

# Clasificación Automática de Sujetos con Deterioro Cognitivo Leve mediante la Caracterización Fractal 3D en Imágenes Cerebrales de Resonancia Magnética

J. Solis-Poot<sup>1\*</sup>, J. Sanchez-Paz<sup>2\*</sup>, J. Perez-Gonzalez<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto Tecnológico de Mérida, Yucatán, México.

<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Regionales Dr Hideyo Noguchi, UADY, Yucatán, México.

<sup>3</sup>Unidad Académica del Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas en el Estado de Yucatán, UNAM, Yucatán, México.

[\\*solisroot12345@gmail.com](mailto:solisroot12345@gmail.com), [joelsanchezpaz@gmail.com](mailto:joelsanchezpaz@gmail.com), [jorge.perez@iimas.unam.mx](mailto:jorge.perez@iimas.unam.mx)

**Abstract**— Sixty brain volumes were analyzed from separate magnetic resonance images in two populations: healthy control subjects and subjects with mild cognitive impairment. For each element, the Box Counting algorithm was applied to obtain the characterization of the 3D Fractal Dimension that it presented. In addition, other morphological indices of volume, discrete compactness and surrounding area were added. Finally, a classification strategy is implemented using the Gaussian Process with a radial-based Kernel to compare the correct discrimination in the populations studied. The classifier model after the validation process gave a 60% success rate for the fractal dimension and for the morphological indices. The highest hit rate was when both metrics were combined with 80%. With these results, it is believed that the fractal index could become a biomarker for the prediagnosis of Alzheimer's disease, although for this, more studies are needed in the future.

**Palabras clave**— Dimensión Fractal 3D, Imágenes de Resonancia Magnética, Procesos Gaussianos.

## I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que provoca cambios morfológicos en el cerebro provocando pérdida gradual e irreversible de las capacidades cognitivas. Es la demencia más frecuente en la población anciana, representando un 50 al 60 por ciento de las demencias [1]. Según la Organización Mundial de Salud [2], se calcula que en el mundo hay 22 millones de personas que la sufren y que en tres décadas habrá el doble.

Debido a que no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, muchas investigaciones han tratado de estudiar el comportamiento que presenta en una etapa prodrómica, denominada Deterioro Cognitivo Leve (DCL). El diagnóstico y la intervención precoz para el DCL son cruciales, ya que con esto se abre una ventana terapéutica potencial y aumentando la importancia de controlar los factores de riesgo con el propósito de posponer la progresión a la EA [3]. Para un certero diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer se sigue dependiendo de los hallazgos clínicos, sin embargo, existe una comprensión cada vez mayor de que los biomarcadores podrían desempeñar un papel importante sobre todo por una detección más temprana en las fases de desarrollo de la enfermedad [4].

En la siguiente investigación se implementa en imágenes 3D un algoritmo de cuantificación para obtener la medida que determine la dimensión fractal (DF) presentado en la corteza cerebral. Se analizará el desempeño de la dimensión fractal como un biomarcador morfológico que pueda ser implementado en el prediagnóstico precoz de la enfermedad del Alzheimer. Asimismo, realizar la clasificación automática entre sujetos de control sano y sujetos con Deterioro Cognitivo, mediante algoritmos de inteligencia artificial. Este pre-diagnóstico puede ayudar a direccionar objetivamente a pacientes de poblaciones remotas del estado o el país a institutos de segundo o tercer nivel si así lo requieren.

## II. METODOLOGÍA

Como se muestra en la Fig. 1, se comenzó por el procesamiento y organización de las imágenes de resonancia magnética; seguido de la medición del índice fractal en 3D de la corteza cerebral mediante el algoritmo de *Box Counting*; posteriormente se implementó el clasificador Proceso Gaussiano (PG) para discernir entre una población de sujetos control y una de deterioro cognitivo leve. Finalmente, se efectuó una validación del clasificador implementado.

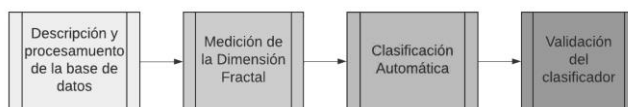


Fig. 1. Diagrama general de la metodología a implementar.

### A. Descripción de la Población

Un total de 60 estudios de resonancia magnética ponderados en T1 fueron procesados. Los estudios corresponden a 30 sujetos control (15 hombres y 15 mujeres; *Mini Mental State Examination* de 27 a 39) y 30 con DCL (12 mujeres y 18 hombres; *Mini Mental State Examination* de 24 a 30). Todas las imágenes fueron obtenidas de la base de datos *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) ([adni.loni.usc.edu](http://adni.loni.usc.edu)). La segmentación de los volúmenes cerebrales de RM se realizó utilizando el software *Freesurfer* versión 6, mediante el

Atlas MNI 305. Al final, se obtuvieron las subestructuras cerebrales en 3D que son de interés para este trabajo, a saber: tálamo, hipocampo y amígdala por cada hemisferio y materia gris.

#### A. Procedimiento del Cálculo de la Dimensión Fractal

Para realizar el cálculo de la dimensión fractal se pueden usar tres tipos de métodos [5]:

1. El método auto similar para calcular los patrones repetidos generados matemáticamente.
2. El método de Richardson para calcular la pendiente.
3. El método *Box Counting* para determinar el promedio de un volumen o área.

Durante este proyecto, se implementa el tercer método ya es una técnica usada para obtener la dimensión de objetos más complicados, que no puedan ser encontradas por formulas numéricas o determinar con precisión la pendiente de figuras irregulares, como por ejemplo garabatos, polvo, olas de mar, nubes, montañas o hasta el universo conocido.

Para calcular la DF, se comienza cubriendo el área de la imagen con cuadrículas de diferentes tamaños de malla. Luego, se compara los tamaños de la cuadrícula y el número de cuadrados que contienen al menos una parte de la imagen. La relación entre el tamaño de la cuadrícula y el número de cuadrículas que contienen el objeto establece la dimensión. Para la implementación del *Box Counting* en figuras 3D, el procedimiento ocupa el uso de boxes (cajas). El procedimiento es el siguiente [6]:

1. Se crea un rectángulo que cubra todo el objeto de interés  $F$ .
2. Se realiza una división del rectángulo en cajas del mismo tamaño  $l$ .
3. Se cuentan el número de cajas  $N(l)$  que contiene al menos una parte del objeto.
4. Se almacena el punto  $(l, N(l))$ , donde  $l$ , corresponde al tamaño de las cajas.
5. Se realiza un decremento al tamaño de las cajas  $l$ , y se regresa al punto 2 tantas veces como iteraciones se quieran realizar.
6. Se calculan los logaritmos a cada coordenada [ $\text{Log}(l)$ ,  $\text{Log} N(l)$ ] obtenida en cada iteración realizada.
7. Se gráfica la recta de regresión mediante el método de los mínimos cuadrados sobre el conjunto de puntos [ $\text{Log}(l)$ ,  $\text{Log}(1/N(l))$ ].

Finalmente, y simplificando, la dimensión por conteo de cajas para un objeto  $F$  se define como (1):

$$D = \frac{\text{Log } N(l)}{\text{Log } (1/l)} \quad (1)$$

#### B. Desarrollo del Algoritmo de Box Counting

Por cada imagen 3D, se implementa el algoritmo *Box Counting*. El primer paso que se realizó fue la generación de una matriz numérica tridimensional por hemisferio que almacene solamente los valores de la intensidad de materia gris para la corteza cerebral izquierda y derecha. Las

matrices resultantes se llamarán como "*Box 3D*". Este va a ir cambiando por cada imagen procesada. Enseguida se calcula una matriz conocida como "*Bounding Box*", que está dado por dos puntos 3D, la longitud lateral de la caja más pequeña y la longitud de la caja más grande. Para determinar la escala de las cajas de medición, se utilizaron grados logarítmicos, teniendo un mayor control sobre las escalas y una mayor precisión con los elementos más pequeños en el espacio.

Posteriormente se procede a realizar por cada escala definida, el conjunto mínimo  $N(l)$  de cajas requeridas para cubrir el *Box 3D*. A continuación, se procede a obtener la recta de regresión mediante el método de los mínimos cuadrados entre el  $N(l)$  número de cajas tocadas por el *Box 3D* y  $1/l$ , la escala utilizada.

Finalmente, la dimensión fractal es la pendiente correspondiente a esta recta. Adicionalmente a este parámetro, se propuso medir los siguientes descriptores: Compacidad Discreta (CD), el Área Envolvente (AE) y el volumen. El AE se define como la suma de todas las áreas externas a la subestructura de interés y el volumen se definió como el número total de voxeles que componen a la subestructura cerebral de interés. La CD es una métrica que refleja que tan compacto o disperso es un objeto en 3D [7].

Seguido de esto, se implementó un algoritmo de clasificación automática usando únicamente la pendiente de la dimensión fractal, la CD, AE, el volumen, y la combinación de todas estas métricas. El algoritmo de clasificación se despega a continuación.

#### C. Clasificador por Proceso Gaussiano

Para la clasificación automática, se crearon tres bases de datos con los biomarcadores: una con el almacenamiento de la DF; la segunda con los índices morfológicos de volumen, CD y AE reportados en la investigación del autor Pérez [7]; y la tercera con la combinación de las dos anteriores. El clasificador para implementar es por proceso gaussiano, ya que incluye un proceso de optimización de parámetros o la implementación usada de Sckit-learn.

El proceso gaussiano es un método genérico de aprendizaje supervisado. Se definen como la distribución de probabilidad sobre funciones aleatorias (variables). Un proceso estocástico gaussiano controla las propiedades de las variables, a partir de una cantidad finita de datos, produciendo una alta capacidad de generalización del modelo sin el inconveniente de hacer tender el número de funciones base al infinito [8]. Para la predicción por el proceso gaussiano se coloca un PG *prior* antes de la función  $f(x)$ , y que luego se reemplaza esto a través de la función logística para obtener (2) [9]:

$$\Pi(x) \sim p\left(y = \frac{1}{x}\right) = \theta(f(x)) \quad (2)$$

donde  $\pi$  y  $\theta$  son valores estocásticos.

El clasificador por proceso gaussiano (CPG) permite la clasificación de clases múltiples realizando entrenamiento y predicción binomial o multiclase. En el caso multiclase, se ajusta un CPG binario para cada clase, que se entrena para

separar esta clase del resto. Mientras que, para binomial, se adecua un CPG binario para cada par de clases, que se entrena para separar estas dos clases [3].

Para el clasificador implementado en este proyecto, se asume que la media del PG *prior* es igual a cero, y la matriz de la covarianza se especifica evaluando  $y(x)$  para los valores de  $x$ , lo cual permite obtener (3):

$$\varepsilon[y(Xn)y(Xm)] = k(Xn, Xm) \quad (3)$$

donde  $k(Xn, Xm)$  se conoce como la función Kernel.

De acuerdo con [10], “la función Kernel o de covarianza determina la forma del *prior* y posterior del proceso gaussiano, además que codifican las suposiciones sobre la función que se está aprendiendo”. Para que sea aplicable, debe capturar la medida de similitud apropiada para la tarea y el dominio en particular [11].

Hay distintos tipos, sin embargo, para este proyecto se centró en el "Kernel de Función Base Radial" (RBF) o también conocido como "Kernel exponencial al cuadrado". El Kernel RBF es de tipo estacionario, es decir, dependen solo de la distancia de dos puntos de datos y no de sus valores absolutos [10] y es definido por la fórmula (4):

$$k(Xi, Xj) = \exp\left(\frac{d(Xi, Xj)^2}{2l^2}\right) \quad (4)$$

#### D. Validación Cruzada

El clasificador implementado es del tipo binomial ya que busca las probabilidades de las variables objetivos (sujetos controles sanos y sujetos con deterioro cognitivo leve), para un nuevo vector de entrada (conjunto de prueba), dado el conjunto de datos de entrenamiento. El esquema de clasificación utilizado es de 25 sujetos por cada clase (utilizando los índices morfológicos ya mencionados) para conformar el conjunto de entrenamiento (50 sujetos en total, usando validación cruzada de 5 vías) y 5 sujetos por cada clase (10 sujetos en total) para el conjunto de prueba final con datos no vistos; en todos los casos la partición de los datos se ejecutó de manera aleatoria. Además, los 10 datos que se usaron para evaluar y medir la efectividad del clasificador fueron aislados y no utilizados durante el entrenamiento.

La validación cruzada aplicada en este proyecto funciona dividiendo la muestra de  $N$  iteraciones en  $K$  submuestras (o vías), de forma que se utilizan  $K-1$  para estimar el modelo y la restante como submuestra de evaluación. Este proceso se repite las  $N$  veces, haciendo que cada submuestra sea usada una vez para evaluar el modelo y  $K-1$  para el entrenamiento. Para este proyecto se puso en práctica una validación cruzada de 5 vías (50 muestras).

Finalmente se realizó una validación final con los datos aislados (10 imágenes) para el clasificador. Las métricas medidas fue el porcentaje de acierto de clasificación (ACC) por cada división, la media y desviación de estándar (STD) de los ACCs generados y el porcentaje de aciertos de clasificación con los datos nos vistos. Tanto para la validación cruzada como para la prueba final se efectuaron 5

repeticiones con la finalidad de evaluar la consistencia de los resultados.

### III. RESULTADOS

#### A. Cálculo de la Dimensión Fractal

Cada una de las imágenes 3D aplicadas al *Box Counting* dio como resultado una gráfica de la recta de ajuste, como se representa en la Fig. 2 de una imagen 3D aleatoria del hemisferio izquierdo. En el eje vertical, se tiene el cálculo logarítmico del conteo de cajas tocadas por el *Box 3D*, representado por  $\log N(s)$ , y para el eje horizontal muestra los valores logarítmicos de la inversa  $\log(1/s)$  de las escalas utilizadas en el algoritmo.

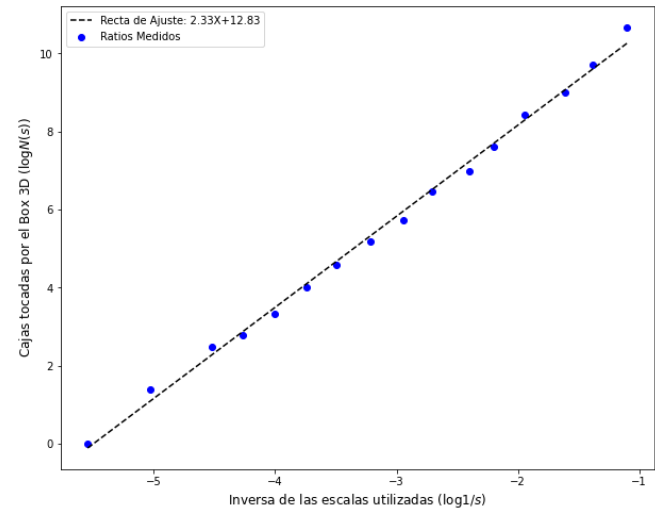


Fig. 2. Gráficos de la recta de ajuste para el cálculo de la dimensión fractal para la corteza cerebral a partir de una imagen 3D.

#### B. Clasificación Automática

El desempeño del clasificador aplicando el método de la validación cruzada de 5 vías se muestra en la tabla 1. De manera general, en esta tabla proporciona los resultados de la tasa de acierto de clasificación para los distintos tipos de biomarcadores implementados. De manera general los porcentajes de las tasas de clasificación resultantes para la dimensión fractal fue de  $56 \pm 13,5 \%$ , para los índices morfológicos  $52 \pm 9,7\%$ , y para la DF con los IM  $70 \pm 12,6$ . El mayor ACC fue la combinación de los biomarcadores DF e índices morfológicos.

Para la validación final con los datos no vistos, los resultados se ilustran en la tabla 2. El porcentaje máximo de ACC tanto para la DF como para IM fue del 70%. El mayor porcentaje se produjo durante la evaluación de la dimensión fractal en combinación con los índices morfológicos con un 80%.

Finalmente, el promedio final de los porcentajes son 60% para los primeros dos indicadores y 70% para la combinación de la DF y los índices morfológicos.

TABLA 1.  
RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN CRUZADA DE CINCO VÍAS. SE PRESENTA EN TÉRMINOS DE PORCENTAJE DEL ACC ( $M \pm \Sigma$ ) EN 5 REPETICIONES.

Biomarcadores		DF	IM	DF + IM
Grupo	Repetición	ACC (%)	ACC (%)	ACC (%)
CS vs DCL	1	43 $\pm$ 13.5	52 $\pm$ 9.7	70 $\pm$ 12.6
	2	48 $\pm$ 11.6	46 $\pm$ 4.8	54 $\pm$ 7.9
	3	56 $\pm$ 13.5	48 $\pm$ 9.7	56 $\pm$ 13.5
	4	48 $\pm$ 13.2	48 $\pm$ 7.4	58 $\pm$ 7.4
	5	36 $\pm$ 13.5	48 $\pm$ 7.4	60 $\pm$ 18.9

TABLA 2.  
RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN FINAL CON LOS DATOS NO VISTOS. SE PRESENTA EN TÉRMINOS DE PORCENTAJE FINAL DEL ACC EN 5 REPETICIONES.

Biomarcadores		DF	IM	DF + IM
Grupo	Repetición	ACC (%)	ACC (%)	ACC (%)
CS vs DCL	1	70	50	60
	2	60	70	80
	3	60	60	70
	4	40	60	70
	5	70	60	70
<b>Promedio</b>		<b>60</b>	<b>60</b>	<b>70</b>

#### IV. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos indican un superior porcentaje con respecto a la tasa de acierto de clasificación cuando los índices morfológicos se combinan con la dimensión fractal. Por esto mismo, la combinación analizada puede convertirse en un biomarcador perceptible. Sin embargo, el porcentaje de ACC sigue siendo inferior a comparación de otras investigaciones, como por ejemplo en los resultados plasmados en la [12] donde obtuvo una exactitud del 86.6 % evaluando la tortuosidad, o la investigación de [7] con 85% de rango de clasificación analizando la compacidad discreta. Sin embargo, estos autores no efectuaron un análisis a nivel de la corteza cerebral, enfocándose únicamente a estructuras globales o lóbulos cerebrales. Se espera que en un futuro se puede extender esta investigación en el análisis de otras subestructuras cerebrales corticales o subcorticales.

#### V. CONCLUSIONES

Aunque la metodología implementada tiene un porcentaje aceptable, también existen varias limitantes, como, por ejemplo, la cantidad de sujetos participantes para el estudio, pues, las poblaciones por clase solo fueron 30, de las cuales 25 fueron para entrenamiento y 5 para evaluación. Siendo esta una cantidad muy pequeña a comparación de otras investigaciones, donde la cantidad de sujetos supera los miles por clase. Por estas mismas razones, se considera que

se necesita de una población mayor para adquirir resultados más precisos y certeros.

Como trabajo a futuro, se propone la implementación de la metodología a sujetos con la enfermedad del Alzheimer, una mayor cantidad de muestras que se puedan implementar por clase, asimismo analizar otras subestructuras en el proceso de clasificación como el hipocampo o los ventrículos, y considerar la incorporación de imágenes 3D obtenidas con un equipo PET.

#### RECONOCIMIENTO

“Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM IA102920 y IT100220. Se agradece a la DGAPA-UNAM por la beca recibida”.

#### REFERENCIAS

- [1] M. F. Romano M. D. Nissen, C. A. Parquet, N. M. Huerto, “Enfermedad de Alzheimer,” *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*, vol. 175, p. 4, Nov, 2007.
- [2] Organización Mundial de la Salud. “Demencia”. Mar, 2021. [Online]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/dementia>
- [3] M. Janelidzey, N. Botchorishvili, “Mild Cognitive Impairment,” in *Alzheimer’s Disease - The 21st Century Challenge*, J. Dorszewska y W. Kozubski, Eds. InTech, Jul. 2018. [Online]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/alzheimer-s-disease-the-21st-century-challenge/mild-cognitive-impairment>
- [4] M. Pais et al., “Early diagnosis and treatment of Alzheimer’s disease: new definitions and challenges,” *Brazilian Journal of Psychiatry*, vol. 42, no. 4, pp. 431–441, Ago. 2020. [Online]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462020000400016&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462020000400016&tlng=en)
- [5] B. R. Wahl, P. Van Roy, M. Larsen, E. Kampman, L. K. Gonzalez, “Fractal Explorer,” 2020. [Online]. Disponible en: [http://www.wahl.org/fe/HTML\\_version/link/FE4W/c4.htm](http://www.wahl.org/fe/HTML_version/link/FE4W/c4.htm)
- [6] G. Ivorra Rodriguez, “Cálculo de la dimensión fractal de objetos en 3D,” Ph.D. dissertation, Universidad de Alicante, Alicante, Jun, 2017.
- [7] J. L. Perez Gonzalez, O. Yanez Suarez, E. Bribiesca, F. A. Cosío, J. R. Jimenez, V. Medina Bañuelos, “Description and classification of normal and pathological aging processes based on brain magnetic resonance imaging morphology measures,” *Journal of Medical Imaging*, vol. 1, no. 3, p. 034002, Oct. 2014. [Online]. Disponible en: <http://medicalimaging.spiedigitallibrary.org/article.aspx?doi=10.1117/1.JMI.1.3.034002>
- [8] R. C. Petersen, “Mild cognitive impairment as a diagnostic entity,” *Journal of Internal Medicine*, vol. 256, no. 3, pp. 183–194, Sep. 2004.
- [9] C. E. Rasmussen, C. K. I. Williams, “Gaussian processes for machine learning,” ser. Adaptive computation and machine learning. Cambridge, Mass: MIT Press, 2006, [Online]. Disponible en: <http://www.gaussianprocess.org/gpml>
- [10] F. Pedregosa et al., “Scikit-learn: Machine Learning in Python,” *Journal of Machine Learning Research*, vol. 12, no. 85, pp. 2825–2830, 2011. [Online]. Disponible en: <http://jmlr.org/papers/v12/pedregosa11a.html>
- [11] R. Henao, E. Duque, y M. Alvarez, “Clasificación de eventos sísmicos empleando procesos gaussianos,” *Universidad Tecnológica de Pereira*, vol. Año XIII, no. 35, pp. 145–150, Ago. 2007.
- [12] E. Barbará Morales, J. Pérez Gonzalez, K. C. Rojas Saavendra, V. Medina Bañuelos, “Evaluation of Brain Tortuosity Measurement for the Automatic Multimodal Classification of Subjects with Alzheimer’s Disease,” *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2020, pp. 1–11, Ene. 2020. [Online]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cin/2020/4041832/>