



UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE LA MIXTECA

RECONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN  
IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA MEDIANTE  
APRENDIZAJE PROFUNDO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
INGENIERO EN COMPUTACIÓN

PRESENTA:

DANIELA ALDAZ CONTRERAS

DIRECTOR DE TESIS:

DR. RAÚL CRUZ BARBOSA

HUAJUAPAN DE LEÓN, OAXACA, ABRIL DEL 2024



**A mis padres,**  
*Beatriz y Benito.*  
*Por todo el apoyo, amor y*  
*la comprensión que me han dado.*

# Agradecimientos

No podría haber completado esta tesis sin la ayuda invaluable de mi familia, gracias por brindarme la oportunidad de enfocarme y dedicarme a un campo de mi interés. Mi profunda admiración y respeto a mis padres, quienes me han enseñado a perseverar en mis objetivos y por la confianza depositada en mí. A Irma, por la comprensión y el cariño brindado a lo largo de todos estos años. Y a mi tía, por su constante respaldo.

Quiero extender mi más sincero agradecimiento al Dr. Raúl Cruz, por el tiempo invertido, la guía, la motivación y las valiosas enseñanzas que me brindó durante la realización de este proyecto.

A la Universidad Tecnológica de la Mixteca (UTM), así como, los profesores que contribuyeron en mi formación académica. En particular, agradezco a aquellos que han ayudado a mejorar este trabajo. Al Dr. Eduardo Soto, por su franqueza y por crear un entorno de enseñanza divertido. Al MTCA. Moisés Ramírez, por su ayuda y asesoramiento a lo largo de mi carrera. Y a la Dra. Verónica Rodríguez, por los comentarios y revisión de este documento.

También deseo agradecer a mis amigos, quienes me brindaron palabras de aliento y ánimo en los momentos necesarios. Luis, Andrea, Tranquilino y Jorge.

# Índice general

|                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Resumen</b>                                                                                      | <b>x</b>  |
| <b>1 Introducción</b>                                                                               | <b>1</b>  |
| 1.1 Planteamiento del problema . . . . .                                                            | 2         |
| 1.2 Justificación . . . . .                                                                         | 3         |
| 1.3 Hipótesis . . . . .                                                                             | 4         |
| 1.4 Objetivos . . . . .                                                                             | 4         |
| 1.4.1 Objetivo general . . . . .                                                                    | 4         |
| 1.4.2 Objetivos específicos . . . . .                                                               | 4         |
| 1.5 Metas . . . . .                                                                                 | 5         |
| 1.6 Trabajos relacionados . . . . .                                                                 | 5         |
| 1.7 Metodología . . . . .                                                                           | 6         |
| <b>2 Marco teórico</b>                                                                              | <b>8</b>  |
| 2.1 Clasificación de la enfermedad de Alzheimer mediante imágenes de resonancia magnética . . . . . | 8         |
| 2.1.1 La enfermedad de Alzheimer . . . . .                                                          | 8         |
| 2.1.2 Uso de imágenes de resonancia magnética . . . . .                                             | 11        |
| 2.2 Preprocesamiento de imágenes . . . . .                                                          | 15        |
| 2.2.1 Preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética . . . . .                                | 15        |
| 2.3 Aprendizaje profundo . . . . .                                                                  | 19        |
| 2.3.1 Redes Neuronales Profundas en la clasificación de Alzheimer . . . . .                         | 24        |
| <b>3 Desarrollo del proyecto</b>                                                                    | <b>28</b> |
| 3.1 Especificaciones de hardware y software . . . . .                                               | 28        |
| 3.2 Módulos del proyecto . . . . .                                                                  | 29        |
| 3.2.1 Preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética . . . . .                                | 30        |
| 3.2.2 Clasificación de Alzheimer . . . . .                                                          | 35        |
| 3.3 Prototipo de aplicación web . . . . .                                                           | 36        |
| <b>4 Resultados</b>                                                                                 | <b>41</b> |
| 4.1 Conjunto de datos . . . . .                                                                     | 41        |
| 4.2 Resultados del preprocesamiento . . . . .                                                       | 42        |
| 4.3 Resultados de la clasificación de Alzheimer con arquitecturas CNN . . . . .                     | 48        |
| 4.3.1 Elección de una arquitectura CNN predefinida . . . . .                                        | 49        |
| 4.3.2 Modelo de clasificación multiclase . . . . .                                                  | 51        |

|                                                 |           |
|-------------------------------------------------|-----------|
| <i>ÍNDICE GENERAL</i>                           | v         |
| 4.3.3 Modelo de clasificación binario . . . . . | 54        |
| 4.4 Prototipo de la aplicación web . . . . .    | 57        |
| <b>5 Conclusiones</b>                           | <b>62</b> |
| <b>Bibliografía</b>                             | <b>71</b> |

# Índice de figuras

|      |                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1  | Metodología propuesta para la identificación de la enfermedad de Alzheimer en imágenes de resonancia magnética. . . . .                                                                                                                                      | 7  |
| 2.1  | Redes Fronto-strial (estructuras en morado) y Temporo-parietal (estructuras en verde). Adaptado de Fjell et al. (2014). . . . .                                                                                                                              | 10 |
| 2.2  | Sistema de coordenadas utilizando la línea AC-PC de referencia. Adaptado de Tellado (2014). . . . .                                                                                                                                                          | 13 |
| 2.3  | Cortes anatómicos empleados de referencia. Adaptado de Hedges y Lansing (2022). . . . .                                                                                                                                                                      | 13 |
| 2.4  | MRI. Diferencias visuales de estructuras afectadas por la enfermedad Alzheimer respecto a las de un cerebro sano. Adaptado de Gunawardena et al. (2017). . . . .                                                                                             | 14 |
| 2.5  | Ilustración de las superficies traslapadas, generadas por el programa BET. Tomada de Jenkinson et al. (2005). . . . .                                                                                                                                        | 18 |
| 2.6  | Plantilla estandar MNI152. De izquierda a derecha se muestran los planos: sagital, coronal y axial. Las etiquetas indican la orientación del cráneo: “P” posterior, “S” superior, “A” anterior y “L” lateral. Tomada de Jenkinson y Chappell (2018). . . . . | 19 |
| 2.7  | Generación de cortes 2D dado un volumen MRI. Tomada de Jenkinson y Chappell (2018). . . . .                                                                                                                                                                  | 20 |
| 2.8  | Elementos presentes en una neurona artificial. Adaptado de Krenker et al. (2011). . . . .                                                                                                                                                                    | 20 |
| 2.9  | Capas dentro de una red neuronal artificial. Adaptado de Krenker et al. (2011). . . . .                                                                                                                                                                      | 21 |
| 2.10 | Ejemplo de una operación de convolución. Adaptado de Rikiya et al. (2018). . . . .                                                                                                                                                                           | 23 |
| 2.11 | Ejemplo de una red de convolución con profundidad uno. Adaptado de Savas (2022). . . . .                                                                                                                                                                     | 24 |
| 2.12 | Prevalencia de los modelos profundos en la literatura. Tomada de Ebrahimi-mighahnavieh et al. (2020). . . . .                                                                                                                                                | 25 |
| 2.13 | Arquitectura del modelo VGG-16, en horizontal. Modificado de Tammina (2019). . . . .                                                                                                                                                                         | 26 |
| 2.14 | Arquitectura de los modelos Resnet predefinidos. Modificado de He et al. (2016). . . . .                                                                                                                                                                     | 27 |
| 3.1  | Diagrama general del proyecto. . . . .                                                                                                                                                                                                                       | 29 |

|      |                                                                                                        |    |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2  | Diagrama del proceso para el preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética. . . . .             | 30 |
| 3.3  | Diagrama del proceso para la remoción del cráneo . . . . .                                             | 32 |
| 3.4  | Diagrama de proceso para obtener los modelos de clasificación de Alzheimer. . . . .                    | 35 |
| 3.5  | Distribución de los conjuntos de entrenamiento, validación y prueba. . . . .                           | 36 |
| 3.6  | Arquitectura de la aplicación desarrollada. . . . .                                                    | 37 |
| 4.1  | Imágenes de referencia tomadas de una MRI sin procesamiento, en tres diferentes ejes. . . . .          | 43 |
| 4.2  | MRI resultado de aplicar el método de normalización de campo de vista, en sus diferentes ejes. . . . . | 44 |
| 4.3  | Obtención del área de interés. . . . .                                                                 | 44 |
| 4.4  | Remoción del cráneo. . . . .                                                                           | 45 |
| 4.5  | Imágenes de MRI luego de aplicar el registro a las imágenes de la Figura 4.4. . . . .                  | 45 |
| 4.6  | Corrección de matriz aplicada a la Figura 4.5. . . . .                                                 | 46 |
| 4.7  | Cortes seleccionados. . . . .                                                                          | 47 |
| 4.8  | Redimensionamiento de los cortes seleccionados. . . . .                                                | 47 |
| 4.9  | Giro horizontal, muestra del aumento de datos aplicado. . . . .                                        | 47 |
| 4.10 | Matriz de confusión al evaluar el conjunto de prueba con el modelo Res-Net101. . . . .                 | 53 |
| 4.11 | Interfaz principal de la aplicación de detección de Alzheimer. . . . .                                 | 57 |
| 4.12 | Opciones de carga de imagen. . . . .                                                                   | 58 |
| 4.13 | Interfaz de carga de imagen en 2D. . . . .                                                             | 59 |
| 4.14 | Interfaz de la carga de un volumen 3D de resonancia magnética. . . . .                                 | 59 |
| 4.15 | Preprocesamiento en curso de una imagen de resonancia magnética. . . . .                               | 60 |
| 4.16 | Pantalla de carga durante la clasificación. . . . .                                                    | 60 |
| 4.17 | Gráfica de resultado de la exactitud de clasificación. . . . .                                         | 61 |

# Índice de cuadros

|      |                                                                                                                                        |    |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1  | Características del hardware utilizado. . . . .                                                                                        | 28 |
| 3.2  | Función utilizada para reorientar la imagen. . . . .                                                                                   | 31 |
| 3.3  | Funciones del paquete FSL utilizadas en la selección del área cerebral. . .                                                            | 31 |
| 3.4  | Funciones del paquete FSL utilizadas en el la remoción de cráneo. . . . .                                                              | 32 |
| 3.5  | Función Flirt para generar la transformación geométrica. . . . .                                                                       | 33 |
| 3.6  | Función Flirt para el registro del cerebro. . . . .                                                                                    | 33 |
| 3.7  | Función med2imagen para la generación de imágenes 2D. . . . .                                                                          | 34 |
| 3.8  | Parámetros de la función ImageDataGenerator. . . . .                                                                                   | 34 |
| 3.9  | Bibliotecas empleadas en la aplicación web. . . . .                                                                                    | 38 |
| 3.10 | Componentes implementados en la aplicación web. . . . .                                                                                | 39 |
| 3.11 | Rutas más importantes para la navegación en la interfaz. . . . .                                                                       | 39 |
| 3.12 | Métodos de solicitud empleados en la aplicación. . . . .                                                                               | 40 |
| 4.1  | Distribución de pacientes del conjunto ADNI-1. . . . .                                                                                 | 42 |
| 4.2  | Distribución de imágenes en el conjunto ADNI-1. El símbolo “-” representa la ausencia de imágenes. . . . .                             | 43 |
| 4.3  | Métricas utilizadas para la evaluación de los modelos. . . . .                                                                         | 49 |
| 4.4  | Resultados de las medidas de rendimiento, para modelos predefinidos. . .                                                               | 50 |
| 4.5  | Resultados de las medidas de rendimiento para modelos predefinidos ResNet. .                                                           | 51 |
| 4.6  | Resultados de rendimiento y mejores hiperparámetros encontrados de los modelos ResNet utilizando una búsqueda de malla gruesa. . . . . | 51 |
| 4.7  | Resultados los modelos ResNet en medidas de rendimiento en la búsqueda de malla fina. . . . .                                          | 52 |
| 4.8  | Resultados de la validación cruzada para el modelo multiclase. . . . .                                                                 | 52 |
| 4.9  | Resultados de la evaluación del modelo multiclase respecto al conjunto de prueba. . . . .                                              | 53 |
| 4.10 | Comparación de modelos multiclase empleados en el estado del arte. . . .                                                               | 54 |
| 4.11 | Resultados de los modelos binarios ResNet en la búsqueda de malla gruesa. .                                                            | 55 |
| 4.12 | Resultados de los modelos binarios ResNet en la búsqueda de malla fina. .                                                              | 55 |
| 4.13 | Resultados de la evaluación cruzada para el modelo binario. . . . .                                                                    | 56 |
| 4.14 | Resultados de la evaluación del modelo binario respecto al conjunto de prueba. . . . .                                                 | 56 |
| 4.15 | Comparación de los modelos binarios empleados en el estado del arte. . .                                                               | 56 |



# Resumen

La enfermedad de Alzheimer afecta, principalmente, a personas mayores de 65 años. Un dato estadístico de la afectación muestra que en el año 2019, el número de decesos por esta enfermedad ascendió a 234 mil en el continente Americano. La demanda para la interpretación y el diagnóstico de este padecimiento haciendo uso de la imagen de resonancia magnética ha aumentado, así como la necesidad de obtener resultados en un periodo más corto de tiempo.

Con el objetivo de reducir el tiempo en la examinación de imágenes de resonancia magnética, en este trabajo se implementa una aplicación para realizar la clasificación de la enfermedad de Alzheimer principalmente, diferenciándola de los estados de deterioro cognitivo y cognitivo normal. Para alcanzar este objetivo se emplean técnicas de preprocesamiento de imágenes médicas y de aprendizaje profundo.

La metodología propuesta se divide en tres etapas fundamentales. La primera etapa, consiste en la adquisición de imágenes de resonancia magnética y su preprocesamiento. La segunda etapa, consta de la selección y entrenamiento de un modelo de aprendizaje profundo para la clasificación de la enfermedad de Alzheimer y finalmente en la tercera fase se realiza el desarrollo de la aplicación web que contiene el modelo de clasificación.

En la búsqueda de modelos más precisos para la clasificación de Alzheimer, se experimenta con el uso de un conjunto de datos multiclase y binario, utilizando técnicas con redes neuronales convolucionales 2D. Mediante el uso de estas técnicas se obtiene un 97.11 % de exactitud en el conjunto de datos multiclase y un 98.04 % en la evaluación del modelo binario. Finalmente, el modelo multiclase resultante es integrado a la aplicación web para realizar el reconocimiento de la enfermedad utilizando imágenes de resonancia magnética de nuevos pacientes.

# Capítulo 1

## Introducción

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) requiere de pruebas cognitivas y neurológicas que brindan información del estado de degeneración en el que se encuentra el cerebro. Para esto, los médicos realizan escaneos cerebrales que permiten identificar visualmente los problemas asociados a la enfermedad en las áreas mayormente afectadas como son la zona temporoparietal y del hipocampo (Gauthier et al., 2021). En específico, es el caso de la imagen de resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés), esta técnica brinda información del cerebro respecto a forma, estructura y localización de tejido sano y afectado por la enfermedad (Al-Khuzaie et al., 2021).

Debido al incremento en las cifras de la enfermedad de Alzheimer y la necesidad de un diagnóstico temprano, existe un aumento en la demanda de interpretación y diagnóstico mediante imágenes de resonancia magnética, así como la necesidad de obtener los resultados en un corto periodo de tiempo (Griffith et al., 2019). Por lo anterior, se requiere de herramientas que ayuden al especialista a definir la fase por la que atraviesa el paciente. En consecuencia, una alternativa es el uso de sistemas de diagnóstico asistido por computadora, donde se emplean modelos de aprendizaje profundo. Este tipo de modelos se ha popularizado debido a su efectividad en la clasificación de la enfermedad (Farooq et al., 2017; Gunawardena et al., 2017; Odusami et al., 2021; Payan y Montana, 2015).

En este contexto, la utilidad de una aplicación para la clasificación de Alzheimer cobra importancia, ya que ofrece la posibilidad de auxiliar a los especialistas de habla hispana en el diagnóstico, permitiendo el monitoreo y clasificación de la enfermedad. Por lo anterior, este proyecto tiene como objetivo implementar una aplicación que integre un modelo de una red de aprendizaje profundo que facilite la clasificación de la enfermedad de Alzheimer utilizando imágenes de resonancia magnética.

Para lograr el propósito de este trabajo de tesis, primero se realiza un preprocesamiento a las imágenes de resonancia magnética de los dos conjuntos empleados, con el fin de mejorar la elección de las capturas de los cortes a utilizar como entrada a la red profunda. Así mismo, se realizan experimentos para la búsqueda de hiperpárametros de la red convolucional seleccionada, de tal forma que se maximicen los resultados obtenidos en la clasificación de la enfermedad.

Como resultado de este trabajo de tesis, se obtienen dos modelos de aprendizaje profundo; un modelo binario cuyos resultados obtenidos de su evaluación es del 98.04 % en exactitud y sensibilidad y un modelo multiclase con el cual se alcanza una exactitud de 97.11 % en la clasificación. Este último, es integrado a la aplicación web, la cual cuenta con la funcionalidad para ingresar una imagen de resonancia magnética de un nuevo paciente para su consecuente preprocesamiento o clasificación respectiva en enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo o cognitivo normal.

## 1.1. Planteamiento del problema

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que afecta principalmente las áreas cerebrales responsables de coordinar las actividades relacionadas con la memoria, el comportamiento y pensamiento. Esta enfermedad progresa lentamente hasta convertirse en senilidad, afectando sobre todo a personas mayores a 65 años, siendo la causa del 60 % al 70 % de los casos de demencia (Mora et al., 2022; OPS, 2021).

El Alzheimer, junto con otras demencias, es la séptima causa de muerte en el mundo, con más de 55 millones de personas diagnosticadas (Gauthier et al., 2021). En el caso particular del continente Americano, esta enfermedad es la tercera causa de mortalidad, afectando actualmente a más de 10 millones de personas. Además, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento supone un gasto financiero de alrededor de 1 billón de dólares (OPS, 2021).

Algunas de las razones por las cuales la enfermedad de Alzheimer no es detectada a tiempo son la falta de especialistas y herramientas que auxilien en el diagnóstico (ADI, 2018). Aunado a lo anterior, la creciente demanda en imágenes de resonancia magnética incrementa la carga laboral y sobrepasa la cantidad de especialistas para su interpretación (Wang y Summers, 2012). En consecuencia, las largas jornadas de trabajo provocan estrés, fatiga visual y sesgo en los especialistas, lo que reduce aproximadamente a un 75 % su exactitud en el diagnóstico (Farooq et al., 2017).

Otros factores que influyen para no detectar a tiempo esta enfermedad son la dificultad para acceder a clínicas capacitadas, miedo al diagnóstico y el costo que implica obtener el resultado de valoración médica (ADI, 2018). En particular, el cierre de servicios de salud, como en la reciente pandemia de COVID-19, no ha permitido que la cifra de personas adultas con síndromes o síntomas de demencia que aún no cuentan con un diagnóstico se vea reflejada en la estadística actual (Gauthier et al., 2022).

Es conocido que el Alzheimer no tiene una cura, sin embargo, un diagnóstico oportuno podría evitar que alcance su etapa más grave. El diagnóstico requiere de exámenes neurológicos y neuropsicológicos conducidos por un especialista. Para esto, las técnicas de neuroimagen son útiles, ya que permiten examinar el cerebro humano y cuantificar el deterioro durante el transcurso de la enfermedad (Teipel et al., 2022). Dentro de las

técnicas de neuroimagen, se encuentra la imagen de resonancia magnética, la cual es una de las formas más efectivas para clasificar la enfermedad, pues contiene información relevante del cerebro. Esta información resulta útil durante las fases de extracción de características y entrenamiento con los modelos de aprendizaje computacional. Para obtener este tipo de imágenes se utiliza un resonador, un escaneo que produce imágenes a detalle en tres dimensiones del cerebro (Farooq et al., 2017).

Por otro lado, los métodos tradicionales de aprendizaje computacional como: máquinas de soporte vectorial, árboles de decisión o vecinos más cercanos han sido utilizados para la clasificación de la enfermedad, sin embargo, presentan deficiencia en el desempeño de clasificación y poca flexibilidad para aplicarse a diferentes ámbitos (Tanveer et al., 2020). Entonces, para incrementar el rendimiento de los modelos actualmente se utilizan las técnicas de aprendizaje profundo, debido a, que han demostrado resultados superiores a los métodos tradicionales (Helaly et al., 2022; Jo et al., 2019).

Por otra parte, en la literatura consultada existen pocos ejemplos de aplicaciones dedicados a la clasificación de la enfermedad de Alzheimer (Brown et al., 2019; Tanveer et al., 2020; Thabtah et al., 2020). En su mayoría son aplicaciones móviles que son enfocadas a evaluaciones cognitivas, a brindar información a personas diagnosticadas o cuidados sobre la enfermedad, de geolocalización y cuestionarios que arrojan la probabilidad de padecer la enfermedad basándose en el estilo de vida (Aljehani et al., 2018; Duran et al., 2017; Méndez-Sanz et al., 2015; Nirjon et al., 2014; Thabtah et al., 2020). La disponibilidad de evaluaciones estimadas mediante estudios de neuroimagen utilizando una aplicación web son limitadas, de licencia o en idioma inglés, ya sea para el análisis de características o aplicaciones dedicadas a la clasificación de la enfermedad (Farooq et al., 2017; Helaly et al., 2022; López-Gómez et al., 2018; Nawaz et al., 2020; Odusami et al., 2021).

Por lo anterior, en el presente trabajo de tesis se pretende desarrollar una aplicación web en idioma español como herramienta auxiliar para el especialista a cargo en el diagnóstico de Alzheimer en procesos como la visualización de imágenes de resonancia magnética y clasificación de la enfermedad, empleando un modelo de aprendizaje profundo.

## 1.2. Justificación

La importancia de detectar la enfermedad de Alzheimer recae en la intervención y control de la progresión de la enfermedad. De ahí la relevancia de un diagnóstico oportuno, el cual determina el daño neurológico presente, permitiéndole al paciente, y a familiares cercanos, realizar cambios en su estilo de vida. Así también es importante el tratamiento adecuado, ya que permite preservar su independencia y calidad de vida la mayor cantidad de tiempo posible (Liss et al., 2021).

Por lo anterior, existe la necesidad de un diagnóstico temprano debido a que también un gran número de personas que padecen Alzheimer no lo saben. De acuerdo con

Gauthier et al. (2021) al menos el 75 % de las personas que padecen senilidad no han sido diagnosticadas. Además, el contagio por COVID-19, se ha convertido en un factor para desarrollar la enfermedad, por los efectos negativos a largo plazo sobre la función cognitiva (Gómez-Virgilio et al., 2022).

Entonces, es necesario el uso de herramientas que auxilien al personal médico en el diagnóstico y agilicen el proceso (Liss et al., 2021). En este sentido, una forma de ayudar en la detección de Alzheimer usando imágenes de resonancia magnética para reducir el tiempo y esfuerzo en la examinación es una herramienta de clasificación con aprendizaje profundo. Con esta herramienta se busca reducir el porcentaje de errores producidos por la carga laboral del especialista.

Otros factores que justifican el desarrollo del presente trabajo de tesis respecto a aplicaciones web disponibles para la clasificación de la enfermedad de Alzheimer son: primero, que son escasas y segundo, que están en idioma inglés. Por lo anterior, el presente proyecto de tesis se enfoca en implementar una aplicación web en idioma español que integre un módulo de carga de imágenes de resonancia magnética, así como un módulo de clasificación para la enfermedad de Alzheimer.

## 1.3. Hipótesis

Es posible desarrollar una aplicación web en idioma español para la detección de Alzheimer en imágenes de resonancia magnética que integre modelos de aprendizaje profundo con un alto rendimiento de clasificación (mayor a 90 % en medidas de exactitud y sensibilidad).

## 1.4. Objetivos

### 1.4.1. Objetivo general

Implementar una aplicación web en idioma español para identificar la enfermedad de Alzheimer empleando métodos de aprendizaje profundo con imágenes de resonancia magnética.

### 1.4.2. Objetivos específicos

- Revisar el estado del arte sobre métodos de clasificación de la enfermedad de Alzheimer, mediante algoritmos de aprendizaje profundo.
- Revisar métodos de preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética.
- Seleccionar un conjunto de datos público de imágenes de resonancia magnética utilizado para la clasificación de Alzheimer.

- Seleccionar e implementar un algoritmo de aprendizaje profundo para la clasificación de Alzheimer a partir de imágenes de resonancia magnética.
- Evaluar los resultados obtenidos del clasificador implementado de Alzheimer.
- Implementar una aplicación web, que reciba una imagen de resonancia magnética y cuya salida sea la detección de Alzheimer.

## 1.5. Metas

1. Elaboración de un reporte acerca de los métodos de preprocesamiento para imágenes de resonancia magnética.
2. Elaboración de un reporte sobre los métodos de identificación de la enfermedad de Alzheimer, que utilicen aprendizaje profundo.
3. Implementación de un módulo en Python para la clasificación de Alzheimer en imágenes de resonancia magnética, utilizando un algoritmo de aprendizaje profundo.
4. Integración del módulo implementado en el punto anterior en una aplicación web de idioma español, que sea capaz de identificar la enfermedad de Alzheimer en una imagen de resonancia magnética.
5. Elaboración de un reporte comparativo, del desempeño del modelo de clasificación de Alzheimer obtenido y otros modelos relacionados en la literatura.
6. Elaboración del documento de tesis.

## 1.6. Trabajos relacionados

Dada la problemática de realizar la clasificación de la enfermedad de Alzheimer de manera eficiente, en la literatura se pueden encontrar distintas investigaciones para llevar a cabo esta tarea. A continuación, se mencionan algunos trabajos relacionados con este proyecto de tesis.

En Payan y Montana (2015) el objetivo es identificar, mediante imágenes de resonancia magnética, cerebros enfermos de Alzheimer de aquellos que son sanos, para esto emplean dos arquitecturas profundas, un auto-codificador y una red neuronal convolucional 3D. La primera elimina parte del ruido en el conjunto de datos. La segunda utiliza las características preprocesadas para la clasificación.

Algunos ejemplos de las arquitecturas utilizadas en la aplicación del aprendizaje profundo al problema de detección de la enfermedad de Alzheimer son ResNet y GoogleNet (Farooq et al., 2017), que presentan una solución para el diagnóstico en MRI con porcentajes mayores al 97 % en medidas de precisión. También, en Odusami et al. (2021) se presenta una aproximación para el diagnóstico basado en aprendizaje por transferencia

con la arquitectura ResNet.

El Alzheimer también se ha detectado empleando redes neuronales convolucionales (CNN por sus siglas en inglés) para la extracción de características en imágenes de resonancia magnética. La técnica que utilizan para obtener la mayor cantidad de datos es realizar diferentes cortes en la imagen tridimensional (Gunawardena et al., 2017). Para la etapa de clasificación se aplican métodos de aprendizaje computacional tradicionales o profundos. Además, se observa que estos trabajos se alcanzan resultados de clasificación más altos al realizar la extracción de características con técnicas de aprendizaje profundo que con técnicas de generación y extracción de características tradicionales (fórmulas o procedimientos) (Gunawardena et al., 2017; Khagi et al., 2018).

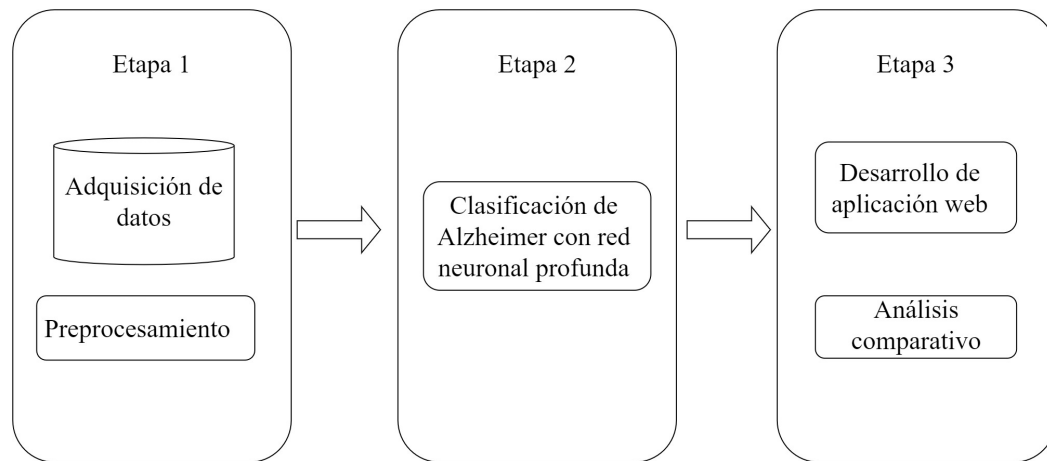
En Shahbaz et al. (2019) se muestra que el aprendizaje computacional tradicional, y técnicas de minería de datos, dan como resultado precisiones inferiores al 80 % con clasificadores como el bayesiano, árboles de decisión y vecinos más cercanos. Mientras que en Tanveer et al. (2020) aplican máquinas de soporte vectorial, ampliamente utilizadas dada la robustez del modelo en la clasificación binaria de la enfermedad. Un inconveniente que se encontró en el modelo, es el hecho de que no es ideal para detectar etapas de moderado a grave de la enfermedad.

En general, las CNNs han sido empleadas exitosamente en el análisis de imágenes médicas como MRI. Esta arquitectura es popular debido a la estructura simple y su adaptabilidad a distintos problemas en comparación con otros modelos de aprendizaje profundo (Hussain et al., 2020; Janghel y Rathore, 2021). Un ejemplo de esto es el trabajo de El-Aal y Ghali (2021) en el que crean una arquitectura profunda para predecir diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer, mediante un subconjunto óptimo de características que logra incrementar el porcentaje de predicción y reducir el tiempo de entrenamiento. Otros ejemplos son los trabajos de Liu et al. (2014) y Helaly et al. (2022) en los cuales se realiza la clasificación de la enfermedad con arquitecturas muy profundas, utilizando modelos pre-entrenados como la VGG-19, VGG-16 y ResNet50. Dada la alta profundidad de estas, el entrenamiento suele ser computacionalmente más costoso, pero más eficiente.

## 1.7. Metodología

Para abordar el problema de reconocimiento de la enfermedad de Alzheimer en imágenes de resonancia magnética, se realizará un estudio sobre las características y métodos que se encuentran en la literatura para su clasificación en el ámbito computacional. Este proyecto está enfocado en identificar la presencia de Alzheimer mediante métodos de aprendizaje profundo. La metodología propuesta del presente proyecto de tesis se representa en la Figura 1.1.

- Etapa 1. Esta etapa consiste en la adquisición y tratamiento de las imágenes para llevar a cabo el reconocimiento de Alzheimer.



**Figura 1.1:** Metodología propuesta para la identificación de la enfermedad de Alzheimer en imágenes de resonancia magnética.

1. Adquisición de los datos. Las imágenes de resonancia magnética son tomadas de una base de datos pública.
  2. Preprocesamiento. Este paso permite la eliminación de ruido en las imágenes de resonancia magnética.
- Etapa 2. En esta etapa se realiza la implementación y el entrenamiento del algoritmo de clasificación de Alzheimer.
    1. Generación de características y clasificación con una red neuronal profunda. Durante este paso se obtiene un conjunto de características presentes en las imágenes de resonancia magnética de manera automática. Estas características son utilizadas simultáneamente para el entrenamiento de la red neuronal profunda.
  - Etapa 3. En esta etapa se implementa una aplicación web, usando el lenguaje de programación Python, para integrar el algoritmo de clasificación de Alzheimer, así como la evaluación del modelo.
    1. Desarrollo de la aplicación web en idioma español. En esta aplicación se integra el modelo entrenado en la etapa 2 para la clasificación de la enfermedad de Alzheimer. Además, se integran los procedimientos para visualización de imágenes como son: apertura, despliegue, guardado y filtrado.
    2. Análisis comparativo. Se evaluará el rendimiento del clasificador obtenido con otro modelo de aprendizaje profundo relacionado en la literatura.

# Capítulo 2

## Marco teórico

En este capítulo, se presenta una breve descripción de los temas principales que sustentan este proyecto de tesis. En la primera sección, se proporciona una introducción sobre los aspectos relevantes de la enfermedad de Alzheimer, así como el uso de imágenes de resonancia magnética para su detección. En la segunda sección, se presenta una breve introducción al procesamiento digital de imágenes para extraer características importantes en las imágenes de resonancia magnética. Finalmente, en la tercera sección, se realiza una introducción a los métodos de aprendizaje profundo y su aplicación dentro de la clasificación de Alzheimer.

### 2.1. Clasificación de la enfermedad de Alzheimer mediante imágenes de resonancia magnética

En esta sección, se muestra una breve explicación sobre las características de la enfermedad de Alzheimer, seguida de la situación actual a nivel internacional. Asimismo, se presenta una descripción de las imágenes de resonancia magnética, sus características y hallazgos asociados a las diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer.

#### 2.1.1. La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer se considera un tipo de demencia, la cual provoca un deterioro en las zonas del cerebro que controlan el comportamiento, pensamiento y habilidades sociales. En etapas avanzadas, esta enfermedad llega a interferir con las actividades diarias debido a la manera en que percibe la información en su entorno, la pérdida cognitiva en los procesos de memoria y orientación (Custodio et al., 2012; Knopman et al., 2021). Los síntomas más evidentes de la enfermedad repercuten en la memoria de corto plazo (recordar eventos de la vida). Además, afecta la capacidad de orientación e interpretabilidad en su entorno y dificultad en la toma de decisiones (Knopman et al., 2021; Salvador-Carulla y Aguilera, 2010).

La enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia forman parte de las 10 causas principales de muerte a nivel mundial, donde destaca que el Alzheimer lidera esta lista de demencias. Una estadística de la Organización Mundial de la Salud muestra que en el continente Americano y Europa, fue la tercera causa de muerte en el año 2019 (WHO, 2020). Además, existen al rededor de 55 millones de personas en el mundo que no cuentan con un diagnóstico sobre esta enfermedad, ya sea por la falta de síntomas, sesgos culturales o geográficos, la falta de acceso a seguro médico o servicios de salud públicos, entre otros (Gauthier et al., 2021). En lo que respecta a México, la cantidad de personas que padecen la enfermedad se aproxima a un millón trescientos mil personas (SSA, 2021).

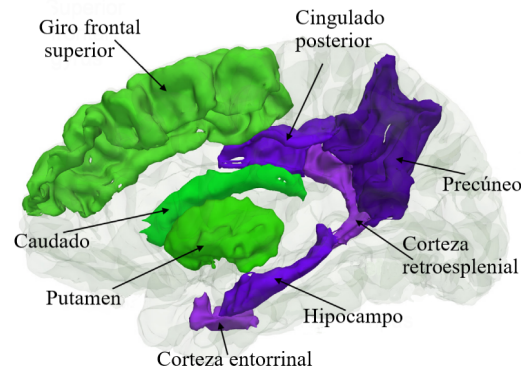
No existe aún una causa específica que determine de manera contundente la enfermedad. Casos de Alzheimer en edad temprana se atribuyen a mutaciones genéticas; en el caso contrario, en edades avanzadas, los síntomas se deben a una mezcla de cambios cerebrales a través de los años como: factores genéticos, ambientales y factores concernientes al estilo de vida (NIH, 2021). Para realizar un diagnóstico médico se requiere de evidencia en trastornos del funcionamiento de la memoria, la capacidad de poner atención y otras dificultades en los procesos cognitivos.

La afectación de estructuras importantes para el proceso cognitivo de la memoria se refleja en imágenes de resonancia magnética como la reducción de materia gris. Principalmente, el deterioro se concentra en la red temporo-parietal, que es una estructura encargada del funcionamiento de la memoria episódica. Esta red se conforma de tres estructuras principales, las cuales son: el giro frontal superior, que contribuye a la realización de actividades cognitivas importantes relacionadas con tareas de control y actividades que requieren el uso de la memoria de trabajo; el caudado y el putamen son dos áreas cuya función se enfoca en la planeación y ejecución de una serie de pasos para alcanzar una meta.

Por otro lado, la red fronto-strial está formada por otras estructuras afectadas por Alzheimer. Dicha red está conformada por el giro cingulado posterior cuya función es regular la atención interna y sirve de conexión con otras regiones cerebrales: el precúneo, la corteza retrosplenial, el hipocampo (conocido por los procesos relacionados al aprendizaje y memoria) y finalmente, la corteza entorrinal donde se llevan a cabo las interacciones entre el cortex y el hipocampo, véase Figura 2.1 (Pennington et al., 2015).

De acuerdo con Allegri et al. (2011), la enfermedad se conforma de dos estadios: el estadio preclínico y el clínico.

1. Estadio preclínico, entendido como el periodo que precede los síntomas de la enfermedad (Clínica Universidad de Navarra, 2022). Se conforma de las siguientes fases:
  - Etapa asintomática con riesgo de padecer la enfermedad. Se presenta como una anomalía en la proteína Tau y fosfatau, observable dado el cambio en el líquido cefalorraquídeo, asociado al inicio temprano del proceso de neurodegeneración (UNAM, 2020).



**Figura 2.1:** Redes Fronto-strial (estructuras en morado) y Temporo-parietal (estructuras en verde). Adaptado de Fjell et al. (2014).

- Etapa presintomática. Esta etapa es reconocida en individuos asintomáticos que cuentan con un historial familiar de la enfermedad, es decir, son portadores de mutaciones conocidas, atribuidas a la enfermedad de Alzheimer.
2. Estadio clínico. Conformado por las etapas en las que aparecen los primeros signos clínicos propios de la enfermedad.
- Etapa prodrómica o pre-demencia.
 

En esta fase aparecen signos clínicos como el deterioro en la memoria episódica, encargada de almacenar momentos, lugares y emociones asociadas a un recuerdo. Sin embargo, estos padecimientos no afectan las tareas que lleva a cabo una persona para vivir, planificar y resolver problemas.
  - Etapa de demencia.
 

Es esta etapa, los síntomas son lo suficientemente severos para marcar una diferencia en el funcionamiento de la vida social y de la vida cotidiana de una persona. En esta fase el sujeto pierde independencia conforme avanzan las etapas de la enfermedad (Gauthier et al., 2021; Guña y Tibán, 2023), que de acuerdo con el deterioro se clasifican como:

    - a) Leve
 

Durante esta etapa el sujeto con Alzheimer puede llevar una vida funcional, conservando su independencia y realizando actividades cotidianas (trabajar, conducir y actividades sociales). No obstante, la persona empieza a presentar síntomas como:

      - 1) Dificultad para recordar su nombre y para retener palabras.
      - 2) Olvidar el lugar donde se colocó un objeto.
      - 3) Presentar dificultades para tomar decisiones.
    - b) Moderada
 

Esta etapa tiene una duración de varios años, y a medida que la enfermedad progresa, se requiere de un nivel de cuidado más alto. Esto debido

a que se comienzan a presentar dificultades para cumplir con actividades de la vida diaria como: comer, vestirse y asearse. Lo que se puede ver reflejado en su comportamiento de la siguiente manera;

- 1) El sujeto no recuerda su historial personal.
- 2) Existen cambios en el comportamiento lo que incluye la desconfianza y el delirio.
- 3) La capacidad de orientación espacio-tiempo disminuye.
- 4) La capacidad para recordar datos muy importantes como la dirección de domicilio y su número de teléfono decae.

c) Severa o intensa

La persona que padece Alzheimer en esta etapa pierde la capacidad para controlar sus movimientos, así como la capacidad para mantener una conversación y responder a estímulos del entorno. Aunado a esto, se presenta la pérdida de destreza cognitiva y de memoria. Por lo anterior, las personas requieren de una mayor cantidad de ayuda en su vida cotidiana.

- 1) El sujeto requiere ayuda a lo largo del día.
- 2) Presenta incapacidad en capacidades físicas.
- 3) Presenta dificultad para comunicarse.

La evolución de la enfermedad no suele ser lineal, ya que existen fases en las que la enfermedad progresa a diferentes ritmos, esto es, conforme se avanza en las etapas por las que atraviesa la enfermedad, más lento es el ritmo de la etapa correspondiente.

### 2.1.2. Uso de imágenes de resonancia magnética

De acuerdo con Knopman et al. (2021), las pruebas neurológicas evalúan la respuesta del sistema nervioso y junto con la evaluación cognitiva del paciente, suelen ser útiles para determinar el grado de afectación del deterioro cognitivo. El diagnóstico de Alzheimer es clínico, el cual incluye evaluaciones neurológicas, neurocognitivas y estudios de neuroimagen (Allegri et al., 2011). Los estudios de mayor utilidad y fiabilidad son las técnicas de neuroimagen, en las cuales el personal capacitado estudia e identifica lesiones y alteraciones en la estructura del cerebro (Besga, 2008). Generalmente, en pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés) se realiza un seguimiento con imágenes de resonancia magnética para vigilar el progreso hacia la enfermedad de Alzheimer (Granados, 2000).

Debido a que la enfermedad no siempre presenta deterioro cognitivo, es recomendable efectuar una revisión en personas que no presentan deficiencias cognitivas (Knopman et al., 2021). La MRI juega un papel central en el diagnóstico temprano de la demencia tipo Alzheimer, esto es debido a que la reducción en el volumen cerebral se presenta inclusive para individuos cognitivamente normales durante la etapa de envejecimiento (Nasrallah y Wolk, 2014). Por otro lado, la evidencia de reducción de volumen del cerebro en el área del hipocampo en individuos con deterioro cognitivo es de 10 % al 15 %, mientras que en

pacientes con Alzheimer es del 20 % al 25 %. Dado que muchos de los cambios en neurodegeneración son casi imposibles de interpretar visualmente, es un reto el diagnóstico en etapas tempranas.

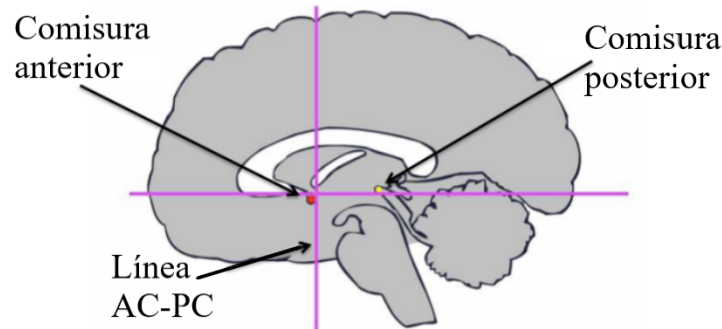
La imagen de resonancia magnética es una técnica no invasiva que muestra imágenes anatómicas contenidas en un volumen de tres dimensiones, las cuales se utilizan para detectar y monitorear la enfermedad de Alzheimer. Para obtener estas imágenes, el paciente ingresa a la máquina de resonancia, permaneciendo inmóvil durante la sesión de escaneo. Esta técnica es mayormente utilizada debido a que no emplea radiación (NIH, 2023). Existe una mayor disponibilidad para realizar estudios de resonancia magnética lo que supone un beneficio al uso de esta técnica (Masdeu, 2004). Además, una imagen estructural, es un tipo de MRI (sMRI, por sus siglas en inglés) utilizada para poder predecir trastornos en la memoria que pueden progresar hacia una demencia aportando información de volumen y dimensión de la que se conforma el cerebro (NIH, 2023).

Entonces, la MRI funciona como herramienta para el diagnóstico debido a su alta capacidad para brindar información de la forma del cerebro, sin emplear radiación (Rivera et al., 2011). Esta es una técnica que permite obtener información del cerebro y sus tejidos de forma más específica que la Tomografía computarizada, ya que permite obtener imágenes en diferentes planos como lo son: los cortes axiales, coronales y sagitales. Estos cortes son obtenidos con base en un marco general que define las ubicaciones en la anatomía cerebral, este marco son los planos o atlas cerebrales (IBM, 2021).

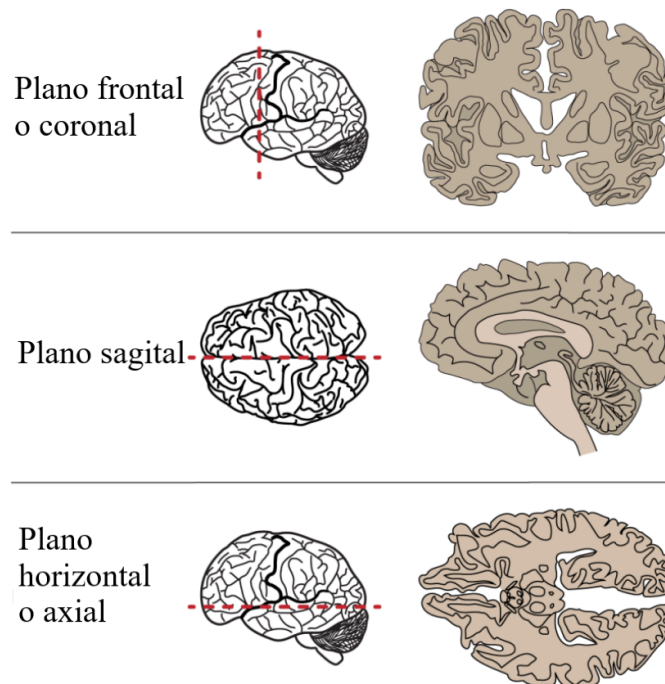
Los atlas cerebrales son construcciones digitales del cerebro y representan la anatomía cerebral con un sistema de coordenadas 3D (Toga y Thompson, 2001). Uno de los sistemas de coordenadas ampliamente utilizados es el sistema de coordenadas bicomisurales (CA-CP), utilizado para obtener puntos de referencia en la exploración cerebral (Tellado, 2014). La utilización de este sistema facilita la ubicación de las estructuras cerebrales y basan su sistema en dos puntos fácilmente identificables que son la comisura anterior y posterior, tal como se muestra en la Figura. 2.2 (Lizandra y Aranda, 1999; Tellado, 2014). Con base en este sistema de coordenadas, se generan cortes anatómicos útiles en la evaluación de imágenes de resonancia magnética. Los tres cortes anatómicos más utilizados para la examinación de imágenes de resonancia magnética corresponden a los tres planos ortogonales ilustrados en la Figura 2.3, los cuáles se describen a continuación.

- El plano frontal o coronal, se obtiene a partir del eje  $y$ , atraviesa las comisuras anterior, posterior y es ortogonal al plano medio sagital. De estas imágenes generadas se selecciona la imagen media entre la nariz hacia la nuca.
- El plano sagital, el cual recorre el eje  $x$ , que va desde el extremo del oído izquierdo al oído derecho.
- Y finalmente, el plano horizontal o axial ubicado sobre el eje  $z$  que recorre desde el inicio del cuello hasta la parte superior de la cabeza. Se obtiene de las imágenes

generadas por el escaneo de la frente hasta el mentón atravesando la comisura anterior y es ortogonal a los planos anteriores.



**Figura 2.2:** Sistema de coordenadas utilizando la línea AC-PC de referencia. Adaptado de Tellado (2014).



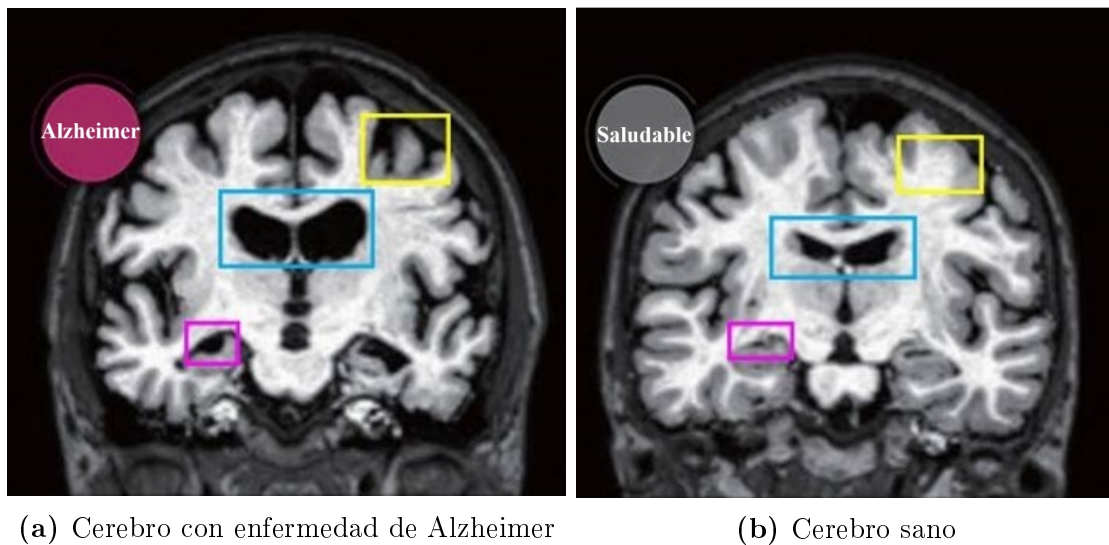
**Figura 2.3:** Cortes anatómicos empleados de referencia. Adaptado de Hedges y Lansing (2022).

En la examinación de imágenes de resonancia magnética, el hallazgo estructural más significativo es la atrofia global, lo cual alerta sobre la presencia de alteraciones en el organismo dada la enfermedad de Alzheimer (Raposo-Rodríguez et al., 2018). De manera visual, este suceso se observa en una imagen de resonancia magnética como el agrandamiento de los surcos y los ventrículos laterales. Estos surcos incrementan de tamaño

paralelamente al grado de la atrofia. Sobre todo se muestra un agrandamiento de los espacios de líquido cerebro espinal (Orellana et al., 2002).

De acuerdo con Granados (2000) y Pennington et al. (2015), dentro de las MRI, específicamente en las estructuras encargadas de procesos de aprendizaje y memoria, se pueden encontrar las siguientes anomalías en pacientes con la enfermedad de Alzheimer (ver Figura. 2.4).

1. Atrofia en estructuras temporales mesiales (la amígdala, el hipocampo, uncus, giro dentado y el giro parahipocampal).
2. Disminución del volumen de giro hipocampal, encargado de la generación y recuperación de recuerdos.
  - 40 % de disminución en el hipocampo.
  - 50 % en la zona de la amígdala.
3. Dilatación del tercer ventrículo y cuernos temporales.
4. Atrofia cortical generalizada. Lo que se traduce a la muerte de neuronas cerebrales con el paso del tiempo y a su vez provoca problemas de la vista afectando la capacidad de calcular distancias y alcanzar objetos (Mayo Clinic, 2023).



**Figura 2.4:** MRI. Diferencias visuales de estructuras afectadas por la enfermedad Alzheimer respecto a las de un cerebro sano. Adaptado de Gunawardena et al. (2017).

La Figura 2.4 muestra dos ejemplos de imágenes de resonancia magnética en el corte coronal. En la imagen 2.4a se presenta la atrofia en el hipocampo (señalada por el recuadro magenta), el alargamiento de los ventrículos (en el recuadro azul). Y la contracción de la corteza cerebral (señalado en amarillo). Las estructuras cerebrales mencionadas se ven reducidas en volumen debido a la enfermedad de Alzheimer. En contraste con la imagen

2.4b, donde estas mismas estructuras se observan en un cerebro sano y presentan un mayor volumen de materia gris y con menos espacios en negro que denotan el líquido cefalorraquídeo (Gunawardena et al., 2017).

## 2.2. Preprocesamiento de imágenes

En esta sección, se presenta una introducción a los métodos de preprocesamiento en imágenes digitales. Actualmente, el uso de las imágenes médicas se ha incrementado, ya que se emplean para examinar, evaluar y diagnosticar en la detección de anomalías en el área del hipocampo, lesiones en pacientes de esclerosis, el monitoreo de terapia celular y en la examinación de tumores (Collewet et al., 2004). Su uso resulta beneficioso al ser un método de examinación no invasivo. Sin embargo, debido al número de características no deseadas o ruido que contienen, utilizar las imágenes originales provoca que los fallos en el diagnóstico por especialistas aumenten. Es por esto que el preprocesamiento de imágenes es una de las tareas más importantes para mejorar el contenido en la imagen de manera visual (Cortes-Martinez y Mejia-Lavalle, 2017).

La mejora que ofrece el preprocesamiento en la imagen es que las características en la imagen tratada sean más claras para la observación humana y el análisis computacional (Cortes-Martinez y Mejia-Lavalle, 2017). El objetivo de este proceso es resaltar características de interés para realizar la tarea de una forma más simple y eficiente (Vasuki et al., 2017). En gran medida, el éxito de un sistema de clasificación depende de los pasos en el preprocesamiento. En este contexto, una de las ventajas que ofrece el aprendizaje profundo es que se realizan pocos pasos en el preprocesamiento, ya que estos son menos críticos para la clasificación final (Ebrahimighahnavieh et al., 2020).

### 2.2.1. Preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética

Desafortunadamente, en el proceso de adquisición de las MRI también se introducen características no deseadas (Farooq et al., 2017). Esto es, a pesar de obtener las MRI con el mismo protocolo y escáner, existe una diferencia en la intensidad de los píxeles de las imágenes adquiridas (Collewet et al., 2004). También se introduce ruido, el cual reduce la calidad de la imagen (Mohd-Sagheer y George, 2020). Consecuentemente, las imágenes originales no son adecuadas para el procesamiento directo. Por lo tanto, es necesario aplicar técnicas de preprocesamiento a las imágenes adquiridas, con el objetivo de mejorar el contenido y sin eliminar las características importantes (Aguilar et al., 2018).

A continuación se presentan los métodos de preprocesamiento utilizados en el presente trabajo de tesis. Dicho preprocesamiento es evaluado en Nawaz et al. (2020), tomado como referencia y adaptado para el presente trabajo.

#### Corrección de la intensidad en imágenes con el método N3

La corrección de intensidad en imágenes consiste en homogeneizar las variaciones en los valores de intensidad de la imagen debido a que la mayoría de las imágenes son obteni-

das con variaciones de iluminación por los diferentes tipos de escáneres con las que son obtenidas. De acuerdo con cada tipo de ruido, se realizan diferentes procedimientos de manera que la imagen resultante sea de mayor calidad (Perumal y Thambusamy, 2018). De acuerdo con Vasuki et al. (2017) el contraste es uno de los principales problemas que se presentan en las imágenes médicas.

Esta variación entre los valores de intensidad no es fácilmente perceptible por el ojo humano, sin embargo, su presencia es notoria para los métodos de segmentación y normalización espacial en sus respectivos procesos de análisis automáticos. Esto es, los resultados, en términos de exactitud, dependen en gran medida de los valores de intensidad en las imágenes (Castellano, 2020; Vovk et al., 2007).

Debido a las variaciones presentes en las imágenes médicas, la técnica más utilizada para normalizar las diferencias en la intensidad es la corrección de intensidad. Esto es especialmente importante cuando se utilizan imágenes adquiridas bajo diferentes condiciones de iluminación o con diferentes protocolos de adquisición. La presencia de estas variaciones o ruido se manifiesta como una suave variación en la intensidad de la imagen, la cual está determinada por las diferencias en la localización del tejido anatómico (Vovk et al., 2007). Por lo anterior, es importante realizar la corrección de los valores de intensidad ya que este proceso permite distinguir con mayor nitidez las diferencias entre la materia blanca de la gris, al igual que las estructuras presentes en el cerebro (Fajar et al., 2022).

De acuerdo con Vovk et al. (2007) en la clasificación de estos métodos se encuentran los métodos basados en histograma, mayormente utilizados por requerir nula o muy poca inicialización, automatizando gran parte del proceso. Además, el método basado en histograma puede aplicarse tanto a imágenes que muestren una patología así como a aquellas sin patología. Otro método comúnmente utilizado es la transformación Gamma, el cual consiste en ajustar la distribución de los niveles de intensidad mediante una función no lineal. Los resultados de la combinación de estos métodos muestran una mejora significativa en el contraste así como la percepción visual de las imágenes que facilita tanto el análisis de las imágenes como el diagnóstico de la enfermedad (Gatti y Velugubantla, 1995).

La variación de intensidad anatómicamente irrelevante afecta la calidad de las imágenes de resonancia magnética, que si bien no impacta en el diagnóstico de un especialista, puede afectar el análisis computacional de la imagen. Para reducir el impacto en la falta de uniformidad, se emplea el algoritmo de normalización de intensidad N3, esta técnica funciona buscando el campo con mayor intensidad en la distribución de la imagen y obteniendo los valores estimados del campo corregido, suavizando la diferencia entre ambos campos repetidamente hasta que la falta de uniformidad converja (Boyes et al., 2008).

### Normalización espacial

La normalización espacial tiene como objetivo eliminar la variación en la posición de la masa cerebral haciendo posible la comparación entre sujetos y la presentación de resultados de una manera uniforme. Esta variabilidad espacial es debido a que las imágenes de resonancia magnética son realizadas en diferentes condiciones y con diversos sujetos. Una de las técnicas más utilizadas para este fin es el registro de imágenes (Castellano, 2020).

El registro de imágenes se ha convertido en un paso fundamental en aplicaciones dedicadas al análisis de imágenes de resonancia magnética. Este tiene el objetivo de encontrar una transformación geométrica que alinee una imagen a un espacio de referencia (Jenkinson et al., 2002; Jenkinson y Smith, 2001; Pascau et al., 2002).

Los elementos más importantes en el registro son tres: la imagen de referencia, la cual no sufre transformación o cambio alguno durante el proceso; la imagen objetivo, que cambia para encajar con la imagen de referencia; y, por último, la transformación geométrica a utilizar para el cambio de espacio de la imagen objetivo al espacio en la imagen de referencia. Esto implica operaciones como rotaciones, traslaciones o cambio de perspectivas (Ospina Torres, 2015).

Dentro de las técnicas utilizadas para el registro se encuentran las técnicas basadas en características y las basadas en intensidad (Ospina Torres, 2015). Las técnicas de características se basan en puntos localizables en cada imagen a registrar. A partir de estos puntos de referencia se calcula la transformación de la imagen. Estos puntos pueden ser artificiales, realizando marcas externas o internas al sujeto o estructuras anatómicas que sean identificables en cada uno de los sujetos (Pascau et al., 2002). Por otro lado, las técnicas de intensidad utilizan y comparan los valores de intensidad de las unidades cúbicas de la imagen tridimensional, utilizando estos valores como una medida de similitud entre imágenes (Ospina Torres, 2015). La ecuación 2.1 es una forma general de describir el cálculo del registro, de acuerdo con Jenkinson et al. (2002).

$$T^* = \arg \min C(Y, T(X)) \quad (2.1)$$

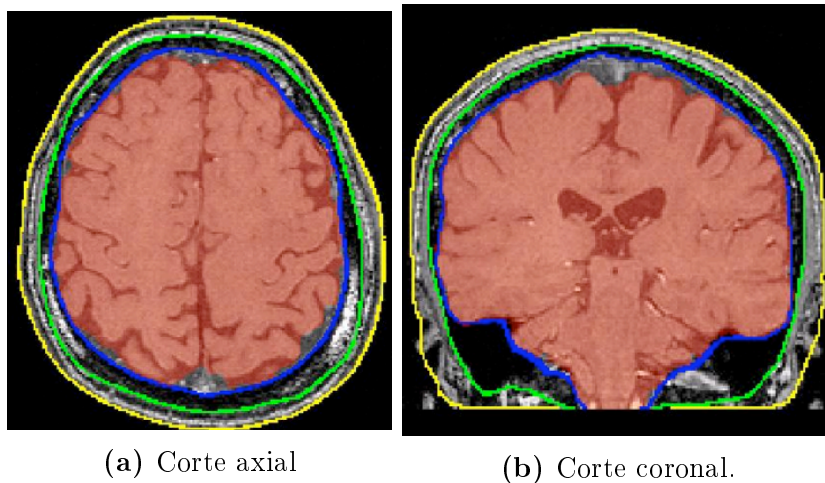
Donde  $X$  representa la imagen objetivo de entrada,  $T(x)$  representa la aplicación de la transformación encontrada y  $C(I_1, I_2)$  representa la función de costo de la imagen entrada  $I_1$  hacia el espacio de referencia  $I_2$ .

### Remoción de cráneo

La técnica de remoción o separación de cráneo se ha vuelto un paso preliminar, el cual se emplea para separar el tejido no cerebral como la dura, el cráneo y el cuero cabelludo

del tejido cerebral. Con el objetivo de mejorar la visualización de los tejidos cerebrales, se eliminan áreas del cerebro que no aportan información relevante para el diagnóstico y que, por el contrario, obstaculizan los procesos de segmentación y registro (Roy y Moji, 2015). Por lo anterior, se utiliza el método de umbralización en los niveles de bajo y alta intensidad para encontrar los valores más sólidos en la imagen. Se encuentra un margen con la estimación de tres líneas: la línea del cráneo exterior e interior y la línea exterior del cerebro como se muestra en la Figura 2.5, para finalmente eliminar los valores correspondientes al cráneo (Smith, 2002). Es debido a que la intensidad del cráneo sea comparable con el fondo de la imagen lo que hace posible utilizar los valores de mayor intensidad para crear un umbral que determine la pertenencia de los voxels hacia un tejido u otro. Este punto de intensidad más fuerte también es utilizado para establecer el vértice de inicio en cada superficie de tejido (Jenkinson et al., 2005).

El método basado en superficies deformables es una técnica de procesamiento de imágenes que se utiliza para la remoción del cráneo en imágenes de resonancia magnética. Este método se basa en la deformación de una superficie activa que se ajusta a la superficie del cerebro. La superficie activa se deforma para ajustarse a la forma de la superficie del cerebro y se guía mediante el uso de plantillas de referencia. Este método es útil en estudios a gran escala que involucran un número significativo de sujetos, ya que un método completamente automático es altamente deseable (Yaping et al., 2011).



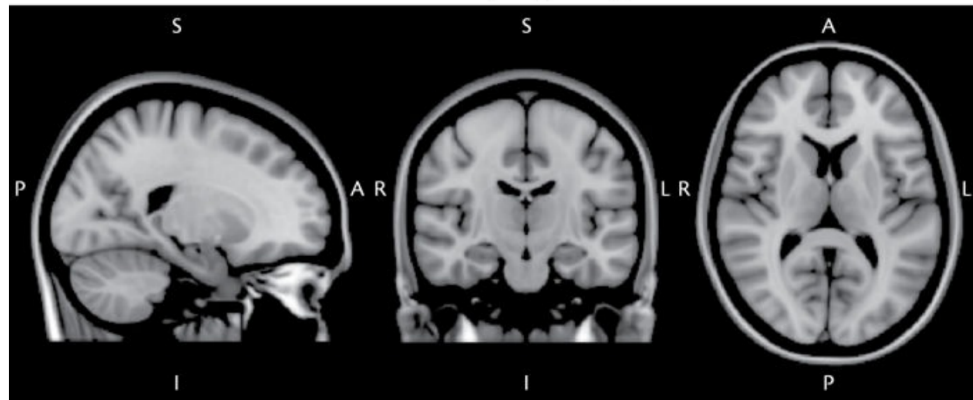
**Figura 2.5:** Ilustración de las superficies traslapadas, generadas por el programa BET. Tomada de Jenkinson et al. (2005).

### Reorientación del campo de vista

El campo de vista, FOV (por sus siglas en inglés) es un parámetro utilizado para alcanzar la mejor cobertura del área a observar, lo cual, beneficia la resolución en la neuroimagen. Este parámetro está contemplado dentro de los protocolos de adquisición. El campo de vista determina la dimensión de la ventana de la imagen, así como la localización del plano a visualizar y su tamaño se determina con base en la experiencia previa. Además,

en los conjuntos de datos donde se utilizan imágenes de resonancia magnética de diferentes sitios, la diferencia en la orientación de las imágenes dificulta la eliminación del cráneo (Ou et al., 2018).

Debido a que el conjunto de imágenes de resonancia magnética son orientadas a diferentes puntos de orientación (determinado por su propio protocolo de adquisición), es importante reorientar el campo de vista de cada MRI a un mismo punto. Por lo anterior, se realiza una serie de rotaciones hasta que la etiqueta en la imagen coincida con la posición del cráneo de la plantilla MNI 152, como se muestra en la Figura 2.6 (Smith, 2002).



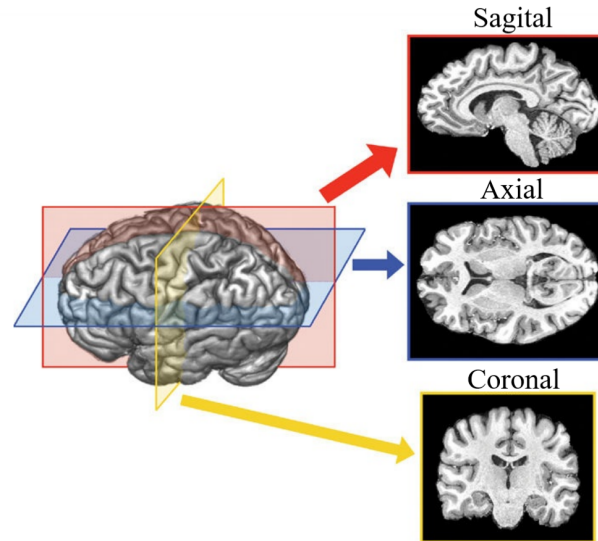
**Figura 2.6:** Plantilla estandar MNI152. De izquierda a derecha se muestran los planos: sagital, coronal y axial. Las etiquetas indican la orientación del cráneo: “P” posterior, “S” superior, “A” anterior y “L” lateral. Tomada de Jenkinson y Chappell (2018).

### Generación de cortes 2D

La generación de imágenes 2D para la visualización de MRI consiste en obtener cortes específicos a partir de un volumen de resonancia magnética. En su mayoría, las técnicas de formación de imágenes por resonancia magnética son técnicas por cortes, donde se estudia un solo corte a partir del volumen. El uso de técnicas que codifican el volumen se denominan técnicas 3D. Para la creación de los cortes el volumen de resonancia debe contener información sobre la posición del paciente. En la Figura 2.7, se muestra la correspondencia del corte anatómico con el corte del volumen de la imagen de resonancia magnética (Rinck, 2024).

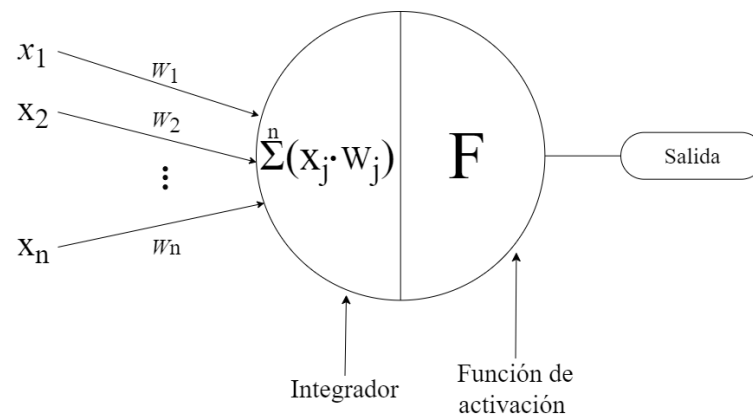
## 2.3. Aprendizaje profundo

De manera general, el término de red neuronal artificial tiene como fundamento el encontrar representaciones matemáticas que simulen el funcionamiento del cerebro humano, emulando los procesos biológicos que el cerebro lleva a cabo para realizar una tarea o procesar información (Haykin, 2009).



**Figura 2.7:** Generación de cortes 2D dado un volumen MRI. Tomada de Jenkinson y Chappell (2018).

Lograr la ejecución de una sola tarea involucra el uso de múltiples unidades de procesamiento o neuronas artificiales, una neurona artificial es una unidad de procesamiento, la cual es fundamental para lograr operar una red neuronal.



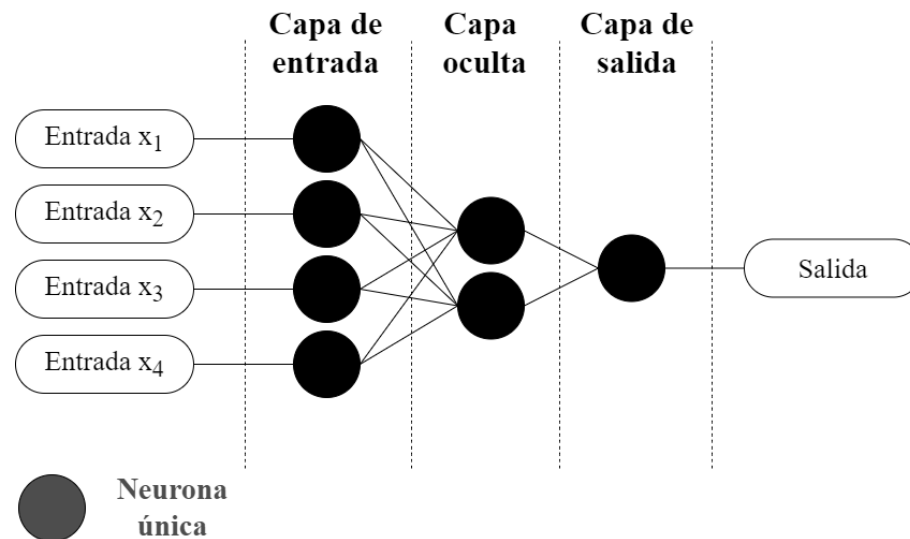
**Figura 2.8:** Elementos presentes en una neurona artificial. Adaptado de Krenker et al. (2011).

De acuerdo con Haykin (2009) y Rojas (1996), se identifican tres elementos básicos de un modelo de neurona artificial (ver Figura 2.8):

1. **Conjunto de enlaces sinápticos.** En las redes neuronales, la sinapsis del modelo biológico se simula mediante los puntos de contacto entre la información de la entrada y el cuerpo de la neurona. A este enlace se vincula un peso,  $w_j$ , el cual denota la importancia de la información a procesar. Los pesos pueden representarse con valores positivos como negativos.

2. **Integrador o suma.** Consiste en una sumatoria de las señales a la entrada,  $x_j$ , de la neurona las cuales se encuentran ponderadas por el respectivo peso,  $w_j$ , que representa la sinapsis.
3. **Función de activación.** Es la función evaluada en el integrador. Esta función es empleada para limitar la salida de una neurona a un rango predefinido y finito. El resultado de la evaluación de la función representa la activación o conexión de esta neurona.

Una red neuronal de alto rendimiento emplea interconexiones masivas de neuronas (unidades de procesamiento) para poder realizar una tarea. La forma en la que se dispongan o estructuren estas neuronas se denomina arquitectura. De manera particular, en una red neuronal de capas, las neuronas se organizan en capas interconectadas entre sí por la información que comparten en sus entradas (Bishop, 2007). A su vez estas capas, toman diferentes denominaciones de acuerdo con el tipo de información que alimenta sus entradas (ver Figura. 2.9), las cuales son:



**Figura 2.9:** Capas dentro de una red neuronal artificial. Adaptado de Krenker et al. (2011).

- Capa de entrada: esta sirve como fuente de información, la cual es proyectada a las capas hacia delante. Sin embargo, la capa de entrada no se cuenta como una capa interna de la red puesto que no se realizan operaciones de cómputo en la misma.
- Capa oculta: formada por un conjunto de neuronas que son alimentadas por información procesada con anterioridad, es decir, no están en contacto con la información al exterior de la red y a su vez se encargan de extraer características relevantes de los datos proporcionados por las capas anteriores. A manera que el número de capas ocultas incrementa, la red va adquiriendo la capacidad para extraer características de más alto nivel.

- **Capa de salida:** esta capa esta formada por neuronas conectadas a la última capa oculta de la arquitectura y se encargan de transmitir la información procesada al exterior.

Además, es la arquitectura la que determina la forma en la que se organizan las neuronas, la categorización puede realizarse con base en diferentes propiedades como: el número de capas que contiene una red o la forma en la que fluye la información (Caicedo y López, 2009). De esta manera, es posible encontrar en la literatura los siguientes tipos de arquitecturas en redes neuronales:

- **Redes monocapa.** Este tipo de redes cuentan con únicamente dos niveles de neuronas: la capa de entrada y la capa de salida. La primera, al no existir un procesamiento de datos no se considera una capa, mientras que la segunda capa obtiene los datos modificados por los pesos sinápticos, de ahí el nombre de la arquitectura.
- **Redes multicapa.** A diferencia de la red monocapa, esta arquitectura incluye una o varias capas intermedias, donde el flujo de los datos es en un solo sentido, primero pasando de la capa de entrada a las capas ocultas y por último a la capa de salida.

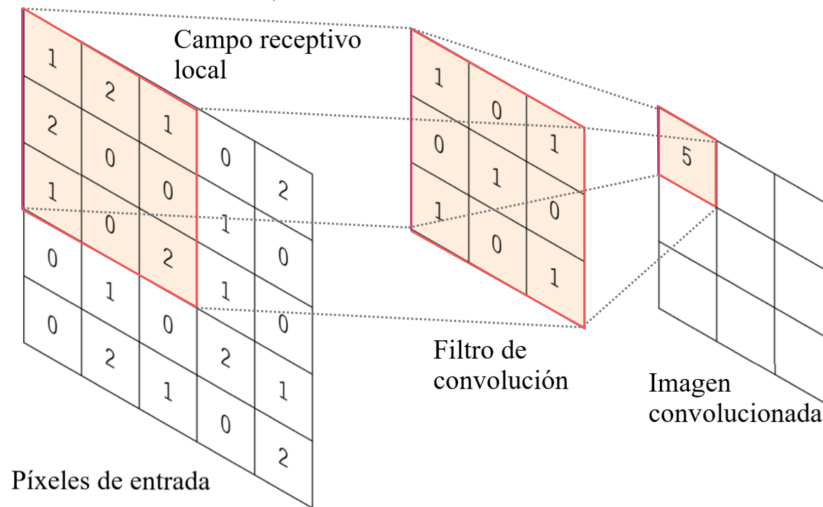
A diferencia de las redes neuronales tradicionales o poco profundas, las redes neuronales profundas pueden ostentar más de trescientas capas ocultas. El objetivo de las capas es aprender una representación de datos abstractos mapeando datos de entrada para lograr un patrón de salida. En consecuencia, son capaces de aprender características directamente de los datos de entrada, evitando la necesidad de realizar una extracción manual de características y asegurando una alta precisión en los resultados, comparado con redes neuronales no profundas. Una arquitectura más profunda aumenta, en gran medida, la precisión en la que cada función puede aproximarse de acuerdo con un número preestablecido de parámetros, ayudando a generalizar con mayor efectividad (Nielsen, 2015). Por lo tanto, la función del aprendizaje profundo es descubrir estructuras propias de alto nivel de un conjunto de datos (LeCun et al., 2015).

Los métodos de aprendizaje profundo son empleados debido a que han logrado mejorar los resultados de rendimiento, en particular de la clasificación de Alzheimer (Nawaz et al., 2020). Uno de los ejemplos de redes profundas que se puede encontrar en la literatura son las redes neuronales convolucionales. Para este tipo de redes, el aumento en los datos y los avances en la tecnología han mejorado en gran medida su desempeño en campos como: visión por computadora y procesamiento del lenguaje natural (Mäkelä et al., 2019).

El fundamento bajo el que se construye una red neuronal convolucional es el hecho de que conserva la relación espacial existente entre los píxeles de una imagen, lo que hace a este tipo de arquitectura ser ampliamente utilizada para conjuntos de imágenes. No solo emplea los píxeles de la entrada de datos, sino que emplea parches o máscaras de la imagen en un nodo específico. De esta manera, los nodos aprenden características

específicas de la imagen (Choi et al., 2020).

Los enfoques modernos donde se aplica visión computacional utilizan las características locales, las cuales dependen específicamente de una región dentro de la imagen. Durante el entrenamiento, estas regiones se procesan a lo largo de la red para obtener características de alto nivel y por último se produce información que representa el conjunto (Bishop, 2007).

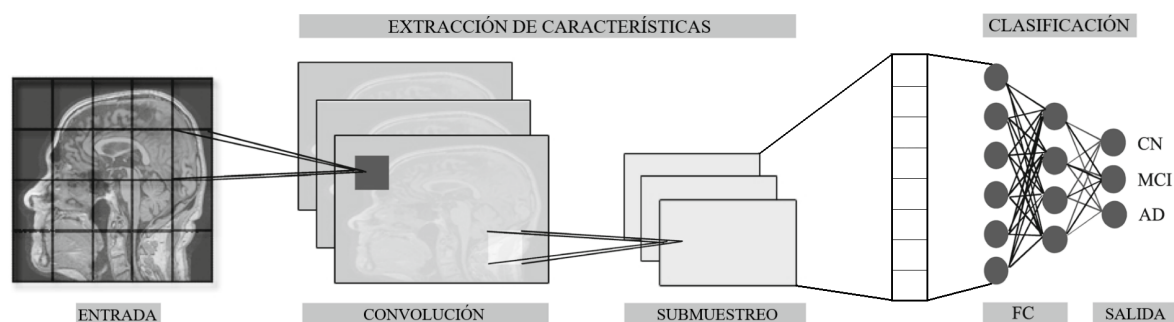


**Figura 2.10:** Ejemplo de una operación de convolución. Adaptado de Rikiya et al. (2018).

Las CNNs son utilizadas ampliamente para tareas de reconocimiento de imágenes. De acuerdo con Nielsen (2015) utilizan tres ideas básicas:

1. Campos receptivos locales.  
Es una ventana pequeña de entrada para píxeles donde cada conexión contiene un peso. Esta ventana se desliza a través de la imagen de entrada, cada ventana está ligada a una neurona oculta encargada de almacenar el resultado de la operación de convolución como se muestra en la Figura. 2.10.
2. Pesos compartidos.  
Por cada capa oculta, se comparte el peso del sesgo y los pesos de una característica específica.
3. Capas de submuestreo.  
Además de las capas convolucionales una CNN también contiene capas de submuestreo, utilizadas inmediatamente a la salida de la capa convolucional. Cada capa de submuestreo utiliza los mapas de características generados a la salida de las capas convolucionales. Su función es simplificar la información, generando un mapa de características agrupados.

Dado que se requiere detectar diferentes características de manera que se pueda construir un modelo efectivo, se emplean múltiples mapas de características (Bishop, 2007).



**Figura 2.11:** Ejemplo de una red de convolución con profundidad uno. Adaptado de Savas (2022).

Una CNN emplea los últimos mapas de características generados para la siguiente capa, donde pasa a través de diferentes filtros para generar los siguientes mapas de características, tantas veces como número de capas ocultas existan en la arquitectura como se ilustra en la Figura. 2.11. De esta manera, la extracción de las características se convierte en una abstracción de características de gran importancia para la predicción. El último mapa de características es vectorizado para fungir como entrada de una red *feedforward* donde se realiza la clasificación (Choi et al., 2020).

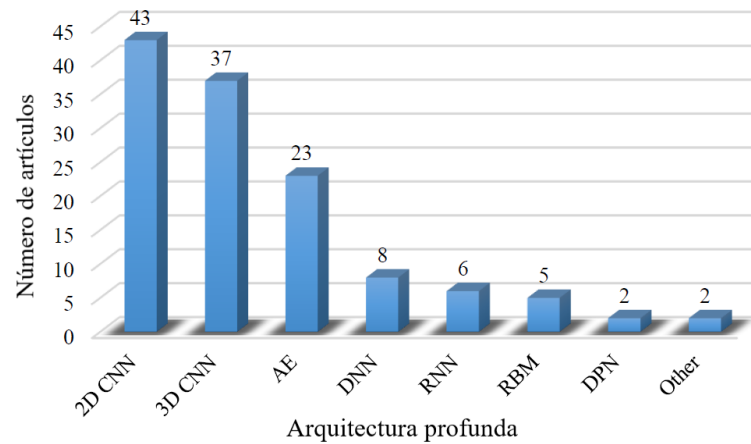
### 2.3.1. Redes Neuronales Profundas en la clasificación de Alzheimer

En años recientes, se ha incrementado el poder de cómputo, así como la disponibilidad a una cantidad más grande de datos. De esta forma, es posible escalar los sistemas de aprendizaje computacional, volviéndolos más eficientes (Miikkulainen et al., 2019). En consecuencia, las redes profundas son empleadas en la mayoría de problemas de clasificación y segmentación de imágenes (Nielsen, 2015).

De acuerdo al trabajo de (Ebrahimighahnavieh et al., 2020), donde se analiza una revisión de 107 artículos publicados durante el periodo del año 2017 hasta el año 2019, se hace evidente que las redes neuronales profundas tienen una gran aceptación por parte de la comunidad científica para afrontar problemas de clasificación de Alzheimer. Como se muestra en la Figura 2.12, el uso de redes neuronales convolucionales es más frecuente en comparación con las redes profundas tradicionales y las redes tipo autoencoder.

Además, los modelos de aprendizaje profundo han mostrado un mejor rendimiento para la clasificación de la enfermedad de Alzheimer que los métodos de aprendizaje computacional tradicionales (El-Aal y Ghali, 2021; Gunawardena et al., 2017; Odusami et al., 2021). Por ejemplo, en el trabajo de Hussain et al. (2020) han utilizado exitosamente

te una red neuronal convolucional para el análisis de imágenes MRI, por su estructura simple y adaptable.



**Figura 2.12:** Prevalencia de los modelos profundos en la literatura. Tomada de Ebrahimi-mighahnavieh et al. (2020).

Dentro de la literatura se han aplicado exitosamente las CNN's utilizando imágenes de resonancia magnética 2D y 3D, obteniendo buenos resultados en la clasificación de la enfermedad de Alzheimer (Nawaz et al., 2020). En el caso específico de Janghel y Rathore (2021) proponen una arquitectura neuronal convolucional, logrando clasificar de manera muy efectiva sujetos que padecen Alzheimer de sujetos de control, empleando un conjunto de datos de imágenes de resonancia magnética.

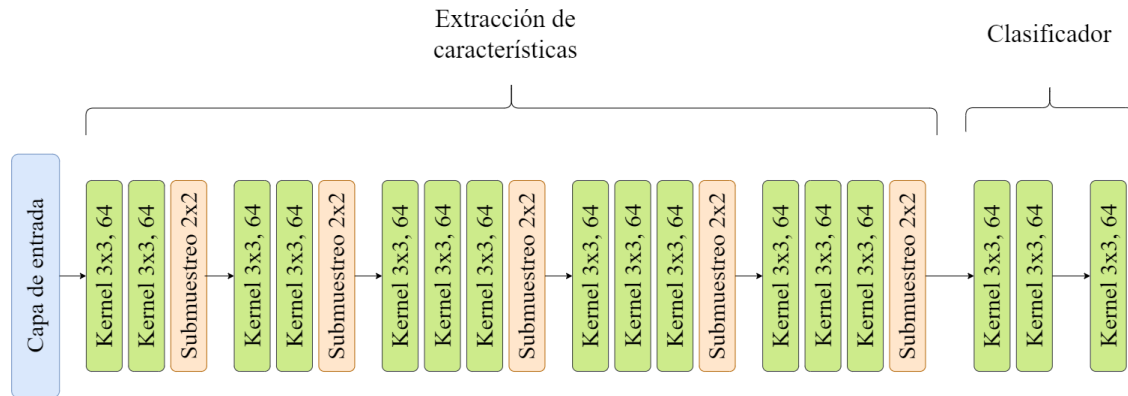
Por otro lado, en el trabajo de Nawaz et al. (2020) emplean MRI en conjunto con datos clínicos como entrada a un modelo de red convolucional. De este, obtuvieron una predicción adecuada de las clases. Comprobando que los modelos profundos convolucionales mejoran el proceso de obtención de características de datos de neuroimágenes.

Una de las características de las redes neuronales profundas consiste en que las características aprendidas por las capas más profundas pueden ser generalizables a diferentes conjuntos de datos, en el mismo dominio. Apilándolas repetidamente en una red CNN pueden crear características más complejas, esto es, se utilizan modelos previamente entrenados (conocimiento a transferir), para comenzar a entrenar un modelo con otro conjunto de datos relacionado y resolver otro problema, esta técnica es también llamada aprendizaje por transferencia (TL, por sus siglas en inglés) (Aggarwal, 2018).

## Redes Convolucionales

Una de las arquitecturas CNN predefinidas utilizadas para la detección de Alzheimer es la red VGG-16, la cual añade una serie de capas convolucionales seguidas de una capa de

agrupación y finalmente capas totalmente conectadas para la clasificación final. Esta fue ganadora del concurso ImageNet Large Scale Visual Recognition Competition (ILSVRC) (Tammina, 2019). La estructura de esta red se muestra en la Figura 2.13, y es descrita a continuación:



**Figura 2.13:** Arquitectura del modelo VGG-16, en horizontal. Modificado de Tammina (2019).

- A la entrada de esta red se ingresa una imagen en tres canales: rojo, verde y azul. El primer bloque de convolución está formado (en verde) por dos capas convolucionales compuestas de 64 filtros de un tamaño de  $3 \times 3$ . Una vez la imagen es filtrada por estas capas de convolución, la salida resultante cambia a una dimensión de  $224 \times 224 \times 64$ . Esta salida pasa a través de una capa de submuestreo con un paso de  $2 \times 2$ .
- El segundo bloque de convolución contiene dos capas convolucionales compuestas de 128 filtros de tamaño  $3 \times 3$ . Seguida de una capa de submuestreo con paso 2 y la salida es reducida a  $56 \times 56 \times 128$ .
- Los últimos bloques de convolución están compuestos de tres capas de convolución donde las primeras tres capas utilizan 256 mapas de características, seguido de dos conjuntos de capas convolucionales que tienen 512 filtros, seguido de capas de submuestreo de paso 1.
- Por último, se encuentran dos capas totalmente conectadas de 4096 unidades, seguido de una capa Softmax de 1000 unidades.

## Redes Residuales

Un obstáculo que se presenta para la convergencia de los modelos profundos es el problema de degradación, pues existe una relación entre la profundidad y el incremento en el error en el entrenamiento de la red. Actualmente este problema se ha solucionado gracias al uso de la normalización en la inicialización de la red y en capas intermedias, creando conexiones de acceso directo, estas conexiones se encargan de mapear la información de

una capa directamente a capas apiladas, añadiendo un salto a la información sin modificarla, evitando que la información se degrade (He et al., 2016).

Empleando esta configuración en las redes se producen mejoras en la precisión del modelo profundo. La descripción de estas arquitecturas se representan en la Figura 2.14, de las cuales destacan los modelos predefinidos: ResNet50, ResNet101 y ResNet152. El número hace referencia al número de capas convolucionales residuales.

| Nombre de la capa | Tamaño de salida | Resnet 18                                                                   | Resnet 50                                                                                       | Resnet 101                                                                                       | Resnet 152                                                                                       |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| conv1             | 112 x 112        | 7x7, 64, paso 2                                                             |                                                                                                 |                                                                                                  |                                                                                                  |
| conv2_x           | 56 x 56          | 3x3 submuestreo, paso 2                                                     |                                                                                                 |                                                                                                  |                                                                                                  |
|                   |                  | $\begin{bmatrix} 3 \times 3, 64 \\ 3 \times 3, 64 \end{bmatrix} \times 2$   | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 64 \\ 3 \times 3, 64 \\ 1 \times 1, 256 \end{bmatrix} \times 3$    | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 64 \\ 3 \times 3, 64 \\ 1 \times 1, 256 \end{bmatrix} \times 3$     | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 64 \\ 3 \times 3, 64 \\ 1 \times 1, 256 \end{bmatrix} \times 3$     |
| conv3_x           | 28 x 28          | $\begin{bmatrix} 3 \times 3, 128 \\ 3 \times 3, 128 \end{bmatrix} \times 2$ | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 128 \\ 3 \times 3, 128 \\ 1 \times 1, 512 \end{bmatrix} \times 4$  | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 128 \\ 3 \times 3, 128 \\ 1 \times 1, 512 \end{bmatrix} \times 4$   | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 128 \\ 3 \times 3, 128 \\ 1 \times 1, 512 \end{bmatrix} \times 8$   |
| conv4_x           | 14 x 14          | $\begin{bmatrix} 3 \times 3, 256 \\ 3 \times 3, 256 \end{bmatrix} \times 2$ | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 256 \\ 3 \times 3, 256 \\ 1 \times 1, 1024 \end{bmatrix} \times 6$ | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 256 \\ 3 \times 3, 256 \\ 1 \times 1, 1024 \end{bmatrix} \times 23$ | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 256 \\ 3 \times 3, 256 \\ 1 \times 1, 1024 \end{bmatrix} \times 36$ |
| conv5_x           | 7 x 7            | $\begin{bmatrix} 3 \times 3, 512 \\ 3 \times 3, 512 \end{bmatrix} \times 2$ | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 512 \\ 3 \times 3, 512 \\ 1 \times 1, 2048 \end{bmatrix} \times 3$ | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 512 \\ 3 \times 3, 512 \\ 1 \times 1, 2048 \end{bmatrix} \times 3$  | $\begin{bmatrix} 1 \times 1, 512 \\ 3 \times 3, 512 \\ 1 \times 1, 2048 \end{bmatrix} \times 3$  |

**Figura 2.14:** Arquitectura de los modelos Resnet predefinidos. Modificado de He et al. (2016).

- El modelo ResNet50 es la adaptación de la arquitectura ResNet de 34 capas en donde se reemplaza cada bloque de dos capas en la red de 34 capas con un cuello de botella, se añade una capa más.
- A pesar de la profundidad en las redes ResNet101 y ResNet152, tienen una complejidad menor que la red VGG-16. Además, estas redes reportan un excelente rendimiento en tareas como la detección, localización y segmentación con el conjunto de datos Imagenet ILSVRC (He et al., 2016).

# Capítulo 3

## Desarrollo del proyecto

En el presente capítulo, se especifican los detalles en el desarrollo del proyecto de tesis tanto para la selección y entrenamiento de los modelos de clasificación así como la construcción y funcionamiento de la aplicación web. En la primera sección, se describe el hardware y software utilizados. Posteriormente, en la segunda sección, se describen los módulos implementados en este trabajo de tesis. Finalmente, en la tercera sección se describe la arquitectura de la aplicación que integra los módulos de preprocesamiento y clasificación de la enfermedad de Alzheimer.

### 3.1. Especificaciones de hardware y software

La ejecución de los algoritmos implementados durante la fase de entrenamiento se realiza en un servidor Dell Power Edge T630 con las características mostradas en el Cuadro 3.1.

| Características         | Descripción           |
|-------------------------|-----------------------|
| Procesador              | Intel®Xeon®           |
| Velocidad de procesador | 2.40 GHz              |
| Hilos de procesamiento  | 32 hilos              |
| Memoria RAM             | 16 GB                 |
| Memoria caché           | 20 MB                 |
| GPU Nvidia Tesla K40C   | 12 GB de memoria      |
| Almacenamiento          | 120 GB SSD y 1 TB HDD |
| Sistema Operativo       | Ubuntu 18.04.3 LTS    |

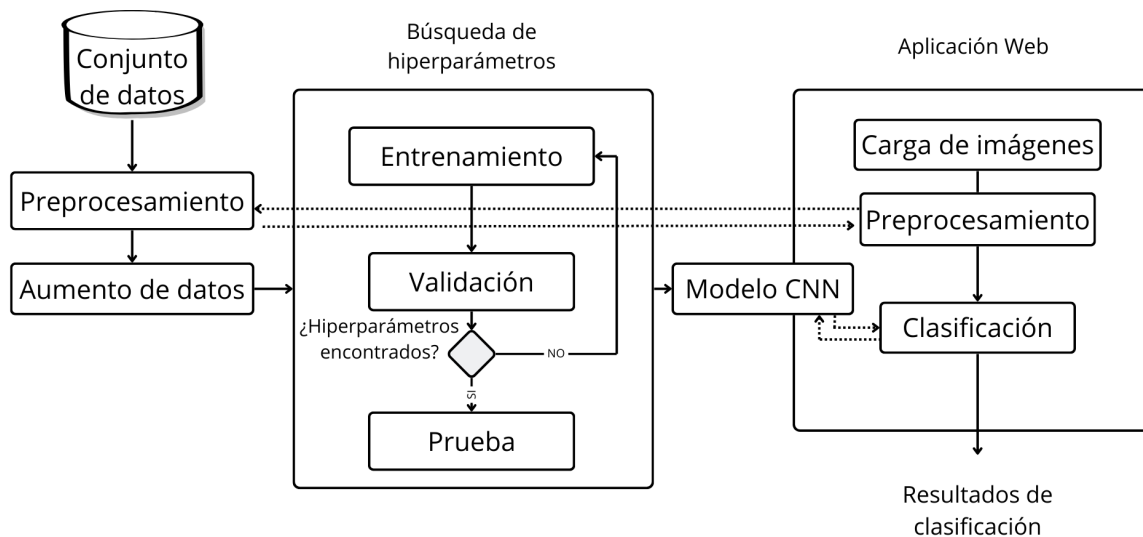
**Cuadro 3.1:** Características del hardware utilizado.

El desarrollo de los módulos de este proyecto fue implementado en el lenguaje de programación Python versión 3.10 auxiliándose de las siguientes bibliotecas: Tensorflow, Keras, Scipy, Matplotlib, OpenCV, Mahontas, Joblib, Scikit-learn, Jsonmerge, Pandas, Flask, Bcrypt y Numpy.

Por otra parte, se utilizó el software de acceso abierto FSL (biblioteca de programas FMRI) para realizar gran parte del preprocesamiento de las imágenes de resonancia magnética con base en el trabajo de Turkson et al. (2021). Esta biblioteca contiene herramientas para el análisis y procesamiento de imágenes médicas (Woolrich et al., 2009). Además, se utilizó la biblioteca *med2image* para generar los cortes anatómicos de cada una de las imágenes de resonancia magnética tal y como se utiliza en el trabajo de Nawaz et al. (2020).

## 3.2. Módulos del proyecto

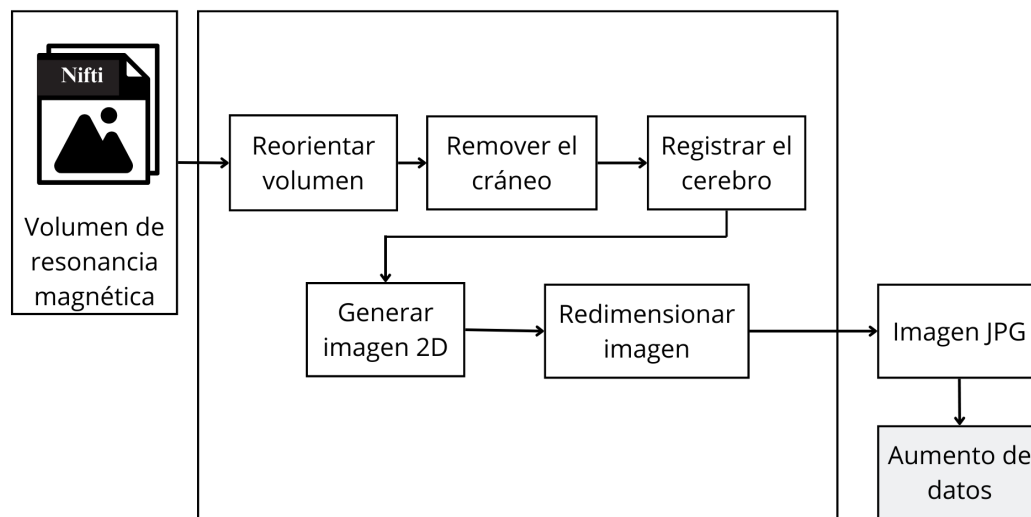
La presente sección tiene como finalidad describir cada uno de los módulos que conforman este trabajo de tesis, los cuáles son derivados a partir de la metodología planteada en la sección 1.7. Dicha metodología utiliza tres etapas principales: el preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética, la clasificación de la enfermedad de Alzheimer y la implementación de la aplicación web, como se muestra en la Figura 3.1. La primera etapa describe la utilización de diferentes técnicas de preprocesamiento que son aplicadas a la imagen de resonancia magnética para identificar el cerebro y generar imágenes en dos dimensiones enfocadas a estructuras cerebrales que son relevantes a la enfermedad. Después, se aplica la técnica de aumento de datos a este conjunto de imágenes. En la segunda etapa, se describe el procedimiento que se lleva a cabo para generar el modelo de reconocimiento de Alzheimer. Y en la tercera etapa, se presentan los elementos que componen la arquitectura de la aplicación web.



**Figura 3.1:** Diagrama general del proyecto.

### 3.2.1. Preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética

Esta etapa consta de seis pasos, los cuales son: reorientar la imagen, remoción del cráneo, registro, generación de imágenes 2D (o cortes), redimensionamiento y finalmente el aumento de datos. La Figura 3.2 muestra el diagrama del proceso utilizado para aplicar el preprocesamiento a las imágenes. La información de entrada a este módulo consta de un volumen 3D de resonancia magnética (conformada por vóxels<sup>1</sup>), a la cual se aplican algoritmos para extraer el cráneo y posteriormente normalizar el espacio anatómico con el fin de obtener imágenes uniformes. Una vez generado este nuevo conjunto de imágenes preprocesadas, se realiza un aumento de datos con el objetivo de incrementar el número de muestras para el entrenamiento del modelo de red neuronal profunda. A continuación se detalla el funcionamiento de cada una de las técnicas empleadas.



**Figura 3.2:** Diagrama del proceso para el preprocesamiento de imágenes de resonancia magnética.

#### Reorientar volumen

La función de este módulo es la normalización del punto de vista, de manera que el cerebro de cada sujeto se encuentre orientado al mismo punto respecto a la plantilla MNI152. De esta manera es más sencillo localizar los puntos de orientación en el cerebro. Para lograr el objetivo de este proceso, se emplea el método de normalización de campo de vista (Mennes et al., 2014), para esto se utiliza la función *fslreorient2std* de la biblioteca FSL. Esta función se utiliza para normalizar el punto de vista en el volumen de resonancia magnética como se muestra en el Cuadro 3.2.

<sup>1</sup>Un vóxel es la unidad indivisible de la MRI, cuyas dimensiones son: el píxel, junto con el grosor del corte.

| Función                   | Descripción                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <code>fsloreorient</code> | Realiza rotaciones de 90, 180 o 270 grados, para reorientar la imagen. Se envían dos parámetros; en primer lugar, la ruta de la imagen de resonancia magnética a orientar. Y como segundo parámetro, el nombre del archivo que se genera. |

**Cuadro 3.2:** Función utilizada para reorientar la imagen.

### Remover el cráneo

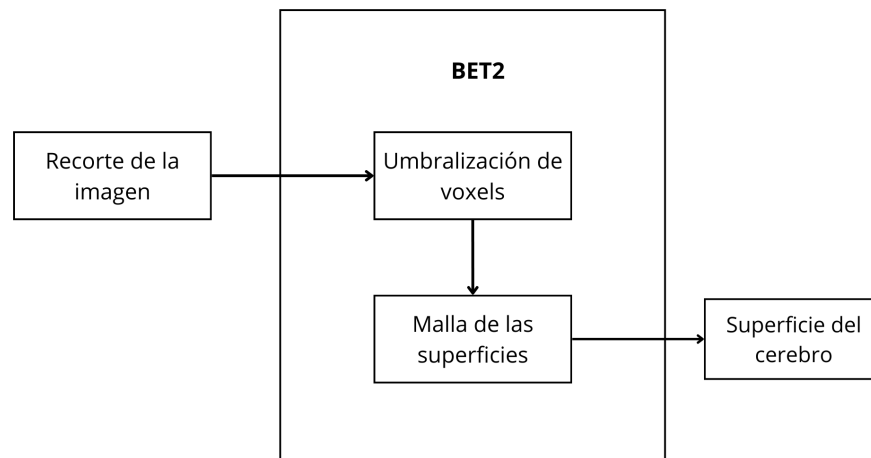
Un paso importante para realizar el registro de las imágenes de resonancia magnética es la remoción de cráneo, puesto que para realizar el registro se requiere de únicamente el tejido cerebral. Por consiguiente, este paso es importante para el preprocesamiento de la imagen. El proceso general de esta técnica se describe en la Figura 3.3.

Primero, para la eliminación del cráneo es necesario realizar la estimación del área correspondiente al cerebro en la imagen, esto se lleva a cabo con la función *fslrobustfov*, mediante la cual se obtiene una serie de coordenadas correspondientes al alto y ancho del cerebro en la imagen. Después, haciendo uso de las coordenadas obtenidas, se realiza un corte a la imagen para remover el cuello y parte baja de la cabeza, utilizando la función *fslmaths*. La descripción de las funciones utilizadas así como la de sus parámetros se detallan en el Cuadro 3.3.

| Función                   | Párametros                                                                                                       | Descripción                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <code>fslrobustfov</code> | <code>-i archivo.nii</code><br><code>T1.nii</code>                                                               | Como parámetros de entrada se especifica el nombre de la imagen MRI y el nombre del archivo de salida en este caso T1.nii. Esta función retorna una matriz de coordenadas correspondientes al inicio y fin del volumen del cerebro en la imagen. |
| <code>fslmaths</code>     | <code>archivo.nii -</code><br><code>roi x1,x2,y1,</code><br><code>y2,z1,z2 0 1</code><br><code>T1_roi.nii</code> | Corta el área del cerebro de inicio a fin respecto a las coordenadas obtenidas de la función <code>fslrobustfov</code> .                                                                                                                         |

**Cuadro 3.3:** Funciones del paquete FSL utilizadas en la selección del área cerebral.

Como segundo paso, utilizando la función `Bet2`, se determinan las superficies presentes en el cráneo, se requiere como parámetro la estimación del campo robusto de la imagen, estas coordenadas restringen el área de búsqueda de la función remoción de cráneo. En el Cuadro 3.4 se detallan los parámetros utilizados así como la descripción de la función. Como resultado se obtienen tres superficies que abarcan los tejidos del cuero cabelludo, la superficie interior del cráneo y la superficie del cerebro. De estas superficies la que se



**Figura 3.3:** Diagrama del proceso para la remoción del cráneo

| Función | Parámetros                               | Descripción                                                                                            |
|---------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| bet     | <i>T1_roi.nii</i><br><i>T1_brain.nii</i> | Como parámetros de entrada se especifica el nombre de la imagen MRI y el nombre del archivo de salida. |

**Cuadro 3.4:** Funciones del paquete FSL utilizadas en el la remoción de cráneo.

emplea para el siguiente paso de preprocesamiento es la superficie del cerebro.

### Registrar el cerebro

El objetivo principal de este paso de preprocesamiento es asegurar la corrección de las posiciones anatómicas del cerebro en relación con una plantilla de referencia establecida. Este proceso de normalización espacial es fundamental para garantizar que los hallazgos identificados no presenten una variabilidad significativa en términos de su ubicación espacial. Para llevar a cabo esta función de normalización, se emplea un método de registro, como se detalla en la sección 2.2 de este documento.

Para la implementación de este módulo, se recurre a la función FLIRT, que forma parte de la biblioteca FSL. FLIRT es el programa encargado de llevar a cabo el registro entre dos imágenes. La primera parte incluye la imagen de entrada sin el cráneo y la imagen de referencia que se utiliza para calcular la transformación geométrica necesaria, los parametros utilizados se detallan en el Cuadro 3.5. Después de almacenar la matriz afín se utiliza la imagen original con cráneo y se aplica la transformación geométrica, en el mismo espacio de referencia con los parámetros que se muestran en el Cuadro 3.6.

| Parámetros                       | Descripción                                                                                                                                      |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -in <i>nombre</i>                | Volumen cerebral de resonancia magnética sin el cráneo, siendo la imagen objetivo.                                                               |
| -ref <i>nombre</i>               | Nombre de la imagen de referencia, se establece con la plantilla MNI152 que se encuentra en la biblioteca FSL.                                   |
| -out <i>nombre_in nombre_out</i> | La transformación geométrica se aplica al volumen de entrada, se genera el volumen de salida con el nombre asignado.                             |
| -omat <i>orig_to_MNI.mat</i>     | Matriz afín, que representa la transformación geométrica encontrada, del espacio de la imagen original al espacio de la plantilla de referencia. |

**Cuadro 3.5:** Función Flirt para generar la transformación geométrica.

| Parámetros                             | Descripción                                                                                                                                       |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -in <i>nombre</i>                      | Volumen cerebral de resonancia magnética original, como la imagen objetivo.                                                                       |
| -ref <i>nombre</i>                     | Nombre de la imagen de referencia, que establece las dimensiones del volumen y la imagen resultante.                                              |
| -applyxfm -init <i>orig_to_MNI.mat</i> | Este parámetro se utiliza para aplicar la transformación generada con los parámetros del Cuadro 3.5 al espacio de la imagen original del cerebro. |
| -out <i>nombre</i>                     | La transformación geométrica se aplica al volumen de entrada, se genera el volumen de salida con el nombre asignado.                              |

**Cuadro 3.6:** Función Flirt para el registro del cerebro.

### Generar imagen 2D

Para realizar el corte anatómico de la imagen de tres dimensiones, se utiliza la biblioteca *med2image* con los parámetros descritos en el Cuadro 3.7, con la cual se realiza el corte medio en dos de los ejes del volumen de resonancia magnética, el eje *y* y el eje *z*, que corresponden con la imagen del plano coronal y el plano axial, respectivamente. Como resultado se generan dos imágenes con extensión .jpg. Esta propuesta, ofrece la posibilidad de generar un conjunto reducido de imágenes para nuestros experimentos, aprovechando el *hardware* disponible. En contraste con la literatura previa, que emplea conjuntos de más de 36,000 imágenes por experimento.

| Parámetros          | Descripción                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -d tmp/middle-slice | Especifica la dirección donde se guarda el archivo.                                                                 |
| -sliceToConvert m   | Especifica la posición de la rebanada de salida. Se especifica el número de rebanada o m para la imagen a la mitad. |
| -o prepro           | Nombre del archivo de salida.                                                                                       |
| -outputFileType jpg | Especifica el tipo de archivo de salida.                                                                            |

**Cuadro 3.7:** Función med2imagen para la generación de imágenes 2D.

### Redimensionamiento

Ya que existen diferencias en las dimensiones de las imágenes generadas en los cortes obtenidos, es importante ajustar o redimensionar el tamaño de las imágenes. Para realizar el redimensionamiento de la imagen, se utiliza la función *image\_dataset\_from\_directory*, en este caso las dimensiones que se aplican a este conjunto de imágenes en medidas de ancho y alto son  $224 \times 224$ , medidas definidas por las dimensiones de entrada en los modelos CNN que se utilizan en este trabajo de tesis.

### Aumento de datos

Debido a la naturaleza del conjunto de datos, la cantidad de imágenes médicas son de difícil acceso, por lo que para este trabajo se tiene un conjunto de imágenes pequeño y de clases no balanceadas. El aumento de datos es aplicado a los conjuntos de entrenamiento y validación donde se generan nuevas imágenes con el objetivo principal de balancear las clases en el conjunto.

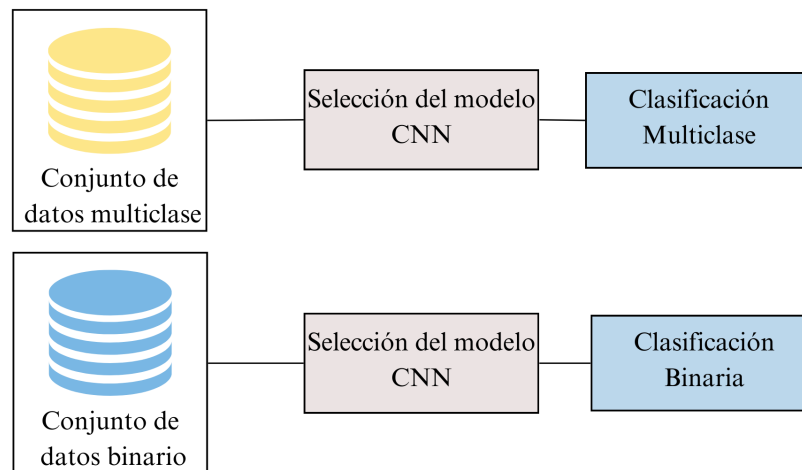
Este método se implementó siguiendo el proceso presentado en Farooq et al. (2017), donde se utiliza la rotación en eje horizontal como transformación para generar nuevas imágenes. Para su implementación, se utiliza la biblioteca *ImageDataGenerator* integrada en Keras. Con esta función se produce una imagen rotada horizontalmente, puesto que los hemisferios del cerebro son simétricos.

| ImageDataGenerator        |                                                                           |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Parámetros                | Descripción                                                               |
| horizontal_flip = True    | Realiza de forma aleatoria el giro horizontal.                            |
| data_format = (224,224,3) | Redimensión de los datos de ingreso en el formato (alto, ancho, canales). |

**Cuadro 3.8:** Parámetros de la función ImageDataGenerator.

### 3.2.2. Clasificación de Alzheimer

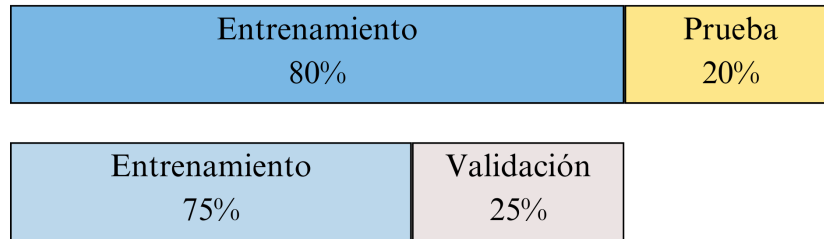
Esta etapa consta de dos pasos: en el primero, se realiza la elección de la arquitectura CNN y en el segundo dicha arquitectura se utiliza para la búsqueda de hiperparámetros del modelo. Para estos experimentos se utilizan dos conjuntos de datos como se muestra en la Figura 3.4. Inicialmente se utiliza el conjunto de datos multiclase para la selección de la arquitectura, donde se hace una comparación entre diferentes arquitecturas, descritas en la sección 2.3.1, ampliamente utilizadas para la clasificación de este problema, basándonos en los artículos de Nawaz et al. (2020), Farooq et al. (2017) y Ashraf et al. (2021). De esta comparación inicial, se seleccionan las arquitecturas que obtienen mayores porcentajes de exactitud en la clasificación de la enfermedad y se procede a ejecutar dos búsquedas de hiperparámetros con el fin de ajustar los parámetros de entrenamiento. Para el conjunto de datos binario se utiliza la arquitectura empleada en la fase anterior, realizando una búsqueda de malla para establecer los hiperparámetros que mejoren los porcentajes en la clasificación de la enfermedad de Alzheimer vs Cognitivo normal. Para cada conjunto empleado (multiclase o binario), se realiza el particionamiento como se muestra en la Figura 3.5, donde se utiliza el conjunto de Entrenamiento (subdividido en entrenamiento y validación) para búsqueda de hiperparámetros y entrenamiento de cada modelo, y dejando el conjunto de Prueba para evaluar el desempeño del modelo final.



**Figura 3.4:** Diagrama de proceso para obtener los modelos de clasificación de Alzheimer.

Para encontrar los mejores parámetros en cada modelo de clasificación, se realizan dos búsquedas de malla; la búsqueda de malla gruesa y la búsqueda de malla fina. Para ambas búsquedas de malla, se seleccionó un tamaño de lote fijo como se propone en (Nawaz et al., 2020) y se variaron los hiperparámetros de número de épocas, optimizador y la tasa de aprendizaje.

- Búsqueda de malla gruesa. El grupo de experimentos designado a conocer qué hiperparámetros maximizan el porcentaje de exactitud de clasificación dado un número de épocas de entrenamiento, la tasa de aprendizaje, optimizador, con el



**Figura 3.5:** Distribución de los conjuntos de entrenamiento, validación y prueba.

inicializador de pesos ImageNet y con un tamaño de lote de 64 elementos. Esto con el objetivo de acotar el espacio de búsqueda de dichos hiperparámetros, los cuales se buscan en los siguientes conjuntos.

- Tasa de aprendizaje:  $\{1e-4, 1e-5, 1e-6\}$
- Número de épocas:  $\{70, 90, 100, 120, 140\}$
- Optimizador:  $\{\text{Adam}, \text{RMSprop}\}$

Al finalizar estos experimentos, se elije el valor de la tasa de aprendizaje, el número de épocas y optimizador que maximicen el rendimiento dentro de los conjuntos utilizados.

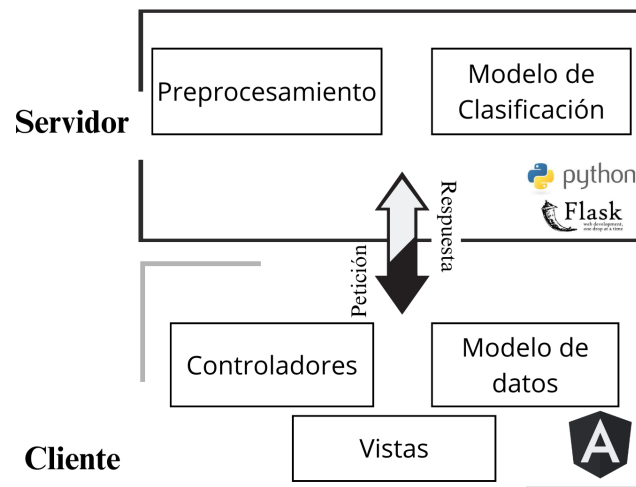
- Búsqueda de malla fina. Esta búsqueda se realiza en torno o alrededor de los hiperparámetros encontrados por la búsqueda de malla gruesa. Esto es, esta búsqueda toma en cuenta los resultados en la malla gruesa, es por esto que se reduce el espacio de búsqueda de los hiperparámetros eliminando los valores que no favorecen al modelo de aprendizaje. Como resultado se escogen nuevamente los hiperparámetros de tasa de aprendizaje, número de épocas y optimizador que han sido ajustados en un espacio reducido, y en consecuencia se espera que mejoren el rendimiento respecto de la búsqueda gruesa.

Finalmente, para estimar el rendimiento de los modelos utilizados, se procede a emplear la técnica de validación cruzada empleando 10 iteraciones (folds, en inglés).

### 3.3. Prototipo de aplicación web

En las secciones anteriores se han mostrado los módulos correspondientes para preprocesamiento de imágenes MRI y clasificación de la enfermedad de Alzheimer. En esta sección, se presenta el desarrollo de una aplicación web que integra ambos módulos y se muestra el uso práctico de la metodología. La arquitectura del sistema es mostrada en la Figura 3.6, donde de manera general se observan las dos partes más importantes: la interfaz de la aplicación (*Front-end*) y la parte de ejecución en segundo plano de los algoritmos de preprocesamiento y clasificación (*Back-end*). Para el desarrollo de la aplicación, se utilizó

el marco de trabajo *Angular* el cual permite el desarrollo de una página única (SPA, por sus siglas en inglés). Una aplicación SPA creada con Angular es de una página única, en la cual la navegación entre secciones y páginas de la aplicación así como la carga de datos se realiza de manera dinámica. De manera asíncrona, se hacen peticiones al servidor y se reflejan en la página de manera instantánea, una vez se recibe la respuesta del servidor. Por esta razón, se utilizó Angular para el desarrollo de la aplicación web.



**Figura 3.6:** Arquitectura de la aplicación desarrollada.

Esta aplicación se lleva a cabo mediante la construcción de bloques, conocidos como componentes angulares. Los bloques proveen un contexto de compilación para los componentes, el componente principal se denomina *NgModule*, que es el módulo raíz o de arranque, a partir del cual se definen las bibliotecas empleadas por los módulos secundarios que conforman la aplicación. Para la implementación se hace uso de las bibliotecas presentadas en el Cuadro 3.9. Además, dentro del módulo de arranque se realiza la declaración de los módulos secundarios que constituyen la aplicación, los cuales se muestran en el Cuadro 3.10, así como su descripción.

Dentro de cada componente en Angular se define una vista mediante la cual el cliente interactúa y solicita alguna de las funcionalidades de la aplicación. Así mismo, se definen los servicios utilizados por los componentes como dependencias, cada uno de estos ejecuta una funcionalidad específica. En particular, el servicio *Router* definido en el módulo raíz, provee la navegación en el sistema mediante las URL definidas en el Cuadro 3.11.

Por otra parte, en el desarrollo del *Back-end* de la aplicación, se ejecutan las funciones que se encargan de preprocesar las imágenes de resonancia magnética y realizar la clasificación de la enfermedad. Mientras que la parte del *Front-end* se encarga de la interacción con el usuario. Por medio de esta parte se realizan las peticiones al servidor a través de la aplicación web. Para el desarrollo del *Back-end*, se utiliza la biblioteca Flask donde se implementan los módulos para el preprocesamiento y la clasificación de la enfermedad.

| Bibliotecas utilizadas de Angular |                                                                         |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Biblioteca                        | Descripción                                                             |
| NgApexchartsModule                | Paquete que cuenta con características para construir gráficas.         |
| MatProgressBarModule              | Modulo de barra horizontal para indicar progreso y actividad.           |
| BrowserModule                     | Exporta la infraestructura requerida para los módulos de la aplicación. |
| HttpClientModule                  | Servicio HTTP del lado del cliente.                                     |
| RouterModule                      | Añade directivas y proveedores para la navegación entre páginas.        |
| FormsModule                       | Añade directivas y proveedores para formularios.                        |

**Cuadro 3.9:** Bibliotecas empleadas en la aplicación web.

Las peticiones a realizar se producen de la siguiente manera: primero, el usuario entra a la aplicación desde un navegador web y se realiza una petición de las características que se ofrecen en esta aplicación. Segundo, la API al recibir una petición, la procesa y regresa un objeto de tipo JSON con la respuesta del servidor, la cual se envía a la aplicación web. Posteriormente, esta respuesta es renderizada en la aplicación para la visualización del usuario.

El usuario es capaz de navegar entre secciones y páginas de la interfaz diseñada. Las cuales son: cargar un volumen de resonancia magnética, cargar una imagen de resonancia, la clasificación de la imagen y la visualización de los resultados de la clasificación. En el Cuadro 3.11, se describen las principales secciones de la aplicación web.

Por otra lado, la parte del *Back-end* es desarrollada con la biblioteca Flask de python. Las rutas de conexión que corresponden a una petición de la API REST se describen en el Cuadro 3.12. A continuación se describen los componentes más importantes en el *Back-end* de la aplicación:

**Preprocesamiento de imágenes:** Es un paquete que se encuentra alojado en la parte del servidor y está conformado por las funciones descritas en la sección 3.2.1.

**Clasificación de Alzheimer:** Es un paquete alojado en el servidor, cuya función es realizar el reconocimiento de la enfermedad de Alzheimer utilizando las MRI.

| Componentes implementados |                                                                                                                       |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Componentes               | Descripción                                                                                                           |
| AppComponent              | Componente inicial que presenta la vista principal en la aplicación web.                                              |
| ErrorComponent            | Renderiza la vista de error al navegar a través de una ruta inexistente en la aplicación.                             |
| loadImage                 | Componente que presenta los servicios de carga; imagen de resonancia o volumen de resonancia.                         |
| mriAddComponent           | Componente con el servicio de carga de una MRI 2D.                                                                    |
| mriSSAddComponent         | Componente con el servicio e interfaz de carga de un volumen MRI.                                                     |
| mriClassComponent         | Componente de la aplicación en el cual se solicita la clasificación de la MRI y muestra la pantalla de carga.         |
| smriClassComponent        | Componente que realiza la petición al servidor de clasificación y muestra la pantalla de carga para volúmenes de MRI. |
| mriResultComponent        | Este componente carga en pantalla los resultados de clasificación.                                                    |

**Cuadro 3.10:** Componentes implementados en la aplicación web.

| URL                  | Descripción                                                                      |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| \home                | Muestra la página principal de la aplicación.                                    |
| \subir-MRI           | Muestra la interfaz que permite subir imágenes 2D de resonancia magnética.       |
| \subir-SMRI          | Muestra la interfaz que permite subir archivos Nifti 3D de resonancia magnética. |
| \show-MRI\<filename> | Muestra la imagen generada después del preprocesamiento.                         |
| \result-MRI          | Muestra los resultados de la imagen utilizada.                                   |
| \result-sMRI         | Muestra los resultados del volumen preprocesado.                                 |

**Cuadro 3.11:** Rutas más importantes para la navegación en la interfaz.

| HTTP | URL                 | Descripción                                                                                                                                                                                                          |
|------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| POST | \upload-file        | Recibe una imagen de resonancia magnética devolviendo en la respuesta una verificación de la recepción.                                                                                                              |
| GET  | \load \<filename>   | Devuelve en la respuesta a esta solicitud una imagen almacenada en el servidor que corresponde al parametro que se recibe.                                                                                           |
| GET  | \predict\<filename> | Recibe el nombre del archivo y realiza la predicción en el modelo de aprendizaje computacional, como respuesta devuelve una cadena en formato JSON con los porcentajes de exactitud en clasificación por cada clase. |

**Cuadro 3.12:** Métodos de solicitud empleados en la aplicación.

# Capítulo 4

## Resultados

En la primera sección de este capítulo se presenta la descripción del conjunto de imágenes de resonancia magnética utilizado para llevar a cabo la fase experimental del proyecto de tesis. En la segunda sección, se muestran los resultados de los pasos en el preprocesamiento así como el aumento de datos para el conjunto de imágenes. Por otro lado, la obtención de un modelo de CNN y los resultados respectivos para detectar la enfermedad de Alzheimer son presentados en la tercera sección. En la última sección, se muestra la funcionalidad del prototipo de la aplicación web para la carga (en memoria) y preprocesamiento de un volumen o imagen MRI, así como para la detección de la enfermedad de Alzheimer.

### 4.1. Conjunto de datos

Los datos obtenidos bajo solicitud y utilizados en este proyecto de tesis son proporcionados por la Iniciativa de Neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer (ADNI, por sus siglas en inglés), alojado en la primera fase de este banco de datos (Veitch et al., 2012). Este conjunto alberga sujetos con escaneos de resonancia magnética que cumplan con su protocolo de adquisición. De este conjunto se obtiene el acceso para los volúmenes que cumplen con una resolución espacial de  $1.0 \times 1.0 \times 1.2mm^3$  tomadas en un tiempo de 9 a 10 minutos (Weiner, 2023).

El conjunto de datos ADNI-1 en específico contiene imágenes MRI con diferentes niveles de preprocesamiento. Dicho preprocesamiento está formado por los siguientes pasos:

1. Gradwarp: Es una sistema de corrección de la distorsión en la geometría de la imagen.
2. B1 no-uniforme: Este paso realiza la corrección en la calibración del escaneo para corregir la falta de uniformidad.
3. N3: Algoritmo que se aplica a todas las imágenes para corregir los picos de nitidez en el histograma.

Siguiendo el trabajo y el conjunto de datos utilizado por Nawaz et al. (2020), se seleccionó un subconjunto de los datos estandarizados llamada Complete 3Yrs, que incluye tanto imágenes con una resolución de 1.5 y 2 Teslas. Dicho subconjunto está conformado por 140 sujetos normales (CN), 154 sujetos con deterioro cognitivo (MCI) y 103 sujetos diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer (AD), la distribución por sexo y edad se muestra en el Cuadro 4.1. Cada sesión de resonancia se toma con diferencia de seis meses y una última visita después de dos años, es decir, que después de la visita inicial se realiza una nueva sesión a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses, donde a partir del mes 18 únicamente se toman MRI a sujetos con MCI, en el mes 36 solo se toman MRI en sujetos cognitivos normales y MCI con el fin de reevaluar la progresión de la enfermedad hacia la enfermedad de Alzheimer.

| Clase | Sexo |     | Edad     |              |
|-------|------|-----|----------|--------------|
|       | M    | H   | Promedio | Desv. Est.   |
| AD    | 50   | 53  | 77.2815  | $\pm 7.4220$ |
| MCI   | 43   | 111 | 77.6623  | $\pm 7.0473$ |
| CN    | 70   | 70  | 79.0642  | $\pm 5.0698$ |

**Cuadro 4.1:** Distribución de pacientes del conjunto ADNI-1.

Este proyecto de tesis se enfoca en el reconocimiento de tres clases de avance o severidad en la enfermedad de Alzheimer en imágenes de resonancia magnética que no presenten otra enfermedad neurodegenerativa. Además, en el Cuadro 4.2, se muestra la distribución y particionamiento del conjunto de imágenes de resonancia magnética que se obtienen de dos cortes generados en el preprocesamiento, que corresponden al corte coronal y axial. Al conjunto de datos aumentado lo llamaremos como *Conjunto Multiclase* de aquí en adelante. Por otra parte, para la experimentación con el *Conjunto Binario*, se utiliza el mismo número de muestras del conjunto multiclase con la diferencia de no utilizar la subclase de deterioro cognitivo, como se describe en el Cuadro 4.2, debido a que se busca realizar la clasificación entre un sujeto que tiene la enfermedad y un sujeto sano, esto es, sin subclases intermedias de la enfermedad.

## 4.2. Resultados del preprocesamiento

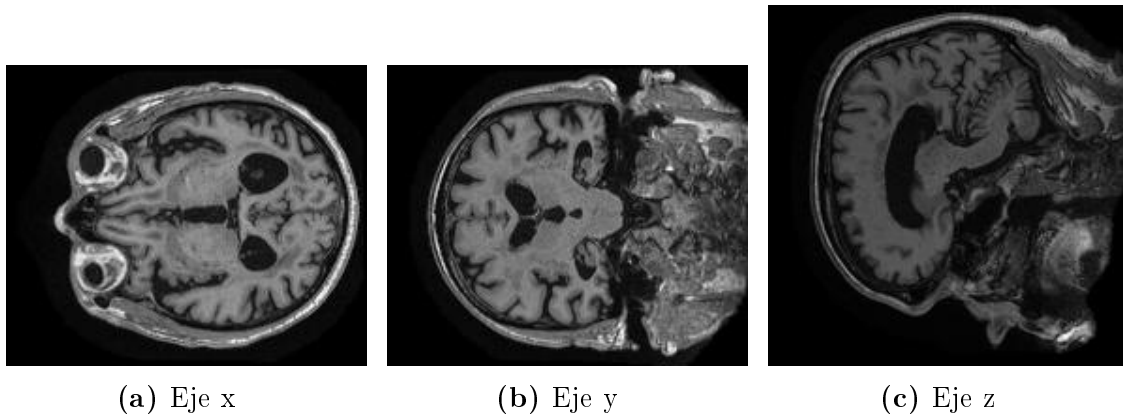
En la presente sección se muestran los resultados obtenidos al aplicar la metodología presentada en la subsección 3.2.1, cuyo objetivo es eliminar datos que no aportan información para la clasificación. Este proceso se lleva a cabo mediante cinco pasos de preprocesamiento, en cada una de las imágenes de resonancia magnética (ver Figura 3.2). Para ilustrar los resultados de estos pasos, se utilizó un sujeto diagnosticado con la enfermedad de Alzheimer, del conjunto de datos ADNI, presentado utilizando los tres ejes del volumen de resonancia magnética.

| Conjunto                  | Entrenamiento |      |      | Prueba |     |     |       |
|---------------------------|---------------|------|------|--------|-----|-----|-------|
|                           | CN            | MCI  | AD   | CN     | MCI | AD  | Total |
| Original                  | 1390          | 1779 | 845  | 348    | 444 | 212 | 5018  |
| Aumentado -<br>Multiclase | 1771          | 1779 | 1690 | 348    | 444 | 212 | 6244  |
| Aumentado -<br>Binario    | 1771          | -    | 1690 | 348    | -   | 212 | 4021  |

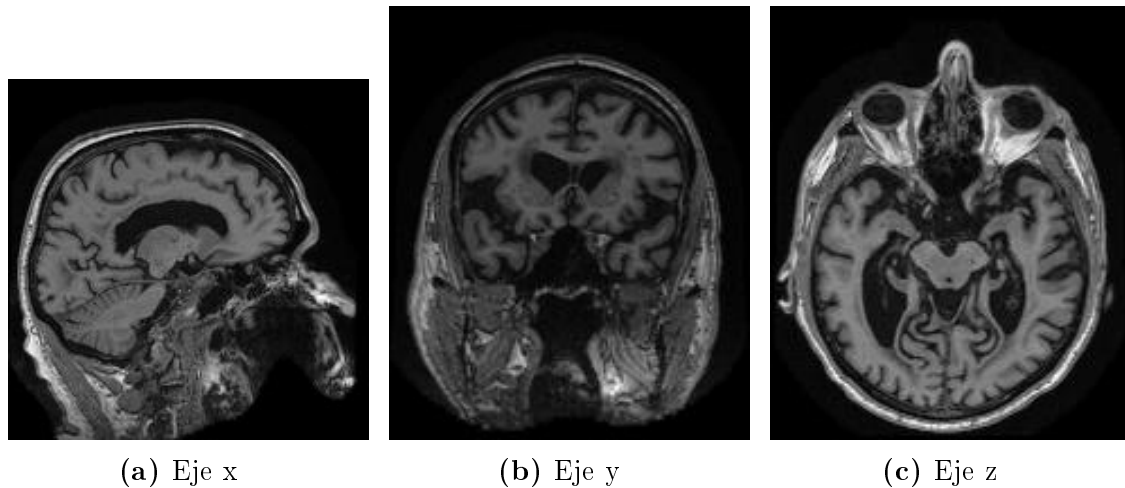
**Cuadro 4.2:** Distribución de imágenes en el conjunto ADNI-1. El símbolo “-” representa la ausencia de imágenes.

#### 1. Reorientar volumen.

Este primer paso reorienta los ejes de la imagen de acuerdo con la plantilla MNI152. En la Figura 4.1, se presenta una imagen en los tres respectivos ejes del volumen MRI previo a realizar el preprocesamiento. Esta imagen, al no estar orientada al mismo punto se observa que la Figura. 4.1a no corresponde con el corte sagital, es decir, la imagen original se encuentra enfocando a un punto diferente al del sistema de coordenadas empleado para este documento de tesis. Este giro en la imagen es más notable en la Figura 4.1b donde la zona del cuello se encuentra orientada al margen izquierdo de la imagen, la diferencia es notoria al realizar la normalización del campo de vista. En la Figura 4.2, se muestra el resultado de la imagen al finalizar este primer paso, donde la estructura del cuello se encuentra orientada a la parte inferior de la imagen, tal y como se desea. Así mismo, en la Figura 4.2, las imágenes adquiridas en todos los ejes corresponden al corte anatómico esperado.



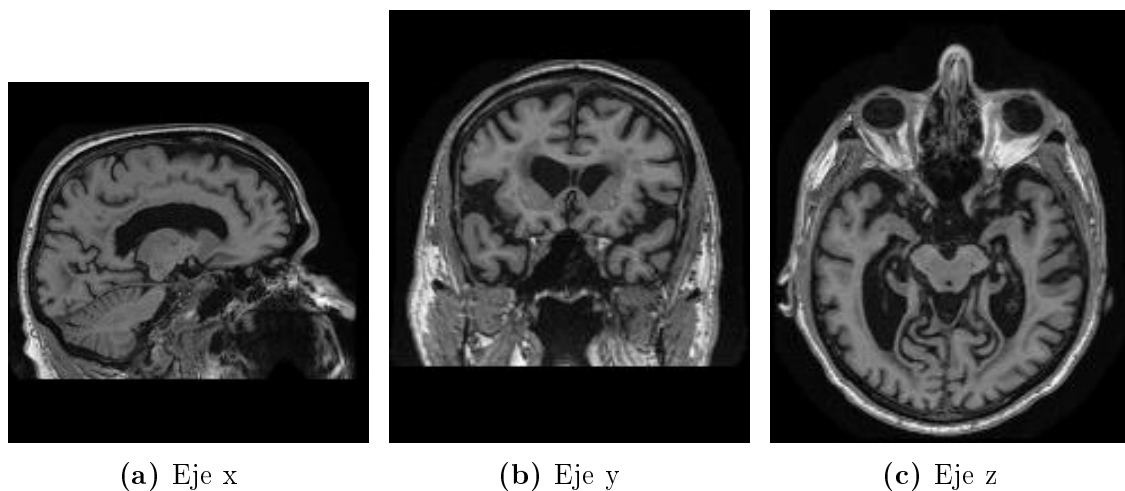
**Figura 4.1:** Imágenes de referencia tomadas de una MRI sin procesamiento, en tres diferentes ejes.



**Figura 4.2:** MRI resultado de aplicar el método de normalización de campo de vista, en sus diferentes ejes.

## 2. Remover el cráneo

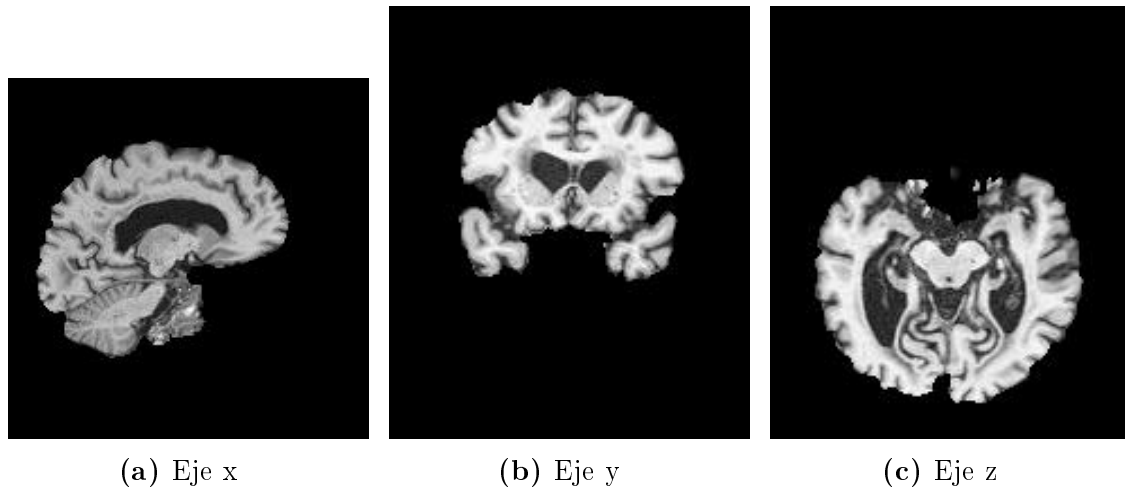
Para poder realizar la remoción del cráneo, es necesario obtener la estimación de las coordenadas de inicio y fin de la región en la imagen perteneciente al cerebro. Posteriormente, se procede a realizar el corte de la imagen en los tres ejes del volumen 3D. La Figura 4.2 muestra la imagen previa a realizar el recorte de la zona inferior en cada eje de la imagen. Como resultado de obtener el área de interés, se muestra la MRI recortada en la parte inferior de la imagen; en la Figura 4.3, se observa el recorte de información en la imagen correspondiente a la zona del cuello y parte de la nuca en el eje y. El resultado del proceso no es visible en el corte Axial pues no sufre alteraciones visibles que modifiquen la imagen en el eje z.



**Figura 4.3:** Obtención del área de interés.

Después de obtener el área estimada del cráneo en la imagen se procede a separar las

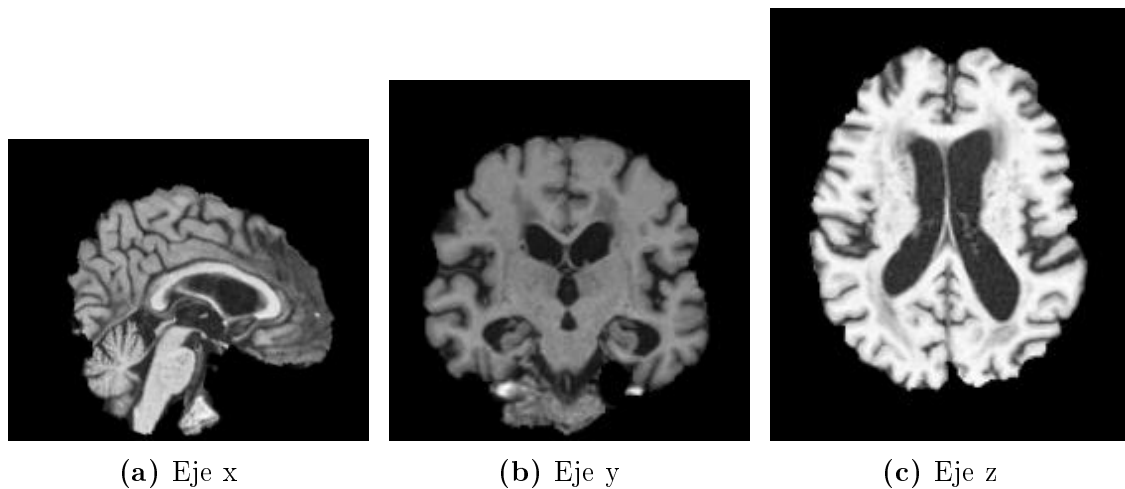
superficies del cerebro. A la salida de este paso de preprocesamiento, se muestra el tejido resultante de la remoción del cráneo. Entonces, se visualiza en formato 3D el tejido del cráneo en sus tres dimensiones, como se muestra en la Figura 4.4, de esta manera es posible visualizar el cerebro del sujeto. Se observa que todo el hueso que rodeaba el cerebro (en tonos claros) se ha removido. De manera que la manipulación de este tejido sea de fácil acceso para el siguiente paso del preprocesamiento.



**Figura 4.4:** Remoción del cráneo.

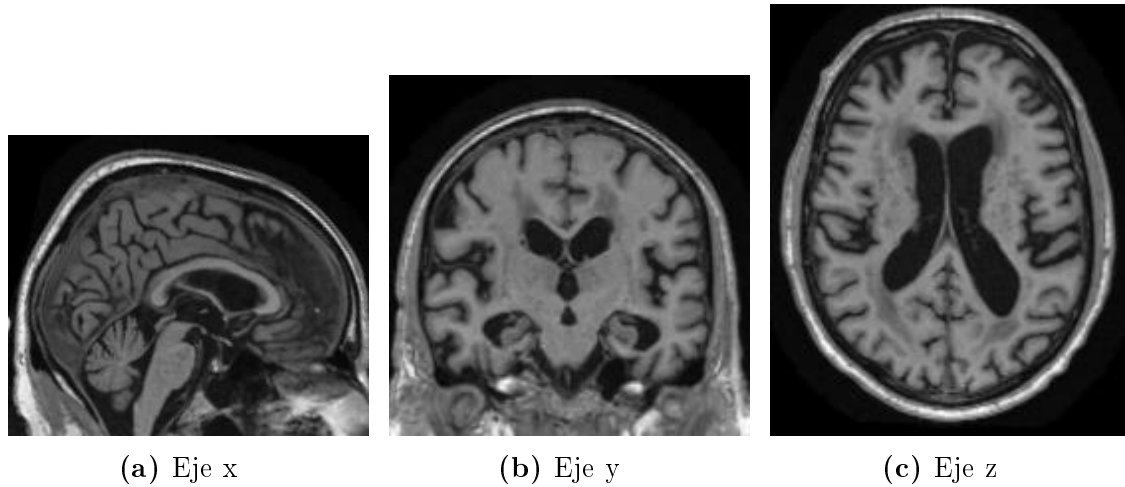
### 3. Registro.

Este paso consiste en mapear las estructuras cerebrales de un sujeto a la vez, con las medidas estandarizadas de una plantilla. De esta manera, se conocen las posiciones de la comisura anterior y posterior en el cráneo, las cuales sirven de referencia para generar los cortes en el eje  $y$  y  $z$  del volumen de resonancia magnética, como se muestra en la Figura 4.5.



**Figura 4.5:** Imágenes de MRI luego de aplicar el registro a las imágenes de la Figura 4.4.

Una vez que el registro de la anatomía del cerebro es corregida, se utiliza la matriz de transformación geométrica en la imagen original de manera que el cráneo sirva como punto de referencia y sea espacialmente ubicado con mayor facilidad. Como se muestra en la Figura 4.6 el cerebro se ve rodeado por el cráneo, el cuero cabelludo y la escapula de nuevo.



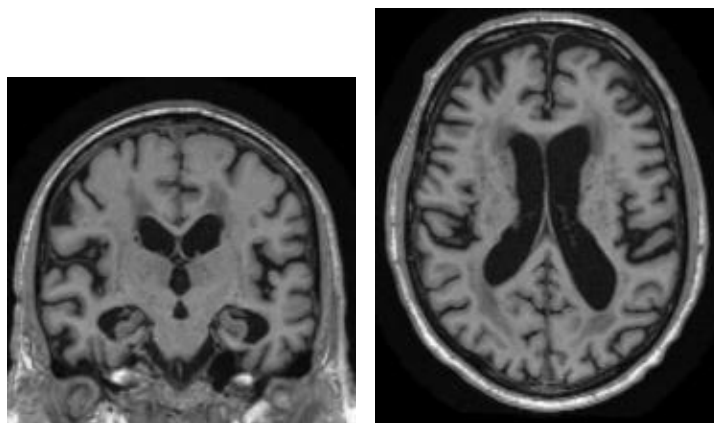
**Figura 4.6:** Corrección de matriz aplicada a la Figura 4.5.

4. Generar imágenes 2D.

Una vez finalizado el proceso de normalización de las estructuras cerebrales se procede a obtener dos de los cortes anatómicos cerebrales: corte coronal y axial. Por una parte, el corte coronal muestra tres de las estructuras utilizadas para clasificar la enfermedad: ventrículos laterales, hipocampo y la corteza cerebral. Por otra parte, el corte axial muestra de manera transversal dos ventrículos y la corteza cerebral. Haciendo uso del sistema de coordenadas descrito en la sección 2.1.2 es más sencillo obtener la imagen media de un volumen para los dos cortes o ejes de interés, como se observa en la Figura 4.7.

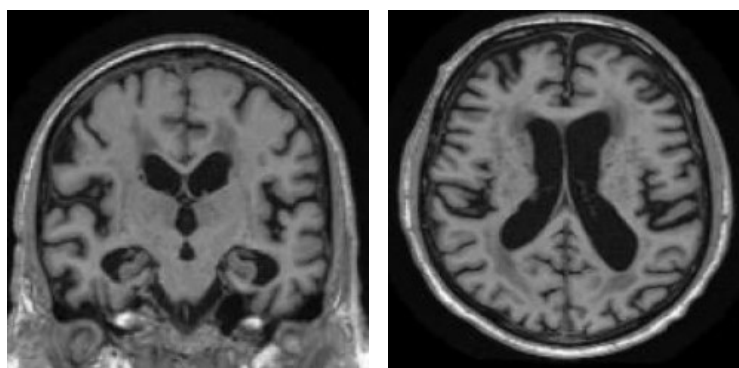
5. Redimensionar imágenes y aumento de datos.

Una vez que se obtiene el conjunto de imágenes, se procede a redimensionar cada una de éstas. Así mismo, de manera aleatoria se procede a girar las imágenes de manera horizontal. El resultado de este redimensionamiento se muestra en la Figura 4.8. Además se muestra la rotación en el eje horizontal en la Figura 4.9.



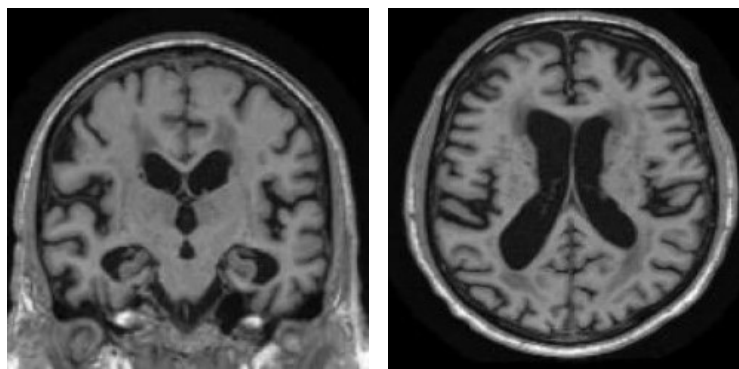
(a) Eje y

(b) Eje z

**Figura 4.7:** Cortes seleccionados.

(a) Eje y

(b) Eje z

**Figura 4.8:** Redimensionamiento de los cortes seleccionados.

(a) Eje y

(b) Eje z

**Figura 4.9:** Giro horizontal, muestra del aumento de datos aplicado.

### 4.3. Resultados de la clasificación de Alzheimer con arquitecturas CNN

En esta sección, se presentan los resultados de clasificación al implementar una arquitectura de red CNN para el reconocimiento de la enfermedad de Alzheimer en imágenes de resonancia magnética. El objetivo de estos experimentos es buscar, primero, los mejores hiperparámetros de la red que maximicen el rendimiento de clasificación. Después, se utilizan dichos hiperparámetros encontrados para entrenar el modelo de aprendizaje profundo y su evaluación final, empleando el conjunto de datos ADNI-1. Para esto, se presenta en la primera subsección la elección de una arquitectura CNN predefinida, en la segunda subsección se muestra, la obtención de un modelo de clasificación multiclase. En la última subsección, se obtiene un modelo de clasificación binario.

La evaluación de los experimentos son reportados utilizando medidas de rendimiento conocidas, principalmente la exactitud de clasificación, por ser la medida más reportada en la literatura relacionada a la clasificación de Alzheimer. Además, para este trabajo se añaden las métricas de: sensibilidad y especificidad. Esto es, en consecuencia de tratar con un contexto médico, donde es importante medir la precisión del modelo binario respecto al éxito del clasificador para identificar tanto casos que presentan la enfermedad (sensibilidad) como los que no la presentan (especificidad).

Para las medidas utilizadas se ocupan los valores conocidos como:

- Positivo Verdadero (TP). Se refiere a las instancias correctamente clasificadas en cada clase como positivos.
- Negativo Verdadero (TN). Consiste en las instancias clasificadas correctamente como negativas.
- Positivo Falso (FP). Son las instancias erróneamente clasificadas como positivos.
- Negativo Falso (FN). Representa el número de instancias clasificadas erróneamente como negativas.
- Total de instancias (T). Representa el total de instancias utilizadas para la evaluación.

Las medidas de rendimiento empleadas en problemas de clasificación multiclase son similares a las utilizadas en la clasificación binaria. Dichas medidas se calculan para cada clase tratándolas como un problema binario, esto es, el TP se refiere a instancias clasificadas correctamente de una clase en particular y se agrupa el resto de clases como pertenecientes a una segunda clase. En nuestro caso multiclase tenemos tres clases, por lo tanto se obtienen tres matrices de confusión binarias. Después, de las tres matrices obtenidas, se calcula el promedio para TP, TN, FP y FN, las cuales servirán para el cálculo de las medidas de exactitud, sensibilidad y especificidad multiclase. Ahora, las definiciones de las medidas de exactitud de clasificación, sensibilidad y especificidad son presentadas y descritas en el Cuadro 4.3.

| Medida        | Fórmula            | Descripción                                                                         |
|---------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Exactitud     | $\frac{TP+TN}{T}$  | Mide la relación de elementos identificados correctamente con el total de muestras. |
| Sensibilidad  | $\frac{TP}{TP+FN}$ | Permite conocer la proporción de casos positivos correctamente identificados.       |
| Especificidad | $\frac{TN}{TN+FP}$ | Mide la proporción de casos negativos bien clasificados.                            |

**Cuadro 4.3:** Métricas utilizadas para la evaluación de los modelos.

### 4.3.1. Elección de una arquitectura CNN predefinida

Para todos los experimentos realizados en esta sección, se utilizó el conjunto de datos multiclase descrito en la subsección 4.1. Así mismo, se llevaron a cabo múltiples experimentos para seleccionar un modelo de aprendizaje profundo, centrándose en aquellos modelos de mejores rendimientos en las medidas de exactitud, sensibilidad y especificidad.

El primer experimento se basa en el trabajo de Farooq et al. (2017), en el que se emplea una arquitectura ResNet18 (He et al., 2016) entrenada desde cero (esto es, sin utilizar aprendizaje por transferencia). Para este primer experimento, se utilizan los hiperparámetros adaptados a este conjunto de datos, los cuales son: un tamaño de lote de 64 elementos, una tasa de aprendizaje de 0.0001 y el optimizador RMSprop. El segundo experimento utiliza la arquitectura VGG-16 (Simonyan y Zisserman, 2015) tomando como pesos iniciales la red preentrenada con el conjunto de imágenes imagenet, con los siguientes hiperparámetros definidos en el trabajo de Nawaz et al. (2020): un tamaño de lote de 100 elementos, una tasa de aprendizaje de 0.0001, el optimizador RMSprop y utilizando 75 épocas para el entrenamiento de la red con el conjunto de validación. El tercer experimento consiste en la utilización de la arquitectura ResNet50 empleando la técnica de aprendizaje por transferencia, con base en los hiperparámetros del trabajo de Ashraf et al. (2021), en el cual se utiliza un optimizador SGD con 0.9 de momentum, un tamaño de lote de 10 elementos, tasa de aprendizaje de  $3e-4$  y la regularización L2. Estos tres primeros experimentos tienen como objetivo establecer una referencia comparativa de rendimiento para la clasificación de Alzheimer, así como la elección de un modelo convolucional predefinido.

Como se mencionó en la sección 4.2, en este trabajo se seleccionan dos imágenes de cada volumen 3D en lugar de una mayor cantidad de muestras (166 por ejemplo) por eje en el volumen, como se utilizan en los trabajos previamente mencionados. Los resultados obtenidos en la clasificación multiclase se muestran en el Cuadro 4.4, donde se muestran alternadamente los resultados de la literatura y los resultados obtenidos en este trabajo. Aquí, utilizando la red ResNet18 y VGG-16 se observan diferencias en los resultados de rendimiento debido a la cantidad dispar y mayor de imágenes utilizadas en los trabajos de la literatura mostrada (ver 2da columna) comparada con la cantidad de imágenes utilizadas en nuestra propuesta. La idea propuesta es que un número de capas más alto

(red más profunda) en la red ayudará a mejorar el rendimiento de clasificación, llegando a obtener resultados similares a la literatura utilizando un conjunto de imágenes más pequeño sin tener que aumentar demasiado dicho conjunto.

Para nuestros experimentos con TL y sin TL, se observa que utilizando la arquitectura predefinida ResNet50, que es más profunda en comparación con la arquitectura VGG-16, se obtiene en un porcentaje más alto de exactitud en comparación con la arquitectura VGG-16 así como la arquitectura ResNet18. También, se observa en el Cuadro 4.4 que el uso de la técnica de aprendizaje por transferencia mejora los resultados en la clasificación de la enfermedad.

| Modelo                         | #Imágenes | Medidas de rendimiento |                    |              |
|--------------------------------|-----------|------------------------|--------------------|--------------|
|                                |           | Exactitud              | Área bajo la curva | Sensibilidad |
| ResNet18 (Farooq et al., 2017) | 24,668    | 98.01 %                | -                  | -            |
| ResNet18 (sin TL)              | 6,244     | 86.30 %                | 94.73 %            | 86.30 %      |
| VGG-16 (Nawaz et al., 2020)    | 65,677    | 98.97 %                | -                  | -            |
| VGG-16 (TL)                    | 6,244     | 91.05 %                | 97.75 %            | 91.05 %      |
| ResNet50 (Ashraf et al., 2021) | 37,590    | 94.26 %                | -                  | 97.03 %      |
| ResNet50 (TL)                  | 6,244     | 93.71 %                | 97.67 %            | 93.71 %      |

**Cuadro 4.4:** Resultados de las medidas de rendimiento, para modelos predefinidos.

Como se observa en los resultados obtenidos de las redes VGG-16 y Resnet50 en el Cuadro 4.4, los resultados correspondientes a la experimentación con el uso de TL mejora el rendimiento en la clasificación, por lo cual se prosigue con la experimentación de las redes residuales ResNet aumentando el número de capas residuales en su arquitectura. Para esto, se utilizan como hiperparámetros de referencia los vistos en el artículo de Farooq et al. (2017). Entonces, procedemos a aumentar el número de capas convolucionales residuales a 101 y 152 para utilizar las arquitecturas predefinidas conocidas como ResNet101 y ResNet152, respectivamente. Los resultados de exactitud de clasificación y sensibilidad para estos modelos se muestran en el Cuadro 4.5.

De acuerdo con el Cuadro 4.5, la utilización de modelos con un mayor número de capas en los experimentos ofrece mejores resultados en términos de exactitud y sensibilidad en comparación con aquellos que poseen un menor número de capas. Esto se debe a que las capas más profundas son capaces de extraer características más relevantes, abstractas o de mayor refinamiento en comparación con modelos que carecen de esta profundidad.

Basándonos en los resultados obtenidos y reflejados en el Cuadro 4.5, se observa que las arquitecturas predefinidas ResNet de 50 capas en adelante presentan los más altos

| Modelo    | Medida de rendimiento |              |
|-----------|-----------------------|--------------|
|           | Exactitud             | Sensibilidad |
| ResNet101 | 94.72 %               | 94.62 %      |
| ResNet152 | 96.31 %               | 96.31 %      |

**Cuadro 4.5:** Resultados de las medidas de rendimiento para modelos predefinidos ResNet.

porcentajes de exactitud en la evaluación del conjunto de validación, esto durante la etapa de entrenamiento. Por esta razón, estas arquitecturas se utilizan para llevar a cabo los experimentos en la siguiente fase, con el objetivo de realizar la búsqueda de hiperparámetros que maximicen el porcentaje de exactitud en la clasificación de Alzheimer.

### 4.3.2. Modelo de clasificación multiclase

Una vez que se selecciona el conjunto de arquitecturas ResNet mediante los experimentos previos para realizar la clasificación de Alzheimer, se realiza una primera búsqueda de malla con la finalidad de encontrar los mejores hiperparámetros para el entrenamiento de la red. Esto es, para la búsqueda de malla gruesa, que considera el espacio de búsqueda definido en la sección 3.2.2 se obtienen los resultados presentados en el Cuadro 4.6. Además se muestran los hiperparámetros encontrados en cada una de las redes utilizadas.

| Modelo    | Medida de rendimiento |  | Hiperparámetros |      |        |
|-----------|-----------------------|--|-----------------|------|--------|
|           | Exactitud             |  | Optimizador     | lr   | épocas |
| ResNet50  | 98.91 %               |  | Adam            | 1e-4 | 140    |
| ResNet101 | 98.87 %               |  | RMSprop         | 1e-5 | 120    |
| ResNet152 | 98.76 %               |  | Adam            | 1e-4 | 90     |

**Cuadro 4.6:** Resultados de rendimiento y mejores hiperparámetros encontrados de los modelos ResNet utilizando una búsqueda de malla gruesa.

Se observa en el Cuadro 4.6 que los tres modelos alcanzan un porcentaje de clasificación similar, puesto que solo se diferencian por décimas en la exactitud. Sin embargo, el modelo ResNet152 siendo una arquitectura más profunda demanda una cantidad mayor de recursos y dado que la ResNet101 supera por poco el resto de los modelos, se opta por darle seguimiento a los tres modelos. Ahora, se procede a realizar una búsqueda de parámetros al rededor del nuevo espacio encontrado por la búsqueda gruesa, con el objetivo de examinar con mayor detalle las épocas alrededor de la ya encontrada previamente. Debido a que el entrenamiento de estos modelos con una tasa de  $1e-6$  no resultó satisfactoria se decide a no considerarla en la búsqueda fina de hiperparámetros.

En la búsqueda fina, se utiliza el modelo con mayor porcentaje de precisión en el

conjunto de validación. El resultado de esta búsqueda se muestra en el Cuadro 4.7, obteniendo los siguientes hiperparámetros, para el entrenamiento de las tres redes.

| Medida de rendimiento |           | Hiperparámetros |      |        |
|-----------------------|-----------|-----------------|------|--------|
| Modelo                | Exactitud | Optimizador     | lr   | épocas |
| ResNet50              | 98.74 %   | Adam            | 1e-4 | 70     |
| ResNet101             | 98.89 %   | Adam            | 1e-4 | 75     |
| ResNet152             | 98.83 %   | Adam            | 1e-4 | 75     |

**Cuadro 4.7:** Resultados los modelos ResNet en medidas de rendimiento en la búsqueda de malla fina.

| Medidas de rendimiento |           |              |               |
|------------------------|-----------|--------------|---------------|
| Fold                   | Exactitud | Sensibilidad | Especificidad |
| Fold 1                 | 97.44 %   | 97.44 %      | 98.96 %       |
| Fold 2                 | 97.44 %   | 97.28 %      | 98.80 %       |
| Fold 3                 | 96.00 %   | 96.00 %      | 98.08 %       |
| Fold 4                 | 96.16 %   | 96.00 %      | 98.08 %       |
| Fold 5                 | 96.80 %   | 96.80 %      | 98.56 %       |
| Fold 6                 | 97.60 %   | 97.44 %      | 98.88 %       |
| Fold 7                 | 97.28 %   | 97.28 %      | 98.72 %       |
| Fold 8                 | 96.16 %   | 96.00 %      | 98.24 %       |
| Fold 9                 | 98.24 %   | 98.08 %      | 99.12 %       |
| Fold 10                | 95.19 %   | 94.87 %      | 97.83 %       |
| PROM                   | 96.83 %   | 96.71 %      | 98.78 %       |
| STD                    | 00.88 %   | 00.92 %      | 00.41 %       |

**Cuadro 4.8:** Resultados de la validación cruzada para el modelo multiclase.

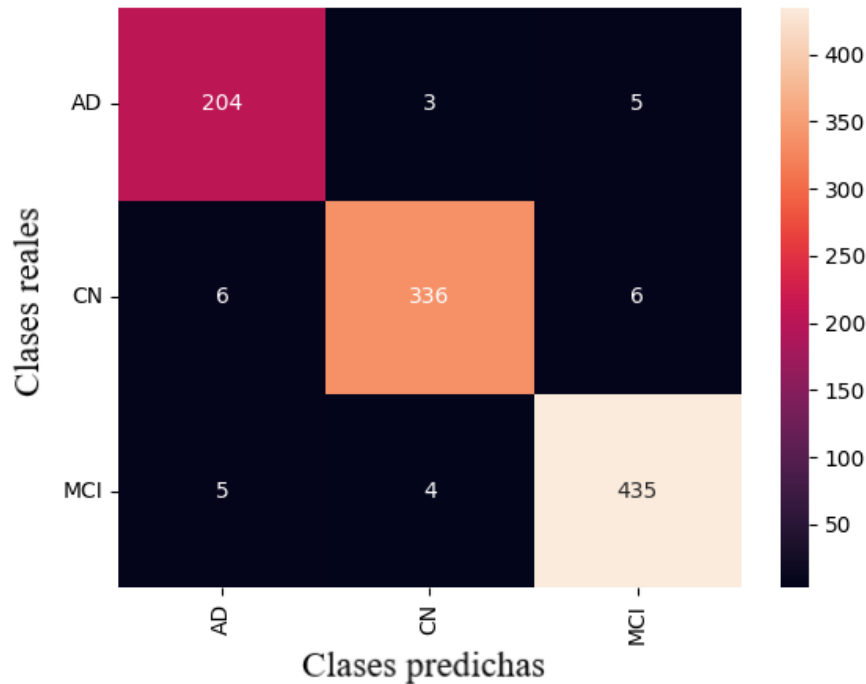
Los hiperparámetros obtenidos son similares a los obtenidos en la búsqueda de malla gruesa, con excepción del número de épocas, denotan que aún realizando un refinamiento en la configuración de la red resulta complicado mejorar los resultados en las medida de rendimiento. De las tres redes el modelo ResNet101, se mantiene estable (ver Cuadros 4.6 y 4.7) cuando es evaluado con el conjunto de validación, por lo que es seleccionado como el mejor modelo para continuar con la experimentación. Una vez obtenidos los hiperparámetros de entrenamiento de la red, se realiza la evaluación del modelo ResNet101 mediante la validación cruzada que se presenta en el Cuadro 4.8, con el cual se utilizan 10 iteraciones para estimar a grandes rasgos el rendimiento del modelo. Como se observa en el Cuadro 4.8, el resultado más alto en la validación del modelo es un 98.24 % en porcentaje de exactitud que representan uno de los mejores casos del modelo y además es superior al porcentaje promedio obtenido, en comparación con el Fold 2, donde se obtienen un 95.19 % por debajo del promedio de la evaluación del modelo. Como se aprecia en el Cuadro 4.8 la variabilidad de los resultados, representada por la STD no es muy

elevada.

Por último, la evaluación final del modelo se realiza utilizando el conjunto de entrenamiento total, es decir, sin realizar una partición para la validación. La evaluación del modelo ResNet101 se realiza respecto al conjunto de prueba, como se muestra en el Cuadro 4.9. Aquí, se observa que se obtiene un porcentaje de exactitud dentro de los límites mostrados en la validación cruzada de acuerdo al promedio, considerando la desviación estándar de estos resultados. De manera general, los experimentos obtenidos con el conjunto de datos multiclase muestra un buen desempeño en la clasificación al utilizar los cortes medios axiales y coronales.

| Medidas de rendimiento |           |              |               |
|------------------------|-----------|--------------|---------------|
| Modelo                 | Exactitud | Sensibilidad | Especificidad |
| ResNet101              | 97.11 %   | 97.11 %      | 98.65 %       |

**Cuadro 4.9:** Resultados de la evaluación del modelo multiclase respecto al conjunto de prueba.



**Figura 4.10:** Matriz de confusión al evaluar el conjunto de prueba con el modelo ResNet101.

Para analizar los resultados por cada una de las clases se muestra la matriz de confusión en la Figura 4.10, donde se presentan en el eje  $x$ , los valores predichos del conjunto de

evaluación y en el eje  $y$ , los resultados reales de la clasificación del conjunto de imágenes ingresadas. De acuerdo a esta figura, se obtienen porcentajes de exactitud de clasificación por clase de 96.2, 96.6 y 98.0 para las clases Alzheimer, Cognitivo Normal y Deterioro Cognitivo, respectivamente. En general, los resultados obtenidos de clasificación por clase son muy cercanos entre sí, donde el rendimiento para clasificar las clases AD y CN son similares, favoreciendo ligeramente la clasificación de la clase MCI. Esto es, se observa que la clase de Deterioro Cognitivo es la que más ayuda en la clasificación, lo que confirma que el uso de los cortes que se emplearon en este trabajo son excelentes en la clasificación pues es la clase que representa una mayor dificultad para ser reconocida por su similitud en características respecto a las demás clases.

| Autor                 | Datos             | Modelo<br>pro-<br>fundo | #Imágenes | Medidas de rendimiento |              |               |
|-----------------------|-------------------|-------------------------|-----------|------------------------|--------------|---------------|
|                       |                   |                         |           | Exactitud              | Sensibilidad | Especificidad |
| Hongfei et al. (2019) | sMRI              | CNN<br>3D               | -         | 97.52 %                | -            | -             |
| Farooq et al. (2017)  | sMRI              | CNN<br>2D               | 38024     | 99.7 %                 | -            | -             |
| Basaia et al. (2019)  | sMRI(GM, WM, CSF) | CNN                     | 37590     | 98.2 %                 | 98.1 %       | 98.3 %        |
| Este trabajo          | sMRI(ROI)         | CNN<br>2D               | 6244      | 97.11 %                | 97.11 %      | 98.65 %       |

**Cuadro 4.10:** Comparación de modelos multiclase empleados en el estado del arte.

Como se muestra en el Cuadro 4.10, la cantidad de imágenes empleadas en la literatura relacionada son muy superiores a la cantidad de imágenes que se utilizan para este trabajo, lo cual se ve reflejado en los porcentajes de exactitud obtenidos. Sin embargo, el modelo ResNet101 alcanza un rendimiento cercano a la literatura pero haciendo uso de un conjunto de datos más pequeño.

### 4.3.3. Modelo de clasificación binario

Tomando como referencia los resultados anteriores, se decidió utilizar las redes residuales ResNet101 y ResNet152 para realizar los experimentos de clasificación con el conjunto binario, como se muestra en el Cuadro 4.11. Para esto, se realizó la búsqueda de hiperparámetros pero esta vez para el conjunto de imágenes de dos clases, cuyos parámetros se describen en la sección 3.2.2. Los resultados de la búsqueda de malla gruesa se muestran en el Cuadro 4.11, donde se superan los porcentajes obtenidos en la clasificación multiclase debido a la reducción de clases en el problema de clasificación. Esto es, ahora se trabaja con dos clases que presentan características muy distintas visualmente, lo cual ayuda al clasificador para realizar una mejor discriminación entre ellas.

| Medida de rendimiento |           | Hiperpárametros |      |        |
|-----------------------|-----------|-----------------|------|--------|
| Modelo                | Exactitud | Optimizador     | lr   | épocas |
| ResNet101             | 99.16 %   | Adam            | 1e-4 | 100    |
| ResNet152             | 98.95 %   | Adam            | 1e-4 | 70     |

**Cuadro 4.11:** Resultados de los modelos binarios ResNet en la búsqueda de malla gruesa.

Ahora se procede a realizar una búsqueda fina, la cual se realiza con el interés de encontrar los parámetros que maximicen el rendimiento del modelo. Los resultados obtenidos se muestran en el Cuadro 4.12, los cuales arrojan un comportamiento similar al obtenido en la búsqueda de malla gruesa, donde los modelos de mayor profundidad obtienen resultados prometedores en la clasificación binaria, solo que ahora el mejor modelo (ResNet101) requiere de un menor número de épocas para la clasificación exitosa de la enfermedad. En consecuencia se opta por hacer uso del modelo ResNet101.

| Medida de rendimiento |           | Hiperpárametros |      |        |
|-----------------------|-----------|-----------------|------|--------|
| Modelo                | Exactitud | Optimizador     | lr   | épocas |
| ResNet101             | 99.25 %   | Adam            | 1e-4 | 72     |
| ResNet152             | 98.46 %   | Adam            | 1e-4 | 80     |

**Cuadro 4.12:** Resultados de los modelos binarios ResNet en la búsqueda de malla fina.

Al igual que en los experimentos del modelo multiclase se utiliza la técnica de validación cruzada (ver Cuadro 4.13) para estimar la variación del rendimiento de clasificación del modelo Binario.

Después de realizar la validación cruzada, se procede a ejecutar la evaluación final del modelo. Esto se realiza juntando el conjunto de entrenamiento con el conjunto de validación para el entrenamiento del modelo. Finalmente se realiza la evaluación del modelo con el conjunto de prueba, como se muestra en el Cuadro 4.14.

Los resultados obtenidos son acorde a lo esperado, debido a que el conjunto binario solo tiene dos clases para realizar la clasificación. El porcentaje de exactitud obtenido es de 98.04 %, el cual es superior al promedio en la validación cruzada del modelo.

De manera general, los resultados obtenidos para este conjunto de datos muestran un buen desempeño en la clasificación. Como se muestra en el Cuadro 4.14, estos resultados son aproximados a lo que existe en la literatura, donde la clave para reducir el número de muestras fue utilizar cortes medios tanto axiales como coronales. Esto nos permitió trabajar con nuestro hardware especificado en la Sección 3.1, de lo contrario se necesitaría más memoria RAM para realizar los experimentos correspondientes.

| Medidas de rendimiento |           |              |               |
|------------------------|-----------|--------------|---------------|
| Fold                   | Exactitud | Sensibilidad | Especificidad |
| Fold 1                 | 97.32 %   | 97.32 %      | 97.31 %       |
| Fold 2                 | 98.66 %   | 98.66 %      | 98.65 %       |
| Fold 3                 | 98.43 %   | 98.43 %      | 98.43 %       |
| Fold 4                 | 97.54 %   | 97.54 %      | 97.53 %       |
| Fold 5                 | 97.99 %   | 97.99 %      | 97.98 %       |
| Fold 6                 | 97.99 %   | 97.99 %      | 97.98 %       |
| Fold 7                 | 98.43 %   | 98.43 %      | 98.43 %       |
| Fold 8                 | 96.87 %   | 96.87 %      | 96.86 %       |
| Fold 9                 | 99.11 %   | 99.11 %      | 99.10 %       |
| Fold 10                | 97.76 %   | 97.76 %      | 97.76         |
| PROM                   | 98.01 %   | 98.01 %      | 98.00 %       |
| STD                    | 00.63 %   | 00.63 %      | 00.63 %       |

**Cuadro 4.13:** Resultados de la evaluación cruzada para el modelo binario.

| Medidas de rendimiento |           |              |               |
|------------------------|-----------|--------------|---------------|
| Modelo                 | Exactitud | Sensibilidad | Especificidad |
| ResNet101              | 98.04 %   | 98.04 %      | 98.04 %       |

**Cuadro 4.14:** Resultados de la evaluación del modelo binario respecto al conjunto de prueba.

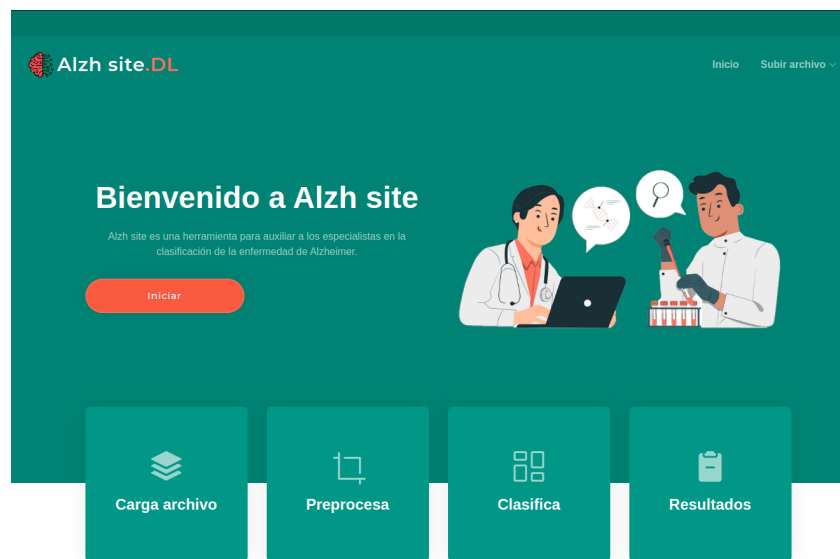
| Autor                 | Datos             | Modelo<br>profundo | Medidas de rendimiento |              |               |
|-----------------------|-------------------|--------------------|------------------------|--------------|---------------|
|                       |                   |                    | Exactitud              | Sensibilidad | Especificidad |
| Saman et al. (2017)   | rs-fMRI           | DL-CNN             | 100 %                  | -            | -             |
| Simeon et al. (2019)  | MRI(ROI) APOe4    | CNN                | 100 %                  | 100 %        | 100 %         |
| Basaia et al. (2019)  | sMRI(GM, WM, CSF) | CNN                | 98.2 %                 | 98.1 %       | 98.3 %        |
| Hongfei et al. (2019) | sMRI              | CNN 3D             | 98.83 %                | 98.70 %      | 98.70 %       |
| Este tra-bajo         | sMRI              | CNN 2D             | 98.04 %                | 98.04 %      | 98.04 %       |

**Cuadro 4.15:** Comparación de los modelos binarios empleados en el estado del arte.

## 4.4. Prototipo de la aplicación web

La aplicación descrita en la sección 3.3 requiere de dos partes importantes las cuales son el *Back-end* y el *Front-end*. Desde la parte que corresponde al *Front-end* (ver Figura. 4.11) se observan las funcionalidades a las cuales el usuario puede acceder. En esta sección, se muestran los resultados de la implementación de la aplicación web, en la cual se integra el modelo de aprendizaje implementado en este trabajo de tesis. Las funcionalidades desarrolladas son:

- Carga de archivos. En la cual se realizaron dos diferentes cargas: carga de una imagen en formato 2D y la carga de una imagen en formato 3D nifti.
- Preprocesamiento (opcional). Para las imágenes 3D se habilita la opción de preprocesar el archivo cargado de manera que el usuario pueda alinear y corregir la imagen ingresada.
- Clasificación. Funcionalidad donde se hace uso del modelo de aprendizaje profundo encargado de detectar en una MRI la presencia de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve o cognitivo normal.
- Visualización de resultados. Los resultados de la clasificación se muestran en formato de gráfico de pastel.



**Figura 4.11:** Interfaz principal de la aplicación de detección de Alzheimer.

### Carga de imagen MRI

En la Figura 4.12, se muestran dos opciones para cargar una imagen: la carga en 2D de resonancia magnética y directamente la carga de un volumen 3D de resonancia magnética para su preprocesamiento con el fin de obtener el corte 2D correspondiente. La primera

de estas funcionalidades es la carga de una imagen de resonancia magnética en dos dimensiones, para esto se selecciona el botón izquierdo de la pantalla que se muestra en la Figura 4.12 y finalmente se procede a escoger un archivo con la extensión de formato: png o jpg.



**Figura 4.12:** Opciones de carga de imagen.

Una vez cargada la imagen como en la Figura 4.13, se muestra la interfaz de carga y la imagen seleccionada por el usuario. En la parte inferior en un tono naranja, se puede observar el botón para proseguir con la aplicación.

## Carga de un volumen MRI

La carga del volumen MRI se realiza al seleccionar el botón desplegable de la parte derecha, un volumen de resonancia, donde en los pasos siguientes se realiza el preprocesamiento del archivo. En la Figura 4.14, se muestra la interfaz para cargar un volumen 3D de resonancia magnética en formato .nii.

Por la parte del *Back-end*, lo que se realiza es la petición al servicio localhost, localizado en el puerto 8080, mediante el cual se carga el archivo .nii y se aloja en el servidor. Así mismo se procede a realizar el cambio del componente en la vista para proseguir con la pantalla de preprocesamiento.

## Preprocesamiento del volumen de resonancia

Una vez seleccionado el archivo de volumen de resonancia, el siguiente paso es el preprocesamiento en donde se realizan cuatro pasos para obtener una imagen en dos dimensiones.



Figura 4.13: Interfaz de carga de imagen en 2D.



Figura 4.14: Interfaz de la carga de un volumen 3D de resonancia magnética.

Para cada paso se muestra una marca de verificación en pantalla con los cuales se marca el progreso de estos procesos. Por la parte del *Backend*, se procede a realizar las peticiones del cliente al servidor de acuerdo con el paso en turno que se solicite. Además, por cada llamada solicitada se regresa una respuesta a la vista del usuario de manera que se realice un seguimiento a los pasos ejecutados, tanto en el servidor como para el usuario, como se muestra en la interfaz de esta funcionalidad en la Figura 4.15.

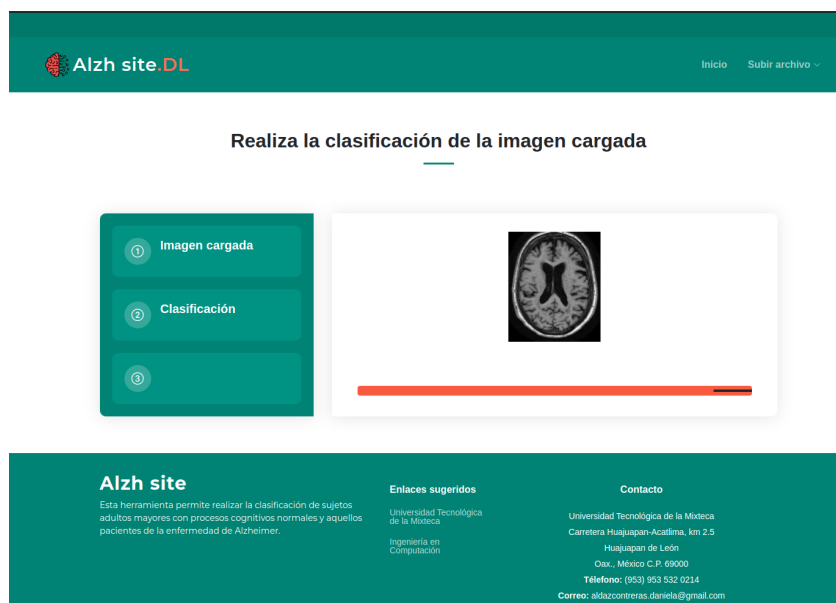
## Clasificación de MRI

Finalmente, la parte de clasificación se realiza después de la carga de una imagen de resonancia o de preprocesar un volumen de imagen de resonancia mientras se cargan los resultados de la clasificación como se muestra en la Figura 4.16. Para esta funcionalidad se utiliza el corte coronal como imagen de entrada, que se clasifica en tres clases las cuales son: Alzheimer, Deterioro Cognitivo y Cognitivo normal. Dicho proceso de clasificación



**Figura 4.15:** Preprocesamiento en curso de una imagen de resonancia magnética.

queda representado en una gráfica con los porcentajes de clasificación al realizar la predicción con el modelo de aprendizaje profundo integrado a la aplicación. En la Figura 4.17, se observa una gráfica de pastel con la siguiente notación de colores: en verde el porcentaje que representa la clase de cognitivo normal, en amarillo la representación de la clase de deterioro cognitivo y en rojo los resultados para la clasificación de la enfermedad de Alzheimer. Así mismo, en la parte superior se muestra en texto los porcentajes de la predicción del modelo. Finalmente, al pie de la interfaz, se muestra el botón de inicio para realizar la clasificación de una nueva imagen de resonancia.



**Figura 4.16:** Pantalla de carga durante la clasificación.

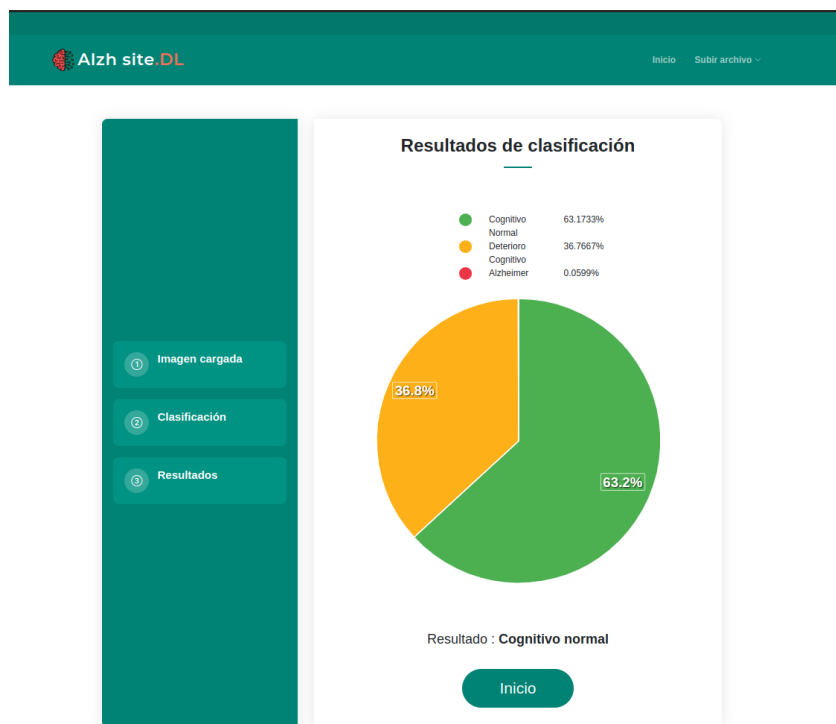


Figura 4.17: Gráfica de resultado de la exactitud de clasificación.

## Capítulo 5

# Conclusiones

En este trabajo de tesis, se implementaron varios procedimientos para el reconocimiento de la enfermedad de Alzheimer a partir de imágenes de resonancia magnética. Estos procedimientos abordan diversas etapas, de las cuales las más importantes son la remoción del cráneo y el registro cerebral pues estos procesos permiten la correcta generación de la imagen en 2D. Como resultado, se obtiene un módulo que permite la recolección de imágenes en 2D, las cuales son empleadas para el entrenamiento de la red de aprendizaje profundo.

Para los experimentos se utilizó el conjunto de datos ADNI-1 de manera que es posible realizar la comparación de los resultados obtenidos. De este conjunto de datos, se obtienen dos conjuntos de datos, el conjunto multiclase y el binario. Con base en los resultados obtenidos se seleccionó la red predefinida ResNet101, la cual obtuvo para el conjunto de datos binario un porcentaje de 98.04 %, en la medida de exactitud durante la evaluación. Por otra parte, la ResNet101 alcanzó un desempeño del 97.11 % en la clasificación de imágenes entre las clases de: cognitivo normal, deterioro cognitivo leve y Alzheimer. Por lo anterior, el modelo multiclase se incorpora a la aplicación web para la clasificación de la enfermedad, junto con los procedimientos de preprocesamiento de las imágenes de resonancia magnética y la visualización de los resultados. Esta aplicación fue diseñada en español, a diferencia de la mayoría de las existentes que están en inglés, las cuáles comúnmente se centran en el control y tratamiento de los síntomas de la enfermedad.

Mediante este trabajo de tesis se ha verificado que es posible realizar el reconocimiento de la enfermedad de Alzheimer empleando arquitecturas de aprendizaje profundo y el uso de imágenes de resonancia magnética con un porcentaje superior al 90 % en términos de las medidas de exactitud y sensibilidad acercándose a los reportados en la literatura. Además, cabe resaltar que esto se logró utilizando un conjunto de datos más reducido que el empleado en la literatura relacionada, logrando un alto desempeño mediante la búsqueda de los hiperpárametros de la red predefinida ResNet101.

Debido a que existe un margen de mejora en la clasificación de la enfermedad así como un limitado acceso a bancos de imágenes médicas para el conjunto de entrenamiento, como trabajo a futuro se plantea el uso de diferentes modalidades. Es decir, emplear distintas

fuentes para el entrenamiento de estas redes como lo son las Tomografías por Emisión de Positrones e imágenes de Tomografía Computarizada, así también se podría hacer uso de arquitecturas de aprendizaje tridimensionales de las cuales se espera extraer mayor cantidad de información relevante de las MRI y por consecuencia mejorar el rendimiento obtenido hasta ahora. Además, el prototipo de aplicación web desarrollado se podría adaptar para incorporarse en un sistema de software existente en hospitales o clínicas para ayudar a especialistas en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

# Bibliografía

- ADI. (2018). *The state of the art of dementia research: New frontiers* (World Alzheimer's Report 2018). London, England: Alzheimer's Disease International.
- Aggarwal, C. C. (2018). Neural networks and deep learning. En (cap. An Introduction to Neural Networks). Springer.
- Aguilar, S. E., Mújica-Vargas, D., y Kinani, J. M. (2018). Rician noise suppression on brain magnetic resonance images by using a local-global means algorithm. *Research in Computing Science*, 147(7), 145-157.
- Aljehani, S. S., Alhazmi, R. A., Aloufi, S. S., Aljehani, B. D., y Abdulrahman, R. (2018). icare: Applying IoT technology for monitoring Alzheimer's patients. En *2018 1st international conference on computer applications & information security (ICCAIS)* (p. 1-6).
- Al-Khuzai, F. E. K., Bayat, O., Duru, A. D., y Alzahrani, M. Y. (2021). Diagnosis of Alzheimer disease using 2D MRI slices by convolutional neural network. *Applied Bionics and Biomechanics*, 2021(6690539), 1-9.
- Allegri, R. F., Arizaga, R. L., Bavec, C. V., Colli, L. P., Demey, I., Fernández, M. C., Frontera, S. A., Garau, M. L., y Jiménez, J. J. (2011). Enfermedad de Alzheimer. guía de práctica clínica. *Neurología Argentina*, 3(2), 120-137.
- Ashraf, A., Naz, S., Razzak, I., y Parsad, M. (2021). Deep transfer learning for Alzheimer neurological disorder detection. *Multimedia Tools and Applications*, 2020(80), 30117-30142.
- Basaia, S., Agosta, F., Wagner, L., Canu, E., Magnani, G., Santangelo, R., y Filippi, M. (2019). Automated classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using a single MRI and deep neural networks. *NeuroImage: Clinical*, 21(1), 101645.
- Besga, B. A. (2008). *Neuroimagen estructural y funcional en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer* (Tesis Doctoral). Universidad Complutense de Madrid, España.
- Bishop, C. M. (2007). Pattern recognition and machine learning. En (cap. Neural Networks). Springer.
- Boyes, R. G., Gunter, J. L., Frost, C., Janke, A. L., Yeatman, T., Hill, D. L. G., Bernstein, M. A., Thompson, P. M., Weiner, M. W., Schuff, N., Alexander, G. E., Killiany, R. J., DeCarli, C., Jack, Clifford R. , y C., F. N. (2008). Intensity non-uniformity correction using N3 on 3-T scanners with multichannel phased array coils. *NeuroImage*, 4(39), 1752-1762.
- Brown, E. L., Ruggiano, N., Li, J., Clarke, P. J., Kay, E. S., y Hristidis, V. (2019).

- Smartphone-based health technologies for dementia care: Opportunities, challenges, and current practices. *Journal of Applied Gerontology*, 38(1), 73-91.
- Caicedo, B. E. F., y López, S. J. A. (2009). *Una aproximación práctica a las redes neuronales artificiales* (primera ed.). Universidad del Valle.
- Castellano, F. A. (2020). *Métodos de cuantificación cerebral con ROI's a partir de imágenes de resonancia magnética y 18F-FDG en sujetos con distribución normal* (Master Tesis). Universidad Nacional de San Martín, Argentina.
- Choi, R. Y., Coyner, A. S., Kalpathy-Cramer, J., Chiang, M. F., y Campbell, J. P. (2020). Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. *Translational Vision Science & Technology*, 9(2), 14-14.
- Clínica Universidad de Navarra. (2022). *Estadio*. Universidad de Navarra. (Recuperado Diciembre de 2022, de: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/estadio>)
- Collewet, G., Strzelecki, M., y Mariette, F. (2004). Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification. *Magnetic resonance imaging*, 22(1), 81-91.
- Cortes-Martinez, K., y Mejia-Lavalle, M. (2017). Estado del arte y elementos del reconocimiento automático de imágenes del cerebro. *Research in Computing Science*, 140, 105-122.
- Custodio, N., Herrera, E., Lira, D., Montesinos, R., Linares, J., y Bendezú, L. (2012). Deterioro cognitivo leve: ¿Dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia? *Anales de la Facultad de Medicina*, 73(4), 321-330.
- Duran, J. D. N., Quintero, L. F. S., Escobar, L. J. V., y Salinas, S. A. (2017). Geolocalización para pacientes con alzheimer: una propuesta. *Visión electrónica*, 11(1), 40-44.
- Ebrahimighahnavieh, M. A., Luo, S., y Chiong, R. (2020). Deep learning to detect Alzheimer's disease from neuroimaging: A systematic literature review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 187(1), 105242.
- El-Aal, S. A., y Ghali, N. I. (2021). A proposed recognition system for Alzheimer's disease based on deep learning and optimization algorithms. *Journal of Southwest Jiaotong University*, 56(5), 241-252.
- Fajar, A., Sarno, R., Fatichah, C., y Fahmi, A. (2022). Reconstructing and resizing 3D images from DICOM files. *Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences*, 34(6, Part B), 3517-3526.
- Farooq, A., Anwar, S., Awais, M., y Alnowami, M. (2017). Artificial intelligence based smart diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. En *2017 international smart cities conference (ISC2)* (p. 1-4).
- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., y Walhovd, K. B. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology*, 117(1), 20-40.
- Gatti, P. V., y Velugubantla, K. T. (1995). *Contrast enhancement of colour images using transform based Gamma correction and histogram equalization* (Master Tesis). Blekinge Institute of Technology, Suecia.
- Gauthier, S., Rosa-Neto, P., Morais, J. A., y Webster, C. (2021). *Journey through the diagnosis of dementia* (World Alzheimer's Report 2021). London, England:

- Alzheimer's Disease International.
- Gauthier, S., Webster, C., Servaes, S., Morais, J. A., y Rosa-Neto, P. (2022). *Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support* (World Alzheimer Report 2022). London, England: Alzheimer's Disease International.
- Gómez-Virgilio, L., Reyes-Gutiérrez, G. S., Silva-Lucero, M., López-Toledo, G., y Cárdenas-Aguayo, M. (2022). Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. *Gaceta Médica de México*, 158(4), 244-251.
- Granados, S. A. M. (2000). Neuroimágenes en la evaluación de las demencias. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 29(2), 163-176.
- Griffith, B., Kadom, N., y Straus, C. M. (2019). Radiology education in the 21st century: Threats and opportunities. *Journal of the American College of Radiology*, 16(10), 1482-1487.
- Guaña, T. L., y Tibán, S. M. A. (2023). *Gerontogimnasia en Alzheimer* (Tesis de pregrado). Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador.
- Gunawardena, K. A. N. N. P., Rajapakse, R. N., y Kodikara, N. D. (2017). Applying convolutional neural networks for pre-detection of Alzheimer's disease from structural MRI data. En *2017 24th international conference on mechatronics and machine vision in practice (M2VIP)* (p. 1-7).
- Haykin, S. (2009). *Neural networks and learning machines*. Pearson.
- He, K., Zhang, X., Ren, S., y Sun, J. (2016). Deep Residual Learning for Image Recognition. *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2016(1), 770-778.
- Hedges, V., y Lansing, E. (2022). Introduction to Neuroscience. En (cap. IV. Nervous System Organization). Michigan State University.
- Helaly, H. A., Badawy, M., y Haikal, A. Y. (2022). Deep learning approach for early detection of Alzheimer's disease. *Cognitive computation*, 14(5), 1711—1727.
- Hongfei, W., Yanyan, S., Shuqiang, W., Tengfei, X., Liming, D., Xiangyu, W., y Xinyan, Z. (2019). Ensemble of 3D densely connected convolutional network for diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurocomputing*, 333(1), 145-156.
- Hussain, E., Hasan, M., Hassan, S. Z., Hassan Azmi, T., Rahman, M. A., y Zavid Parvez, M. (2020). Deep learning based binary classification for Alzheimer's disease detection using brain MRI images. En *2020 15th IEEE conference on industrial electronics and applications (ICIEA)* (p. 1115-1120).
- IBM. (2021). *Sistemas de coordenadas*. IBM. (Recuperado Noviembre de 2023, de: <https://www.ibm.com/docs/es/db2woc?topic=SS6NHC/com.ibm.db2.luw.spatial.topics.doc/doc/csbp3022.htm>)
- Janghel, R., y Rathore, Y. (2021). Deep convolution neural network based system for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Innovation and Research in BioMedical engineering*, 42(4), 258-267.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., y Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17(1), 825-841.
- Jenkinson, M., y Chappell, M. (2018). Introduction to Neuroimaging Analysis. En

- (cap. Appendix A. Short Introduction to Brain Anatomy for Neuroimaging). Oxford University Press.
- Jenkinson, M., Pechaud, M., y Smith, S. (2005). *BET2-MR-Based Estimation of Brain, Skull and Scalp Surfaces* (Oxford). United Kingdom, England: Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain.
- Jenkinson, M., y Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 1(5), 143-156.
- Jo, T., Nho, K., y Saykin, A. J. (2019). Deep learning in Alzheimer's disease: Diagnostic classification and prognostic prediction using neuroimaging data. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(220), 1-14.
- Khagi, B., Lee, C. G., y Kwon, G.-R. (2018). Alzheimer's disease classification from brain MRI based on transfer learning from CNN. En *2018 11th biomedical engineering international conference (BMEiCON)* (p. 1-4).
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., y Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(33).
- Krenker, A., Bester, J., y Kos, A. (2011). Artificial Neural Networks - Methodological Advances and Biomedical Applications. En (cap. Chapter 1. Introduction to the Artificial Neural Networks 3). InTech.
- LeCun, Y., Bengio, Y., y Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521(7553).
- Liss, J. L., Seleri, A. S., Cummings, J., Atri, A., Geldmacher, D. S., Candela, S. F., Devanand, D. P., Fillit, H. M., Susman, J., Mintzer, J., Bittner, T., Brunton, S. A., Kerwin, D. R., Jackson, W. C., Small, G. W., Grossberg, G. T., Clevenger, C. K., Cotter, V., Stefanacci, A., . . . , y Sabbagh, M. N. (2021). Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis. *Journal of Internal Medicine*, 290(2), 310-334.
- Liu, S., Liu, S., Cai, W., Pujol, S., Kikinis, R., y Feng, D. (2014). Early diagnosis of Alzheimer's disease with deep learning. En *2014 IEEE 11th international symposium on biomedical imaging (ISBI)* (p. 1015-1018).
- Lizandra, M. C. J., y Aranda, C. M. (1999). Atlas cerebrales. *Asociación de Autores Científico-Técnicos y Académicos*, 1(012), 57-66.
- López-Gómez, C., Ortiz-Ramón, R., Mollá-Olmos, E., y Moratal, D. (2018). ALTEA: A software tool for the evaluation of new biomarkers for Alzheimer's disease by means of textures analysis on magnetic resonance images. *Diagnostics*, 8(3), 47.
- Masdeu, J. (2004). La neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer: perspectiva actual. *Revisiones en neurociencia*, 38(12), 1156-1165.
- Mayo Clinic. (2023). *Atrofia cortical posterior*. Mayo Clinic. (Recuperado Septiembre de 2023, de : <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/posterior-cortical-atrophy/symptoms-causes/syc-20376560>)
- Méndez-Sanz, R., de la Torre-Díez, I., y López-Coronado, M. (2015). What is your risk of contracting Alzheimer's disease? a telematics tool helps you to predict it. *Journal of Medical Systems*, 40(1), 1-8.
- Mennes, M., Jenkinson, M., Valabregue, R., Buitelaar, J. K., Beckmann, C., y Smith, S. (2014). Optimizing full-brain coverage in human brain MRI through population

- distributions of brain size. *NeuroImage*, 98(11286), 513-520.
- Miikkulainen, R., Liang, J., Meyerson, E., Rawal, A., Fink, D., Francon, O., Raju, B., Shahrzad, H., Navruzyan, A., Duffy, N., y Hodjat, B. (2019). Chapter 15 - evolving deep neural networks. En R. Kozma, C. Alippi, Y. Choe, y F. C. Morabito (Eds.), *Artificial intelligence in the age of neural networks and brain computing* (p. 293-312). Academic Press.
- Mohd-Sagheer, S. V., y George, S. N. (2020). A review on medical image denoising algorithms. *Biomedical Signal Processing and Control*, 61(2020), 102036.
- Mora, D. J. A., Rosó, M. A., Ballarín, J. M., Giménez, A. M., Giménez, B. M., y Alíns, S. M. (2022). Deterioro cognitivo. El Alzheimer. Trabajo monográfico. *Revista Sanitaria de Investigación*, 3(1), 121.
- Nasrallah, I. M., y Wolk, D. A. (2014). Multimodality imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative dementias. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(12), 2003-2011.
- Nawaz, A., Anwar, S. M., Liaqat, R., Iqbal, J., Bagci, U., y Majid, M. (2020). Deep convolutional neural network based classification of Alzheimer's disease using MRI data. En *2020 IEEE 23rd international multitopic conference (INMIC)* (p. 1-6).
- Nielsen, M. A. (2015). *Neural networks and deep learning*. Determination press San Francisco, CA, USA.
- NIH. (2021). *Alzheimer's disease fact sheet*. National Institute on Aging. (Recuperado Enero de 2023, de: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>)
- NIH. (2023). *Imagen por resonancia magnética (IRM)*. National Institute of Imaging and Bioengineering. (Recuperado Enero de 2023, de: <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/imagen-por-resonancia-magnetica-irm>)
- Nirjon, S., Emi, I. A., Mondol, M. A. S., Salekin, A., y Stankovic, J. A. (2014). Mobi-cog: A mobile application for instant screening of dementia using the mini-cog test. En *Proceedings of the wireless health 2014 on national institutes of health* (p. 1-7).
- Odusami, M., Maskeliunas, R., Damasevicius, R., y Krilavicius, T. (2021). Analysis of features of Alzheimer's disease: Detection of early stage from functional brain changes in magnetic resonance images using a finetuned ResNet18 network. *Diagnostics*, 11(6), 1-16.
- OPS. (2021). *Demencia*. Organización Panamericana de la Salud. (Recuperado Diciembre, de 2022 de: <https://www.paho.org/es/temas/demencia>)
- Orellana, I., Lujambio, P. S., Dhyver, C., Díaz, M., Gil, A., Cortazar, J. S., ... Barrioss, F. (2002). Resonancia magnética anatómica y funcional en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. *Anales de radiología México*, 1(3), 529-533.
- Ospina Torres, G. A. (2015). *Registro automático de imágenes médicas preoperatorias e intraoperatorias basado en intensa: Aplicación a un sistema de navegación quirúrgica*. (Maestría). Universidad Tecnológica de Pereira, Peru.
- Ou, Y., Zollei, L., Da, X., Retzepi, K., Murphy, S. N., Gerstner, E. R., Rosen, B. R., Grant, E. P., Kalpathy-Cramer, J., y Gollub, R. L. (2018). Field of view normalization in Multi-Site brain MRI. *Neuroinformatics*, 1(16), 431-444.
- Pascau, J., Gispert, J. D., Reig, S., Martínez, R., y Desco, M. (2002). Registro de imágenes en medicina nuclear. *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas*,

- Físicas y Naturales (España)*, 96(1-2), 29-43.
- Payan, A., y Montana, G. (2015). Predicting Alzheimer's disease: a neuroimaging study with 3D convolutional neural networks. *arXiv e-prints*(arXiv:1502.02506), 1-9.
- Pennington, C., Hayre, A., Newson, M., y Coulthard, E. (2015). Functional cognitive disorder: A common cause of subjective cognitive symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(1), S19-S24.
- Perumal, S., y Thambusamy, V. (2018). Preprocessing by contrast enhancement techniques for medical images. *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, 118(18), 3681-3688.
- Raposo-Rodríguez, L., Tovar-Salazar, D., Fernández-García, N., Pastor-Hernández, L., y Fernández-Guinea, O. (2018). Magnetic resonance imaging in dementia. *Radiología (English Edition)*, 60(6), 476-484.
- Rikiya, Y., Mizuho, N., Richard Kinh, G.-D., y Kaori, T. (2018). Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. *Insights into Imaging*, 9(2018), 611-629.
- Rinck, P. A. (2024). Magnetic Resonance in Medicine. A Critical Introduction. *Resonancia Magnética. Una introducción crítica y revisada por pares*, 14(1).
- Rivera, D. M., Puentes, S., y Caballero, L. (2011). Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación. *Universitas Médica*, 52(3), 292-306.
- Rojas, R. (1996). Neural networks. a Systematic Introduction. En (cap. The Biological Paradigm). Springer.
- Roy, S., y Moji, P. (2015). A simple skull stripping algorithm for brain MRI. En *2015 eight International Conference on Advances in Pattern Recognition* (p. 1-6).
- Salvador-Carulla, L., y Aguilera, F. (2010). El uso del término cognitivo en la terminología de salud. una controversia latente. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 3(4), 137-144.
- Saman, S., Danielle, D. D., John, A., y Ghassem, T. (2017). DeepAD:Alzheimer's Disease Classification via Deep Convolutional Neural Networks using MRI and fMRI. *bioRxiv*, 2017(1), 1-32.
- Savas, S. (2022). Detecting the Stages of Alzheimer's Disease with Pre-trained Deep Learning Architectures. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 47(2022), 2201-2218.
- Shahbaz, M., Ali, S., Guergachi, A., Niazi, A., y Umer, A. (2019). Classification of Alzheimer's disease using machine learning techniques. En *Proceedings of the 8th international conference on data science, technology and applications* (p. 296-303).
- Simeon, S., Luca, P., Andrea, D., Pietro, L., y Nicola, T. (2019). A parameter-efficient deep learning approach to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's Disease. *NeuroImage*, 189(2019), 276-287.
- Simonyan, K., y Zisserman, A. (2015). Very Deep Convolution Networks for Large-Scale image recognition. *arXiv preprint arXiv*, 1(1409.1556), 1-12.
- Smith, S. M. (2002). Fast Robust Automated Brain Extraction. *Human Brain Mapping*, 1(17), 143-155.
- SSA. (2021). *Enfermedad de Alzheimer, demencia más común que afecta a personas adultas mayores*. Secretaria de Salud. (Recuperado Enero de 2023, de: <https://www.gob.mx/salud/es/articulos/enfermedad-de-alzheimer>

- demencia-mas-comun-que-afecta-a-personas-adultas-mayores?idiom=es)
- Tamina, S. (2019). Transfer learning using VGG-16 with Deep Convolutional Neural Network for Classifying Images. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 9(10), 143-150.
- Tanveer, M., Richhariya, B., Khan, R. U., Rashid, A. H., Khanna, P., Prasad, M., y Lin, C. T. (2020). Machine learning techniques for the diagnosis of Alzheimer's disease: A review. *ACM Transactions on Multimedia Computing, Communications, and Applications*, 16(1s).
- Teipel, S., Gustafson, D., Ossenkoppele, R., Hansson, O., Babiloni, C., Wagner, M., Riedel-Heller, S. G., Kilimann, I., y Tang, Y. (2022). Alzheimer disease: Standard of diagnosis, treatment, care, and prevention. *The Journal of Nuclear Medicine*, 63(7), 981-985.
- Tellado, V. B. (2014). *Herramienta basada en Matlab para la realización y análisis de estudios estructurales y funcionales a partir de imágenes de resonancia magnética* (Grado en Ingeniería). Universidad Carlos III de Madrid. Departamento de Teoría de la señal y comunicaciones, Madrid.
- Thabtah, F., Peebles, D., Retzler, J., y Hathurusingha, C. (2020). Dementia medical screening using mobile applications: A systematic review with a new mapping model. *Journal of Biomedical Informatics*, 111(1), 103573.
- Toga, A. W., y Thompson, P. M. (2001). The role of image registration in brain mapping. *Image and vision computing*, 1(19), 3-24.
- Turkson, R., Qu, H., Cobbinah, B., y Eghan, M. (2021). Classification of Alzheimer's Disease using Deep Convolutional Spiking Neural Network. *Neural Processing Letters*, 53(1), 1-15.
- UNAM. (2020). *Tau: proteína clave en el mecanismo de la neurodegeneración*. Universidad Nacional Autónoma de México. (Recuperado Septiembre de 2023, de: [http://www.facmed.unam.mx/\\_gaceta/gaceta/nov032k20/g\\_nov032k20.pdf](http://www.facmed.unam.mx/_gaceta/gaceta/nov032k20/g_nov032k20.pdf))
- Vasuki, P., Kanimozhi, J., y Devi, M. B. (2017). A survey on image preprocessing techniques for diverse fields of medical imagery. En *2017 IEEE international conference on electrical, instrumentation and communication engineering (ICEICE)* (p. 1-6).
- Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., Harvey, D., Jack, C. R., Jagust, W., Liu, E., Morris, J. C., Petersen, R. C., Saykin, A. J., Schmidt, M. E., Shaw, L., Siuciak, J. A., Soares, H., Toga, A. W., y Trojanowski, J. Q. (2012). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer's and dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 8(10), S1-68.
- Vovk, U., Pernus, F., y Likar, B. (2007). A review of methods for correction of intensity Inhomogeneity in MRI. *IEEE transactions on medical imaging*, 26(3), 405-421.
- Wang, S., y Summers, R. M. (2012). Machine learning and radiology. *Medical Image Analysis*, 16(5), 933-951.
- Weiner, M. W. (2023). *Standardized mri data sets*. ADNI. (Recuperado Diciembre de 2023, de : <https://adni.loni.usc.edu/methods/mri-tool/mri-analysis/>)
- WHO. (2020). *The top 10 causes of death*. World Health Organization. (Recuperado Diciembre, de 2022 de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>)

- Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., ... Smith, S. (2009). Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*, *1*(45), S173-86.
- Yaping, W., Jingxin, N., Pew-Thian, Y., Feng, S., Lei, G., y Dinggang, S. (2011). Robust Deformable-Surface-Based Skull-Stripping for Large-Scale Studies. *The Medical Image and Computer Assisted Intervention Society, LNCS 6893*(1), 635–642.