de los histogramas. Validación cruzada con 5 divisiones	46
Figura 20. Clasificador ternario de los histogramas. Validación hold-out del 20%	47

Glosario

EA	Enfermedad del Alzheimer
AD	Paciente diagnosticado con EA (Alzheimer's Disease)
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
MCI	Paciente con DCL (Mild Cognitive Impairment)
CN	Personas cognitivamente normales (Cognitively Normal, Elerly Controls)
GM	Materia gris (Grey Matter)
WM	Materia blanca (White Matter)
CSF	Fluido cerebroespinal (Cerebrospinal Fluid)
ADNI	Base de datos de la Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
SPM	Statistical Parametric Mapping
CAD	Computer-Aided Diagnosis
ML	Machine Learning
SVM	Support Vector Machine
AI	Inteligencia Artificial
RF	Radiofrecuencia

1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

*A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar,
pero el mar sería menos si le faltara una gota.*

- Madre Teresa de Calcuta -

El presente proyecto tiene como propósito general crear una herramienta de ayuda al diagnóstico (Computer-Aided Diagnosis, CAD) que realice un análisis automático de imágenes de resonancia magnética (MRI) para la detección de la enfermedad del Alzheimer (EA), enfocándola al diagnóstico en etapas tempranas. Para ello, este proyecto ha partido del trabajo publicado en dos artículos [1, 2]. El primero de ellos lleva a cabo una comparación de diez métodos de Aprendizaje Máquina utilizados con este fin. El segundo analiza uno de esos métodos, conocido como Máquinas de Vectores Soporte (Support Vector Machines, SVM).

Para encontrar un método eficaz para la detección de la EA, cada uno de los marcadores o factores que los estudios apuntan como presentes en este tipo de enfermos deben ser tratados de forma conjunta y global, evaluando imágenes del cerebro completo. Así, se requiere del análisis de una elevada carga de datos [2]. Los avances en el aprendizaje estadístico han posibilitado el desarrollo de nuevos algoritmos de aprendizaje automático para el reconocimiento de patrones, que trabajan con elevada carga de datos y que tienen en cuenta los rasgos de dependencia entre las diferentes regiones cerebrales de una patología concreta, como la EA. Uno de estos algoritmos es el previamente mencionado SVM.

De este modo, el objetivo de este trabajo ha sido diseñar un clasificador lineal SVM, el cual detecte la EA en función de la materia gris (GM) encontrada en el cerebro, dado que esta enfermedad está relacionada con la pérdida de este tejido cerebral [2]. Se busca que el clasificador, entrenándolo con imágenes de resonancia magnética obtenidas de una base de datos abierta y previamente procesadas para extraer la GM, detecte la EA con una alta precisión según los parámetros de sensibilidad y especificidad. Debe, además, distinguir entre pacientes diagnosticados con este trastorno, pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y sujetos cognitivamente normales.

Este trabajo pretende aportar un grano de arena, aunque pequeño, a todas las investigaciones sobre la EA, desde el punto de vista del procesamiento de la imagen médica y del desarrollo de herramientas CAD con la aplicación de Inteligencia Artificial, prestando especial atención a la detección precoz. Este tipo de herramientas son hoy en día objeto de estudio, a fin de que puedan servir en un futuro como instrumento de diagnóstico que lo profesionales de la salud usen para complementar al resto de pruebas.

Para entender por qué he realizado este proyecto, hay que trasladarse primero al momento en que decidí qué carrera iba a cursar. En ese momento me interesé mucho por Ingeniería Médica, por la razón de que me fascinaba poder aplicar la tecnología al ámbito de la medicina y la salud. Sin embargo, me decanté por Ingeniería de Telecomunicaciones. Desde hace algo más de dos años cuando cursé Tratamiento Digital de Imágenes, donde se nos introdujo el procesamiento de imágenes médicas, se me volvió a abrir esa inquietud. En ese momento decidí que iba a elaborar mi Trabajo Fin de Grado sobre procesamiento de imágenes médicas, para poder profundizar más en la materia.

La estructura de la memoria es la que sigue. En primer lugar, se muestran los antecedentes y la situación en la actualidad para los distintos conceptos y técnicas involucradas en este proyecto. A continuación, se presentan los instrumentos utilizadas para la creación de las herramientas CAD. Después de dar a conocer el desarrollo del trabajo y las prueba realizadas, se exponen y se analizan los resultados. Finalmente, se extraen conclusiones de los resultados obtenidos.

1.1 Enfermedad del Alzheimer

La *enfermedad del Alzheimer* es un trastorno neurodegenerativo progresivo generado por la acumulación en el cerebro de la proteína β -amiloide en placas, la aparición de ovillos neurofibrilares, el deterioro sináptico y la muerte neuronal. Es la causa más común de demencia, y por tanto implica deterioro cognitivo y funcional gradual. Tiene una duración media de 8-10 años desde el diagnóstico, pudiendo mostrar indicios o síntomas hasta 20 años antes, en lo que sería la fase prodrómica [3]. Cabe mencionar que el diagnóstico definitivo solo puede realizarse post-mortem, con una prueba histopatológica¹ [1, 2].

Actualmente existen a nivel mundial más de 46 millones de pacientes diagnosticados con esta enfermedad y se calcula que en 2050 esta cifra llegaría a triplicarse. Por el momento no existe cura para la EA, aunque sí tratamientos que retrasan su avance. [2]. Para el diagnóstico de esta enfermedad se requiere el análisis del historial médico del paciente, así como la realización de pruebas neuropsicológicas, siendo una tarea compleja [5]. Generalmente, y con las prácticas clínicas en uso en la actualidad, la detección es tardía.

Por estas razones, en la investigación de enfermedades neurodegenerativas y de la EA se centran los esfuerzos en la detección temprana de esta patología. Hacer posible el diagnóstico precoz tendría una gran repercusión, ya que podría comenzarse el tratamiento en las fases iniciales del trastorno y realizarse pruebas de los fármacos en desarrollo para modificar la evolución de la EA, incluso desde la fase preclínica o prodrómica [6]. Para el diagnóstico temprano debemos utilizar métodos capaces de distinguir entre casos normales de envejecimiento cerebral, el deterioro cognitivo leve (DCL), la EA y otras enfermedades causantes de demencia [1].

1.2 Imágenes para el diagnóstico

Una imagen puede formarse con distintos tipos de energía, desde la producida por las ondas electromagnéticas, mostrado en la Figura 1, hasta por ondas acústicas. Los principales tipos de imágenes médicas se muestran en la Tabla 1, acompañados de la fuente usada para su obtención [7, 8].



Figura 1. Espectro electromagnético

¹ La histopatología es la ciencia que estudia los tejidos a escala microscópica para el diagnóstico de enfermedades [69].

Tabla 1. Tipos de imágenes médicas y fuente que la origina.

Imágenes		Radiación u onda empleada
Analógicas	Digitales	
	Tomografía por emisión de Positrones (PET), Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica (SPECT), Gammagrafía	Rayos Gamma
Radiografía convencional	Radiografía digital	Rayos X
	Tomografía Axial Computerizada (TAC)	
Fluoroscopia		Ultravioleta
	Resonancia Magnética	Campo magnético y ondas radio
	Ecografía	Sonido

La imagen se emplea desde hace muchos años en medicina para distintas aplicaciones. En el caso del diagnóstico de enfermedades neurológicas, numerosos estudios y proyectos avalan el beneficio del uso de imágenes. En el caso particular de desórdenes causantes de la demencia, como la EA, tienen un papel esencial en el diagnóstico precoz. Fundamentalmente se usan las técnicas de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y Resonancia Magnética (MRI). La resonancia magnética funcional, por ejemplo, permite evaluar la atrofia de los lóbulos frontal y temporales [9] o la variación del volumen del hipocampo [10] que, según varios estudios, serían marcadores de la EA. La exploración de estos factores aporta más precisión diagnóstica y es, por tanto, ámbito de investigación relevante.

Por último, cabe mencionar que existe un estándar en medicina que define el formato de las imágenes y de la información relacionada con ellas llamado DICOM [11].

1.2.1 Imágenes de Resonancia Magnética

Este proyecto se centra en el uso de imágenes de Resonancia Magnética [12]. Es una técnica de diagnóstico por imagen multiplanar, dado que realiza una reconstrucción en 3 dimensiones a partir de los planos obtenidos, e inocua, pues no utiliza ningún tipo de radiación ionizante² sino ondas radio, además de campos magnéticos. Véase la Figura 2.

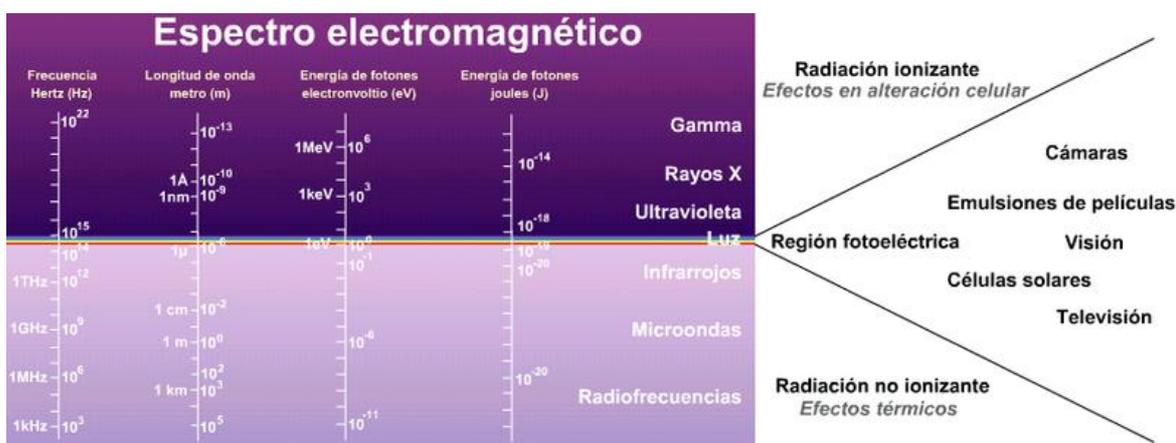


Figura 2. División del espectro electromagnético entre radiaciones ionizantes y no ionizantes

² Tipo de radiación altamente energética que ioniza la materia, lo que produce cambios celulares y daños en el ADN. La exposición prolongada a esta clase de radiaciones aumenta el riesgo de padecer algunas enfermedades como el cáncer [70].

Para obtener este tipo de imágenes, primero se somete el paciente a un campo magnético externo. Con ello, se consigue alinear con dicho campo las partículas, que actúan como dipolos y que en un inicio estaban orientadas aleatoriamente. Las partículas quedan oscilando en un movimiento de precesión³ a una frecuencia proporcional a la magnitud del campo, llamada frecuencia de Larmor o de precesión.

A continuación, se usa un pulso de radiofrecuencia (RF) a dicha frecuencia, consiguiendo que los protones se desalineen del campo y que se alcance la resonancia. Esto provoca que dichas partículas absorban la energía de esas ondas radio. Después de esto, se detiene la RF, con lo que las partículas vuelven a su estado anterior, emitiendo energía, a una velocidad distinta según el tipo. La energía emitida es captada por la máquina de resonancia magnética, extrayéndose las imágenes donde pueden distinguirse los tejidos según su composición.

Cabe mencionar que con las resonancias magnética se consigue una mayor resolución, por lo que permite diferenciar mejor entre tejidos cuando el contraste es bajo. Esta es la razón por la que no requiere de la utilización de *contraste* para poder ver correctamente los órganos, es decir, es no invasiva. No obstante, puede usarse un medio de contraste [13], que normalmente contendría gadolinio, para aumentar la velocidad a la que se alinean los protones con el campo magnético y producir imágenes más brillantes.

Existen varios tipos de MRI en función de la fuerza del campo magnético utilizado y de los tiempos de relajación (tiempos de repetición *TR* y eco *TE*). Según el primer criterio, se apellidan *1.5T* ó *3T*, donde la T son los Teslas⁴ de dicho campo magnético. Esta fuerza está directamente relacionada con la calidad de las imágenes y, a priori, podría decirse que a mayor potencia mayor será también la calidad. Sin embargo, existen otra serie de factores que afectan, como la composición del órgano o parte del cuerpo a estudiar o la existencia de un posible implante [14]. En cuanto al segundo criterio, existen imágenes *potenciadas en T1* o *en T2* (T1- y T2-weighted). En la primera clase, se resalta (se ve más clara) la grasa, mientras que en la segunda también lo hace el agua [15]. De este modo, se encuentran ciertas diferencias entre los escáneres de un tipo y otro como se muestra en la Tabla 2, extraída de [12], con los tejidos principales.

Tabla 2. Representación de los principales tejidos en MRI potenciadas en T1 y en T2

Tejido	Potenciada en T1	Potenciada en T2
Materia gris (GM)	Gris	Gris claro
Materia blanca (WM)	Blanco	Gris oscuro
Fluido cerebroespinal (CSF) o agua	Negro	Blanco
Grasa	Blanco	Negro
Hueso o aire	Negro	Negro

1.2.2 Validez de una prueba diagnóstica

Una prueba diagnóstica no es precisa al cien por cien, de ahí que se le realicen distintos tests al paciente y que el facultativo se base en otros factores, como la historia clínica, a fin de que el diagnóstico sea el correcto. Si no es precisa es porque puede dar falsos negativos y positivos, como muestra la

Tabla 3 [16]. Estas variables son utilizadas para el cálculo de indicadores que muestran cuánto de fiable es una prueba.

Tabla 3. Casos posibles ante el resultado de una prueba médica.

³ Movimiento que realiza un cuerpo al oscilar sobre su eje de rotación. Denomina aquí al movimiento de los protones expuestos a un campo magnético externo [12].

⁴ Unidad de medida de la inducción magnética.

Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos positivos	Falsos positivos
Negativo	Falsos negativos	Verdaderos negativos

Dos parámetros son clave a la hora de conocer la precisión de un test médico [16]:

- *Sensibilidad*: Probabilidad de que un paciente con una determinada enfermedad obtenga un resultado positivo para esa afección en el test.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Valores positivos}}{\text{Valores positivos} + \text{falsos negativos}}$$

- *Especificidad*: Probabilidad de que un individuo sano dé resultado negativo en la prueba.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Valores negativos}}{\text{Valores negativos} + \text{falsos positivos}}$$

Aparte de éstos, existen otros indicadores como las tasas de falsos positivos y falsos negativos, los valores predictivos positivo y negativo y la prevalencia.

1.3 Diagnóstico asistido por ordenador

El *diagnóstico asistido por ordenador*, o *computer-aided diagnosis* (CAD) ha tenido una evolución a lo largo de las últimas décadas desde que apareció [17]. Actualmente, se ha convertido en una importante materia de investigación, para su aplicación en el ámbito de la imagen médica. Ya se ha incluido en numerosos hospitales de los Estados Unidos como parte de los procedimientos de detección de cáncer de mama en mamogramas. No solo se estudia esta aplicación, sino que también se investiga su utilización para la localización de nódulos en los pulmones, fracturas vertebrales, detección de osteoporosis, aneurismas intracraneales, y numerosos tipos de anomalías o lesiones en otros órganos como el cerebro o el hígado.

Trasladándonos a los orígenes del CAD, en los años 60 se llevaron a cabo los primeros estudios sobre el análisis de imágenes médicas por ordenador, introduciendo el concepto de *diagnóstico por ordenador*. Estos intentos de llevar a cabo un diagnóstico automático no tuvieron éxito por el escaso desarrollo de los ordenadores, aunque sí se pudieron extraer conclusiones significativas. En ese momento la concepción que se tenía es que se podían crear herramientas que sustituyeran el trabajo de los profesionales de la salud, en tanto que las computadoras podían superar a los humanos en diversas tareas. En cambio, en la década de los 80 esta idea fue cambiando y se estableció otro concepto diferente llamado *diagnóstico asistido por ordenador*. Con él no se pretendía reemplazar al médico, sino que la herramienta CAD le sirviera de instrumento de trabajo.

De esto se deriva la principal diferencia entre ambos términos y es por lo que se aplican en circunstancias diferentes. El diagnóstico automático requiere que la herramienta consiga una alta precisión por sí sola y se usa cuando el facultativo no tiene seguridad en cuanto al diagnóstico. Por otro lado, con el CAD se usan los resultados del ordenador como “segunda opinión”, ya que lo que posibilita que haya una alta precisión diagnóstica es que el doctor use el resultado del ordenador como una prueba complementaria a todas las demás realizadas y a historial clínico del paciente. Igualmente, sirve para reducir el tiempo de lectura e interpretación de las imágenes.

Se espera que en el futuro se extienda su uso y se incluyan herramientas CAD en los PACS⁵ de los hospitales y sistemas de salud, junto con otros softwares de procesamiento de imagen, para el examen de mamografías,

⁵ Picture Archiving and Communication System (PACS) es un sistema de almacenamiento y visualización de imágenes extensamente utilizado en sanidad, en hospitales, sistemas de sanidad, etc., para llevar un registro común y poder analizar con facilidad imágenes creadas con diferentes técnicas [71].

TACs, MRIs, etc. Con el objetivo de que esto sea posible, se está intentando reducir el número de falsos positivos obtenido con este tipo de pruebas. Por otra parte, es también fundamental para el desarrollo de este tipo de aplicaciones entender el proceso que siguen los profesionales de la imagen médica al analizarla, como veremos a continuación.

Para crear programas CAD, se integran diversos algoritmos o pasos, como procesamiento de la imagen, análisis de características o clasificación de datos, de modo que se implementan soluciones de Inteligencia Artificial [18], como los clasificadores o las redes de neuronas, que emulan el aprendizaje humano. Asimismo, un ejemplo de cómo se imita el procedimiento seguido por radiólogos y otros especialistas sería que se aplica una técnica de *deformación* y una *sustracción temporal* para encuadrar dos imágenes (la actual y la tomada en la anterior visita) y suprimir del análisis estructuras no cambiantes.

1.4 Aprendizaje Máquina

El *Aprendizaje Máquina o Automático*, conocido en inglés como *Machine Learning* (ML), forma parte y es una aplicación actual de un concepto aún mayor que es la *Inteligencia Artificial* (AI) en el que las máquinas realizan tareas inteligentes, asemejándose al ser humano. La aparición de métodos para que los ordenadores aprendan por sí mismos y de internet han impulsado el desarrollo del ML. [19]

Este comprende una serie de algoritmos que aprenden directamente de la información que se les facilita por métodos computacionales, sin depender de la definición de ecuaciones de un modelo para el sistema. La clasificación de las principales técnicas de machine learning se encuentra en la Figura 3 [20]. Se explican a continuación los distintos términos que aparecen en ésta.

El *aprendizaje supervisado* (supervised learning) consiste en entrenar el sistema con entradas y salidas conocidas para que sea capaz de predecir otras salidas, en cambio el *aprendizaje no supervisado* trata de encontrar patrones o estructuras en los datos de entrada para predecir comportamientos. Por otro lado, el aprendizaje máquina se encarga fundamentalmente de llevar a cabo tres tareas: *clasificación*, *regresión* y *agrupamiento* (clustering). Los realizan los diferentes métodos tal como indica la Figura 3. La clasificación se emplea en casos discretos para dividir los datos según dos o más categorías definidas, mientras que la regresión se dedica a la predicción de variables continuas. Por último, el clustering explora los datos en busca de patrones y agrupaciones existentes pero que eran desconocidos a priori. No es la única técnica de aprendizaje no supervisado, pero sí la más común.

Para nuestro cometido, o sea, diferenciar entre pacientes con Alzheimer, con algún tipo de deterioro cognitivo y sin ninguna enfermedad neurodegenerativa, teniendo disponibles imágenes de cada uno de estos grupos, necesitamos implementar técnicas de *clasificación*. Así, se han escogido las Máquinas de Vectores Soporte, que es explicada a continuación.

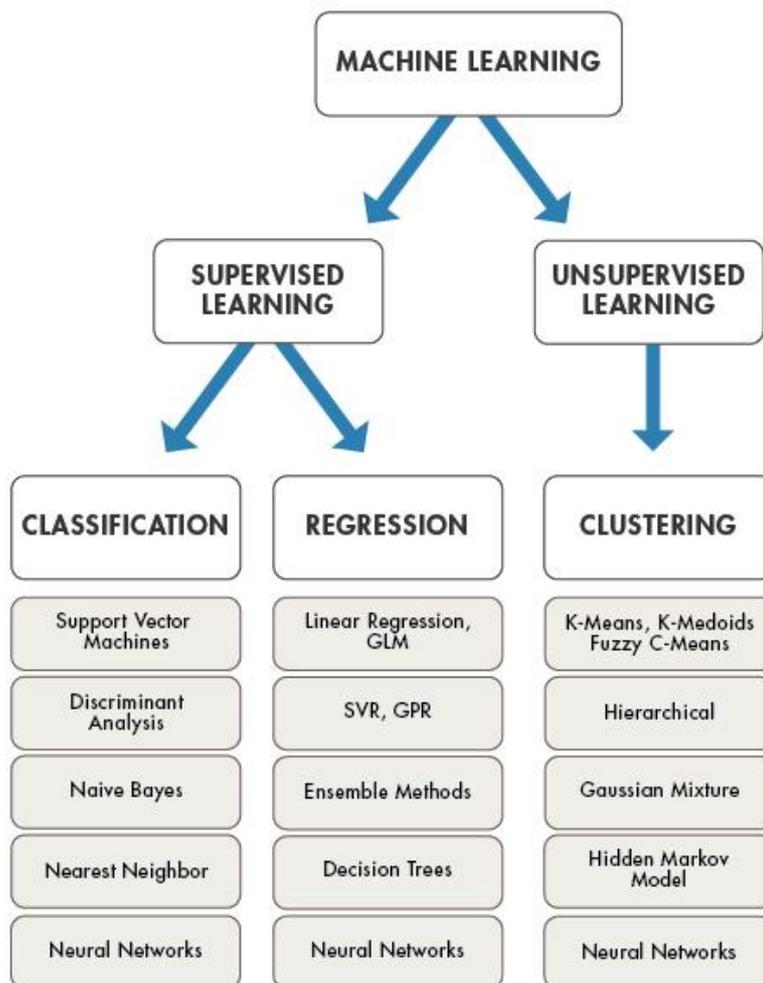


Figura 3. Tipos de aprendizaje máquina

1.4.1 Máquina de Vectores Soporte

Una técnica de interés en la actualidad es la de la Máquina de Vectores de Soporte (Support Vector Machine, SVM) [1], la cual posibilita la creación de herramientas de ayuda al diagnóstico (Computer Assisted Diagnosis, CAD) para nuestro cometido. SVM permite reconocer patrones y clasificarlos entre dos grupos o clases para los que previamente se le ha entrenado. El aprendizaje se lleva a cabo con patrones bien clasificados, es decir, en este caso con imágenes de pacientes ya diagnosticados. Encuentra una frontera (un hiperplano) para separar 2 clases, tal que se maximiza la distancia entre clases [21]. Por tanto, la SVM está basada en la minimización de lo que se conoce como riesgo estructural. Los vectores más cercanos a la frontera son los llamados *support vectors*. [22]

Se emplea para sistemas con una alta dimensionalidad y sin necesidad de que los datos sean linealmente separables [21]. De este modo, existen diferentes maneras de aplicar una SVM, dependiendo de si existe una frontera lineal capaz de separar las categorías (*maximum margin classifier*) o si no todos los datos son linealmente separables, pudiendo entonces encontrar una frontera lineal obviando parte de ellos (*soft-margin classifier*) o "linealizar el problema" aplicando un cambio de espacio de características con el uso de una *kernel function*. Este último caso, sin embargo, aumenta la dimensión del problema.

Como se ha mencionado, el SVM está diseñado para clasificar en dos clases. Para la clasificación en múltiples clases existen tres modificaciones del algoritmo [22], todas ellas basadas en la combinación de clasificadores binarios, pero con algunas diferencias. La primera haría que el clasificador aprenda a diferenciar entre una clase y las restantes, con cada una de las clases, en una solución *una contra todas*. La segunda, que sería un enfoque *una contra una*, hace una clasificación para cada una de las posibles parejas de categorías. Por último, estaría la denominada ECOC (*Error Correcting Output Codes*). Ésta es una estrategia que descompone

el problema con múltiples clases en problemas binarios cuyas clases son combinaciones de las originales. Esto logra mejorar la capacidad de extrapolación y generalización de los clasificadores binarios, por lo que consigue perfeccionar los resultados frente a las otras dos opciones, aunque éstas son las más usadas en aplicaciones reales. *ECOC* está implementada en una función de Matlab para clasificadores multiclase SVM. Sin embargo, en la aplicación que se ha usado para el entrenamiento, que se introduce más adelante, se aplica la solución *una contra una*.

Finalmente es interesante conocer el proceso de trabajo a la hora de desarrollar aprendizaje supervisado [23], que es el siguiente: recopilar los datos y prepararlos, entrenar el modelo con los datos según el algoritmo elegido, llevar a cabo la validación⁶, analizar los resultados y actualizar el modelo, finalmente utilizándolo para realizar predicciones frente a nuevos datos de entrada. Para llevar a cabo el entrenamiento y la validación, se escoge qué porción de los datos será para la primera tarea, quedando el resto para validar el modelo. Actualizar el modelo, significa normalmente simplificarlo, disminuyendo su tamaño, pero aumentando su precisión; es estudiarlo de manera que se pueden determinar qué características de los datos son realmente necesarias para la predicción, con el fin de eliminar el resto y reducir, así la dimensión del problema.

1.5 Métodos de diagnóstico automático del Alzheimer. Estado del arte

Recientemente se han llevado a cabo numerosos estudios para el desarrollo de herramientas de detección automática de la EA y/o de DCL mediante SVM. Estos estudios implementan diferentes métodos que pueden dividirse en tres grupos según en el tipo de características extraídas de MRI estructurales: métodos basados en el vértice craneal (*vertex*), en regiones de interés (*ROI*) o en vóxel (*voxels*).

Los métodos basados en el vértice craneal consisten en una extracción de las características de la superficie cortical y han sido empleados en [24, 25].

Los basados en ROI incluyen únicamente la región del hipocampo y el análisis de su volumen y forma. Ejemplos de estos estudios son [26–28].

En la tercera categoría de métodos, dentro de la que se incluye este proyecto, las características son la probabilidad de los diferentes tipos de tejido (GM, WM y CSF) en los vóxeles. La aplicación directa al clasificador de las probabilidades de cada vóxel la vemos en [2], sin embargo, otros llevan a cabo una reducción de la dimensión del espacio de características. Por ejemplo, en [29] se aplica un suavizado, un submuestreo de los vóxeles y posteriormente una selección de características. Hay estudios que agrupan los vóxeles por regiones anatómicas [30–32], aunque esta técnica puede no adaptarse totalmente a la enfermedad. De este modo, otros intentan solucionar esto con un agrupamiento o parcelación adaptativo de los vóxeles [33–37]. Asimismo, existen estudios que clasifican en función del grosor del córtex [38–40]. La mayoría de estos estudios realizaban una clasificación entre enfermos de Alzheimer y sujetos sanos, salvo por ejemplo [33] que, al igual que [41], implementa también la detección de pacientes con DCL mediante el reconocimiento de patrones. Finalmente, en los últimos años se han desarrollado métodos centrados en la detección precoz que clasifiquen entre Alzheimer, DCL e individuos normales [42, 44].

⁶ Calcular los parámetros que indican la precisión del modelo obtenido y analizar el resultado para la posible aplicación cambios.

2 HERRAMIENTAS

Es imprescindible para un proyecto de esta clase la existencia de una base de datos, en este caso de imágenes tomadas por resonancia magnética. Posteriormente, ha sido necesario utilizar software apropiado para el procesamiento de las imágenes de este tipo, las cuales se encuentran en un formato específico, y para la implementación del aprendizaje máquina. De igual modo, para la realización del trabajo escrito, se han empleado algunas aplicaciones, tanto de edición de texto como de gestión de fuentes bibliográficas.

2.1 Base de datos ADNI

ADNI son las siglas de *Alzheimer's Disease NeuroImaging Initiative* [43]. Es un proyecto internacional que recaba información referente a la EA en una base de datos abierta para el estudio de la enfermedad del Alzheimer, con el fin unir esfuerzos de investigadores y profesionales de la salud en la labor investigativa de este trastorno neurodegenerativo, además integra una base de datos abierta.

Es una iniciativa creada por *Laboratory of Neuro Imaging* (LONI) de la Universidad del Sur de California [45], que se inició en 2004 y recopila datos de diversos tipos de pruebas médicas [46] de pacientes de diferente origen: imágenes (MRI y PET) tomadas en diferentes centros con distintas máquinas, pruebas clínicas y genéticas, y muestras biológicas. ADNI se une a la meta de conseguir detectar la EA en la etapa más temprana posible, antes de los signos de demencia [47].

La base de datos, incluida en lo que denominan IDA (*Image & Data Archive*) [48], almacena pruebas de pacientes adultos de entre 55 y 90 años, con *Alzheimer* (AD), con *deterioro cognitivo leve* (MCI) y *cognitivamente normales* (CN). Se divide en 4 subproyectos que han tenido diferentes duraciones: ADNI, ADNI GO, ADNI 2, ADNI 3. Este último es el que se está llevando a cabo en la actualidad.

Para este proyecto se han obtenido imágenes MRI 1.5T, potenciadas en T1 tal y como se utiliza en los artículos en los que se basa este trabajo [1, 2], de ADNI 1 desde el buscador *Simple Search*.

2.2 Matlab

Es un lenguaje de programación y software de cálculo matemático, creado por *Mathworks* para científicos e ingenieros [49]. Puede ser utilizado para numerosas aplicaciones y, por ello, incluye múltiples paquetes o toolboxes para los diferentes usos.

Las pruebas y los resultados mostrados han sido realizados con Matlab R2017a y el toolbox empleado, *Statistics and Machine Learning*, se detalla más adelante.

2.2.1 Statistical Parametric Map

SPM (*Statistical Parametric Map*) [50] es un software libre programado en Matlab, con algunas rutinas compiladas en C, a modo de extensión de este programa. Fue desarrollado por el *Welcome Trust Centre for Neuroimaging* del University College de Londres. Permite visualizar, procesar y analizar neuroimágenes (MRI y PET) y electroencefalogramas (EGG). Éstas tienen formatos diferentes a los de las imágenes ordinarias. En el caso de las imágenes de resonancia, han sido descargadas de ADNI en un formato llamado *NIfTI-1* [51], el cual fue creado por el proyecto que indican sus siglas: *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*. Deriva de otro formato extensamente conocido, el *ANALYZE 7.5*.

Durante la mayor parte de los meses de realización del proyecto se ha usado la última versión de este software (SPM12), aprendiendo a usarlo con la documentación y tutoriales creados sobre ella y llevando a cabo las primeras pruebas en el desarrollo de la herramienta CAD. Sin embargo, en los últimos tests surgió durante la segmentación un error de origen desconocido, sin aparente cambio en la manera de ejecutar la tarea en cuestión, que impedía obtener los resultados requeridos. Tras efectuar numerosas pruebas, se optó por cambiar a la versión anterior (SPM8), funcionando ésta correctamente. Aunque tienen ciertas diferencias y, por supuesto, la versión anterior no contiene las últimas mejoras y algoritmos, ambas son esencialmente lo mismo.

2.2.2 Función `readnifti`

Para trabajar con las imágenes en Matlab, es necesario primeramente convertirlas a un formato adecuado para este programa, ya que se encuentran en NIFTI, como ya se ha visto. Mathworks incluyó, en Matlab R2017b en el paquete *Image Processing Toolbox*, una función de lectura de imágenes .nii (`niftiread` [52]). Recuérdese que el proyecto ha sido realizado sobre Matlab R2017a, que es la versión anterior. Por esto, se ha recurrido a material externo al proporcionado por Mathworks y se ha tomado una función programada por el *Language Imaging Laboratory* del *Medical College of Wisconsin* llamada `readnifti` [53].

2.2.3 Statistics and Machine Learning Toolbox

Esta herramienta [54] proporciona funciones, aplicaciones para ser usadas en el software de Matlab. Permite aplicar los métodos de clasificación, regresión o agrupamiento (clustering), entre otros, según distintos algoritmos de aprendizaje máquina supervisado, como árboles de decisión, k-means, vecino más próximo, clustering, etc., incluyendo las máquinas de vector soporte (SVM).

Así, se ha empleado la aplicación *Classification Learner App*, que internamente usa las funciones de este paquete para diseñar, entrenar y probar un clasificador SVM. En ella se pueden entrenar los distintos tipos de clasificadores incluidos en el toolbox, y comparar los resultados, sin necesidad de diseñar desde cero el clasificador programándolo en un script.

En concreto, la versión utilizada ha sido Statistics and Machine Learning Toolbox 11.1. Se ha consultado la documentación online de este toolbox [55].

2.3 Microsoft Word

Microsoft Word es el editor de texto enriquecido de Microsoft Office. Tras estudiarla posibilidad y probar el uso de LaTeX, se optó por crear esta memoria con esta herramienta. En concreto se ha usado la versión 2007, partiendo de la plantilla de Word facilitada por la Escuela Técnica Superior de Ingeniería para los trabajos fin de grado [56] y con ayuda de una guía para la elaboración de trabajos académicos [57].

2.4 Mendeley

Mendeley [58] es un gestor bibliográfico, a la vez que una red social académica, desarrollado por Elsevier [59]. Ésta es una empresa editora y analítica de información global especializada en ciencia y medicina.

Se ha utilizado la versión 1.17.13 de la aplicación de escritorio, con la cuenta gratuita, para la recopilación y clasificación de las distintas fuentes utilizadas, conjuntamente con los *plugins* para Microsoft Word y para el navegador. Posteriormente se ha actualizado a la 1.19.2 con el fin de tratar de solucionar problemas con el plugin de Word.

3 METODOLOGÍA

Para la elaboración del proyecto ha sido necesaria la toma de contacto con algunas herramientas y técnicas a emplear, por tratarse de instrumentos nuevos. Debido a esto, además de una fase inicial de recopilación de información, ha sido preciso el estudio del funcionamiento y/o implementación de éstas, con la posterior realización de pruebas. A continuación, tras conocer las posibilidades y las limitaciones de dichos instrumentos para su aplicación al objetivo planteado, se ha procedido al diseño y a la puesta en marcha de diferentes posibles implementaciones para la creación de la herramienta CAD.

3.1 Primeros pasos

En primer lugar, se han tomado como punto de partida los dos artículos científicos ya mencionados [1, 2], extrayendo de ellos aspectos relevantes para este proyecto. Se han asimilado la terminología y los conceptos referentes a la enfermedad del Alzheimer y su diagnóstico, al procesamiento de imágenes médicas, particularmente de MRI, a las técnicas de aprendizaje automático y a los parámetros de precisión diagnóstica. Igualmente, se ha descubierto el *modus operandi* en la realización de proyectos de desarrollo de herramientas CAD y en su documentación. Es esencial dar a conocer la fuente de los datos utilizados y de qué clase son éstos, las características de los participantes, los protocolos y metodologías empleados, los tipos de algoritmos involucrados, etc.

En [1] se comparaban los resultados de distintos métodos de detección de dos maneras, tras la segmentación de GM, WM y CSF o tan solo de GM, no encontrándose por lo general diferencias significativas entre ambas opciones y dándose incluso el caso de que los resultados eran ligeramente mejores solo teniendo cuenta la GM para la distinción entre CN y AD. Asimismo, segmentar los tres tejidos aumentaba la dimensión del problema y podía llevar a inestabilidad. Es por ello que se ha decidido únicamente trabajar con la GM, consiguiendo además reducir notablemente el tiempo de preprocesado de las imágenes, que aún así ha resultado ser alto.

El proyecto [2], diseñaba un clasificador lineal SVM que puede aplicarse a problemas con una alta dimensionalidad, como ocurre con éste.

Por otro lado, en los estudios citados, la imágenes eran MRI potenciadas en T1. La razón para esta elección se encuentra en el apartado 1.2.1 en la Tabla 2. En las imágenes potenciadas en T2, GM y WM se ven en distintas tonalidades de gris, mientras que en las potenciadas en T1 estos tejidos se ven en gris y blanco, y el CSF se muestra en negro, pudiéndose diferenciar con más facilidad entre ellos.

Así, este trabajo partía de las premisas de que se tomarían imágenes MRI de tipo T1, de la base de datos ADNI, para ser procesadas en SPM con el fin de obtener el mapa de probabilidades de la GM y con ello clasificar mediante un SVM lineal, no solo entre enfermos de EA e individuos sanos, sino también pacientes con DCL.

En segundo lugar, era indispensable familiarizarse con la iniciativa ADNI junto con su base de datos, a fin de saber cómo se almacena, se ordena y se muestra al usuario la información o los tipos de MRI existentes en el estudio, antes de hacer la descarga para el proyecto. Para ello, ha sido necesario registrarse para tener acceso a la base de datos.

Los datos se encuentran en el buscador *Simple Image Search* de IDA [48]. Dentro del apartado *Data Collections*, en *Other Shared Collections*, como se puede ver en la Figura 4 se muestran escáneres de ADNI 1 y de tipo T1 tomados en diferentes momentos a los pacientes: en la primera visita, a los seis meses, al año, etc. Para descargarlos, han de marcarse en esas “colecciones” las imágenes de la población previamente seleccionada y pulsar sobre *Advanced Download*.

Existe un buscador avanzado en versión beta (*Advanced Search*) donde se pueden filtrar con múltiples

parámetros el contenido ADNI y otras bases de datos. Una vez encontrada la información deseada, habría que seleccionarla e incluirla al *Data Collection*, desde donde se puede descargar. Parece una herramienta muy versátil, sin embargo para la búsqueda requerida para el trabajo no permitía filtrar las MRI por 1.5T o 3T. Las imágenes descargadas debían ser todas del mismo tipo, eligiéndose las 1.5T por la única razón de que existe un mayor número de ellas en ADNI y para un buen entrenamiento del clasificador es necesario un número de sujetos lo más alto posible. Por eso se optó por usar las colecciones en vez del buscador avanzado, ya que en éstas sí se muestran los Teslas de los escáneres.

La población que finalmente ha sido extraída para el entrenamiento y validación está formada por 133 AD, 169 MCI y 188 CN, cuyos escáneres fueron tomados al año de entrar en el proyecto.

IDA Search

LEGEND: Projects | Research Groups | Modalities | Help

Search | Advanced Search (beta) | Data Collections

COLLECTIONS

REFRESH COUNTS

ADNI

- 1/05/2016 (4)
 - ADNI1:Annual 2 Yr 1.5T (1725)
 - ADNI1:Annual 2 Yr 3T (306)
 - ADNI1:Baseline 3T (199)
 - ADNI1:Complete 1Yr 1.5T (2294)
 - Not Downloaded (1664)
 - Downloaded (630)
 - ADNI1:Complete 1Yr 3T (421)
 - ADNI1:Complete 2Yr 1.5T (2428)
 - ADNI1:Complete 2Yr 3T (435)
 - ADNI1:Complete 3Yr 1.5T (2182)
 - ADNI1:Complete 3Yr 3T (352)
 - ADNI1:Screening 1.5T (1075)
 - TBM Jacobian Maps
 - MDT-SC (817)
 - TESTWEDNESDAY (1)

Collection: ADNI1:Complete 1Yr 1.5T

As Archived NIFTI MINC ANALYZE

1-CLICK DOWNLOAD ADVANCED DOWNLOAD

0 items selected REMOVE REGROUP

Subject	Group	Sex	Age	Visit	Modality	Description	Type	Acq Date	Format	Downloaded	All
010_s_0829	AD	F	65	1	MRI	MPR:;N3; Scaled	Processed	2/08/2007	NIFTI		<input type="checkbox"/>
010_s_0829	AD	F	66	4	MRI	MPR:;N3; Scaled	Processed	3/11/2008	NIFTI	9/01/2018	<input type="checkbox"/>
010_s_0829	AD	F	65	1	MRI	MPR:;N3; Scaled_2	Processed	2/08/2007	NIFTI		<input type="checkbox"/>
010_s_0904	MCI	M	85	3	MRI	MPR:;N3; Scaled	Processed	6/12/2007	NIFTI		<input type="checkbox"/>
010_s_0904	MCI	M	84	1	MRI	MPR:;N3; Scaled	Processed	12/07/2006	NIFTI		<input type="checkbox"/>
010_s_0904	MCI	M	85	4	MRI	MPR:;N3; Scaled	Processed	2/04/2008	NIFTI	9/02/2018	<input type="checkbox"/>
010_s_0904	MCI	M	84	1	MRI	MPR:;N3; Scaled_2	Processed	12/07/2006	NIFTI		<input type="checkbox"/>
011_s_0003	AD	M	81	1	MRI	MPR-R; GradWarp; B1 Correction; N3; Scaled	Processed	9/01/2005	NIFTI		<input type="checkbox"/>
011_s_0003	AD	M	82	4	MRI	MPR; GradWarp; B1 Correction; N3; Scaled	Processed	9/12/2006	NIFTI	9/01/2018	<input type="checkbox"/>
011_s_0003	AD	M	82	3	MRI	MPR; GradWarp; B1 Correction; N3; Scaled	Processed	3/13/2006	NIFTI		<input type="checkbox"/>
011_s_0005	CN	M	74	1	MRI	MPR-R; GradWarp; B1 Correction; N3; Scaled	Processed	9/02/2005	NIFTI		<input type="checkbox"/>
011_s_0005	CN	M	74	3	MRI	MPR; GradWarp; B1 Correction; N3; Scaled	Processed	3/09/2006	NIFTI		<input type="checkbox"/>
011_s_0005	CN	M	75	4	MRI	MPR; GradWarp; B1 Correction; N3; Scaled	Processed	9/05/2006	NIFTI	9/01/2018	<input type="checkbox"/>
011_s_0010	AD	F	74	1	MRI	MPR; GradWarp; B1 Correction; N3; Scaled	Processed	11/07/2005	NIFTI		<input type="checkbox"/>
011_s_0010	AD	F	75	4	MRI	MPR; GradWarp; B1 Correction; N3; Scaled	Processed	11/09/2006	NIFTI	9/01/2018	<input type="checkbox"/>
011_s_0010	AD	F	74	3	MRI	MPR; GradWarp; B1 Correction; N3; Scaled	Processed	5/09/2006	NIFTI		<input type="checkbox"/>
011_s_0016	CN	M	66	3	MRI	MPR-R; GradWarp; B1 Correction; N3; Scaled	Processed	4/12/2006	NIFTI		<input type="checkbox"/>
011_s_0016	CN	M	67	4	MRI	MPR; GradWarp; B1 Correction; N3; Scaled	Processed	10/10/2006	NIFTI	9/01/2018	<input type="checkbox"/>

Figura 4. Buscador de IDA. Colección de imágenes de ADNI 1

A su vez, se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva de información (artículos y libros) tanto relativa a la EA como a los instrumentos y algoritmos que se habían planeado y se esperaban utilizar. Por ejemplo, en un inicio se planteaba la posibilidad de comparar el clasificador SVM con uno basado en redes neuronales profundas sobre las que se ha investigado y se ha probado su implementación, no siendo finalmente incluido en este trabajo por falta de tiempo para concluir su puesta en funcionamiento.

3.2 Procesamiento de las imágenes

Una vez descargadas las MRI, el siguiente paso ha sido tratar las imágenes para la extracción de la GM. Con este fin, se ha estudiado el uso del software SPM, particularmente de su última versión SPM12 [60–63]. No obstante, como ya se ha explicado, finalmente se ha trabajado con SPM8. La explicación que continúa hace referencia a ésta versión, si bien puede ser aplicada a ambas.

3.2.1 Funcionamiento de SPM

Para iniciar SPM, como indican los desarrolladores, preferiblemente debe incluirse en la ruta de trabajo de Matlab solo el directorio raíz del programa y no las subcarpetas. En caso contrario, pueden surgir errores durante la ejecución. A continuación, se introduce `spm` en la ventana de comandos, apareciendo la ventana inicial mostrada en Figura 5. En ella, se ha de pulsar en *fMRI* para entrar en la utilidad creada para trabajar con MRI. Aparecen, así, tres ventanas (véase la Figura 6): la principal que contiene el menú, el panel de visualización de gráficos e imágenes y la ventana de progreso, a tener en cuenta durante el procesamiento de

las imágenes. En el menú se encuentran, en la parte superior todas las tareas de procesamiento y análisis que se puede realizar con este programa, y en la parte inferior otras como la visualización de las MRI como *Display* o *Check Register* (véase la Figura 7). La primera de éstas representa una única imagen junto a múltiples parámetros, pudiéndose comprobar el resultado del cambio de estos en tiempo real. La segunda permite mostrar más de una imagen, pero sin indicar los parámetros. En ambas ventanas, las imágenes son expuestas en los planos de corte anatómicos (véase la Figura 8) [64]: sagital, coronal o frontal y axial u horizontal, pudiéndonos desplazar por el volumen 3D.

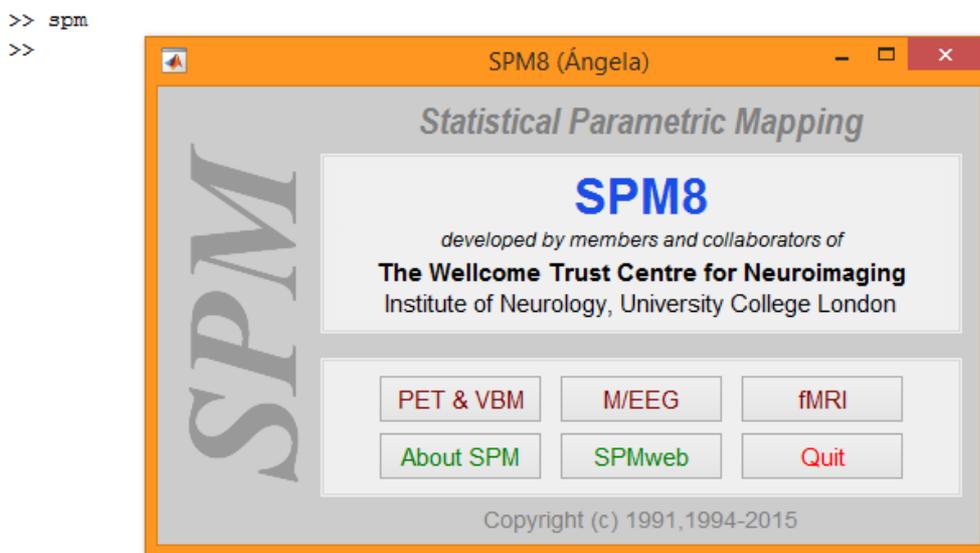


Figura 5. Statistical Parametric Mapping software (SPM)

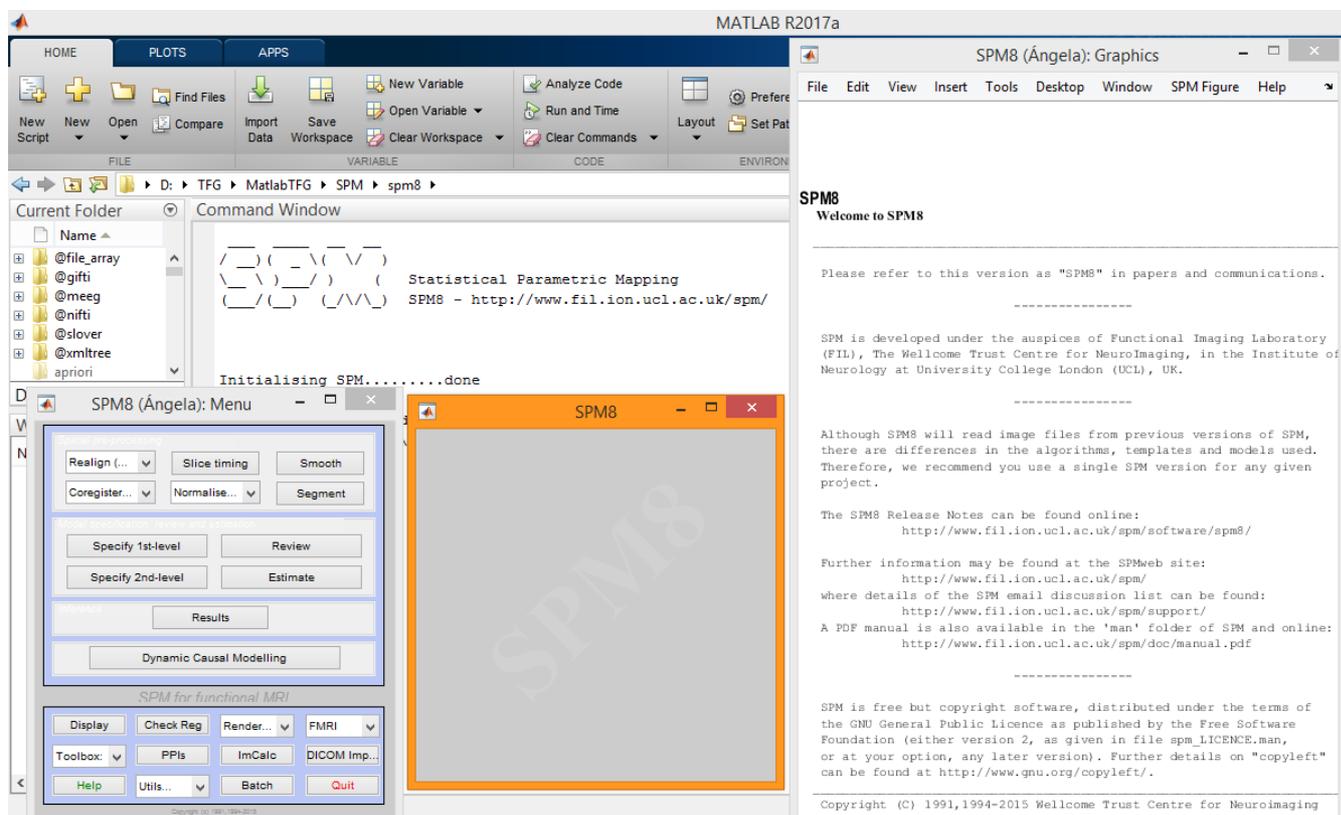


Figura 6. Ventanas de trabajo y visualización

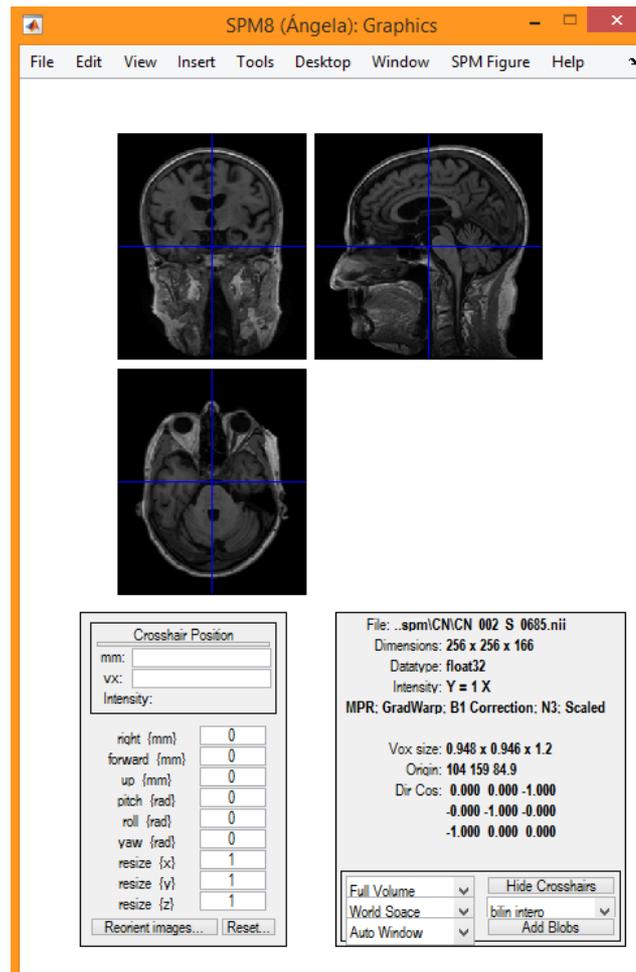


Figura 7. SPM Display. Visualización de una imagen de resonancia magnética

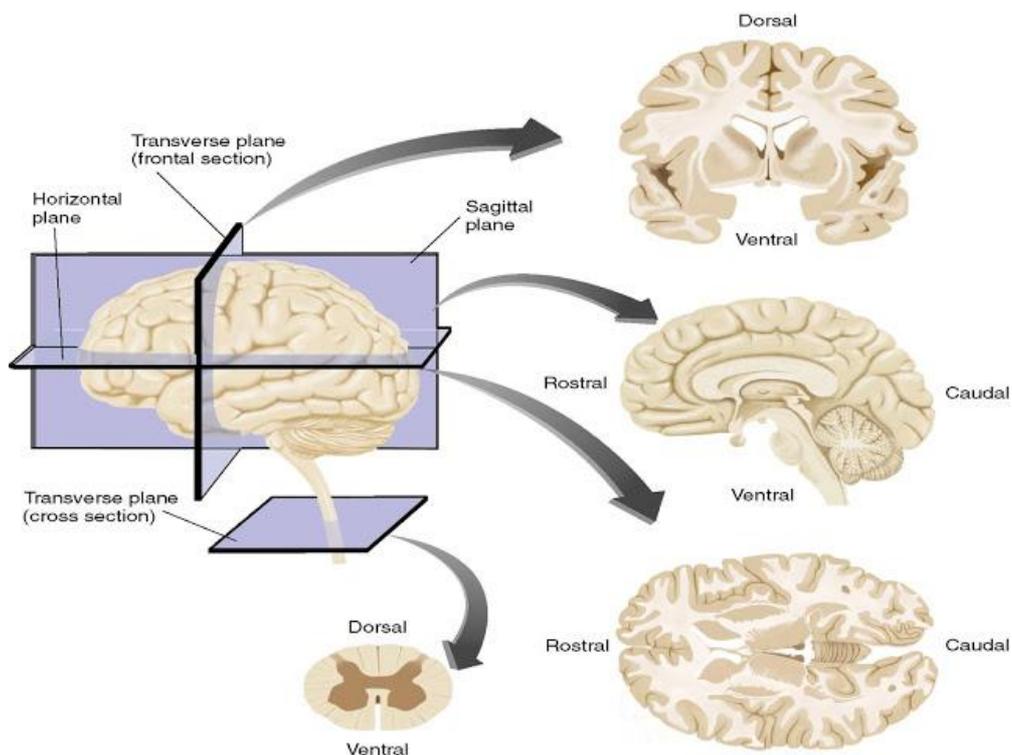


Figura 8. Cortes del cerebro según los planos anatómicos

Las tareas de procesamiento disponibles son diversas: alineamiento de las imágenes con una plantilla u otra imagen (*realignment*), corrección de la temporización de las "rebanadas" o capas que forman la MRI (*slice timing correction*), *coregistering* que hace corresponder imágenes con el espacio de otra(s) de otro tipo indicada(s), segmentación de tejidos (*segmentation*), suavizado (*smoothing*) y normalización de los escáneres tomados con diferentes máquinas (cada una obtiene imágenes de diferentes dimensiones) a distintos sujetos a una plantilla de cerebro estándar. Además, permite aplicar una función de contraste, hacer un análisis para realizar un modelado o extraer la superficie del cerebro con el fin de usarla para la representación tridimensional de éste.

Para proceder al tratamiento de las imágenes puede pulsarse sobre la opción deseada en el menú principal, como se ha indicado, y aparecerá una ventana llamada *Batch Editor* donde configurar los parámetros y ejecutar la transformación sobre una imagen o sobre un "lote" (batch). Igualmente puede abrirse dicha ventana desde el menú y en ella seleccionar la tarea a realizar (véase la Figura 9). La aplicación permite guardar en un fichero .mat la configuración introducida para su posterior uso, o bien cargar antiguos ficheros para reutilizarlos.

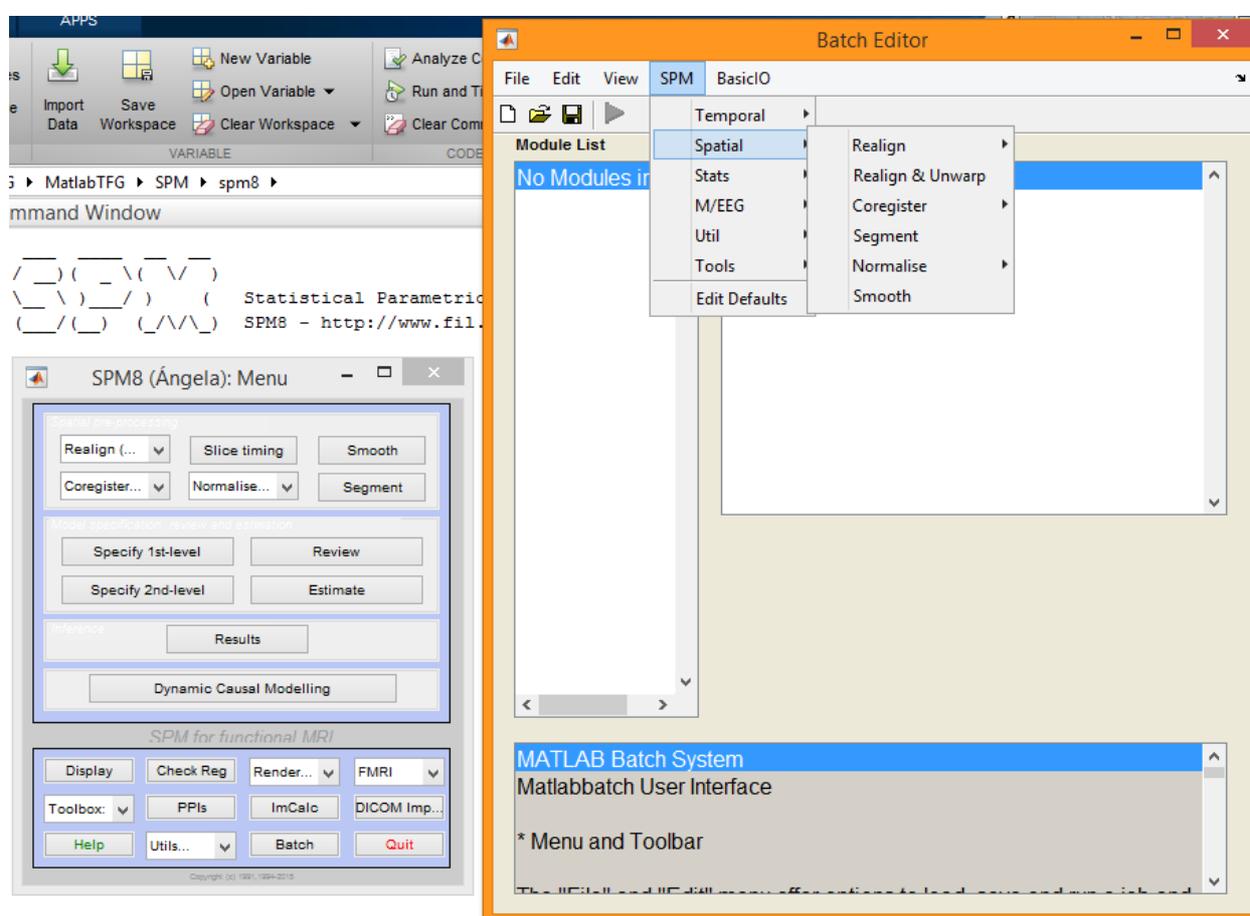


Figura 9. SPM Batch Editor. Procesamiento de las imágenes

3.2.2 Realineamiento, segmentación y normalización

Basándose en los artículos de los que parte este proyecto, en concreto de [2], se han realizado la segmentación y normalización, aunque se ha añadido un paso previo de alineamiento de las imágenes con la plantilla del mapa de probabilidades de la materia gris, dado que los propios desarrolladores del software indicaban que esto mejoraba el resultado de la segmentación. Asimismo, se ha comprobado que, al realizar el realineamiento, se reduce el tiempo de procesamiento de la fase de segmentación.

Respecto al realineamiento, se decidió utilizar *Realign: Reslice*, que crea imágenes adicionales con el resultado. El objetivo de este paso es alinear cada una de las imágenes con la plantilla de materia gris que aporta SPM y con la que posteriormente realizará la segmentación. Esto permitirá que se segmente el tejido con una mayor precisión. Para realizar este realineamiento, se le indica en *Images* cuál es la plantilla seguida de todos los escáneres de los sujetos, como puede verse en la Figura 10. En el campo de *Resliced images* se seleccionó *Images 2..n*, ya que si no se crearía también una imagen adicional para la plantilla, aunque esta no sufra alineamiento. Las imágenes resultantes se nombraron igual añadiéndoles el prefijo “r”, tal y como se indica en el batch como opción por defecto.

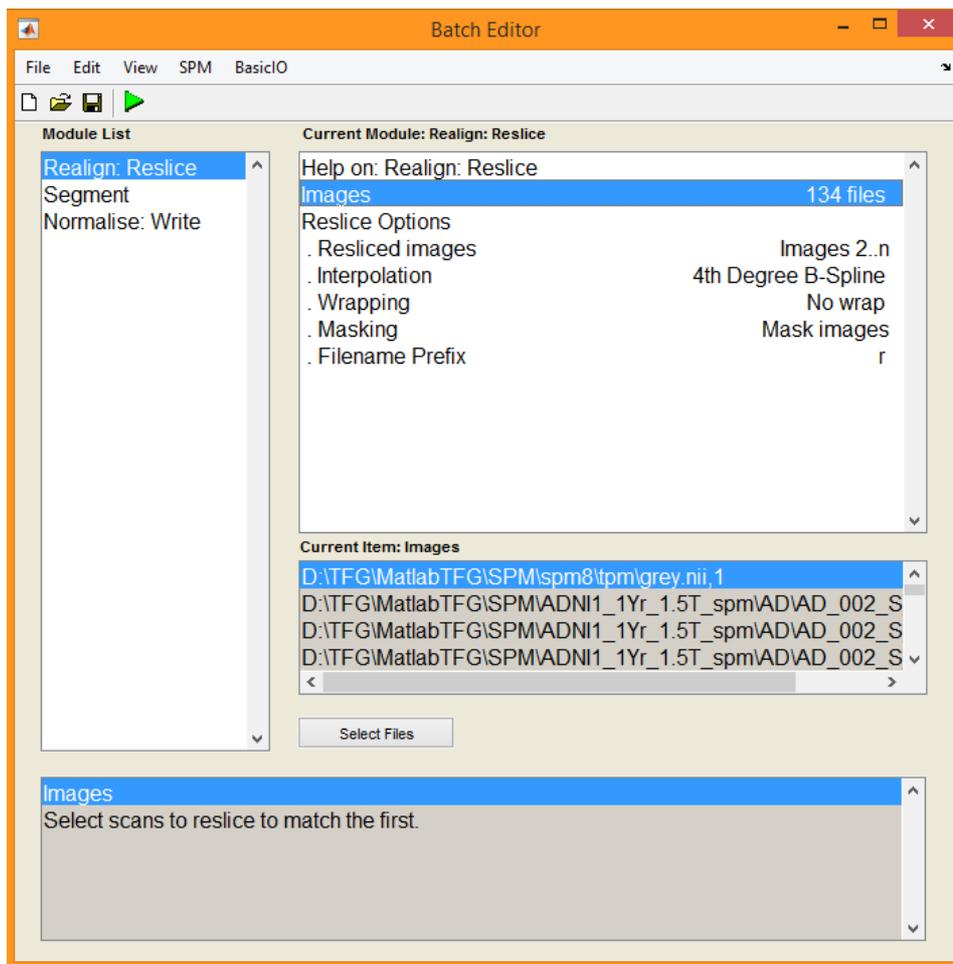


Figura 10. Batch Editor. Realineamiento a la plantilla de la materia gris

Para el paso de segmentación ha de pulsarse sobre *Segment*. Lo que el programa realmente obtiene es el mapa de probabilidades de encontrar ese tipo de tejido buscado, por lo que no sería una segmentación como tal. Este mapa contiene valores entre 0 y 255, donde 0 indica nada de probabilidad de encontrarlo. En el batch permite seleccionar qué tejidos segmentar (GM, WM y CSF). Como ya se comentó anteriormente, se había determinado únicamente trabajar con la materia gris. Por esto, se indicó *None* en *White Matter* y *Cerebro-Spinal Fluid* (véase la Figura 11). Cabe mencionar que la versión más actual del programa además permitía la segmentación del hueso, el tejido suave y aire.

Igualmente, en este paso, previo a la segmentación, se calculan las deformaciones necesarias para la normalización espacial (ajuste a la plantilla estándar). Así, se crean ficheros .mat con los parámetros calculados, uno con las deformaciones directas y otro con las inversas para cada uno de los sujetos, es decir, en este caso para cada una de las imágenes. Las deformaciones directas son utilizadas en el paso de normalización. SPM12 daba la posibilidad de calcular solo éstas, lo que hubiera reducido el tiempo de procesamiento de la “segmentación” que es la fase que toma más tiempo en realizarse.

Los mapas de probabilidades resultantes se fueron creados con el mismo nombre de las imágenes realineadas, pero con el prefijo “c1” por tratarse la GM del primer tejido contemplado por SPM para la segmentación.

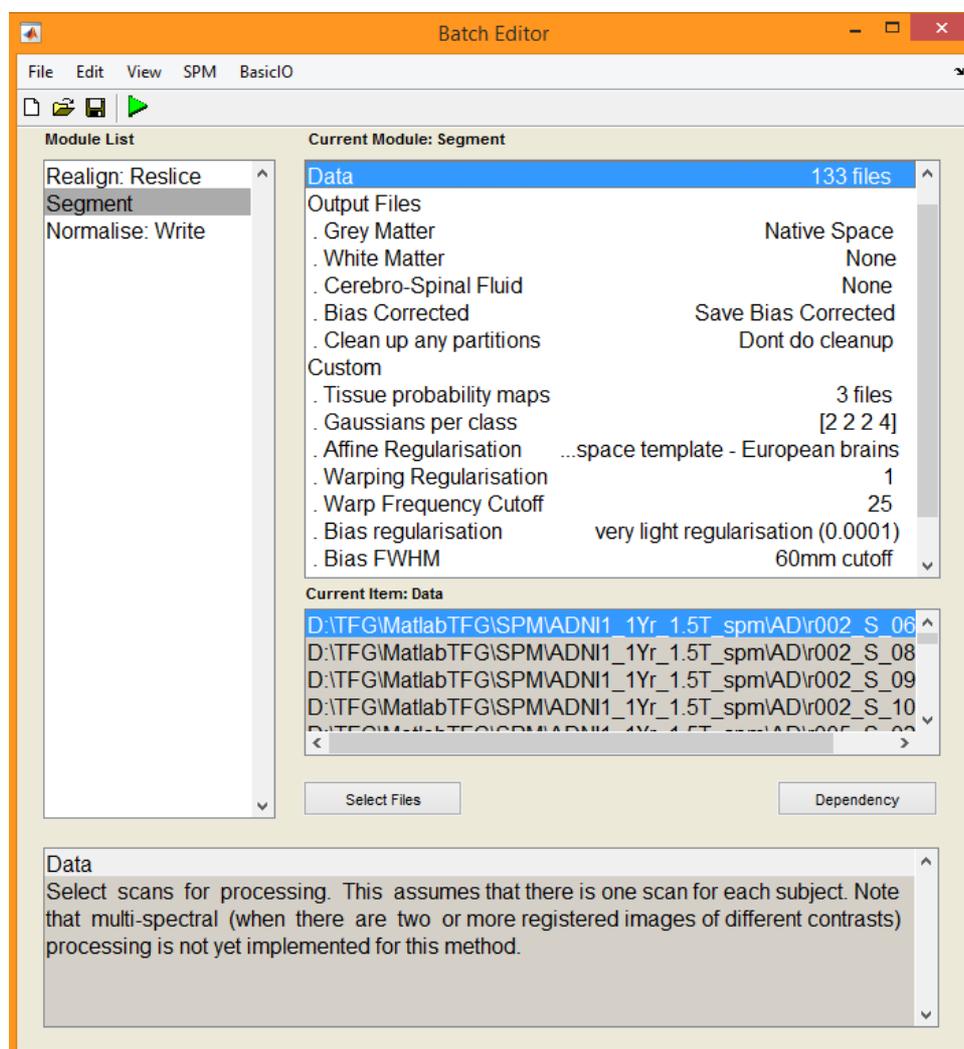


Figura 11. Batch Editor. Segmentación de la materia gris

Por último, se llevó a cabo un proceso de normalización. Existen diferentes posibilidades a la hora de normalizar, pudiendo elegir entre cambiar parámetros de las imágenes originales, crear nuevas o realizar ambas labores. Se ha preferido escoger la segunda opción, *Normalise: Write*. Para cada sujeto se debe introducir la imagen o imágenes, a la vez que el fichero generado en el paso anterior que contiene la información de las deformaciones directas (véase la Figura 12). El prefijo añadido a los ficheros .nii tras la normalización fue “w” (de *warped*, normalizado), también sin cambiar la opción por defecto.

El paso de la normalización tiene una gran importancia, puesto que estandariza las imágenes tomadas con diferentes tipos de máquinas a distintos sujetos, es decir, que son escáneres generados con diversas dimensiones (en vóxeles) y donde los cerebros tiene distintos tamaños y se encuentran en diferentes posiciones, según el sujeto y cómo se colocara a la hora de hacer el escaneo. Todas las imágenes son igualadas en tamaño y los cerebros son transformados al mismo espacio de un cerebro estándar, minimizando la suma residual de diferencias cuadráticas entre ellos [65]. Al normalizar los individuos a una plantilla se consigue corregir diferencias globales de la forma del cerebro. Asimismo, realizado correctamente reduce la dispersión de los datos y la dimensión del problema [2].

Después de realizar todo este procesamiento, las imágenes ven reducido su tamaño a 79x95x68 vóxeles.

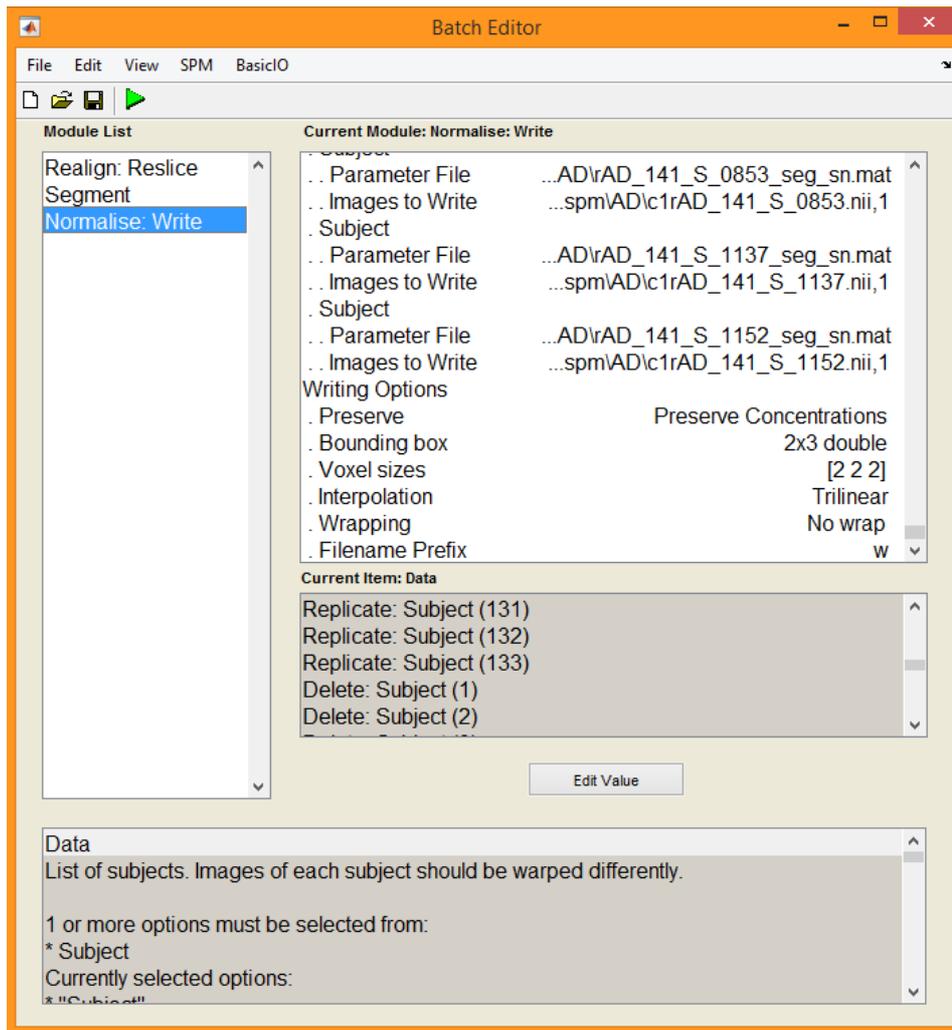


Figura 12. Batch Editor. Normalización de los sujetos

3.3 Preparación de los datos

Es necesario preparar las imágenes antes de usarlas para entrenar al clasificador. Con este fin, se han programado los siguientes scripts y funciones. Todas las operaciones se han diseñado para ser ejecutadas sobre una tanda de imágenes. Cada tanda ha consistido en una matriz de matrices tridimensionales que son las imágenes, lo que resulta en una matriz 4D.

Por otra parte, los datos deben ser introducidos en el clasificador en forma de matriz o, preferiblemente, de tabla. Ésta ha de tener una columna con las entradas y otra con las salidas conocidas para esas entradas. La columna de las entradas debe contener una matriz cuyas columnas sean las características (*features*), también llamadas predictores, y cuyas filas sean las muestras u observaciones de esas características, o sea, las imágenes de los distintos sujetos. Entonces el clasificador toma de la tabla cada una de las filas como parejas de entrada-salida conocidas, con las características definidas por las columnas [66].

En un principio, se intentó aplicar directamente el planteamiento efectuado en [2], que no era más que tomar como características para el clasificador cada uno de los vóxeles de las imágenes, como se ha visto en el apartado 1.5. Así, éstas que son matrices 3D, se tuvieron que transformar en vectores fila para que cada columna coincidiera con un vóxel. De esta manera, tal y como se indica en ese artículo, para el clasificador cada escáner es un punto en el espacio de características determinado por las intensidades de cada uno de sus vóxeles.

Sin embargo, este planteamiento resultó dar problemas en Matlab por alta dimensionalidad del espacio de características que, sumado al número de sujetos utilizado para el entrenamiento que debía ser lo más elevado posible para obtener una buena precisión, provocaba un desbordamiento en la aplicación al importarle los datos para el aprendizaje del clasificador. Por esta razón, aquí se proponen tres alternativas.

3.3.1 Propuestas para el clasificador

Para cada propuesta se ha creado un script. La primera no prepara los datos para un clasificador SVM, sino que intenta implementar por sí sola un clasificador más básico. Para todas se han arreglado los datos para clasificar entre dos o entre tres clases: AD-CN, y AD-MCI-CN, respectivamente.

- **Clasificador_sumaProb.m**

La primera consiste en sumar las probabilidades de encontrar la GM en la imagen, es decir, sumar los valores de todos los píxeles de la imagen segmentada. Así, cada una se convierte en un valor único que da una idea de la *cantidad de GM* que tiene ese cerebro en cuestión. En un principio, para poder comparar las cantidades de GM de los distintos cerebros estas sumas deben ser normalizadas al tamaño de cada cerebro, que es diferente según el sujeto. Sin embargo, en este caso este es un paso innecesario y no se ha realizado, dado que ya las imágenes han sido previamente estandarizadas y los cerebros han sido cuadrados con la plantilla de un cerebro estándar.

A continuación, se han representado estos puntos, en un diagrama que resulta unidimensional, con el fin de encontrar una frontera (o umbral en este caso) que separe los conjuntos de imágenes de las distintas clases.

- **SVM_bloques.m**

En este caso se ha llevado a cabo un submuestreo, como en [29], con el fin de disminuir la dimensión del espacio de características.

Para ello, se ha definido el tamaño de los bloques en los que partir la imagen en función del tamaño de las MRI segmentadas, de manera que las imágenes puedan dividirse en un número entero de veces eso bloques. Las imágenes tienen 79x95x68 vóxeles, siendo 79 un número primo. Para hacer esa dimensión 80, que sí es divisible, y para poder formar entonces bloques de 5x5x4 vóxeles, se han añadido una “capa” de vóxeles en esa cara de la matriz con valor 0 (o ausencia de GM), que es el que ya se encuentra cercano a todos los bordes de las imágenes por tratarse de “fondo” y no de cerebro.

Para cada bloque en los que se dividen las imágenes, se ha calculado la media de los valores de esos píxeles, resultando finalmente que las imágenes quedan reducidas a 16x19x17 vóxeles.

Las entradas para el clasificador se han preparado como se explicaba más arriba: cada imagen, se ha transformado en un vector fila y todas están contenidas en una matriz. Las salidas se encuentran en un vector columna con el diagnóstico para uno de los sujetos en el orden en el que se encuentran en la entrada. Finalmente, la matriz de entradas y el vector de salidas se han incluido en la tabla para importarla luego a la aplicación de aprendizaje del clasificador.

- **SVM_histograma.m**

Con objeto de diseñar un clasificador que aprenda de la *distribución de la GM* en el cerebro, se ha calculado el histograma de cada una de las imágenes para los 256 valores posibles, de manera que las características para el clasificador sean las 256 barras (bins) de esos histogramas.

Por tanto, en este caso las filas de la matriz de entradas han sido los valores de las barras de cada histograma. Las salidas vuelven a ser las mismas de la propuesta anterior y, de nuevo, éstas junto con las entradas se han introducido en una tabla.

3.3.2 Funciones auxiliares

Algunas de las tareas que ha sido necesario realizar en las propuestas anteriores se han implementado en funciones auxiliares al código principal.

- **readniftiMultifiles.m**

Se ha usado la función `readnifti`, para “leer” las imágenes, es decir, para pasarlas de formato NIFTI a matriz 3D, de manera que se pueda trabajar con ellas en Matlab. Con objeto de “automatizar” la lectura de las imágenes, se ha programado la función `readniftiMultifiles`, la cual permite realizar esta tarea en bloque, dada la ruta donde encontrarlas y el prefijo que comparten tras el procesamiento (`wc1r*.nii`). Además devuelve el número de imágenes leídas, su tamaño y el número de vóxeles, para ser utilizado posteriormente.

- **reduccionPorBloques.m**

Esta función lleva a cabo el submuestreo por bloques de las imágenes necesitado en `SVM_bloques`. Como entrada se le indican las imágenes a reducir y las tres dimensiones de los bloques. Como salida las devuelve ya submuestreadas.

- **tresDimAFila.m**

Se ha diseñado esta función para realizar la transformación de un grupo de imágenes, llevando a cabo una conversión de matrices tridimensionales a vectores fila.

3.4 Entrenamiento y validación del clasificador

Se han introducido los datos preparados para las distintas propuestas de clasificador en la *Classification Learner App* [67] para llevar a cabo las fases de entrenamiento y posteriormente de validación.

3.4.1 Funcionamiento de la aplicación Classification Learner

Se puede acceder a ella a través de la barra de herramientas, o introduciendo `classificationLearner` en la ventana de comandos. Al aparecer la ventana que se muestra en la Figura 13, el primer paso es pulsar en *New Session* para importar los datos a la aplicación desde el *Workspace*. Asimismo, se puede importar los datos desde una hoja de cálculo. Después, la aplicación automáticamente detecta cuáles son las entradas (*predictors*) y las salidas (*responses*), aunque puede hacerse una selección manual en caso de que sea incorrecta la realizada por la aplicación.

Es preciso a continuación configurar el tipo de validación que se quiere realizar tras el entrenamiento [68]. Permite escoger entre realizar una validación cruzada (*cross-validation* o *k-fold validation*), una *hold-out validation*, o ninguna. En la validación cruzada los datos se dividen en *k* particiones, según se le indique, y cada uno de ellas es utilizado como conjunto de validación en sucesivas repeticiones del entrenamiento. El resultado final de precisión viene dado por la media de las *k* iteraciones. La validación *hold-out*, retiene un porcentaje indicado de los datos para ser utilizados para la validación, entrenando al clasificador con los datos restantes. No realizar ningún tipo de validación implicaría entrenar y evaluar el modelo con el conjunto completo de datos, lo que resultaría en resultados de precisión irreales y engañosos.

El siguiente paso es elegir el algoritmo o algoritmos a emplear (en *Model Type*) antes de iniciar el aprendizaje de los clasificadores (*Train*). La aplicación permite en entrenamiento de todos los tipos de algoritmos de aprendizaje máquina supervisado expuestos en el apartado 1.4. Así, incluye distintos tipos de Máquinas de Vectores Soporte. El primer tipo es la SVM lineal (busca una frontera lineal) y después se encuentran una serie de SVM que aplican diversas kernels para poder encontrar una frontera lineal cuando los datos no lo son.

Los resultados en términos de precisión son mostrados en el *Data Browser* al lado de cada algoritmo. A su vez existen otras representaciones de los resultados, como la matriz de confusión (*Confussion Matrix*) o la curva ROC (*ROC Curve*). La matriz de confusión indica los verdaderos y los falsos positivos y negativos para cada una de las clases. La curva ROC mostrada es una función tasa de verdaderos positivos vs. tasa de falsos positivos.

Por último, puede exportarse en un struct el modelo resultante del clasificador o en un script las funciones utilizadas para el diseño y el entrenamiento. Ese script puede ser la base para modificarlo y mejorarlo, aunque la propia aplicación permite retocar el modelo. Para esto, se pueden reducir el número de características (*Feature Selection*) o cambiar parámetros en *Advanced (options)*.

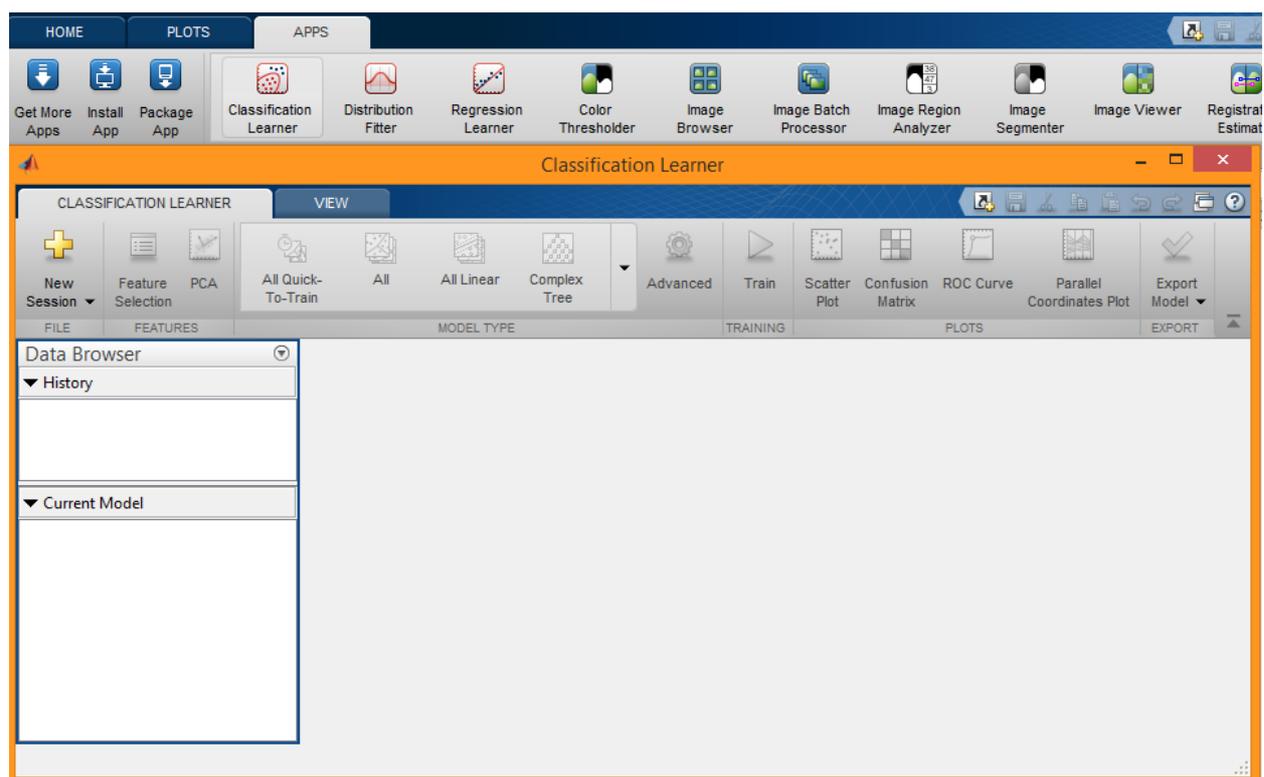


Figura 13. Classification Learner App

3.4.2 Pruebas realizadas en la aplicación

En esta aplicación se han entrenado los clasificadores de las propuestas segunda y tercera, las cuales son, como ya se ha comentado, las que tratan de implementar clasificadores SVM. En el apartado 3.3.1 se han indicado, para ambas, cuáles han sido los entradas o predictores y las salidas u observaciones incluidas en la tabla a importar a la aplicación (véase la Figura 14).

Las dos propuestas han preparado dos conjuntos de datos diferentes para entrenar dos tipos de clasificadores:

- Un clasificador binario que detecta individuos AD y CN
- Un clasificador multiclase para detectar además individuos MCI

Además, se han llevado a cabo distintas pruebas con cada uno de esos cuatro clasificadores, modificando el método de validación (véase la Figura 14). Se han utilizado concretamente tres configuraciones:

- Validación cruzada con 5 particiones o *folds*
- Validación *hold-out* con un 10% retenido
- Validación *hold-out* con un 20% retenido

El tipo de clasificador entrenado se ha seleccionado en *Model Type* pulsando en *Linear SVM*. Tras el entrenamiento, se han analizado los resultados mostrados por la aplicación y se expone en el siguiente apartado.

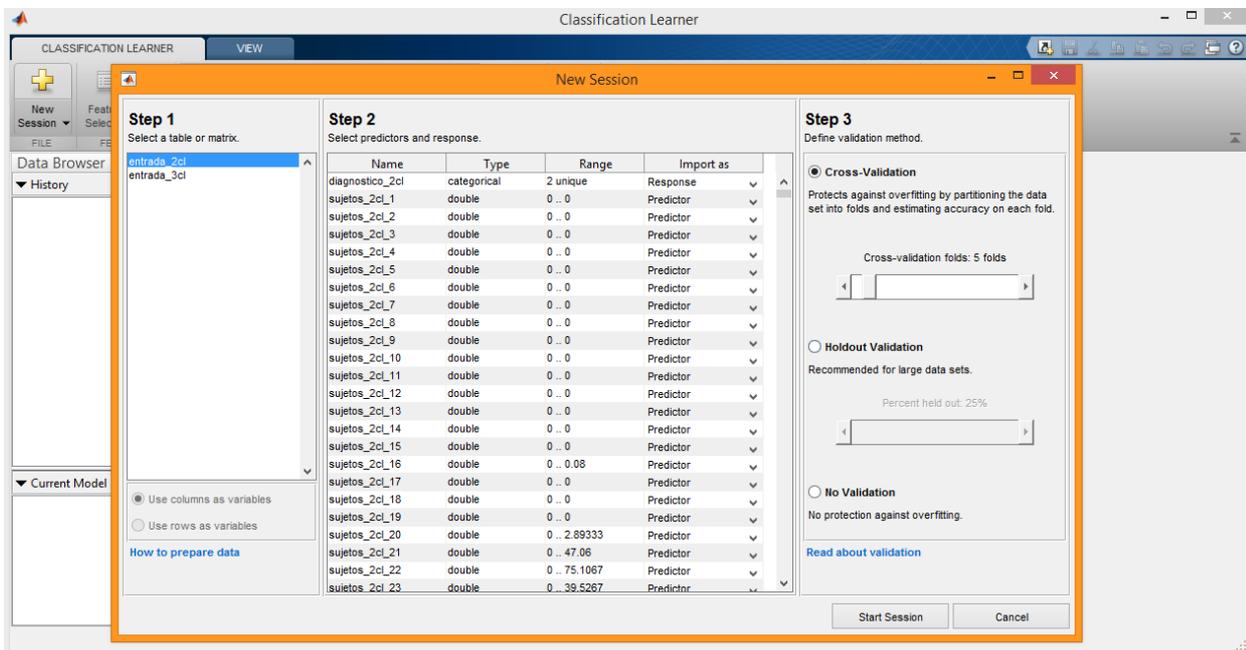


Figura 14. Ventana de importación de datos y de configuración del método de validación

4 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Este apartado se exponen los resultados obtenidos y las consecuencias extraídas. Las pruebas realizadas con los clasificadores SVM han obtenido resultados satisfactorios en cuanto a precisión, sensibilidad y especificidad. No obstante, se ha encontrado que la primera propuesta no genera ningún clasificador válido.

6.1 Primera propuesta: clasificación por cantidad de materia gris

Tras sumar las probabilidades de GM de cada imagen y representarlas por tipo de sujeto, se encuentran el siguiente resultado. Tanto para el caso binario, donde se contemplan los individuos AD y CN (Figura 15), como para el caso en el que se incluyen también los pacientes MCI (Figura 16), no existe una diferenciación clara entre los casos basada únicamente en la probabilidad total de encontrar materia gris en los cerebros, es decir, no se obtienen conjuntos separados de sujetos.

Se esperaba que esta variable que se mide aquí, que es representativa de la *cantidad* de GM de los cerebros, determinase visiblemente si los sujetos padecen EA o no, y si tienen DCL, pudiendo encontrar unos umbrales de probabilidad total de GM. No obstante, esto no ha sido posible, a la vista de los resultados.

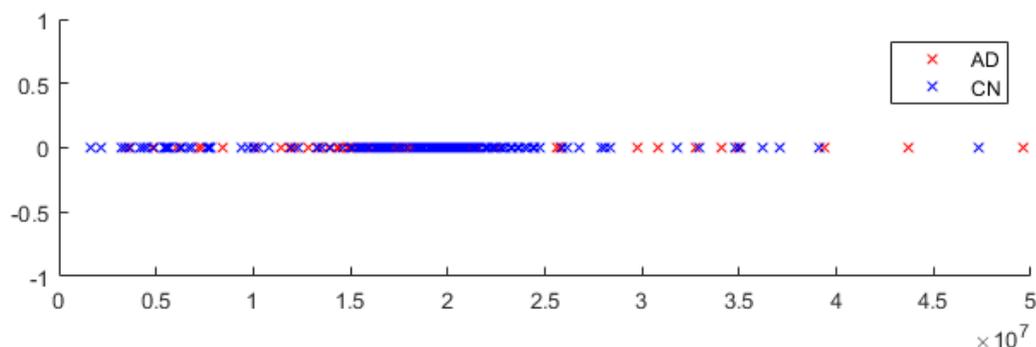


Figura 15. Probabilidad total de GM en sujetos AD y CN

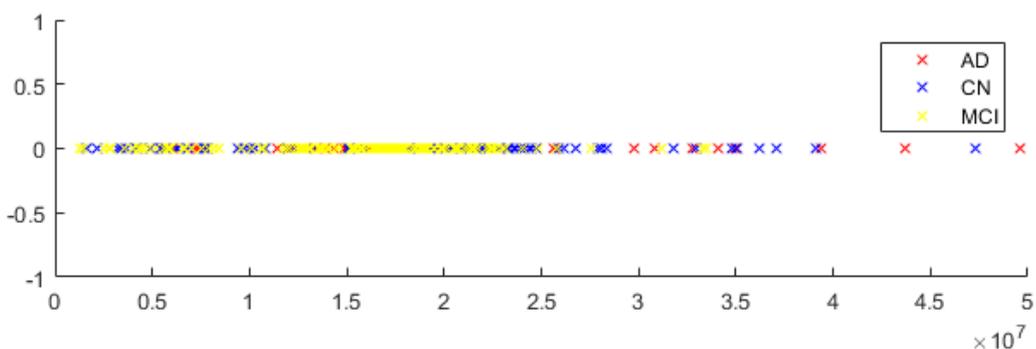


Figura 16. Probabilidad total de GM en sujetos AD, CN y MCI

6.2 Clasificador SVM

A continuación, se muestran los resultados que se han obtenido en la validación de los clasificadores basados en SVM lineal para cada uno de los casos probados, enumerados anteriormente en el apartado 3.4.2.

Los valores de precisión, se indican en tantos por ciento, al igual que los de sensibilidad y especificidad, al transformar en porcentaje los resultados obtenidos de los cálculos de las ecuaciones del apartado 1.2.2.

Hay que aclarar que, para el cálculo de estos tres indicadores en los clasificadores ternarios, se ha tomado solo como verdaderos positivos los sujetos AD y como los verdaderos negativos los individuos CN o MCI clasificados como una de estas dos categorías indistintamente, es decir, que no hayan sido diagnosticados con EA. Esto hace que “lo convirtamos” en un clasificador de nuevo binario para el análisis

6.2.1 Imágenes reducidas por bloques

Para esta tanda de pruebas, cuyos resultados se muestran en la Tabla 4, al clasificador se le han introducido 5168 predictores (número de vóxeles de las imágenes reducidas) y con 321 y 490 observaciones o sujetos, respectivamente, según si se ha tratado del clasificador binario o del multiclase.

Se han obtenido precisiones considerablemente altas, que andan en torno al 80%, tanto cuando se diferencia únicamente entre individuos sanos y pacientes con EA, como cuando la clasificación incluye a los pacientes con DCL

En el caso binario, los parámetros de sensibilidad y especificidad son elevados para los tres tipos de validación aplicados. La validación cruzada (con 5 *folds* o divisiones) consigue la mejor pareja de valores con 80'5% y 86'2%, respectivamente (véase la Figura 17).

En el caso ternario, aunque se mantienen los porcentajes de precisión general, disminuye considerablemente la sensibilidad, o sea, la probabilidad de que los enfermos de EA sean correctamente diagnosticados, reduciéndose hasta incluso al 50% con la validación hold-out con un 10% retenido. Sin embargo, la probabilidad de que los sujetos sanos o con DCL no sean diagnosticados con EA asciende hasta ponerse por encima de los obtenidos para dos clases, incluso con un 94'3% para la hold-out del 10% (caso de la Figura 18). Se da el caso de que con este tipo de validación, que es la que menos observaciones emplea para evaluar el clasificador, se pasa de obtener el máximo de sensibilidad mencionado (94'3%) al mínimo comentado y de un mínimo de especificidad (73'7%) al máximo también citado, cuando se trata de las tres clases y no de dos.

La razón de que en general disminuya la probabilidad de diagnosticar correctamente a individuos AD se debe posiblemente a la inclusión en la clasificación de sujetos con algún tipo de deterioro cognitivo aunque no sea el provocado por esta enfermedad.

Tabla 4. Resultados para los clasificadores enseñados con las imágenes submuestreadas

Nº de clases	Tipo de validación	Precisión (%)	Verdaderos positivos	Falsos negativos	Verdaderos negativos	Falsos positivos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
2 clases	Cruzada (5 divisiones)	83,8	107	26	162	26	80,5	86,2
	Hold-out (10%)	81,3	12	1	14	5	92,3	73,7
	Hold-out (20%)	81,3	20	7	32	5	74,1	86,5
3 clases	Cruzada (5 divisiones)	81,6	91	42	309	48	68,4	86,6
	Hold-out (10%)	81,6	7	7	33	2	50	94,3
	Hold-out (20%)	80,6	17	10	62	9	63	87,3

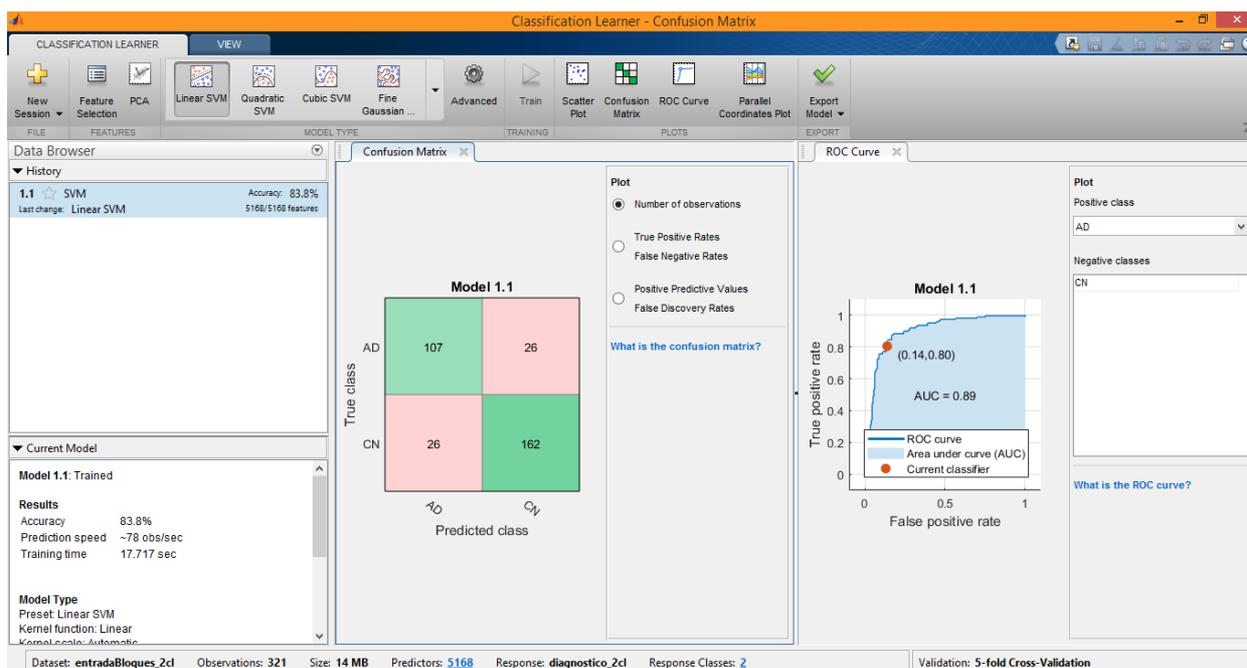


Figura 17. Clasificador binario de imágenes por bloques. Validación cruzada con 5 divisiones

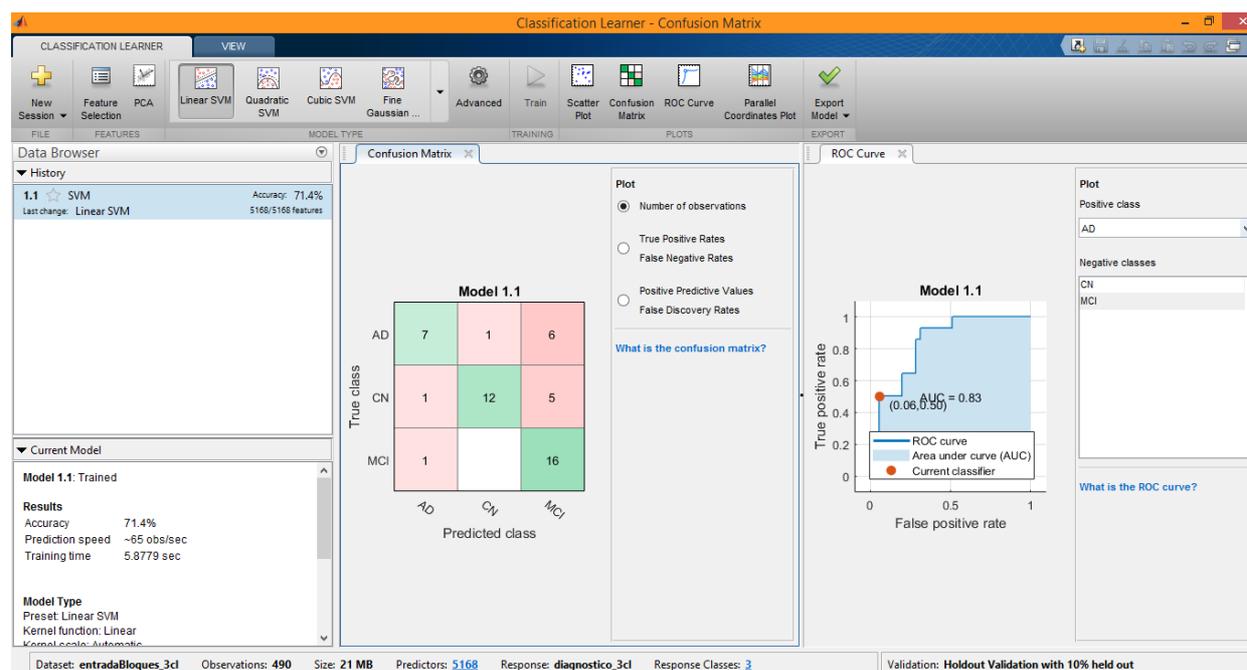


Figura 18. Clasificador ternario de imágenes por bloques. Validación hold-out del 10%

6.2.2 Histograma: distribución de la materia gris

Para este caso, el número de observaciones vuelve a ser 321 o 490, según el número de clases, y el de predictores es 256 (números de barras de los histogramas). Al probar a clasificar en función de los histogramas de las imágenes segmentadas, los resultados indican la más alta precisión diagnóstica para todos los casos (véase la Tabla 5).

De este modo, en el caso binario todos los pacientes AD y CN son diagnosticados correctamente (100% en precisión, sensibilidad y especificidad) como se muestra en la Figura 19, para cualquiera de los métodos de validación. Estos resultados de se han conseguido en sucesivas ocasiones que se ha probado entrenar el

clasificador binario por histograma.

En el caso ternario, se ha obtenido de nuevo un 100% en repetidas pruebas en sensibilidad, especificidad, y precisión. Estos valores se deben a que, como ya se ha mencionado, no hay error al discernir si existe EA o no, es decir, ningún AD deja de ser diagnosticado como tal y no hay ningún sujeto que no padezca la enfermedad que haya obtenido un resultado positivo en la prueba. Sin embargo, hay individuos mal clasificados entre CN y MCI, concretamente pacientes con DCL que son confundidos con sujetos cognitivamente normales (véase la Figura 20).

Tabla 5. Resultados para los clasificadores enseñados con los histogramas de las imágenes

Nº de clases	Tipo de validación	Precisión (%)	Verdaderos positivos	Falsos negativos	Verdaderos negativos	Falsos positivos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
2 clases	Cruzada (5 divisiones)	100	133	0	188	0	100	100
	Hold-out (10%)	100	14	0	18	0	100	100
	Hold-out (20%)	100	27	0	37	0	100	100
3 clases	Cruzada (5 divisiones)	100	133	0	357	0	100	100
	Hold-out (10%)	100	14	0	35	0	100	100
	Hold-out (20%)	100	26	0	70	0	100	100

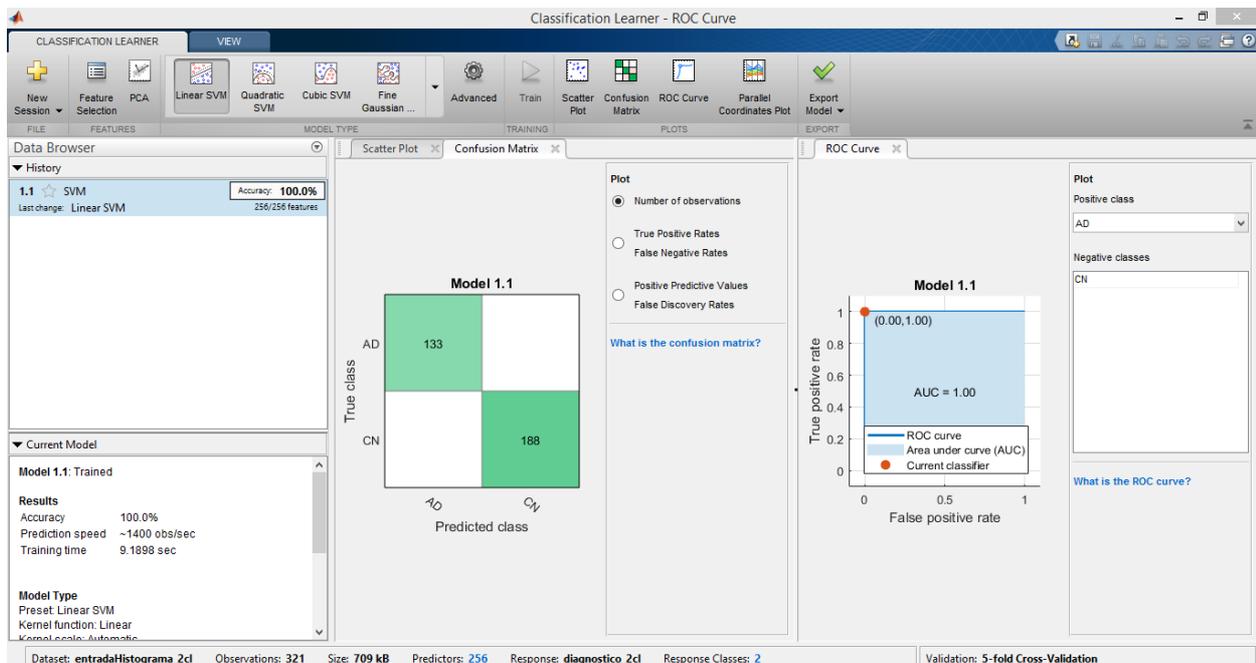


Figura 19. Clasificador binario de los histogramas. Validación cruzada con 5 divisiones

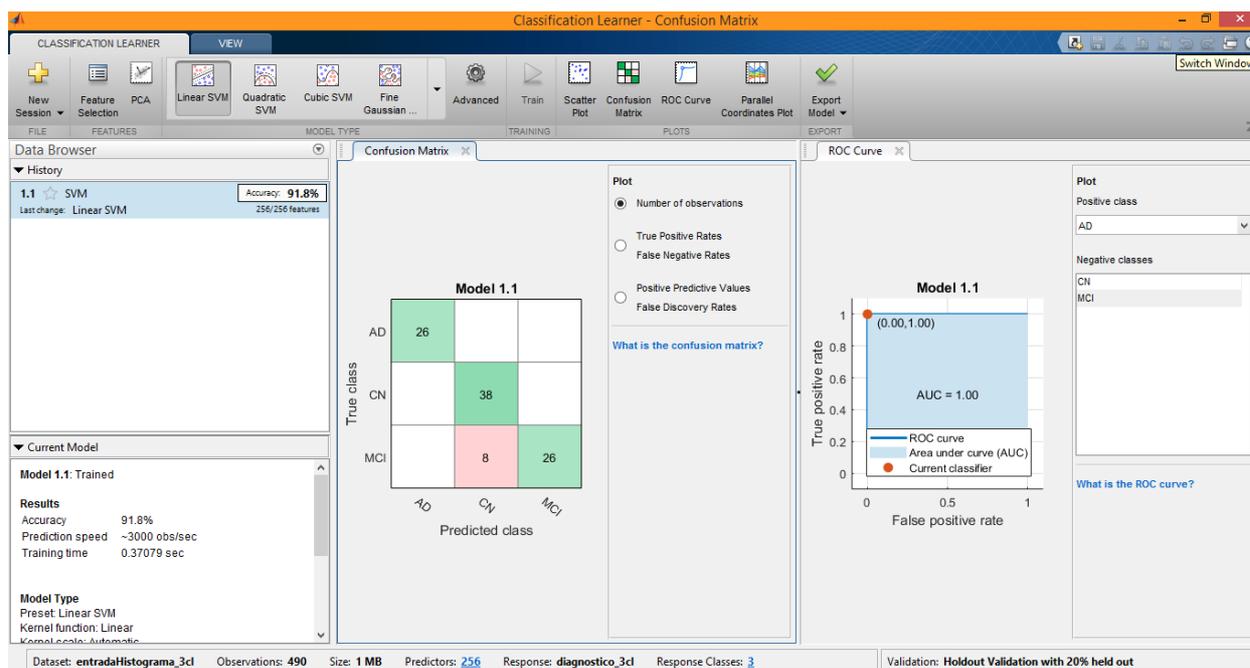


Figura 20. Clasificador ternario de los histogramas. Validación hold-out del 20%

En vista de los resultados obtenidos con estos dos planteamientos de clasificadores SVM, se comprueba que el diagnóstico se lleva a cabo con una menor tasa de error cuando el clasificador es entrenado prestando especial atención a la *distribución de GM*, además de la cantidad de ésta. Esto se ve en que el uso del histograma eleva la precisión del clasificador.

7 CONCLUSIONES

Este proyecto tenía el objetivo de diseñar una herramienta CAD mediante la implementación de un clasificador lineal SVM, de alta precisión y buenas sensibilidad y especificidad, para la detección de la EA basándose de la materia gris encontrada en escáneres MRI estructurales del cerebro, detectando no solo los enfermos de Alzheimer y los sujetos cognitivamente normales, sino los pacientes con deterioro cognitivo leve.

7.1 Objetivos cumplidos

Se han hecho tres propuestas de clasificador para la herramienta CAD, siendo los clasificadores SVM los que han conseguido realizar una detección satisfactoria tanto de individuos AD y CN como de pacientes MCI. Se ha conseguido el objetivo de lograr en la clasificación unos indicadores de precisión altos (80-100%). Los valores de sensibilidad y especificidad han resultado también bastante alto y tan solo en el caso del clasificador ternario entrenado con las imágenes submuestreadas, se han obtenido porcentajes inferiores a los deseables para la sensibilidad, que ha resultado entre el 50 y algo menos del 70%. Por otro lado, los clasificadores se han ajustado mejor al objetivo cuando se ha empleado validación cruzada, en este caso con 5 divisiones. Por tanto, es preferible aplicar este tipo de validación a la hold-out y, además, es desaconsejable la configuración para esta de un porcentaje menos al 20%.

Todos estos resultados demuestran que es posible crear una herramienta CAD para llevar a cabo la detección de la EA basándose en la materia gris encontrada en MRI, al igual que es posible la diferenciación entre esta enfermedad neurodegenerativa y otros casos en los que existe deterioro cognitivo leve.

El tipo de clasificador más fiable para la diferenciación entre AD, CN y MCI, y que parece detectar inequívocamente la EA frente a las otras dos clases, resulta ser el entrenado con el histograma de las imágenes. Esto se debe a que la clase se ha observado que está, no solo en la cantidad de materia gris sino en su distribución. Este clasificador debería ser el escogido para ser aplicado a la herramienta CAD propuesta.

7.2 Dificultades encontradas

Se han encontrado dificultades con el planteamiento inicial de [2], al tratar éste de emplear como predictores todos los vóxeles de las imágenes segmentadas, como ya se explicó en el apartado 3.3. Para ello, hubo que cambiar ese enfoque y probar otras opciones, que finalmente han conseguidos muy buenos resultado.

Respecto a la base de datos ADNI, el buscador avanzado, aún en versión beta, que podría haber sido de gran utilidad para facilitar la tarea de selección y descarga de la población, no permitía elegir entre escáneres 1.5T o 3T. De este modo, se ha tenido que utilizar el buscador simple dónde ha habido que realizar una selección manual de los escáneres en el caso de no querer descargar las colecciones completas.

El procesamiento de las imágenes, al igual que la descarga de éstas, ha resultado ser la tarea que ha supuesto un mayor tiempo, no solo en el procesamiento como tal sino además en su preparación.

7.3 Posibles mejoras o ampliaciones

Como mejora para el clasificador basado en las imágenes por bloques, podría tratarse de afinar el modelo realizando, por ejemplo, una selección de características (*feature selection*). Sería además deseable poder realizar pruebas con un mayor número de sujetos. Finalmente, una posible ampliación de este proyecto sería

implementar una red neuronal profunda para este mismo objetivo y comparar los resultados con estos.

REFERENCIAS

- [1] CUINGNET, Rémi, Emilie GERARDIN, Jérôme TESSIERAS, Guillaume AUZIAS, Stéphane LEHÉRICY, Marie Odile HABERT, Marie CHUPIN, Habib BENALI y Olivier COLLIOT. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: A comparison of ten methods using the ADNI database. *NeuroImage* [en línea]. 2011, **56**(2), 766-781. ISSN 10538119. Disponible en: doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.013
- [2] KLÖPPEL, Stefan, Cynthia M. STONNINGTON, Carlton CHU, Bogdan DRAGANSKI, Rachael I. SCAHILL, Jonathan D. ROHRER, Nick C. FOX, Clifford R. JACK, John ASHBURNER y Richard S.J. FRACKOWIAK. Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain* [en línea]. 2008, **131**(3), 681-689. ISSN 00068950. Disponible en: doi:10.1093/brain/awm319
- [3] ULEP, Maileen Gloriane, Simrit Kaur SARAON y Samantha MCLEA. Alzheimer Disease. *Journal for Nurse Practitioners. Elsevier* [en línea]. 2018, 1. ISSN 15554155. Disponible en: doi:10.1016/j.nurpra.2017.10.014
- [4] FUNDACIÓN PASQUAL MARAGALL. *Una Epidemia Creciente* [en línea]. [accedido. 2018-08-17]. Disponible en: <https://fpmaragall.org/alzheimer-enfermedad/enfermedad-alzheimer/>
- [5] BLENNOW, K., MJ. de LEON y H. ZETTERBERG. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006, **368**, 387-403.
- [6] VALLS-PEDRET, Cinta, José Luis MOLINUEVO y Lorena RAMI. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: Fase prodrómica y preclínica. *Revista de Neurología*. 2010, **51**(8), 471. ISSN 02100010.
- [7] SERRANO, Carmen y Begoña ACHA. *Tema 1 Introducción a la Imagen Digital. Fundamentos de Procesamiento de Imagen*. 2015
- [8] SERRANO, Carmen y Begoña ACHA. *Tema I.1 Introducción. Tratamiento Digital de Imágenes Médicas*. 2017
- [9] WAHLUND, L.O., O. ALMKVIST, K. BLENNOW, K. ENGEDAHL, A. JOHANSSON, G. WALDEMAR y H. WOLF. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Top Magn Reson Imaging*. 2005, **16**, 427-37.
- [10] CSERNANSKY, JG., J. HAMSTRA, L. WANG, D. MCKEEL, JL. PRICE, M. GADO y JC. MORRIS. Correlations between antemortem hippocampal volume and postmortem neuropathology in AD subjects. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004, **18**, 190-5.
- [11] DICOM. *Digital Image and Communication in Medicine* [en línea]. [accedido. 2018-08-22]. Disponible en: <https://www.dicomstandard.org/current/>
- [12] SERRANO, Carmen y Begoña ACHA. *Tema I.4 Resonancia magnética. Tratamiento Digital de Imágenes Médicas*. 2017
- [13] NATIONAL INSTITUTE OF BIOMEDICAL IMAGING AND BIOENGINEERING y NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). *Imagen por Resonancia Magnética (IRM)* [en línea]. [accedido. 2018-08-28]. Disponible en: <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/imagen-por-resonancia-magnetica-irm>
- [14] THOMPSON, Sarah y SCANMED. *1.5T versus 3T MRI* [en línea]. 2017 [accedido. 2018-07-20]. Disponible en: <https://www.scanmed.com/single-post/2017/04/27/15T-versus-3T-MRI>
- [15] RADIOLOGY MASTERCLASS. *MRI interpretation. T1 vs T2 images*. [en línea]. [accedido. 2018-08-29]. Disponible en: https://www.radiologymasterclass.co.uk/tutorials/mri/t1_and_t2_images#top_1st_img

-
- [16] PITA FERNÁNDEZ, S. y S. PÉRTEGAS DÍAZ. *Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad*. [en línea]. 2010 [accedido. 2018-08-21]. Disponible en: https://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp
- [17] DOI, Kunio. *Computer-Aided Diagnosis in Medical Imaging: Historical Review, Current Status and Future Potential*. sin fecha.
- [18] SHIRAIISHI, Junji, Qiang LI, Daniel APPELBAUM y Kunio DOI. Computer-aided diagnosis and artificial intelligence in clinical imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* [en línea]. 2011. ISSN 00012998. Disponible en: doi:10.1053/j.semnuclmed.2011.06.004
- [19] ANALYTICS10. *¿Cuál es la diferencia entre Inteligencia Artificial (AI) y Machine Learning (ML)?* 2015
- [20] THE MATHWORKS INC. What Is Machine Learning? *Machine Learning in MATLAB. Getting Started with Statistics and Machine Learning Toolbox* [en línea]. 2018 [accedido. 2018-07-03]. Disponible en: <https://es.mathworks.com/help/stats/machine-learning-in-matlab.html>
- [21] THE MATHWORKS INC. Section 4. Applying Supervised Learning. En: *Machine Learning Ebook* [en línea]. 2016, p. 2,7,8. ISBN 9780735698178. Disponible en: doi:10.1111/j.2041-210X.2010.00056.x
- [22] LAM, H. K, Hung T NGUYEN y Steve S. H LING. Support Vector Machines and their Applications. 9.1 Introduction. En: *Computational intelligence and its applications evolutionary computation, fuzzy logic, neural network and support vector machine techniques*. London : Imperial College Press, 2012, p. 214-220.
- [23] THE MATHWORKS INC. *Supervised Learning Workflow and Algorithms* [en línea]. 2018 [accedido. 2018-07-10]. Disponible en: <https://es.mathworks.com/help/stats/supervised-learning-machine-learning-workflow-and-algorithms.html>
- [24] DESIKAN, R. S., H. J. CABRAL, C. P. HESS, W. P. DILLON, C. M. GLASTONBURY, M. W. WEINER, N. J. SCHMANSKY, D. N. GREVE, D. H. SALAT, R. L. BUCKNER y B. FISCHL. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain* [en línea]. 2009, **132**(8), 2048-2057. ISSN 0006-8950. Disponible en: doi:10.1093/brain/awp123
- [25] QUERBES, Olivier, Florent AUBRY, Jérémie PARIENTE, Jean-Albert LOTTERIE, Jean-François DÉMONET, Véronique DURET, Michèle PUEL, Isabelle BERRY, Jean-Claude FORT y Pierre CELSIS. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain* [en línea]. 2009, **132**(8), 2036-2047. ISSN 1460-2156. Disponible en: doi:10.1093/brain/awp105
- [26] COLLIOT, Olivier, Gaël CHÉTELAT, Marie CHUPIN, Béatrice DESGRANGES, Benoît MAGNIN, Habib BENALI, Bruno DUBOIS, Line GARNERO, Francis EUSTACHE y Stéphane LEHÉRICY. Discrimination between Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, and Normal Aging by Using Automated Segmentation of the Hippocampus. *Radiology* [en línea]. 2008, **248**(1), 194-201. ISSN 0033-8419. Disponible en: doi:10.1148/radiol.2481070876
- [27] CHUPIN, Marie, Emilie GÉRARDIN, Rémi CUINGNET, Claire BOUTET, Louis LEMIEUX, Stéphane LEHÉRICY, Habib BENALI, Line GARNERO y Olivier COLLIOT. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus* [en línea]. 2009, **19**(6), 579-587. ISSN 10509631. Disponible en: doi:10.1002/hipo.20626
- [28] GERARDIN, Emilie, Gaël CHÉTELAT, Marie CHUPIN, Rémi CUINGNET, Béatrice DESGRANGES, Ho-Sung KIM, Marc NIETHAMMER, Bruno DUBOIS, Stéphane LEHÉRICY, Line GARNERO, Francis EUSTACHE y Olivier COLLIOT. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *NeuroImage* [en línea]. 2009, **47**(4), 1476-1486. ISSN 1053-8119. Disponible en: doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.05.036
- [29] VEMURI, Prashanthi, Jeffrey L. GUNTER, Matthew L. SENJEM, Jennifer L. WHITWELL, Kejal KANTARCI, David S. KNOPMAN, Bradley F. BOEVE, Ronald C. PETERSEN y Clifford R. JACK.

- Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: Validation studies. *NeuroImage* [en línea]. 2008, **39**(3), 1186-1197. ISSN 1053-8119. Disponible en: doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2007.09.073
- [30] LAO, Zhiqiang, Dinggang SHEN, Zhong XUE, Bilge KARACALI, Susan M. RESNICK y Christos DAVATZIKOS. Morphological classification of brains via high-dimensional shape transformations and machine learning methods. *NeuroImage* [en línea]. 2004, **21**(1), 46-57. ISSN 1053-8119. Disponible en: doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2003.09.027
- [31] YE, Jieping, Gene ALEXANDER, Eric REIMAN, Kewei CHEN, Teresa WU, Jing LI, Zheng ZHAO, Rinkal PATEL, Min BAE, Ravi JANARDAN y Huan LIU. Heterogeneous data fusion for alzheimer's disease study. En: *Proceeding of the 14th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining - KDD 08* [en línea]. New York, New York, USA: ACM Press, 2008, p. 1025. ISBN 9781605581934. Disponible en: doi:10.1145/1401890.1402012
- [32] MAGNIN, Benoît, Lilia MESROB, Serge KINKINGNÉHUN, Mélanie PÉLÉGRINI-ISSAC, Olivier COLLIOT, Marie SARAZIN, Bruno DUBOIS, Stéphane LEHÉRICY y Habib BENALI. Support vector machine-based classification of Alzheimer's disease from whole-brain anatomical MRI. *Neuroradiology* [en línea]. 2009, **51**(2), 73-83. ISSN 0028-3940. Disponible en: doi:10.1007/s00234-008-0463-x
- [33] DAVATZIKOS, Christos, Yong FAN, Xiaoying WU, Dinggang SHEN y Susan M. RESNICK. Detection of prodromal Alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging. *Neurobiology of Aging* [en línea]. 2008, **29**(4), 514-523. ISSN 0197-4580. Disponible en: doi:10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2006.11.010
- [34] DAVATZIKOS, C., S.M. RESNICK, X. WU, P. PARMPPI y C.M. CLARK. Individual patient diagnosis of AD and FTD via high-dimensional pattern classification of MRI. *NeuroImage* [en línea]. 2008, **41**(4), 1220-1227. ISSN 1053-8119. Disponible en: doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.03.050
- [35] FAN, Yong, Susan M. RESNICK, Xiaoying WU y Christos DAVATZIKOS. Structural and functional biomarkers of prodromal Alzheimer's disease: A high-dimensional pattern classification study. *NeuroImage* [en línea]. 2008, **41**(2), 277-285. ISSN 1053-8119. Disponible en: doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.02.043
- [36] FAN, Yong, Nematollah BATMANGHELICH, Chris M. CLARK y Christos DAVATZIKOS. Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline. *NeuroImage* [en línea]. 2008, **39**(4), 1731-1743. ISSN 1053-8119. Disponible en: doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2007.10.031
- [37] MISRA, Chandan, Yong FAN y Christos DAVATZIKOS. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: Results from ADNI. *NeuroImage* [en línea]. 2009, **44**(4), 1415-1422. ISSN 1053-8119. Disponible en: doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.10.031
- [38] DEFIGUEIREDO, R J, W R SHANKLE, A MACCATO, M B DICK, P MUNDKUR, I MENA y C W COTMAN. Neural-network-based classification of cognitively normal, demented, Alzheimer disease and vascular dementia from single photon emission with computed tomography image data from brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [en línea]. 1995, **92**(12), 5530-4. ISSN 0027-8424. Disponible en: doi:10.1073/PNAS.92.12.5530
- [39] HERHOLZ, K., E. SALMON, D. PERANI, J-C. BARON, V. HOLTHOFF, L. FRÖLICH, P. SCHÖNKNECHT, K. ITO, R. MIELKE, E. KALBE, Gregor ZÜNDORF, Xavier DELBEUCK, O. PELATI, D. ANCHISI, F. FAZIO, N. KERROUCHE, B. DESGRANGES, F. EUSTACHE, B. BEUTHIEN-BAUMANN, C. MENZEL, J. SCHRODER, T. KATO, Y. ARAHATA, M. HENZE y W. D. HEISS. Discrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated Analysis of Multicenter FDG PET. *NeuroImage* [en línea]. 2002, **17**(1), 302-316. ISSN 10538119. Disponible en: doi:10.1006/nimg.2002.1208
- [40] LERCH, Jason P., Jens PRUESSNER, Alex P. ZIJDENBOS, D. Louis COLLINS, Stefan J. TEIPEL, Harald HAMPEL y Alan C. EVANS. Automated cortical thickness measurements from MRI can

- accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls. *Neurobiology of Aging* [en línea]. 2008, **29**(1), 23-30. ISSN 0197-4580. Disponible en: doi:10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2006.09.013
- [41] TEIPEL, Stefan J., Christine BORN, Michael EWERS, Arun L.W. BOKDE, Maximilian F. REISER, Hans-Jürgen MÖLLER y Harald HAMPEL. Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *NeuroImage* [en línea]. 2007, **38**(1), 13-24. ISSN 1053-8119. Disponible en: doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2007.07.008
- [42] DUKART, Juergen, Karsten MUELLER, Henryk BARTHEL, Arno VILLRINGER, Osama SABRI y Matthias Leopold SCHROETER. Meta-analysis based SVM classification enables accurate detection of Alzheimer's disease across different clinical centers using FDG-PET and MRI. *Psychiatry Research: Neuroimaging* [en línea]. 2013, **212**(3), 230-236. ISSN 0925-4927. Disponible en: doi:10.1016/J.PSYCHRESNS.2012.04.007
- [43] LABORATORY OF NEUROIMAGING (LONI). UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)* [en línea]. 2017 [accedido. 2018-03-11]. Disponible en: <http://adni.loni.usc.edu/>
- [44] KHEDHER, L., J. RAMÍREZ, J.M. GÓRRIZ, A. BRAHIM y F. SEGOVIA. Early diagnosis of Alzheimer's disease based on partial least squares, principal component analysis and support vector machine using segmented MRI images. *Neurocomputing* [en línea]. 2015, **151**, 139-150. ISSN 0925-2312. Disponible en: doi:10.1016/J.NEUCOM.2014.09.072
- [45] UNIVERSIDAD DEL SUR DE CALIFORNIA. *Laboratory of Neuro Imaging* [en línea]. [accedido. 2018-03-13]. Disponible en: <http://loni.usc.edu/>
- [46] ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE (ADNI). *Data Types* [en línea]. 2017 [accedido. 2018-03-11]. Disponible en: <http://adni.loni.usc.edu/data-samples/data-types/>
- [47] LABORATORY OF NEURO IMAGING (LONI). UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA. *About ADNI* [en línea]. 2017 [accedido. 2018-08-20]. Disponible en: <http://adni.loni.usc.edu/about/>
- [48] LABORATORY OF NEURO IMAGING. *Image and Data Archive* [en línea]. 2018. Disponible en: <https://ida.loni.usc.edu/login.jsp>
- [49] THE MATHWORKS INC. *Mathworks* [en línea]. 2018 [accedido. 2018-06-02]. Disponible en: <https://es.mathworks.com/>
- [50] WELLCOME TRUST CENTRE FOR NEUROIMAGING. UNIVERSITY COLLEGE LONDON. *Statistical Parametric Mapping* [en línea]. 2018 [accedido. 2018-02-02]. Disponible en: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software>
- [51] NEUROIMAGING INFORMATICS TECHNOLOGY INITIATIVE y Mark JENKINSON. *Nifti-1 Data Format* [en línea]. 2013 [accedido. 2018-08-24]. Disponible en: <https://nifti.nimh.nih.gov/nifti-1/>
- [52] THE MATHWORKS INC. *niftiread. Matlab Documentation* [en línea]. 2018 [accedido. 2018-08-05]. Disponible en: <https://es.mathworks.com/help/images/ref/niftiread.html>
- [53] LANGUAGE IMAGING LABORATORY. THE MEDICAL COLLEGE OF WISCONSIN. *readnifti*
- [54] THE MATHWORKS INC. *Statistics and Machine Learning Toolbox* [en línea]. 2017 [accedido. 2018-08-20]. Disponible en: <https://es.mathworks.com/products/statistics.html>
- [55] THE MATHWORKS INC. *Statistics and Machine Learning Toolbox Documentation. Matlab Documentation* [en línea]. 2017 [accedido. 2018-08-26]. Disponible en: <https://es.mathworks.com/help/stats/index.html>
- [56] ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA, Juan José MURILLO FUENTES, Silvio FERNÁNDEZ, Javier PAYÁN SOMET, Pablo AGUILERA BONET, Julián José PÉREZ ARIAS, Fernando GARCÍA GARCÍA y Marisa Balsa. Formatos de publicación. *Plantillas* [en línea]. 2018 [accedido. 2018-02-08]. Disponible en: <https://www.etsi.us.es/publicaciones/formatos>
- [57] DURÁN MARTÍNEZ, Ramiro, Alejandro GÓMEZ GONÇALVES, Miguel ELÍAS, Sánchez SÁNCHEZ, Miguel ÁNGEL, Aijón OLIVA, Diego CORROCHANO FERNÁNDEZ, Javier CRUZ

- RODRÍGUEZ, Luis GONZÁLEZ RODERO, Eva GONZÁLEZ ORTEGA, M^a VICTORIA, Martín CILLEROS, Elena MARTÍN, Ana BELÉN, Navarro PRADOS y Isabel VICARIO-MOLINA. *Guía didáctica para la elaboración de un TRABAJO ACADÉMICO*. 2017. ISBN 978-84-617-9681-6.
- [58] ELSEVIER. *Mendeley* [en línea]. 2018 [accedido. 2018-02-08]. Disponible en: <https://www.mendeley.com/>
- [59] ELSEVIER. *About Elsevier* [en línea]. 2018. Disponible en: <https://www.elsevier.com/about>
- [60] ASHBURNER, John, Gareth BARNES, Chun-Chuan CHEN, Jean DAUNIZEAU, Guillaume FLANDIN, Karl FRISTON y Stefan KIEBEL. *SPM12 Manual* [en línea]. 2017. ISBN 0962-1083. Disponible en: doi:10.1111/j.1365-294X.2006.02813.x
- [61] HERMANS, Erno. SPM12 starters' guide [en línea]. sin fecha. Disponible en: doi:10.1016/j.jpeds.2012.10.003
- [62] O'BRIEN, Justin. SPM Tutorial. *Screencast tutorial on using the SPM12 toolbox in Matlab to analyse an FMRI study of face and object recognition*. [en línea]. 2015 [accedido. 2018-04-03]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=PCzXEFnJLM>
- [63] IRONSIDE, Maria. Preprocessing fmri data in SPM12. *Screen cap of pre-processing fmRI data in SPM12* [en línea]. 2017 [accedido. 2018-04-10]. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=Y4i1FFgWz_g
- [64] GARCIA MENDOZA, Melanie Anaic, Paola Narcia CEVALLOS CEVALLOS, Maria Isabel MOLINA AVILA, Dayana Gabriela HUIJAN DELA y Granda ETHEL ANAI. Vistas y cortes del cerebro. Planos anatómicos. *Neuroanatomía «B»* [en línea]. 2017 [accedido. 2018-08-27]. Disponible en: <https://neuroanatomia1234.blogspot.com/2017/06/vistas-y-cortes-del-cerebro.html>
- [65] ASHBURNER, John y Karl J FRISTON. Voxel-Based Morphometry — The Methods [en línea]. 2000, **821**, 805-821. Disponible en: doi:10.1006/nimg.2000.0582
- [66] PAI, Abhilash K. *How to pass dataset in Classification Learner App of Matlab - Stack Overflow*
- [67] PRASANNA, Shashank y MATHWORKS INC. Classify Data Using the Classification Learner App. *Matlab Videos and Webinars* [en línea]. [accedido. 2018-08-25]. Disponible en: <https://es.mathworks.com/videos/classify-data-using-the-classification-learner-app-106171.html>
- [68] THE MATHWORKS INC. Select Data and Validation for Classification Problem. *Matlab Documentation* [en línea]. 2018 [accedido. 2018-09-08]. Disponible en: <https://es.mathworks.com/help/stats/select-data-and-validation-for-classification-problem.html>
- [69] CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS. *Histopatología. Introducción*. [en línea]. [accedido. 2018-09-06]. Disponible en: <https://www.resbank.co.za/RegulationAndSupervision/BankSupervision/BankingLegislation/Pages/default.aspx>
- [70] NATIONAL INSTITUTE OF CANCER y NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). Radiación ionizante. *Diccionario de cáncer* [en línea]. [accedido. 2018-08-28]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/radiacion-ionizante>
- [71] ROUSE, Margaret, Alex DELVECCHIO, Shaun SUTNER y TECH TARGET. PACS (picture archiving and communication system). *Search Health IT* [en línea]. 2017 [accedido. 2018-08-22]. Disponible en: <https://searchhealthit.techtarget.com/definicion/picture-archiving-and-communication-system-PACS>

ÍNDICE DE CONCEPTOS

Aprendizaje Máquina.....	24	Kernel function.....	26
Aprendizaje no supervisado	24	Machine Learning	24
Aprendizaje supervisado.....	24	Máquina de Vectores de Soporte	25
Base de datos	29	Materia blanca	22
Campos magnéticos	21	Materia gris.....	22
Clasificación	24	Matriz de confusión	41
Clasificador lineal SVM.....	31	Maximum margin classifier.....	25
Clustering.....	24	Métodos computacionales	24
Computer-aided Diagnosis	23	Normalización	37
Córtex cerebral	26	Observación.....	38
Curva ROC.....	41	Ondas acústicas	20
Demencia	20	Ondas electromagnéticas	20
Deterioro cognitivo	20	Ondas radio.....	21
Deterioro cognitivo leve	20	PACS.....	24
Diagnóstico asistido por ordenador.....	24	Predictor	38
Diagnóstico por ordenador	23	Procesamiento de las imágenes.....	32
Diagnóstico precoz.....	20	Prueba diagnóstica	23
Enfermedad del Alzheimer.....	20	Radiación ionizante.....	21
Entrenamiento	40	Realineamiento	36
Error Correcting Output Codes	26	Redes de neuronas.....	24
Espacio de características	39	Regiones de interés	26
Especificidad	23	Regresión	24
Extracción de las características.....	26	Resonancia Magnética	21
Falsos negativos	23	Segmentación	36
Falsos positivos	23	Sensibilidad.....	23
Fase prodrómica.....	20	Soft-margin classifier	25
Fluido cerebroespinal.....	23	Submuestreo	39
Frecuencia de Larmor	22	Support Vector Machine.....	25
Hiperplano	25	Tomografía por Emisión de Positrones	21
Hipocampo	26	Trastorno neurodegenerativo.....	20
Histograma	39	Validación.....	40
Imagen	20	Verdaderos negativos.....	23
Imagen multiplanar	21	Verdaderos positivos.....	23
Imágenes médicas	20	Vértice craneal.....	26
Imágenes potenciadas en T1.....	22	Vóxel.....	26
Inteligencia Artificial	24		