

Universidad Politécnica de Valencia  
Departamento de Sistemas Informáticos y de Computación



**Tesina**

Máster en Inteligencia Artificial, Reconocimiento de Formas e Imagen Digital

# Preproceso y Clasificación de Fenotipos de ELA en Imagen Médica

Presentada por :

Laura Enguix Bou

Dirigida por el doctor:

D. Roberto Paredes Palacios

**Septiembre de 2015**

## Resumen

La presente tesina trata sobre la clasificación de los fenotipos de la Enfermedad de la Motoneurona (EM) conocida comúnmente como su tipo más mortal ELA (acrónimo de Esclerosis Lateral Amiotrófica). Se trata de una enfermedad neurodegenerativa con una esperanza de vida corta, por lo que es primordial poder establecer un diagnóstico temprano de la enfermedad para poder dar un tratamiento eficaz lo antes posible y así alargar la esperanza y la calidad de vida de los pacientes. Actualmente el diagnóstico de la EM se basa fundamentalmente en descartar otras posibles enfermedades neurodegenerativas. En fases avanzadas de la enfermedad, los facultativos pueden ver en las imágenes de resonancia magnética cerebral (IRMC), depósitos de hierro, sobre todo en la zona motora del cerebro existiendo una correlación entre la localización del hierro en esta zona y la pérdida de movilidad de las extremidades .

La EM tiene tres fenotipos bien conocidos ELA, ELP (acrónimo de Esclerosis Lateral Primaria) y AMP (acrónimo de Atrofia Muscular Progresiva), el objetivo del presente trabajo es poder distinguir inicialmente casos de la EM y de control y en clasificaciones posteriores distinguir a que fenotipo pertenece el paciente con la EM, tomando como entrada las IRMC. Para ello se han adquirido las IRMC de 60 pacientes del PACS (acrónimo de Picture Archiving and Communication System) del Hospital Universitario de la Nueva Fe, de los cuales 53 son pacientes con la EM y 7 son sujetos de control que presentan otras enfermedades neurodegenerativas con sintomatología parecida a la EM.

La característica que se ha comparado en la clasificación ha sido la cuantificación de niveles de intensidad de la señal, ya que el criterio que se ha seguido ha sido la acumulación de hierro en el cerebro que es mayor en pacientes con esta enfermedad que en pacientes sanos o con otras enfermedades, por lo que las IRMC que se han utilizado para el estudio han sido las de susceptibilidad magnética llamadas SWAN (acrónimo de Susceptibility Weighted Angiography) que están aconsejadas para la detección del hierro. Para poder realizar la extracción de características y la posterior clasificación por el k-vecino más cercano, las imágenes han tenido que ser preprocesadas para que el estudio diera los resultados óptimos y segmentadas en sustancia gris y sustancia blanca debido a que estas son las partes del cerebro que interesan para el estudio porque es donde se acumula el hierro.

Para el preproceso se ha hecho uso de la herramienta SPM (acrónimo de Statistical Parametric Mapping) una herramienta de procesamiento de imagen médica y de análisis estadístico muy aceptada y extendida entre la comunidad científica, lo que permite que los resultados puedan ser contrastados y verificados. La técnica que se ha utilizado para la preparación de los datos ha sido la Morfometría Basada en Vóxels (MBV), que permite una comparación de vóxel a vóxel entre diferentes sujetos.

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>9</b>
1.1. Motivación . . . . .	9
1.2. Objetivos Generales . . . . .	10
1.3. Estructura de la Tesina . . . . .	10
<b>2. Diagnóstico de la EM mediante imagen digital</b>	<b>11</b>
2.1. Introducción . . . . .	11
2.2. Enfermedad de la motoneurona . . . . .	11
2.2.1. Fenotipos . . . . .	12
2.2.2. Diagnóstico . . . . .	13
2.3. Estado del arte . . . . .	13
2.3.1. Estado del arte en SPM . . . . .	13
2.3.2. Estado del arte en estudios de la ELA . . . . .	14
2.4. Diagnostico ELA por cuantificación . . . . .	15
2.4.1. Introducción . . . . .	15
2.4.2. Cuantificación del hierro . . . . .	15
2.4.3. Digitalización de imágenes adquiridas . . . . .	17
<b>3. Preproceso</b>	<b>18</b>
3.1. Introducción . . . . .	18
3.2. Realineamiento . . . . .	20
3.3. Normalización . . . . .	22
3.4. Segmentación . . . . .	24
3.5. Extracción de Características . . . . .	25
<b>4. Técnicas de Reconocimiento de formas</b>	<b>29</b>
4.1. Introducción . . . . .	29
4.2. Normalización de los datos . . . . .	29
4.3. Clasificación . . . . .	30
4.4. Validación . . . . .	32
<b>5. Experimentos</b>	<b>34</b>
5.1. Introducción . . . . .	34
5.1.1. Corpus . . . . .	34
5.1.2. Parámetros . . . . .	36

5.1.3.	Análisis . . . . .	37
5.1.4.	Errores de clasificación y promedio . . . . .	38
5.1.5.	Estimación del error de clasificación . . . . .	38
5.2.	Primer Clasificador . . . . .	38
5.3.	Enfermedad Motoneurona vs Control . . . . .	40
5.3.1.	Resumen . . . . .	42
5.4.	Baja vs Alta supervivencia . . . . .	46
5.4.1.	Todas las zonas del cerebro . . . . .	46
5.4.2.	Zona Motora . . . . .	47
5.4.3.	Análisis Cuadrantes . . . . .	53
5.4.4.	Análisis valores en porcentaje . . . . .	55
5.4.5.	Análisis por ratios . . . . .	56
5.4.6.	Resumen . . . . .	57
5.5.	Clasificar alta supervivencia ELP vs AMP . . . . .	61
5.5.1.	Todas las zonas del cerebro . . . . .	62
5.5.2.	Zona Motora . . . . .	63
5.5.3.	Resumen . . . . .	64
<b>6.</b>	<b>Conclusiones y trabajo futuro</b>	<b>68</b>
6.1.	Conclusiones . . . . .	68
6.2.	Futuro trabajo . . . . .	69
	<b>Acrónimos</b>	<b>71</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>72</b>

# Índice de figuras

2.1. Motoneurona Superior - Inferior . . . . .	12
2.2. Pasos Clasificación IRMC por Cuantificación de Hierro . . . . .	16
3.1. Preproceso SPM . . . . .	20
3.2. Realineamiento . . . . .	21
3.3. Estimación Parámetros de Deformación . . . . .	23
3.4. Normalización SWAN . . . . .	24
3.5. Mapas de Probabilidad de Tejidos . . . . .	25
3.6. Dimensiones Imagen Médica 3D . . . . .	25
3.7. Secciones - Cortes x,y,z . . . . .	26
3.8. Vector Características . . . . .	26
3.9. Cortes considerados . . . . .	27
3.10. Intervalos de cortes analizados - Todas las zonas cerebrales . . . . .	28
4.1. Z-score . . . . .	30
4.2. Clasificador Vecino Más Cercano 7-knn . . . . .	32
4.3. Leave-One-Out Cross-Validation . . . . .	33
5.1. Flujo Clasificación . . . . .	36
5.2. Cortes EM vs Control - Umbral 3276 - SB . . . . .	43
5.3. Gráfica Promedio Error - Umbrales SG - EM vs Control . . . . .	44
5.4. Gráfica Promedio Error - Cortes SG - EM vs Control . . . . .	44
5.5. Gráfica Promedio Error - Umbrales SB - E. Motoneurona vs Control . . . . .	45
5.6. Gráfica Promedio Error - Cortes SB - EM vs Control . . . . .	45
5.7. Zona Motora . . . . .	48
5.8. Secciones Verticales . . . . .	49
5.9. Secciones Horizontales . . . . .	50
5.10. Intervalos de Cortes Analizados - Zona Motora . . . . .	51
5.11. Zona Motora . . . . .	51
5.12. Todas las zonas . . . . .	51
5.13. División de la Imagen en Cuadrantes . . . . .	53
5.14. Vector Características Cuadrantes . . . . .	53
5.15. Cortes Baja vs Alta Supervivencia - Umbral 512 - SG . . . . .	58
5.16. Gráfica Promedio Error - Umbrales SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales . . . . .	59

5.17. Gráfica Promedio Error - Cortes SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales . . . . .	60
5.18. Gráfica Promedio Error - Umbrales SG - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje . . . . .	60
5.19. Gráfica Promedio Error - Cortes SG - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje . . . . .	61
5.20. Cortes ELP vs AMP - Umbral 1024 - SB . . . . .	65
5.21. Gráfica Promedio Error - Umbrales SB - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales . . . . .	66
5.22. Gráfica Promedio Error - Cortes SB - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales . . . . .	66

# Índice de tablas

5.1. Clasificador 3 Clases: Baja - Alta (Supervivencia) - Control . . . . .	35
5.2. EM vs Control . . . . .	35
5.3. Baja vs Alta Supervivencia . . . . .	35
5.4. ELP vs AMP . . . . .	35
5.5. Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta vs Control . . . . .	39
5.6. Resultados Clasificación - SB - Alta vs Baja vs Control . . . . .	39
5.7. Resultados Clasificación - SG-SB - Alta vs Baja vs Control . . . . .	39
5.8. Resultados Clasificación - Resumen - Alta vs Baja vs Control . . . . .	39
5.9. Resultados Clasificación - SG - EM vs Control . . . . .	40
5.10. Resultados Clasificación - SG - EM vs Control - Umbrales cercanos a 2048 . . . . .	40
5.11. Resultados Clasificación - SG - EM vs Control - Umbrales Mayores a 3072 . . . . .	41
5.12. Resultados Clasificación - SB - EM vs Control . . . . .	41
5.13. Resultados Clasificación - SB - EM vs Control - Umbrales Mayores a 3072 . . . . .	41
5.14. Resultados Clasificación - SGSB - EM vs Control . . . . .	42
5.15. Resultados Clasificación - Resumen - EM vs Control . . . . .	42
5.16. Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales	46
5.17. Resultados Clasificación - SB - Baja vs Alta Supervivencia- Todas las Zonas Cerebrales	46
5.18. Resultados Clasificación - SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales	47
5.19. Resultados Clasificación - SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales - Umbrales cercanos a 512 . . . . .	47
5.20. Resultados Clasificación - Resumen - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales . . . . .	47
5.21. Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta Supervivencia - Zona Motora . . . . .	52
5.22. Resultados Clasificación - SB - Baja vs Alta Supervivencia - Zona Motora . . . . .	52
5.23. Resultados Clasificación - SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Zona Motora . . . . .	52
5.24. Resultados Clasificación - Resumen - Baja vs Alta Supervivencia - Zona Motora . . . . .	52
5.25. Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta Supervivencia - Cuadrantes . . . . .	54
5.26. Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta Supervivencia - Cuadrantes . . . . .	54
5.27. Resultados Clasificación - SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Cuadrantes . . . . .	54
5.28. Resultados Clasificación - Resumen - Baja vs Alta Supervivencia - Cuadrantes . . . . .	54
5.29. Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje . . . . .	55
5.30. Resultados Clasificación - SB - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje . . . . .	55
5.31. Resultados Clasificación - SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje . . . . .	55
5.32. Resultados Clasificación - Resumen - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje . . . . .	56
5.33. Resultados Clasificación - SG/SB - Baja vs Alta Supervivencia - Ratios . . . . .	56

5.34. Resultados Clasificación - SB/SG- Baja vs Alta Supervivencia - Ratios . . . . .	57
5.35. Resultados Clasificación - Mejores resultados - Baja vs Alta Supervivencia . . . . .	57
5.36. Resultados Clasificación - SG - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales . . . . .	62
5.37. Resultados Clasificación - SB - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales . . . . .	62
5.38. Resultados Clasificación - SG-SB - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales . . . . .	62
5.39. Resultados Clasificación - Mejores resultados - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales	62
5.40. Resultados Clasificación - SG - ELP vs AMP - Zona Motora . . . . .	63
5.41. Resultados Clasificación - SB - ELP vs AMP - Zona Motora . . . . .	63
5.42. Resultados Clasificación - SG-SB - ELP vs AMP - Zona Motora . . . . .	63
5.43. Resultados Clasificación - Resumen - ELP vs AMP - Zona Motora . . . . .	64
5.44. Resultados Clasificación - Mejores Resultados - ELP vs AMP . . . . .	64
6.1. Resumen Resultados Clasificadores . . . . .	68



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Motivación

La EM es una dolencia para la que actualmente no existe cura y cuyas causas son desconocidas, esto hace que cualquier dato que se pueda aportar sea de gran ayuda para los facultativos que dedican su vida a la investigación de esta dolencia y sobre todo a los pacientes, para que en un futuro esta enfermedad tenga un tratamiento eficaz e incluso unas pautas para intentar prevenirla, ya que sólo el 10% de los pacientes presentan esta enfermedad por causas hereditarias mientras que en el 90% restante las causas son desconocidas.

Poder realizar un estudio que aporte nuevos datos al tratamiento de imagen médica, y a la vez ayude a dar un paso adelante o descartar un camino erróneo en la investigación de esta enfermedad para una posible cura, es una doble satisfacción.

Para la realización de esta tesina fue necesario crear un grupo interdisciplinar, por un lado el Dr. Roberto Paredes de la Universidad Politécnica de Valencia quien aportaba sus conocimientos en reconocimiento de formas, aprendizaje automático y tratamiento de imagen, por otro lado el Dr. Juan Francisco Vázquez Costa quien se dedica a la investigación de la EM en el Hospital Universitario de la Fe (Fe) y finalmente los integrantes del grupo GIBI (Grupo de Investigación Biomédica en Imagen) de la Fe, quienes en la primera etapa de esta tesina, facilitaron el acceso para descargar las IRMC de los pacientes y orientaron en el uso de la herramienta SPM para la realización del preproceso si se quería que el estudio tuviera repercusión científica. El interés del grupo multidisciplinar era alto en todo momento ya que una pequeña mejora en el diagnóstico supondría un enorme beneficio para los pacientes.

En la EM una de las evidencias clínicas que presenta es la acumulación de hierro en la materia cerebral, por lo que se decidió tomar este camino para el diagnóstico automatizado a través de imágenes médicas. Pese a esta evidencia clínica hay muy pocos estudios sobre la cuantificación del hierro en pacientes con la EM y también de medición de cualquier otra característica de forma automatizada con IRMC a pesar del gran interés que presenta esta tarea.

La etapa de recogida de las IRMC del PACS de la Fe fue muy lenta pese a sólo disponer de unos 60 casos, por los protocolos que se debían seguir para su descarga. También cabe destacar la alta curva de aprendizaje que supuso el uso de la herramienta SPM, ya que son necesarios altos conocimientos de neuroimagen y de anatomía cerebral para poder hacer un uso correcto de esta herramienta.

## 1.2. Objetivos Generales

El objetivo final del presente trabajo es que los facultativos dispongan de una primera aproximación de una herramienta para que mediante la IRMC de un paciente con sospechas de padecer la EM sea capaz de cuantificar la cantidad de hierro que tiene el paciente en el cerebro y según esta medida establecer si el paciente padece la enfermedad o no . En el caso de un diagnóstico positivo, en un segundo paso, la herramienta indica que fenotipo de la enfermedad presenta.

Se trata de una primera aproximación, porque la clasificación que se realiza no está libre de errores y es necesario seguir investigando para ver si es posible llegar a unos errores razonables para que esta herramienta pueda usarse de forma práctica en el diagnóstico de la EM y así poder dar un tratamiento efectivo, ya que actualmente el diagnóstico de la enfermedad tarda en torno a un año desde que aparecen los primeros síntomas y esto hace que el tratamiento se suministre en etapas muy avanzadas de la enfermedad, siendo ya poco efectivo . El primer objetivo es por tanto, conseguir un diagnóstico precoz para luego centrarse en qué tratamiento es efectivo administrado en etapas tempranas.

Otro de los objetivos del presente trabajo es apreciar características que se presentan en las IRMC que a simple vista no son visibles y por lo tanto no han sido detectadas clínicamente, como acumulación de hierro en zonas donde no se creía que hubiera.

## 1.3. Estructura de la Tesina

El presente trabajo se estructura en seis capítulos incluido este mismo. A continuación se hace una descripción de cada uno de ellos.

**Capítulo 2:** Se dará una visión de qué es la EM y que fenotipos presenta. Se revisará el estado del arte tanto de la herramienta SPM como de los estudios de imagen médica realizados sobre la EM. Posteriormente se describirá la cuantificación de hierro para el diagnóstico de la EM en imagen médica y el proceso de adquisición de la IRMC.

**Capítulo 3:** En este capítulo se analizarán los pasos del preproceso realizados con la herramienta SPM. Finalmente se detallará el proceso de extracción de características.

**Capítulo 4:** Se hará un repaso de los conceptos de reconocimientos de formas que se van a utilizar, como la normalización de los datos con z-score, la clasificación por k-vecinos más cercanos y la técnica de validación de leave-one-out cross-validation.

**Capítulo 5:** Se analizará el corpus, los diferentes parámetros que varían en cada experimento, las zonas cerebrales que se van a explorar en cada clasificación. Se expondrá la tabla de resultados por cada clasificador, por cada análisis y por cada tipo de sustancia cerebral y los mejores resultados de cada clasificador serán acompañados de los errores promedio y de los intervalos de confianza.

**Capítulo 6:** Se indican las conclusiones con los resultados de cada clasificador y las líneas de investigación que quedan abiertas para trabajos futuros.

## Capítulo 2

# Diagnóstico de la EM mediante imagen digital

### 2.1. Introducción

En este capítulo se describe la EM cuáles son los fenotipos que presenta y en qué se basan actualmente los facultativos para realizar el diagnóstico. En un segundo apartado se repasarán los estudios realizados en neuroimagen con la herramienta SPM y los estudios sobre la EM realizados con IRMC. Finalmente se analizará la cuantificación de hierro sobre la EM y el primer paso necesario para ello que es la digitalización de las imágenes adquiridas.

### 2.2. Enfermedad de la motoneurona

La EM o ELA, es una enfermedad neurodegenerativa progresiva crónica de origen desconocido, que afecta de forma selectiva tanto a la motoneurona superior como inferior, produciéndose una muerte selectiva de las neuronas motoras de la corteza cerebral y de la médula espinal . El pronóstico de esta enfermedad es variable debido a que existen diversos fenotipos, según si está afectada la motoneurona superior, la inferior o ambas. Las motoneuronas o neuronas motoras son células nerviosas y su función es transmitir las señales cerebrales a los músculos, por lo tanto son las encargadas de las funciones que implican movimiento de los músculos como mover las extremidades, el habla, la respiración, la deglución, etc.

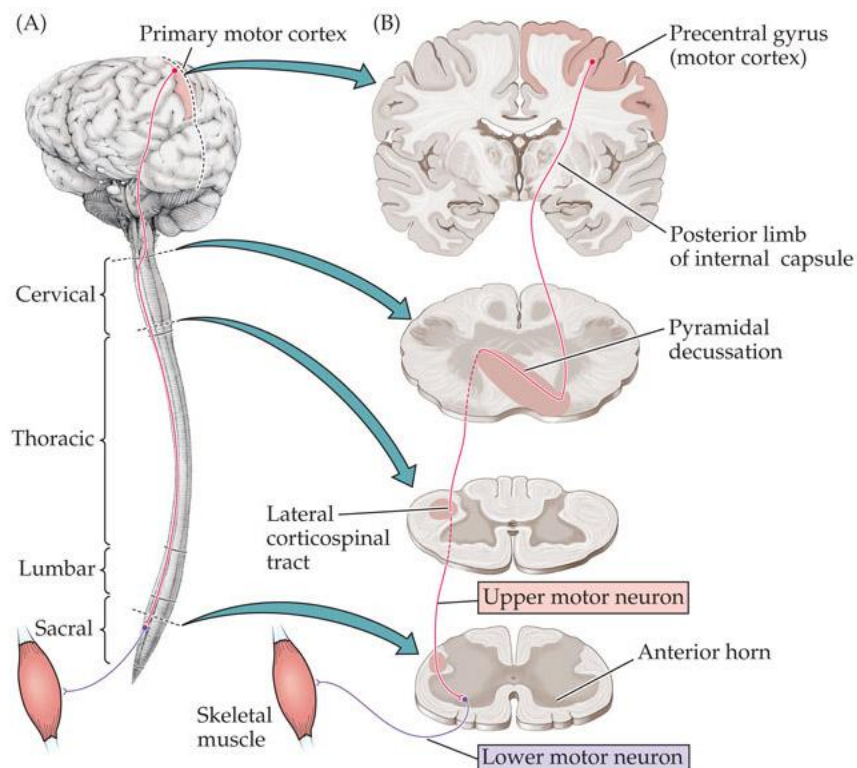


Figura 2.1: Motoneurona Superior - Inferior

- Motoneurona superior (o primera motoneurona): Se encuentra en la corteza cerebral, emite axones que forman el sistema piramidal que finalmente conecta con la médula espinal. Se ven afectados los órganos relacionados con la movilidad.
- Motoneurona inferior (o segunda motoneurona): Se encuentran ubicadas en el asta anterior de la médula, los axones que emiten llegan a los músculos. Se ven afectado la capacidad para respirar y deglutir.

La motoneurona superior transmite su impulso a la motoneurona inferior a través del sistema piramidal y esta segunda motoneurona transmite el impulso al músculo correspondiente.

Esta enfermedad tiene una etiología desconocida en el 90% de los casos y hereditaria en el 10% restante.

### 2.2.1. Fenotipos

Los fenotipos de la EM según el tipo de motoneurona afectada, son los que se indican a continuación.

- ELA: Es la variedad más mortal. Afecta tanto a la motoneurona superior como a la inferior, tiene una evolución mucho más rápida y por lo tanto una supervivencia más corta.

- ELP: Es el que mayor supervivencia presenta, ya que en esta variedad sólo está afectada la motoneurona superior asociado a la movilidad.
- AMP: La mortalidad y evolución de este fenotipos estaría entre la ELP y la ELA, ya que es más mortal que la ELP, pero menos que el ELA, en este variedad está afectada la motoneurona inferior.

supervivencia=ELP>AMP>ELA

### 2.2.2. Diagnóstico

Los principales impedimentos que se encuentran para poder encontrar una cura para esta enfermedad son la heterogeneidad clínica y el retraso en el diagnóstico.

Hoy en día, su diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y en el descarte de otras enfermedades neurodegenerativas con síntomas similares, no existiendo pruebas específicas ni biomarcadores que lleven a un diagnóstico eficaz. Estos factores conllevan retrasos en el diagnóstico en más de un año desde que se detectan los primeros síntomas, lo que provoca la falta de un tratamiento precoz que prolongue la vida de estos pacientes o al menos se mejore su calidad de vida.

Es por esto que hay una necesidad de desarrollo de biomarcadores que permita un diagnóstico temprano y ayude en la investigación sobre las causas de esta enfermedad. Las IRMC tienen un gran potencial para la realización de estos biomarcadores por su amplia disponibilidad y bajo coste.

## 2.3. Estado del arte

En este apartado se hace una revisión de la literatura del uso de SPM para estudios de diferentes patologías, así como de los estudios de neuroimagen que existen de la EM.

### 2.3.1. Estado del arte en SPM

Uno de los primeros estudios que se realizó en 1992 con SPM fue un análisis funcional donde se investigó la actividad de la corteza auditiva en relación a la tasa de palabras oídas, este estudio demostró por primera vez que las señales sensoriales dependientes del tiempo ( las palabras oídas) detectadas en la corteza primaria auditiva se transforman en una salida invariante en el tiempo, que se canaliza a una región especializada funcionalmente llamada el área de Wernicke [Pric 92].

Debido a su estandarización entre la comunidad científica, esta herramienta se utiliza en numerosos estudios de patologías neurodegenerativas como Parkinson [Kapi 09], Alzheimer [Ansa 06], Esquizofrenia [Wrig 95][Meda 09] o EM [Char 09][Elli 01].

En [Kapi 09] se hizo uso de SPM para estudiar las disfunciones de circuitos neuronales existentes en pacientes con la Enfermedad de Parkinson idiopática (EP) y su relación con la duración de los síntomas, a través de imágenes funcionales (imagen del cerebro donde se aprecia las zonas que se activan al realizar una acción o percibir un estímulo), incrementando la validez de los resultados utilizando métodos de análisis estadístico basados en vóxels. En el estudio describieron alteraciones del

flujo sanguíneo cerebral regional en la EP que se relacionan con los circuitos implicados en el control del movimiento, también descubrieron que estas alteraciones eran mayores en pacientes con una mayor evolución de la enfermedad.

En [Meda 09] se utilizó la técnica MBV para estudiar en pacientes con esquizofrenia las diferencias en sustancia gris comparándolo con pacientes sanos, tras el estudio se observó que los pacientes con esquizofrenia presentan una concentración significativamente menor de sustancia gris en regiones corticales y subcorticales.

En [Yaku 09] se hizo un estudio sobre pacientes con Alzheimer leve, pacientes con deterioro cognitivo amnésico leve y pacientes de control. En este estudio se pudo comprobar que el algoritmo de SPM frente a otros tiene mayor poder estadístico para detectar de forma muy temprana hipometabolismo asociado a la enfermedad de Alzheimer y para discriminar enfermedad de Alzheimer leve y deterioro cognitivo amnésico leve frente al envejecimiento saludable.

### 2.3.2. Estado del arte en estudios de la ELA

En las últimas décadas ha habido un importante avance en la introducción de imagen médica para la ayuda al diagnóstico de los facultativos, búsqueda de patrones, grado de afectación etc., en diferentes patologías haciendo uso sobre todo de IRMC tanto estructurales como funcionales.

Hay diferentes factores que pueden determinar el grado de afectación y evolución de la EM, uno muy importante es el hierro que los pacientes depositan en ciertas áreas del cerebro. Clínicamente se ha apreciado que a mayor evolución de la enfermedad mayor acumulación de hierro. En la actualidad apenas hay estudios de la cuantificación de hierro sobre las IRMC para estos pacientes, lo que hace de este estudio sea realmente innovador y pueda abrir un nuevo camino en el diagnóstico de esta enfermedad.

La primera aplicación de IRMC se realizó en 1988 a un grupo de cinco pacientes con EM. El estudio reveló hiperintensidad en el tracto corticoespinal que era visible en las secuencias potenciadas en T2 [Good 88].

Una de las primeras técnicas utilizadas en IRMC fue la MBV, esta técnica permitió construir unos indicadores de regiones cerebrales donde había atrofia (disminución de densidad). Los primeros estudios que aparecieron usando esta técnica de MBV sobre IRMC de pacientes con EM dieron resultados que diferían, por un lado dieron evidencias de atrofia focal en regiones motoras, en la circunvolución postcentral [Agos 07], por otro lado otros estudios reflejaban atrofia generalizada en regiones de la corteza motora [Mezz 07], esta disparidad en los resultados pudo ser fruto de aplicar distintos algoritmos para el procesamiento de las imágenes y diferentes métodos estadísticos [Raja 14]. Estudios más recientes han demostrado atrofia de la sustancia gris más allá del córtex motor como los lóbulos parietales y región frontotemporal [Char 09][Elli 01] y en sustancia blanca extendiéndose a áreas extramotoras como el cuerpo calloso y el cerebelo [Send 11].

Posteriormente a la MBV surgieron estudios que medían el espesor cortical en sustancia gris, para ello se utilizó la técnica de Superficie Basada en Morfometría (SBM) o medición del espesor cortical, y dieron buenos resultados en estudios de la EM. SBM puede dar información más detallada sobre posibles alteraciones de la forma que los estudios realizados con MBV. Los estudios con SBM han demostrado un adelgazamiento cortical notable en las regiones motoras en pacientes con la EM [Vers 12] [Schu 13], estos cambios en el grosor son los que mejor reflejan hasta ahora los cambios que se producen por la EM [Raja 14][Vers 12].

Estudios más recientes han demostrado atrofia progresiva a medida que avanza la enfermedad, focalizándose en distintas partes del cerebro [Menk 14][West 15][Bede 13], estos resultados corroboran

los resultados de otros estudios realizados postmortem [Gese 08][Take 09], por lo que la neuroimagen puede revelar los eventos que se van a desencadenar a lo largo de la enfermedad y no sólo en la etapa final [Turn 15].

También se han realizado numerosos estudios funcionales, en los que una técnica muy útil ha sido la oxigenación BOLD (acrónimo de Blood Oxygenation Level Dependent). La RM funcional (RMf) es una modalidad dentro de la RM que mide los cambios metabólicos que ocurren en una parte del tejido cerebral en actividad. La respuesta funcional en los pacientes con EM se ha medido tanto para tareas motoras como para tareas cognitivas.

Se han observado en diversos estudios conectividad funcional reducida en la red motora [Jels 10] [Tede 12], aunque posteriores estudios han encontrado una mayor conectividad funcional en la corteza motora a pesar de la reducción de la conectividad funcional [Doua 11].

Prácticamente no existe en la literatura estudios sobre la cuantificación de hierro en pacientes con EM. Existe un estudio reciente sobre 138 pacientes sanos de edades comprendidas entre 19 y 75 años que pretende caracterizar los patrones espaciales relacionados con la edad, para poder diferenciarlos de los patológicos por enfermedades degenerativas, y así poder establecer biomarcadores de la cuantificación de hierro. El estudio reveló una degeneración relacionada con la edad y una desmielinización principalmente en la sustancia blanca. Los resultados ayudan a obtener una delimitación entre un envejecimiento normal y saludable y la neurodegeneración patológica [Call 14].

El único estudio de cuantificación de hierro en la EM conocido es el realizado sobre 16 pacientes con EM y 16 pacientes de control, utilizando IRMC de susceptibilidad SWI (acrónimo de Susceptibility Weighted Imaging), sobre zonas de interés y en él se demostró que aumenta el hierro en pacientes con EM en la zona motora [Yu 14].

## 2.4. Diagnostico ELA por cuantificación

### 2.4.1. Introducción

Cada vez es más creciente el desarrollo de técnicas de imagen médica que pueda ayudar al facultativo a la detección de patologías y a establecer su grado de afectación, ya que estas técnicas no sólo ayudan a indicar donde se encuentra la anomalía, sino que pueden extraer información cuantitativa, que no puede medirse ni detectarse visualmente, como por ejemplo, el porcentaje de hierro que hay en el cerebro o el porcentaje del volumen cerebral que se ha perdido en un diagnóstico de atrofia.

La IRMC digitalizadas son analizadas mediante técnicas de visión por computador y reconocimiento de formas para detectar zonas de Interés y para realizar un análisis cuantitativo dando lugar a biomarcadores.

No hay prácticamente estudios de herramientas automatizadas que permitan a través de IRMC la cuantificación del hierro para el diagnóstico de la EM y esta cuantificación es la que va a medir en los vectores de características para los clasificadores de los que se hace uso en el presente trabajo.

### 2.4.2. Cuantificación del hierro

En el presente trabajo lo que se pretende es cuantificar a través de las IRMC el hierro que los pacientes acumulan en el cerebro, ya que los pacientes con EM presentan una acumulación mayor que pacientes sanos o con otras patologías neuronales. Esta acumulación se da tanto en sustancia gris como en la sustancia blanca cerebral. Hay diferentes tipos de IRMC, para este propósito las que permiten una visualización mejor de estos depósitos de hierro son las de susceptibilidad magnética o SWAN,

ya que son útiles para identificar factores que alteran la homogeneidad del campo magnético, como hemorragias, calcificaciones, metales o aire.

El hierro se presenta con un tono más oscuro en las IRMC por lo que se representan con valores menores de intensidad de señal, el problema de realizar este tipo de mediciones es que se puede estar midiendo otras características o componentes cerebrales que puedan presentar niveles cercanos de intensidad, como los vasos sanguíneos.

Para poder hacer esta cuantificación de hierro y así poder conformar los vectores de características y finalmente realizar la clasificación, se han seguido los siguientes pasos:

### 1. Digitalización Imágenes Adquiridas

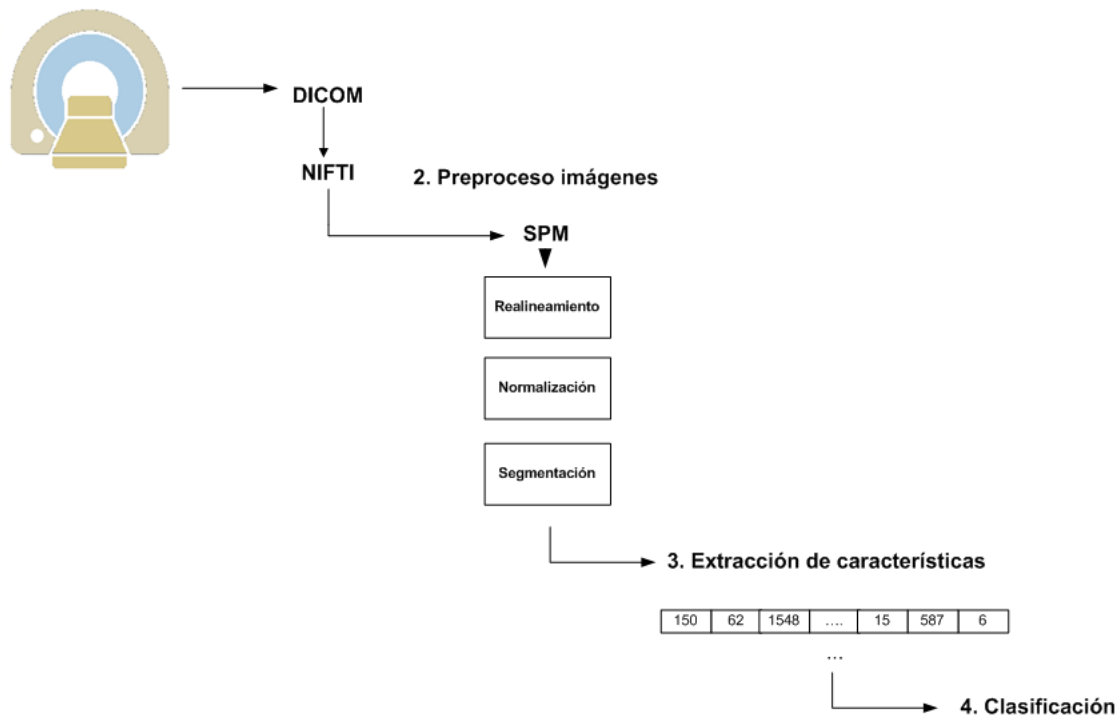


Figura 2.2: Pasos Clasificación IRMC por Cuantificación de Hierro

Inicialmente hay que digitalizar las imágenes adquiridas de RM para poder ser procesadas computacionalmente, tras esto se realizará un preproceso de las imágenes mediante la herramienta SPM, esta herramienta acepta como entrada imágenes en formato NIFTI (acrónimo en inglés de Neuroimaging Informatics Technology Initiative) y originariamente se tienen en formato DICOM (acrónimo de Digital Imaging and Communication in Medicine), por lo que habrá que realizar la conversión. Una vez convertidas a formato NIFTI, se realizará el preproceso, este consiste inicialmente en realinear las secuencias de las IRMC para corregir los movimientos de cabeza del paciente, tras este paso las IRMC se llevarán a un mismo espacio estándar para que puedan ser comparadas entre sujetos, sin que los discriminantes sean el tamaño, forma u orientación del cerebro, este paso es conocido como normalización. El último paso del preproceso es la segmentación, donde se extrae la sustancia gris y la



sustancia blanca cerebral .

Cuando se disponga de las IRMC preprocesadas se realizará una extracción de características para poder llevar a cabo la clasificación, esta extracción consta de contabilizar los niveles de intensidad señal que se encuentran por debajo de unos ciertos umbrales establecidos.

### 2.4.3. Digitalización de imágenes adquiridas

Cuando las imágenes son adquiridas a través de la máquina de resonancia magnética (RM) son enviadas y almacenadas en un repositorio del hospital en formato DICOM.

DICOM es un formato estandarizado de imagen médica que permite almacenar tanto la imagen, como los datos relevantes del paciente como son edad, sexo, nombre, apellidos, historia clínica, etc., y también información sobre los equipos de adquisición. Este estándar surgió ante la necesidad de un protocolo , con un diálogo normalizado y un formato común de imágenes para la transmisión e intercambio de imágenes médicas entre equipos heterogéneos.

Una vez se descargaron del PACS del Hospital Universitario de la Fe, las IRMC de cada uno de los pacientes sobre los que se iba a realizar el estudio, las imágenes tuvieron que ser anonimizadas al disponer de información sensible sobre el paciente, para preservar su privacidad.

Las imágenes anonimizadas fueron comprobadas en busca de artefactos que alteraran significativamente la calidad e información de la imagen, los pacientes cuyas secuencias de IRMC poseían este tipo de artefactos se eliminaron del estudio.

Una vez comprobados todos los estudios, se pasó a la realización del preproceso, haciendo uso del toolkit SPM. Para que las imágenes pudieran ser leídas por SPM se convirtieron del formato DICOM al formato NIFTI-1 que es el que soporta dicha herramienta y para tal transformación se hizo uso del toolkit DCM2NII.

NIFTI es un estándar de formato de imagen que fue diseñado para el análisis científico de las imágenes cerebrales. El formato es simple, compacto y versátil. Una característica interesante de este formato es que intenta mantener la información de orientación espacial. El objetivo de este estándar es promover la interoperabilidad en el nivel de intercambio de archivos entre paquetes de software de análisis de datos de neuroimagen. Los autores de software de tratamiento de neuroimagen como AFNI, BrainVoyager, FSL y SPM se han comprometido a apoyar este formato para la entrada y salida.

# Capítulo 3

## Preproceso

### 3.1. Introducción

Las IRMC de cada sujeto sobre las que se va a trabajar son las secuencias potenciadas en T1 y secuencias SWAN . Las secuencias SWAN son el resultado de una técnica de adquisición de RM que permite ver pequeños vasos sanguíneos, grandes estructuras vasculares y sangrado microscópico en el cerebro además de tener una buena visualización de los depósitos de hierro y de calcificaciones cerebrales. De estas secuencias se extraerá toda la información para la realización de la clasificación por contener la información relativa al hierro mediante los valores de intensidad de la señal. Las T1 por contra contienen mayor información estructural o anatómica pero no tanto de la dolencia del paciente, es por esto que en las etapas de normalización y segmentación del preproceso, donde se requiere información anatómica para realizar las transformaciones y deformaciones necesarias, las estimaciones se realizarán sobre las T1 y los parámetros de deformación o las máscaras devueltas serán aplicadas sobre las SWAN .

#### **Tratamiento de IRMC mediante SPM**

SPM es una herramienta de software libre de procesamiento de IRMC desarrollada por el centro Wellcome Trust Centre for Neuroimaging de UCL (University College London) , cuya finalidad es la realización de mapas de estadísticos paramétricos para realizar la búsqueda de efectos de interés en imágenes médicas. Este toolkit incluye un paquete para el análisis estadístico y a pesar de ser una herramienta libre se ejecuta sobre Matlab.

La comunidad científica de neuroimagen ha aceptado y utilizado ampliamente esta herramienta desde su aparición en 1991 y todas las posteriores actualizaciones hasta la última en octubre de 2014 con la versión SPM12, que es la que se utiliza en el presente trabajo. SPM se utiliza actualmente en departamentos de psiquiatría, psicología, neurología, radiología, medicina nuclear, farmacología, ciencias cognitivas y del comportamiento, bioestadística y física biomédica de todo el mundo para la investigación de enfermedades mentales, cuantificación de efectos farmacológicos, estudios cognitivos, realización de análisis longitudinales, estudios intersujeto, estudios morfométricos y un largo etcétera [Gisp 03].

SPM tiene dos partes una de preproceso de las imágenes que las prepara para poder realizar un análisis estadístico y otra de análisis e inferencia estadística, en el presente trabajo sólo se hará uso de

esta herramienta para realizar el preproceso de las imágenes aplicando luego una normalización de los datos y la clasificación por vecino más cercano.

La razón por la que se ha utilizado esta herramienta para realizar el preproceso es porque al tratarse de una herramienta estandarizada en la comunidad científica los resultados obtenidos podrán ser comprobados, contrastados y replicados, características muy a tener en cuenta si se desea que este estudio pueda ser de utilidad y tenerse en cuenta dentro de esta comunidad.

Hay que mencionar la alta curva de aprendizaje que requiere este software debido a la gran cantidad de parámetros que se manejan, la amplia versatilidad de procedimientos que se pueden realizar y los altos conocimientos en neuroimagen que precisa, así como el alto coste computacional que requiere.

Para poder hacer una comparación de depósitos de hierro en sustancia gris y sustancia blanca entre sujetos se necesita hacer un estudio en función de la densidad, por lo que se aplicará la técnica de morfología basada en vóxels (MBV).

### **Comparación de estructuras cerebrales mediante MBV**

La MBV es una técnica que se desarrolló para hacer posible la comparación de estructuras cerebrales entre diferentes sujetos. Debido a que las estructuras cerebrales varían en tamaño, forma, posición y orientación según el sujeto, las comparaciones funcionales y estructurales se hacían difíciles, lo que dio lugar al desarrollo de métodos de comparación como la morfometría. La morfometría es una técnica cuantitativa que se fundamenta en la toma y análisis de mediciones de formas [Suar 03]. Esta técnica es una de las aplicaciones más comunes en la medicina, para poder hacer comparativas del objeto con otros sujetos o con un atlas.

La morfometría basada en vóxels permite la comparación vóxel a vóxel de la concentración de materia de los distintos tipos de tejido entre sujetos sin necesidad de definir regiones de interés, se analiza todo el volumen cerebral.

Para que esta comparación de los resultados más exactos posibles, es necesario una etapa de alineamiento para corregir los movimientos de cabeza del paciente durante la realización de la RM, una segunda etapa de normalización espacial de las imágenes de todos los sujetos a un mismo espacio, y una última etapa de segmentación donde se extrae de las imágenes la materia gris y blanca por separado y tras esto ya es posible hacer la comparación con los métodos estadísticos que se deseen.

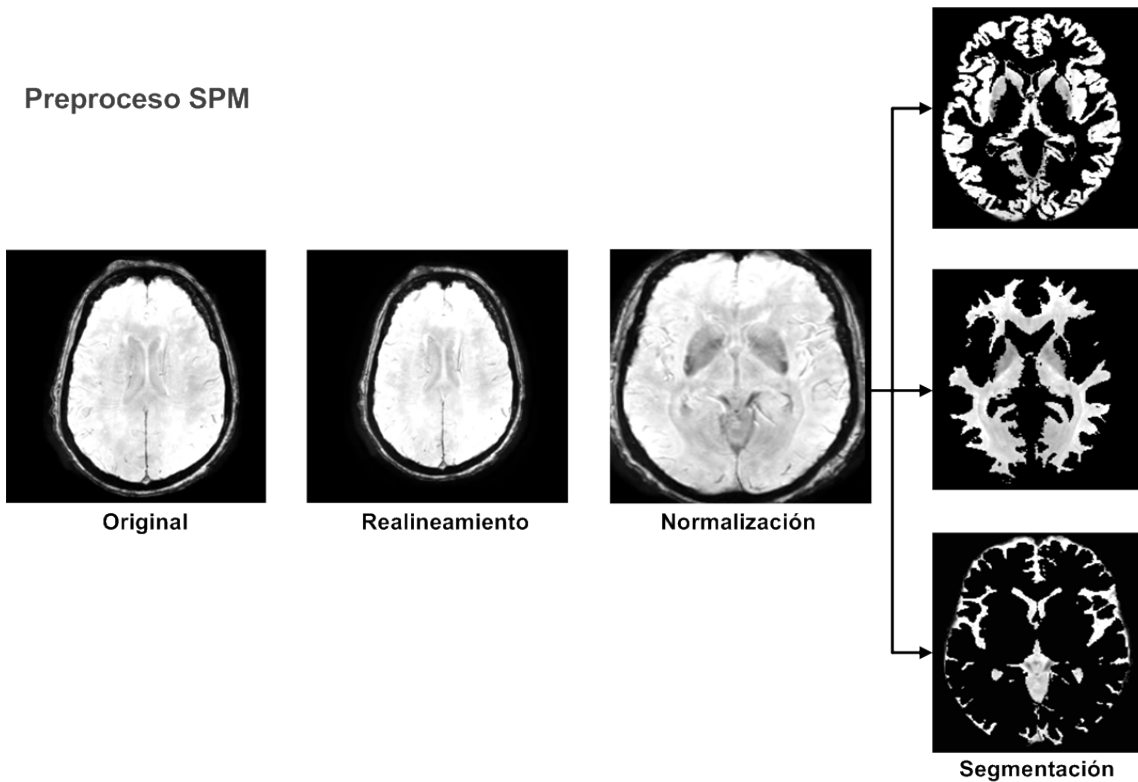


Figura 3.1: Preproceso SPM

En los siguientes apartados se describen con detalle cada uno de los procesos.

### 3.2. Realineamiento

En la realización de las IRMC es frecuente que el paciente no tenga la cabeza fija, el realineamiento de las secuencias corrige estos movimientos de cabeza aplicando las traslaciones y rotaciones necesarias que corrijan estas diferencias para que una determinada coordenada se corresponda con el mismo vóxel en toda la serie temporal.

Este paso sólo se aplica en el caso de que se disponga de varias imágenes de un mismo sujeto, en este trabajo tenemos las secuencias T1 y las SWAN, por lo que se seleccionaran ambas secuencias para realinearlas en el mismo proceso. El módulo de realineamiento de SPM realinea todos los volúmenes basándose en el primero de la serie, tras esto estima un volumen promedio basándose en todos los volúmenes y finalmente vuelve a realinear todos los volúmenes a este volumen promedio. Tras ejecutar este módulo SPM devuelve todos los volúmenes realineados al promedio con el prefijo «r», en el caso del presente estudio devuelve las secuencias SWAN y las T1 realineadas, también devuelve un archivo con el prefijo «rp» que contiene los parámetros de movimiento y otro fichero con prefijo «mean» que contiene el volumen promedio.

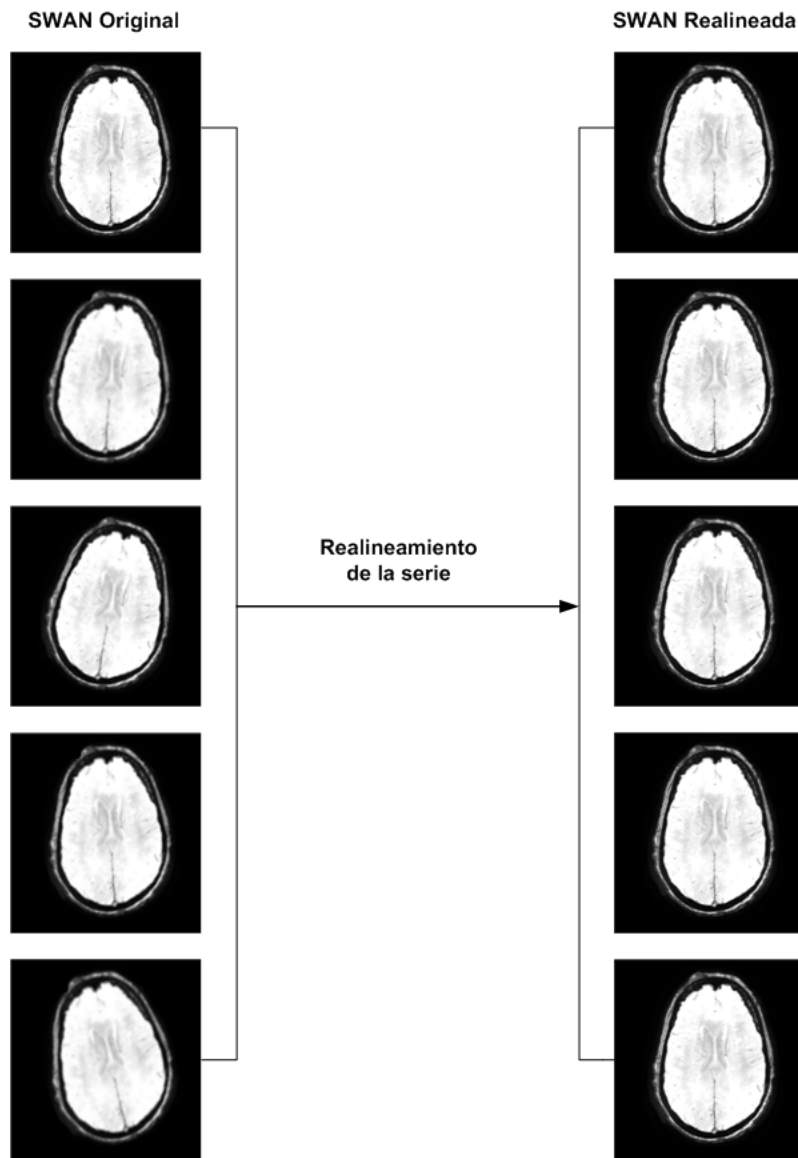


Figura 3.2: Realineamiento

El realineado corrige las diferencias en la posición que se dan en imágenes de un mismo paciente, pero no pone en un mismo espacio común las secuencias de diferentes sujetos, este fin se consigue realizando la normalización espacial.

### 3.3. Normalización

Para poder realizar una comparación vóxel a vóxel entre diferentes sujetos es necesario trabajar en el mismo espacio estereotáctico, para que cada vóxel de un sujeto corresponda con el mismo vóxel en el otro sujeto, por lo que al finalizar la normalización las imágenes de los diferentes sujetos tendrán el mismo tamaño de imagen  $x$  e  $y$ , y el mismo número de cortes, eje  $z$ .

El proceso de normalización en SPM consiste en una transformación de las coordenadas de la imagen original a un cerebro de referencia o template, ajustando la orientación, posición y el tamaño del cerebro.

Los mapas de tejido probabilístico (TPM:Tissue probability maps) que están por defecto en SPM, son versiones modificadas de los atlas ICBM (International Consortium for Brain Mapping) fruto de la media de 452 secuencias potenciadas en T1 que se clasificaron en tejidos de sustancia gris, sustancia blanca, líquido cefalorraquídeo, hueso y otros tejidos blandos, y que posteriormente fueron registrados al espacio de coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal (INM) y submuestreadas a 2 mm.

Las transformaciones necesarias para la normalización implican la deformación elástica de las imágenes para que concuerden con el espacio normalizado o sistema de coordenadas estándar. La estimación de estas deformaciones se estiman sobre las T1. Tras la estimación SPM devuelve un fichero con los parámetros de deformación y luego estos parámetros son aplicados a las secuencias SWAN para ser normalizadas espacialmente.

Las imágenes T1 de cada sujeto se hacen corresponder (registrar) con el template o cerebro promedio para poder estimar los 12 parámetros de las transformaciones afines que se indica a continuación:

- 3 Traslaciones (por  $t_x$  y  $t_y$ )

$$x_1 = 1x_0 + 0y_0 + t_x$$

$$y_1 = 0x_0 + 1y_0 + t_y$$

- 3 rotaciones (alrededor del origen)

$$x_1 = \cos(\Theta)x_0 + \sin(\Theta)y_0 + 0$$

$$y_1 = -\sin(\Theta)x_0 + \cos(\Theta)y_0 + 0$$

- 3 zooms (por  $S_x$  y  $S_y$ )

$$x_1 = s_x x_0 + 0y_0 + 0$$

$$y_1 = 0x_0 + s_y y_0 + 0$$

- 3 shears

$$x_1 = 1x_0 + h y_0 + 0$$

$$y_1 = 0x_0 + 1y_0 + 0$$

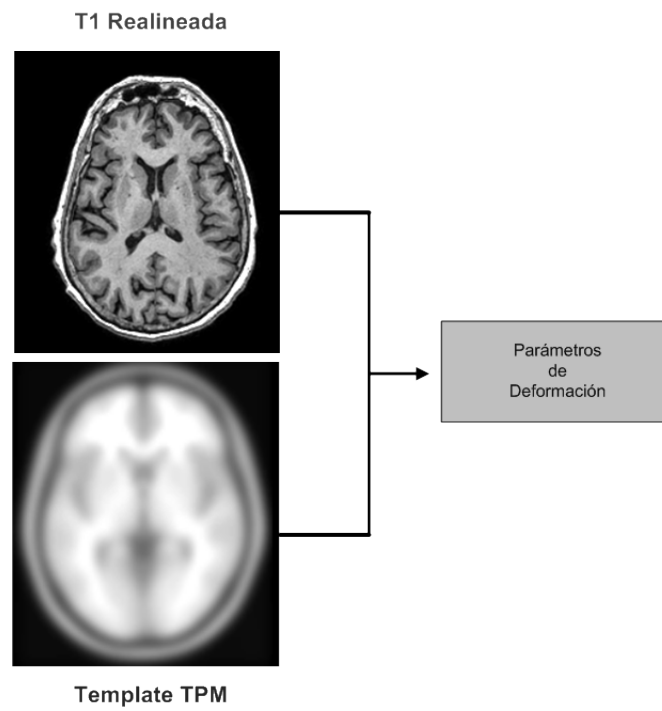


Figura 3.3: Estimación Parámetros de Deformación

Una vez se estiman estos parámetros de deformación sobre las T1, se aplican a la imagen original del resto de secuencias, en este caso de las SWAN y como resultado se obtiene la imagen SWAN normalizada al espacio INM.

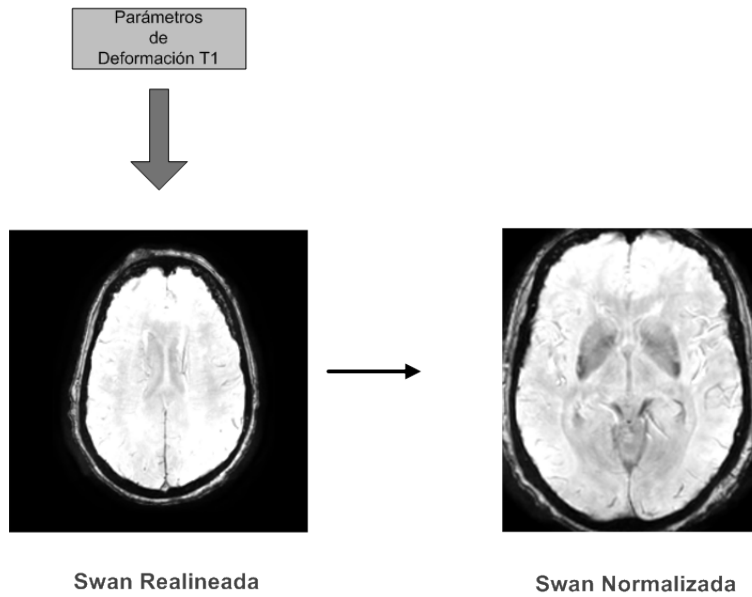


Figura 3.4: Normalización SWAN

Esta normalización, además de permitir la comparación vóxel a vóxel de las imágenes, también facilita la localización de las áreas funcionales [Gisp 03].

SPM no realiza la verificación de la normalización, esta debe de hacerse visualmente comparando la imagen normalizada con el patrón y la imagen original.

### 3.4. Segmentación

Dado que no interesa analizar toda la anatomía cerebral, sino que sólo se explorará la sustancia blanca y sustancia gris en busca de depósitos de hierro, tras la normalización se aplicará el proceso de segmentación que consiste en clasificar cada vóxel en sustancia blanca, sustancia gris, líquido cefalorraquídeo, hueso u otros tejidos blandos, en función de unos mapas a priori, dichos mapas son obtenidos del mismo template que se aplica en la normalización. Este proceso de segmentación devolverá cinco imágenes por cada imagen a segmentar, en este estudio sólo utilizaremos las imágenes de sustancia gris, sustancia blanca y la unión de ambas (sustancia gris y blanca) ya que resulta de interés poder establecer si en la EM hay una mayor acumulación de hierro en una de estas sustancias en particular o si se da en ambas.



**Tissue Probability Maps ICBM**

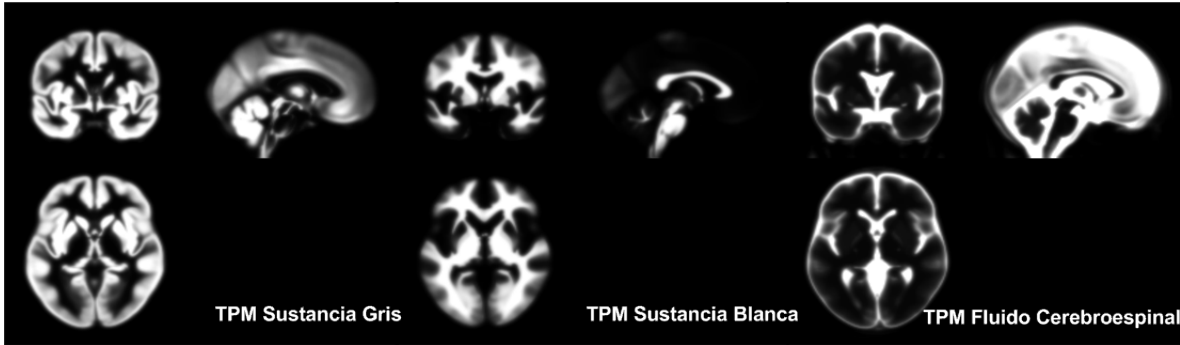


Figura 3.5: Mapas de Probabilidad de Tejidos

Una vez se dispone de las IRMC de sustancia gris y blanca el siguiente paso es realizar la extracción de características.

### 3.5. Extracción de Características

Se disponen de IRMC de sustancia gris y blanca en 3D representadas en  $2^{16}$  bits. Para conformar el vector de características por cada uno de los cortes (eje z), se recorre toda la imagen donde cada valor de la posición (x,y) representa un valor intensidad del píxel.

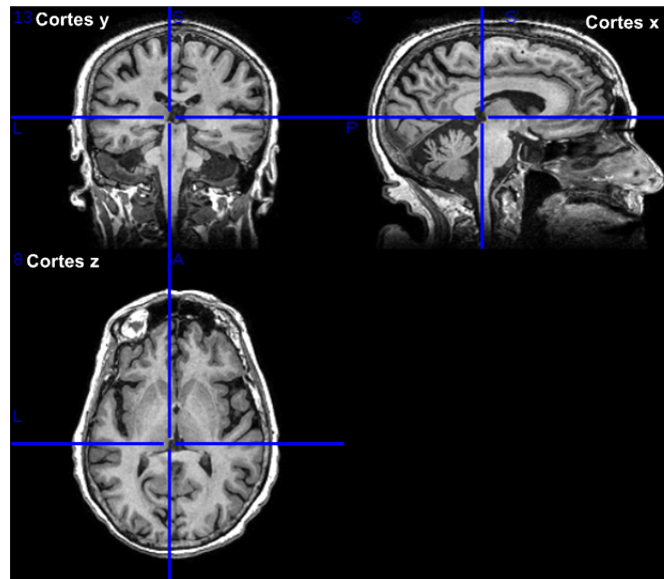


Figura 3.6: Dimensiones Imagen Médica 3D

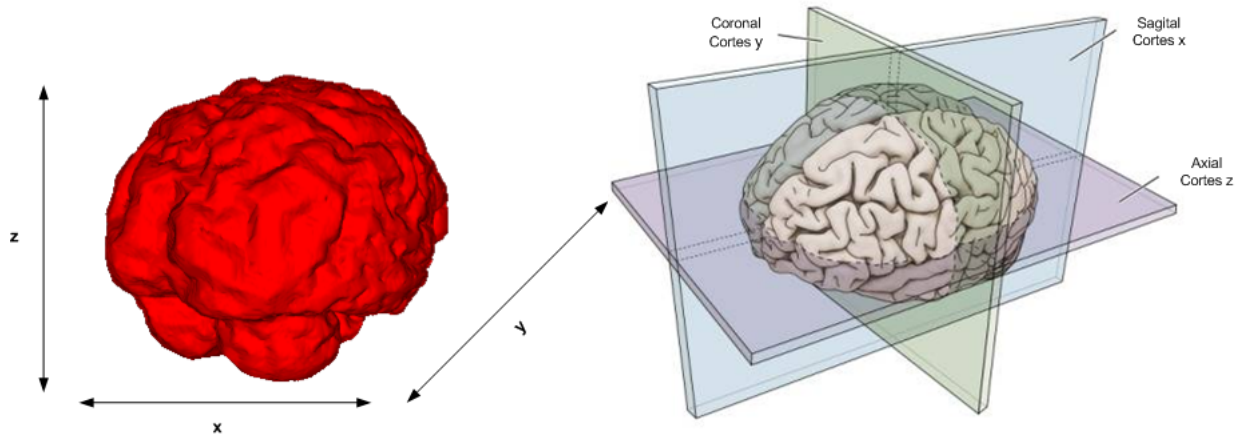


Figura 3.7: Secciones - Cortes x,y,z

En este estudio se desea realizar una cuantificación del hierro. La información útil para poder llegar a cabo esta cuantificación es el nivel de intensidad de cada píxel. El hierro se presenta en la IRMC con un valor de intensidad bajo, teniendo en cuenta que el negro se representa con el valor de intensidad cero y que el blanco toma el mayor valor de intensidad, el hierro se representa visualmente en las imágenes como un gris oscuro. Para intentar captar la cantidad de píxeles que forman los depósitos de hierro, se han establecido unos valores de intensidad a priori que son 64, 128, 256, 512, 1024 y 2048. Estos valores se han establecido como umbrales, es decir, se ha realizado un conteo de cuántos píxeles (mayores de cero) tienen un valor de intensidad menor a cada uno de estos valores. Este conteo se realiza por cada corte, con lo que finalmente el vector de características tiene tantos componentes como cortes y cada valor lo representa el valor del contador.



Figura 3.8: Vector Características

Tras la normalización espacial todas las imágenes pasan a tener el mismo número de cortes, en concreto 156. Para el estudio no se van a tener en cuenta todos los cortes ya que algunos de ellos no tienen información relevante, como los cortes más superiores e inferiores donde ya no hay ni sustancia gris ni blanca. Los cortes que se han tenido en cuenta son del 38 al 146.

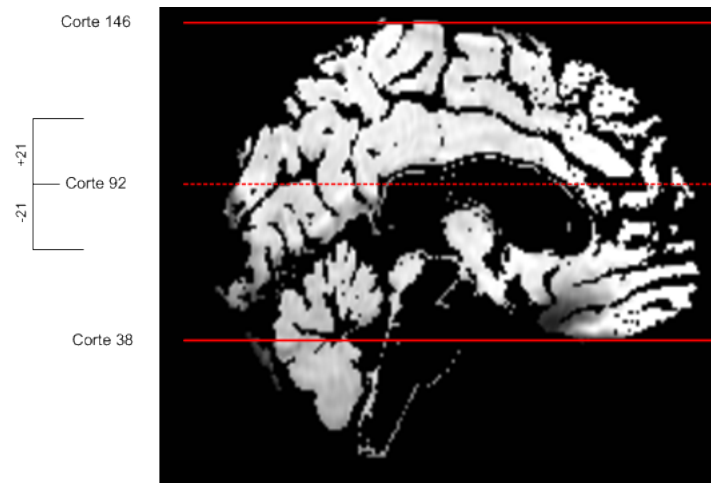


Figura 3.9: Cortes considerados

Una vez establecido cuál es el intervalo de cortes que se va a incluir en el estudio, se calcula cuál es el corte central de este intervalo:

$$x = 38 + \frac{146-38}{2} = 92$$

Partiendo del corte 92 se van a explorar intervalos incrementales en número de cortes hasta  $92 \pm 21$ , de tal forma que en primer caso se tomará el corte 92 únicamente, el segundo intervalo comprenderá del 91 al 93 y así sucesivamente como se representa en la siguiente figura.

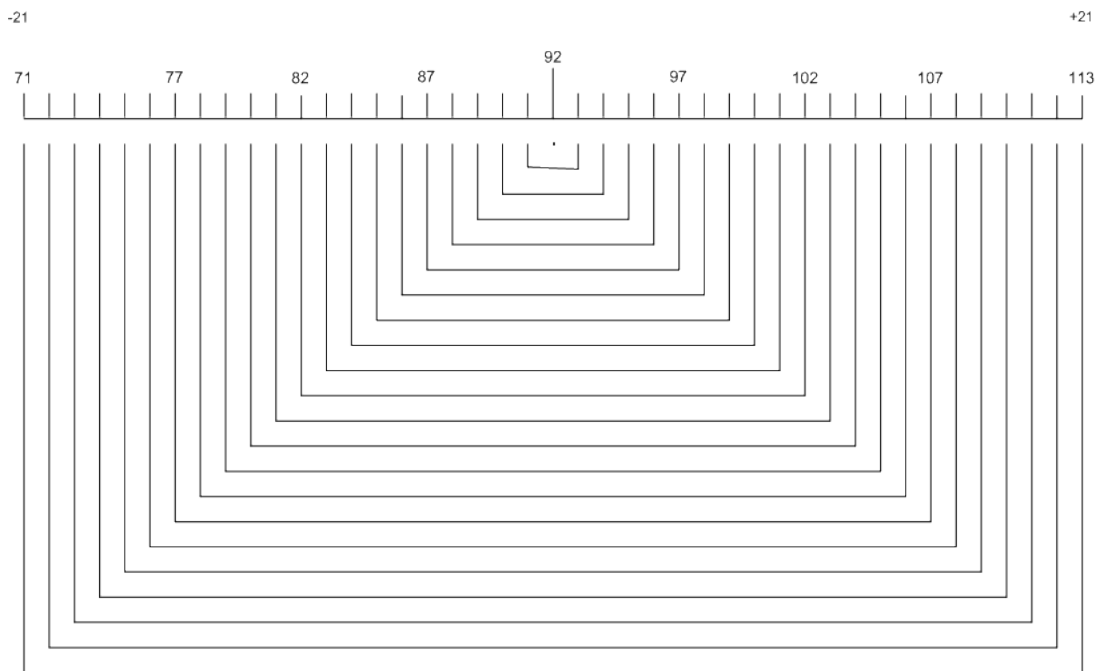


Figura 3.10: Intervalos de cortes analizados - Todas las zonas cerebrales

Se analizarán por tanto desde un sólo corte, el corte 92, hasta 43 cortes formados por el intervalo del corte 71 al 113. También se explorarán todos los cortes desde el 38 al 146 con un total de 109 cortes. Por lo tanto el número de componentes dependerá del número de cortes del intervalo que se esté explorando.

## Capítulo 4

# Técnicas de Reconocimiento de formas

### 4.1. Introducción

En este capítulo se hace una descripción de los técnicas de reconocimiento de formas que se aplican tras el preproceso, como son la normalización de los datos utilizada, la clasificación por k-vecinos más cercanos y la técnica de validación.

### 4.2. Normalización de los datos

Los datos que conforman el vector de características son contadores de niveles de intensidad que se encuentran por debajo de ciertos umbrales de las IRMC, estos datos se han normalizado realizando un z-score también conocido como puntuación estándar, tras esta normalización el dato indica si está por encima (positivo) o por debajo (negativo) de la media.

El z-score se calcula restando para cada dato la media y dividiendo entre la desviación típica de los 60 datos de cada uno de los componentes del vector de características. Este método de normalización o estandarización es el más utilizado para comparar una muestra con una desviación normal estándar con  $\mu=0$  y  $\sigma=1$ , esta normalización sólo es posible si se conocen todos los datos de la población, como ocurre en el presente estudio con una población de 60 sujetos.

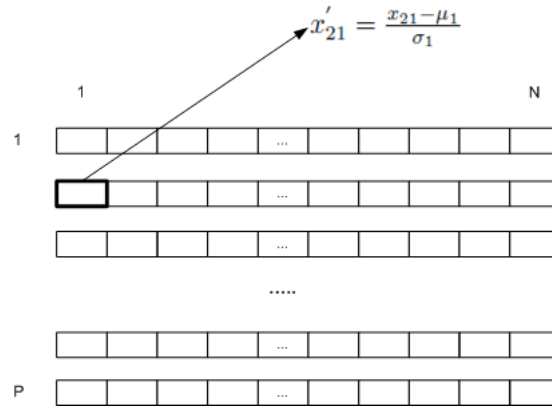


Figura 4.1: Z-score

Si se tiene  $N$  características por cada sujeto y una población de  $P$  sujetos, se calcula la media y desviación típica sobre los  $P$  elementos de cada característica  $N$  de la siguiente forma.

Si tenemos que  $p = 1, \dots, P$  y  $n = 1, \dots, N$ ;

$$\mu_n = \frac{1}{P} \sum_{p=1}^P x_{p,n} \quad \sigma_n = \sqrt{\frac{\sum_{p=1}^P (x_{p,n} - \mu_n)^2}{P}} \quad (1)$$

Dando lugar  $N$  medias  $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n$  y  $N$  desviaciones típicas,  $\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_n$ . Cada elemento  $x_{p,n}$  será normalizado restándole la media y dividiendo entre la desviación típica que le corresponde.

$$x'_{p,n} = \frac{x_{p,n} - \mu_n}{\sigma_n} \quad (2)$$

Una vez calculados todos los nuevos valores  $x'_{p,n}$ , la media y la desviación típica de cada columna de la matriz de datos valdrán  $\mu = 0$  y  $\sigma = 1$ .

### 4.3. Clasificación

En el presente trabajo se va a hacer uso del clasificador k-vecinos más cercano. Se trata de un clasificador de aprendizaje supervisado que forma parte de los clasificadores basados en distancias. Estos clasificadores requieren de una función de distancia para calcular la proximidad entre un par de puntos.

La probabilidad a posteriori de este clasificador se estima como [Cive 13]:

$$\hat{p}(c|x) = \frac{K_c(x)}{k} \quad (3)$$

Donde  $k$  es el número de vecinos más cercano que se va a tener en cuenta y  $k_c(x)$  son los  $k$  vecinos más cercanos de  $x$  etiquetados como  $c$ .

Usando la ecuación (3) el clasificador de Bayes puede ser aproximado como:

$$c^* = \underset{c=1, \dots, C}{\operatorname{arg\,max}} p(c|x) \approx \underset{c=1, \dots, C}{\operatorname{arg\,max}} k_c(x) \quad (4)$$

Esto quiere decir que  $x$  se clasifica a la clase más votada entre sus  $k$  vecinos más cercanos.

La aproximación (4) es conocida como el clasificador  $k$ -vecinos más cercanos:

$$c(x) = \underset{c=1, \dots, C}{\operatorname{arg\,max}} k_c(x) \quad (5)$$

$$\text{donde } k_c(x) = |k(x) \cap P_c| \quad (6)$$

$P_c$  es el conjunto de muestras que representa la clase  $c$  y  $k(x)$  es el conjunto de los  $k$  vecinos más próximos a  $x$ , por lo que en la ecuación (6),  $k_c(x)$  son aquellos  $k$  vecinos más cercanos a  $x$  que son tomados del conjunto de muestras de la clase  $c$ .

En el caso que se produzca empate entre las clases más votadas de  $k$ , se resuelve con 1-NN (acrónimo de Nearest Neighbors).

Para determinar cuál es el conjunto  $k(x)$  se hace uso de la distancia euclídea o  $L_2$ , que en  $\mathbb{R}^D$  es definida como:

$$d = \sqrt{\sum_d (x_d - y_d)^2} \quad \forall x, y \in \mathbb{R}^D \quad (7)$$

A continuación se presenta un ejemplo gráfico con tres clases y una muestra  $x$  a clasificar:

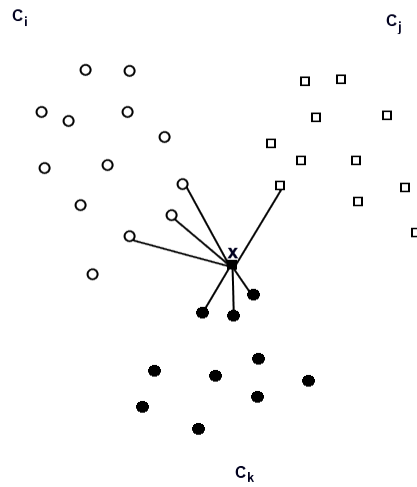


Figura 4.2: Clasificador Vecino Más Cercano 7-knn

En la figura anterior se ve como por distancia euclídea la muestra  $x$  obtiene el conjunto de 7 vecinos más cercanos, de los cuales tres son de la clase  $c_i$ , uno de la clase  $c_j$  y tres de la clase  $c_k$ , por lo que hay un empate con las clases  $c_i$  y  $c_k$ , que se resuelve eligiendo la clase de entre las empatadas que tenga una muestra con una distancia menor a  $x$ , en este caso la clase ganadora es  $c_k$ .

#### 4.4. Validación

Debido a que se dispone de un corpus pequeño con sólo 60 muestras, para garantizar que los resultados de la clasificación son independientes de la partición para training y test que se realice se ha utilizado la técnica de validación leave-one-out Cross validation (LOOCV).



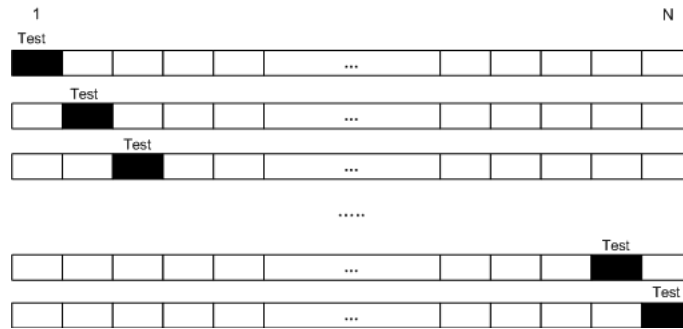


Figura 4.3: Leave-One-Out Cross-Validation

Para realizar esta validación se realizará N experimentos, siendo N=número de muestras de las que se dispone, en este caso 60. En cada experimento se dejará fuera una de las muestras y será clasificada sobre las 59 muestras restantes, por lo que se dispondrá en cada iteración de una sola muestra para test y de N-1 muestras para training.

El error final de clasificación se calcula como el promedio de los errores de cada iteración.

$$error = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N error_i \quad (8)$$

## Capítulo 5

# Experimentos

### 5.1. Introducción

En este capítulo se analiza el corpus del que se dispone para la realización de los experimentos. Se explica cómo se realizan los diferentes análisis por cada clasificador, así como los datos que se van a acompañar a las tablas de resultados de los mejores clasificadores como son, los errores promedio y los intervalos de confianza, para poder medir la bondad de los resultados. En cada apartado se exponen los resultados que han obtenido cada uno de los clasificadores de cada una de las zonas cerebrales analizadas y de cada sustancia cerebral.

#### 5.1.1. Corpus

Tras realizar el preproceso se dispone de las IRMC de sustancia gris, sustancia blanca y de la unión de sustancia gris y sustancia blanca, de 60 pacientes, 53 de ellos con la EM y 7 de control con otras enfermedades neurodegenerativas clínicamente parecidas a la EM. Dentro de los 53 pacientes con la EM se encuentran los siguientes casos de cada fenotipo :

- 31 casos de ELA.
- 9 casos de ELP.
- 13 casos de AMP.

Tal como se ha mencionado en el apartado 2.2 la ELA es el fenotipo que presenta un peor diagnóstico, es decir, presenta una baja supervivencia frente a la ELP y AMP, y dentro de este último grupo considerado de alta supervivencia, la ELP tiene mayor supervivencia que la AMP. Teniendo esto en cuenta, inicialmente se pretendió hacer un clasificador que diferenciara baja de alta supervivencia y de control, es decir, que diferenciara si pertenecía al fenotipo ELA o bien al ELP /AMP o se trataba de un sujeto con otra patología . Para tal fin las clases se distribuyeron de la siguiente forma:

Fenotipo	Clase	Nº Casos
ELA	1	31
ELP-AMP	2	22
Control	3	7

Tabla 5.1: Clasificador 3 Clases: Baja - Alta (Supervivencia) - Control

Pero no se obtiene una buena clasificación con esta agrupación del corpus, como se verá en el apartado 5.2 , y se decidió dividir este clasificador en dos. Un primer clasificador que distinga los pacientes con la EM de los de control y un segundo clasificador que dentro de los que ha clasificado como con EM, indica si se trata de baja (ELA) o de alta (ELP,AMP) supervivencia . Por lo que los clasificadores finalmente son:

Fenotipo	Clase	Nº Casos
ELA-ELP-AMP	1	53
Control	2	7

Tabla 5.2: EM vs Control

Fenotipo	Clase	Nº Casos
ELA	1	31
ELP-AMP	2	22

Tabla 5.3: Baja vs Alta Supervivencia

Por último se ha desarrollado un tercer clasificador que dentro de los clasificados como de alta supervivencia, indica si se trata de un sujeto con ELP o con AMP.

Fenotipo	Clase	Nº Casos
ELP	1	9
AMP	2	13

Tabla 5.4: ELP vs AMP

Para poder llegar a un diagnóstico final, las imágenes han seguido el siguiente flujo a través de los clasificadores para poder ser etiquetadas finalmente como Control, ELA, ELP o AMP.

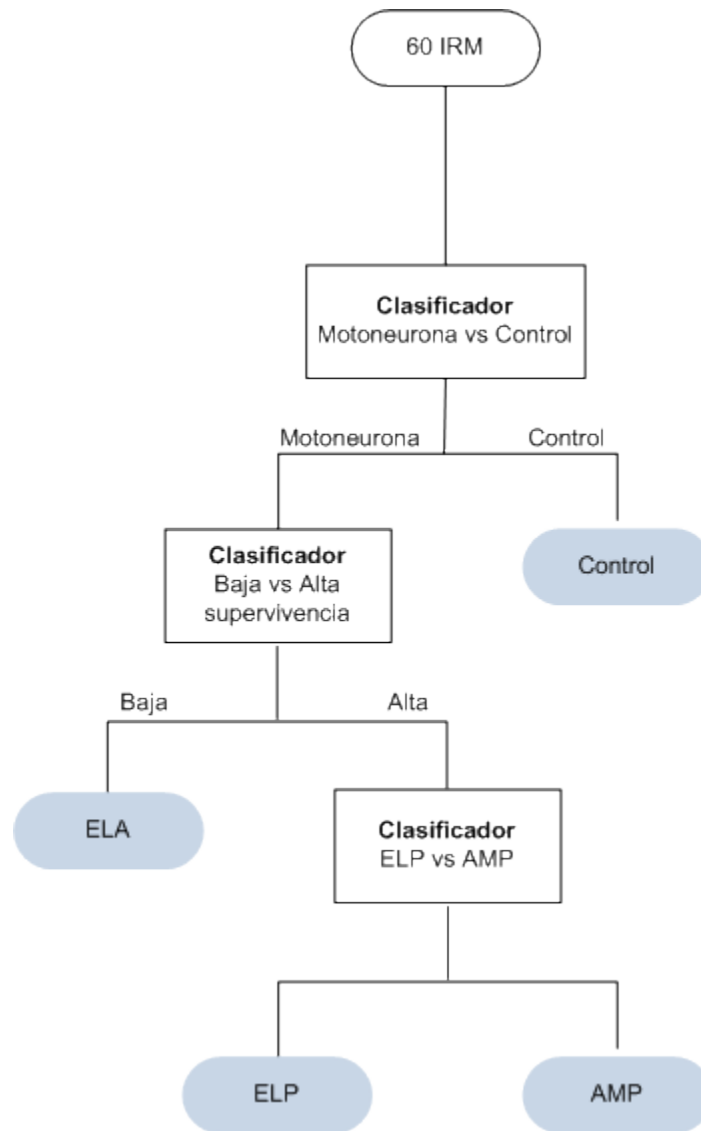


Figura 5.1: Flujo Clasificación

### 5.1.2. Parámetros

Los parámetros que se van a variar en las clasificaciones son los siguientes:

- **Número de umbrales:** Inicialmente se han establecido los umbrales 64,128, 256, 512, 1024 y 2048. Como ya se ha indicado en el apartado 3.5, estos umbrales representan valores de intensidad de gris que se tomarán para contabilizar cuántos píxeles de la imagen están por debajo de cada uno de ellos. Una vez realizada la clasificación se podrá comprobar cuál es el umbral que mejor

clasifica.

- **Número de cortes:** En el apartado 3.5 se ha explicado cómo se van a tomar estos cortes. Se analizará desde un único corte hasta 109 cortes y se verá que intervalo tiene la información más relevante y por lo tanto obtiene mejores resultados.
- **Número de vecinos:** La clasificación como se ha indicado en el apartado 4.3 se va a realizar con el vecino más cercano y los números de vecinos que se van a tener en cuenta en la clasificación son 1, 3, 5 y 7.

### 5.1.3. Análisis

Se van a realizar diferentes análisis en función de las zonas que se van a analizar del cerebro. Dependiendo del clasificador se van a realizar los siguientes análisis:

- EM vs Control: Se analizan todas las zonas de cerebro, y no se explorarán otras zonas más específicas debido a que con este análisis ya se han obtenido buenos resultados.
- Baja vs Alta Supervivencia: Este es el clasificador que mayor número de análisis se ha realizado en aras de obtener mejores resultados. Los análisis realizados en este clasificador se indican a continuación:
  - Análisis de todas las zonas cerebrales. Se analiza toda la imagen, tal y como se ha indicado en el apartado 3.5.
  - Análisis de la zona motora. sólo se analiza la parte de la imagen que forma la zona motora. Se explica con detalle en el apartado 5.4.2.
  - Análisis de cada cuadrante. Se realizan un total de cuatro análisis uno por cada cuadrante de la imagen y posteriormente se unen los cuatro vectores resultantes para formar un único vector de características. Este análisis se verá en el apartado 5.4.3 .
- ELP vs AMP: En este clasificador se va a analizar tanto la zona motora, como todas las zonas cerebrales.

Por cada imagen de sustancia gris, sustancia blanca y por sustancia gris y blanca unidas, se van a realizar un total de 552 clasificaciones ya que se dispone de:

- 6 umbrales
- 23 intervalos de cortes
- 4 valores de números de vecino.

Si el análisis es de la zona motora se tendrán en cuenta otros cortes según las referencias anatómicas que se detallarán en el apartado 5.4.2 . En este caso el número de experimentos lanzados serán de 1056, debido a que se tendrán en cuenta el mismo número de umbrales y valores de número de vecinos más cercanos, pero el número de intervalos de cortes en lugar de ser 23 serán 44, ver figura 5.10 .

#### 5.1.4. Errores de clasificación y promedio

Para cada clasificador se va a realizar los experimentos sobre sustancia gris, blanca y ambas y para todos los casos se van a lanzar los experimentos con todas las combinaciones de parámetros, mostrando en las tablas de resultado las 5 mejores clasificaciones, detallando el intervalo de cortes , el umbral , el número de vecinos más cercanos y la matriz de confusión.

Los mejores resultados de cada clasificador se van a acompañar con gráficas de los errores promedio. Estos errores promedio se van a calcular por cada número de cortes y por cada umbral para reducir la variabilidad de la estimación de los parámetros, evaluando la bondad de los resultados debido al amplio intervalo de confianza que presentan.

En estos errores promedio se verá cómo un único parámetro afecta al resultado mediante una aproximación bayesiana teniendo en cuenta cualquier otra posible combinación del resto de parámetros y promediando para todos ellos, obteniendo un resultado más cercano a la realidad en cuanto a cómo afecta ese parámetro al resultado.

#### 5.1.5. Estimación del error de clasificación

Para cada clasificador se calculará el verdadero riesgo de error con una confianza del 95 % sobre el mejor error obtenido, siguiendo la siguiente estimación:

Sea  $p$  la verdadera probabilidad de error de un clasificador. Una estimación de  $p$  puede obtenerse contabilizando el número de errores,  $N_e$ , que se producen cuando se clasifican  $N$  muestras de test, de tal modo que la aproximación de  $p$  sería [Vida 13]:

$$\hat{p} = \frac{N_e}{N} \quad (9)$$

El intervalo de confianza al 95 % sería:

$$P(\hat{p} - \epsilon \leq p \leq \hat{p} + \epsilon) = 0,95 \quad (10)$$

$$\text{donde } \epsilon = 1,96 \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{N}} \quad (11)$$

## 5.2. Primer Clasificador

En este apartado se muestran los resultados del primer clasificador que se realizó. Para este clasificador se distinguieron tres clases, ELA (clase 1) vs ELP-AMP (clase 2) vs Control (clase 3), intentando distinguir en una sola clasificación los casos de baja supervivencia (ELA) frente a los casos de alta supervivencia (ELP-AMP) y los controles.

Se tienen los siguientes números de casos por clase:

- Clase 1 - ELA : 31 casos.
- Clase 2 - ELP-AMP: 22 casos.
- Clase 3 - Control: 7 casos.

El análisis que se ha empleado para este clasificador es el de todas las zonas cerebrales.

**Sustancia gris**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
92_92	1	128	SG	5	36.7	[ 25 6 0 ; 9 13 0 ; 6 1 0 ]
89_95	7	512	SG	7	36.7	[ 26 5 0 ; 10 12 0 ; 5 2 0 ]
92_92	1	128	SG	7	38.3	[ 26 5 0 ; 11 11 0 ; 6 1 0 ]
92_92	1	512	SG	7	38.3	[ 28 3 0 ; 13 9 0 ; 6 1 0 ]
90_94	5	512	SG	7	38.3	[ 26 5 0 ; 11 11 0 ; 5 2 0 ]

Tabla 5.5: Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta vs Control

**Sustancia Blanca**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
92_92	1	1024	SB	1	41.7	[ 20 11 0 ; 8 13 1 ; 1 4 2 ]
92_92	1	1024	SB	3	41.7	[ 21 10 0 ; 9 12 1 ; 1 4 2 ]
87_97	11	256	SB	3	41.7	[ 27 4 0 ; 13 8 1 ; 6 1 0 ]
87_97	11	256	SB	5	41.7	[ 18 13 0 ; 5 17 0 ; 3 4 0 ]
86_98	13	256	SB	3	41.7	[ 26 4 1 ; 13 7 2 ; 3 2 2 ]

Tabla 5.6: Resultados Clasificación - SB - Alta vs Baja vs Control

**Sustancia gris y sustancia blanca**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
90_94	5	512	SG-SB	7	35	[ 27 4 0 ; 10 12 0 ; 5 2 0 ]
88_96	9	512	SG-SB	7	35	[ 26 5 0 ; 9 13 0 ; 5 2 0 ]
91_93	3	512	SG-SB	7	36.7	[ 27 4 0 ; 11 11 0 ; 5 2 0 ]
89_95	7	512	SG-SB	7	36.7	[ 26 5 0 ; 10 12 0 ; 5 2 0 ]
86_98	13	512	SG-SB	5	36.7	[ 25 5 1 ; 9 13 0 ; 5 2 0 ]

Tabla 5.7: Resultados Clasificación - SG-SB - Alta vs Baja vs Control

**Resumen**

En la siguiente tabla se muestran los mejores resultados por sustancia.

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
89_95	7	512	SG	7	36.7	[ 26 5 0 ; 10 12 0 ; 5 2 0 ]
87_97	11	256	SB	3	41.7	[ 27 4 0 ; 13 8 1 ; 6 1 0 ]
90_94	5	512	SG-SB	7	35	[ 27 4 0 ; 10 12 0 ; 5 2 0 ]

Tabla 5.8: Resultados Clasificación - Resumen - Alta vs Baja vs Control

El menor error al que se llega es un 35%, al ver que era bastante alto, y que prácticamente no clasificaba bien ningún control, lo que se optó fue por dividir esta clasificación en dos, teniendo por un lado un clasificador que discriminara casos con EM de los de control y un segundo clasificador que dentro de los clasificados con EM indicara si se trata de Baja Supervivencia (ELA) o Alta (ELP-AMP).

### 5.3. Enfermedad Motoneurona vs Control

En este clasificador se pretende distinguir los casos con EM (clase 1) que comprende todos los fenotipos, ELA, ELP y AMP de los de Control (clase 2). Cada clase se dispone de los siguientes números de casos:

- Clase 1 - EM: 53 casos.
- Clase 2 - Control: 7 casos.

Para este clasificador se ha realizado un único análisis de todas las zonas cerebrales.

#### Sustancia Gris

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
88_96	9	2048	SG	1	8.3	[ 52 1 ; 4 3 ]
87_97	11	2048	SG	1	8.3	[ 52 1 ; 4 3 ]
90_94	5	1024	SG	1	10	[ 51 2 ; 4 3 ]
85_99	15	2048	SG	1	10	[ 52 1 ; 5 2 ]
88_96	9	2048	SG	7	11.7	[ 53 0 ; 7 0 ]

Tabla 5.9: Resultados Clasificación - SG - EM vs Control

Se alcanza un menor error con el umbral 2048, por lo que se prueban umbrales cercanos a 2048. Se prueban los umbrales siguiendo la siguiente fórmula  $2048 - [256,512]$  y  $2048 + [256,512,1024]$  que son [1536 1792 2304 2560 3072].

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
92_92	1	3072	SG	1	6.7	[ 53 0 ; 4 3 ]
90_94	5	3072	SG	1	6.7	[ 52 1 ; 3 4 ]
89_95	7	3072	SG	1	8.3	[ 51 2 ; 3 4 ]
85_99	15	3072	SG	1	8.3	[ 51 2 ; 3 4 ]
83_101	18	3072	SG	1	8.3	[ 51 2 ; 3 4 ]

Tabla 5.10: Resultados Clasificación - SG - EM vs Control - Umbrales cercanos a 2048

Se prueban valores mayores a 3072. Según la fórmula  $3072 + [128,192,204,216,228]$  que son [3200,3264,3276,3288,3300].



Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
88_96	9	3288	SG	3	8.3	[ 51 2 ; 3 4 ]
87_97	11	3288	SG	3	8.3	[ 51 2 ; 3 4 ]
86_98	13	3288	SG	3	8.3	[ 51 2 ; 3 4 ]
90_94	5	3288	SG	3	8.3	[ 51 2 ; 3 4 ]
85_99	14	3288	SG	3	8.3	[ 51 2 ; 3 4 ]

Tabla 5.11: Resultados Clasificación - SG - EM vs Control - Umbrales Mayores a 3072

### Sustancia Blanca

Dado que se ha tenido que explorar umbrales mayores a 2048 porque a medida que se aumentaba el umbral la clasificación era mejor en sustancia gris, en sustancia blanca se va a partir analizando los siguientes umbrales 64, 128, 256, 512, 1024, 2048 y 3072.

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
86_98	13	3072	SB	1	10	[ 50 3 ; 3 4 ]
85_99	15	3072	SB	1	10	[ 50 3 ; 3 4 ]
84_100	17	3072	SB	5	10	[ 52 1 ; 5 2 ]
83_101	19	1024	SB	3	10	[ 53 0 ; 6 1 ]
38_146	109	1024	SB	1	10	[ 51 2 ; 4 3 ]

Tabla 5.12: Resultados Clasificación - SB - EM vs Control

Los mejores resultados se han obtenido con el umbral 3072 por lo que se exploran valores mayores a este, al igual que en el apartado anterior con la sustancia gris se exploran 3200, 3264, 3276, 3288 y 3300.

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
84_100	17	3264	SB	1	6.7	[ 51 2 ; 2 5 ]
84_100	17	3276	SB	1	6.7	[ 50 3 ; 1 6 ]
87_97	11	3300	SB	3	6.7	[ 51 2 ; 2 5 ]
86_98	13	3288	SB	3	6.7	[ 51 2 ; 2 5 ]
84_100	17	3288	SB	1	6.7	[ 50 3 ; 1 6 ]

Tabla 5.13: Resultados Clasificación - SB - EM vs Control - Umbrales Mayores a 3072

### Sustancia Gris y sustancia blanca

Se han exploran todos los umbrales de los apartados anteriores dado que han dado buenos resultados. Los umbrales explorados son 64, 128, 256, 512, 1024, 2048, 3072, 3200, 3264, 3276, 3288 y 3300.

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
89_95	7	3264	SG-SB	3	8.3	[ 52 1 ; 4 3 ]
87_97	11	3276	SG-SB	3	8.3	[ 52 1 ; 4 3 ]
81_103	23	3288	SG-SB	5	8.3	[ 52 1 ; 4 3 ]
85_99	15	3300	SG-SB	5	8.3	[ 52 1 ; 4 3 ]
76_108	33	3276	SG-SB	5	8.3	[ 52 1 ; 4 3 ]

Tabla 5.14: Resultados Clasificación - SGSB - EM vs Control

### 5.3.1. Resumen

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
90_94	5	3072	SG	1	6.7	[ 52 1 ; 3 4 ]
84_100	17	3276	SB	1	6.7	[ 50 3 ; 1 6 ]
89_95	7	3264	SG-SB	3	8.3	[ 52 1 ; 4 3 ]

Tabla 5.15: Resultados Clasificación - Resumen - EM vs Control

El menor error alcanzado es de 6,7% tanto en sustancia gris como en sustancia blanca. En sustancia blanca la matriz de confusión muestra cómo se logra clasificar correctamente 6 de los 7 casos de control.

#### Gráfica comparativa

En la siguiente figura se muestran cuatro cortes consecutivos de IRMC de sustancia blanca de un paciente clasificado con EM y otro sujeto de Control.

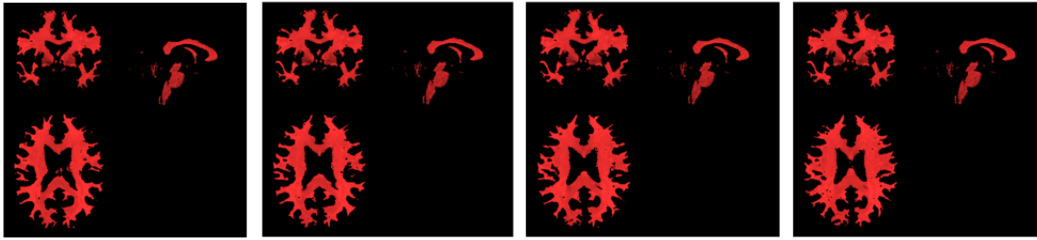
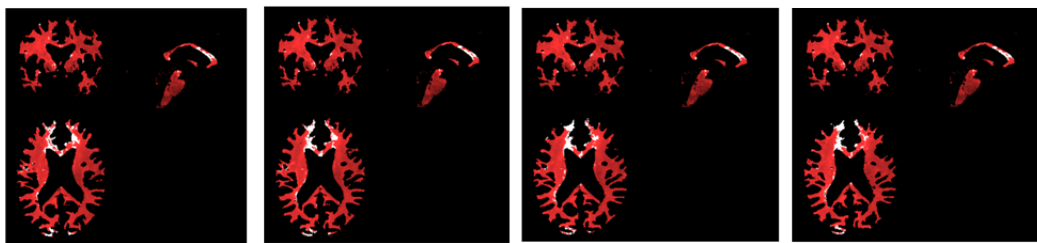
**Enfermedad Motoneurona****Control**

Figura 5.2: Cortes EM vs Control - Umbral 3276 - SB

En las imágenes los píxeles en rojo son aquellos que están por debajo del umbral de 3276. Se aprecia como en las imágenes del sujeto de control hay píxeles de la sustancia blanca que han quedado por encima del umbral, píxeles más blancos, mientras que en el paciente con EM todos los píxeles están en rojo, por debajo del umbral. Aquí la duda surge en porqué un umbral tan alto es capaz de clasificar tan bien sujetos con la EM frente a los de control, ya que este umbral no está cuantificando el hierro sino que está cogiendo en el caso de EM toda la imagen de sustancia blanca.

El Dr. Vázquez Costa de la Fe, experto en la EM viendo los resultados y las imágenes llegó a la conclusión que podían deberse a que los pacientes con EM acumulen hierro en menor cantidad en todas las zonas cerebrales y esto haga que aunque no sea visibles como depósitos de hierro, la sustancia blanca y gris sea más oscura en pacientes con la EM.

**Errores promedio**

A continuación se muestran las gráficas de los errores promedio para las clasificaciones que han obtenido el menor error de 6.7%, que ha sido sobre sustancia gris y sustancia blanca.

– Sustancia gris

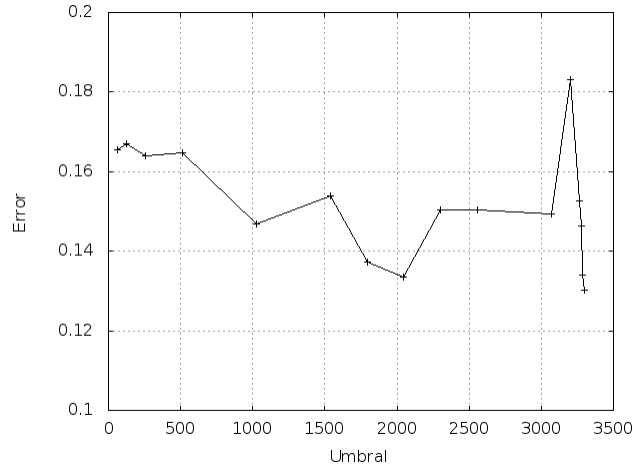


Figura 5.3: Gráfica Promedio Error - Umbrales SG - EM vs Control

El mejor valor de umbral según la gráfica promedio es 3300.

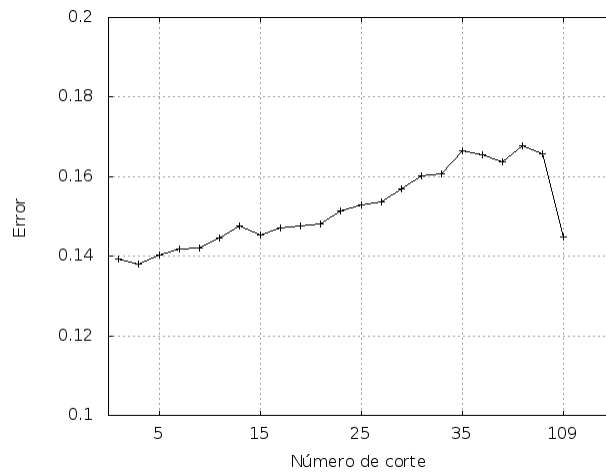


Figura 5.4: Gráfica Promedio Error - Cortes SG - EM vs Control

A medida que aumenta el número de cortes aumenta el error, a excepción de cuando se coge el intervalo más amplio de cortes del 38 al 146 con 109 cortes . El menor error se obtiene con 3 cortes, que corresponde al intervalo [91:93].

– Sustancia blanca

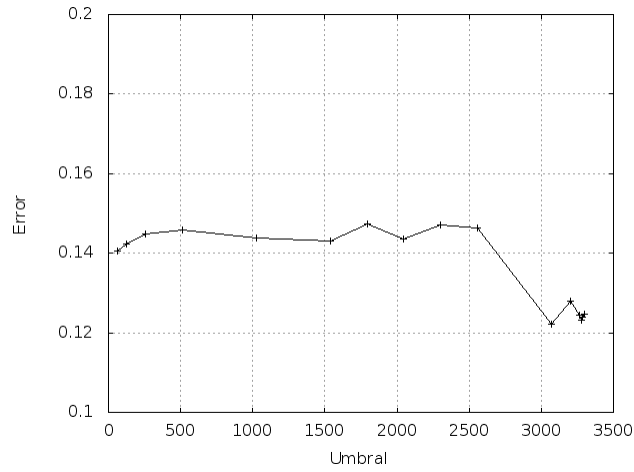


Figura 5.5: Gráfica Promedio Error - Umbrales SB - E. Motoneurona vs Control

El umbral que obtiene un error promedio menor es 3072.

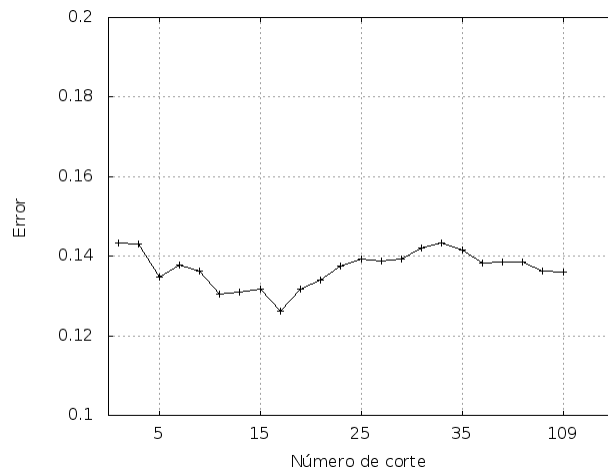


Figura 5.6: Gráfica Promedio Error - Cortes SB - EM vs Control

El mejor valor de números de corte es 17 que comprende el corte del 84 al 100.

**Intervalo de confianza**

Se calcula el intervalo de confianza tal como se ha descrito en el apartado 5.1.5 .

Tenemos que el mejor error que se ha obtenido es del 6.7%, luego  $\hat{p} = 0,067$ . Con una confianza del 95% se puede afirmar que el verdadero riesgo de error es:

$$p = \hat{p} \pm 1,96\sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{N}} = 0,067 \pm 1,96\sqrt{\frac{0,067*0,933}{60}} = 0,067 \pm 0,063 \quad 0,004 \leq p \leq 0,13$$

**5.4. Baja vs Alta supervivencia**

Dado que el fenotipo que menor supervivencia tiene es el ELA (clase 1) y los que registran mayor supervivencia son el ELP y AMP (Clase 2) , se han unido estos dos últimos en una misma clase que representa los pacientes con Alta Supervivencia frente a los pacientes con fenotipo ELA que son de Baja Supervivencia. Los casos que se disponen por clase son los siguientes:

- Clase 1 - ELA : 31 casos.
- Clase 2 - ELP-AMP: 22 casos.

En esta clasificación se ha explorado todas las zonas del cerebro, la zona motora y los cuatro cuadrantes para unirlos en un mismo vector.

**5.4.1. Todas las zonas del cerebro****Sustancia Gris**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
89_95	7	512	SG	7	28.3	[ 26 5 ; 10 12 ]
92_92	1	512	SG	7	30.2	[ 28 3 ; 13 9 ]
92_92	1	1024	SG	5	30.2	[ 23 8 ; 8 14 ]
90_94	5	512	SG	7	30.2	[ 26 5 ; 11 11 ]
88_96	9	512	SG	5	30.2	[ 25 6 ; 10 12 ]

Tabla 5.16: Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales

**Sustancia Blanca**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
87_97	11	256	SB	3	32.1	[ 27 4 ; 13 9 ]
73_111	39	1024	SB	5	32.1	[ 27 4 ; 13 9 ]
38_146	109	512	SB	1	32.1	[ 21 10 ; 7 15 ]
92_92	1	1024	SB	3	34	[ 23 8 ; 10 12 ]
86_98	13	256	SB	3	34	[ 27 4 ; 14 8 ]

Tabla 5.17: Resultados Clasificación - SB - Baja vs Alta Supervivencia- Todas las Zonas Cerebrales

**Sustancia gris y sustancia blanca**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
90_94	5	512	SG-SB	7	26.4	[ 27 4 ; 10 12 ]
86_98	13	512	SG-SB	5	26.4	[ 26 5 ; 9 13 ]
90_94	5	512	SG-SB	5	28.3	[ 26 5 ; 10 12 ]
89_95	7	512	SG-SB	5	28.3	[ 26 5 ; 10 12 ]
88_96	9	512	SG-SB	5	28.3	[ 26 5 ; 10 12 ]

Tabla 5.18: Resultados Clasificación - SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales

Al observar que los mejores resultados se dan con el umbral 512 se analizan valores cercanos a este  $512 \pm 128 = [384, 640]$

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
92_92	1	640	SG-SB	5	24.5	[ 29 2 ; 11 11 ]
92_92	1	640	SG-SB	7	26.4	[ 28 3 ; 11 11 ]
91_93	3	384	SG-SB	7	26.4	[ 27 4 ; 10 12 ]
90_94	5	640	SG-SB	5	26.4	[ 28 3 ; 11 11 ]
90_94	5	640	SG-SB	7	26.4	[ 27 4 ; 10 12 ]

Tabla 5.19: Resultados Clasificación - SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales - Umbrales cercanos a 512

**Resumen**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
89_95	7	512	SG	7	28.3	[ 26 5 ; 10 12 ]
87_97	11	256	SB	3	32.1	[ 27 4 ; 13 9 ]
92_92	1	640	SG-SB	5	24.5	[ 29 2 ; 11 11 ]

Tabla 5.20: Resultados Clasificación - Resumen - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales

Teniendo en cuenta todas las zonas del cerebro se obtiene una mejor clasificación de Baja vs Alta Supervivencia con sustancia gris y blanca juntas con un error del 24.5% y un umbral de 640.

**5.4.2. Zona Motora**

En los apartados anteriores se ha realizado la clasificación explorando todas las zonas cerebrales, en este apartado, con el propósito de mejorar el error de clasificación de 24.5%, la extracción de características se ha realizado contabilizando únicamente aquellos píxeles que se encuentran por debajo de cierto umbral en la zona motora. Se explora esta zona de forma aislada porque la acumulación de hierro en los pacientes con EM se produce principalmente en la zona motora.

En la siguiente imagen se observa en color azul que parte ocupa la zona motora en el cerebro.

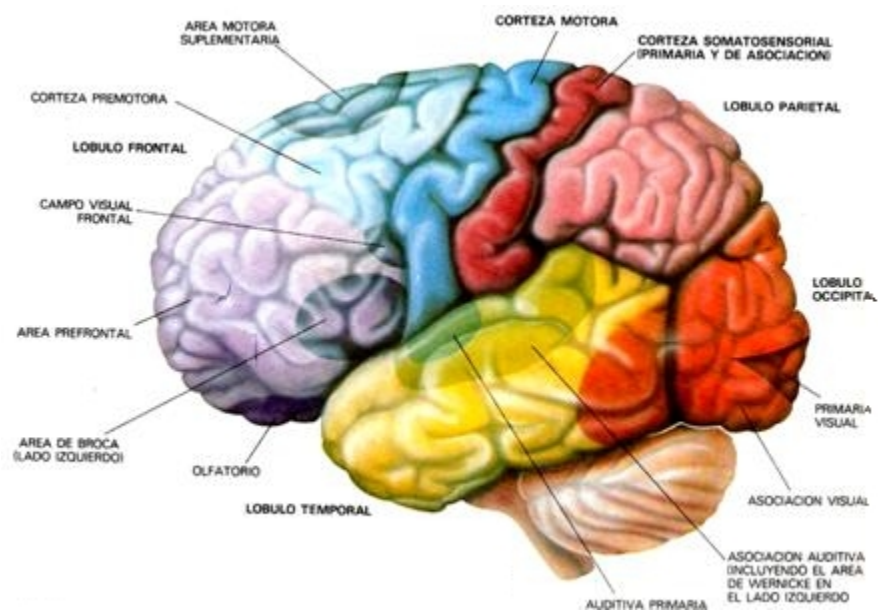


Figura 5.7: Zona Motora

Para poder hacer el estudio de esta única zona, con la ayuda del Dr. Vázquez Costa, se ha delimitado la parte del cerebro a estudiar basándose en las siguientes referencias anatómicas obtenidas de [Nieu 08].



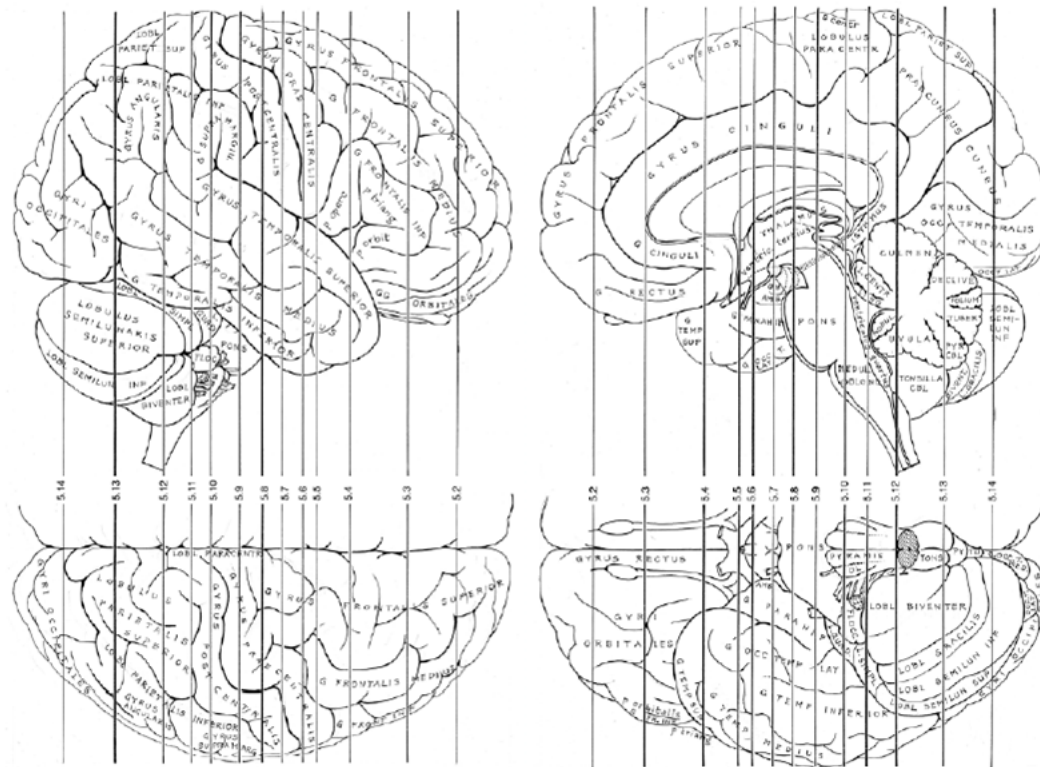


Figura 5.8: Secciones Verticales

Se tomaron de la sección 5.3 a la 5.12 para las secciones verticales.

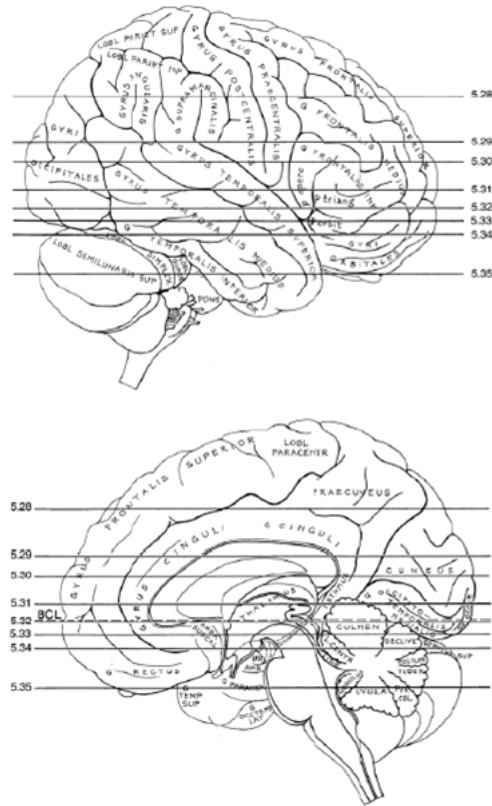


Figura 5.9: Secciones Horizontales

Para las secciones horizontales se tomó todo el cerebro desde la sección 5.32 hacia arriba.

Teniendo en cuenta estas delimitaciones y trasladándolas a las medidas en las que se encuentran las IRMC en 3D, los cortes (eje z) que se van a tener en cuenta son del 64 al 150, por lo que al igual que en el análisis de todas las zonas cerebrales, se va a analizar la zona motora tomando intervalos de cortes de diferentes tamaños, partiendo de un sólo corte que será el corte central entre 64 y 150.

$$x = 64 + \frac{150 - 64}{2} = 107$$

Partiendo del corte central 107 , se va a tomar intervalos crecientes en números de corte, es decir primero se tomará un corte, el 107, luego tres cortes que serán el 106, 107 y 108 y así sucesivamente hasta  $64 \pm 43$ , tal y como se muestra en la siguiente figura.

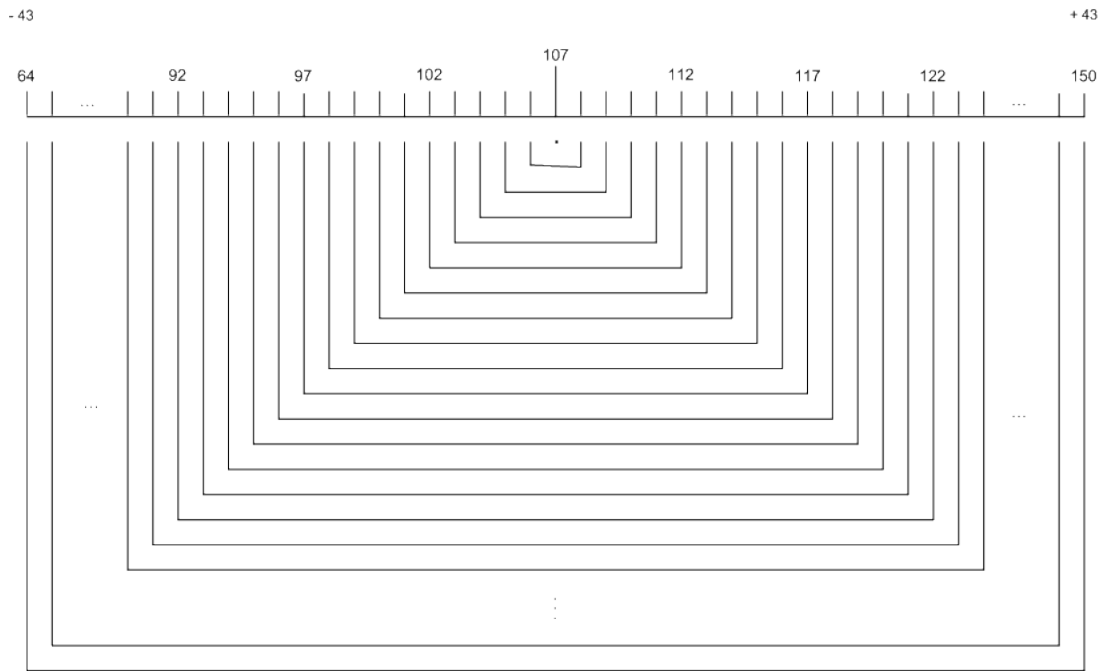


Figura 5.10: Intervalos de Cortes Analizados - Zona Motora

A continuación se puede ver en la figura de la izquierda cuál es la parte de la IRMC que se va a analizar teniendo en cuenta únicamente la zona motora y en la derecha una imagen referencia de todo el cerebro.

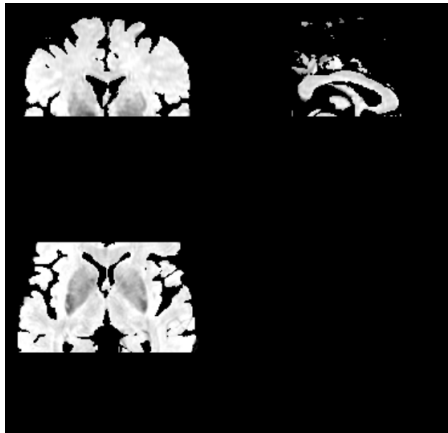


Figura 5.11: Zona Motora

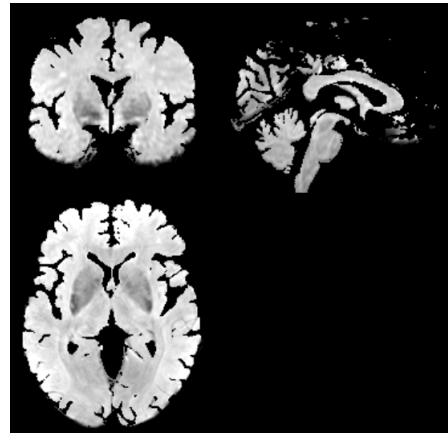


Figura 5.12: Todas las zonas

**Sustancia Gris**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
107_107	1	512	SG	1	32.1	[ 22 9 ; 8 14 ]
106_108	3	512	SG	1	34	[ 25 6 ; 12 10 ]
89_125	37	1024	SG	1	34	[ 21 10 ; 8 14 ]
100_114	15	128	SG	1	35.8	[ 30 1 ; 18 4 ]
94_120	27	1024	SG	7	35.8	[ 22 9 ; 10 12 ]

Tabla 5.21: Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta Supervivencia - Zona Motora

**Sustancia Blanca**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
107_107	1	1024	SB	3	35.8	[ 30 1 ; 18 4 ]
100_114	15	1024	SB	5	35.8	[ 31 0 ; 19 3 ]
83_131	49	1024	SB	7	35.8	[ 24 7 ; 12 10 ]
80_134	55	1024	SB	7	35.8	[ 24 7 ; 12 10 ]
77_137	61	1024	SB	7	35.8	[ 25 6 ; 13 9 ]

Tabla 5.22: Resultados Clasificación - SB - Baja vs Alta Supervivencia - Zona Motora

**Sustancia Gris y blanca**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
107_107	1	512	SG-SB	1	28.3	[ 23 8 ; 7 15 ]
74_140	67	256	SG-SB	5	30.2	[ 23 8 ; 8 14 ]
76_138	63	256	SG-SB	5	32.1	[ 22 9 ; 8 14 ]
75_139	65	256	SG-SB	5	32.1	[ 22 9 ; 8 14 ]
73_141	69	256	SGSB	5	32.1	[ 23 8 ; 9 13 ]

Tabla 5.23: Resultados Clasificación - SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Zona Motora

**Resumen**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
107_107	1	512	SG	1	32.1	[ 22 9 ; 8 14 ]
83_131	49	1024	SB	7	35.8	[ 24 7 ; 12 10 ]
107_107	1	512	SG-SB	1	28.3	[ 23 8 ; 7 15 ]

Tabla 5.24: Resultados Clasificación - Resumen - Baja vs Alta Supervivencia - Zona Motora

Al igual que en el análisis sobre todas las zonas cerebrales, el de la zona motora tiene un error menor de clasificación si se realiza sobre las imágenes de unión de sustancia gris y blanca. Sin embargo

este análisis no ha obtenido mejor clasificación ya que registra un error mínimo de 28.3% frente al 24.5% que se ha obtenido en todas las zonas cerebrales. Los umbrales están muy próximos con 640 de umbral en todas las zonas y de 512 para el menor error en la zona motora.

### 5.4.3. Análisis Cuadrantes

Se ha realizado un análisis por cuadrantes, se ha dividido cada corte en los cuatro cuadrantes y se ha contabilizado los píxeles con niveles de gris por debajo de cada umbral de cada cuadrante. Para este análisis se vuelve a tener en cuenta los cortes que se han detallado en la figura 3.10, partiendo del  $92 \pm 21$ , ya que los cortes que se analizan en el apartado anterior de la zona motora, sólo se tendrán en cuenta cuando se explore únicamente esa zona.

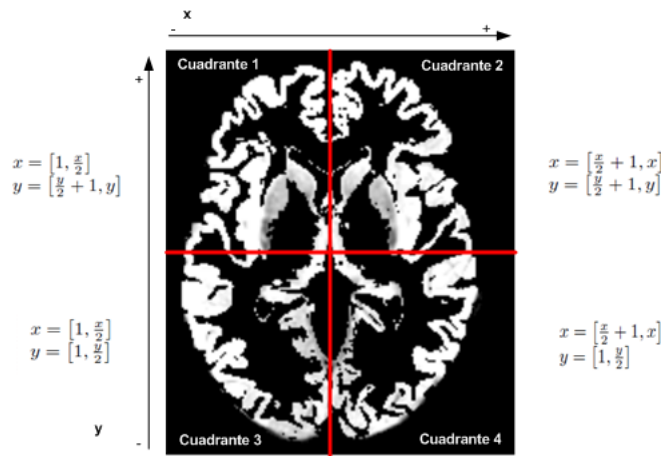


Figura 5.13: División de la Imagen en Cuadrantes

Una vez se tienen los cuatro vectores de características de cada uno de los cuadrantes, se forma un único vector de características que resulta de la concatenación de los vectores de cada cuadrante y este vector resultante es con el que se realiza la clasificación.

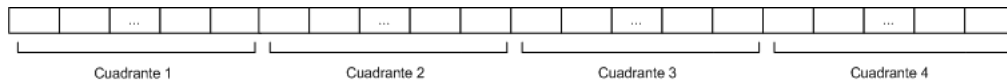


Figura 5.14: Vector Características Cuadrantes

**Sustancia gris**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
92_92	1	512	SG	1	32.1	[ 24 7 ; 10 12 ]
92_92	1	512	SG	7	32.1	[ 26 5 ; 12 10 ]
91_93	3	64	SG	5	32.1	[ 24 7 ; 10 12 ]
86_98	12	64	SG	3	34	[ 24 7 ; 11 11 ]
85_99	15	64	SG	3	34	[ 24 7 ; 11 11 ]

Tabla 5.25: Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta Supervivencia - Cuadrantes

**Sustancia blanca**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
90_94	5	64	SB	5	30.2	[ 22 9 ; 7 15 ]
91_93	3	128	SB	5	32.1	[ 23 8 ; 9 13 ]
85_99	15	128	SB	7	32.1	[ 25 6 ; 11 11 ]
86_98	13	128	SB	7	34	[ 25 6 ; 12 10 ]
79_105	27	64	SB	5	34	[ 23 8 ; 10 12 ]

Tabla 5.26: Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta Supervivencia - Cuadrantes

**Sustancia gris y sustancia blanca**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
92_92	1	512	SG-SB	5	26.5	[ 27 4 ; 10 12 ]
92_92	1	512	SG-SB	7	28.3	[ 28 3 ; 12 10 ]
92_92	1	128	SG-SB	7	30.2	[ 25 6 ; 10 12 ]
92_92	1	512	SG-SB	3	30.2	[ 27 4 ; 12 10 ]
86_98	13	64	SG-SB	3	32.1	[ 23 8 ; 9 13 ]

Tabla 5.27: Resultados Clasificación - SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Cuadrantes

**Resumen**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
91_93	3	64	SG	5	32.1	[ 24 7 ; 10 12 ]
90_94	5	64	SB	5	30.2	[ 22 9 ; 7 15 ]
92_92	1	512	SG-SB	5	26.5	[ 27 4 ; 10 12 ]

Tabla 5.28: Resultados Clasificación - Resumen - Baja vs Alta Supervivencia - Cuadrantes

De nuevo, al igual que el análisis de todas las zonas cerebrales y la zona motora, se obtiene un error menor de clasificación con las imágenes de sustancia gris y blanca juntas y con un umbral de 512. Pero

no se logra bajar el error de 24.5 % del análisis de todas las zonas cerebrales, obteniendo un error del 26.5 %.

#### 5.4.4. Análisis valores en porcentaje

En este experimento lo que se ha hecho ha sido de nuevo analizar todas las zonas del cerebro, pero el número de píxels por debajo de un cierto umbral se ha dividido entre el número total de píxels que hay mayores a cero, es decir, se ha calculado el tanto por ciento de píxels que están por debajo del umbral de cada corte.

##### Sustancia gris

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
90_94	5	512	SG	7	24.5	[ 27 4 ; 9 13 ]
88_96	9	512	SG	7	28.3	[ 25 6 ; 9 13 ]
92_92	1	128	SG	5	30.2	[ 27 4 ; 12 10 ]
92_92	1	512	SG	5	30.2	[ 27 4 ; 12 10 ]
87_97	11	512	SG	7	30.2	[ 24 7 ; 9 13 ]

Tabla 5.29: Resultados Clasificación - SG - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje

##### Sustancia blanca

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
92_92	1	2048	SB	3	30.2	[ 22 9 ; 7 15 ]
82_102	21	2048	SB	5	30.2	[ 22 9 ; 7 15 ]
81_103	23	2048	SB	5	30.2	[ 22 9 ; 7 15 ]
80_104	25	2048	SB	5	30.2	[ 22 9 ; 7 15 ]
77_107	31	2048	SB	5	30.2	[ 22 9 ; 7 15 ]

Tabla 5.30: Resultados Clasificación - SB - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje

##### Sustancia gris y blanca

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
90_94	5	512	SG-SB	7	26.4	[ 27 4 ; 10 12 ]
89_95	7	512	SG-SB	7	26.4	[ 27 4 ; 10 12 ]
89_95	7	512	SG-SB	5	28.3	[ 26 5 ; 10 12 ]
88_96	9	512	SG-SB	5	28.3	[ 26 5 ; 10 12 ]
85_99	15	512	SG-SB	7	28.3	[ 26 5 ; 10 12 ]

Tabla 5.31: Resultados Clasificación - SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje

**Resumen**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
90_94	5	512	SG	7	24.5	[ 27 4 ; 9 13 ]
80_104	25	2048	SB	5	30.2	[ 22 9 ; 7 15 ]
89_95	7	512	SG-SB	7	26.4	[ 27 4 ; 10 12 ]

Tabla 5.32: Resultados Clasificación - Resumen - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje

Al igual que en los anteriores análisis realizados en el clasificador de Baja vs Alta Supervivencia el umbral que mejores resultados ha obtenido es 512, pero a diferencia de los demás casos en este el error menor se ha obtenido sobre sustancia gris y no sobre sustancia gris y blanca juntas. Tampoco se ha logrado bajar el error de 24.5%, pero si que se ha igualado.

**5.4.5. Análisis por ratios**

En esta sección los experimentos se realizan tomando los porcentajes del apartado anterior sobre sustancia gris y estos valores se dividen entre los porcentajes sobre sustancia blanca para cada corte y también a la inversa, es decir, los porcentajes sobre sustancia blanca entre los porcentajes sobre sustancia gris, para poder ver si existen algún tipo de relación del porcentaje de píxels por debajo de un umbral de una sustancia con respecto a la otra. En estos experimentos al tratarse de un ratio no ha sido necesaria la normalización con z-score de los datos.

**Sustancia Gris entre Sustancia Blanca**

Los componentes del vector de características están formados por el porcentaje de píxels por debajo de un cierto umbral sobre sustancia gris dividido entre el porcentaje de píxels por debajo del mismo umbral en sustancia blanca del corte que le corresponde.

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
88_96	9	128	SG/SB	1	28.3	[ 20 11 ; 4 18 ]
92_92	1	512	SG/SB	7	30.2	[ 23 8 ; 8 14 ]
90_94	5	512	SG/SB	7	30.2	[ 23 8 ; 8 14 ]
79_105	27	2048	SG/SB	1	30.2	[ 22 9 ; 7 15 ]
78_106	29	2048	SG/SB	1	30.2	[ 23 8 ; 8 14 ]

Tabla 5.33: Resultados Clasificación - SG/SB - Baja vs Alta Supervivencia - Ratios

**Sustancia Blanca entre Sustancia gris**

En estos experimentos los componentes del vector de características están formados a la inversa del apartado anterior, es decir, cada componente es el resultado del porcentaje de píxels por debajo de un cierto umbral sobre sustancia blanca dividido entre el porcentaje de píxels por debajo del mismo umbral en sustancia gris del corte que le corresponde.



Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
82_102	20	256	SB/SG	7	32	[ 25 6 ; 11 11 ]
92_92	1	2048	SB/SG	3	34	[ 24 7 ; 11 11 ]
91_93	3	1024	SB/SG	3	34	[ 25 6 ; 12 10 ]
91_93	3	2048	SB/SG	1	34	[ 22 9 ; 11 11 ]
73_111	39	512	SB/SG	1	34	[ 18 13 ; 7 15 ]

Tabla 5.34: Resultados Clasificación - SB/SG- Baja vs Alta Supervivencia - Ratios

#### 5.4.6. Resumen

En este apartado se van a exponer los mejores resultados que se han obtenido en cada uno de los análisis que se han realizado para la clasificación Baja vs Alta supervivencia.

Análisis	Cortes	Núm.Cortes	Umbral	SG o SB	Núm.Vecinos	error %	Matriz de confusión
Todas las zonas	92_92	1	640	SG-SB	5	<b>24.5</b>	[ 29 2 ; 11 11 ]
Zona Motora	107_107	1	512	SG-SB	1	28.3	[ 23 8 ; 7 15 ]
Cuadrantes	92_92	1	512	SG-SB	5	26.5	[ 27 4 ; 10 12 ]
Porcentaje	90_94	5	512	SG	7	<b>24.5</b>	[ 27 4 ; 9 13 ]
Ratio SG/SB	88_96	9	128	SG/SB	1	28.3	[ 20 11 ; 4 18 ]
Ratio SB/SG	82_102	20	256	SB/SG	7	32	[ 25 6 ; 11 11 ]

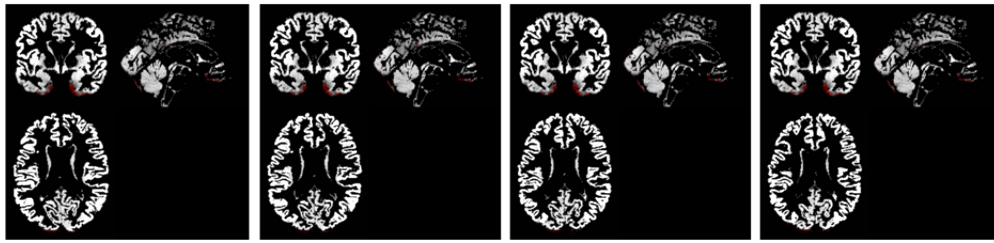
Tabla 5.35: Resultados Clasificación - Mejores resultados - Baja vs Alta Supervivencia

En la tabla resumen se puede ver como los umbrales donde se obtiene errores menores son bajos desde 128 a 640 y los umbrales que menores errores obtienen dentro de estos son 512 y 640. En la gran mayoría de los experimentos el menor error ha sido sobre sustancia gris y sustancia blanca juntas, excepto en el análisis de porcentaje que ha sido sobre sustancia gris. Los mejores resultados de clasificación se han obtenido analizando todas las zonas cerebrales, tanto si se calcula la cantidad de píxeles por debajo de un cierto umbral, como si se calcula el porcentaje, obteniendo un error mínimo del 24.5 %.

#### Gráfica comparativa

A continuación se muestran gráficamente dos pacientes de cada clase de la clasificación con el análisis por el cálculo del porcentaje. Se han tomado los cuatro cortes del 90 al 93 de las IRMC de sustancia gris de un paciente de baja supervivencia y las mismas imágenes de otro paciente de alta supervivencia, destacando en rojo aquellos píxeles que están por debajo del umbral de 512.

## Baja Supervivencia



## Alta Supervivencia

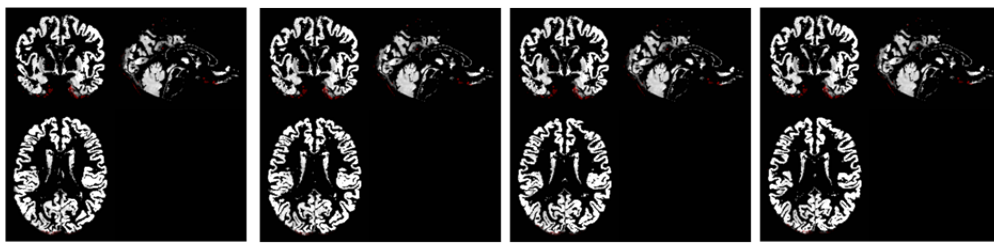


Figura 5.15: Cortes Baja vs Alta Supervivencia - Umbral 512 - SG

Visualmente no se aprecian grandes diferencias, sin embargo computacionalmente si que hay diferencias en las características ya que logra clasificar los casos de baja supervivencia y alta supervivencia con un 24.5% de error.

**Errores Promedio**

A continuación se muestra la representación gráfica de los errores promedio por umbrales y por número de cortes de los dos análisis donde se han obtenido el menor error de clasificación de un 24.5%.

– Todas las zonas cerebrales - Sustancia gris y blanca

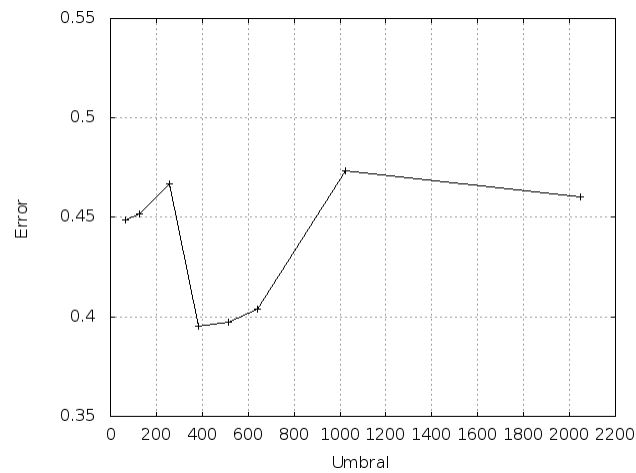


Figura 5.16: Gráfica Promedio Error - Umbrales SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales

El menor error promedio se obtiene con el umbral 384 seguido de 512 y 640.

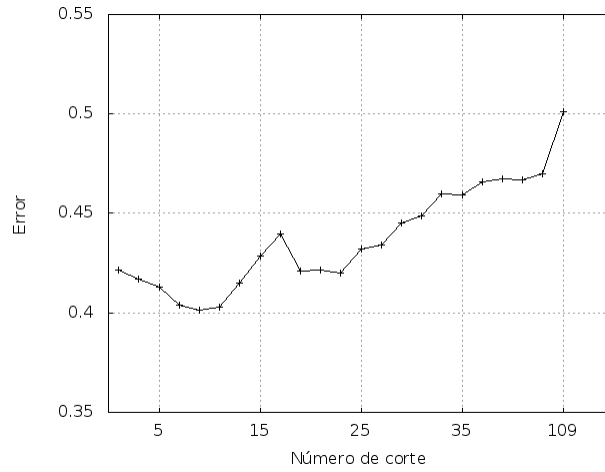


Figura 5.17: Gráfica Promedio Error - Cortes SG-SB - Baja vs Alta Supervivencia - Todas las Zonas Cerebrales

El número de cortes donde el error es menor es tomando 9 cortes , es decir el intervalo [88:96].

– **Todas las zonas cerebrales - Cálculo porcentaje - Sustancia gris**

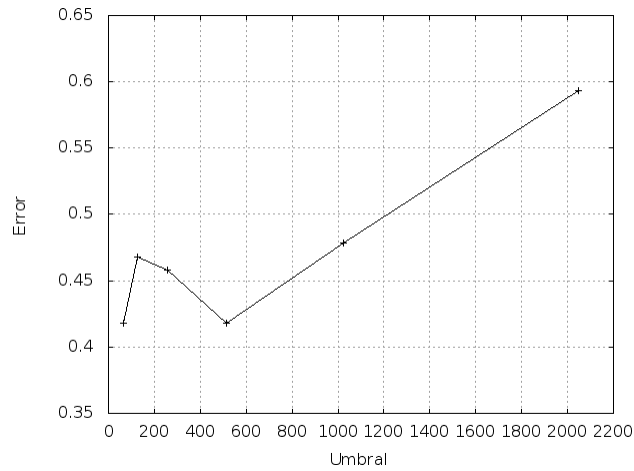


Figura 5.18: Gráfica Promedio Error - Umbrales SG - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje

Según la gráfica el error óptimo es 512 seguido muy de cerca por el umbral 64.

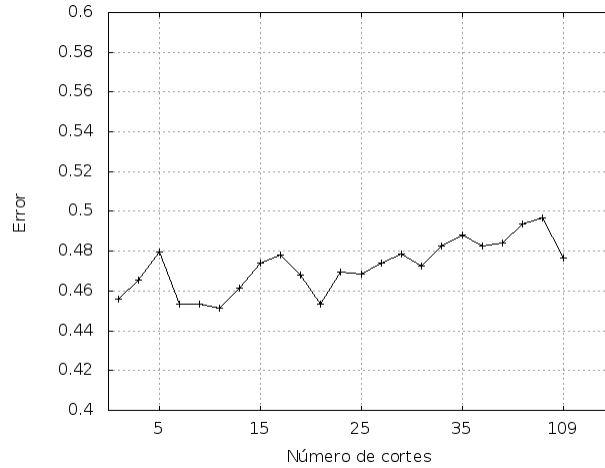


Figura 5.19: Gráfica Promedio Error - Cortes SG - Baja vs Alta Supervivencia - Porcentaje

Con 11 cortes del 87 al 97 es donde se obtiene un error promedio menor.

#### Intervalo de confianza

Tenemos que el mejor error que se ha obtenido es del 24.5% , por lo que  $\hat{p} = 0,245$ . Con una confianza del 95% se puede afirmar que el verdadero riesgo de error es:

$$p = \hat{p} \pm 1,96 \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{N}} = 0,245 \pm 1,96 \sqrt{\frac{0,245 * 0,755}{53}} = 0,245 \pm 0,116 \quad 0,129 \leq p \leq 0,361$$

## 5.5. Clasificar alta supervivencia ELP vs AMP

Tras la anterior clasificación sólo queda por distinguir ELP (clase 1) vs AMP (clase 2), es decir entre los clasificados como Alta Supervivencia ver a que fenotipo pertenecen, si son ELP o AMP. Para esta clasificación se han analizado todas las zonas del cerebro desde el corte 36 al 138, y la zona motora teniendo en cuenta los cortes y secciones vistas en el apartado 5.4.2. Los casos por cada clase se indican a continuación:

- Clase 1 - ELP: 9 casos.
- Clase 2 - AMP: 13 casos.

### 5.5.1. Todas las zonas del cerebro

#### Sustancia Gris

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
92_92	1	2048	SG	7	22.7	[ 6 3 ; 2 11 ]
91_93	3	2048	SG	3	22.7	[ 7 2 ; 3 10 ]
91_93	3	2048	SG	7	22.7	[ 6 3 ; 2 11 ]
90_94	5	2048	SG	3	22.7	[ 6 3 ; 2 11 ]
90_94	5	2048	SG	7	22.7	[ 6 3 ; 2 11 ]

Tabla 5.36: Resultados Clasificación - SG - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales

#### Sustancia Blanca

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
38_146	109	1024	SB	5	18.2	[ 8 1 ; 3 10 ]
91_93	3	1024	SB	3	22.7	[ 7 2 ; 3 10 ]
88_96	9	2048	SB	5	22.7	[ 4 5 ; 0 13 ]
80_104	25	2048	SB	5	22.7	[ 4 5 ; 0 13 ]
74_110	37	2048	SB	5	22.7	[ 4 5 ; 0 13 ]

Tabla 5.37: Resultados Clasificación - SB - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales

#### Sustancia Gris y sustancia Blanca

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
83_101	19	1024	SG-SB	3	22.7	[ 6 3 ; 2 11 ]
77_107	31	1024	SG-SB	5	22.7	[ 5 4 ; 1 12 ]
76_108	33	1024	SG-SB	5	22.7	[ 6 3 ; 2 11 ]
89_95	7	2048	SG-SB	3	27.2	[ 5 4 ; 2 11 ]
84_100	17	2048	SG-SB	5	27.2	[ 5 4 ; 2 11 ]

Tabla 5.38: Resultados Clasificación - SG-SB - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales

#### Resumen

A continuación se muestra la tabla con los menores errores que se han obtenido para ELP vs AMP analizando todo el cerebro para sustancia gris, sustancia blanca y ambas.

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
92_92	1	2048	SG	7	22.7	[ 6 3 ; 2 11 ]
38_146	109	1024	SB	5	<b>18.2</b>	[ 8 1 ; 3 10 ]
83_101	19	1024	SG-SB	3	22.7	[ 6 3 ; 2 11 ]

Tabla 5.39: Resultados Clasificación - Mejores resultados - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales

El menor error del 18.2% se obtiene en sustancia blanca, con el mayor número de cortes 109, que comprende del corte 38 al 146 y con un valor de umbral de 1024.

### 5.5.2. Zona Motora

#### Sustancia gris

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
106_108	3	1024	SG	1	22.7	[ 6 3 ; 2 11 ]
102_112	11	2048	SG	3	22.7	[ 7 2 ; 3 10 ]
101_113	13	2048	SG	3	22.7	[ 7 2 ; 3 10 ]
100_114	15	2048	SG	3	22.7	[ 7 2 ; 3 10 ]
64_150	87	2048	SG	1	22.7	[ 5 4 ; 2 11 ]

Tabla 5.40: Resultados Clasificación - SG - ELP vs AMP - Zona Motora

#### Sustancia blanca

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
102_112	11	2048	SB	5	27.3	[ 4 5 ; 1 12 ]
95_119	24	1024	SB	1	31.8	[ 8 1 ; 6 7 ]
101_113	13	2048	SB	5	31.8	[ 4 5 ; 2 11 ]
103_111	9	2048	SB	3	31.8	[ 4 5 ; 2 11 ]
64_150	87	2048	SB	3	31.8	[ 4 5 ; 2 11 ]

Tabla 5.41: Resultados Clasificación - SB - ELP vs AMP - Zona Motora

#### Sustancia gris y sustancia blanca

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
106_108	3	2048	SG-SB	1	22.7	[ 7 2 ; 3 10 ]
107_107	1	2048	SG-SB	5	27.3	[ 5 4 ; 2 11 ]
106_108	3	2048	SG-SB	5	27.3	[ 5 4 ; 2 11 ]
105_109	5	2048	SG-SB	5	27.3	[ 5 4 ; 2 11 ]
64_150	87	2048	SG-SB	7	27.3	[ 7 2 ; 4 9 ]

Tabla 5.42: Resultados Clasificación - SG-SB - ELP vs AMP - Zona Motora

**Resumen**

Cortes	Número de cortes	Umbral	SG o SB	Número de Vecinos	error %	Matriz de confusión
102_112	11	2048	SG	3	22.7	[ 7 2 ; 3 10 ]
102_112	11	2048	SB	5	27.3	[ 4 5 ; 1 12 ]
106_108	3	2048	SG-SB	1	22.7	[ 7 2 ; 3 10 ]

Tabla 5.43: Resultados Clasificación - Resumen - ELP vs AMP - Zona Motora

Para los tres casos coincide que el mejor umbral es el 2048 y el menor error se obtiene tanto en sustancia gris como en sustancia gris y blanca juntas.

**5.5.3. Resumen**

En esta sección se ha analizado tanto la zona motora como todo el cerebro, en la siguiente tabla se hace un resumen de los mejores resultados en ambos análisis.

Análisis	Cortes	Núm.Cortes	Umbral	SG o SB	Núm.Vecinos	error %	Matriz de confusión
Todas las zonas	38_146	109	1024	SB	5	<b>18.2</b>	[ 8 1 ; 3 10 ]
Zona Motora	102_112	11	2048	SG	3	22.7	[ 7 2 ; 3 10 ]

Tabla 5.44: Resultados Clasificación - Mejores Resultados - ELP vs AMP

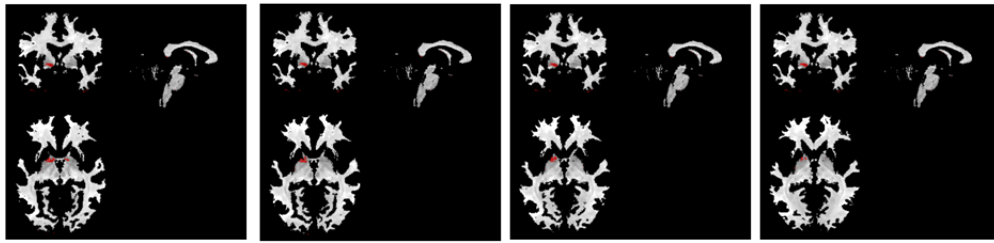
Se obtiene un error menor analizando todas las zonas del cerebro que sólo la motora, obteniendo un error del 18.2%.

**Gráfica comparativa**

Se muestran las imágenes de cuatro cortes de las IRMC de un paciente con ELP y otro con AMP. Estas imágenes corresponden al análisis que menor error ha obtenido de la tabla anterior.



ELP



AMP

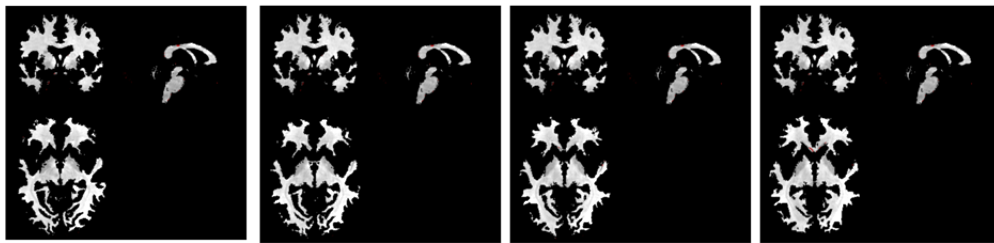


Figura 5.20: Cortes ELP vs AMP - Umbral 1024 - SB

En los cortes del sujeto con ELP hay más zonas en rojo (píxels por debajo del umbral) que en los pacientes con AMP, por lo que se traduce en que hay más hierro en los sujetos con ELP que con AMP lo que ratifica las observaciones clínicas.

#### Errores promedio

Las gráficas siguientes muestran los errores promedio por umbrales y por número de cortes para todas las zonas del cerebro sobre sustancia blanca que ha obtenido el error mínimo de clasificación de 18.2 %.

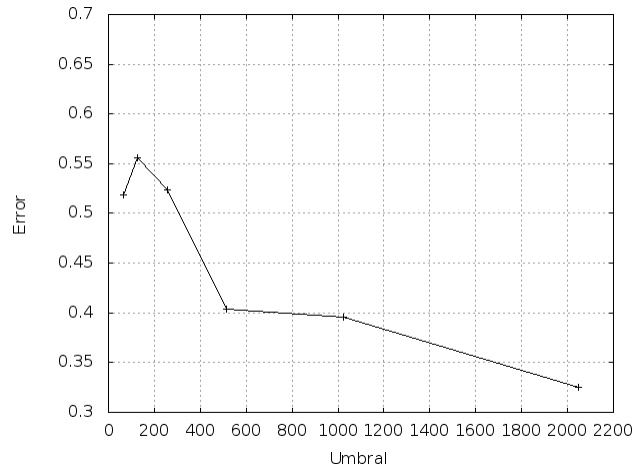


Figura 5.21: Gráfica Promedio Error - Umbrales SB - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales

A partir del umbral 128 disminuye el error a medida que aumenta el valor del umbral.

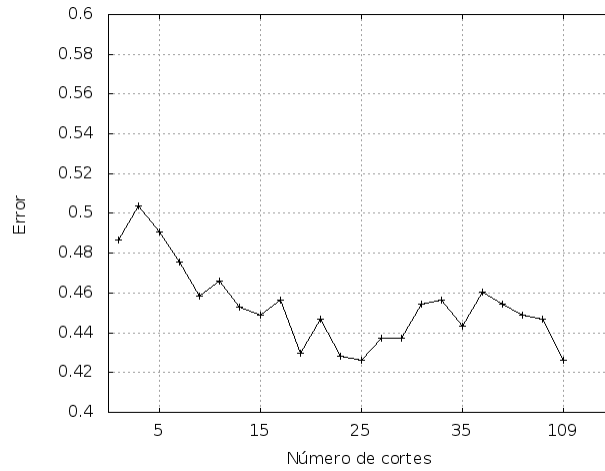


Figura 5.22: Gráfica Promedio Error - Cortes SB - ELP vs AMP - Todas las Zonas Cerebrales

Los mejores intervalos de cortes a tener en cuenta se estiman que son del 80 al 104 con 25 cortes y del 38 al 146 con 109 cortes.

**Intervalo de confianza**

Tenemos que el mejor error que se ha obtenido es del 18.2% , por lo tanto  $\hat{p} = 0,182$ . Con una confianza del 95 % se puede afirmar que el verdadero riesgo de error es:

$$p = \hat{p} \pm 1,96\sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{N}} = 0,182 \pm 1,96\sqrt{\frac{0,182*0,818}{22}} = 0,182 \pm 0,161 \quad 0,021 \leq p \leq 0,343$$

## Capítulo 6

# Conclusiones y trabajo futuro

### 6.1. Conclusiones

En esta tesina se ha realizado un estudio sobre IRMC de pacientes con EM y pacientes de control para poder establecer si el sujeto padecía la patología y que fenotipo presentaba. Para tal fin se ha desarrollado una serie de clasificadores que tomando como entrada la IRMC dan como salida el tipo al que pertenece Control, ELA, ELP o AMP.

Esta clasificación se ha tenido que realizar comparando alguna característica entre los sujetos que permita poderlos diferenciar unos de otros según su tipo, esta característica ha sido la cantidad de hierro que se deposita en el cerebro, considerándose como un buen discriminante ya que los pacientes con EM acumulan mayor cantidad de hierro que pacientes sanos o con otras enfermedades neurodegenerativas, además se cree que cada fenotipo de la enfermedad tiene acúmulos diferentes de hierro, por ejemplo los ELP acumulan mayor cantidad de hierro que los ELA y AMP, y los AMP son los que menos acumulación de hierro presentan.

En cuanto a los resultados obtenidos en cada una de las clasificaciones, se muestra a continuación una tabla resumen con los mejores errores de clasificación para cada caso:

Clasificación	Análisis	Cortes	Umbral	SG o SB	error %	Matriz de confusión
Motora vs Control	Todas las zonas	84-100	3276	SB	6.7	[ 50 3 ; 1 6 ]
Baja vs Alta Super.	Porcentaje	90_94	512	SG	24.5	[ 27 4 ; 9 13 ]
ELP vs AMP	Todas las zonas	38_146	1024	SB	18.2	[ 8 1 ; 3 10 ]

Tabla 6.1: Resumen Resultados Clasificadores

Con respecto a la clasificación de EM vs Control, se observa que a mayor valor de intensidad de umbral, mejor clasificación. Viendo la figura 5.2 donde los píxels en rojo indican aquellos que han quedado por debajo del umbral y por lo tanto han sido computados, se aprecia que los pacientes de control tienen zonas en la sustancia blanca que están por encima del umbral de 3276, que es el que ha dado mejor clasificación, con lo que tienen partes más blancas que los pacientes que presentan la patología, ya que estos últimos tienen todos los píxels de la sustancia blanca por debajo de dicho umbral. Se consultaron los resultados con el Dr. Vázquez Costa quien indicó que la posible causa de este resultado podría ser que los pacientes con la EM acumulen hierro, en menor cantidad, en todas las

zonas cerebrales y esto hace que las imágenes sean más oscuras en su conjunto que la de los pacientes de control. En esta primera clasificación se ha obtenido un error mínimo de 6,7% , se trata de una buena clasificación, viendo la matriz de confusión clasifica bien 6 de 7 pacientes de control y 50 de 53 pacientes con EM.

En la clasificación de Baja vs Alta supervivencia, donde se pretende diferenciar los pacientes con ELA de los de con otros fenotipos, se ha obtenido el mejor resultado con un umbral de 512, se aprecia en la figura 5.15 que apenas hay diferencia entre las imágenes de los pacientes de baja y alta supervivencia, sin embargo aunque las diferencias no puedan ser apreciadas visualmente, si que se han detectado computacionalmente, consiguiendo un error del 24,5% sobre sustancia gris, analizando todas las zonas del cerebro y midiendo el porcentaje de píxels por debajo del umbral en lugar del número total. No se trata de un error muy bajo, por ese motivo es por el que se han probado varias técnicas y procedimientos para la obtención del vector de características, como centrarse en la zona motora, obtener el vector de cada cuadrante de la imagen para luego concatenar los vectores y por último, en lugar de un contador de valores de gris por debajo del umbral, tomar el porcentaje o el ratio de sustancia gris respecto de sustancia blanca o viceversa, pero no se ha logrado bajar el error de 24,5%, aún así se trata de un error aceptable para esta primera aproximación.

Por último la clasificación entre los fenotipos de alta supervivencia, ELP vs AMP, se ha obtenido un error del 18,2% sobre sustancia blanca y con un valor de umbral de 1024. Según las observaciones clínicas se esperaba un error relativamente bajo, ya que los pacientes de ELP acumulan mayor cantidad de hierro que los AMP y esto es precisamente lo que se puede apreciar en la figura 5.20 , donde los sujetos con ELP tienen mayor número de píxels por debajo del umbral que los sujetos con AMP.

Al disponer de un corpus con pocas muestras los intervalos de confianza calculados en cada clasificador son muy altos y es por esto que se han acompañado de los errores promedio que dan una visión más próxima a la real en cuanto a cómo afecta cada parámetro al resultado.

Debido al carácter innovador de este trabajo, los resultados no han podido ser comparados con otros estudios, por no existir ninguno similar en la literatura.

Este tesina presenta una prueba de concepto sobre la medición de forma automatizada sobre IRMC de los depósitos de hierro que se producen sobre pacientes con EM. Según los resultados expuestos anteriormente, al menos en EM vs Control y en ELP vs AMP se han obtenido buenos resultados de clasificación por lo que profundizando más en las técnicas podría llegar a ser una herramienta muy útil para el diagnóstico de la EM, logrando el objetivo de poder tener un diagnóstico precoz de la enfermedad dando un gran paso en su cura.

## 6.2. Futuro trabajo

Como se ha mencionado en diferentes ocasiones a lo largo del trabajo, éste sólo representa una primera aproximación o prueba de concepto. Tras obtener resultados aceptables y viendo las posibilidades de explotación que tiene, con el fin de hacer de este estudio una herramienta práctica donde se pueda hacer uso en hospitales para realizar un diagnóstico precoz a pacientes susceptibles de padecer la EM, los siguientes pasos que se habrían de realizar sería en primer lugar adquirir mayor número de casos para que los resultados fueran más fiables y reducir su variabilidad. Un mayor número de casos también permitiría poder utilizar otros algoritmos de aprendizaje como las máquinas de soporte vectorial o las redes neuronales.

Siguiendo con el uso de la herramienta de SPM para el preproceso, una buena opción sería utilizar el toolkit que incluye SPM llamado DARTEL (acrónimo de Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra), esta herramienta se basa en el algoritmo de rápido registro

difeomórfico [Ashb 07] realizando los procesos implicados en el preproceso de las imágenes con mayor precisión pero con un coste temporal muy alto, por este motivo es por el cual no se ha aplicado dicha técnica en esta tesina.

Otra de las exploraciones que podrían dar buen fruto sería analizar otro tipo de IRMC como las potenciadas en T2 o en densidad de protones y analizar otras características discriminantes entre fenotipos para unirlos al vector de características de la cuantificación de hierro y estudiar si permiten mejorar las clasificaciones.

A la hora de las clasificaciones entre fenotipos, se podría sustituir el clasificador de Baja vs Alta supervivencia y ELP vs AMP por los clasificadores ELA vs ELP y ELA vs AMP, ya que aunque no se ha demostrado se cree clínicamente que la ELP es el que más hierro acumula, tras la ELA y finalmente las que menos acumulación presentan son las AMP.

# Acrónimos

AMP	Atrofia Muscular Progresiva
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica
ELP	Esclerosis Lateral Primaria
EM	Enfermedad de la Motoneurona
EP	Enfermedad de Parkinson
ICBM	International Consortium for Brain Mapping
INM	Instituto Neurológico de Montreal
IRMC	Imagen de Resonancia Magnética Cerebral
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PACS	Picture Archiving and Communication System
RM	Resonancia Magnética
RMC	Resonancia Magnética Cerebral
SPM	Statistical Parametric Mapping
SWAN	Susceptibility Weighted Angiography
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
TPM	Tissue Probability Maps

# Bibliografía

- [Abra 04] Abrahams, S., Goldstein, L.H., Simmons, A., Brammer, M., Williams, S.C., Giampietro, V., et al.(2004). Word retrieval in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain*,127(7),1507-17.
- [Agos 09] Agosta, F., Rocca, M.A., Valsasina, P., Sala, S., Caputo, D., Perini, M., et al. (2009) A longitudinal diffusion tensor MRI study of the cervical cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(1),53-5
- [Ansa 06] Ansar M.A., Osaki, Y., Kazui, H., Oku, N., Takasawa, M., Kimura, Y., et al. (2006). Effect of linearization correction on statistical parametric mapping (SPM): a 99mTc-HMPAO brain perfusion SPECT study in mild Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*, 20(8), 511-7.
- [Ashb 07] Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1), 95–113.
- [Bede 13] Bede, P., Elamin, M., Byrne, S., McLaughlin, R.L., Kenna, K., Vajda, A., et al. (2013). Basal ganglia involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 81(24),2107–15.
- [Call 14] Callaghan, M.F., Freund, P., Draganski, B., Anderson, E., Cappelletti, M., Chowdhury, R., et al. (2014). Widespread age-related differences in the human brain microstructure revealed by quantitative magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging*, 35(8), 1862-72.
- [Char 09] Charil, A., Corbo, M., Filippi, M., Kesavadas, C., Agosta, F., Munerati, E., et al. Structural and metabolic changes in the brain of patients with upper motor neuron disorders: a multiparametric MRI study. *Amyotroph Lateral Scler.*,10(5-6),269-79.
- [Doua 11] Douaud, G., Filippini, N., Knight, S., Talbot, K., Turner, M.R. (2011).Integration of structural and functional magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol*, 134, 3470–9.
- [Elli 01] Ellis, C.M., Suckling, J., Amaro, E. Jr., Bullmore, E.T., Simmons, A., Williams, S.C., et al.(2001). Volumetric analysis reveals corticospinal tract degeneration and extramotor involvement in ALS. *Neurology*,57(9),1571-8.



- [Cive 13] Civera, J. (2013) *Pattern Recognition:Distance-based methods*. Universidad Politécnica de Valencia. Material no publicado.
- [Gese 08] Geser, F., Brandmeir, N.J., Kwong, L.K., Martinez-Lage, M., Elman, L., McCluskey, L., et al. (2008) Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 65(5),636–41.
- [Gisp 03] Gispert, J.D., Pascau, J., Reig, S., García-Barreno, P. y Desco, M. (2003). Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. *Esp. Med. Nuclear*, 22(1), 43-53.
- [Good 88] Goodin, D.S., Rowley, H.A., Olney, R.K.(1988) Magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*,23(4),418–20.
- [Jels 10] Jelsone-Swain, L.M., Fling, B.W., Seidler, R.D., Hovatter, R., Gruis, K., Welsh, RC. (2010) Reduced Interhemispheric Functional Connectivity in the Motor Cortex during Rest in Limb-Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Syst Neurosci*,4,158.
- [Kapi 09] Kapitán, M., Ferrando, R., Diéguez, E. , De Medina, O., Aljanati, R., Ventura, R. , et al. (2009). Cambios de la perfusión cerebral en la enfermedad de Parkinson: relación con la duración de los síntomas. *Rev Esp Med Nucl*, 28(3),114-120.
- [Meda 09] Meda, S.A., Giuliani, N.R., Calhouna V.D., Jagannathan, K., Schretlen, D.J., Pulver, A., et al . (2009) .Estudio a gran escala (n = 400) de las diferencias de la sustancia gris en la esquizofrenia mediante morfometría optimizada basada en vóxels. *Psiquiatría biológica*, 16(1), 22-31.
- [Menk 14] Menke, R.A., Körner, S., Filippini, N., Douaud, G., Knight, S., Talbot, K., et al. (2014). Widespread grey matter pathology dominates the longitudinal cerebral MRI and clinical landscape of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 137(Pt 9),2546–55.
- [Mezz 07] Mezzapesa, D.M., Ceccarelli, A., Dicuonzo, F., Carella, A., De Caro, M.F., Lopez, M., et al. (2007). Whole-brain and regional brain atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28(2),255–9.
- [Nieu 08] Nieuwenhuys, R., Voogd, J., Huijzen, C. (2008). *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*. Germany: Springer.
- [Pric 92] Price, C., Wise, R., Ramsay, S., Friston, K., Howard, D., Patterson, K. et al . (1992) Regional response differences within the human auditory cortex when listening to words. *Neurosci Lett*, 146(2), 179-182.
- [Raja 14] Rajagopalan, V., Yue, G.H., Piro, E.P. (2014). Do preprocessing algorithms and statistical models influence voxel-based morphometry (VBM) results in amyotrophic lateral sclerosis patients? A systematic comparison of popular VBM analytical methods. *J Magn Reson Imaging*, 40(3),662–7.
- [Send 11] Senda J, Kato S, Kaga T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, et al. (2011). Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler.*,12(1),59–69.

- [Schu 13] Schuster, C., Kasper, E., Machts, J., Bittner, D., Kaufmann, J., Benecke, R., et al. (2013). Focal thinning of the motor cortex mirrors clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their phenotypes: a neuroimaging study. *J Neurol*, 260(11),2856–64.
- [Suar 03] Suarez, A.G, Vega, M. (2003) . Metodos morfométricos para detectar diferencias estructurales entre cerebros. *CENIC*, 37(4), 255-261.
- [Take 09] Takeda, T., Uchihara, T., Arai, N., Mizutani, T., Iwata, M. (2009). Progression of hippocampal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis with or without memory impairment: distinction from Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*, 2009,117(1),35–44.
- [Tede 12] Tedeschi, G., Trojsi, F., Tessitore, A., Corbo, D., Sagnelli, A., Paccone, A., et al. (2012). Interaction between aging and neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*, 33(5),886–98.
- [Turn 15] Turner, M.R., Verstraete E. (2015) What Does Imaging Reveal About the Pathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis? Recuperado el 3 de agosto de 2015, de Springerlink.com
- [Vers 12] Verstraete, E., Veldink, J.H., Hendrikse, J., Schelhaas, H.J., van den Heuvel, M.P., van den Berg, L.H. (2012). Structural MRI reveals cortical thinning in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ,83(4),383–8.
- [Vida 13] Vidal, E., Juan, A., Paredes, R. y Civera, J. (2013). *Aprendizaje y percepción: Teoría Estadística de la Decisión*. Universidad Politécnica de Valencia. Material no publicado.
- [West 15] Westeneng, H.J., Verstraete, E., Walhout, R., Schmidt, R., Hendrikse, J., Veldink, J.H., et al. (2015). Subcortical structures in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*, 36(2),1075–82.
- [Wrig 95] Wright,I.C., McGuire, P.K., Poline, J.B., Traverre, J.M., Murray, R.M., Frith, C.D., et al. (1995). A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *NeuroImage*, 2, 244-252.
- [Yaku 09] Yakusheva, I., Hammersc, A., Fellgiebelb, A., Schmidtmand, I., Scheurichb, A., Buchholza, H., et al. (2009) .SPM-based count normalization provides excellent discrimination of mild Alzheimer’s disease and amnesic mild cognitive impairment from healthy aging. *NeuroImage*, 44(1), 43-50.
- [Yu 14] Yu, J., Qi, F., Wang, N., Gao, P., Dai, S. (2014) Increased iron level in motor cortex of amyotrophic lateral sclerosis patients: An in vivo MR study. *ALS & front. dege.*, 15, 357–361.