



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUOLA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIERÍA  
INDUSTRIAL VALENCIA

Curso Académico:

# AGRADECIMIENTOS

A mi tutor. Gracias David por haberme dado esta oportunidad y haber sabido guiarme con tus consejos en las épocas más difíciles. Gracias por enseñarme que a pesar de todo el sufrimiento y malos momentos, también ha sido una etapa de aprendizaje.

A mi cotutora Silvia. Mil gracias por tu paciencia y el tiempo empleado para resolverme todas esas dudas tontas en los correos y en todas y en cada una de las tutorías. Gracias de verdad.

También me gustaría acordarme en estas líneas tan emotivas de mi familia, especialmente de mis padres y mi hermana que jamás han dejado de creer en mí, han sabido aguantarme mis rabietas, escuchar cuando más lo necesitaba y apoyarme y acompañarme en la distancia en aquellos días que simplemente no podía más. Estas líneas también van para ti, Pilar, gracias por volverme hacer sonreír en la que también ha sido una de las etapas más difíciles de mi vida. Abuelos, tampoco me olvido de vosotros, gracias por cuidar siempre de mí y hacerme sentir lo orgulloso que estáis de vuestro nieto. Por último, recordar a todas las personas y compañeros que nos han dejado por el camino y que estoy seguro que nos siguen desde arriba.

Gracias a los que puedo llamar mis mejores amigos tras cuatro años intensos de carrera y a todas aquellas personas a quién durante estos años siempre he intentado ayudar con una sonrisa.

No nos olvidemos que la vida, se escribe latido a latido.

# RESUMEN

El estudio de enfermedades neurológicas mediante imagen médica ha supuesto la consolidación de la neuroimagen como una herramienta complementaria al diagnóstico psiquiátrico convencional.

Tradicionalmente, este estudio psiquiátrico en enfermedades como la esquizofrenia se basaba en el diagnóstico introspectivo del neurocirujano mediante escalas de estratificación clínica, lo que conllevaba una disparidad y heterogeneidad en los síntomas y resultados obtenidos mediante los diversos tratamientos. Es por ello que existe la necesidad de determinar biomarcadores de la enfermedad para una adecuada clasificación y reconocimiento de pacientes esquizofrénicos, así como definir una técnica alternativa de medición no invasiva frente a otros tratamientos convencionales basados en la administración de fármacos o procedimientos invasivos.

Para intentar resolver estas cuestiones, en el presente trabajo se ha propuesto un método basado en la extracción de texturas de diferentes regiones cerebrales, tanto en imágenes de resonancia magnética (RM) como de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), en combinación con técnicas de aprendizaje máquina, todo ello siguiendo un enfoque radiómico, con el fin último de diagnosticar la esquizofrenia.

El estudio de la radiómica hace referencia a un método de extracción de datos cuantitativos de las imágenes médicas para un diagnóstico de dimensión cuantitativa, no puramente cualitativa. Para ello, es necesaria la extracción de texturas para cuantificar diferentes descriptores en las áreas cerebrales de interés, con los que poder llevar a cabo una clasificación de aquellos que ofrezcan una mayor precisión significativa a la hora de realizar un diagnóstico discriminatorio entre un paciente con esquizofrenia y un sujeto de control.

Las imágenes necesarias para la realización de dicho análisis han sido proporcionadas por el centro de investigación *Forschungszentrum Jülich* (Jülich, Alemania), con quién se ha colaborado para el desarrollo del presente Trabajo de Fin de Grado y se ha contado con las imágenes de RM y de PET de un total de 34 participantes (17 esquizofrénicos y 17 sujetos de control). Con estas imágenes se ha realizado una extracción de características radiómicas utilizando cuatro métodos estadísticos diferentes, haciendo uso de la toolbox de *Radiomics* para MATLAB implementada por Martin Vallières y colaboradores. Los resultados de las texturas obtenidas para las diferentes regiones del cerebro han sido utilizados para desarrollar modelos predictivos con el fin de evaluar y clasificar, mediante métodos de selección de características, aquellas características con una mayor capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de la esquizofrenia.

Los resultados obtenidos en este Trabajo Fin de Grado han demostrado que con el enfoque radiómico es posible clasificar la esquizofrenia con buena precisión, tanto en imágenes de RM (89% en términos del AUC en el área cerebral del córtex del cíngulo posterior para el mejor clasificador) como con imágenes de PET (AUC del 82% en el área cerebral frontal). Especialmente, los modelos de clasificación con mejor rendimiento coinciden con el SVM Lineal y el Naive Bayes, las texturas más usadas por estos modelos se corresponden con los métodos de extracción GLSZM y GLRLM, mientras que los mejores resultados se han obtenido con 16 y 64 niveles de gris.

Palabras clave: extracción de texturas, radiómica, esquizofrenia, aprendizaje máquina, RM, PET

# RESUM

L'estudi de malalties neurològiques mitjançant imatge mèdica ha suposat la consolidació de la neuroimatge com una eina complementària al diagnòstic psiquiàtric convencional.

Tradicionalment, aquest estudi psiquiàtric en malalties com l'esquizofrènia es basaven en el diagnòstic introspectiu del neurocirurgià mitjançant escales d'estratificació clínica, la qual cosa comportava una disparitat i heterogeneïtat en els símptomes i resultats obtinguts mitjançant els diversos tractaments. És per això que existeix la necessitat de determinar biomarcadors de la malaltia per a una adequada classificació i reconeixement de pacients esquizofrènics, així com definir una tècnica alternativa de mesurament no invasiu enfront d'altres tractaments convencionals basats en l'administració de fàrmacs o procediments invasius.

Per a intentar resoldre aquestes qüestions, en el present treball s'ha proposat un mètode basat en l'extracció de textures de diferents regions cerebrals, tant en imatges de ressonància magnètica (RM) com de Tomografia per Emissió de Positrons (PET), en combinació amb tècniques d'aprenentatge màquina, tot això, seguint un enfocament radiòmic, amb la finalitat de diagnosticar l'esquizofrènia.

L'estudi de la radiòmica fa referència a un mètode d'extracció de dades quantitatives de les imatges mèdiques per a un diagnòstic de dimensió quantitativa, no purament qualitativa. Per a això, és necessària l'extracció de textures per a quantificar diferents descriptors en les àrees cerebrals d'interès, amb els quals poder dur a terme una classificació d'aquells que oferisquen una major precisió significativa a l'hora de realitzar un diagnòstic discriminatori entre un pacient amb esquizofrènia i un subjecte de control.

Les imatges necessàries per a la realització d'aquesta anàlisi han sigut proporcionades pel centre d'investigació Forschungszentrum Jülich (Jülich, Alemanya), amb qui es col·laborarà pel desenvolupament del present Treball de Fi de Grau i es comptarà amb les imatges de RM i de PET d'un total de 34 participants (17 esquizofrènics i 17 subjectes de control). Amb aquestes imatges s'ha realitzat una extracció de característiques radiòmiques utilitzant cinc mètodes estadístics diferents, fent ús de la Toolbox de Radiomics per a MATLAB implementada per Martin Vallières i col·laboradors. Els resultats de les textures obtingudes per a les diferents regions del cervell han sigut utilitzats per a desenvolupar models predictius amb la finalitat d'avaluar i classificar, mitjançant mètodes de selecció de característiques, aquelles característiques amb una major capacitat predictiva per al diagnòstic de la malaltia de l'esquizofrènia.

Els resultats obtinguts en aquest Treball de Fi de Grau han demostrat que amb l'enfocament radiòmic és possible classificar l'esquizofrènia amb bona precisió, tant en imatges de RM (89% en termes del AUC en l'àrea cerebral del còrtex de l'íngol posterior per al millor classificador) com amb imatges de PET (AUC del 82% en l'àrea cerebral frontal). Especialment, els models de classificació amb millor rendiment coincideixen amb el SVM Lineal i el Naive Bayes, les textures més usades per aquests models es corresponen amb els mètodes d'extracció GLSZM i GLRLM, mentre que els millors resultats s'han obtingut amb 16 i 64 nivells de gris.

Paraules clau: extracció de textures, radiòmica, esquizofrènia, aprenentatge màquina, RM, PET

# ABSTRACT

The field of study of neurological diseases by means of medical imaging has entailed the consolidation of neuroimaging as a complementary tool to conventional psychiatric diagnosis.

Traditionally, the psychiatric study in diseases such as schizophrenia was based on the neurosurgeon's introspective diagnosis through clinical stratification factors and score-scales, which led to heterogeneity and discrepancy in the symptoms and results acquired by divergent treatments. Therefore, it is required to determine biomarkers of the disease for an adequate classification and examination of schizophrenic patients, as well as the necessity to define an alternative and non-invasive measurement technique in contrast to conventional treatments based on drug administration or even invasive procedures.

In order to try to solve these questions, in this paper we have proposed a method based on texture extraction from different brain regions, both in magnetic resonance imaging (MRI) and Positron Emission Tomography (PET), in combination with machine learning techniques, all of that following a radiomic approach, with the last aim of diagnosing schizophrenia.

The study of radiomics refers to a method of extracting quantitative data from medical images with which to elaborate a diagnosis of quantitative dimension, not purely qualitative. For this purpose, it is necessary to extract textures to quantify different descriptors in the areas of interest of the brain, with which to make a classification of those that offer greater significant precision in order to develop a discriminatory diagnosis between a patient with schizophrenia and a control subject.

The images required for this analysis have been provided by the research centre "Forschungszentrum Jülich" (Jülich, Germany), with whom we will collaborate for the development of this Final Degree Project. Moreover, we will consider MR and PET images of a total of 34 participants (17 schizophrenics and 17 control subjects). An extraction of radiomic features will be performed using five different statistical methods, making use of the *Radiomics* toolbox for MATLAB implemented by Martin Vallières and collaborators. The results of the textures obtained for the different brain regions have been used to develop predictive models so as to evaluate and classify, using different feature selection methods, those features with a higher predictive power for the diagnosis of the schizophrenia disease.

The results obtained in this Final Degree Project have shown that with the radiomic approach it is possible to classify schizophrenia with good accuracy, both in MR images (89% in terms of AUC in the posterior cingulate cortex brain area for the best classifier) and with PET images (AUC of 82% in the frontal brain area). Especially, the best most used classification models coincide with Linear SVM and Naive Bayes, the most used textures by these models correspond with GLSZM and GLRLM extraction methods, while the best results have been obtained with 16 and 64 gray levels.

Keywords: texture feature extraction, radiomics, schizophrenia, machine learning, MR, PET

# DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

## DOCUMENTO MEMORIA

1.	MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS.....	1
2.	INTRODUCCIÓN .....	2
2.1.	EL CEREBRO HUMANO .....	2
2.1.1.	Anatomía.....	2
2.2.	ENFERMEDAD DE LA ESQUIZOFRÉNIA.....	4
2.2.1.	Definición .....	4
2.2.2.	Epidemiología.....	4
2.2.3.	Etiología .....	5
2.2.4.	Patofisiología.....	5
2.2.5.	Diagnóstico.....	6
2.2.6.	Tratamiento .....	7
2.3.	IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA.....	7
2.3.1.	IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL.....	8
2.4.	IMAGEN DE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES .....	10
2.5.	ANÁLISIS DE TEXTURAS .....	11
2.5.1.	Adquisición de imágenes de resonancia magnética y PET .....	12
2.5.2.	Definición de la región de interés.....	12
2.5.3.	Preprocesado de la región de interés .....	12
2.5.4.	Extracción de características de textura .....	13
2.5.5.	Selección de características .....	16
2.5.6.	Métodos de clasificación de características.....	17
2.5.7.	Validación de sistemas .....	20
2.5.8.	Métodos de evaluación de resultados.....	21
3.	MATERIALES .....	23
3.1.	IMÁGENES DE RM Y PET.....	23
3.2.	SOFTWARE MATLAB .....	24
3.3.	MANGO.....	24
4.	METODOLOGÍA.....	25
4.1.	EXTRACCIÓN DE LAS VOIs EN LAS IRM Y LAS IMÁGENES DE PET .....	25
4.2.	EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS DE TEXTURA .....	26
4.3.	SELECCIÓN DE CARACTERÍSTICAS .....	27
4.4.	CLASIFICACIÓN Y VALIDACIÓN .....	27

<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>28</b>
5.1.	ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL FRONTAL	28
5.1.1.	Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)	28
5.1.2.	Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)	28
5.2.	ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL DEL CÓRTEX DEL CÍNGULO POSTERIOR (PCC)	29
5.2.1.	Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)	29
5.2.2.	Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)	29
5.3.	ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL TEMPORAL	30
5.3.1.	Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)	30
5.3.2.	Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)	30
5.4.	ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL DE LA CORTEZA AUDITIVA PRIMARIA (PAC)	31
5.4.1.	Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)	31
5.4.2.	Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)	31
5.5.	ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL DEL TÁLAMO	32
5.5.1.	Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)	32
5.5.2.	Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)	32
5.6.	REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL VALOR MÁXIMO DE AUC Y DE LA MATRIZ DE CONFUSIÓN EM RM Y PET PARA LAS DIFERENTES REGIONES CEREBRALES	32
5.7.	NOMBRE DE LAS DIEZ TEXTURAS MÁS UTILIZADAS DEL RANKING PARA LA OBTENCIÓN DEL AUC MÁXIMO EN AMBAS MODALIDADES DE IMAGEN	35
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>36</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>38</b>
<b>8.</b>	<b>LÍNEAS FUTURAS</b>	<b>40</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>41</b>

## DOCUMENTO PRESUPUESTO

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>CUADRO DE PRECIOS DE MANO DE OBRA</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>CUADRO DE PRECIOS DE MAQUINARIA</b>	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS</b>	<b>7</b>
<b>5.</b>	<b>CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS</b>	<b>9</b>
<b>6.</b>	<b>MEDICIONES</b>	<b>14</b>
<b>7.</b>	<b>PRESUPUESTOS PARCIALES</b>	<b>16</b>
<b>8.</b>	<b>PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CÓNTRATA</b>	<b>18</b>

**DOCUMENTO**

# **MEMORIA**

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**AUTOR: ALEJANDRO CARRASCO POVES**

**TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ**

**Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València**

**COTUTOR: SILVIA RUIZ ESPAÑA**

**Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València**

**CURSO 2020-2021**

# ÍNDICE MEMORIA

1.	MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS.....	1
2.	INTRODUCCIÓN .....	2
2.1.	EL CEREBRO HUMANO .....	2
2.1.1.	Anatomía.....	2
2.2.	ENFERMEDAD DE LA ESQUIZOFRENIA.....	4
2.2.1.	Definición .....	4
2.2.2.	Epidemiología.....	4
2.2.3.	Etiología .....	5
2.2.4.	Patofisiología.....	5
2.2.5.	Diagnóstico.....	6
2.2.6.	Tratamiento .....	7
2.3.	IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA.....	7
2.3.1.	IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL.....	8
2.4.	IMAGEN DE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES .....	10
2.5.	ANÁLISIS DE TEXTURAS .....	11
2.5.1.	Adquisición de imágenes de resonancia magnética y PET .....	12
2.5.2.	Definición de la región de interés .....	12
2.5.3.	Preprocesado de la región de interés .....	12
2.5.4.	Extracción de características de textura .....	13
2.5.5.	Selección de características .....	16
2.5.6.	Métodos de clasificación de características.....	17
2.5.7.	Validación de sistemas .....	20
2.5.8.	Métodos de evaluación de resultados.....	21
3.	MATERIALES .....	23
3.1.	IMÁGENES DE RM Y PET.....	23
3.2.	SOFTWARE MATLAB .....	24
3.3.	MANGO.....	24
4.	METODOLOGÍA.....	25
4.1.	EXTRACCIÓN DE LAS VOIs EN LAS IRM Y LAS IMÁGENES DE PET .....	25
4.2.	EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS DE TEXTURA .....	26
4.3.	SELECCIÓN DE CARACTERÍSTICAS .....	27
4.4.	CLASIFICACIÓN Y VALIDACIÓN .....	27
5.	RESULTADOS .....	28
5.1.	ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL FRONTAL.....	28

5.1.1.	Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)	28
5.1.2.	Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)	28
5.2.	<b>ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL DEL CÓRTEX DEL CÍNGULO POSTERIOR (PCC)</b>	29
5.2.1.	Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)	29
5.2.2.	Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)	29
5.3.	<b>ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL TEMPORAL</b>	30
5.3.1.	Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)	30
5.3.2.	Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)	30
5.4.	<b>ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL DE LA CORTEZA AUDITIVA PRIMARIA (PAC)</b>	31
5.4.1.	Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)	31
5.4.2.	Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)	31
5.5.	<b>ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL DEL TÁLAMO</b>	32
5.5.1.	Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)	32
5.5.2.	Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)	32
5.6.	<b>REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL VALOR MÁXIMO DE AUC Y DE LA MATRIZ DE CONFUSIÓN EM RM Y PET PARA LAS DIFERENTES REGIONES CEREBRALES</b>	32
5.7.	<b>NOMBRE DE LAS DIEZ TEXTURAS MÁS UTILIZADAS DEL RANKING PARA LA OBTENCIÓN DEL AUC MÁXIMO EN AMBAS MODALIDADES DE IMAGEN</b>	35
6.	<b>DISCUSIÓN</b>	36
7.	<b>CONCLUSIONES</b>	38
8.	<b>LÍNEAS FUTURAS</b>	40
9.	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	41

# ÍNDICE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Regiones anatómicas que componen el sistema nervioso central: El cerebro humano (telencéfalo y diencefalo), el tronco del encéfalo conformado por el mesencéfalo, protuberancia y por el bulbo raquídeo, y otras estructuras como el cerebelo y la médula espinal.....	2
<b>Figura 2.</b> Lóbulos cerebrales y principales áreas involucradas.....	3
<b>Figura 3.</b> Esquema básico de la obtención de una imagen por resonancia magnética .....	8
<b>Figura 4.</b> Imagen de Resonancia Magnética potenciada en T1 (a) y potenciada en T2 (b) junto con leyenda que indica las diversas estructuras según su intensidad en la imagen .....	9
<b>Figura 5.</b> Eventos de coincidencia que pueden registrarse en PET de anillo completo.....	10
<b>Figura 6.</b> Proceso del análisis de texturas para la clasificación de imágenes de RM y PET .....	12
<b>Figura 7.</b> Imagen cerebral axial, coronal y sagital correspondiente a un paciente con esquizofrenia junto con su histograma obtenido mediante el software Mango .....	14
<b>Figura 8.</b> Matriz de co-ocurrencia de niveles de gris (GLCM) para una imagen de 4x4 píxeles (a) con tres niveles de gris (b). En (c) se muestra el resultado de calcular el número de transiciones de niveles de gris en dirección horizontal y con una separación de un píxel .....	15
<b>Figura 9.</b> Matriz de longitud de recorrido de nivel de gris (GLRLM) para una imagen de 4x4 píxeles (a) con tres niveles de gris (b). En (c) se muestra el número de ejecuciones para cada nivel de gris.....	15
<b>Figura 10.</b> Matriz de zonas de tamaño del nivel de gris (GLSZM) para una imagen de 4x4 píxeles (a) con tres niveles de gris (b). En (c) se muestra el tamaño de área para cada nivel de gris.....	15
<b>Figura 11.</b> Matriz de zonas de diferencia de tonos de gris de vecindad (NGTDM) para una imagen de 4x4 píxeles (a) con tres niveles de gris (b). En (c) se muestra el cálculo de la NGTDM considerando los píxeles que no son de color verde como la periferia .....	16
<b>Figura 12.</b> Representación del método de clasificación Bagged Tree .....	18
<b>Figura 13.</b> Representación de las tres métricas más utilizadas (a). En (b), ilustración de las regiones y fronteras obtenidas con modelos de K-vecinos y para distintos valores de K .....	18
<b>Figura 14.</b> Modelo SVM construido en el hiperplano de separación con la frontera y vectores de soporte .....	19
<b>Figura 15.</b> Método de validación Hold-Out.....	20
<b>Figura 16.</b> Método de validación Random subsampling (a). Método de validación K-Fold Cross-Validation (b) junto con su caso extremo Leave-one-out cross-validation (c).....	21
<b>Figura 17.</b> Representación de la curva ROC y del AUC .....	22
<b>Figura 18.</b> Representación obtenida en MATLAB, para un corte dado, de los distintos VOIs cerebrales a estudiar. De izquierda a derecha las distintas regiones cerebrales son: Frontal, Córtex del Cíngulo Posterior, Temporal, Corteza Auditiva Primaria y el Tálamo .....	25
<b>Figura 19.</b> Comparativa entre los diferentes valores de AUC medio respecto al número de características de textura en imágenes de PET. En la figura puede observarse como el método con mejor capacidad predictiva ha sido indicado con un grosor de línea mayor, en este caso, la región FRONTAL con el clasificador SVM Lineal (NG=64) .....	33
<b>Figura 20.</b> Matriz de confusión para el mejor clasificador (SVM Lineal), correspondiente con el área cerebral FRONTAL (NG=64), en imágenes PET .....	33
<b>Figura 21.</b> Comparativa entre los diferentes valores de AUC medio respecto al número de características de textura en imágenes de RM. En la figura puede observarse como el método con mejor capacidad predictiva ha sido indicado con un grosor de línea mayor, en este caso, la región PCC con el clasificador SVM Lineal (NG=64).....	34
<b>Figura 22.</b> Matriz de confusión para el mejor clasificador (SVM Lineal), correspondiente con el área cerebral FRONTAL (NG=64), en imágenes PET .....	34

# ÍNDICE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características de texturas empleadas en el Trabajo Fin de Grado .....	16
<b>Tabla 2.</b> Matriz de confusión binaria (N=2).....	22
<b>Tabla 3.</b> Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral frontal cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de PET cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128] .....	28
<b>Tabla 4.</b> Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral frontal cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de RM cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128].....	28
<b>Tabla 5.</b> Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral PCC cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de PET cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128] .....	29
<b>Tabla 6.</b> Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral PCC cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de RM cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128].....	29
<b>Tabla 7.</b> Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral temporal cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de PET cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128] .....	30
<b>Tabla 8.</b> Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral temporal cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de RM cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128].....	30
<b>Tabla 9.</b> Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral de la corteza auditiva primaria cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de PET cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128].....	31
<b>Tabla 10.</b> Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral de la corteza auditiva primaria cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de RM cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128].....	31
<b>Tabla 11.</b> Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral del tálamo cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de PET cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128] .....	32
<b>Tabla 12.</b> Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral del tálamo cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de RM cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128] .....	32
<b>Tabla 13.</b> Resultados obtenidos en el análisis de textura para el mejor clasificador (SVM Lineal), correspondiente con el área cerebral FRONTAL (NG=64), en imágenes PET.....	33
<b>Tabla 14.</b> Resultados obtenidos en el análisis de textura para el mejor clasificador (SVM Lineal), correspondiente con el área cerebral PCC (NG=64), en imágenes RM .....	34
<b>Tabla 15.</b> Nombre de las diez texturas más utilizadas en la obtención del AUC máximo en imágenes de PET (región frontal, NG = 64) .....	35
<b>Tabla 16.</b> Nombre de las diez texturas más utilizadas en la obtención del AUC máximo en imágenes de RM (región PCC, NG = 64) .....	35

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

## 1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo (12 millones de hombres y 9 millones de mujeres) según los datos actualizados a finales del año 2019 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1]. Se trata de un trastorno en el cual no existe un único factor etiológico, sino que depende de factores que afectan el genotipo y el fenotipo e incluso factores socioambientales y psicosociales, todo ello genera delirios y alucinaciones (síntomas positivos), dificultad emocional (síntomas negativos), así como déficits neurocognitivos [2], [3].

Tradicionalmente, el estudio psiquiátrico en enfermedades como la esquizofrenia se basaba en el diagnóstico introspectivo del neurocirujano mediante escalas de estratificación clínica, algunos como el manual de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) [4], lo que conllevaba a una disparidad y heterogeneidad en los síntomas y resultados obtenidos mediante los diversos tratamientos. Es por ello que en el presente Trabajo Fin de Grado se recoge la necesidad de determinar nuevos biomarcadores de la enfermedad para una adecuada clasificación y reconocimiento de pacientes esquizofrénicos, así como definir una técnica alternativa de medición no invasiva frente a otros tratamientos convencionales basados en la administración de fármacos o procedimientos invasivos.

Por consiguiente y para intentar resolver estas cuestiones, se realizará un análisis de las imágenes de resonancia magnética y de tomografía por emisión de positrones de 34 pacientes (17 esquizofrénicos y 17 sujetos de control). Dichas imágenes han sido proporcionadas por el centro de investigación *Forschungszentrum Jülich* (Jülich, Alemania). De esta manera, el objetivo a perseguir no es otro que proponer un método basado en la extracción de texturas de diferentes regiones cerebrales de interés en combinación con técnicas de aprendizaje máquina y siguiendo un enfoque radiómico, con el fin último de diagnosticar la esquizofrenia. Además, con ello podremos analizar qué regiones cerebrales aportan un mayor valor predictivo en la clasificación y por tanto tener en cuenta si existen alteraciones en dichas áreas anatómicas y su relación con la expresión de la enfermedad.

Los resultados obtenidos de la extracción de características radiómicas, utilizando cuatro métodos estadísticos diferentes y haciendo uso del paquete de herramientas de *Radiomics* para MATLAB implementada por Martin Vallières y colaboradores, serán utilizados para desarrollar modelos predictivos con el fin de evaluar y clasificar, mediante la comparación de diferentes métodos de selección de características, aquellas características con una mayor capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de la esquizofrenia de una forma cuantitativa, no puramente cualitativa.

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. EL CEREBRO HUMANO

El sistema nervioso está dividido en dos subsistemas, el sistema nervioso periférico (SNP), conformado por los nervios raquídeos y pares craneales, y el sistema nervioso central (SNC) compuesto por el cerebro y la medula espinal, ambos protegidos por tejido óseo (cráneo y columna vertebral, respectivamente).

#### 2.1.1. Anatomía

El cerebro es el órgano encargado de interpretar la información del mundo exterior en forma de estímulos (visuales, olfativos, táctiles, gustativos y acústicos), así como del control de todas las funciones corporales.

Desde un punto de vista anatómico, el cerebro podría dividirse en las siguientes regiones (Figura 1):

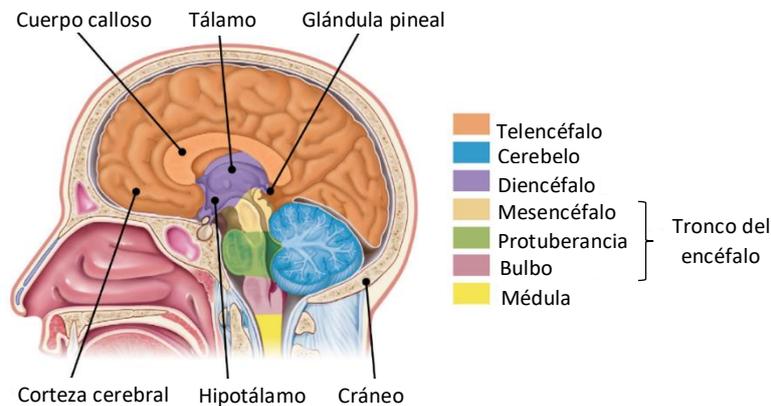


Figura 1. Regiones anatómicas que componen el sistema nervioso central: El cerebro humano (telencéfalo y diencéfalo), el tronco del encéfalo conformado por el mesencéfalo, protuberancia y por el bulbo raquídeo, y otras estructuras como el cerebelo y la médula espinal. Fuente: Adaptado de [5].

#### ➤ El telencéfalo

Es la parte más grande del cerebro y está compuesto por los hemisferios derecho e izquierdo, separados entre sí por un haz de fibras nerviosas (sustancia blanca) que componen el cuerpo calloso y que permite que ambos intercambien información. En cambio, la parte externa de los hemisferios cerebrales está formada por los somas neuronales y células gliales (sustancia gris) y se denomina corteza cerebral. Además, cabe destacar que cada hemisferio controla el lado opuesto del cuerpo (debido a la decusación de las pirámides, es decir el entrecruzamiento de los axones motores en el bulbo raquídeo), así como que los pliegues de dichos hemisferios cerebrales están formados por crestas denominadas circunvoluciones y hendiduras poco profundas denominadas surcos [5 - 8].

Las áreas más evolucionadas de la corteza cerebral se denotan bajo el concepto de neocórtex, el cual controla las funciones cerebrales superiores como la interpretación y el procesamiento de los sentidos (córtex sensitivo) o los movimientos voluntarios a través del córtex motor y que da origen a la vía piramidal. Así mismo, en el sistema límbico y otras estructuras como la amígdala,

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

el tálamo e hipotálamo, se regulan las funciones vegetativas, las emociones y sentimientos, la memoria, el lenguaje y la toma de decisiones, etc. [5], [7], [8].

La región de la corteza cerebral puede dividirse en cuatro secciones denominadas lóbulos, separados por tres surcos profundos (lateral, central y parieto-occipital), como se muestra en la Figura 2. Los diferentes lóbulos, frontal, parietal, occipital y temporal, reciben su nombre según los huesos craneales que los protegen [7], [8]:

- Lóbulo frontal: participa en el razonamiento y las emociones, en el habla y en la escritura a través del área de Broca, en la concentración y en la planificación y en los movimientos voluntarios.
- Lóbulo parietal: integra la información sensorial y somatosensorial (córtex somatosensorial) con la que procesar los sentidos del cuerpo con la información sensorial táctil de presión, tacto, dolor y temperatura. Además, interviene en la orientación espacial y la navegación.
- Lóbulo occipital: es la principal región con la cual interpretar la información visual junto con el color asociado, luminosidad y percepción del movimiento (córtex visual).
- Lóbulo temporal: contiene el córtex auditivo primario, por lo que se encarga de la asignación y entendimiento del lenguaje (área de Wernicke). También forma parte de este lóbulo el hipocampo y la amígdala, por lo que también se asocia la información referente a los recuerdos, memoria y emociones.

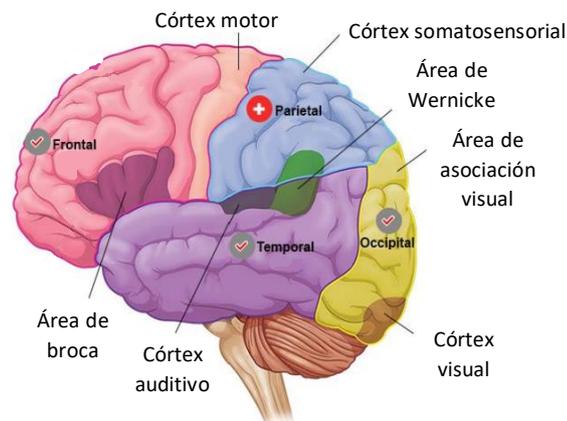


Figura 2. Lóbulos cerebrales y principales áreas involucradas. Fuente: Adaptado de [8].

Cabe destacar la gran complejidad existente entre las interacciones de cada uno de los lóbulos entre sí, así como respecto a los hemisferios derecho e izquierdo. Además, se podría localizar de forma aproximada el foco de la lesión de algunos trastornos cerebrales gracias a la posible relación entre estos lóbulos y los síntomas asociados a la enfermedad.

### ➤ El cerebelo

Se encuentra justo debajo del telencéfalo y es la segunda estructura más grande del cerebro con un 11% de su masa total y frente a casi el 85% que pertenece al telencéfalo. Se encarga de coordinar la actividad de los músculos esqueléticos, de la misma manera que de regular y mantener el equilibrio y la postura [7], [8].

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

### ➤ El diencefalo

Se encuentra por encima del tronco cerebral e incluye el tálamo, el hipotálamo y la hipófisis glándula pineal. Estas tres subestructuras se asocian con el cerebro y con el cerebelo para interpretar los diversos estímulos sensitivos, desempeñan un papel en la conciencia y controlan y regulan actividades del sistema nervioso autónomo como la alimentación y la sed, el ritmo cardíaco y la temperatura corporal, entre muchas otras [7], [8].

### ➤ El tronco del encéfalo

También denominado tronco cerebral o tallo cerebral, se localiza entre el diencefalo y la médula espinal, actuando como un centro de relevo. Está compuesto por el mesencéfalo, el puente de Varolio o protuberancia y el bulbo raquídeo y se encarga de realizar muchas funciones automáticas como la digestión y el sueño, los estornudos, la tos, los vómitos, de regular y ajustar la respiración, el ritmo cardíaco y la temperatura corporal [7], [8].

## 2.2. ENFERMEDAD DE LA ESQUIZOFRENIA

### 2.2.1. Definición

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que suele manifestarse en la adolescencia o al comienzo de la edad adulta [9] y que supone una capacidad limitante en la vida cotidiana del sujeto determinada por los siguientes síntomas [3], [10]:

- Síntomas positivos o síntomas psicóticos: alucinaciones, normalmente auditivas, trastornos del pensamiento y del movimiento o delirios como el hecho de pensar que los demás pueden leer su mente y que conspiran para hacerles daño.
- Síntomas negativos: dificultad emocional, los pacientes con esta enfermedad a menudo están deprimidos y retraídos, pérdida de interés y reducción del habla.
- Síntomas cognitivos: déficits neurocognitivos como pueden ser déficits de atención y la memoria de trabajo (incapacidad de usar una información recién aprendida), déficits en la comprensión de la información y la toma de decisiones (funciones ejecutivas), así como dificultades en las relaciones interpersonales, en la capacidad de organización y abstracción.

### 2.2.2. Epidemiología

Los datos actualizados a finales del año 2019 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a cerca de la esquizofrenia, ponen de manifiesto que se trata de una enfermedad mental que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo, teniendo una superior prevalencia en hombres (12 millones) que en mujeres (9 millones) [1]. No obstante, si nos centramos en el caso de nuestro país, según los datos del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (Cibersam), alrededor de 400.000 españoles son diagnosticados de la enfermedad de la esquizofrenia siendo superior en hombres (0,45%) que en mujeres (0,29%), teniendo en cuenta la media para todas las edades [11], [12].

## **ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

Como se ha comentado anteriormente, la sintomatología de la esquizofrenia suele aparecer entre la adolescencia y los 30 años de edad, apareciendo de forma más prematura en los hombres (entre los 20 y 25 años) y en las mujeres en cifras cercanas a esos 30 años de edad [3]. Podría decirse que no existe una clara evidencia a cerca de la predisposición entre las diferentes razas [3], además cabe destacar numerosos estudios epidemiológicos que establecen una cierta relación entre la enfermedad y trastornos adictivos (patología dual), normalmente al alcohol, nicotina y drogas [10], [13].

### **2.2.3. Etiología**

Numerosas investigaciones se han llevado a cabo para identificar las causas y factores que puedan contribuir al riesgo de desarrollar esquizofrenia, pues se trata de una enfermedad en la cual no existe un único factor etiológico, sino que depende de factores que afectan el genotipo y el fenotipo (factores genéticos) e incluso factores socioambientales y psicosociales [2], [10].

Por tanto, la esquizofrenia es un trastorno con una fuerte implicación hereditaria pues el riesgo de padecer dicho trastorno en la población general varía entre un 0,2 y un 2%, pero éste aumenta en casos familiares de primer grado como puede ser el caso de algún progenitor portador de la enfermedad (2-12%), si ambos lo son alcanzaría un riesgo del 40% en sus hijos, la probabilidad en hermanos data entre un 8-18% e incluso pudiendo alcanzar un 40-65% entre hermanos gemelos monocigotos [2], [3], [10]. No obstante, no existe todavía una clara identificación genómica acerca de todas las posibles variaciones genéticas que implicarían el desarrollo de la enfermedad, aunque podría mencionarse que la mayoría de los posibles genes relacionados implicarían mutaciones en la expresión de los genes o cambios en la codificación y función de las proteínas. Además, habría que añadir a estos factores genéticos, que podrían suponer la mayor parte de los factores responsables de la esquizofrenia, su interacción con el resto del genoma, con el entorno y otros factores de riesgo como posibles complicaciones en el parto como la infección prenatal, estrés prenatal y malformaciones [3], [14].

### **2.2.4. Patofisiología**

Otro de los factores a nivel de alteraciones bioquímicas que podría estar relacionado con la expresión de la esquizofrenia son anomalías en los neurotransmisores y del sistema dopaminérgico y glutamatérgico (en concreto con la hipofunción de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA-R) y la consiguiente inhibición neurotransmisora del ácido gamma-aminobutírico (GABA) [15]), una activación excesiva del sistema inmunitario, procesos inflamatorios relacionados con la resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas, etc. [2], [3], [10].

De la misma manera y desde un punto de vista anatómico, estudios de neuroimagen in vivo, mediante imágenes de Tomografía por emisión de Positrones (PET) e imágenes de Resonancia magnética (RM), entre pacientes esquizofrénicos y de control muestran como en los primeros es frecuente la dilatación de los ventrículos cerebrales, una disminución de todo el volumen cerebral, la reducción en volumen de los lóbulos temporal y prefrontal, siendo éste último el que se asocia con un peor pronóstico en el desarrollo de la enfermedad [2], [3], [10]. No obstante, de momento esta área de identificación de la enfermedad a partir de imágenes cerebrales no suelen utilizarse en el diagnóstico clínico, o pueden servir meramente como una herramienta de apoyo complementaria, y por ello es limitada a un ámbito más de investigación.

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

### 2.2.5. Diagnóstico

Aunque no existe una metodología definitiva para el diagnóstico de la esquizofrenia, los profesionales clínicos suelen proceder a realizar diversos exámenes para descartar otras patologías mentales, éstos pueden ser exploraciones físicas, análisis para la detección de sustancias tóxicas como drogas o alcohol que pueden ser las causantes de los síntomas, obtención de información relevante a familiares cercanos y otras fuentes acerca de antecedentes psiquiátricos, detalles del embarazo, conductas en la infancia [3]...

No obstante, es frecuente entre los profesionales en salud mental proceder al diagnóstico de la enfermedad siguiendo los criterios fijados en la quinta y última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM*) publicado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría. De esta manera, siguiendo las pautas establecidas en el DSM-V se establecerá el diagnóstico de la esquizofrenia en función de una evaluación multiaxial, cuyas características han sido agrupadas en los siguientes puntos [4]:

- A. Se requiere la presencia de dos o más de las siguientes características clínicas durante un periodo de un mes (si no se trató con éxito), de las cuales una de ellas debe ser una de las tres primeras: delirios, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento gravemente desorganizado y síntomas negativos.
- B. Evidencia significativa, en comparación con el nivel mostrado previamente a la aparición del trastorno, de que existe una disfunción de funcionamiento en uno o más ámbitos, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal.
- C. Los signos presentes en el criterio A) deben persistir durante un mínimo de seis meses, incluyendo al menos un mes de síntomas si no ha sido tratado con éxito.
- D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas, no se han producido episodios maníacos o depresivos importantes simultáneamente con los síntomas de la fase activa, o bien porque se han producido solo durante una mínima parte de la duración de los periodos activo y residual de la enfermedad.
- E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia como por ejemplo una droga o medicamento u otra afección médica.
- F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, sólo se diagnosticará la esquizofrenia si los delirios, alucinaciones y los demás signos son notables y han debido persistir al menos durante un mes (o menos si se trató con éxito).

A pesar de las aportaciones del DSM-V que tratan de establecer una metodología en el diagnóstico de la esquizofrenia existen diversos problemas asociados como la necesidad de integrar otros factores diagnósticos de validación desde un punto de vista genético, factores de riesgo ambientales, factores emocionales, de conducta y comportamiento, etc.

Siguiendo esta línea de la necesidad existente de esta integración de factores fisiopatológicos y etiológicos junto con los diversos manuales para la estratificación clínica de la enfermedad, en el presente trabajo fin de grado se propone el uso de nuevos biomarcadores cuantitativos basados en características de textura para una adecuada clasificación y reconocimiento de pacientes esquizofrénicos.

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

### 2.2.6. Tratamiento

Puesto que se desconoce el origen específico de la esquizofrenia, los tratamientos asociados tienen como objetivo mitigar y reducir los síntomas de la enfermedad a lo largo de toda la vida del paciente, es por ello que se suelen utilizar fármacos antipsicóticos y tratamientos o terapia psicosociales.

En cuanto a la administración y elección de fármacos a utilizar, comentar que se trata de unas cuestiones que dependen de factores como la eficacia, el coste, la tolerabilidad y efectos secundarios, etc. Muchas veces los clínicos realizan pruebas como el análisis electrocardiograma o encefalograma para evaluar la respuesta del tratamiento, aumentar las dosis o variar entre los distintos agentes disponibles. Dentro de este grupo de fármacos destacamos los antipsicóticos de primera generación (clorpromazina, flufenazina y haloperidol, entre otros) que suelen ser los más extendidos para su aplicación a la esquizofrenia pero suelen producir reacciones adversas a nivel extrapiramidal y elevados niveles de prolactina. En cambio los agentes de segunda generación como la clozapina, risperidona, olanzapina, y la asenapina suelen ser más costosos y causan un aumento en el peso e irregularidades en el control de la glucosa. Además, la supresión de la administración de estos medicamentos supone cerca de un 80% de probabilidad de que los pacientes sufran una recaída [3], [10].

También se deben incluir otros tratamientos o enfoques adicionales para lidiar la enfermedad como son la educación familiar, la rehabilitación, intentar entender cómo la enfermedad está relacionada con los cambios en la personalidad del paciente, sus relaciones interpersonales y profesionales... Estos tratamientos psicosociales tienen como objetivo que un paciente esquizofrénico tenga pocos o estables síntomas, con el fin de evitar en lo posible una futura hospitalización, así como gestionar sus propios fondos y medicación.

## 2.3. IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA

La imagen por resonancia magnética (IRM) es una técnica no ionizante y no invasiva que nos permite la obtención de múltiples imágenes médicas con multitud de información de un mismo tejido del sujeto. Su principal característica es la obtención de imágenes de tejidos blandos y procesos metabólicos con una gran sensibilidad y flexibilidad en un amplio rango de propiedades de los tejidos [16].

Para la obtención de estas imágenes es necesario un equipo de resonancia magnética con sus tres elementos de hardware principales:

- Un imán de campo magnético que nos genere un campo magnético  $\vec{B}$
- Las bobinas de radiofrecuencia
- Las bobinas de gradiente electromagnético

Con todo ello, podríamos resumir el proceso de obtención de una imagen por resonancia magnética en los siguientes pasos mostrados en la Figura 3:

1. El imán generará un campo magnético bajo el cual situaremos los núcleos de protones ( $^1\text{H}$ ), siendo el más abundante en el tejido biológico y por tanto el que mayor sensibilidad y mayor

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

señal nos aportará en la IRM, u otros núcleos como de fósforo o flúor siempre que cumplan la condición de números de protones (Z) y/o neutrones (N) impar.

2. Sometemos estas partículas al campo magnético generado por el imán y mediante las bobinas de gradiente de campo magnético se crea una variación lineal y espacial del  $\vec{B}$  para la selección del plano tomográfico, el espesor del corte y la codificación espacial. Con las bobinas de radiofrecuencia se procede a la entrega de pulsos de radiofrecuencia (ondas electromagnéticas), de manera que estos fotones resonarán y absorberán la energía de esas ondas electromagnéticas a una cierta frecuencia, consiguiéndose así el fenómeno de resonancia magnética nuclear.
3. Al desconectar los pulsos de radiofrecuencia, los núcleos excitados interaccionarán y liberarán al medio la energía que habían captado previamente. No obstante, mientras se produce esta relajación o liberación energética, se inducirá una corriente en las bobinas receptoras en las inmediaciones del tejido y por tanto obtendremos una señal de RM.
4. Finalmente, ese eco de resonancia magnética corresponderá a una única señal que irá conformando el espacio- $k$  y, mediante un proceso matemático, podremos obtener esa imagen por resonancia magnética que no es más que una matriz, donde cada elemento de ella es un vóxel, una señal que proviene de los núcleos de protón del tejido biológico.

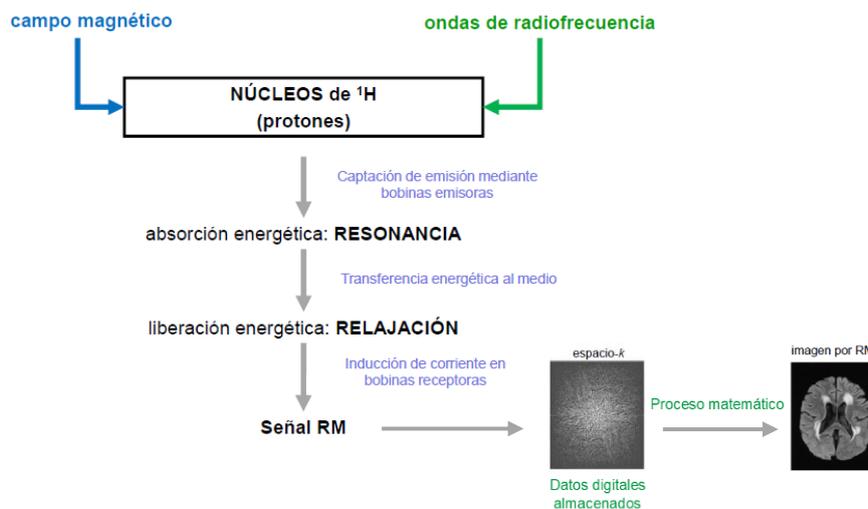


Figura 3. Esquema básico de la obtención de una imagen por resonancia magnética. Fuente: Adaptado de [17].

### 2.3.1. IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

Una vez definidos brevemente los diversos pasos a seguir para la obtención de una IRM, nos centraremos en la aplicación de la resonancia magnética para la obtención de imágenes cerebrales. Como se ha comentado anteriormente, para que se produzca el fenómeno de resonancia únicamente necesitamos detectar fotones, por lo que podemos detectar cualquier partícula con agua, pudiéndose aplicar a los diferentes tipos de tejidos del cerebro que contienen diferentes proporciones de agua. Por ejemplo, la materia gris está compuesta en un 80% de su totalidad por agua, mientras que la materia blanca por un 70%, por consiguiente también se podría detectar el líquido cefalorraquídeo que compone los ventrículos, los espacios entre los pliegues cerebrales, el espacio que rodea el cerebro dentro del cráneo, etc. [3], [18].

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

Es por ello que su aplicación en el cerebro humano permite la detección de cambios estructurales cerebrales, como por ejemplo frente a un trastorno mental como la esquizofrenia, y la identificación de las diferencias en intensidad de estructuras y tejidos del cerebro simplemente variando la forma en que se excitan los protones del agua, medir el volumen de los tejidos y estructuras neuroanatómicas específicas, como el cuerpo calloso, el hipocampo, los ventrículos u otras estructuras susceptibles a los cambios anatómicos y estructurales fruto de la enfermedad como pueden ser los centros funcionales del habla o de la memoria [3], [18]. No obstante, también puede utilizarse para detectar la presencia de tumores cerebrales, hemorragias, enfermedades degenerativas como la esclerosis múltiple, para la hipoxemia...

Si mencionamos los tipos de secuencia más utilizados en RM cerebral, destacamos [19]:

- Imágenes potenciadas en T1

Con este tipo de imágenes se manifiesta la facilidad o dificultad que tiene el tejido en transferir la energía captada por el mismo al medio, de manera que a menor tiempo de relajación longitudinal (T1), más facilidad para liberar la energía al medio y, por tanto, la señal será más hiperintensa (más blanca). En cambio, un tiempo de relajación (T1) superior implicaría una señal hipointensa. Un ejemplo de ello, Figura 4 (a), correspondería a la intensidad hipointensa del líquido cefalorraquídeo y del agua, en contraposición a la señal hiperintensa de la sustancia blanca, debido a su mayor concentración de tejido graso, y una menor señal hiperintensa de la sustancia gris (menor contenido de grasa y mayor concentración de agua libre).

- Imágenes potenciadas en T2

Este tipo de imágenes potenciadas en el tiempo de relajación transversal (T2) indican que si contamos con un tiempo de relajación alto, tendremos un gran sincronismo en las frecuencias de precesión y por tanto las estructuras como el líquido cefalorraquídeo y el contenido de agua libre serán hiperintensos (Figura 4 (b)). De manera contraria, las estructuras que presenten un gran asincronismo, estarán relacionadas con un T2 corto e hipointenso.

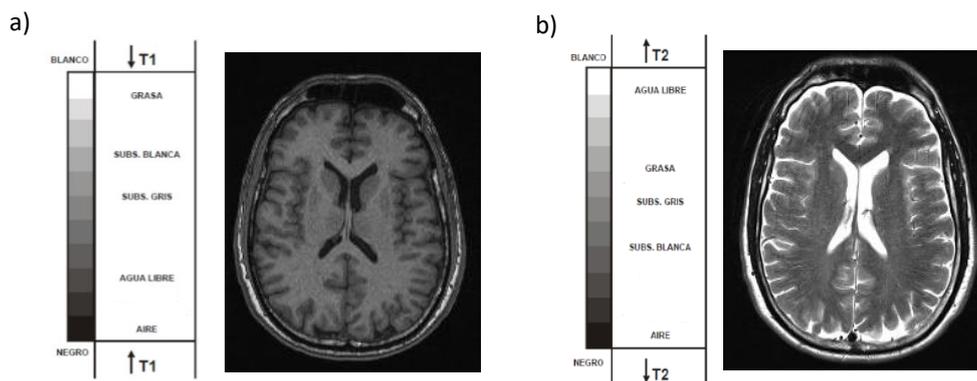


Figura 4. Imagen de Resonancia Magnética potenciada en T1 (a) y potenciada en T2 (b) junto con leyenda que indica las diversas estructuras según su intensidad en la imagen. Fuente: Adaptado de [19].

Además, podrían potenciarse por el parámetro T2\* para incluir tanto los orígenes de desfase irreversibles presentes en T2, como los reversibles.

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

- Otras modalidades de imágenes de resonancia magnética

También existen otras modalidades de imagen como las imágenes potenciadas en densidad protónica (en las cuales la proyección del vector de magnetización ha recuperado su máxima amplitud y se observan señales más hiperintensas cuando tienen una alta cantidad de núcleos de  $^1\text{H}$ ), las secuencias *STIR* (*Short Time inversión Recovery*) para anular la señal de la grasa, secuencias *FLAIR* (*Fluid Attenuated Inversión Recovery*) para anular la señal del agua, etc.

Finalmente, para nuestro caso de análisis en la esquizofrenia se han utilizado imágenes *MPRAGE* (*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*), un tipo de IRM potenciada en T1 muy utilizada en neuroimagen para la detección de cambios patológicos del cerebro, la estimación del volumen cerebral o para evaluar la respuesta al tratamiento. De esta manera, mediante una secuencia de pulsos 3D de eco de gradiente ultrarrápidos, se consigue en un rápido tiempo de muestreo una alta intensidad de señal, contraste de los tejidos y resolución espacial [20].

### 2.4. IMAGEN DE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica no invasiva con la cual se pueden obtener imágenes en tres dimensiones de procesos dinámicos in vivo. Por tanto, se trata de una técnica de radiación ionizante puesto que se han de utilizar radionucleidos emisores de positrones, a modo de marcado, junto con un trazador. Se utilizan radionucleidos producidos en un ciclotrón y que suelen estar presentes en las reacciones metabólicas, como pueden ser el carbono-11 ( $^{11}\text{C}$ ), oxígeno-15 ( $^{15}\text{O}$ ), nitrógeno-13 ( $^{13}\text{N}$ ), también es muy utilizado el flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) pero es la única excepción que no está presente en moléculas orgánicas, o el más utilizado en el ámbito de la neurología y neuropsiquiatría, el fluorodesoxiglucosa (2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa o FDG) [21].

El proceso físico a seguir en esta metodología de imagen es el siguiente, un positrón, es decir un electrón cargado positivamente, viaja una corta distancia desde el núcleo hasta que interactúa con un electrón del medio y perdiendo energía durante el proceso y hasta que se produce la aniquilación de ambos. Esta desaparición de ambas moléculas implica la emisión simultánea de un par de fotones de baja energía (dos rayos gama de 511 keV) en direcciones opuestas y que serán detectados en coincidencia (Figura 5) [21], [22].

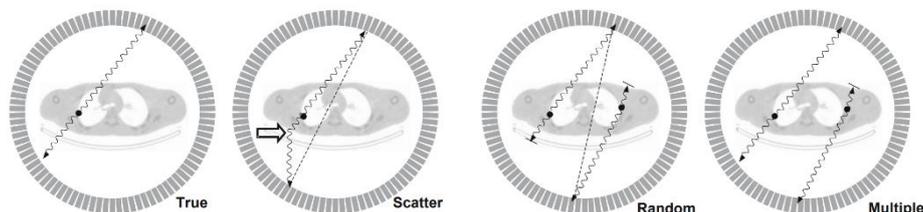


Figura 5. Tipos de eventos de coincidencia que pueden registrarse en PET de anillo completo. Fuente: Adaptado de [23].

Tras la detección por medio de los bloques detectores de suficientes datos obtenidos en diversas proyecciones y el correspondiente procesado para la corrección y normalización, se procede a la reconstrucción del sinograma (matriz bidimensional que contiene las intensidades de los datos de las proyecciones 2D en las diversas proyecciones angulares), o en su defecto un juego de sinogramas en el caso de datos 3D, mediante métodos de retroproyección filtrada

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

(*Filter Back Projection*) o métodos iterativos [22]. De esta manera se obtendría una imagen funcional cuantitativa por tomografía por emisión de positrones.

### 2.4.1. IMAGEN DE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CEREBRAL

Si comentamos la aplicación específica del PET cerebral cabe destacar que el único sustrato metabólico del cerebro es la glucosa y es por ello que el radioactivo más utilizado es el FDG, normalmente marcado con el isótopo radiactivo Flúor-18, para determinar el estado del metabolismo cerebral. Tal y como se comenta en [21], las imágenes de PET aportan una información muy útil para la detección de cambios metabólicos en el cerebro asociados a diversas enfermedades psiquiátricas, mucho antes de que esos cambios puedan ser percibidos a nivel anatómico mediante otras modalidades de imagen como la RM.

Además, cabe destacar nuevos radiotrazadores de PET asociados a los NMDA-R como los receptores m-GluR5 (receptores glutamatérgicos metabotrópicos de tipo 5) que están estrechamente relacionados en la fisiopatología de la esquizofrenia, expresándose sobre todo en las regiones corticales, hipocampales y estriadas del cerebro. En el caso concreto de la esquizofrenia, se han realizado numerosos estudios acerca del uso del trazador  $^{11}\text{C}$ -ABP688 ((3-(6-methylpyridine-2-ylethynyl)-cyclohex-2-enone-O- $^{11}\text{C}$ -methyloxime)) que es un ligando del receptor m-GluR5 y cómo con éste se pueden detectar cambios fisiológicos en los niveles de glutamato para relacionarlo con los NMDA-R y la psicopatología y la cognición de los pacientes que sufren de esquizofrenia [15].

## 2.5. ANÁLISIS DE TEXTURAS

Como se ha comentado anteriormente, el objetivo de este trabajo no es otro que proponer un método basado en la extracción de texturas de diferentes regiones cerebrales, tanto en IRM como de PET, para la evaluación de nuevos biomarcadores en el reconocimiento de pacientes esquizofrénicos.

Una textura, en términos de imagen, podría definirse como la distribución espacial de diferentes intensidades de nivel de gris para los píxeles, o en su defecto entre vóxeles si se trata de una imagen médica volumétrica, que componen una determinada región de interés [13], [24]. Es por ello que, gracias a la aplicación de modelos matemáticos que evalúan los niveles de grises de una imagen y las interrelaciones de sus píxeles, la aplicación de un análisis de texturas en imágenes médicas permite diversidad de aplicaciones como la detección de tumoraciones o segmentaciones anatómicas, así como una fuente de biomarcadores de la imagen en cuestión.

En concreto, se utilizará el campo de la radiómica como método de análisis de características cuantitativas de las imágenes médicas para un diagnóstico de dimensión cuantitativa, no puramente cualitativa. De esta manera, el estudio de la radiómica mediante técnicas de aprendizaje máquina y en combinación con otros datos como genómicos, histológicos, clínicos o demográficos, permite mejorar la precisión diagnóstica de patologías e incluso evaluar y predecir la respuesta al tratamiento. Esto es posible ya que la radiómica se basa en la hipótesis de que las imágenes médicas contienen información a nivel macroscópico que refleja la fisiopatología subyacente del tejido a nivel microscópico y que estas relaciones pueden revelarse mediante características cuantitativas de las imágenes [25].

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

Según [26], un análisis radiómico se compone de los siguientes procesos presentes en la Figura 6:

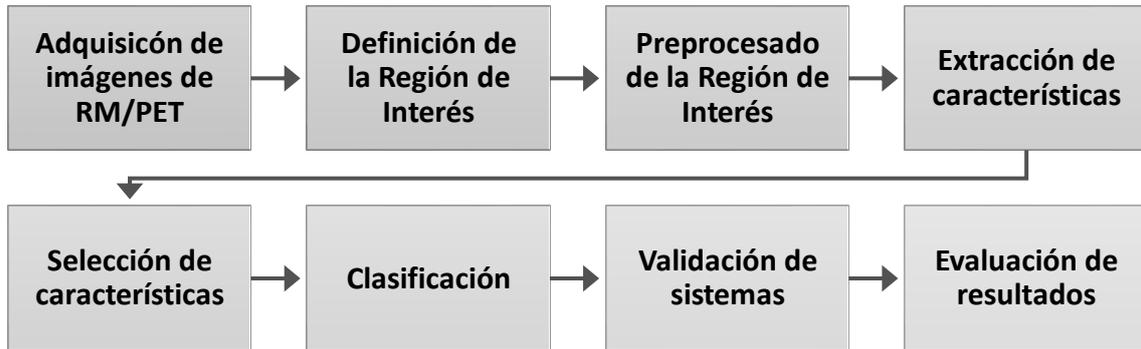


Figura 6. Proceso del análisis de texturas para la clasificación de imágenes de RM y PET. Fuente: Adaptado de [26].

### 2.5.1. Adquisición de imágenes de resonancia magnética y PET

Antes que nada se deberán adquirir las imágenes, independientemente de la modalidad seleccionada, de acuerdo con un protocolo de adquisición específico y bien definido para asegurar la interoperabilidad y reproducibilidad de todas las imágenes del estudio. Para obtener la máxima precisión en los resultados del análisis de texturas del cerebro, es recomendable ajustar dos de los parámetros más influyentes como son la relación señal-ruido (SNR) y la resolución espacial [26].

### 2.5.2. Definición de la región de interés

La región de interés podría definirse como un subconjunto de píxeles, normalmente obtenidos mediante métodos automáticos, y que en el ámbito de la imagen médica generalmente delimita el área de una lesión, sobre la cual se calcularán las características de textura. Es por ello que una correcta definición y alineación de la estructura anatómica o de la lesión implicará la obtención de unos mejores resultados. Además, en el caso de realizar un análisis de textura en 3D, entonces se hablará de conjunto de vóxeles y por ende de Volumen de Interés (VOI) [26].

### 2.5.3. Preprocesado de la región de interés

El preprocesado de la región o volumen de interés obtenida es un paso necesario para minimizar los efectos no deseados intrínsecos del protocolo de adquisición de la imagen y maximizar los resultados del análisis de características. Tal y como se comenta en [26], las técnicas de preprocesado más comunes son:

- Interpolación

La interpolación de imágenes médicas es normalmente utilizada para mejorar la resolución espacial de las imágenes, siendo éste un paso recomendable cuando la resolución es baja, puesto que a mayores resoluciones existe una tendencia de mejoría en la clasificación basada

## **ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

en texturas. La interpolación también es utilizada en el caso de tres dimensiones para obtener un vóxel isotrópico y conseguir así la misma resolución en las tres direcciones del espacio.

- Normalización

Se trata de un proceso por el cual se consigue evitar el efecto producido por características de la ROI, como la varianza y la intensidad media, que pueden producir errores en la futura clasificación. De esta manera se consigue que las intensidades de la imagen se uniformicen y contengan el mismo número de niveles de grises.

- Cuantización del nivel de gris

Tiene como objetivo la reducción de los niveles de gris utilizados en las modalidades de RM y PET, de manera que se consigue obtener una mejor relación señal-ruido en métodos de análisis de texturas basados en el cálculo de matrices. Los números de niveles de gris más típicamente utilizados para el análisis de textura son 16, 32, 64, 128 y 256, no obstante se ha de definir y optimizar el número de niveles de gris a utilizar para cada aplicación.

### **2.5.4. Extracción de características de textura**

Tal y como se ha comentado en el apartado 2.5, una textura podría definirse como la distribución espacial de diferentes intensidades de nivel de gris para los píxeles que componen una determinada región de interés [13], [24]. Sin embargo, dependiendo de cómo se evalúen los parámetros matemáticos de los niveles de grises de la imagen y las interrelaciones de sus píxeles, podremos realizar una distinción entre los métodos de extracción más utilizados:

- Métodos basados en modelos

Se trata de unos métodos con gran complejidad computacional debido a que la estimación de los parámetros del modelo y las texturas se realizan mediante el uso de un modelo generativo de imagen o un modelo estocástico. En este apartado destacamos los modelos autorregresivos (que asumen una interacción local entre los distintos píxeles de la imagen considerando el nivel de gris de un píxel como la suma de los niveles de gris de sus vecinos) y los modelos fractales (utilizan la descomposición de objetos con un alto grado de irregularidad en copias similares de menor dimensión, a la vez que se refleja con una función de escala estadística los cambios de patrón) [26].

- Métodos estructurales

Este método tiene como objetivo representar las texturas mediante un elemento estructural de una forma específica y bien definida, se basa en el uso de primitivas que se repiten siguiendo unas reglas de emplazamiento y que conforman toda la ROI. Por ello suelen proporcionar una buena descripción simbólica de la región de interés [13].

- Métodos basados en transformadas

La característica de estos métodos es su análisis de características a partir de la frecuencia y resolución espacial. Estos métodos están basados en la transformación de Fourier, Gabor (aportan una mejor localización que la transformada de Fourier, pero con el inconveniente de no contar con una única resolución de filtro) o Wavelet. Este último método de transformada,

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

Wavelet, analiza en diferentes escalas y direcciones de frecuencias (coeficientes de wavelet) el propio contenido en frecuencia de la imagen y que es directamente proporcional a las variaciones del nivel de gris [13], [26].

- Métodos estadísticos

Representan las texturas considerando las distribuciones espaciales e intensidad de los niveles de grises de la imagen y las relaciones entre ellos. A continuación se comentarán brevemente algunos de los métodos estadísticos más populares:

- Basados en el histograma o métodos estadísticos de primer orden

El histograma de una imagen digital con  $L$  niveles de intensidad posibles en el rango  $[0, G]$  se define como la función discreta  $h[r_k] = n_k$ , donde  $r_k$  es el nivel  $k$ -ésimo entre los niveles del intervalo  $[0, G]$  y el número de píxeles de la imagen a ese nivel de intensidad (Figura 7). El histograma es un estimador de la función densidad de probabilidad de la imagen, comprendido entre los valores cero (rango de colores más oscuros, negro) y uno (rango de colores más claros, blanco) [27].

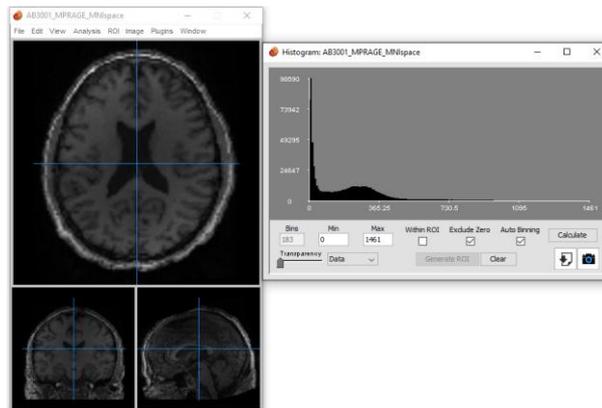


Figura 7. Imagen cerebral axial, coronal y sagital correspondiente a un paciente con esquizofrenia junto con su histograma obtenido mediante el software Mango. Fuente: Elaboración propia.

Por tanto, estos métodos nos permiten relacionar el número de píxeles por cada nivel de gris, es decir qué píxeles comparten el mismo valor de intensidad. Sin embargo, pese a ser el método estadístico más sencillo para la extracción de características no tienen en cuenta la información espacial de vecindad, hecho por el cual es frecuente su combinación con otros métodos para mejorar la clasificación de textura. Las características derivadas del histograma son [26]: la media de los valores de gris, la varianza, el sesgo o asimetría, la curtosis y los diferentes percentiles.

- Basados en matrices

Los denominados como métodos estadísticos de segundo orden están basados en la *Gray-Level Co-occurrence Matrix* (GLCM) o Matriz de Co-ocurrencia de Niveles de Gris, mediante la cual se extrae información a partir de la distribución en pares de píxeles. Para su cálculo es necesario definir una dirección, y una distancia, de manera que se obtendrá una matriz (Figura 8) en la cual se representa el número de pares de píxeles según una distribución dada de nivel de gris. No obstante, para que todas las imágenes tengan la misma orientación, es decir, que sean invariantes a la rotación, ha de

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

calcularse y promediar la matriz en cuatro direcciones (horizontal, vertical, 45° y 135°) para un análisis en 2D, o bien en 13 direcciones del espacio para el análisis en 3D.

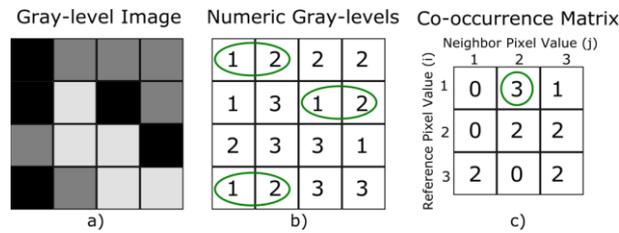


Figura 8. Matriz de co-ocurrencia de niveles de gris (GLCM) para una imagen de 4x4 píxeles (a) con tres niveles de gris (b). En (c) se muestra el resultado de calcular el número de transiciones de niveles de gris en dirección horizontal y con una separación de un píxel. Fuente: Obtenida de [26].

No obstante, también existen otros métodos basados en matrices de nivel superior como la Matriz de Longitud de Recorrido de Nivel de Gris (Gray-Level Run-Length Matrix, GLRLM) representada en la Figura 9 con la cual se obtienen carreras de píxeles que tengan el mismo valor de nivel de gris dada una dirección predeterminada. También se trata de un matriz dependiente de la orientación como en el caso de la GLCM, por lo que el procedimiento para obtener texturas invariantes a la rotación se realiza análogamente[13], [26].

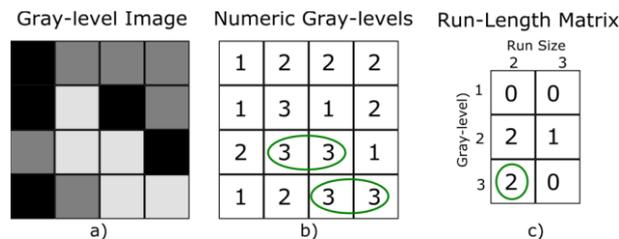


Figura 9. Matriz de longitud de recorrido de nivel de gris (GLRLM) para una imagen de 4x4 píxeles (a) con tres niveles de gris (b). En (c) se muestra el número de ejecuciones para cada nivel de gris. Fuente: Obtenida de [26].

La Matriz de Zonas de Tamaño del Nivel de Gris (del inglés *Gray-Level Size Zone Matrix*, GLSZM) utiliza el mismo procedimiento de cálculo que la GLRLM pero esta vez teniendo en cuenta el tamaño de las zonas con el mismo nivel de intensidad (Figura 10).

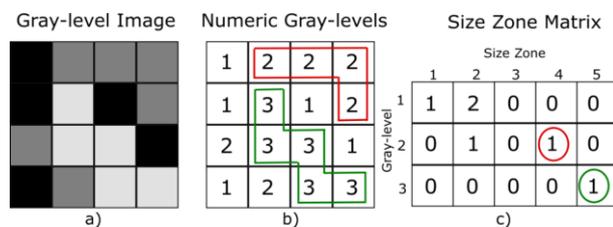


Figura 10. Matriz de zonas de tamaño del nivel de gris (GLSZM) para una imagen de 4x4 píxeles (a) con tres niveles de gris (b). En (c) se muestra el tamaño de área para cada nivel de gris. Fuente: Obtenida de [26].

Finalmente, con la Matriz de Diferencia de Tonos Grises de Vecindad (*Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix*, NGTDM) se establece la suma de las diferencias de un determinado nivel de gris entre todos los píxeles del vecindario (Figura 11).

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

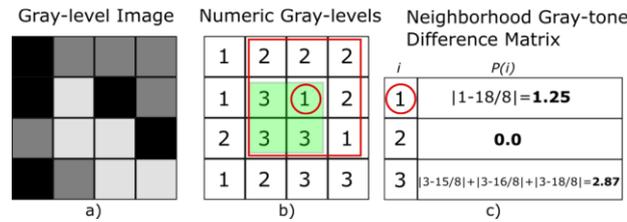


Figura 11. Matriz de zonas de diferencia de tonos de gris de vecindad (NGTDM) para una imagen de 4x4 píxeles (a) con tres niveles de gris (b). En (c) se muestra el cálculo de la NGTDM considerando los píxeles que no son de color verde como la periferia. Fuente: Obtenida de [26].

Concretamente, en este trabajo se analizarán los métodos estadísticos comentados anteriormente para la extracción de características de las ROI previamente preprocesadas de imágenes de RM y de PET. Para ello, se utilizará la metodología descrita en la Toolbox de MATLAB llamada *Radiomics* elaborada por Martin Vallières y colaboradores [28], con la cual se analizan las siguientes 43 características de textura:

Tabla 1. Características de texturas empleadas en el Trabajo Fin de Grado. Fuente: Obtenido de [28].

Tipo de textura	Nombre de la textura
<i>Global</i>	Variance / Skewness / Kurtosis
<i>Gray-level co-occurrence matrix (GLCM)</i>	Energy / Contrast / Correlation / Homogeneity / Variance / Sum Average/ Entropy
<i>Gray-level run-length matrix (GLRLM)</i>	Short Run Emphasis (SRE) / Long Run Emphasis (LRE) / Gray-Level Non-uniformity (GLN) / Run-Length Non-uniformity (RLN) / Run Percentage (RP) / Low Gray-Level Run Emphasis (LGRE) / High Gray-Level Run Emphasis (HGRE) / Short Run Low Gray-Level Emphasis (SRLGE) / Short Run High Gray-Level Emphasis (SRHGE) / Long Run Low Gray-Level Emphasis (LRLGE) / Long Run High Gray-Level Emphasis (LRHGE) / Gray-Level Variance (GLV) / Run-Length Variance (RLV)
<i>Gray-level size zone matrix (GLSZM)</i>	Small Zone Emphasis (SZE) / Large Zone Emphasis (LZE) / Gray-Level Non-uniformity (GLN) / Zone-Size Non-uniformity (ZSN) / Zone Percentage (ZP) / Low Gray-Level Zone Emphasis (LGZE) / High Gray-Level Zone Emphasis (HGZE) / Small Zone Low Gray-Level Emphasis (SZLGE) / Small Zone High Gray-Level Emphasis (SZHGE) / Large Zone Low Gray-Level Emphasis (LZLGE) / Large Zone High Gray-Level Emphasis (LZHGE) / Gray-Level Variance (GLV) / Zone-Size Variance (ZSV)
<i>Neighbourhood gray-tone difference matrix (NGTDM)</i>	Coarseness / Contrast / Busyness / Complexity / Strength

### 2.5.5. Selección de características

La selección de características hace referencia a una aproximación cuyo objetivo es el de encontrar un subconjunto, una representación reducida de los datos (reducción de la dimensionalidad) que preserve la mayor parte de la información relevante. Con ello se consigue

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

descartar variables correlacionadas o irrelevantes de manera que facilita la comprensión y el rendimiento de los modelos estimados desde un punto de vista computacional y de almacenamiento mucho menos costoso. En este Trabajo Fin de Grado para realizar la selección de características se va a obtener un ranking de todas ellas ordenándolas según su capacidad predictiva, de manera que será en el proceso de creación de los modelos cuando se seleccione el subconjunto de texturas óptimo para evitar que se produzca *overfitting*. Este ranking puede obtenerse mediante las dos aproximaciones descritas, la primera de ellas se conoce como *filters* o aproximación indirecta y la segunda, aproximación directa o *wrappers* [29].

La particularidad de los *filters* es que las diferentes características son evaluadas de manera individual, sin tener en cuenta la relación de cada una de ellas con el resto de texturas [26]. Es por ello que se realiza una clasificación, un ranking, de aquellas variables que obtienen un mejor ajuste con respecto al parámetro de medición. Dentro de los *filters*, destacamos algunos métodos como los basados en la información mutua (miden en cuánto el conocimiento de una variable reduce nuestra incertidumbre sobre la otra), basados en el Fisher Score con el cual se maximiza la separación entre clases y se minimiza la separación dentro de cada una de las clases o el algoritmo *ReliefF* que estima la relevancia de las variables en función de su capacidad para distinguir instancias de distinta clase que son cercanas entre sí [26]. En cambio, los *wrappers* hacen uso de algoritmos predictivos de aprendizaje con los que sí se evalúan diferentes subconjuntos de texturas, es decir, si se tienen en cuenta las relaciones entre las diferentes texturas. Se escogerá el subconjunto de aquellas texturas que hayan aportado el mejor modelo predictivo en la fase de validación [26]. Sin embargo, los *filters* tienen la característica de ser un método más rápido, aunque en cualquiera de los dos casos se obtiene un ranking con todas las texturas ordenadas.

### 2.5.6. Métodos de clasificación de características

El siguiente paso en el análisis de texturas reside en la clasificación de las características obtenidas para determinar qué combinación de las mismas logran la mayor discriminación para la diferenciación de lesiones o tejidos con el objetivo de ayudar en la toma de decisiones en la etapa del diagnóstico. Para su clasificación se hace uso de modelos descriptivos y predictivos en combinación con métodos estadísticos simples que determinan aquellas texturas con mayor significación estadística o bien, mediante métodos de aprendizaje máquina cómo los tratados en el presente estudio.

Los métodos de aprendizaje, del inglés *machine learning*, consisten en un proceso de optimización automatizado mediante el cual aprender de datos proporcionados para construir patrones o modelos predictivos capaces de comprender nuevos datos nunca vistos y resolver la tarea en cuestión, todo ello bajo una mejora progresiva de los parámetros del algoritmo y del rendimiento. Tal y como hemos comentado, su aplicación en el campo de la imagen médica permitiría la implementación de un sistema de apoyo a la decisión clínica.

Estos métodos de aprendizaje automático pueden ser supervisados y obtener relaciones entre las características de los datos de entrenamiento y los datos de prueba con el resultado clínico, o no supervisado y obtener relaciones entre los subconjuntos de casos de entrada, sin disponer de datos de entrenamiento, para predecir sus respectivas clases [30].

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

Puesto que el objetivo es obtener la clasificación óptima entre pacientes esquizofrénicos y pacientes de control se utilizarán los siguientes cuatro modelos predictivos de tipo supervisada:

## 1. Modelo Bagged Tree (BT).

Es un algoritmo de aprendizaje ensamblado que combina la de varios árboles de decisión para mejorar el rendimiento predictivo, de manera que se aporta de una mayor robustez utilizando la media de las predicciones de todos los árboles. La peculiaridad de este tipo específico de modelo ensamblado, el *Bagging (Bootstrap Aggregation)*, es la creación aleatoria de varios subconjuntos de datos a partir de los datos de entrenamiento de manera que cada uno de ellos será entrenado con un árbol de decisión y utilizando todas las características seleccionadas previamente (Figura 12) [30], [31].

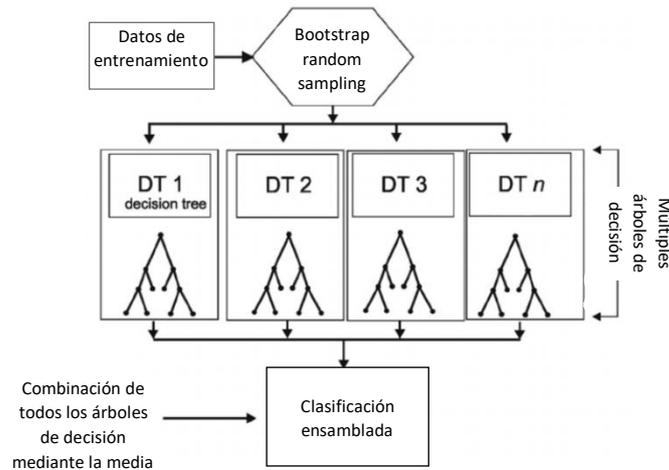


Figura 12. Representación del método de clasificación Bagged Tree. Fuente: Adaptado de [30].

## 2. Modelo K-Nearest Neighbours (KNN).

El modelo K-vecinos más próximo es un modelo no paramétrico basado en distancias y en memoria. En este caso la clasificación entre clases se basa en la reglas del vecino más próximo, de manera que los datos se asignarán a una clase en función de la clase a la que pertenezca su vecino más cercano, siguiendo las directrices de algunas distancias como la denominada distancia del ajedrez o de Chebyshev, de Manhattan o la distancia euclídea (Figura 13) [30].

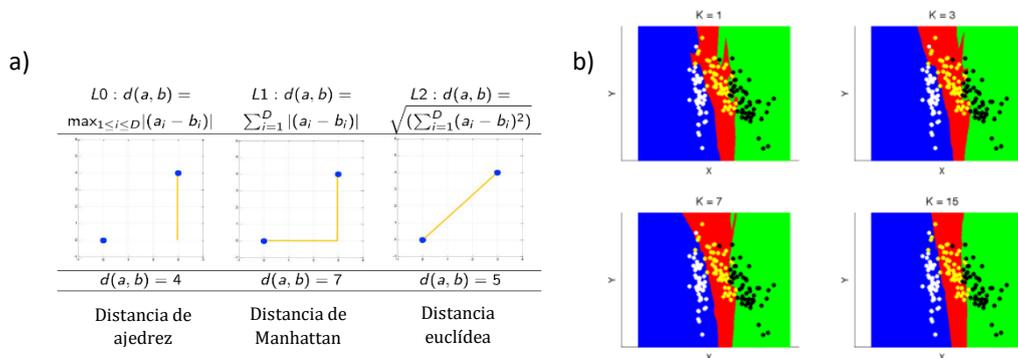


Figura 13. Representación de las tres métricas más utilizadas (a). En (b), ilustración de las regiones y fronteras obtenidas con modelos de K-vecinos y para distintos valores de K. Fuente: Adaptado de [30].

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

Esta clasificación estará influenciada por el número de vecinos (K) a utilizar, de manera que a valores grandes de K se crearán pocas regiones de gran tamaño, mientras que valores más pequeños de número de vecinos implicará más pequeñas regiones de cada clase y unas fronteras más abruptas (ver Figura 13).

### 3. Modelo Naïve Bayes (NB).

Se trata de un clasificador basado en el Teorema de Bayes, por lo tanto se trata de un método probabilístico basado en la estimación de la función de densidad de probabilidad. Además, se trata de un modelo sencillo y robusto que asume que cada característica es estadísticamente independiente para calcular, mediante la Regla de Bayes (Ecuación 1), la probabilidad condicional de que un suceso pertenezca a una clase, dada una variable aleatoria. Dicho de otra manera, mediante la Ecuación 1 se obtiene la probabilidad a posteriori de una clase dada su intensidad, donde  $P(x_i | y_i, \phi_y)P(y_i)$  es la probabilidad de que la muestra  $x_i$  pertenezca a la clase  $y_i$  dado el parámetro  $\phi_y$ , multiplicado por la probabilidad a priori de esa clase. Finalmente, el denominador hace referencias a la suma de todas las probabilidades de todas las clases [32].

$$P(y_i | x_i, \phi_y) = \frac{P(x_i | y_i, \phi_y)P(y_i)}{\sum_{i=1}^k P(x_i | y_i, \phi_y)P(y_i)} \quad (\text{Ecuación 1})$$

### 4. Modelo Support Vector Machines (SVM).

También denominado como modelo de Máquinas de Vectores de Soporte, es un modelo de clasificación que establece fronteras entre clases en aquellas posiciones del hiperplano donde la separación es máxima (Figura 14). Por tanto, se obtendrá la diferenciación entre clases a ambos lados del hiperplano, donde las muestras más cercanas a ambas fronteras componen los denominados vectores de soporte.

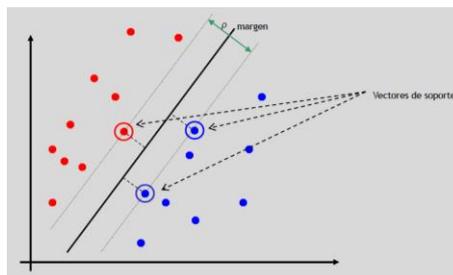


Figura 14. Modelo SVM construido en el hiperplano de separación con la frontera y vectores de soporte. Fuente: Obtenido de [33].

Además, cabe destacar que estos modelos pueden ser tanto lineales como no lineales, en ambos casos se utilizan diversas funciones de kernel para medir la similitud y ajustar los hiper-parámetros. Las SVM no lineales podrían considerarse como lineales pero en un espacio transformado, en el caso concreto de utilizar un kernel gaussiano, éste correspondería a un SVM lineal donde la suma ponderada de similitudes a los vectores de soporte entre la clase positiva y la negativa se lleva a cabo en un espacio de dimensiones infinitas. Finalmente, si el clasificador es binario y se desea realizar un

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

estudio de distinción multiclase se puede afrontar mediante los conceptos *one versus all* (se utilizan tantos hiperplanos separadores como clases, siendo el hiperplano que gana en el cual la instancia a clasificar está más lejos) o el concepto *one versus one* (existen tantos hiperplanos como parejas de clases haya y la aproximación se determina mediante votación) [33].

### 2.5.7. Validación de sistemas

Una vez realizado el entrenamiento con los diversos modelos comentados en el apartado anterior, debe procederse a la evaluación o validación de los mismos para poder seleccionar posteriormente entre los distintos modelos, aquel que nos aporta los mejores resultados (apartado 2.5.8). Por consiguiente, existen numerosas estrategias de estimación del error de los modelos de clasificación:

- Método Hold-Out

Primeramente, se realiza la separación del conjunto de datos en un subconjunto de entrenamiento con el cual entrenar el modelo y otro subconjunto de prueba o test para estimar el ratio de error del modelo entrenado (Figura 15). Se trata de un método de validación simple (únicamente se realiza una iteración) y rápido aunque presenta una serie de problemas como la necesidad de un conjunto de datos lo suficientemente grande para separarlos de forma representativa en estos dos subgrupos de entrenamiento y prueba, así como que el resultado obtenido podría depender en gran medida de las muestras situadas en cada uno de los conjuntos. A todo esto debe añadirse la posibilidad de que el modelo pueda estar sobreajustado a los datos de entrenamiento y por ello no será capaz de generalizar a los nuevos datos [34].

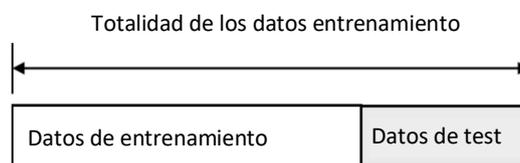


Figura 15. Método de validación Hold-Out. Fuente: Adaptado de [34].

- Métodos de remuestreo

Hacen referencia a aquellos modelos denominados de validación cruzada o *cross validation* que son capaces de sobrepasar las limitaciones del Hold-Out realizando distintos experimentos variando las muestras a utilizar para entrenar y testear, aunque todo ello por el precio de un coste computacional mayor.

Los más destacados son los siguientes [34]: el *Random subsampling* en el cual se realizan K experimentos (entrenamiento/test) sobre el conjunto de datos y en cada uno de ellos se entrena el clasificador desde cero y se selecciona al azar un número fijo de ejemplos sin reemplazo para entrenar (Figura 16, apartado (a)). El inconveniente reside en que puesto que los datos se seleccionan al azar puede ser que algunos se utilicen más de una vez o incluso que no se utilicen ni para entrenar ni testear. En cambio el *K-Fold Cross-Validation* realiza una partición de la totalidad de los datos en k trozos del mismo tamaño, es decir, se realizan K experimentos, donde K-1 trozos se utilizan para entrenar y el restante para testear (Figura 16, apartado (b)). En este caso y de forma contraria al *Random subsampling*, mediante distintos experimentos todos los

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

datos son utilizado tanto para el entrenamiento como para el test. Además, comentar el caso extremo del *K-Fold* denominado *Leave-one-out cross-validation*, donde *K* se elige igual al numero total de ejemplos en el conjunto de datos, siendo de gran utilidad cuando se cuenta con un número de ejemplos bajo (Figura 16, apartado (c)).

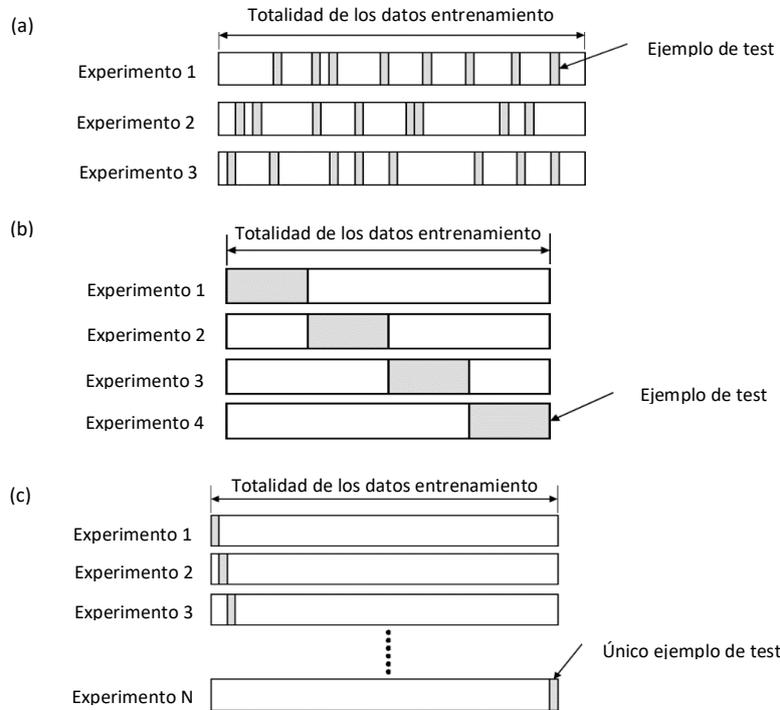


Figura 16. Método de validación Random subsampling (a). Método de validación K-Fold Cross-Validation (b) junto con su caso extremo Leave-one-out cross-validation (c). Fuente: Adaptado de [34].

### 2.5.8. Métodos de evaluación de resultados

Tras realizar la evaluación de los diversos modelos de clasificación, se procederá a la elección y validación del modelo que proporciona la menor tasa de error para nuestro propósito en concreto. Para ello, se muestran a continuación las métricas de evaluación más utilizadas para los clasificadores:

- **Matriz de confusión**

Para evaluar el rendimiento de un modelo de clasificación para dos clases, aunque también podría aproximarse a estudios multiclase, y con un conjunto de *N* casos, podemos definir una matriz de confusión *NxN*. Esta matriz muestra la comparación entre los valores reales y las clasificaciones realizadas por el modelo (valores predichos). En concreto, en la matriz se tiene los valores Positivo y Negativo que corresponden a ambas clases, además en las columnas se representan los valores reales de la variable objetivo y en las filas están representados los valores previstos (Tabla 2). De manera que son calculados los conceptos de Verdaderos Positivos o VP (número de muestras positivas clasificadas correctamente como positivas), Falsos Positivos (número de muestras negativas clasificadas incorrectamente como positivas), Verdaderos Negativos o VN (número de muestras negativas clasificadas como negativas) y los Falsos Negativos o FN (número de muestras positivas clasificadas incorrectamente como negativas).

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

Tabla 2. Matriz de confusión binaria (N=2). Fuente: Elaboración propia.

		VALORES REALES	
		Clase POSITIVA	Clase NEGATIVA
VALORES PREDICCIÓN	Clase POSITIVA	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Negativos (FN)
	Clase NEGATIVA	Falsos Positivos (FP)	Verdaderos Negativos (VN)

Gracias a estos conceptos extraídos de la matriz de confusión podemos definir otras métricas para evaluar el resultado como pueden ser la sensibilidad, equivale a la tasa de Verdaderos Positivos, y que representa la correspondencia de la clase positiva o Positivos que han sido predichos como tal, o la especificidad que equivale a la tasa de Verdaderos Negativos, y que representa la correspondencia de Negativos que han sido correctamente predichos [34]. Los cálculos de la sensibilidad y especificidad a partir de las tasas obtenidas de la matriz de confusión pueden observarse en la (Ecuación 2).

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP+FN} \quad ; \quad \text{Especificidad} = \frac{VN}{VN+FP} \quad (\text{Ecuación 2})$$

También podemos obtener otros términos para la evaluación del resultado como el error o error empírico  $\left( err = \frac{FN+FP}{FN+VN} \right)$ , así como el acierto o precisión  $\left( acc = \frac{VP+VN}{FN+VN} \right)$ .

- Área bajo la curva ROC

La otra forma de evaluar el rendimiento de un modelo de clasificación es construyendo la denominada curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), que no es más que la representación gráfica de la sensibilidad frente al ratio de falsos positivos (o lo que es lo mismo 1-especificidad), y calcular el área de forma integral bajo esta curva ROC. De esta manera, una clasificación máxima correspondería con un valor de AUC (*Area under curve*) igual a 1, mientras que un valores inferiores de 0,5 correspondería a una prueba sin capacidad discriminante entre la clase positiva y la negativa [35].

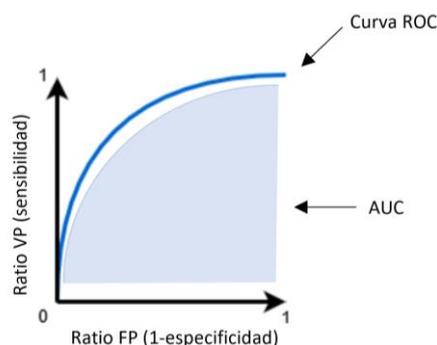


Figura 17. Representación de la curva ROC y del AUC. Fuente: Adaptado de [36].

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

## 3. MATERIALES

### 3.1. IMÁGENES DE RM Y PET

Para el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado se han utilizado Imágenes de Resonancia Magnética y de Tomografía por Emisión de Positrones proporcionadas por el centro de investigación "Forschungszentrum Jülich" (Jülich, Alemania), y el total de las imágenes utilizadas corresponden a 34 volúmenes de imágenes (17 esquizofrénicos y 17 sujetos de control) para cada una de las modalidades.

En cuanto a los detalles y al protocolo de adquisición seguido en ambas modalidades de imagen, mencionar que el estudio se llevó a cabo en un escáner 3T MR/BrainPET (Siemens AG-Healthcare, Erlangen, Alemania) de manera que la adquisición de datos PET en modo lista se realizó simultáneamente con la inyección del trazador [ $^{11}\text{C}$ ]-ABP688, tanto para los pacientes esquizofrénicos como para los de control, e inmediatamente después se registraron los datos de RM estructural.

Descripción de los parámetros empleados en cada modalidad de imagen:

- Imágenes de RM

Las imágenes anatómicas se adquirieron con la secuencia MPRAGE (TR = 2250 ms, TE = 3'03 ms, 91 cortes axiales y sagitales, 109 coronales, 2 mm de espesor de corte, factor GRAPPA 2 y una resolución espacial definida por un tamaño de los píxeles de 2 x 2 mm<sup>2</sup>).

- Imágenes de PET

A los sujetos que participaron en el estudio se les inyectó en bolo más infusión (método para obtener rápidamente el equilibrio del radioligando y de los neuroreceptores en el cerebro), durante 65 min (con  $K_{\text{bolus}} = 53$  min y un estado estable después de 40 minutos) con una actividad de  $575'2 \pm 0,57$  MBq, de  $^{11}\text{C}$ -ABP688 y pudo observarse que se alcanzaba el equilibrio entre el plasma y los tejidos de todas las regiones cerebrales a los 30 min. De esta manera, los volúmenes PET proporcionados corresponden con los primeros cinco minutos del estado de reposo.

Como se ha comentado, los datos fueron adquiridos en modo lista y fueron reconstruidos iterativamente basándose en el algoritmo de reconstrucción 3D OSEM con 32 iteraciones y 2 subconjuntos: 42 fotogramas, 30 fotogramas con 10 segundos de longitud de fotograma, 6 fotogramas con 220 segundos de longitud de fotograma (los fotogramas entre los ajustes de los intervalos de tareas no se consideraron en el análisis), tamaño de matriz 256 x 256, 153 cortes, 2 mm de espesor de corte, tamaño de vóxel 1,25 mm<sup>3</sup> isotrópico. Además, se aplicó una corrección de la atenuación basada en el patrón de RM y estos datos obtenidos de PET se corrigieron en función del decaimiento, el tiempo muerto, los eventos aleatorios y la dispersión.

Finalmente destacar que los datos proporcionados están ya normalizados y corregidos entre sí al tamaño estándar (*MNI space*, plantillas basadas en el promedio de un gran número de cerebros adultos realizadas por el Instituto Neurológico de Montreal (MNI) y adoptadas por el Consorcio Internacional para la Cartografía Cerebral (ICBM)) con el atlas, de la misma manera que las imágenes han sido preprocesadas para poder extraer los VOIs (regiones anatómicas

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

deseadas para el presente estudio). Todas estas imágenes proporcionadas se encuentran en el formato de archivo abierto NIfTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*).

### 3.2. SOFTWARE MATLAB

Se decidió utilizar el lenguaje de programación de MATLAB® (R2019a; The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) para extraer los diversos VOIs de los pacientes de esquizofrenia y de control a partir de las imágenes de RM y de PET y del atlas correlacionado en el espacio MNI, así como para llevar a cabo el desarrollo de los modelos de clasificación para realizar todo el proceso de aprendizaje máquina del análisis de texturas. En este sentido, se utilizó el paquete de herramientas de programación de MATLAB denominado *Radiomics*, elaborado por Martin Vallières y colaboradores [28], para la extracción de texturas en 3D de la región especificada por el VOI.

### 3.3. MANGO

Para la visión de las imágenes médicas en formato NIFTI se ha utilizado el software denominado Mango (*Multi-image Analysis GUI*) en su versión para Windows (Mango, *University of Texas Health Science Center*). No obstante, este software también consta de otras funciones como la edición de la ROI, análisis de series temporales, histograma, procesamiento de filtrado y el registro semiautomático de imágenes, entre muchas otras funciones [37].

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

## 4. METODOLOGÍA

En este apartado se comentarán los métodos empleados para el tratamiento de las imágenes y su aplicación en un análisis radiómico con el objetivo de evaluar nuevos biomarcadores basados en un análisis de textura binario para la clasificación de la enfermedad de la esquizofrenia.

### 4.1. EXTRACCIÓN DE LAS VOIS EN LAS IRM Y LAS IMÁGENES DE PET

En primer lugar, cabe mencionar las principales regiones cerebrales que han sido estudiadas en este análisis de texturas (Figura 18), y el por qué de dicha elección reside en la selección de la máxima probabilidad para generar los VOI relacionados con la corteza de materia gris. En concreto, regiones como las frontotemporales y corticales corresponden a regiones que frecuentemente se encuentran implicadas en la esquizofrenia [38]. Asimismo, en los resultados obtenidos en [15], investigación acerca de la relación entre el  $^{11}\text{C}$ -ABP688 para la psicopatología y cognición en pacientes con esquizofrenia, se observó la importancia de la neurotransmisión glutamatérgica en la región de la corteza temporal izquierda y cómo ello se asocia con mayores niveles de síntomas generales de la esquizofrenia. De la misma manera, se presenta una fuerte correlación entre el deterioro de la cognición y la disminución del volumen en algunas subregiones del lóbulo temporal en la esquizofrenia [39]. Además, el córtex auditivo primario, situado en la circunvolución temporal superior del lóbulo temporal, contiene un mapa tonotópico preciso y se ha podido observar una estrecha relación entre una dependencia del volumen de los potenciales evocados auditivos con la neurotransmisión serotoninérgica y por ende clasificarse como un indicador predominante en pacientes con esquizofrenia [40]. Finalmente, destacar que los receptores mGluR5 se expresan abundantemente en estas regiones corticales, hipocampales y estriatales del cerebro (núcleo subtalámico, núcleo caudado y putamen, etc.) y están altamente implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia [41].

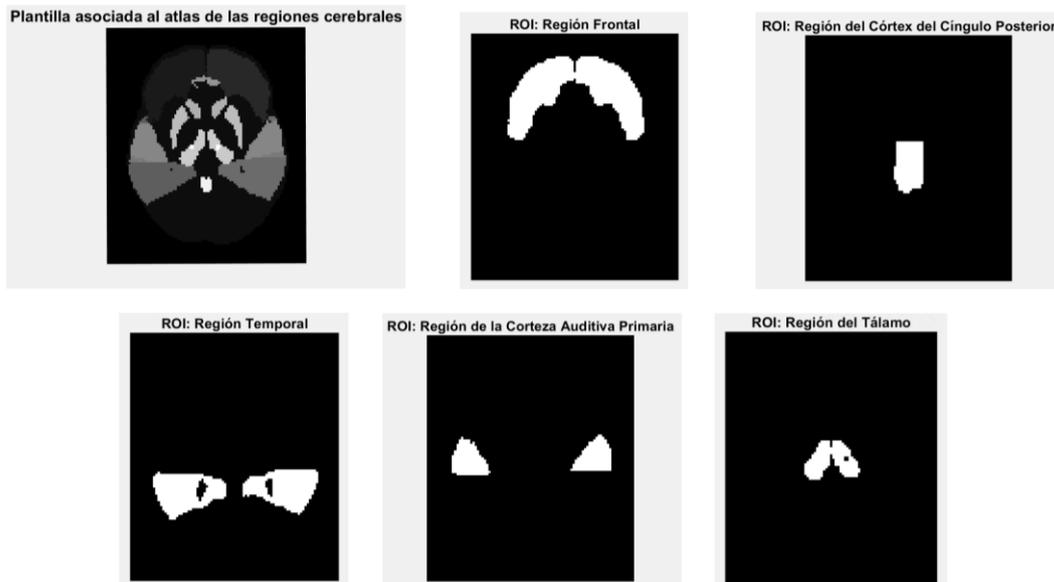


Figura 18. Representación obtenida en MATLAB, para un corte dado, de los distintos VOIs cerebrales a estudiar. De izquierda a derecha las distintas regiones cerebrales son: Frontal, Córtex del Cíngulo Posterior, Temporal, Corteza Auditiva Primaria y el Tálamo. Fuente: Elaboración propia.

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

Para la obtención de los VOIs, mostrados en la FIGURA 18, en MATLAB se tuvo que realizar el correregistro al espacio estándar MNI de las imágenes de PET, de RM, del atlas (imagen de etiquetas que nos sirve a modo de mapa para saber donde se encuentra cada estructura de la imagen) y de la plantilla asociada a dicho atlas con la cual saber qué vóxeles de la imagen corresponden con qué etiquetas de las distintas estructuras cerebrales.

Una vez extraídos, estos volúmenes de interés fueron posteriormente binarizados y se procedió a la creación, para cada paciente, de archivos de Matlab (formato “.mat”) en los cuales se almacenaba toda la información relacionada con el identificador del paciente, el volumen con las imágenes, la región binarizada a estudiar, la resolución y el tipo de lesión presente en la imagen, es decir, si se trataba de un paciente esquizofrénico o de control.

No obstante, debemos mencionar un paso de preprocesado previo a realizar únicamente en las imágenes PET, este paso de preprocesado se corresponde con la normalización de los volúmenes cerebrales respecto a la materia gris del cerebelo con el fin de trabajar con valores DVR (*Distribution Volume Ratio*), una función lineal de la disponibilidad de receptores de una región que se utiliza ampliamente como parámetro del modelo en los estudios de imagen.

### 4.2. EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS DE TEXTURA

Primeramente, comentar que el proceso de análisis de textura se realizará una vez por cada una de las regiones que han sido definidas anteriormente (véase Figura 18), así como la extracción de características para cada una de las modalidades de imagen. Además, cada análisis será realizado para cada uno de los cuatro números de niveles de grises (16, 32, 64 y 128) cuantificados con el objetivo de evaluar con cuántos de estos niveles de gris se obtienen mejores resultados [28].

Las características de textura, las cuales serán evaluadas posteriormente como nuevos biomarcadores de la enfermedad de la esquizofrenia, son calculadas mediante el paquete de herramientas *Radiomics* de MATLAB implementada por Vallières y colaboradores [28]. Esta *toolbox* permite extraer 43 características de textura a partir de los cuatro métodos estadísticos descritos a lo largo de este trabajo fin de grado, y en concreto para el análisis de la textura en 3D. Estas 43 texturas extraídas son las mismas características que las enumeradas en la Tabla 1: tres características extraídas a partir de métodos estadísticos de primer orden o del histograma (*Global*) y las otras cuarenta características se extrajeron de métodos estadísticos de segundo orden: 9 características derivadas de GLCM, 13 de GLRLM, otras 13 características de GLSZM y 5 de NGTDM.

Con todo ello, se obtendrá un archivo (ya sea un archivo “.mat” o un “.csv”) con los resultados de la extracción de las 43 texturas por cada una de las regiones cerebrales que contendrá a todo el listado de pacientes junto con su etiqueta correspondiente (esquizofrenia o control) y para cada una de las modalidades de imagen y para cada uno de los niveles de gris.

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

## 4.3. SELECCIÓN DE CARACTERÍSTICAS

Para este apartado se ha decidido implementar como método de selección de características la aproximación indirecta o *filters*, concretamente a través del algoritmo *ReliefF*, puesto que a pesar de no tener en cuenta la relación entre texturas y evaluar únicamente las propiedades intrínsecas de los datos (aunque esto también implica que las soluciones obtenidas son aplicables a un conjunto de problemas más grande) nos aportan unos resultados significativos y una rápida ejecución [29].

De esta manera, se obtendrá un ranking atendiendo a la posición media de las 43 texturas a lo largo de las sucesivas iteraciones en el proceso de clasificación (Apartado 4.4). Este ranking con las texturas más importantes que realizan mejor la clasificación entre pacientes esquizofrénicos y sujetos de control será común para todos los diferentes clasificadores y únicamente se diferenciará del resto cuando varíe el nivel de gris, la región cerebral o la modalidad de imagen bajo estudio.

## 4.4. CLASIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

Para poder llevar a cabo esta clasificación se utilizó una estructura de validación cruzada (CV) y concretamente se implementó un bucle de un K-Fold repetido 10 veces, con  $k=5$ , para la partición de los datos y de las etiquetas en los subconjuntos de entrenamiento y de prueba, es decir, se realizaron en total 50 particiones para reducir la varianza entre datos, pero siempre asegurándonos de que dichas particiones aleatorias cumplieran el concepto de reproducibilidad.

Se estudiaron cuatro modelos predictivos diferentes para evaluar cuál de ellos proporciona la mejor precisión de clasificación de las 43 características de textura 3D, las cuales eran añadidas de una en una en cada iteración (en la primera estimación únicamente se utiliza la primera característica, en la segunda estimación se utiliza la primera y la segunda textura, y así sucesivamente hasta agregarse las 43 características en la última estimación del modelo): clasificador Naïve Bayes (NB), K-Nearest Neighbors (KNN), Máquinas de vectores de soporte (SVM) con kernel lineal y gaussiano y el clasificador *Bagged Tree*.

Tras realizar la partición de los datos en cada iteración, el paso de la selección de características es realizado dentro de la construcción del modelo de clasificación con la peculiaridad de que dichas texturas ordenadas en el ranking han sido añadidas progresivamente en cada estimación del modelo.

Finalmente, cada subconjunto de características se utilizó para entrenar cada uno de los modelos predictivos y se procedió a la evaluación de los resultados mediante el Área bajo la curva ROC (AUC) obtenida mediante el promedio de las 43 texturas procedentes del ranking medio de características en las 50 iteraciones, así como su evaluación mediante la matriz de confusión.

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

## 5. RESULTADOS

En los siguientes apartados se muestran los diferentes resultados obtenidos del análisis de texturas para cada uno de los cuatro niveles de gris, de manera que se mostrará para cada modalidad de imagen (PET y RM) los resultados de clasificación predictiva correspondientes a los distintos clasificadores en términos de AUC para las regiones cerebrales frontal (Tabla 3 y Tabla 4), córtex del cíngulo posterior (Tabla 5 y Tabla 6), temporal (Tabla 7 y Tabla 8), corteza auditiva primaria (Tabla 9 y Tabla 10) y tálamo (Tabla 11 y Tabla 12), respectivamente.

De este modo, en las respectivas tablas se verán resaltados con un color distintivo con qué modelo y nivel de gris se ha obtenido el valor máximo de AUC en cada modalidad de adquisición de imagen médica, así como el número de texturas utilizadas para ello.

### 5.1. ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL FRONTAL

#### 5.1.1. Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)

*Tabla 3. Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral frontal cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de PET cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128]. Fuente: Elaboración propia.*

	Nivel de gris 16		Nivel de gris 32		Nivel de gris 64		Nivel de gris 128	
	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características
Bagged Tree	0,592 ± 0,187	11	0,615 ± 0,211	12	0,613 ± 0,206	6	0,648 ± 0,209	23
KNN	0,607 ± 0,191	39	0,576 ± 0,181	33	0,570 ± 0,197	31	0,599 ± 0,186	30
Naive Bayes	0,679 ± 0,217	34	0,688 ± 0,215	30	0,699 ± 0,202	43	0,691 ± 0,206	26
SVM Lineal	<b>0,793 ± 0,171</b>	<b>40</b>	<b>0,798 ± 0,175</b>	<b>39</b>	<b>0,823 ± 0,176</b>	<b>39</b>	<b>0,785 ± 0,177</b>	<b>40</b>
SVM Gaussian	0,518 ± 0,214	2	0,528 ± 0,216	5	0,525 ± 0,233	13	0,567 ± 0,199	21

#### 5.1.2. Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)

*Tabla 4. Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral frontal cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de RM cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128]. Fuente: Elaboración propia.*

	Nivel de gris 16		Nivel de gris 32		Nivel de gris 64		Nivel de gris 128	
	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características
Bagged Tree	0,824 ± 0,151	3	0,786 ± 0,179	1	0,769 ± 0,186	±	0,797 ± 0,160	42
KNN	0,798 ± 0,128	4	0,792 ± 0,156	1	0,775 ± 0,150	1	<b>0,812 ± 0,152</b>	<b>24</b>
Naive Bayes	0,754 ± 0,139	1	0,762 ± 0,156	42	0,771 ± 0,163	43	0,762 ± 0,162	32
SVM Lineal	<b>0,857 ± 0,103</b>	<b>23</b>	<b>0,846 ± 0,176</b>	<b>1</b>	<b>0,799 ± 0,175</b>	<b>1</b>	0,777 ± 0,204	1
SVM Gaussian	0,794 ± 0,118	1	<b>0,846 ± 0,163</b>	<b>1</b>	0,788 ± 0,179	1	0,812 ± 0,252	27

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**5.2. ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL DEL CÓRTEX DEL  
CÍNGULO POSTERIOR (PCC)**

**5.2.1. Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)**

*Tabla 5. Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral PCC cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de PET cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128]. Fuente: Elaboración propia.*

	Nivel de gris 16		Nivel de gris 32		Nivel de gris 64		Nivel de gris 128	
	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características
Bagged Tree	0,546 ± 0,230	19	0,541 ± 0,233	40	0,527 ± 0,231	41	0,524 ± 0,201	7
KNN	0,553 ± 0,198	13	0,559 ± 0,192	12	0,546 ± 0,242	19	0,526 ± 0,231	43
Naive Bayes	0,497 ± 0,224	40	0,527 ± 0,202	5	0,478 ± 0,256	5	0,483 ± 0,262	3
SVM Lineal	0,620 ± 0,216	19	0,555 ± 0,245	17	<b>0,563 ± 0,237</b>	<b>19</b>	0,547 ± 0,248	13
SVM Gaussian	<b>0,626 ± 0,192</b>	<b>8</b>	<b>0,633 ± 0,241</b>	<b>7</b>	0,557 ± 0,213	9	<b>0,578 ± 0,264</b>	<b>9</b>

**5.2.2. Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)**

*Tabla 6. Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral PCC cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de RM cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128]. Fuente: Elaboración propia.*

	Nivel de gris 16		Nivel de gris 32		Nivel de gris 64		Nivel de gris 128	
	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características
Bagged Tree	0,749 ± 0,173	31	<b>0,786 ± 0,186</b>	<b>34</b>	0,774 ± 0,158	3	0,732 ± 0,191	36
KNN	0,768 ± 0,191	37	0,732 ± 0,200	43	0,837 ± 0,199	3	0,770 ± 0,195	43
Naive Bayes	0,748 ± 0,196	36	0,743 ± 0,170	43	0,804 ± 0,171	3	0,747 ± 0,205	5
SVM Lineal	<b>0,797 ± 0,183</b>	<b>41</b>	0,772 ± 0,204	26	<b>0,892 ± 0,117</b>	<b>42</b>	<b>0,879 ± 0,138</b>	<b>14</b>
SVM Gaussian	0,661 ± 0,227	2	0,664 ± 0,233	2	0,806 ± 0,203	4	0,743 ± 0,212	2

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

## 5.3. ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL TEMPORAL

### 5.3.1. Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)

Tabla 7. Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral temporal cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo Relief en imágenes de PET cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128]. Fuente: Elaboración propia.

	Nivel de gris 16		Nivel de gris 32		Nivel de gris 64		Nivel de gris 128	
	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características
Bagged Tree	0,623 ± 0,201	36	<b>0,620 ± 0,182</b>	<b>39</b>	<b>0,647 ± 0,224</b>	<b>38</b>	<b>0,630 ± 0,213</b>	<b>41</b>
KNN	0,602 ± 0,204	2	0,601 ± 0,168	43	0,570 ± 0,208	43	0,608 ± 0,239	2
Naive Bayes	0,604 ± 0,189	43	0,609 ± 0,198	3	0,587 ± 0,206	42	0,602 ± 0,214	2
SVM Lineal	<b>0,715 ± 0,213</b>	<b>13</b>	0,608 ± 0,237	11	0,627 ± 0,216	9	0,594 ± 0,208	3
SVM Gaussian	0,637 ± 0,240	9	0,614 ± 0,194	3	0,582 ± 0,228	10	0,607 ± 0,198	2

### 5.3.2. Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)

Tabla 8. Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral temporal cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo Relief en imágenes de RM cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128]. Fuente: Elaboración propia.

	Nivel de gris 16		Nivel de gris 32		Nivel de gris 64		Nivel de gris 128	
	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características
Bagged Tree	0,819 ± 0,154	38	0,818 ± 0,184	21	0,781 ± 0,173	2	0,822 ± 0,181	8
KNN	0,803 ± 0,135	42	0,809 ± 0,163	14	0,801 ± 0,147	23	0,831 ± 0,172	23
Naive Bayes	<b>0,848 ± 0,107</b>	<b>35</b>	0,828 ± 0,170	33	0,844 ± 0,143	20	<b>0,861 ± 0,164</b>	<b>23</b>
SVM Lineal	0,807 ± 0,122	5	<b>0,843 ± 0,163</b>	<b>6</b>	<b>0,860 ± 0,135</b>	<b>3</b>	0,853 ± 0,181	7
SVM Gaussian	0,753 ± 0,202	2	0,821 ± 0,203	3	0,828 ± 0,150	3	0,806 ± 0,189	2

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**5.4. ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL DE LA CORTEZA AUDITIVA  
PRIMARIA (PAC)**

**5.4.1. Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)**

*Tabla 9. Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral de la corteza auditiva primaria cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de PET cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128]. Fuente: Elaboración propia.*

	Nivel de gris 16		Nivel de gris 32		Nivel de gris 64		Nivel de gris 128	
	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características
Bagged Tree	<b>0,646 ± 0,224</b>	<b>10</b>	0,531 ± 0,206	1	<b>0,609 ± 0,212</b>	<b>1</b>	<b>0,574 ± 0,243</b>	<b>1</b>
KNN	0,592 ± 0,222	1	0,506 ± 0,224	3	0,522 ± 0,196	6	0,510 ± 0,194	43
Naive Bayes	0,599 ± 0,210	36	<b>0,570 ± 0,193</b>	<b>43</b>	0,597 ± 0,217	42	0,567 ± 0,203	43
SVM Lineal	0,547 ± 0,244	1	0,567 ± 0,246	35	0,524 ± 0,285	36	0,542 ± 0,261	38
SVM Gaussian	0,564 ± 0,231	10	0,473 ± 0,193	9	0,469 ± 0,212	1	0,458 ± 0,179	40

**5.4.2. Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)**

*Tabla 10. Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral de la corteza auditiva primaria cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de RM cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128]. Fuente: Elaboración propia.*

	Nivel de gris 16		Nivel de gris 32		Nivel de gris 64		Nivel de gris 128	
	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características
Bagged Tree	<b>0,671 ± 0,199</b>	<b>1</b>	0,726 ± 0,172	5	0,701 ± 0,198	9	0,657 ± 0,194	7
KNN	0,669 ± 0,191	25	0,709 ± 0,182	6	0,682 ± 0,183	38	0,637 ± 0,195	16
Naive Bayes	0,669 ± 0,209	3	0,701 ± 0,220	2	<b>0,771 ± 0,186</b>	<b>43</b>	<b>0,726 ± 0,151</b>	<b>42</b>
SVM Lineal	0,629 ± 0,239	2	0,647 ± 0,239	12	0,703 ± 0,201	6	0,667 ± 0,184	12
SVM Gaussian	0,633 ± 0,207	2	<b>0,733 ± 0,192</b>	<b>4</b>	0,679 ± 0,195	12	0,648 ± 0,216	16

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

### 5.5. ANÁLISIS DE TEXTURAS EN LA REGIÓN CEREBRAL DEL TÁLAMO

#### 5.5.1. Imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)

*Tabla 11. Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral del tálamo cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de PET cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128]. Fuente: Elaboración propia.*

	Nivel de gris 16		Nivel de gris 32		Nivel de gris 64		Nivel de gris 128	
	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características
Bagged Tree	0,800 ± 0,172	34	0,787 ± 0,166	40	<b>0,791 ± 0,161</b>	<b>39</b>	0,795 ± 0,154	35
KNN	0,761 ± 0,158	17	0,744 ± 0,198	14	0,746 ± 0,163	8	0,751 ± 0,167	13
Naive Bayes	<b>0,804 ± 0,179</b>	<b>41</b>	<b>0,788 ± 0,164</b>	<b>30</b>	0,789 ± 0,184	31	<b>0,796 ± 0,172</b>	<b>24</b>
SVM Lineal	0,768 ± 0,178	19	0,765 ± 0,169	27	0,715 ± 0,184	15	0,742 ± 0,206	30
SVM Gaussian	0,737 ± 0,199	19	0,720 ± 0,211	13	0,748 ± 0,182	21	0,721 ± 0,170	7

#### 5.5.2. Imágenes resonancia magnética (MPRAGE)

*Tabla 12. Resultados de clasificación obtenidos para la región cerebral del tálamo cuando se usan los modelos Bagged Tree, KNN, Naive Bayes, SVM Lineal y SVM Gaussian con el algoritmo ReliefF en imágenes de RM cuantificadas con los niveles de gris = [16, 32, 64, 128]. Fuente: Elaboración propia.*

	Nivel de gris 16		Nivel de gris 32		Nivel de gris 64		Nivel de gris 128	
	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características	AUC	Características
Bagged Tree	<b>0,718 ± 0,210</b>	<b>5</b>	0,749 ± 0,154	7	0,697 ± 0,218	8	0,762 ± 0,181	14
KNN	0,751 ± 0,172	20	<b>0,776 ± 0,165</b>	<b>32</b>	0,702 ± 0,187	40	0,750 ± 0,167	42
Naive Bayes	0,654 ± 0,228	42	0,702 ± 0,199	43	<b>0,748 ± 0,166</b>	<b>36</b>	0,724 ± 0,142	2
SVM Lineal	0,675 ± 0,192	8	0,693 ± 0,185	22	0,743 ± 0,167	28	<b>0,856 ± 0,131</b>	<b>13</b>
SVM Gaussian	0,696 ± 0,180	13	0,712 ± 0,203	5	0,665 ± 0,208	1	0,803 ± 0,179	2

### 5.6. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL VALOR MÁXIMO DE AUC Y DE LA MATRIZ DE CONFUSIÓN EM RM Y PET PARA LAS DIFERENTES REGIONES CEREBRALES

En este apartado se representará, teniendo en cuenta los resultados de todas las regiones cerebrales con cada uno de los 5 clasificadores y niveles de gris, el valor de AUC y la matriz de confusión correspondiente al modelo de clasificación con mayor capacidad predictiva de la enfermedad de la esquizofrenia en RM y PET.

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

En el caso de las imágenes de PET, en la figura 19 se muestra que el valor predictivo máximo (82%) se obtiene para el área frontal mediante el modelo SVM Lineal y para los niveles de gris 64. En concreto, en la Tabla 13 podemos observar sus resultados asociados obtenidos tras el análisis de texturas.

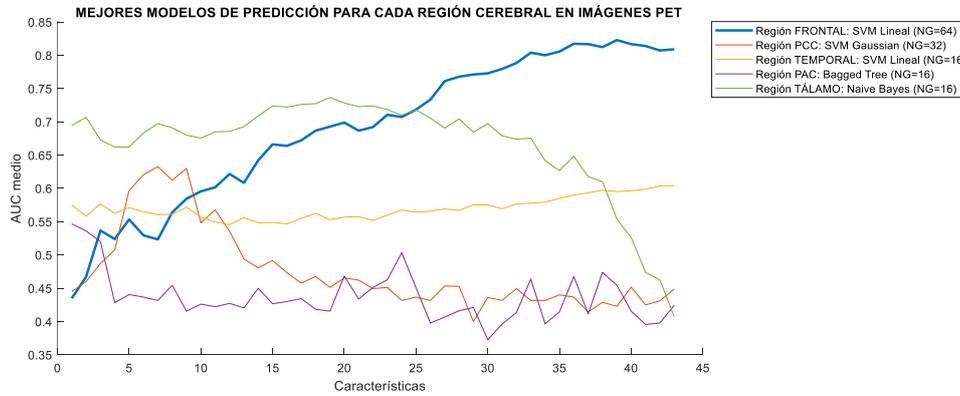


Figura 19. Comparativa entre los diferentes valores de AUC medio respecto al número de características de textura en imágenes de PET. En la figura puede observarse como el método con mejor capacidad predictiva ha sido indicado con un grosor de línea mayor, en este caso, la región FRONTAL con el clasificador SVM Lineal (NG=64). Fuente: Elaboración propia.

Tabla 13. Resultados obtenidos en el análisis de textura para el mejor clasificador (SVM Lineal), correspondiente con el área cerebral FRONTAL (NG=64), en imágenes PET. Fuente: Elaboración propia.

	Nivel de gris 64			
	AUC	Características	Sensibilidad	Especificidad
Modelo SVM Lineal	<b>0,823 ± 0,176</b>	<b>39</b>	<b>0,723</b>	<b>0,718</b>

Siguiendo esta línea del mejor modelo de predicción, en la Figura 20 se muestra su matriz de confusión asociada, en la cual se observa que las celdas de color azul hacen referencia a los 4 sujetos que han sido clasificados correctamente. En cambio, han sido mal clasificados 2 sujetos (celdas de color naranja): uno que es esquizofrénico y se ha clasificado como control (fila 1, columna 2) y un paciente control que se ha clasificado como esquizofrénico (fila 2, columna1).

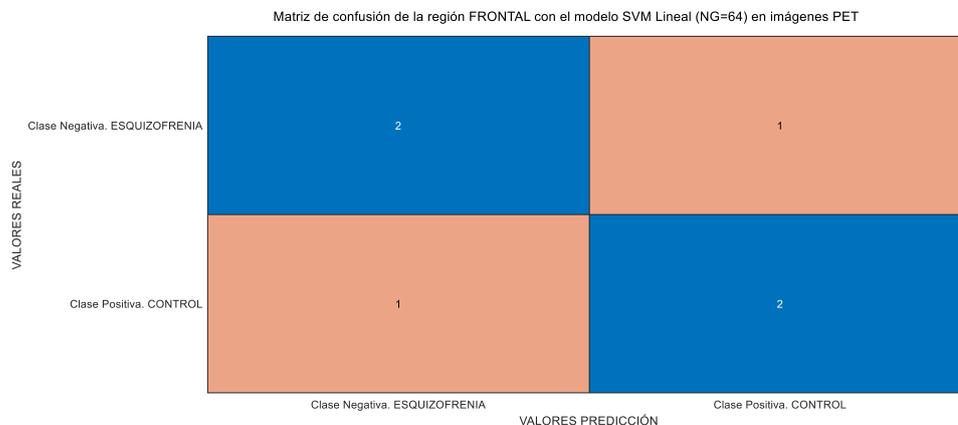


Figura 20. Matriz de confusión para el mejor clasificador (SVM Lineal), correspondiente con el área cerebral FRONTAL (NG=64), en imágenes PET. Fuente: Elaboración propia.

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

En cambio, para imágenes de RM, se obtiene un 89% de predicción en el estudio de la región del córtex del cíngulo posterior (PCC) también mediante el modelo SVM Lineal con los niveles de gris 64 (Figura 21).

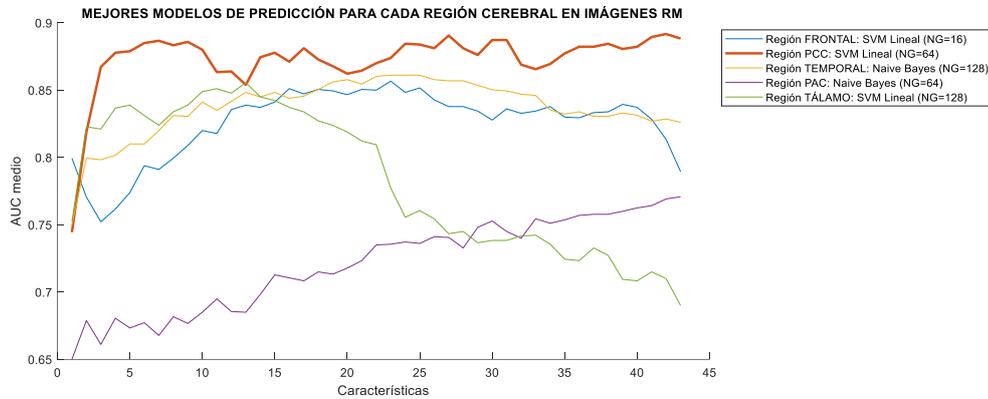


Figura 21. Comparativa entre los diferentes valores de AUC medio respecto al número de características de textura en imágenes de RM. En la figura puede observarse como el método con mejor capacidad predictiva ha sido indicado con un grosor de línea mayor, en este caso, la región PCC con el clasificador SVM Lineal (NG=64). Fuente: Elaboración propia.

Tabla 14. Resultados obtenidos en el análisis de textura para el mejor clasificador (SVM Lineal), correspondiente con el área cerebral PCC (NG=64), en imágenes RM. Fuente: Elaboración propia.

	Nivel de gris 64			
	AUC	Características	Sensibilidad	Especificidad
Modelo SVM Lineal	<b>0,892 ± 0,117</b>	<b>42</b>	<b>0,776</b>	<b>0,794</b>

Finalmente, en la Figura 22 se muestra la matriz de confusión asociada al mejor modelo de clasificación comentado para el caso de imágenes de RM. De la misma manera que ocurría en la Figura 20, de entre todos los pacientes de test utilizados (N=6), 4 de ellos han sido clasificados correctamente (celdas de color azul), mientras que 1 paciente esquizofrénico ha sido clasificado erróneamente como un paciente de control (fila 1, columna 2) y un paciente control que se ha clasificado como esquizofrénico (fila 2, columna 1).

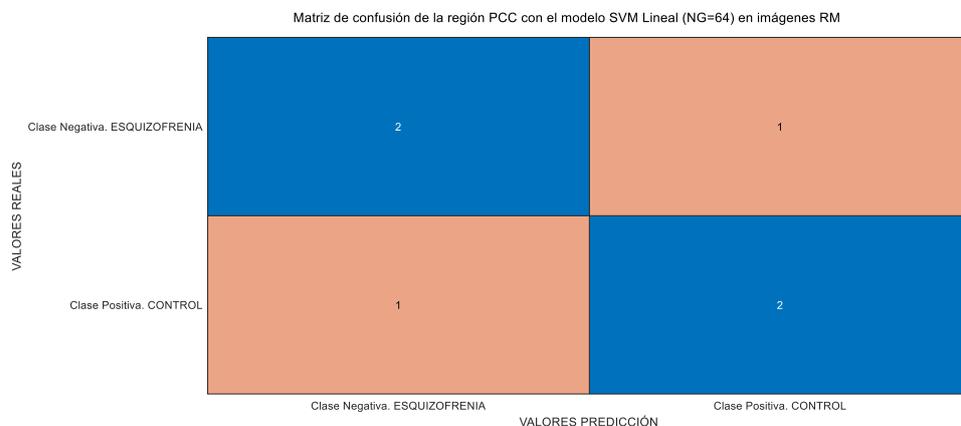


Figura 22. Matriz de confusión para el mejor clasificador (SVM Lineal), correspondiente con el área cerebral FRONTAL (NG=64), en imágenes PET. Fuente: Elaboración propia.

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

### 5.7. NOMBRE DE LAS DIEZ TEXTURAS MÁS UTILIZADAS DEL RANKING PARA LA OBTENCIÓN DEL AUC MÁXIMO EN AMBAS MODALIDADES DE IMAGEN

Finalmente, en cuanto al número de texturas utilizadas para la obtención del AUC máximo en cada modalidad de imagen, se muestra el ranking de las posiciones medias de las diez texturas más utilizadas a lo largo de las sucesivas 50 iteraciones, para el nivel de gris con mayor capacidad predictiva en PET (Tabla 15), SVM Lineal (NG=64) con un valor de AUC=82%, y las diez texturas más utilizadas para el mejor clasificador en RM (Tabla 16), SVM Lineal (NG=64) con un valor de AUC=89%.

*Tabla 15. Nombre de las diez texturas más utilizadas en la obtención del AUC máximo en imágenes de PET (región frontal, NG = 64). Fuente: Elaboración propia.*

Nombre de las diez texturas más utilizadas en la obtención del AUC máximo en PET (Región Frontal, 82%)
'Correlation_GLCM'
'LZHGE_GLSZM'
'LZE_GLSZM'
'ZSV_GLSZM'
'ZP_GLSZM'
'Variance_GT'
'RLV_GLRLM'
'LZLGE_GLSZM'
'Energy_GLCM'
'GLV_GLRLM'

*Tabla 16. Nombre de las diez texturas más utilizadas en la obtención del AUC máximo en imágenes de RM (región PCC, NG = 64). Fuente: Elaboración propia.*

Nombre de las diez texturas más utilizadas en la obtención del AUC máximo en RM (Región PCC, 89%)
'LGRE_GLRLM'
'SRLGE_GLRLM'
'Skewness_GT'
'ZP_GLSZM'
'LGZE_GLSZM'
'SZLGE_GLSZM'
'RLN_GLRLM'
'SRE_GLRLM'
'RP_GLRLM'
'HGZE_GLSZM'

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

### 6. DISCUSIÓN

Habiendo realizado ambos estudios de análisis de textura en imágenes de RM e imágenes de PET, y a tenor de los resultados obtenidos podría concluirse que se ha alcanzado una mayor precisión en la clasificación de la esquizofrenia mediante las imágenes anatómicas de RM. Esto es debido a que, independientemente del nivel de gris escogido, los valores máximos en términos del área bajo la curva ROC (AUC) para imágenes RM y para diferentes métodos de clasificación son superiores a los obtenidos para las imágenes de PET.

En concreto, si representamos la probabilidad de clasificar correctamente un valor aleatorio y, por tanto, evaluamos el rendimiento de la clasificación entre sujetos esquizofrénicos y de control, se ha adquirido un valor máximo de AUC del 82% para PET (Tabla 13) y un valor máximo de AUC del 89% para RM (Tabla 14). Ambos resultados representan un buen valor de predicción de la enfermedad, no obstante, cabe mencionar la superioridad de los valores medios de los diversos AUCs de RM respecto de los valores en imágenes PET.

A cerca de los resultados obtenidos para los diferentes métodos de clasificación, podría afirmarse que el método más utilizado con el que se obtienen mejores resultados es el de máquinas de vectores de soporte con kernel lineal (SVM Lineal) para la mayoría de niveles de gris y diferentes regiones cerebrales en ambas modalidades de imagen. Sin embargo, se encuentran algunas excepciones, por ejemplo en la modalidad de imagen de RM, en concreto para las regiones cerebrales del temporal y de la corteza auditiva primaria, se obtiene una mejor resolución mediante el modelo Naive Bayes. Así como en las imágenes PET se obtienen valores superiores de AUC máximos en la región del córtex del cíngulo posterior, en la corteza auditiva primaria y en el tálamo, por medio de los modelos SVM Gaussian, Bagged Tree y el modelo Naive Bayes, respectivamente. Por todo ello, también podría concluirse que los modelos SVM Lineal y Naive Bayes son utilizados en un 80% de las veces, de entre todos los modelos, para la obtención de la predicción máxima en ambas modalidades de imagen.

Con relación a la diferencia en los resultados en función de los niveles de gris analizados en este estudio (16, 32, 64, 128), se aprecia como en las imágenes de PET el valor máximo de AUC de las diferentes regiones anatómicas se obtienen en la mayor parte de los casos para el menor número de niveles de gris, en cambio en el caso del análisis mediante RM, existe una mayor diversidad de niveles de gris utilizados. No obstante, el valor máximo de AUC obtenido en ambos casos se corresponde con 64 niveles de gris. Es por ello que no se podría concluir que un nivel de gris sea superior a los demás para ambas modalidades de imagen, aunque sí que se podría resaltar un mayor uso de los 16 y 64 niveles de gris.

Si nos centramos en las distintas regiones cerebrales analizadas en este Trabajo Fin de Grado, caben destacar las distintas regiones con las cuales se obtiene una mayor clasificación de pacientes esquizofrénicos. En el caso de las imágenes de PET, analizar el área frontal nos permite obtener un valor predictivo del 82%, mientras que para imágenes de RM, se obtiene un 89% de predicción en el estudio de la región del córtex del cíngulo posterior. Por último, también podría ser interesante para futuros estudios destacar que el área frontal y el tálamo son las dos regiones que aportan un mayor valor predictivo en ambas modalidades de imagen.

Finalmente, en cuanto al ranking de las diez texturas más utilizadas para la obtención del AUC máximo en cada modalidad, podemos observar como en las imágenes de RM (Tabla 16) 9 de las 10 texturas más usadas por los modelos de clasificación se corresponden con los métodos de extracción GLSZM y GLRLM. Mientras que en el ranking obtenido para las imágenes de PET

## **ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

(Tabla 15) las texturas correspondientes a estos métodos de extracción anteriores se encuentran en menor cantidad, aún así 5 de estas 10 texturas corresponden con la matriz GLSZM y otras 2 corresponden con la matriz GLRLM. Por ello, podría decirse que teniendo en cuenta ambas modalidades de imagen, las texturas extraídas de los métodos GLSZM y GLRLM nos aportan un mayor valor predictivo de la enfermedad y específicamente recalcar la matriz GLSZM como un método bastante significativo en RM (presente en 4 de las 10 texturas) y en PET (presente en 5 de las 10 texturas).

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

## 7. CONCLUSIONES

La esquizofrenia es una enfermedad mental que no tiene un único factor etiológico que nos permita identificar las causas y factores que puedan contribuir al riesgo de desarrollar la enfermedad. Además, tampoco existe una metodología definitiva para el diagnóstico de la esquizofrenia, siendo la metodología más frecuente, los diversos exámenes introspectivos del neurocirujano mediante escalas de estratificación clínica y que en muchos casos se suelen realizar para descartar otras patologías mentales en lugar de establecer un correcto diagnóstico acerca de la enfermedad inicial.

Por todo ello, el estudio de enfermedades neurológicas mediante imagen médica ha supuesto otra herramienta complementaria al diagnóstico psiquiátrico convencional, y en especial el campo de la radiómica con el cual extraer datos cuantitativos de estas imágenes médicas para un diagnóstico de dimensión cuantitativa con el cual intentar evitar la disparidad y heterogeneidad obtenida mediante los manuales de diagnóstico.

En este Trabajo Fin de Grado se ha expuesto la necesidad de determinar nuevos biomarcadores para una adecuada clasificación y reconocimiento de pacientes esquizofrénicos, y para intentar resolver estas cuestiones se ha propuesto un método basado en la extracción de texturas en 3D de diferentes regiones cerebrales, tanto en imágenes de resonancia magnética (RM) como de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), en combinación con técnicas de aprendizaje máquina.

De esta manera, se ha utilizado MATLAB para extraer los diversos VOIs de las áreas cerebrales de interés (Frontal, PCC, Temporal, PCA y Tálamo) de los pacientes de esquizofrenia y de control a partir de los volúmenes de imágenes. También se ha utilizado el paquete de herramientas *Radiomics* de este lenguaje de programación para llevar a cabo la extracción de 43 texturas a partir de 5 métodos estadísticos (histograma, GLCM, GLRLM, GLSZM y NGTDM). A continuación, se han desarrollado los modelos de clasificación (*Bagged Tree*, *Naive Bayes*, *KNN* y *SVM* con kernel lineal y gaussiano) para realizar todo el proceso de aprendizaje máquina del análisis de texturas. Todo ello con el fin de obtener aquellas regiones, junto con las características de texturas utilizadas, con qué niveles de gris y con qué modelo de clasificación, que nos aportan una mayor capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de la esquizofrenia.

Por último y a tenor de los resultados obtenidos de dicho análisis, podríamos concluir que aunque con ambas modalidades de imagen se obtiene una buena precisión en la clasificación en términos del AUC (se ha adquirido un valor máximo de AUC del 82% para PET (Tabla 13) y un valor máximo de AUC del 89% para RM (Tabla 14)), los valores medios de los diversos AUCs correspondientes a las imágenes de RM son superiores a los obtenidos para las imágenes de PET. Asimismo y aunque sea necesaria un base de datos más extensa y significativa para cuantificar los resultados con mayor precisión y poder de generalización, podemos decir que los clasificadores con mejor rendimiento han sido el *SVM Lineal* y el *Naive Bayes*, las texturas más usadas por los modelos de clasificación se corresponden con los métodos de extracción GLSZM y GLRLM (9 de las 10 texturas más importantes para el mejor modelo en RM y 7 de las 10 texturas más importantes en PET), mientras que los niveles de gris más empleados corresponden con 16 y 64 niveles de gris. Como desenlace destacar que los mejores resultados para imágenes de PET han sido obtenidos para el área frontal mediante el modelo SVM Lineal y para 64 niveles de gris, mientras que para imágenes de RM se han obtenido en la región del córtex del cíngulo posterior mediante el modelo SVM Lineal con 64 niveles de gris. No obstante, no podemos dejar de lado

## **ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

el hecho de que las regiones cerebrales del área frontal y del tálamo son las dos regiones que aportan un mayor valor predictivo en ambas modalidades de imagen a la hora de realizar un diagnóstico discriminatorio entre un paciente con esquizofrenia y un sujeto de control.

## **8. LÍNEAS FUTURAS**

Tras la finalización del Trabajo Fin de Grado, podemos trazar posibles líneas futuras de investigación en el campo de la radiómica y su aplicación para la detección de la esquizofrenia que por falta de tiempo no han podido ser cubiertas en este análisis. Algunas de ellas podrían ser:

- Sería interesante estudiar otras regiones cerebrales, pero esta vez desde un punto de vista funcional en lugar de un análisis de estructuras anatómicas ya que existen otros factores que implican cambios no meramente estructurales. Por consiguiente, también podrían analizarse otras regiones cerebrales relacionadas con los síntomas cognitivos con el fin de ayudar en el diagnóstico de la enfermedad en función de alteraciones en las zonas encargadas de la atención, comprensión de la información y la toma de decisiones, capacidad de organización...
  
- Como también hemos comentado, existen numerosos estudios epidemiológicos que establecen una cierta relación entre la enfermedad y trastornos adictivos, normalmente causados por el alcohol, nicotina y drogas, que tienen una implicación directa a nivel patofisiológico. En concreto, si tenemos en cuenta la altísima prevalencia de tabaquismo en sujetos con esquizofrenia, podría continuarse este análisis de la esquizofrenia pero incluyendo el análisis clínico de fumadores y no fumadores y observar si estas relaciones supondrían una mayor énfasis predominante de la sintomatología en algunas regiones cerebrales respecto a las demás.

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

### 9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] “Esquizofrenia.” [En línea]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. [Accedido: 24-May-2021].
- [2] J. Antonio Lozano, “Etiopatogenia, síntomas y tratamiento de la esquizofrenia,” *Offarm*, vol. 21, no. 9, pp. 104–114, Oct. 2002.
- [3] F. R. Frankenburg, “Schizophrenia: Practice Essentials, Background, Pathophysiology, Etiology, Epidemiology,” 2020. [En línea]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/288259-overview>. [Accedido: 24-May-2021].
- [4] American Psychiatric Association Staff; Kernberg, *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®*. 2014.
- [5] T. Hernández Gil de Tejada, “Tema 28.- Sistema Nervioso Central: Cerebro y Cubiertas Menínges”. Anatomía y fisiología humanas. Universitat De València. Facultat de Medicina i Odontologia, 2019.
- [6] “A Neurosurgeon’s Overview the Brain’s Anatomy.” [En línea]. Disponible en: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Anatomy-of-the-Brain>. [Accedido: 07-Jun-2021].
- [7] “Brain anatomy, Anatomy of the human brain | Mayfield Brain & Spine Cincinnati, Ohio,” 2018. [En línea]. Disponible en: <https://mayfieldclinic.com/pe-anatbrain.htm>. [Accedido: 07-Jun-2021].
- [8] “Module1: Anatomy & Physiology of the Brain”. Johnson&Johnson Institute, 2018.
- [9] Y. O. Alanen, S. Fleck, M. González De Chávez, and M. E. Sanz, “La Esquizofrenia. Sus Orígenes y su Tratamiento Adaptado a las Necesidades del Paciente. Primera edición actualizada en español.,” 2003.
- [10] National Institute of Mental Health, “La Esquizofrenia,” 2015.
- [11] “Esquizofrenia | CIBERSAM.” [En línea]. Disponible en: <https://www.cibersam.es/programas-de-investigacion/esquizofrenia>. [Accedido: 09-Jun-2021].
- [12] Subdirección General de Información Sanitaria., “Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. BDCAP Series 2.,” 2021.
- [13] G. Castellano, L. Bonilha, L. M. Li, and F. Cendes, “Texture analysis of medical images,” *Clinical Radiology*., vol. 59, no. 12, pp. 1061–1069, Dec. 2004.
- [14] P. F. Sullivan, K. S. Kendler, and M. C. Neale, “Schizophrenia as a Complex Trait Evidence From a Meta-analysis of Twin Studies,” 2003.
- [15] C. Régio Brambilla *et al.*, “mGluR5 receptor availability is associated with lower levels of negative symptoms and better cognition in male patients with chronic

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

- schizophrenia,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 41, no. 10, pp. 2762–2781, Jul. 2020.
- [16] R. W. Brown *et al.*, *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design Second Edition*. 2014.
- [17] D. Moratal, “Tema 9.1. Introducción a la imagen por RM”. Técnicas de Imágenes Biomédicas. Universitat Politècnica de València, 2020.
- [18] M. J. Rosenbloom and A. Pfefferbaum, “Magnetic Resonance Imaging of the Living Brain. Evidence for Brain Degeneration Among Alcoholics and Recovery With Abstinence,” *Alcohol Res. Heal.*, vol. 31, no. 4, pp. 362–376, 2009.
- [19] D. Moratal, “Tema 9.7. Codificación espacial de la señal,”. Técnicas de Imágenes Biomédicas. Universitat Politècnica de València, 2020.
- [20] J. Wang, L. He, H. Zheng, and Z. L. Lu, “Optimizing the Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo (MP-RAGE) sequence,” *PLoS One*, vol. 9, no. 5, May 2014.
- [21] C. S. Caldart, “Análisis de imágenes cerebrales con FDG-PET en relación a una plantilla de estudios normales,”, trabajo fin de maestría, Universidad Nacional de Cuyo, 2012.
- [22] M. Núñez, “Tomografía por emisión de positrones (PET): Fundamentos.”, 2008.
- [23] D. Bailey, D. Townsend, P. Valk, and M. Maisey, *Positron Emission Tomography*, vol. 53, no. 1. 2004.
- [24] E. Scalco and G. Rizzo, “Texture analysis of medical images for radiotherapy applications,” *British Journal of Radiology*, vol. 90, no. 1070. British Institute of Radiology, 20-Jan-2017.
- [25] R. J. Gillies, P. E. Kinahan, and H. Hricak, “Radiomics: Images are more than pictures, they are data,” *Radiology*, vol. 278, no. 2, pp. 563–577, Feb. 2016.
- [26] A. Larroza, “Diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases by means of texture analysis in magnetic resonance imaging,”, Ph.D. dissertation, Universitat de València, 2017.
- [27] V. Naranjo Ornedo, “Tema 1. Introducción a las Imágenes Biomédicas,”. Imágenes Biomédicas. Universitat Politècnica de València, 2020.
- [28] M. Vallières, C. R. Freeman, S. R. Skamene, and I. El Naqa, “A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 14, pp. 5471–5496, Jul. 2015.
- [29] C. Sáez Silvestre, “Unidad 3.5: Reducción de la dimensionalidad,”. Sistemas de información y telemedicina I. Universitat Politècnica de València, 2020.
- [30] C. Sáez Silvestre, “Unidad 3.6: Métodos de Aprendizaje Automático,”. Sistemas de información y telemedicina I. Universitat Politècnica de València, 2020.
- [31] A. Nagpal, “Decision Tree Ensembles- Bagging and Boosting.” [En línea]. Disponible en: <https://towardsdatascience.com/decision-tree-ensembles->

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

- bagging-and-boosting-266a8ba60fd9. [Accedido: 16-Jun-2021].
- [32] P. Dong-Chul, "Image Classification Using Naive Bayes Classifier," *Int. J. Comput. Sci. Electron. Eng.*, vol. 4, no. 3, pp. 2320–4028, 2016.
- [33] R. Aler, "Máquinas de Vectores de Soporte Support Vector Machines (SVMs)". Aprendizaje automático para el análisis de datos. Universidad Carlos III de Madrid, 2020.
- [34] C. Sáez, "Unidad 3.7. Estrategias y métricas de evaluación de modelos predictivos y SADM,". Sistemas de información y telemedicina I. Universitat Politècnica de València, 2020.
- [35] A. R. Valle, "Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y sus aplicaciones.," trabajo fin de grado, Universidad de Sevilla, 2017.
- [36] A. Bhandari, "AUC-ROC Curve in Machine Learning Clearly Explained," *Analytics Vidhya*, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://www.analyticsvidhya.com/blog/2020/06/auc-roc-curve-machine-learning/>. [Accedido: 18-Jun-2021].
- [37] "Research Imaging Institute — Mango." [En línea]. Disponible en: <http://ric.uthscsa.edu/mango/>. [Accedido: 19-Jun-2021].
- [38] C. Corti, J. H. Xuereb, L. Crepaldi, M. Corsi, F. Michielin, and F. Ferraguti, "Altered levels of glutamatergic receptors and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase- $\alpha$ 1 in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia," *Schizophr. Res.*, vol. 128, no. 1–3, pp. 7–14, May 2011.
- [39] D. R. Roalf *et al.*, "Temporal lobe volume decrements in psychosis spectrum youths," *Schizophr. Bull.*, vol. 43, no. 3, pp. 601–610, May 2017.
- [40] C. Wyss *et al.*, "The Loudness Dependence of Auditory Evoked Potentials (LDAEP) as an Indicator of Serotonergic Dysfunction in Patients with Predominant Schizophrenic Negative Symptoms," *PLoS One*, vol. 8, no. 7, p. 68650, Jul. 2013.
- [41] N. Matosin, F. Fernandez-Enright, J. S. Lum, and K. A. Newell, "Shifting towards a model of mGluR5 dysregulation in schizophrenia: Consequences for future schizophrenia treatment," *Neuropharmacology*, vol. 115. Elsevier Ltd, pp. 73–91, 15-Mar-2017.

**DOCUMENTO**

# **PRESUPUESTO**

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**AUTOR: ALEJANDRO CARRASCO POVES**

**TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ**

**Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València**

**COTUTOR: SILVIA RUIZ ESPAÑA**

**Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València**

**CURSO 2020-2021**

# ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
2.	CUADRO DE PRECIOS DE MANO DE OBRA .....	3
3.	CUADRO DE PRECIOS DE MAQUINARIA .....	5
4.	CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS .....	7
5.	CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS.....	9
6.	MEDICIONES .....	14
7.	PRESUPUESTOS PARCIALES.....	16
8.	PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CÓNTRATA.....	18

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

## 1. INTRODUCCIÓN

El Presupuesto es uno de los documentos del Proyecto y tiene como misión determinar el coste económico, en unidades monetarias, de la ejecución material del objeto de este Trabajo Fin de Grado. Es por ello que el Presupuesto presentado es realizado con el programa *Arquímedes (Versión estudiantes)* y contiene los siguientes apartados:

### - CUADRO DE PRECIOS DE MANO DE OBRA

Se tendrá en cuenta la mano de obra necesaria para poder realizar este Trabajo Fin de Grado. Para ello, han sido estimados y fijados los salarios anuales de un ingeniero biomédico junior como autor del Proyecto (salario anual estimado en 22.000 euros), un ingeniero experto como supervisor y tutor (salario anual estimado en 51.000 euros), así como una ingeniera experta como supervisora y cotutora (salario anual estimado en 46.000 euros).

Una vez fijados dichos salarios, consideraremos una jornada laboral de 8 horas, y un total de 227 días efectivos de trabajo anual procedentes de restar a los 365 días del año los 104 días correspondientes a fines de semana, 22 días hábiles de vacaciones y 12 días festivos debido a fiestas nacionales. Esto equivaldría a un total de 1816 horas de trabajo anuales.

Además, puesto que la realización de dicho Trabajo Final de Grado se ha llevado a cabo en el transcurso de tres meses, dedicando una media de 6 horas diarias y un total de 540 horas, y se han tenido en cuenta las diversas reuniones para la planificación, seguimiento, y corrección final del proyecto por parte de los ingenieros expertos supervisores, puede realizarse la estimación del coste por hora de trabajo de cada una de las manos de obra.

### - CUADRO DE PRECIOS DE MAQUINARIA

En este apartado han de considerarse todas aquellas máquinas utilizadas para el desarrollo, redacción y defensa del Trabajo Fin de Grado del Proyecto, incluyendo el precio de las mismas.

### - CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS

En este apartado aparece la descripción de cada unidad y su precio, expresado en letra y en cifras. Los precios unitarios se obtienen a partir de los precios descompuestos, no obstante, estos primeros se colocan habitualmente antes en el documento presupuesto del proyecto.

### - CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS

Apartado en el que se detallan para cada unidad de obra, las cantidades necesarias de los materiales y las cantidades, en tiempos, de mano de obra. Se encuentra organizado en los diferentes cuatro capítulos que componen el mecanismo de actuación en la realización del Trabajo Fin de Grado:

1. Definición, planificación y seguimiento del proyecto
2. Preparación de las imágenes en MATLAB
3. Análisis de texturas y programación de la herramienta de clasificación y evaluación de los resultados
4. Redacción y defensa del TFG

## **ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

### **- MEDICIONES**

Lista en la que aparece la descripción de cada unidad y su cantidad, y de igual manera que en el apartado del documento Presupuesto anterior, está organizado en los mismos cuatro capítulos.

### **- CUADRO DE PRECIOS PARCIALES**

Lista en la que aparece todo el contenido descrito en las mediciones junto con el presupuesto de ejecución material.

### **- PRESUPUESTO TOTAL DE EJECUCIÓN POR CONTRATA**

Corresponde con los Presupuestos Parciales y además se le suma a este apartado los gastos generales (14% de los Presupuestos Parciales), el beneficio industrial (6% de los Presupuestos Parciales + Gastos Generales) y el 21% de IVA.

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**2. CUADRO DE PRECIOS DE MANO DE OBRA**

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

Cuadro de mano de obra

Num. Código	Denominación de la mano de obra	Precio	Horas	Total
1 MO.IET	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto Tutor	28,08	22,600 h	634,52
2 MO.IEC	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto Cotutor	25,33	56,900 h	1.440,99
3 MO.IBJ	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	409,000 h	4.953,17
			Total mano de obra:	7.028,68

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**3. CUADRO DE PRECIOS DE MAQUINARIA**

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

Cuadro de maquinaria

Num.	Código	Denominación de la maquinaria	Precio	Cantidad	Total
1	MA.MA	Licencia MATLAB R2019a Estándar	24,00	245,000 h	5.880,00
2	MA.PC	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	418,000 h	693,88
3	MA.MS	Licencia Microsoft 365 Empresa Estándar	0,90	415,000 h	373,50
4	MA.WD	Licencia Windows 10	0,90	416,000 h	374,40
				Total maquinaria:	7.321,78

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**4. CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS**

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**Cuadro de precios nº 1**

Nº	Designación	Importe	
		En cifra (Euros)	En letra (Euros)
	<b>1 DEFINICIÓN, PLANIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PROYECTO</b>		
1.1	h Reunión inicial con el Tutor y Cotutora del TFG	68,14	SESENTA Y OCHO EUROS CON CATORCE CÉNTIMOS
1.2	h Revisión bibliográfica acerca de la radiómica, análisis de textura, clasificadores en técnicas de aprendizaje máquina y esquizofrenia	16,19	DIECISEIS EUROS CON DIECINUEVE CÉNTIMOS
1.3	h Reuniones periódicas (1h)	44,78	CUARENTA Y CUATRO EUROS CON SETENTA Y OCHO CÉNTIMOS
	<b>2 PREPARACIÓN DE LAS IMÁGENES EN MATLAB</b>		
2.1	h Descarga inicial de las imágenes	92,90	NOVENTA Y DOS EUROS CON NOVENTA CÉNTIMOS
2.2	h Instalación del software necesario	40,22	CUARENTA EUROS CON VEINTIDOS CÉNTIMOS
2.3	h Tratamiento de las imágenes y preparación de los archivos .mat	43,78	CUARENTA Y TRES EUROS CON SETENTA Y OCHO CÉNTIMOS
	<b>3 ANÁLISIS DE TEXTURA, PROGRAMACIÓN DE LA HERRAMIENTA DE CLASIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS</b>		
3.1	h Extracción de características	43,78	CUARENTA Y TRES EUROS CON SETENTA Y OCHO CÉNTIMOS
3.2	h Programación de la herramienta de clasificación	43,78	CUARENTA Y TRES EUROS CON SETENTA Y OCHO CÉNTIMOS
3.3	h Verificación, pruebas y depuración del código	45,10	CUARENTA Y CINCO EUROS CON DIEZ CÉNTIMOS
3.4	h Evaluación de los resultados	49,66	CUARENTA Y NUEVE EUROS CON SESENTA Y SEIS CÉNTIMOS
	<b>4 REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG</b>		
4.1	h Redacción del proyecto	16,19	DIECISEIS EUROS CON DIECINUEVE CÉNTIMOS
4.2	h Revisión y corrección del TFG	36,07	TREINTA Y SEIS EUROS CON SIETE CÉNTIMOS
4.3	h Preparación de la defensa	16,19	DIECISEIS EUROS CON DIECINUEVE CÉNTIMOS
	Valencia, Junio 2020 Ingeniero Biomédico		
	Alejandro Carrasco Poves		

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**5. CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS**

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**Anejo de justificación de precios**

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
<b>1 DEFINICIÓN, PLANIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PR...</b>					
1.1 01.01		h	Reunión inicial con el Tutor y Cotutora del TFG		
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
	MO.IET	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto Tutor	28,08	28,08
	MO.IEC	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto Cotutor	25,33	25,33
		4,000 %	Costes indirectos	65,52	2,62
			Precio total por h .....		68,14
1.2 01.02		h	Revisión bibliográfica acerca de la radiómica, análisis de textura, clasificadores en técnicas de aprendizaje máquina y esquizofrenia		
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
	MA.PC	1,000 h	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	1,66
	MA.MS	1,000 h	Licencia Microsoft 365 Empresa Estándar	0,90	0,90
	MA.WD	1,000 h	Licencia Windows 10	0,90	0,90
		4,000 %	Costes indirectos	15,57	0,62
			Precio total por h .....		16,19
1.3 01.03		h	Reuniones periódicas (1h)		
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
	MO.IEC	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto Cotutor	25,33	25,33
	MO.IET	0,200 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto Tutor	28,08	5,62
		4,000 %	Costes indirectos	43,06	1,72
			Precio total por h .....		44,78

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**Anejo de justificación de precios**

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
<b>2 PREPARACIÓN DE LAS IMÁGENES EN MATLAB</b>					
2.1	02.01	h	Descarga inicial de las imágenes		
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
	MO.IEC	2,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto Cotutor	25,33	50,66
	MA.WD	1,000 h	Licencia Windows 10	0,90	0,90
	MA.MA	1,000 h	Licencia MATLAB R2019a Estándar	24,00	24,00
	MA.PC	1,000 h	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	1,66
		4,000 %	Costes indirectos	89,33	3,57
			<b>Precio total por h</b> .....		<b>92,90</b>
2.2	02.02	h	Instalación del software necesario		
	MA.MS	1,000 h	Licencia Microsoft 365 Empresa Estándar	0,90	0,90
	MA.MA	1,000 h	Licencia MATLAB R2019a Estándar	24,00	24,00
	MA.PC	1,000 h	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	1,66
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
		4,000 %	Costes indirectos	38,67	1,55
			<b>Precio total por h</b> .....		<b>40,22</b>
2.3	02.03	h	Tratamiento de las imágenes y preparación de los archivos .mat		
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
	MA.PC	1,000 h	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	1,66
	MA.MS	1,000 h	Licencia Microsoft 365 Empresa Estándar	0,90	0,90
	MA.MA	1,000 h	Licencia MATLAB R2019a Estándar	24,00	24,00
	MA.WD	1,000 h	Licencia Windows 10	0,90	0,90
	MO.IEC	0,100 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto Cotutor	25,33	2,53
		4,000 %	Costes indirectos	42,10	1,68
			<b>Precio total por h</b> .....		<b>43,78</b>

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**Anejo de justificación de precios**

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
<b>3 ANÁLISIS DE TEXTURA, PROGRAMACIÓN DE LA HER...</b>					
3.1	03.01	h	Extracción de características		
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
	MA.PC	1,000 h	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	1,66
	MA.MS	1,000 h	Licencia Microsoft 365 Empresa Estándar	0,90	0,90
	MA.MA	1,000 h	Licencia MATLAB R2019a Estándar	24,00	24,00
	MA.WD	1,000 h	Licencia Windows 10	0,90	0,90
	MO.IEC	0,100 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto	25,33	2,53
			Cotutor		
		4,000 %	Costes indirectos	42,10	1,68
			Precio total por h .....		43,78
3.2	03.02	h	Programación de la herramienta de clasificación		
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
	MA.PC	1,000 h	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	1,66
	MA.MS	1,000 h	Licencia Microsoft 365 Empresa Estándar	0,90	0,90
	MA.MA	1,000 h	Licencia MATLAB R2019a Estándar	24,00	24,00
	MA.WD	1,000 h	Licencia Windows 10	0,90	0,90
	MO.IEC	0,100 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto	25,33	2,53
			Cotutor		
		4,000 %	Costes indirectos	42,10	1,68
			Precio total por h .....		43,78
3.3	03.03	h	Verificación, pruebas y depuración del código		
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
	MA.PC	1,000 h	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	1,66
	MA.MS	1,000 h	Licencia Microsoft 365 Empresa Estándar	0,90	0,90
	MA.MA	1,000 h	Licencia MATLAB R2019a Estándar	24,00	24,00
	MA.WD	1,000 h	Licencia Windows 10	0,90	0,90
	MO.IEC	0,150 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto	25,33	3,80
			Cotutor		
		4,000 %	Costes indirectos	43,37	1,73
			Precio total por h .....		45,10
3.4	03.04	h	Evaluación de los resultados		
	MO.IBJ	0,700 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	8,48
	MA.PC	1,000 h	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	1,66
	MA.MS	1,000 h	Licencia Microsoft 365 Empresa Estándar	0,90	0,90
	MA.MA	1,000 h	Licencia MATLAB R2019a Estándar	24,00	24,00
	MA.WD	1,000 h	Licencia Windows 10	0,90	0,90
	MO.IEC	0,300 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto	25,33	7,60
			Cotutor		
	MO.IET	0,150 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto	28,08	4,21
			Tutor		
		4,000 %	Costes indirectos	47,75	1,91
			Precio total por h .....		49,66

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**Anejo de justificación de precios**

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
<b>4 REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG</b>					
4.1	04.01	h	Redacción del proyecto		
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
	MA.PC	1,000 h	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	1,66
	MA.MS	1,000 h	Licencia Microsoft 365 Empresa Estándar	0,90	0,90
	MA.WD	1,000 h	Licencia Windows 10	0,90	0,90
		4,000 %	Costes indirectos	15,57	0,82
			Precio total por h .....		16,19
4.2	04.02	h	Revisión y corrección del TFG		
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
	MO.IET	0,500 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto Tutor	28,08	14,04
	MO.IEC	0,200 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Experto Cotutor	25,33	5,07
	MA.PC	1,000 h	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	1,66
	MA.MS	1,000 h	Licencia Microsoft 365 Empresa Estándar	0,90	0,90
	MA.WD	1,000 h	Licencia Windows 10	0,90	0,90
		4,000 %	Costes indirectos	34,68	1,39
			Precio total por h .....		36,07
4.3	04.03	h	Preparación de la defensa		
	MO.IBJ	1,000 h	Mano de obra de tipo Ingeniero Biomédico Junior	12,11	12,11
	MA.PC	1,000 h	Ordenador portátil Surface Pro 4 / Intel Core i5, 2.40 GHz / 8 GB RAM / 256 GB SSD	1,66	1,66
	MA.MS	1,000 h	Licencia Microsoft 365 Empresa Estándar	0,90	0,90
	MA.WD	1,000 h	Licencia Windows 10	0,90	0,90
		4,000 %	Costes indirectos	15,57	0,82
			Precio total por h .....		16,19

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**6. MEDICIONES**

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

### 01 DEFINICIÓN, PLANIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PROYECTO

Nº	Ud	Descripción	Medición
01.01	H	Reunión inicial con el Tutor y Cotutora del TFG	
			Total h : 1,00
01.02	H	Revisión bibliográfica acerca de la radiómica, análisis de textura, clasificadores en técnicas de aprendizaje máquina y esquizofrenia	
			Total h : 19,00
01.03	H	Reuniones periódicas (1h)	
			Total h : 8,00

### 02 PREPARACIÓN DE LAS IMÁGENES EN MATLAB

Nº	Ud	Descripción	Medición
02.01	H	Descarga inicial de las imágenes	
			Total h : 3,00
02.02	H	Instalación del software necesario	
			Total h : 2,00
02.03	H	Tratamiento de las imágenes y preparación de los archivos .mat	
			Total h : 50,00

### 03 ANÁLISIS DE TEXTURA, PROGRAMACIÓN DE LA HERRAMIENTA DE CLASIFICACIÓ...

Nº	Ud	Descripción	Medición
03.01	H	Extracción de características	
			Total h : 10,00
03.02	H	Programación de la herramienta de clasificación	
			Total h : 90,00
03.03	H	Verificación, pruebas y depuración del código	
			Total h : 30,00
03.04	H	Evaluación de los resultados	
			Total h : 60,00

### 04 REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG

Nº	Ud	Descripción	Medición
04.01	H	Redacción del proyecto	
			Total h : 96,00
04.02	H	Revisión y corrección del TFG	
			Total h : 22,00
04.03	H	Preparación de la defensa	
			Total h : 36,00

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**7. PRESUPUESTOS PARCIALES**

## ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

### Presupuesto parcial nº 01 DEFINICIÓN, PLANIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PROY...

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
01.01	H	Reunión inicial con el Tutor y Cotutora del TFG			
		Total h :	1,00	68,14	<b>68,14</b>
01.02	H	Revisión bibliográfica acerca de la radiómica, análisis de textura, clasificadores en técnicas de aprendizaje máquina y esquizofrenia			
		Total h :	19,00	16,19	<b>307,61</b>
01.03	H	Reuniones periódicas (1h)			
		Total h :	8,00	44,78	<b>358,24</b>
<b>Total Presupuesto parcial nº 01 DEFINICIÓN, PLANIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO D...</b>					<b>733,99</b>

### Presupuesto parcial nº 02 PREPARACIÓN DE LAS IMÁGENES EN MATLAB

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
02.01	H	Descarga inicial de las imágenes			
		Total h :	3,00	92,90	<b>278,70</b>
02.02	H	Instalación del software necesario			
		Total h :	2,00	40,22	<b>80,44</b>
02.03	H	Tratamiento de las imágenes y preparación de los archivos .mat			
		Total h :	50,00	43,78	<b>2.189,00</b>
<b>Total Presupuesto parcial nº 02 PREPARACIÓN DE LAS IMÁGENES EN MATLAB :</b>					<b>2.548,14</b>

### Presupuesto parcial nº 03 ANÁLISIS DE TEXTURA, PROGRAMACIÓN DE LA HERRAMI...

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
03.01	H	Extracción de características			
		Total h :	10,00	43,78	<b>437,80</b>
03.02	H	Programación de la herramienta de clasificación			
		Total h :	90,00	43,78	<b>3.940,20</b>
03.03	H	Verificación, pruebas y depuración del código			
		Total h :	30,00	45,10	<b>1.353,00</b>
03.04	H	Evaluación de los resultados			
		Total h :	60,00	49,66	<b>2.979,60</b>
<b>Total Presupuesto parcial nº 03 ANÁLISIS DE TEXTURA, PROGRAMACIÓN DE LA ...</b>					<b>8.710,60</b>

### Presupuesto parcial nº 04 REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
04.01	H	Redacción del proyecto			
		Total h :	96,00	16,19	<b>1.554,24</b>
04.02	H	Revisión y corrección del TFG			
		Total h :	22,00	36,07	<b>793,54</b>
04.03	H	Preparación de la defensa			
		Total h :	36,00	16,19	<b>582,84</b>
<b>Total Presupuesto parcial nº 04 REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG :</b>					<b>2.930,62</b>

**ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA  
SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET**

**8. PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CÓNTRATA**

# ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA SIGUIENDO UN ENFOQUE RADIÓMICO SOBRE IMÁGENES DE RM Y PET

Proyecto: PRESUPUESTO TFG

Capítulo	Importe
1 DEFINICIÓN, PLANIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PROYECTO .....	733,99
2 PREPARACIÓN DE LAS IMÁGENES EN MATLAB .....	2.548,14
3 ANÁLISIS DE TEXTURA, PROGRAMACIÓN DE LA HERRAMIENTA DE CLASIFICACIÓN Y EV...	8.710,60
4 REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG .....	2.930,62
<b>Presupuesto de ejecución material</b>	<b>14.923,35</b>
15% de gastos generales	2.238,50
6% de beneficio industrial	895,40
<b>Suma</b>	<b>18.057,25</b>
21% IVA	3.792,02
<b>Presupuesto de ejecución por contrata</b>	<b>21.849,27</b>

Asciende el presupuesto de ejecución por contrata a la expresada cantidad de VEINTIUN MIL OCHOCIENTOS CUARENTA Y NUEVE EUROS CON VEINTISIETE CÉNTIMOS.

Valencia, Junio 2020  
Ingeniero Biomédico

Alejandro Carrasco Poves