View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Repositorio academico de la Universidad Tecnológica de Pereira

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

MAESTRÍA

Multiclasificador Deep Learning para la enfermedad de Alzheimer Usando Imágenes FDG-PET

Fredy Hernán Sánchez Montaña

Febrero 2020

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

MAESTRÍA

Multiclasificador Deep Learning para la enfermedad de Alzheimer Usando Imágenes FDG-PET

Fredy Hernán Sánchez Montaña

Supervisado por

PhD. Jorge Iván Ríos Patiño

Prof. Roberto Tagliaferri

Febrero 202

Tabla de contenido

Contenido

1. Definición del problema 7

1.1 Planteamiento 7

1.1.1 Antecedentes 9

1.1.1.1. Análisis reginal de imágenes FDG-PET usadas en la clasificación de la enfermedad de Alzheimer. 9

1.1.1.2 Redes neuronales convolucionales para la identificación de regiones de interés en escáneres PET: Un estudio de la representación del aprendizaje para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer 10

1.1.1.3 Aprendizaje multimodal usando redes neuronales convolucionales y autocodificadores dispersos 10

1.1.1.4. Diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer con aprendizaje profundo 11

1.1.1.5. Diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer ensamblado con aprendizaje profundo usando FDG-PET 11

1.2 Pregunta de Investigación. 11

2. Justificación 12

3. Objetivos 13

3.1 Objetivo general 13

3.2 Objetivos específicos 13

4. Marco Referencial 14

4.1 Referente contextual 14

4.1.1 Alzheimer 14

4.1.2 Categorías - Clases 14

4.2 Referente conceptual 15

5. Hipótesis 23

6. Metodología 23

6.1 Tipo de investigación 23

6.2 Método de investigación 23

7. Desarrollo del proyecto 24

7.1 Distribución de las clases 24

7.2 Cortes 25

7.3 Demografía del conjunto de datos 27

7.4 Distribución de las clases 28

7.5 Demografía del conjunto de datos 29
7.6 Imágenes por agrupación de cortes 30
7.6.1. Primeros 30 cortes 30
Imagen 5. Primeros 30 cortes. 30
7.6.2 Últimos 30 cortes 30
8. Resultados 31
9. Conclusiones 32
9.1 Trabajos futuros 32
Bibliografía 33

Lista de imágenes

Imagen 1. Corte 1 25
Imagen 2. Corte 2 26
Imagen 3. Corte 3 26
Imagen 4. Corte 4 26
Imagen 5. Primeros 30 cortes 30
Imagen 6. Últimos 30 cortes. 30

Lista de tablas

Tabla 1. Tabla de distribución de las clases. 24
Tabla 2. Demografía del conjunto de datos con base en los cortes del plano coronal. 27
Tabla 3. Distribución de las clases 28
Tabla 4. Demografía del conjunto de datos. 29
Tabla 5. Exactitud, Sensibilidad y precisión obtenida de los tres modelos con 100, 120 y 160 cortes. 31

Lista de gráficas

Gráfica 1: Distribución de las clases. 25
Gráfica 2. Gráfica de distribución de las clases. 28

Lista de Ilustraciones

Ilustración 1. Flujo de información de una arquitectura de red convolucional. 20
Ilustración 2. Operación de la capa convolucional. 20
Ilustración 3. Operación de agrupación máxima de capas. 21
Ilustración 4. Bloque denso en la arquitectura Densenet 121 22

Lista de índices

AA: Asociación de Alzheimer

ADNI: Iniciativa de Neuroimágenes de la enfermedad de Alzheimer

AIP: Análisis de Impacto Presupuestal

CN: Cognitivamente Normal

DCL: Discapacidad Cognitiva Leve

EA: Enfermedad de Alzheimer

EDG: Escala de Deterioro Global

FDG: Fluodexoglucosa

IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

POS: Plan Obligatorio de Salud

RDI: Regiones De Interés

RM: Resonancia Magnética

RNC: Redes Neuronales Convolucionales

TAC: Tomografía axial computarizada

1. Definición del problema

1.1 Planteamiento

La enfermedad de Alzheimer, (EA), es una enfermedad cerebral progresiva irreversible, cuyos síntomas, en la mayoría de los casos, aparecen después de los 60 años de edad. Hasta la fecha, no es posible curar completamente la enfermedad de Alzheimer.

La tomografía por emisión de positrones, es una tipo de imagen basado en moléculas, que ha demostrado ser una herramienta eficaz y eficiente para entender los cambios cerebrales que están relacionados con la enfermedad de Alzheimer, comparando su rendimiento con la Resonancia Magnética (RM) y Tomografía Axial Computarizada (TAC). En los últimos años, se han propuesto varios mecanismos de aprendizaje automático, incluyendo aprendizaje profundo, para la clasificación de Alzheimer utilizando imágenes cerebrales PET (Por sus siglas en inglés). (Suarez Fernández, Maldonado Suárez, Serna Macías , & Castell , 2004).

Sin embargo, la mayor parte de estos mecanismos, solo usan características de plano axial, omitiendo así las características de los planos sagital y coronal, a pesar de que el cerebro cuenta con una estructura tridimensional. Esto se debe a que la imagen plana que proporciona la información más útil para la clasificación de la EA, sigue sin tener claridad y precisión. (Sato, Iwamoto, Cho, Kang, & Wei- Chen, 2019).

En la actualidad, hay alrededor de 46.8 millones de pacientes con EA, que podrían aumentar hasta los 132 millones de personas en 2050 (Prince, y otros, 2015). La discapacidad cognitiva leve, es una etapa previa de EA. Esta sintomatología, puede convertirse en el futuro en la enfermedad de Alzheimer. Hasta la fecha, no es posible curar completamente la EA. Un diagnóstico preciso y temprano de la EA es fundamental para tratar a este tipo de pacientes y para madurar el desarrollo de futuros tratamientos. La tomografía por emisión de positrones (PET) es una modalidad molecular funcional de imagen la cual ha demostrado ser una herramienta poderosa para entender la EA y los cambios cerebrales en comparación con la resonancia magnética y la Tomografía Axial Computarizada (Cheng & Lui, 2017) A.

La demencia, y en particular la enfermedad de Alzheimer (EA), representan una carga financiera importante para los sistemas de salud. Por ejemplo, en los Estados Unidos se estima que 5.2 millones de personas de todas las edades sufren de EA, prevaleciendo el 11 % para individuos mayores de 65 años y 32 % en personas mayores de 85 años, según lo expuesto por Cheng y Liu (2017) B. La Asociación de Alzheimer (AA), ha estimado un costo total un costo total de 203 billones de dólares americanos para el año 2013, asociados con la EA para los Estados Unidos, (Alzheimer Asociation Report, 2010).

El costo promedio de un paciente con EA, con una edad mayor de 65 años y beneficiario del programa de Medicare en los Estados Unidos para 2012, fue de US$45,657 (Alzheimer Asociation Report) 2010, (Hurd, Martorell, & Delaverde, 2013), usaron microdatos de la Encuesta de Salud y Retiro evidenciando un costo incremental (persona con demencia *vs.* persona sin otra enfermedad crónica), por persona con demencia equivalente a US$33,329 en bienes y servicios comprados en el mercado y de US$41,689 incluyendo el costo generado por el cuidado en casa. Del mismo modo, (Prada S. I., 2013), documentó para los beneficiarios del programa de Medicare un aumento en el costo incremental, pasando de 9.1 a 10 para hombres y de 10.1 a 11.4 para mujeres, entre 2008 y 2010.

Los estudios realizados para el cálculo del costo de la enfermedad, en países en vía de desarrollo son poco frecuentes. El único antecedente en el caso de Colombia, es el Costo monetario del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en Colombia, en donde se estimó el costo social potencial directo e indirecto de la enfermad del Alzheimer por estados de severidad en Colombia para el periodo 2010-2020.

En este documento se asumió la duración promedio del tratamiento de la enfermedad de 8 años, 3 en estado leve, 3 en moderado y 2 severo, los pacientes en estados iniciales cuentan con mayor autonomía, pero se debe tener en cuenta los costos relacionados con el diagnóstico de la EA y la exclusión de otros tipos de demencia, como valoración neurológica, pruebas neuropsicológicas, niveles de vitamina B12, serología, neuroimágenes, etc. Los pacientes en estados moderados requieren consultas de control, medicación para la EA y síntomas neuropsiquiátricos.

Los pacientes en estados severos, son la mayor carga financiera pues requieren cuidados las 24 horas del día.

La valoración de los costos de procedimientos y exámenes diagnósticos usaron el tarifario nacional ISS 2001, incrementando los precios en un 30%, por su parte para los precios de medicamentos se usó la metodología propuesta por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salid (IETS) para el análisis de impacto presupuestal. Con base en la base de datos de registros del SISMED, se estimó el promedio ponderado por el número de unidades reportadas para valores promedio, se usaron tarifarios nacionales para la valoración de los costos con fin de generalizar los resultados para todo el país

Como resultado el costo mínimo promedio por paciente en un año por estado de severidad estimado es de $1,5 millones para el estado leve, $4 millones para el estado moderado y $8.5 para el estado severo. Para 2010 si los pacientes en su totalidad, hubieran recibido el tratamiento mínimo, el costo ascendería a $2 billones de pesos para la sociedad. (Prada, Ariza Araujo, & Takeuchi, 2014).

1.1.1 Antecedentes

En este documento, se realizó una búsqueda de artículos, para brindar conocimiento acerca de la Clasificación de la enfermedad de Alzheimer (CN, DCL, EA) a través del uso de aprendizaje profundo e imágenes FDG-PET, sus afectaciones, importancia y aporte a partir de distintas investigaciones realizadas, evidenciando un gran vacío a nivel local, ya que no existen investigaciones sobre el tema en cuestión.

1.1.1.1. Análisis reginal de imágenes FDG-PET usadas en la clasificación de la enfermedad de Alzheimer.

Este estudio propone el uso de imágenes de FDG-PET, para la clasificación de sujetos con enfermedad de Alzheimer en etapa inicial. Los datos que se obtuvieron fueron de 69 pacientes sanos, 71 Pacientes con EA y 147 pacientes con un diagnóstico basal de DCL. Las segmentaciones anatómicas se generaron automáticamente en cada uno.

Las RM de cada sujeto, y la intensidad de señal media por milímetro cúbico en cada región se extrajeron de las imágenes FDG-PET. Usando un clasificador de máquina de

vectores de soporte, logrando una precisión excelente entre pacientes con EA (precisión del 82%), y buena discriminación entre pacientes con DCL (precisión
70%). Usando FDG-PET, una técnica que a menudo se usa clínicamente en el estudio de pacientes con demencia, se obtuvieron resultados comparables con los obtenidos usando datos de RM de calidad, o biomarcadores obtenidos de forma invasiva del líquido cefalorraquídeo. (Gray, y otros, 2011).

1.1.1.2 Redes neuronales convolucionales para la identificación de regiones de interés en escáneres PET: Un estudio de la representación del aprendizaje para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer

Según este estudio, al diagnosticar pacientes que padecen demencia, se evidencia que las imágenes y las regiones de interés (RDI) son de gran importancia. Se presentó un caso de estudio de redes neuronales convolucionales (RNC), tridimensionales, para la detección de RDI. Los resultados de los datos de la Iniciativa de neuroimágenes de la enfermedad de Alzheimer (ADNI) por sus siglas en inglés, sugieren que el rendimiento predictivo está a la par con los métodos más modernos, aportando el beneficio adicional de posibles conocimientos sobre las regiones cerebrales afectadas. (Karwath, Hubrich, & Kramer, 2016).

1.1.1.3 Aprendizaje multimodal usando redes neuronales convolucionales y autocodificadores dispersos

En la última década, los métodos de reconocimiento de patrones utilizando datos de neuroimagen para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA), han sido objeto de una extensa investigación. Anteriormente los trabajos se habían realizado casi en un conjunto de datos de modalidad única, como Imagen de resonancia magnética (RM) o la tomografía por emisión de positrones (PET), mostrando alta precisión. Sin embargo, se han venido identificando las distinciones entre las imágenes cerebrales de Alzheimer y las imágenes que evidencian sanidad en el cerebro en adultos mayores (edad> 75), las cuales son desafiantes debido a patrones cerebrales muy similares e intensidades de imagen.

En este artículo se propuso la construcción de un algoritmo de aprendizaje que, usando un par de imágenes de resonancia magnética y PET como entrada, es capaz de distinguir cerebros sanos (CN) y cerebros enfermos. Se investigó una clase de redes neuronales profunda, y específicamente una combinación de codificadores automáticos y redes neuronales convolucionales. La novedad de este enfoque es utilizar capas de convolución 3D en la fusión de Imágenes de resonancia magnética y PET, que producen un mejor rendimiento que solo PET o RM en los experimentos. (Duong Vu, Jeong Yang, Nguyen, A-Ran Oh, & Kim, 2017).

1.1.1.4. Diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer con aprendizaje profundo

En este estudio, se diseñó una arquitectura de aprendizaje profundo, que contiene codificadores automáticos apilados y una capa de salida, para ayudar al diagnóstico de EA y el deterioro cognitivo leve (DCL). (Liu, y otros, 2014).

1.1.1.5. Diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer ensamblado con aprendizaje profundo usando FDG-PET

En este artículo, se proponen un conjunto de algoritmos para el diagnóstico temprano de EA, utilizando la tomografía por emisión de positrones (PET). Primero se usó el sistema anatómico automatizado etiquetado y un mapa cortical para detectar 62 volúmenes anatómicos del cerebro, luego se extrajeron parches de imagen en cada tipo de volúmenes para ajustar un pre-entrenado. Se evaluó este algoritmo contra siete algoritmos existentes en un conjunto de datos de ADNI. Los resultados indicaron que el algoritmo propuesto, superó a esos siete algoritmos para diferenciar los casos de EA normales y de control. (Zheng C. , Xia, Chen, Yin, & Zhang, 2018).

1.2 Pregunta de Investigación.

¿Cómo construir un modelo Multiclasificador de aprendizaje profundo para la enfermedad de Alzheimer Usando Imágenes FDG-PET?

2. Justificación

La enfermedad de Alzheimer, es una enfermedad cerebral progresiva irreversible, cuyos síntomas, en la mayoría de los casos, aparecen después de los 60 años de edad. Hasta la fecha, no es posible para curar completamente la enfermedad de Alzheimer.

La tomografía por emisión de positrones, pos sus siglas en inglés (PET), es una modalidad de imagen molecular, la cual ha demostrado ser una herramienta poderosa para entender los cambios cerebrales relacionados con La enfermedad de Alzheimer en comparación con la Resonancia Magnética (RM) y Tomografía Axial Computarizada (TAC). En los últimos años, se han propuesto varios métodos de aprendizaje automático, incluyendo aprendizaje profundo, para la clasificación de Alzheimer utilizando imágenes cerebrales PET.

El uso de modelos de aprendizaje de máquina y recientemente modelos de aprendizaje profundo para la clasificación del Alzheimer ha sido un campo activo de investigación; En estos estudios, los modelos de clasificación utilizados, son modelos binarios. En (Cheng & Liu, 2017), se utiliza un modelo RNC en cascada para clasificar las imágenes FDG-PET en EA o NC. En, (Zheng C. , Xia, Chen, Yin, & Zhang, 2018), se usa un ensamble de RNC FDG-PET para clasificar entre EA y CN. En (Ortiz, Munilla, Górriz, & Ramirez, 2016), se usa un modelo de aprendizaje profundo para clasificar EA vs CN, DCL vs EA y CN vs DCL, siendo estos, clasificadores binarios. En (Villani & Soni, 2017), se utilizó un modelo de aprendizaje profundo para clasificar EA vs CN y también EA vs DCL vs CN usando imágenes de resonancia magnética, arrojando una precisión de 56,8 %.

El modelo propuesto en este trabajo se espera tener una exactitud mayor al de (Villani & Soni, 2017), usando imágenes FDG-PET en un multiclasificador EA vs DCL vs CN.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Construir un modelo de aprendizaje profundo para clasificar la etapa de progresión de la enfermedad de Alzheimer. (EA, DCL, CN), usando imágenes FDG- PET.

3.2 Objetivos específicos

- Recolectar las imágenes FDG-PET, con cantidades balanceadas entre las clases.
- Pre procesar las imágenes volumétricas para generar los cortes del plano coronal.
- Entrenar y evaluar el modelo propuesto generando los resultados y entregando las conclusiones pertinentes.

4. Marco Referencial

4.1 Referente contextual

4.1.1 Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer o también llamada demencia senil es una enfermedad neurodegenerativa, que causa pérdida de la función mental debido al deterioro del tejido cerebral y es la causa más común de demencia entre personas mayores de 65 años, afectando aproximadamente a 5.5 millones de Estadounidenses. A la fecha, no se ha descubierto aún métodos efectivos de prevención o cura.

El Alzheimer es la forma más común de demencia. No es una característica normal del envejecimiento. El factor de riesgo conocido más importante es el aumento de la edad, y la mayoría de las personas con Alzheimer son mayores de 65 años. Pero no es solo una enfermedad de la vejez. (Información básica sobre la enfermedad de Alzheimer, 2016).

Para el año 2020, se estima que 342,956 personas mayores de 60 años, padecerán de algún tipo de demencia, 258.498 de ellos tendrán presuntamente la enfermedad de Alzheimer, que será más frecuente en mujeres. El aumento en el número de casos se espera que sea principalmente en el estado de severidad moderada, para el que se requiere de cuidadores y de una red de soporte que se ocupe además de los pacientes de sus núcleos familiares.

4.1.2 Categorías - Clases

Según la Asociación de Alzheimer hay tres categorías o etapas

Enfermedad de Alzheimer leve (etapa temprana)
Enfermedad de Alzheimer moderada (etapa media)
Enfermedad de Alzheimer grave (etapa final)

Hasta la fecha, para el diagnóstico de la EA se necesitan descartar condiciones como infecciones, deficiencia vitamínica, problemas tiroideos, tumores cerebrales, efectos secundarios de fármacos y depresión. Además de evaluar la memoria y habilidades cognitivas, puede realizarse una tomografía computarizada o una resonancia magnética.

Frecuentemente se dividen los síntomas de la EA en cognitivos (Afectan a la memoria, el lenguaje, el juicio, la planeación, la habilidad para prestar atención y otros procesos del pensamiento), de comportamiento y psiquiátricos (Afectan en la forma en que nos sentimos y actuamos). (alz.org, 2020).

4.2 Referente conceptual

4.2.1 Alzheimer

El Alzheimer es un tipo de demencia que causa problemas con la memoria, el pensamiento y el comportamiento. Los síntomas generalmente se desarrollan lentamente y empeoran con el tiempo, hasta que son tan graves que interfieren con las tareas cotidianas.

La enfermedad de Alzheimer es responsable de entre un 60 y un 80 por ciento de los casos de demencia. El Alzheimer no es una característica normal del envejecimiento. El factor de riesgo conocido más importante es el aumento de la edad, y la mayoría de las personas con Alzheimer son mayores de 65 años. Pero el Alzheimer no es solo una enfermedad de la vejez. Aproximadamente 200.000 estadounidenses menores de 65 años tienen enfermedad de Alzheimer de inicio precoz (también conocida como Alzheimer de inicio temprano). (alz.org, 2020).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia entre los adultos mayores (salvo en los japoneses, donde predomina la demencia vascular). Es una enfermedad de compleja patogenia, a veces hereditaria, que se caracteriza desde el punto de vista anatómico, por pérdida de neuronas y sinapsis y la presencia de placas seniles y de degeneración neurofibrilar (Boller & Duyckaerts, 1997). Clínicamente se expresa como una demencia de comienzo insidioso y lentamente progresivo, que habitualmente se inicia con

fallas de la memoria reciente y termina con un paciente postrado en cama, totalmente dependiente (Donoso , 2001).

4.2.2 Cognitivamente normal CN

Si bien algunos cambios leves en la cognición se consideran una parte normal del proceso de envejecimiento, la demencia no lo es. Las disminuciones normales relacionadas con la edad son sutiles y afectan principalmente la velocidad de pensamiento y el control atencional. En el envejecimiento anormal, los descensos en la cognición son más severos y pueden incluir otras habilidades de pensamiento, como el olvido rápido o las dificultades para navegar, resolver problemas comunes, expresarse en una conversación o comportarse fuera de las reglas sociales.

El envejecimiento anormal también puede incluir el sistema motor que resulta en tropiezos, caídas o temblores excesivos. A menudo es difícil determinar exactamente cuándo una persona debe preocuparse por los cambios cognitivos que pueda estar experimentando. Los síntomas varían de persona a persona; lo que es normal para una persona puede no ser normal para otra. Esto contribuye a los desafíos que enfrentan los médicos al determinar si lo que alguien está experimentando es una disminución significativa para ellos o dentro de las expectativas normales. (Neurosciences, 2020).

4.2.3 Discapacidad Cognitiva Leve (DCL)

El deterioro cognitivo leve como término fue introducido en la literatura en 1988 por Reisberg, pero en ese momento, estaba destinado a referirse a la etapa 3 de la escala de deterioro global (EDG). Ha ganado popularidad como un instrumento para caracterizar deterioro leve o demencia muy temprana, cuyos instrumentos han sido catalizadores para estimular la investigación sobre el deterioro temprano. (Clifford R., Petersen, & Smith, 2014).

El deterioro cognitivo leve (DCL), es una condición en la cual un individuo experimenta un disminución leve pero notable y medible de las capacidades cognitivas, incluida la memoria y habilidades de pensamiento.

Sin embargo, la DCL no siempre conduce a la demencia. En algunas personas, la DCL, puede incluso retornar a un estado de cognición normal o mantenerse estable. En otros casos, como cuando un medicamento causa deterioro cognitivo, la DCL puede ser diagnosticada por error. Por lo tanto, es importante que las personas que experimentan deterioro cognitivo busquen ayuda lo antes posible para iniciar el tratamiento correspondiente. (Alzheimer's Association, 2019).

4.2.4 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA), es una enfermedad neurodegenerativa crónica con mecanismos fisiopatológicos bien definidos, que afecta principalmente al lóbulo temporal medial y a las estructuras neo cortical asociativa. Las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares representan los signos patológicos característicos de la EA y están respectivamente relacionados con la acumulación del péptido beta amiloidea (Aβ) en los tejidos cerebrales y con los cambios en el cito esqueleto que surgen de la hiperfosforilación de la proteína Tau asociada a los micro túbulos en las neuronas.

Entre varias isoformas de beta-amiloidea que tienen diferencias sutiles dependiendo del número de aminoácidos C-terminales, Aβ (1-42) juega un papel fundamental en la patogénesis de EA. El potencial neurotóxico del péptido Aβ resulta de sus propiedades bioquímicas que favorecen la agregación en oligómeros insolubles y protofibrillas. Estos se originan aún más especies de Aβ fibrilar que se acumulan en placas seniles y neuríticas.

Estos procesos, junto con una reducción de la eliminación de Aβ del cerebro, conducen a la acumulación extracelular de Aβ y a la activación posterior de cascadas neurotóxicas que finalmente conducen a cambios en el cito esqueleto, disfunción neuronal y muerte celular. La amiloidosis intracerebral se desarrolla en pacientes con EA de una manera dependiente de la edad, pero la evidencia reciente indica que puede observarse en algunos sujetos ya en la tercera o cuarta décadas de la vida, con una magnitud creciente a fines de la mediana edad, y las estimaciones más altas en la edad adulta. (J de Paula, Radanovic, Satler Diniz, & Forlenza, 2012).

4.2.5 PET (Tomografía por Emisión de Positrones)

La tomografía por emisión de positrones (PET) utiliza pequeñas cantidades de materiales radioactivos denominados radiosondas o radiofármacos, una cámara especial y una computadora para evaluar las funciones de tejidos y órganos. Mediante la identificación de cambios a nivel celular, la PET puede detectar las manifestaciones tempranas de enfermedades antes que otros exámenes por imágenes. (RadiologyInfo.org, 2020).

4.2.6 Aprendizaje de máquina

El aprendizaje de máquina son un grupo de algoritmos y técnicas en donde procesos tienen la habilidad de automáticamente aprender y mejorar su experiencia respecto a una tarea sin ser explícitamente programada. (Tianzhen, Zhe, Xuan, & Wanni, 2020) .

En el aprendizaje de máquina, se estudian y desarrollan métodos que dan a las computadoras la habilidad de resolver problemas, aprendiendo de experiencias. Principalmente se busca crear modelos matemáticos que al proveerles experiencias en la forma de datos de entrenamiento y usando algoritmos de optimización, son ajustados para generar predicciones cercanas a la real y poder generalizar el conocimiento en datos nunca antes vista. La capacidad de generalizar el conocimiento se estima en la etapa de entrenamiento usando un conjunto de datos no proveídos (validación) durante esta etapa y ajustar el modelo; luego realizar el proceso de entrenar, medir los resultados con el conjunto de datos de validación iterativamente, se evalúa el modelo en un conjunto de pruebas, al igual que el conjunto de validación nunca antes visto por el modelo en el entrenamiento. (Selvikvag Lundervolda & Lundervolda, An overwiev of deep learning in medical imaging focusing on MRI, 2018).

4.2.7 Aprendizaje profundo

Una limitación de las técnicas de aprendizaje de máquina es su habilidad de procesar la información en su forma bruta, debido a esto, es requerido un conocimiento del dominio para seleccionar las características principales y transformarlas en vectores de características que permitan a estas técnicas reconocer patrones.

El aprendizaje de representaciones, es un conjunto de métodos que permiten usar la información en bruto y descubrir representaciones necesarias para la detección o clasificación. El aprendizaje profundo son métodos de aprendizaje de representaciones que usan diferentes niveles de representación en forma jerárquica.

El aprendizaje profundo ha resultado ser una técnica que ha permitido encontrar estructuras en los datos de diferentes dominios como el reconocimiento de voz, reconocimiento de imágenes, análisis de sentimientos en el lenguaje natural y traducción de idiomas. (LeCun, Bengio, & Hinton, 2015).

4.2.8 Redes neuronales artificiales

Las redes neuronales artificiales son un número de unidades llamadas neuronas conectadas entre sí en una estructura de capas, transformando los datos de entrada y generando predicciones basados en estas transformaciones. Usando las predicciones producidas por la red neuronal artificial, se compara con sus verdaderos valores o clases usando una función objetivo, para realizar los ajustes necesarios en los pesos o parámetros de la red, identificando patrones que produzcan una buena predicción del conjunto de datos de entrenamiento, generalizando estos patrones a datos nunca antes vistos (conjunto de validación o de pruebas); aunque las redes neuronales artificiales han demostrado ser flexibles y capaces de solucionar diferentes problemas son computacionalmente costosos y necesitan gran cantidad de datos, esto se ha venido superando debido al bajo costo de las unidades de almacenamiento, unidades de procesamiento como las unidades de procesamiento gráfico GPU o las unidades de procesamiento de tensores TPU. (Selvikvag Lundervolda & Lundervolda, 2018)

4.2.9 Redes neuronales convolucionales

Las redes neuronales Convolucionales, son un tipo de red neuronal que se compone principalmente de tres tipos de capas neuronales, capas de convolución, capa de agrupamiento y capas completamente conectadas.

Las capas de convolución extraen las características de las imágenes, la capa de agrupamiento como su nombre lo indica, agrupa estas características, reduciendo sus dimensiones, así:

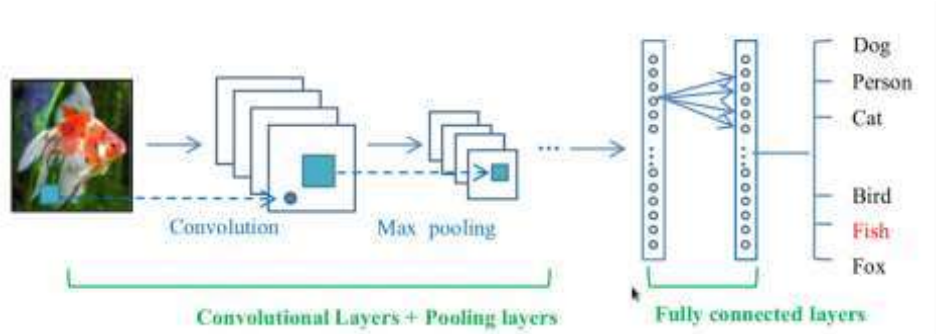


Ilustración 1. Flujo de información de una arquitectura de red convolucional.

Fuente: *Deep Learning for visual understanding.*

Las capas de convolución usan diferentes núcleos para convolucionar la imagen completa, generando un mapa de características intermedio, cada núcleo genera diferentes mapas de características.

Debido a la operación de convolución, se encuentran tres ventajas siendo la primera un mecanismo que comparte los pesos o parámetros en el mismo mapa de características, de esta manera se reducen los parámetros del modelo, segundo, la conectividad local aprende a correlacionar entre píxeles vecinos y tercero es invariante a la ubicación del objeto en la imagen:

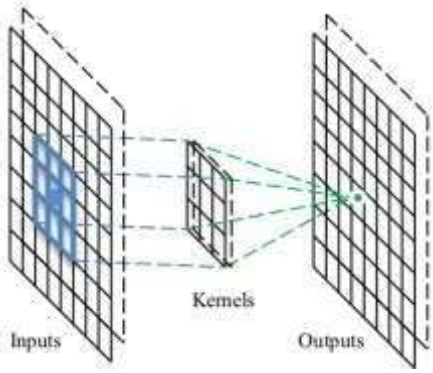


Ilustración 2. Operación de la capa convolucional.

Fuente: *Deep Learning for visual understanding*

Las capas de agrupamiento, son las siguientes capas luego de las capas de convolución, estas reducen las dimensiones de los mapas de características, tomando en cuenta los pixeles vecinos y agrupándolos por su valor máximo o su valor promedio.

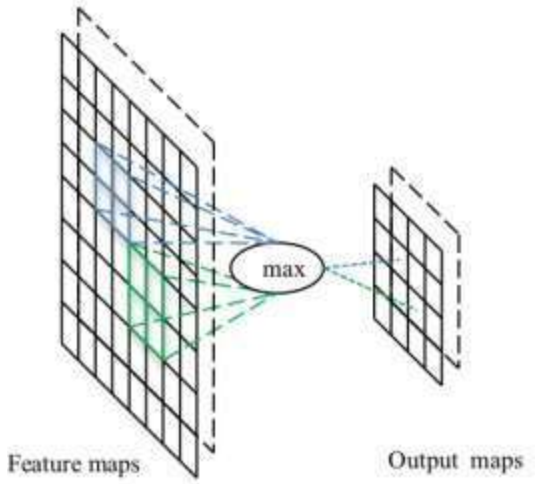


Ilustración 3. Operación de agrupación máxima de capas.

Fuente: *Deep Learning for visual understanding*

Las capas completamente conectadas convierten los mapas de características de dos dimensiones a un vector de características de una dimensión, estas contienen aproximadamente el 90% de los parámetros en una red neuronal convolucional.

4.2.10 Densenet 121

DenseNet121 es una arquitectura de red convolucional, donde se hace uso de atajos, convirtiendo los mapas de características de cada capa precedente en entradas de la capa actual dentro de un bloque llamado denso generando así L (L+1)/2 dentro de cada bloque, permitiendo así generar una red convolucional más profunda, evadiendo el desvanecimiento del gradiente y reduciendo el número de parámetros. Los resultados de esta arquitectura evaluados en tareas de reconocimiento de objetos competitivas como CIFAR-10, CIFAR-10, SVHN e ImageNet están al mismo nivel del estado del arte al mismo tiempo que se logra un menor consumo en memoria y cómputo para lograr un alto rendimiento.

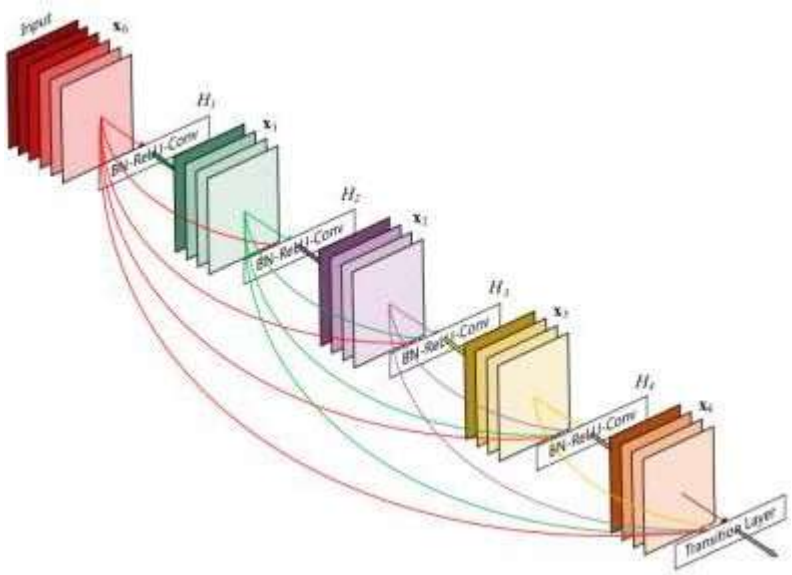


Ilustración 4. Bloque denso en la arquitectura Densenet 121.

5. Hipótesis

¿Es posible Construir un modelo de Aprendizaje Profundo para clasificar la etapa de progresión de la enfermedad de Alzheimer. (AD, MCI, NC), usando imágenes FDG- PET, obteniendo porcentajes favorables para el desarrollo de futuras investigaciones?

6. Metodología

6.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es el **cuantitativo – experimental**, obteniendo las conclusiones a partir de los resultados obtenidos, sobre los datos y las imágenes pre procesadas, las cuales son objeto de estudio.

6.2 Método de investigación

Para llevar a cabo el desarrollo experimental de esta investigación, es necesario cumplir con una serie de pasos, a través de los cuales se espera obtener resultados prometedores, en pro de abrir campo a futuras investigaciones relacionadas con el procesamiento de imágenes FDG-PET, que puedan contribuir a la detección temprana del Alzheimer o patologías cognitivas relacionadas con esta.

Para nuestro caso de estudio es preciso:

- Recolectar las imágenes FDG-PET, con cantidades balanceadas entre las clases.
- Pre procesar las imágenes volumétricas para generar los cortes del plano coronal.
- Entrenar y evaluar el modelo propuesto generando los resultados y entregando las conclusiones pertinentes.

7. Desarrollo del proyecto

La recolección de las imágenes FDG-PET, se realizó a través de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (ADNI) por sus siglas en inglés. Para obtener acceso a la base de datos de neuroimágenes sobre la Enfermedad de Alzheimer, se usa e buscador avanzado, tomando como criterio de búsqueda imágenes FDG-PET del proyecto ADNI y las tres clases CN, DCL y EA.

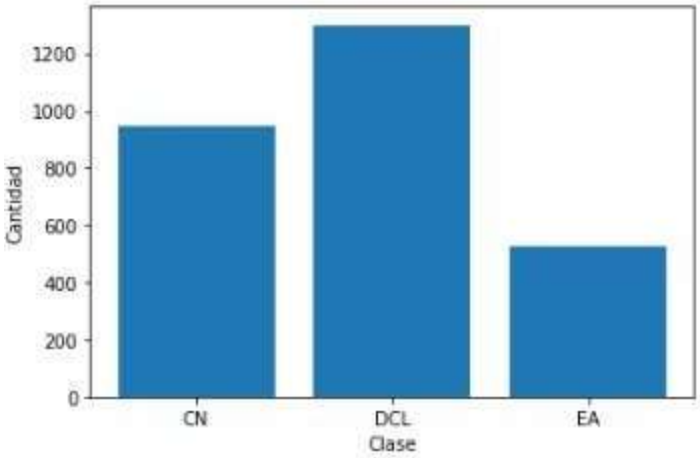
Como resultado de la búsqueda se obtuvieron 14170 imágenes FDG-PET, de las cuales su gran mayoría son del mismo sujeto y el mismo día de escaneo, esto debido a que ADNI guarda una copia de la imagen después de cada paso en el pre procesamiento; para nuestro caso, se seleccionaron las imágenes que han sido corregistradas a su espacio nativo, normalizadas en intensidad y resolución uniforme en un espacio de referencia de 160*160*96 obteniendo así un total de 2770 imágenes con una distribución entre clases, la cual se observa en la siguiente tabla:

7.1 Distribución de las clases

Clase	Cantidad
CN	946
DCL	1300
EA	524
Total	2770

Tabla 1. Tabla de distribución de las clases.

7.1.1 Gráfica de distribución de las clases



Gráfica 1: Distribución de las clases.

7.2 Cortes

7.2.1 Corte 1

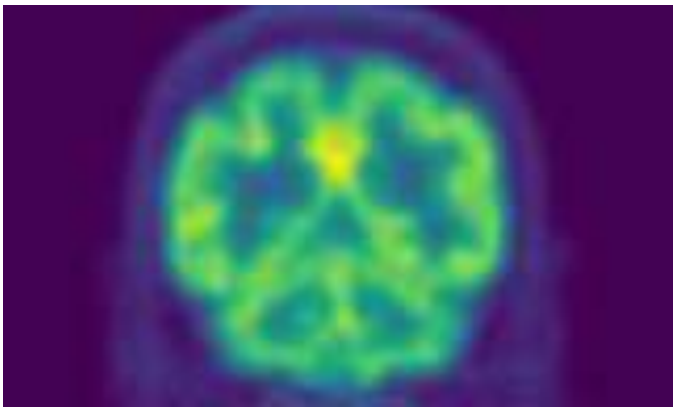


Imagen 1. Corte 1.

7.2.2 Corte 2.

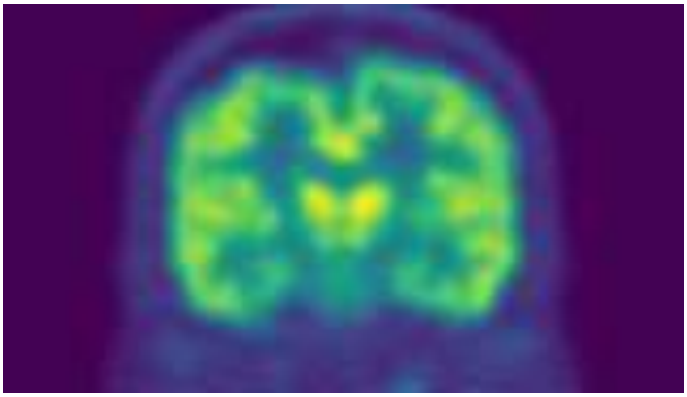


Imagen 2. Corte 2.

7.2.3 Corte 3.

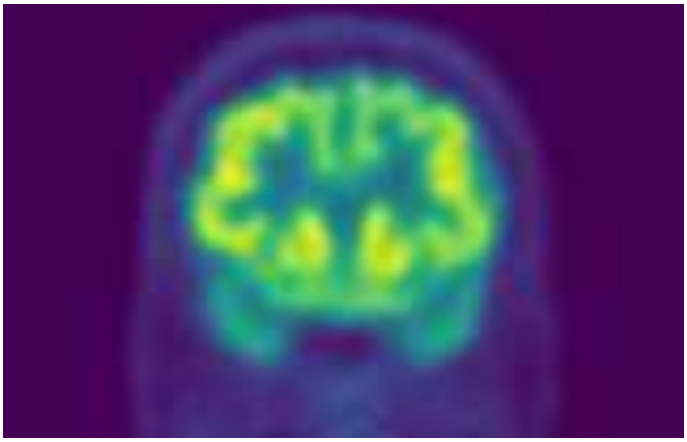


Imagen 3. Corte 3.

7.2.4 Corte 4.

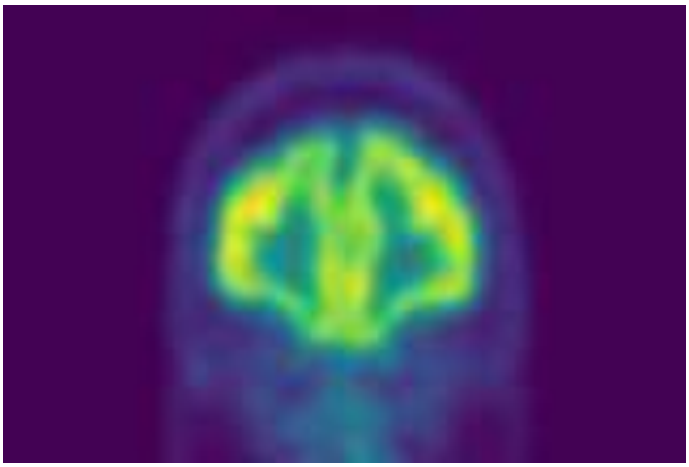


Imagen 4. Corte 4.

Usando las imágenes obtenidas desde ADNI, se tomaron aleatoriamente 524 de CN, 524 de DCL y el total de EA, obteniendo así un conjunto de datos balanceado, para cada imagen se realizó la división en cortes usando como referencia el plano coronal, obteniendo 160 cortes por imagen; según el estudio de (Comparación de los tres planos), el plano coronal aporta más información en comparación al plano sagital y axial. Usando la función train_test_split de sklearn se dividió el conjunto de datos en 70% entrenamiento, 15% validación y 15% pruebas. La demografía del conjunto de datos resultante se relaciona en la siguiente tabla:

7.3 Demografía del conjunto de datos

Clase	Edad	Género M/F	Entrenamiento	Validación	Pruebas	Total
CN	76.95 +- 5.84	49440 / 34400	58694	12658	12488	83840
DCL	76.07 +- 7.73	54720 /29120	58624	12501	12715	83840
EA	76.07 +- 7.73	49920/ 33920	58746	12569	12525	83840
Total			176064	37728	37728	251520

Tabla 2. Demografía del conjunto de datos con base en los cortes del plano coronal.

Se procede a entrenar el modelo que para este trabajo se utilizó una red neuronal convolucional con una arquitectura DenseNet121 con sus parámetros por defecto, usando Keras con tensorflow 1.3 como backend sobre una tarjeta gráfica Nvidia GTX-1060; esta configuración fue usada durante los diferentes entrenamientos del modelo.

El modelo DenseNet121 fue entrenado durante 50 épocas para el conjunto de datos de prueba, en cuyo proceso se evidenció que a partir de la época número 20 en adelante, no hubo cambios en la exactitud, y la función de perdida no tuvo ninguna disminución; razón por la cual no fue necesario entrenar el modelo durante más épocas.

Al realizar una validación en el conjunto de datos se observó que un sujeto aparece dos o más veces en el conjunto de datos y que sus cortes aparecen en los tres conjuntos (Entrenamiento, Validación y Pruebas), descartando el resultado como incorrecto.

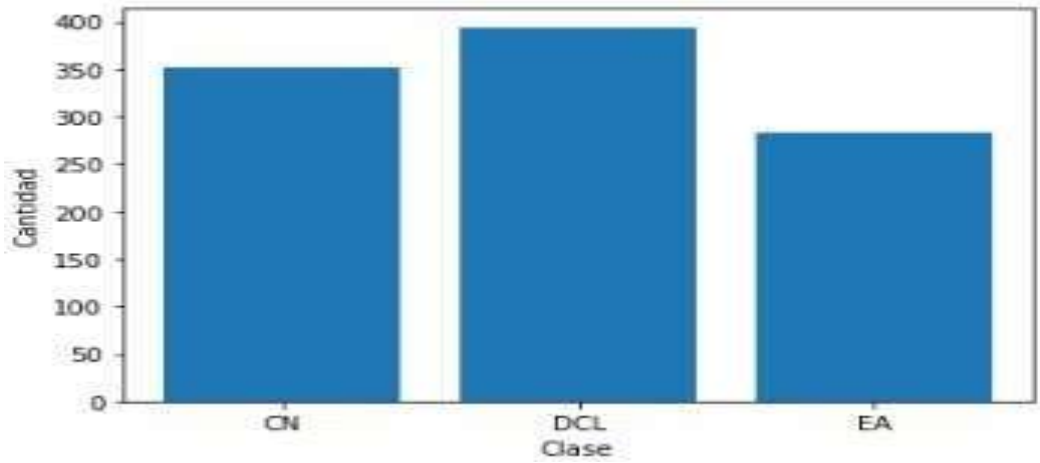
Con base en la conclusión anterior se procedió a generar un nuevo conjunto de datos tomando en cuenta una sola imagen por sujeto, obteniendo un total de 1029 sujetos únicos en el conjunto de datos y seleccionando aleatoriamente una imagen FDGF-PET por sujeto de las cuales su distribución entre clases es la siguiente:

7.4 Distribución de las clases

Clase	Cantidad
CN	352
DCL	394
EA	283
Total	1029

Tabla 3. Distribución de las clases

7.4.1 Gráfica de distribución de las clases



Gráfica 2. Gráfica de distribución de las clases.

Posteriormente se seleccionaron aleatoriamente 283 imágenes de CN, 283 imágenes de DCL y las 283 imágenes de EA, se dividió basado en sujetos en los conjuntos de entrenamiento, validación y pruebas de forma balanceada. La demografía del nuevo conjunto de datos base se puede visualizar en la siguiente tabla:

7.5 Demografía del conjunto de datos

Clase	Edad	Género M/F	Entrenamiento	Validación	Pruebas	Total
CN	76.31 +-6.56	139/144	199	42	42	283
DCL	75.33 +- 7.94	177/106	199	42	42	283
EA	75.62 +- 8.0	170/113	199	42	42	283
Total			597	126	126	849

Tabla 4. Demografía del conjunto de datos.

Al observar los cortes de las imágenes, se evidenció que los primeros y últimos cortes poseen poca o nula información del cerebro y más información del cráneo, generando ruido en los datos de entrada. Debido a lo anterior se decidió entrenar el modelo con 160 cortes, 120 cortes, removiendo los 20 primeros y 20 últimos y 100 cortes, removiendo los 30 primeros y los 30 últimos.

7.6 Imágenes por agrupación de cortes

7.6.1. Primeros 30 cortes

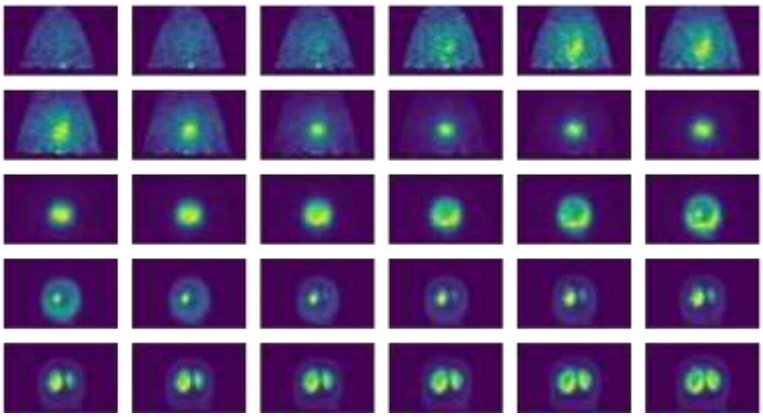


Imagen 5. Primeros 30 cortes.

7.6.2 Últimos 30 cortes

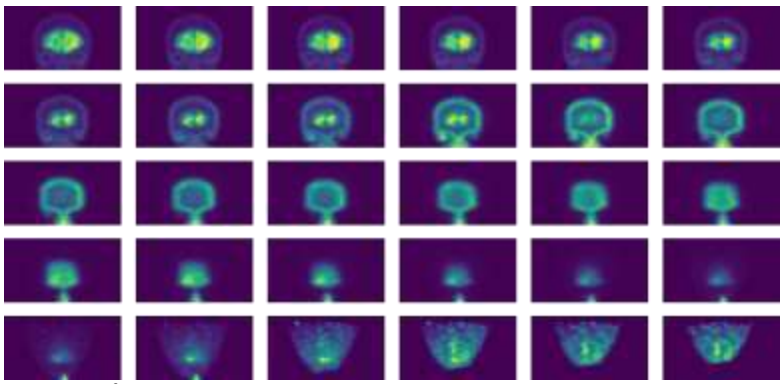


Imagen 6. Últimos 30 cortes.

8. Resultados

Con base en los resultados arrojados por los tres modelos (100, 120 y 160 cortes), sobre el conjunto de pruebas para cada uno, durante 50 épocas, al igual que el primer modelo luego de la época número 20 no se evidencia cambios en la exactitud o disminución de la función de perdida, se calcularon las métricas de sensibilidad y precisión, arrojando los resultados que se aprecian en la siguiente tabla:

Cantidad de cortes	Exactitud	Sensibilidad CN	Sensibilidad DCL	Sensibilidad EA	Precisión CN	Precisión DCL	Precisión EA
160	68.33%	67,57	71,72%	67,03 %	75,72 %	50,62 %	78,66 %
120	79.91%	77,32 %	81,00%	81,89 %	87,53 %	67,50 %	82,57 %
100	79.38 %	77,54 %	77,29 %	83,41 %	88,90 %	67,83 %	81,40 %

Tabla 5. Exactitud, Sensibilidad y precisión obtenida de los tres modelos con 100, 120 y 160 cortes.

9. Conclusiones

Con base en los resultados arrojados por los tres modelos, se logró una exactitud mayor al de (Villani & Soni, 2017), usando imágenes FDG-PET en un multiclasificador EA vs DCL vs CN. (160 cortes= 68.33 %, 120 cortes = 79.91 %, 100 Cortes =79.38 %), en comparación con el 56, 8 % arrojado en el estudio realizado por Villani & Soni. Adicionalmente, los resultados arrojaron la mejor sensibilidad para cada una de las clases, usando el modelo con 120 cortes, lo cual ayudaría a una detección de una etapa previa de la EA, contribuyendo así a la toma de decisiones, en procura de medidas que permitan llevar a cabo un tratamiento oportuno que permita disminuir la progresión de la enfermedad.

9.1 Trabajos futuros

Tomando como punto de partida la motivación de la creación de las capas convolucionales en donde se explota la información espacial de una imagen 2D, se propone la realización de un modelo que permita tomar la información tridimensional de una imagen FDG-PET, para mejorar los resultados del modelo propuesto en este documento.

Bibliografía

alz.org. (20 de 01 de 2020). *https://www.alz.org*. Obtenido de https://www.alz.org: https://www.alz.org/alzheimer-demencia/etapas?lang=es-MX#Resumen%20del%20avance%20de%20la%20enfermedad

Alzheimer Asociation Report. (2010). *Alzheimer's disease facts and figures.* Obtenido de https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526010000142

Alzheimer's Association. (2019). Mild Cognitive Impairment (MCI).

Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatría, Asociación Colombiana de Psiquiatría, & Asociación Colombiana de Psiquiatría biológica. (2009). Guía colombiana para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las demencias. *Revista de la Asociación Colombiana de gerontología y geriatría*, vol 23 Nº 1.

Boller, F., & Duyckaerts, C. (1997). Alzheimer disease: Clinical and anatomical aspects. En T. Feinberg, & M. Farah, *behavioral neurology and neuropsychology.* New York: McGraw - Hill.

Cheng, D., & Liu, M. (2017). Classification of Alzheimer's disease by cascaded convolutional neural networks using PET images.

Cheng, D., & Lui, M. (2017). *Combining convolutional and recurrent neural networks for Alzheimer's Disease diagnosis using PET images.*

Clifford R., J., Petersen, R., & Smith, G. (2014). Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*.

Comas-Herrera, A., Wittemberg, R., Pickard, L., & Knapp, M. (2005). Discussion Paper . En *Cognitive impairment inolder people; its implications for future demand for services and costs* (pág. 1728).

De Ronchi, D., Berardi, D., Menchetti, M., & Et Al. (2005). Occurrence of cognitive impairment and dementia after the age of 60: a population-based study from Northern Italy. En *Dement Geriatr Cogn Disord* (págs. 97-105).

(2008). Dementia Etiology and Epidemiology The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.

Diario Oficial. (08 de Noviembre de 2012). Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos médicos. *Diario oficial*, pág. 29.

Donoso , A. (2001). *La enfermedad del Alzheimer y otras demencias 3a edición.* Santiago de Chile: Editorial Universitaria.

Drummond et al. (2005). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Oxford University Press.

Duong Vu, T., Jeong Yang, H., Nguyen, V., A-Ran Oh, & Kim, M.-S. (2017). *Multimodal learning using Convolution Neural Network and Sparse Autoencoder.* Gwanju- Korea: BigComp.

Fitzpatrick, A., Kuller, L., Ives, D., & Et Al. (2004). Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc*, 195-204.

Gao, H., Zhuang, L., Van der Maaten, L., & Weinberger, K. Q. (2018). Densely Connected Convolutional Networks.

Gray, K., Wolz, R., Keihaninejad, S., Heckemann, R. A., Aljabar, P., Hammers, A., & Ruecker, D. (2011). REGIONAL ANALYSIS OF FDG-PET FOR USE IN THE CLASSIFICATION OF ALZHEIMER'S DISEASE. En *REGIONAL ANALYSIS OF FDG-PET FOR USE IN THE CLASSIFICATION OF ALZHEIMER'S DISEASE* (pág. 1082). Londres.

Gustavsson, A., Brinck, P., Bergbvall, N., & ET AL. (2011). Predictors of costs of care in Alzheimer´s disease: A multinational sample of 122 patients. Alzheimer´s and Dementia.

Helmer, C., Pasquier, F., & Dartigues, J. (2006). Epidemiologyof Alzheimer disease and related disorders.

Hoffer, E., & Ailon, N. (2015). *Deep Metric Learning Using Triplet Network.*

Hofman, A., Rocca, W., Brayne, C., Breteler, M., Clarke, M., Cooper, B., & Et Al. (1991). prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980–1990 findings. *Eurodem Prevalence Research Group. Int J Epidemiol*, 736-748.

Hurd, M., Martorell, P., & Delaverde, A. (2013). *Monetary cost of dementia in the United States.*

Información básica sobre la enfermedad de Alzheimer. (2016). *Alzheimer's Association*. Obtenido de www.alz.org.

ISS. (2001). Acuerdo No. 256 de 2001 "Por el cual se aprueba el Manual de Tarifas" de la EPS del Seguro Social".

J de Paula, V., Radanovic, M., Satler Diniz, B., & Forlenza, O. (2012). *Alzheimer`s disease.*

Kaplan, A., & Haenlein, M. (2018). *Siri, Siri, in my hand: Who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence.*

Karwath, A., Hubrich, M., & Kramer, S. (2016). *Convolutional Neural Networks for the Identification of Regions of Interest in PET Scans: A Study of Representation Learning for Diagnosing Alzheimer's Disease.* Maiz- Alemania.

Langa, K., Chernew, M., Kabeto, M., & et al. (2001). National estimates of the quantity and cost of informal caregiving for the elderly wit dementia. *Gen intern Med*, 770-778.

LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep Learning review.

Lecun, Y., Boser, J., Denker, D., Henderson, R., Howard, W., Hubbard, L., & Jackel. (1989). *Backpropagation Applied to Handwritten Zip Code Recognition .* Massachusets.

Liu, S., Liu, S., Cai, W., Pujol, S., Kikinis, R., & Feng, D. (2014). EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE WITH DEEP LEARNING. Sydney- Australia: IEEE.

Lobo, A., Launer, L., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M., & Et Al. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. En N. D. Group.

McAfee, A., & Brynjolfsson, E. (2017). *Machine plataform crowd.*

National Institute for Health and Clinical Excellence, N. (2012). *Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care.*

Neurosciences, W. I. (22 de 01 de 2020). *memory.ucsf.edu.* Obtenido de memory.ucsf.edu: https://memory.ucsf.edu/symptoms/healthy-aging

Ortiz, A., Munilla, J., Górriz, J., & Ramirez, J. (2016). Ensembles of deep learning architectures for the early diagnosis of the Alzheimer's disease.

Prada, S. I. (2013). *Medicare Public Use Files and Alzheimer´s Disease. Alzheimer´s & Dementia.*

Prada, S., Ariza Araujo, Y., & Takeuchi, Y. (2014). *Monetary cost of treatment for Alzheimer's disease in Colombia.* Cali- Valle del Cauca: Universidad ICESI.

Prince, M., Wimo, A., Guerchen, M., Claire Ali, G., Tzu Wu, Y., & Prinna, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia.* Londres: Alzheimer's Disease International.

RadiologyInfo.org. (22 de 01 de 2020). *https://www.radiologyinfo.org.* Obtenido de https://www.radiologyinfo.org: https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=pet

Ramaroson, H., Helmer, C., Barberger-Gateau, P., & Et Al. (2003). Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte Paquid. *Rev Neurol* , 405-411.

Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. Neurology.

Ritchie, K., & Kildea, D. (1995). Is senile dementia "agerelated" or "ageing-related"? – evidence from metaanalysis of dementia prevalence in the oldest old.

Ruíz De, S., Camargo, L., Matallana, D., Montañez, P., & Et Al. (2009). Frecuencia diagnóstica y características de la Degeneración Frontotemporal de la Clínica de Memoria de la Universidad Javeriana y el Hospital Universitario de San Ignacio durante doce años (1997 a 2009).

Sato, R., Iwamoto, Y., Cho, K., Kang, D.-Y., & Wei- Chen, Y. (2019). *Comparison of CNN Models with Different Plane Images and Their Combinations for Classification of Alzheimer's Disease Using PET Images.* Busan-Korea: Springer Nature Singapore Pte Ltd.

Selvikvag Lundervolda, A., & Lundervolda, A. (2018). An overwiev of deep learning in medical imaging focusing on MRI.

Selvikvag Lundervolda, A., & Lundervolda, A. B. (2018). An overview of deep learning in medical focusing on MRI.

SISMED. (2014). *Sistema de Información de precios de Medicamentos.*

Suarez Fernández, J., Maldonado Suárez, A., Serna Macías , J., & Castell , E. (Agosto de 2004). *http://scielo.isciii.es.* Obtenido de http://scielo.isciii.es: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352004000800002

Takeuchi, Y., Prada, S., & Ariza, Y. (2014). Prevalence estimates of dementia in Colombia (2005-2020). Transitions and stage of disease. Alzheimer's & dementia.

Tianzhen, H., Zhe, W., Xuan, L., & Wanni, Z. (2020). State of the art on research and applications of machine learning in the building life cycle.

Villani, A., & Soni, A. (2017). Deep residual nets for improved Alzheimer's diagnosis.

Wimo, A., Wimblad, D., & Johnnson, L. (2010). The worldwide societal costs of dementia: Estimates for 2009. En *Alzheimer´s and dementia* (págs. 98-103).

Zheng, C., Xia, Y., Chen, Y., Yin, X., & Zhang, Y. (2018). Early diagnosis of Alzheimer disease by ensemble deep learning using FDG-PET.

Zheng, C., Xia, Y., Chen, Y., Yin, X., & Zhang, Y. (2018). Early Diagnosis of Alzheimer's Disease by Ensemble Deep Learning Using FDG-PET. Springer Nature Switzerland.