



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Búsqueda de características radiómicas en imágenes de
resonancia en niños con TDAH

Tesis presentada al

Posgrado en Física Aplicada

como requisito parcial para la obtención del grado de

MAESTRO EN CIENCIAS

por

José Alejandro Osuna González

Asesorado por

Dr. Benito de Celis Alonso
Dr. Javier Miguel Hernández López

Puebla Pue.
Enero de 2024



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Búsqueda de características radiómicas en imágenes de
resonancia en niños con TDAH

Tesis presentada al

Posgrado en Física Aplicada

como requisito parcial para la obtención del grado de

MAESTRO EN CIENCIAS

por

José Alejandro Osuna González

Asesorado por

Dr. Benito de Celis Alonso
Dr. Javier Miguel Hernández López

Puebla Pue.
Enero de 2024

Título: Búsqueda de características radiómicas en imágenes de resonancia en niños con TDAH

Estudiante: JOSÉ ALEJANDRO OSUNA GONZÁLEZ

COMITÉ

Dr. Eduardo Moreno Barbosa
Presidente

Dr. Jorge Velázquez Castro
Secretario

Dr. Ricardo Agustín Serrano
Vocal

Dr. Benito de Celis Alonso
Asesor

Dr. Javier Miguel Hernández López
Asesor

*A la memoria de mi amado padre,
mi gran maestro.*

Agradecimientos

Agradezco sinceramente a mis directores, el Dr. Benito de Celis Alonso y el Dr. Javier Miguel Hernández López, por su guía, apoyo y comprensión durante el desarrollo de este proyecto. Gracias por su valioso tiempo, conocimientos y observaciones. Así mismo, a los profesores miembros del jurado, el Dr. Eduardo Moreno Barbosa, el Dr. Jorge Velázquez Castro y el Dr. Ricardo Agustín Serrano, por su invaluable retroalimentación. De igual manera, al Dr. José Gerardo Suárez García, por sus valiosos consejos y sugerencias en el manejo de datos.

A Dios, por permitirme concretar esta meta. A mis padres Alejandro† y Mabel, por todo su amor a lo largo de toda mi vida, por acompañarme siempre y apoyarme en cada decisión. A mis hermanos Joy y Gladys, por su ánimo, cariño y siempre motivarme a ser mejor para ellos. A mis abuelos, por siempre creer en mí y en mis capacidades, especialmente en los momentos en donde tuve duda de ellas. A toda mi familia, por estar pendiente de mí. Sé que siempre podré contar con ellos.

A todos y a cada uno de mis amigos, por ser parte del soporte anímico y emocional de este proyecto. De forma particular a Ojeda, Daniel, Alessandra y Aurora, por su gran amistad y sus constantes, divertidas y enriquecedoras pláticas, sobretodo en los tiempos de cansancio y desvelo. También a Ale, Rebe, Dalí y Aldo, por acogerme en Puebla, integrarme en su grupo y hacerme sentir como en casa. Y especialmente a Yamileth, por todo su cariño, apoyo y paciencia durante este proceso, sobretodo en los momentos más difíciles.

Finalmente, agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías, por el financiamiento otorgado para la realización de este proyecto.

Índice general

Resumen	XIII
Antecedentes	XV
Objetivo general	XIX
Objetivos específicos	XXI
Listado de abreviaturas principales	XXIII
1. Marco Teórico	1
1.1. Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad	1
1.1.1. Signos y conductas del TDAH en la población infantil	1
1.1.2. Proceso tradicional de diagnóstico	3
1.2. Imagen por Resonancia Magnética (IRM)	3
1.2.1. Fundamentos de la resonancia magnética nuclear (RMN)	4
1.2.2. Magnetización neta	10
1.2.3. Adquisición y detección de la señal RMN	14
1.2.4. Relajación T_1 y T_2	16
1.2.5. Imágenes en contraste T_1 y T_2	20
1.2.6. Imagen por Resonancia Magnética estructural (IRMe)	23
1.3. Radiómica	23
1.3.1. Extracción de características radiómicas	24

1.3.2.	Características basadas en forma	26
1.3.2.1.	Forma tridimensional (3DS)	26
1.3.2.1.1.	Volumen de la malla (Mesh Volume)	27
1.3.2.1.2.	Volumen de vóxeles (Voxel Volume)	27
1.3.2.1.3.	Longitud de eje mínimo (Least Axis Length)	28
1.3.2.1.4.	Planitud (Flatness)	29
1.3.3.	Características basadas en textura	29
1.3.3.1.	Matriz de co-ocurrencia de nivel de gris (GLCM)	29
1.3.3.1.1.	Sombra de conjunto (Cluster Shade)	31
1.3.3.2.	Matriz de longitud de ejecución de nivel de gris (GLRLM)	31
1.3.3.2.1.	Falta de uniformidad en el nivel de grises (Gray Level Non-Uniformity)	32
1.3.3.3.	Matriz de diferencia de tonos de grises vecinos (NGTDM)	33
1.3.3.3.1.	Aspereza (Coarseness)	34
1.3.3.4.	Matriz de dependencia del nivel de gris (GLDM)	34
1.3.3.4.1.	Falta de uniformidad de dependencia (De- pendence Non-Uniformity)	35
1.4.	Redes neuronales artificiales (RNA)	36
1.4.1.	Neurona artificial	38
1.4.1.1.	Principio de operación de la neurona artificial	39
1.4.1.2.	Funciones de activación	40
1.4.1.2.1.	Unidad Lineal Rectificada (ReLU)	41
1.4.1.2.2.	Función logística (Sigmoide)	42
1.4.2.	Aprendizaje supervisado	43
1.4.3.	Actualización de los pesos y sesgos de las RNA	43
1.4.3.1.	Descenso de gradiente	44
1.4.3.2.	Funciones de costo	45

1.4.3.2.1. Entropía cruzada binaria	45
1.4.3.3. Retropropagación del error	46
1.4.4. Redes neuronales convolucionales (RNC)	47
1.4.4.1. Red VGG 16	48
2. Metodología	51
2.1. Conjunto de imágenes	51
2.2. Preprocesamiento	52
2.2.1. Calidad de adquisición y preprocesamiento	52
2.2.2. Normalización de intensidades	52
2.2.3. Corrección de inhomogeneidades	53
2.3. Obtención de características radiómicas	53
2.3.1. Extracción de características significativas	53
2.4. Construcción de modelos clasificadores de RN	54
2.4.1. Clasificador basado en características radiómicas (PCR)	55
2.4.2. Clasificador basado en características radiómicas y cortes bi- dimensionales (PCR+ VGG 16)	56
2.5. Parámetros de los modelos	58
2.5.1. Función de costo	58
2.5.2. Estado inicial de los pesos	58
2.6. Subconjuntos de datos	58
2.7. Entrenamiento y validación de los modelos	60
3. Resultados	61
3.1. Características radiómicas significativas	61
3.2. Métricas de rendimiento de clasificación	63
3.2.1. Comparación de modelo PCR vs. PCR + VGG 16	63
3.2.2. Curvas ROC por modelo	63

4. Discusión	67
4.1. Sobre el rendimiento de los modelos	67
4.2. Sobre las características radiómicas	69
4.2.1. Características de forma	69
4.2.2. Características de textura	70
5. Conclusiones	71
Bibliografía	73

Resumen

La radiómica es un conjunto de técnicas y procedimientos que permiten la extracción de una gran cantidad de características cuantitativas de una imagen médica. En este trabajo se analizó la posibilidad de que el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) pueda ser producido por alteraciones anatómicas dentro de la región cerebral, a través del uso de características radiómicas en redes neuronales. Resultados sugieren la existencia de alteraciones en la homogeneidad de la textura cerebral, así como en el volumen y disposición geométrica cerebral entre pacientes TDAH y controles sanos. Por otro lado, modelos en redes neuronales tradicionales basados en radiómica lograron obtener, con un intervalo de confianza al 95 %, una exactitud del 0.7491 ± 0.0142 , una sensibilidad de 0.6771 ± 0.0392 y una especificidad del 0.8021 ± 0.0220 en la clasificación entre los niños positivos a TDAH y aquellos neurotípicos.

Antecedentes

El Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más comunes en la infancia, el cual se caracteriza por la reducción de la capacidad de atención y del control sobre el comportamiento de forma generalizada [1] [2]. Actualmente, su diagnóstico es realizado a través de métricas y estándares cualitativos como el *American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-5), que comprende de una guía de preguntas que se les realiza a los padres sobre el comportamiento del hijo del cual tengan sospecha, además de otras valoraciones clínicas para descartar padecimientos similares [3]. Sin embargo, dichos exámenes son de carácter cualitativo (apreciación del especialista) y su proceso para determinar un diagnóstico requiere una observación de, al menos, seis meses del posible paciente. Y es que, dados los costos y consecuencias que un tratamiento tardío de TDAH puede tener en la edad adulta, resulta necesario ser capaz de diagnosticar a la población infantil de una forma eficaz y objetiva tan pronto como sea posible.

En la última década, el desarrollo de técnicas automatizadas de diagnóstico basadas en modelos de *machine learning* (ML), ha tomado gran relevancia en el área de física médica. Ello debido a su capacidad de clasificación entre sanos / enfermos a base de indicadores o características conocidas, dadas al modelo con anterioridad. En la literatura del área de estudio cerebral, se ha propuesto la implementación de estos modelos a base de características asociados a distintos padecimientos, entre ellos TDAH [4].

Numerosos clasificadores de neuroimágenes, cada uno empleando una o varias características discriminantes, y distintas técnicas de clasificación, han sido propuestos para el diagnóstico de pacientes positivos a TDAH y controles sanos. Entre ellos, se han obtenido resultados como los de Eloyan et al. [5], quienes utilizando imágenes de resonancia magnética estructural (IRMe) y resonancia magnética funcional (IRMf) desarrollaron, a través de la combinación de varias técnicas de ML, un clasificador multiclase para distinguir controles sanos de pacientes positivos TDAH con predominancia en déficit de atención (TDAH-I) y positivos TDAH con predominancia tanto en déficit de atención e hiperactividad (TDAH-C), reportando una exactitud (clasificaciones exitosas entre el total de clasificaciones) del 61 %. Otros multi-clasificadores de relevancia han sido los propuestos por Deshpande et al. [6] quienes midiendo la conectividad funcional cerebral obtuvieron una exactitud del 90 % clasificando TDAH-I vs. controles sanos y TDAH-C vs. controles sanos simultáneamente, y el de Qureshi et al. [7] en donde, utilizando características estructurales y funcionales, reportan una exactitud 89.3 % respectivamente para la clasificación de TDAH-I vs. controles y del 92.9 % para la clasificación de TDAH-C vs. controles.

Por otro lado, en estudios de clasificadores binarios entre controles y TDAH positivos (independientemente de la predominancia), se tienen resultados como el de Lim et al. [8], quienes reportaron valores de exactitud del 79.3 % utilizando como característica discriminante el volumen de materia gris, el de Peng et al. [9] donde se reporta una exactitud del 90.2 % utilizando el grosor cortical como rasgo discriminante, o el de Anderson et. al. [10] en donde se obtuvo una exactitud del 66.8 %, entre otros estudios.

No obstante, a pesar de la existencia de múltiples estudios, los resultados entre ellos no son muy homogéneos, con exactitudes comprendidas entre el 60 % y poco más del 90 %. Esto puede deberse a factores como diferencias en las poblaciones entre cada estudio, así como la falta de suficientes características para distinguir de forma efectiva una de otra categoría.

En este sentido, las características radiómicas, definidas como un conjunto de

métodos estadísticos de alta dimensionalidad que permiten extraer características subyacentes de una imagen médica, pueden otorgar un nuevo grado de libertad en la búsqueda de características suficientes para una clasificación más efectiva entre los pacientes positivos a TDAH y controles. Además de la implementación de modelos de redes neuronales artificiales (RNA) que poseen capacidad para abstraer y organizar información compleja, como lo son las características radiómicas, de extensos conjuntos de datos, permitiendo así su clasificación en categorías.

Por lo consiguiente, aún se requiere encontrar un grupo de características que permita una su implementación como parte de un clasificador más poderoso de ML, de forma efectiva y con menor sensibilidad a diferencias entre los elementos de su conjunto de datos, como el modelo desarrollado por Suarez-García et. al. [11], en donde se clasifican satisfactoriamente gliomas de bajo y alto grado con un conjunto de imágenes heterogéneas haciendo uso de un grupo de características radiómicas, entre otros.

Objetivo general

Diferenciar entre imágenes IRM cerebrales de niños con TDAH y niños de normo-desarrollo, utilizando características radiómicas basados en el uso de redes neuronales.

Objetivos específicos

- Analizar los resultados obtenidos en la literatura sobre redes neuronales, TDAH y IRM.
- Aprender básicos de programación en Python y aplicaciones en torno a redes neuronales.
- Construcción de una red neuronal y aplicación a una base de datos libre de pacientes TDAH.
- Proponer un conjunto de características radiómicas discriminantes para el TDAH.
- Entender la física básica detrás de las distintas técnicas de IRM.
- Generar conocimiento aplicable y reproducible en el área de análisis de imágenes médicas.

Listado de abreviaturas principales

TDAH Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad

RM Resonancia Magnética

IRM Imágen por resonancia magnética

IRMe Imágen por resonancia magnética estructural

CR Características radiómicas

ML Machine Learning

RNA Red neuronal artificial

RPM Red neuronal de perceptrón multicapa

RNC Red neuronal convolucional

Capítulo 1

Marco Teórico

1.1. Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad

El Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neuro-desarrollo más comunes durante la infancia, pudiendo con frecuencia extenderse hasta la edad adulta [1]. En los niños, es común que el TDAH se manifieste a través dificultades para prestar atención, tener control sobre el comportamiento, los impulsos y/o un alto grado de actividad motriz de forma persistente [2] [3]. La OMS estima que en 2019 unas 85 millones de personas padecían TDAH, afectando en mayor proporción a los países desarrollados [12]. La última estimación reportada por la Secretaría de Salud de la República Mexicana, señala que en 2017 alrededor de 1.5 millones de niños entre los 4 y 12 años padecían déficit de atención, aproximadamente el 5% de la población infantil mexicana [13].

1.1.1. Signos y conductas del TDAH en la población infantil

Según el el *American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-5) [3], el TDAH puede manifestarse bajo dos posibles categorías o la combinación de ambas: predominancia de inatención (TDAH-I) y/o predominancia de hiperactividad e impulsividad (TDAH-HI).

Para que un niño pueda ser diagnosticado con TDAH-I, este debe de manifestar al menos seis de los siguientes signos de forma en que estos afecten su nivel de desarrollo y sus actividades sociales y académicas.

1. Descuido de la atención a los detalles en las actividades en general, e.g. las escolares.
2. Dificultad para mantener la atención en tareas y actividades de esparcimiento.
3. Aparente falta de atención al entablarle comunicación directamente.
4. Falta de seguimiento de las instrucciones e incapacidad de concluir tareas domésticas y escolares.
5. Dificultad en la organización personal de tareas y actividades.
6. Apatía y falta de iniciativa ante tareas de esfuerzo mental sostenido.
7. Pérdida frecuente de artículos cotidianos y escolares, e.g. lápices, libros, anteojos, teléfono celular, etc.
8. Facilidad para distraerse ante estímulos externos.
9. Olvido frecuente de las actividades cotidianas, e.g. las tareas escolares.

Por otro lado, para que un niño pueda ser diagnosticado con TDAH-HI, este debe de manifestar al menos seis de los siguientes signos.

1. Uso excesivo de las manos y los pies como fuente de distracción.
2. Se pone de pie en situaciones en donde se requiera mantenerse sentado.

3. Tendencia a correr o trepar en situaciones no apropiadas.
4. Incapacidad de realizar actividades recreativas de forma tranquila.
5. Dificultad frecuente para mantenerse en reposo durante tiempo prolongado.
6. Uso frecuente y excesivo del habla.
7. Tendencia a responder de forma anticipada o previa a la conclusión de oraciones.
8. Incapacidad de esperar su turno en situaciones organizadas.
9. Tendencia a interrumpir o a inmiscuirse en situaciones externas, e.g. las conversaciones de otras personas.

1.1.2. Proceso tradicional de diagnóstico

Según [3], para que un niño pueda ser diagnosticado efectivamente con TDAH, en cualquiera de sus variantes, es requerido que los síntomas expuestos en la sección 1.1.1 hayan sido manifestados en un periodo mayor a los seis meses, además de ser visibles en dos o más entornos e.g. el hogar o la escuela. Del mismo modo, observaciones asociadas al desarrollo o la funcionalidad en dichos entornos también es relevante para realizar un diagnóstico. Finalmente, dichos síntomas y conductas no pueden explicarse mejor por algún otro trastorno mental.

1.2. Imagen por Resonancia Magnética (IRM)

La imagen por resonancia magnética (IRM) es una técnica de diagnóstico no invasiva y no ionizante basada en el fenómeno de la resonancia magnética nuclear (RMN). Su fin, es aprovechar las interacciones magnéticas de los núcleos de hidrógeno distribuidos en los tejidos del cuerpo humano para producir señales que puedan

ser medidas e interpretadas por medio de una imagen de una determinada región. De este modo, la IRM muestra un mapa de la distribución espacial del agua y los lípidos concentrados en los distintos tejidos del cuerpo, donde la intensidad de cada imagen depende del número de protones presentes en dicho tejido, al igual que de propiedades físicas como la viscosidad, rigidez, y su contenido de proteínas [14][15].

En comparación con otros métodos de adquisición de imágenes como el ultrasonido o los rayos X, la IRM presenta las siguientes ventajas:

1. No requiere de radiación ionizante para su funcionamiento.
2. Se pueden adquirir imágenes en cualquier región bidimensional (píxeles) o tridimensional (vóxeles) del cuerpo humano.
3. Provee de excelente contraste a los tejidos blandos.
4. Brinda excelentes resoluciones espaciales (<1 mm).
5. Se producen imágenes con efectos de penetración despreciables.

La IRM permite diagnosticar patologías en todas las partes del cuerpo, con aplicaciones neurológicas, cardiológicas, hepáticas, nefrológicas y musculoesqueléticas, todas del área clínica. Además, en adición a la información estructural, una IRM también puede ser calibrada para ser sensible a flujos sanguíneos, difusión de agua o actividad cerebral localizada. [15]

1.2.1. Fundamentos de la resonancia magnética nuclear (RMN)

La IRM utiliza señales del núcleo del átomo de hidrógeno (^1H) para la generación de imágenes. Dentro, existe un único protón de carga positiva, que es orbitado por un único electrón con carga de igual magnitud, pero negativa, fuera del núcleo, volviendo al átomo eléctricamente neutro. El núcleo atómico es de particular interés en el proceso de la RMN.

Al igual que los electrones en los orbitales atómicos, las partículas que componen el núcleo, i.e. protones y neutrones, poseen *espín* (\vec{S}), una propiedad intrínseca de

las partículas cuánticas que las dota de propiedades magnéticas (en caso de estar cargadas) y forma parte de su momento angular total (\vec{J}) [16]. Dependiendo de la cantidad de protones y neutrones que se encuentren en el núcleo, y siguiendo la teoría de adición de momentos angulares [16], se puede determinar el espín de un núcleo atómico (\vec{I}). Considerando que tanto los protones como los neutrones poseen valores de espín $s = 1/2$, se sigue que el valor del espín nuclear es distinto de cero si el número de protones es impar, o par con un número impar de neutrones. Esta distinción es de relevancia debido a que solo los núcleos de espín no nulo son observables mediante RMN [14]. Un desarrollo exhaustivo de la teoría cuántica del momento angular puede ser encontrado en los capítulos V y VII de [16]. Para el caso de los núcleos atómicos, el momento angular total, expresado en notación de operadores como \vec{J} , se relaciona con su espín \vec{I} a través de la expresión

$$\vec{J} = \hbar \vec{I} \quad (1.2.1)$$

donde \hbar es la constante reducida de Plank. De (1.2.1) se sigue que para aquellos átomos con valores de espín nuclear nulos, el momento angular también es nulo. Por lo tanto, el momento angular nuclear es propio de los núcleos con espín distinto de cero.

Por otro lado, de forma análoga a la mecánica clásica, es posible asociar el momento angular de una partícula con un momento dipolar magnético ($\vec{\mu}$) cuando se tienen partículas cargadas [16]. La relación cuántica equivalente está dada por la expresión

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} \quad (1.2.2)$$

Sustituyendo (1.2.1) en (1.2.2) se tiene que, para los núcleos atómicos, donde la carga está dada por sus protones, la ecuación anterior puede reescribirse como

$$\vec{\mu} = \gamma \hbar \vec{I} \quad (1.2.3)$$

En este sentido, el espín provoca que el núcleo atómico se comporte como una diminuta barra magnética, con un polo norte y un polo sur, que puede ser afectada por campos electromagnéticos externos y pulsos de radiofrecuencia [17][15]. Esta consecuencia es la que permite que la RMN pueda ser inducida. Una representación del momento dipolar magnético con el núcleo de ^1H se muestra en la figura 1.1.

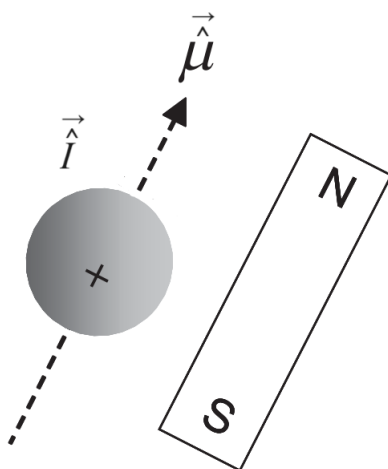


Figura 1.1: Representación conceptual de la relación entre el momento magnético $\vec{\mu}$ y el espín nuclear \vec{I} para el núcleo de ^1H . El espín nuclear, al ser una propiedad intrínseca de las partículas, no tiene una representación en el espacio, sin embargo es el responsable del momento dipolar magnético de núcleo. En este caso, el espín nuclear es idéntico al espín del único protón dentro ($i = 1/2$).

En (1.2.2) y (1.2.3), γ se define como la *razón giromagnética*, una constante que indica el grado de sensibilidad que poseen los núcleos atómicos a la RMN, siendo los valores de mayor magnitud los más sensibles [14]. El valor de γ es único y fijo para cada núcleo atómico, por lo que la magnitud del momento dipolar magnético también tendrá un valor único y fijo en cada caso [15]. La información de la sensibilidad de algunos núcleos atómicos a la RMN se muestra en la tabla 1.1.

En la ausencia de un campo magnético externo, la orientación de los momentos magnéticos nucleares $\vec{\mu}$ es completamente aleatoria. Sin embargo, al aplicar sobre estos un campo magnético uniforme \vec{B}_0 en alguna dirección, todos los momentos magnéticos se reorganizan según el efecto Zeeman [16].

Núcleo atómico	Espín Nuclear i	Razón giromagnética γ (10^7 Hz/T)	Abundancia Natural (%)	Sensibilidad a la RMN relativa al ^1H
^1H	1/2	26.752	99.985	1.00
^{13}C	1/2	6.728	1.108	1.76×10^{-4}
^{14}N	1	1.934	99.63	1.00×10^{-3}
^{17}O	5/2	-3.628	0.037	1.08×10^{-5}
^{19}F	1/2	25.181	100	0.83

Tabla 1.1: Sensibilidad de determinados núcleos atómicos a la RMN en términos de su espín y razón giromagnética [14].

Para los núcleos de ^1H dentro del cuerpo humano, esta no es la excepción; bajo la influencia de un campo magnético uniforme y dirigido en algún sistema de coordenadas, el Hamiltoniano \vec{H} para cada átomo está dado por la expresión

$$\vec{H} = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 \quad (1.2.4)$$

Si se toma la dirección \hat{z} como la dirección del campo magnético, i.e. $\vec{B}_0 = \hat{B}_0 \hat{z}$, (1.2.4) se reduce a

$$\hat{H} = -\hat{\mu}_z \hat{B}_0 \quad (1.2.5)$$

donde $\hat{\mu}_z$ es la proyección del momento dipolar magnético en dicha dirección, y que toma los valores de $\mu_z = \pm \gamma \hbar / 2$ en el núcleo de ^1H [18][15]. Dado que el Hamiltoniano representa la energía total de un sistema, por el planteamiento del problema de valores propios de los operadores cuánticos [18][16], la ecuación (1.2.5) también puede ser representada en términos de la energía E como

$$E = -\mu_z B_0 \quad (1.2.6)$$

Sustituyendo el valor de μ_z del núcleo de ^1H , se obtiene que la energía para cada núcleo está dada por

$$E = \mp \frac{\gamma \hbar B_0}{2} \quad (1.2.7)$$

De este modo, bajo la influencia de un campo magnético, el protón del núcleo de ^1H puede encontrarse en uno de dos estados energéticos posibles: el estado *paralelo* ($E_{\frac{1}{2}}$) y el estado *antiparalelo* ($E_{-\frac{1}{2}}$) al campo B_0

$$E_{\frac{1}{2}} = -\frac{\gamma\hbar B_0}{2} \qquad E_{-\frac{1}{2}} = +\frac{\gamma\hbar B_0}{2} \qquad (1.2.8)$$

Un diagrama de la división de estos estados energéticos se presenta en la figura 1.2. Nótese que, debido a su menor energía, el estado paralelo es energéticamente es más favorable para los protones, por lo que, naturalmente, se presenta una leve tendencia a tomarlo sobre el estado antiparalelo de mayor energía [17].

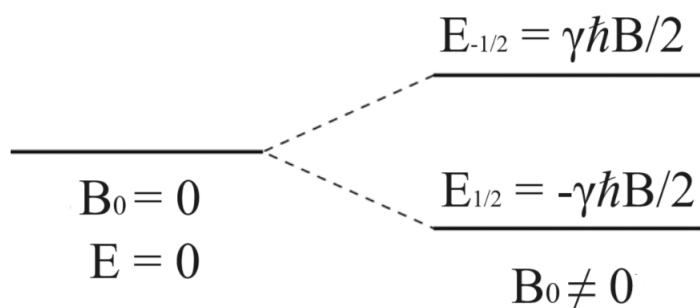


Figura 1.2: Diagrama de la división Zeeman de los estados energéticos posibles para el núcleo de ^1H antes y después de aplicarse un campo magnético. La barra superior representa el nivel de mayor energía, que corresponde al estado antiparalelo, mientras que la barra inferior representa el estado de menor energía, que corresponde al estado paralelo [14].

La ligera pero importante cantidad extra de protones en estado paralelo es utilizada para producir la señal de RMN. Para esto, dichos protones son excitados y llevados al estado antiparalelo por medio de un segundo campo magnético (B_ν), esta vez producido por ondas electromagnéticas a una determinada frecuencia. De (1.2.8) se tiene que la diferencia energética entre los estados paralelo y antiparalelo está dada por

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 \tag{1.2.9}$$

La cual también es la energía necesaria para transicionar al protón del núcleo de ^1H de un estado al otro. Considerando que en el tratamiento cuántico de las ondas electromagnéticas $E_\nu = 2\pi\hbar\nu$, con ν su frecuencia, de 1.2.9 se tiene que

$$\begin{aligned} E_\nu &= \Delta E \\ 2\pi\hbar\nu &= \gamma\hbar B_0 \end{aligned}$$

de modo que la expresión de la frecuencia es

$$\nu_L = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \tag{1.2.10}$$

Donde ν_L corresponde a la *frecuencia de Larmor*, la cual indica la frecuencia que deben de poseer las ondas del campo B_ν para ser capaces de transicionar los núcleos de ^1H , bajo a un campo magnético de intensidad B_0 , entre sus dos estados energéticos [14][17]. Nótese que, considerando núcleos del mismo tipo, la frecuencia de Larmor únicamente depende de la intensidad del campo B_0 . Para átomos de ^1H bajo un campo de 1 T, la frecuencia correspondiente será de aproximadamente 42.58 Mhz, dentro del rango de radiofrecuencias; por tanto el proceso es no-ionizante.

De esta manera, al enviar de forma intermitente el campo B_ν en forma de pulsos de determinada duración, se da tiempo para que los protones regresen a su estado energético de equilibrio, irradiando, a través de ondas electromagnéticas, la energía absorbida al espacio y produciendo una señal medible: la señal de RMN.

El hecho de los núcleos únicamente transiten de un estado a otro al absorber las ondas de una frecuencia específica, de forma análoga con el fenómeno de resonancia clásica, hace que este proceso reciba el nombre de *resonancia magnética nuclear*.

1.2.2. Magnetización neta

De forma macroscópica, la adición de todos los momentos μ_z de los núcleos de ^1H en una determinada región, producen en su conjunto una *magnetización neta* \vec{M}_0 , dirigida en la misma dirección del campo \vec{B}_0 (dirección \hat{z}) [15]. Dicha consecuencia, permite que los efectos de las interacciones cuánticas previamente descritas, puedan ser tratadas según el electromagnetismo clásico. De este modo, la magnetización neta puede representarse como el vector

$$\vec{M}_0 = \hat{z} \sum_{i=1}^N \mu_{zi} \quad (1.2.11)$$

donde N indica el número total de momentos magnéticos, paralelos o antiparalelos, en una determinada región de exploración [15]. Nótese que, dado que $\mu_z = \pm\gamma\hbar/2$ representa los momentos paralelos (+) y antiparalelos (-) de los núcleos de ^1H , al existir un exceso de momentos paralelos, la magnetización siempre resultará positiva. \vec{M}_0 puede entenderse entonces como el efecto conjunto de cada una de las barras magnéticas de los núcleos de ^1H presentes en una cierta región del cuerpo.

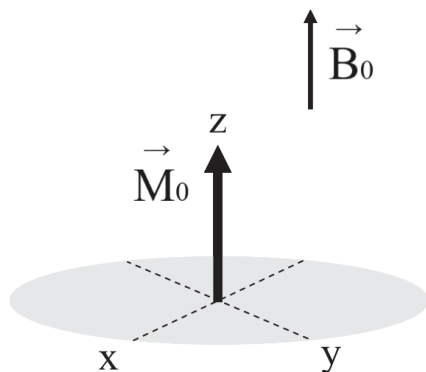


Figura 1.3: Sistema clásico equivalente de la interacción entre la magnetización neta \vec{M}_0 y campo magnético uniforme \vec{B}_0 . En el equilibrio, \vec{M}_0 y \vec{B}_0 se encuentran alineados [15].

Bajo este planteamiento, es posible proponer un nuevo sistema equivalente con cantidades clásicas, como el que se muestra en la figura 1.3. De este modo, para producir la señal de RMN, basta con perturbar el estado de equilibrio del vector \vec{M}_0

con \vec{B}_0 . Esto se logra al enviar un segundo campo magnético B_ν a través de pulsos de corta duración, como se mencionó al final de la sección 1.2.1; de forma clásica, dichos pulsos pueden ser tratados como una onda electromagnética (EM).

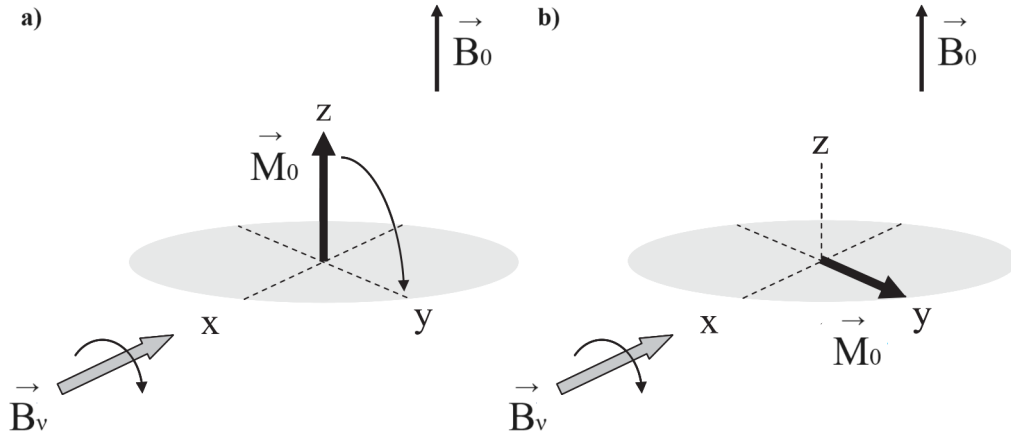


Figura 1.4: a) Introducción del campo magnético \vec{B}_ν sobre el eje x en el sistema formado por \vec{M}_0 y \vec{B}_0 . Inicialmente el sistema se encuentra en el equilibrio. b) Tras la exposición al campo \vec{B}_ν se produce una precesión en \vec{M}_0 en torno al eje y [15].

Supóngase que se aplica al sistema una onda EM de modo que su componente magnética \vec{B}_ν esté dirigida a 90° de la dirección de \vec{B}_0 , justo sobre el eje x en el plano xy , como se muestra en la figura 1.4a.

De manera inmediata, el campo \vec{B}_ν producirá una torca $\vec{\tau} = \frac{d\vec{J}_0}{dt}$ de acuerdo con la expresión

$$\frac{d\vec{J}_0}{dt} = \vec{M}_0 \times \vec{B}_\nu \quad (1.2.12)$$

donde \vec{J}_0 es el momento angular general del sistema [14]. Dado que $\vec{\mu} = \gamma\vec{J}$ [14], de la expresión (1.2.11) se tiene que

$$\vec{J}_0 = \frac{1}{\gamma}\vec{M}_0 \quad (1.2.13)$$

por lo que (1.2.12) puede reescribirse como

$$\frac{d\vec{M}_0}{dt} = \vec{M}_0 \times \gamma \vec{B}_\nu \quad (1.2.14)$$

La ecuación anterior posee la misma forma de una expresión clásica de precesión [19]. Por ello, el efecto neto del campo \vec{B}_ν en el sistema, es el de inducir la precesión de \vec{M}_0 alrededor de este [15][14]. Nótese que, dado que \vec{B}_ν es aplicado sobre el eje x , la rotación de \vec{M}_0 se producirá en dirección al eje y (ver fig. 1.4b). Así, \vec{M}_0 es llevado fuera del equilibrio.

No obstante, se debe tomar en cuenta que durante este proceso, el campo magnético \vec{B}_0 nunca se apaga, por lo que este también ejercerá una torca sobre el vector \vec{M}_0 a fin de devolverlo a su estado de equilibrio. En ese sentido, en el transcurso de la precesión de \vec{M}_0 hacia \vec{B}_ν , esta también experimentará una precesión al rededor del campo \vec{B}_0 [15]. Según la ecuación (1.2.14), para \vec{B}_0 se tiene que

$$\frac{d\vec{M}_0}{dt} = \vec{M}_0 \times \gamma \vec{B}_0 \quad (1.2.15)$$

Donde $\vec{\Omega}_L = \gamma \vec{B}_0$ es el vector asociado a la frecuencia angular a la cual se lleva a cabo la precesión, i.e. la velocidad a la cual \vec{M}_0 rota alrededor de \vec{B}_0 . De la relación $\omega = 2\pi\nu$ entre la frecuencia angular y la frecuencia en Hz, se sigue que la magnitud del vector $\vec{\Omega}_L$ es equivalente a 2π veces la frecuencia de Larmor establecida en (1.2.10). Por tanto, la frecuencia de Larmor es la frecuencia de rotación alrededor de \vec{B}_0 . De este modo, para lograr que \vec{B}_ν tenga el efecto deseado sobre la magnetización neta, este debe seguir a \vec{M}_0 en su rotación en torno a \vec{B}_0 , lo cual se realiza enviando al campo \vec{B}_ν como una onda polarizado circularmente de la forma

$$\vec{B}_\nu(t) = B_\nu \cos(\omega_L t) \hat{x} \pm B_\nu \sin(\omega_L t) \hat{y} \quad (1.2.16)$$

donde $\omega_L = \gamma B_0 = 2\pi\nu_L$ es la frecuencia a la cual debe rotar el campo \vec{B}_ν , tomando \pm dependiendo si se desea que el campo gire en contra o a favor de las manecillas del reloj sobre el plano xy [20]. En este sentido, la precesión ocasionada por $\vec{B}_\nu(t)$

no es una rotación directa, sino que el vector \vec{M}_0 traza una espiral alrededor de \vec{B}_0 en su camino hacia el plano xy , tal como se muestra en la figura 1.5.

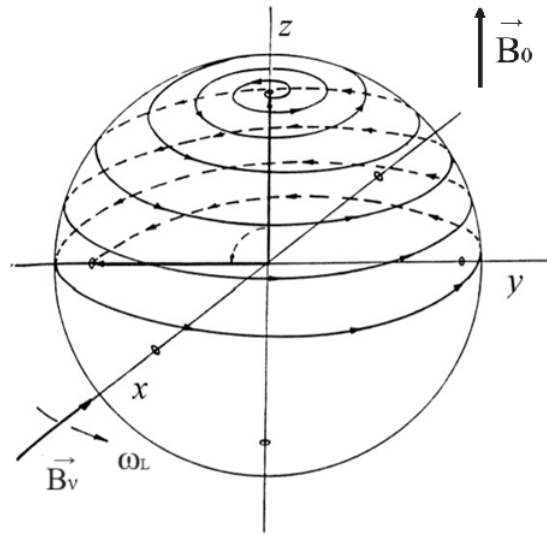


Figura 1.5: Trayectoria seguida por el vector \vec{M}_0 en su precesión alrededor de \vec{B}_1 y \vec{B}_0 . Dado que el campo \vec{B}_0 nunca se apaga, \vec{B}_1 debe ser enviado con una polarización circular a la frecuencia de Larmor $\omega_L = 2\pi\nu_L$ para que este siga al vector \vec{M}_0 en todo momento. El efecto combinado es el descenso en espiral de \vec{M}_0 desde el eje z hacia el plano xy . [21]

La rotación de \vec{M}_0 hacia el plano xy es controlada por el tiempo de exposición al campo \vec{B}_1

$$t_{B_1} = \frac{\alpha}{\gamma B_1} \tag{1.2.17}$$

donde α es el ángulo de rotación de \vec{M}_0 medido desde el eje z hacia el plano xy y el producto γB_1 es la frecuencia de rotación alrededor de \vec{B}_1 , con γ la razón giro-magnética del ^1H y B_1 la intensidad del campo magnético polarizado [15]. De este modo, pulsos que produzcan inclinaciones específicas, comúnmente de 90° (magnetización en el plano xy) y/o 180° (magnetización en el eje $-z$) pueden ser enviados sin inconveniente alguno. Estos pulsos reciben el nombre de pulsos de radiofrecuencia (RF).

1.2.3. Adquisición y detección de la señal RMN

La señal de RMN es producida gracias a la variación en el flujo magnético sobre el plano xy causada por el cambio de posición de \vec{M}_0 en su precesión desde el eje z . Así, la señal es medida a través de la inducción producida por la Ley de Faraday [15], la cual establece que el cambio en el tiempo del flujo magnético Φ_B a través de una espira conductora produce una diferencia de potencial V sobre esta, i.e.

$$V = -\frac{d\Phi_B}{dt} \tag{1.2.18}$$

En el caso mas simple, los detectores de la señal de RMN consisten en un par de espiras conductoras colocadas de forma perpendicular una de otra sobre el plano xy [Webb]. En la figura 1.6 se muestra la disposición de estos detectores junto con la posición de \vec{M}_0 tras el envío de un pulso de 90° .

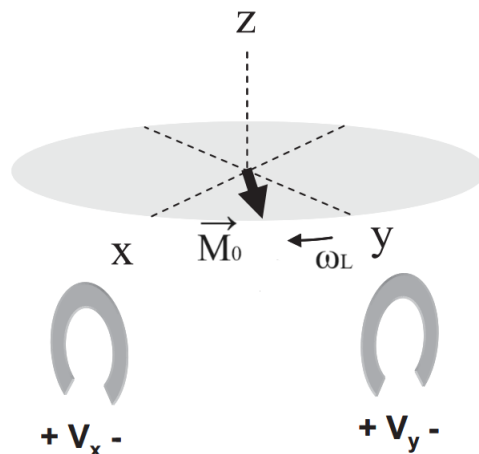


Figura 1.6: Disposición de los detectores de señal RMN utilizados en la IRM. Tanto uno como dos detectores pueden ser utilizados, el voltaje inducido a través de las espiras es producido por el cambio en la magnetización neta. De forma específica, en este ejemplo se observa configuración resultante de un pulso de 90° ($M_{xy} = |\vec{M}_0|$). [Webb]

En los sistemas de IRM, se utiliza una antena para enviar los pulsos de RF a una determinada región de interés (ROI) en el paciente y posteriormente recibir la señal de RMN. Por lo tanto, la señal de RMN es adquirida hasta que el pulso de RF es apagado, i.e. durante el retorno de \vec{M}_0 al equilibrio.

Para la adquisición de una IRM en tres dimensiones, la ROI se subdivide en regiones delimitadas, denominadas vóxeles: las unidades de resolución mínima del instrumento de IRM y equivalentes volumétricos de los píxeles en imágenes bidimensionales. De este modo, cada vóxel posee un vector \vec{M}_0 , dependiente de la densidad de núcleos de ^1H dentro del mismo, que envía una señal al instrumento de IRM. Un esquema general de un sistema de IRM sobre un voxel se muestra en la figura 1.7.

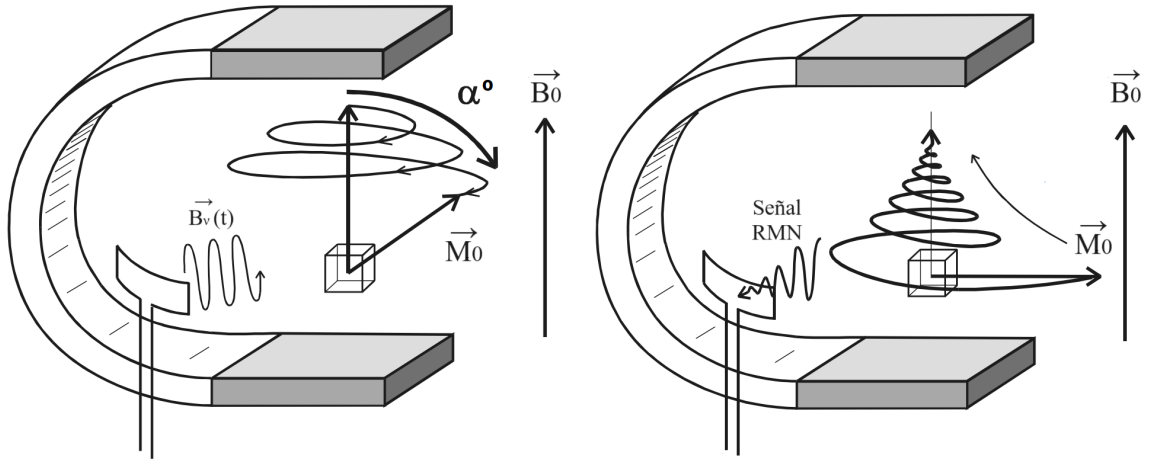


Figura 1.7: Esquema general de un sistema completo de IRM sobre un voxel de tejido en un paciente. Durante el proceso de resonancia, pulsos de RF $\vec{B}_v(t)$ con frecuencia ω_0 son enviados hacia el voxel para producir una torsión de α grados hacia la horizontal (izquierda). Una vez apagados los pulsos, en el retorno de \vec{M}_0 al equilibrio, la antena recibe la información de la señal de RMN por medio de la Ley de Faraday (derecha). [22]

Es importante señalar que, debido a que la variación en Φ_B a través de los detectores es lo que produce la señal de RMN, únicamente la componente de la magnetización neta sobre el plano xy : M_{xy} contribuye al proceso de adquisición (i.e. pulsos de 90°), por lo que la componente vertical de la magnetización M_z (i.e. pulsos de 180°), no generan señal alguna sobre los detectores [14]. Sin embargo, tanto M_{xy} como M_z son relevantes para la caracterización de la señal de RMN asociada a los distintos tejidos del cuerpo.

1.2.4. Relajación T_1 y T_2

Dado que los pulsos de RF suministran energía al sistema de \vec{M}_0 , cuando estos se apagan el sistema debe disipar dicha energía para poder volver a su estado de equilibrio, provocando también el desvanecimiento de la señal de RMN. Esta cesión de energía, o *relajación*, es producida mediante dos mecanismos independientes: la interacción espín-red, que da lugar a la relajación T_1 y restaura la magnetización longitudinal M_z en el eje z , y la interacción espín-espín, responsable de la relajación T_2 al reducir la magnetización transversal M_{xy} en el plano xy [15][17]. Estos procesos son descritos mediante un conjunto de ecuaciones diferenciales de primer orden conocidas como las ecuaciones de Bloch y cuyo desarrollo puede ser encontrado en [20].

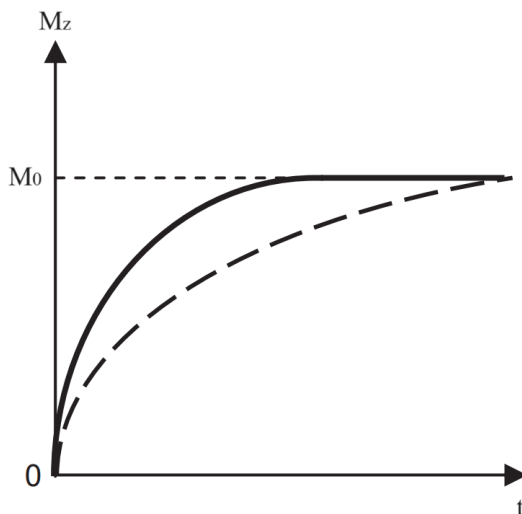


Figura 1.8: Gráficas de restauración de M_z para dos tejidos con valores de T_1 corto (línea continua) y largo (línea discontinua) [15].

En el caso de la interacción espín-red, la solución a las ecuaciones de Bloch para la restauración de la componente M_z para un pulso de α grados está dada por

$$M_z(t) = M_0(1 - (1 - \cos \alpha)e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (1.2.19)$$

Si se considera un pulso de 90° , i.e. $\alpha = \frac{\pi}{2}$, (1.2.19) se reduce a

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (1.2.20)$$

La ecuación (1.2.20) indica entonces que M_z retornará la magnetización neta a la configuración de equilibrio $\vec{M}_0 = M_z \hat{z}$ describiendo una exponencial invertida en el tiempo (ver fig. 1.8), cuyo valor característico T_1 , es el tiempo de relajación requerido para que M_z recupere aproximadamente el 63.21 % del valor de M_0 [Gilli]. Un diagrama ilustrativo de la restauración de M_z se muestra en la figura 1.9.

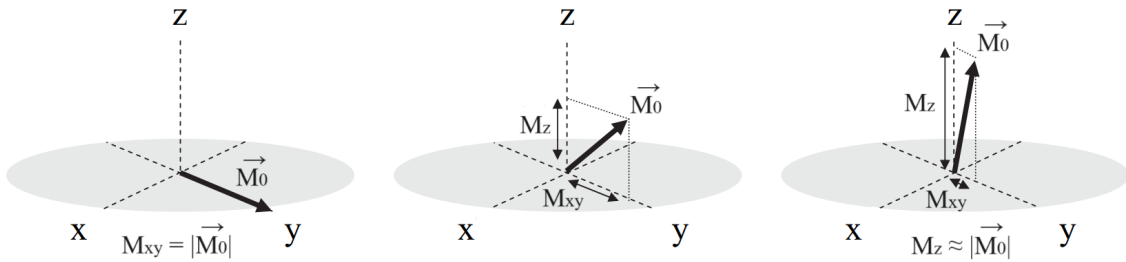


Figura 1.9: Restauración de la magnetización M_z tras la aplicación de un pulso de 90° . Recién apagado el pulso, \vec{M}_0 se encuentra enteramente sobre el plano xy , de modo que $M_{xy} = |\vec{M}_0|$ (izquierda). Pasado un tiempo t , la componente M_z comienza a restaurarse a medida que M_{xy} disminuye (centro). Transcurrido aún más tiempo, el vector \vec{M}_0 casi vuelve a encontrarse enteramente en z , de este modo $M_z \approx |\vec{M}_0|$ (derecha) [15].

La relajación se da debido a que los núcleos de ^1H disipan la energía ganada a otras moléculas o átomos en sus proximidades, i.e. a la red o *lattice*. El tiempo de relajación T_1 depende en gran medida de la intensidad del campo B_0 y del movimiento interno de las moléculas cercanas (movimiento browniano). Los valores de T_1 , dependiendo del tipo de tejido, pueden ir entre los 0.5 hasta los 5 segundos de duración. [15][17]

Por otro lado, el proceso espín - espín gobierna el retorno de la componente transversal M_{xy} al equilibrio térmico, i.e. $M_{xy} = 0$ [15]. La solución a las ecuaciones de Bloch para la anulación de la componente M_{xy} para un pulso arbitrario de α grados está dada por

$$M_{xy}(t) = M_0 \sin \alpha e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (1.2.21)$$

Considerándose un pulso de 90° , i.e. $\alpha = \frac{\pi}{2}$, (1.2.21) entonces es

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \tag{1.2.22}$$

Así, (1.2.22) señala que la componente M_{xy} se desvanecerá describiendo una exponencial decreciente en el tiempo, donde su constante característica T_2 , es el tiempo de relajación requerido para que M_{xy} disminuya hasta el 36.79 % de la magnitud de M_0 [22]. En la práctica, la relajación T_2 es producida debido a que no todos los momentos magnéticos nucleares en \vec{M}_0 (ec. (1.2.11)) precesan a la misma velocidad en el plano xy a lo largo del tiempo.

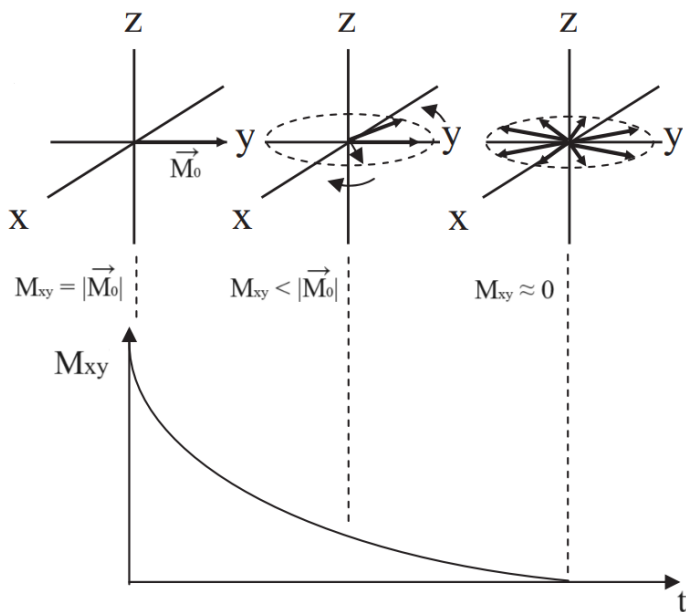


Figura 1.10: Caída de la señal M_{xy} tras la aplicación de un pulso de 90° . De izquierda a derecha se observa como el desfase de los momentos magnéticos de los núcleos de ^1H en \vec{M}_0 favorece a la caída de la señal en el tiempo [15].

Como consecuencia, se producen desfases internos en la rotación entre los momentos magnéticos, promoviendo la anulación entre sí y con ello el desvanecimiento exponencial de M_{xy} [15][17]. La figura 1.10 ilustra esta relación entre el desfase y la caída de la magnetización M_{xy} . La diferencia en la fase es producida tanto por factores intrínsecos como variaciones en el campo magnético local alrededor de cada núcleo de ^1H debido a la composición de los distintos tejidos corporales, así como por factores

externos, como inhomogeneidades en el campo B_0 a lo largo del paciente [15][17]. En ambos casos, el intercambio energético entre los espines nucleares es favorecido, de ahí el nombre de esta interacción. Los tiempos de relajación T_2 para los tejidos del cuerpo se encuentran por debajo de los trescientos milisegundos, en un rango mucho menor a los tiempos de T_1 [17]. Una tabla ilustrativa con distintos tiempos de relajación T_1 y T_2 para diferentes tejidos e intensidades de B_0 se muestra en la tabla 1.2.

Tejido	T_1 (1.5 T)	T_1 (3.0 T)	T_2 (1.5 T)	T_2 (3.0 T)
Materia blanca cerebral	790	1100	90	60
Materia gris cerebral	920	1600	100	80
Hígado	500	800	50	40
Músculo esquelético	870	1420	60	30
Grasa subcutánea	290	360	160	130
Cartílago	1060	1240	42	37

Tabla 1.2: Tiempos de relajación T_1 y T_2 para distintos tejidos del cuerpo humano para intensidades de B_0 de 1.5 T y 3.0 T. Todos los tiempos están expresados en milisegundos (ms). [15]

En el caso de que se presenten grandes variaciones locales en la intensidad del campo B_0 , generalmente en las interfaces entre los tejidos, también se presentarán variaciones importantes en la precesión de los núcleos de ^1H , lo cual provocará que el desfase entre los momentos magnéticos nucleares será mucho más rápido que la relajación pura de T_2 [15]. Los efectos de la inhomogeneidad de B_0 se caracterizan por el tiempo de relajación T_2^+ , de menor valor que la relajación T_2 . A partir de este, tiempo de relajación combinado es definido como T_2^* , cuyo valor está expresado por la ecuación

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2^+} + \frac{1}{T_2} \tag{1.2.23}$$

El valor de la señal T_2^* puede variar desde menos de un milisegundo cerca de un implante metálico, hasta decenas de milisegundos cerca de las interfaces aire/tejido y cientos de milisegundos para los tejidos homogéneos cerebrales [15].

1.2.5. Imágenes en contraste T_1 y T_2

Las imágenes en los sistemas de IRM son obtenidas a partir del envío de múltiples secuencias de pulsos de RF, y de la posterior recepción y procesamiento de la señal de RMN sobre una determinada ROI [14]. De forma particular, dependiendo de como sean las secuencias de pulsos enviadas, las cuales pueden consultarse en el capítulo VI de [22], se da prioridad a la recepción de la señal asociada a una de las relajaciones, T_1 o T_2 , sobre la otra. Esta capacidad de selección entre las señales es de gran relevancia debido a que cada una de ellas provee de un contraste visual distinto a un mismo tejido en la IRM. De este modo, dependiendo de lo que se desee observar en la imagen, e.g. músculo, hueso, grasa, etc., resultará más conveniente la selección de un contraste sobre el otro.

En el caso de las imágenes en contraste T_1 , dado que la relajación espín - red cuantifica la liberación de la energía al medio circundante, el tiempo T_1 dependerá en gran medida del entorno molecular de los núcleos de ^1H , i.e. de la composición del tejido corporal en la zona. Por ejemplo, en moléculas como los lípidos, la energía de los núcleos de ^1H del agua acoplada a estas, conocida como agua ligada, es liberada hacia la propia molécula en forma de energía cinética, favoreciendo a un T_1 corto y una señal RMN de alta intensidad. Por otro lado, para las moléculas de agua no integradas a otras macromoléculas, i.e. el agua libre, el proceso de cesión energética no es tan inmediato debido a la ausencia estructuras moleculares próximas para liberar su energía, provocando en sí mismas tiempos T_1 de mayor duración, junto con una señal RMN de menor intensidad [22]. De este modo, dependiendo de la movilidad del agua dentro de los tejidos orgánicos, se tendrá un tiempo T_1 menor o mayor para cada uno. Dicho de otra manera, cuanto menor sea la movilidad del agua en un tejido, mayor será la intensidad de la señal T_1 asociada y viceversa [22]. En la figura 1.11 se muestra un corte transversal de una IRM cerebral en contraste T_1 , junto con una escala de grises que muestra la intensidad de la señal T_1 recibida según los distintos tejidos presentes en la imagen. Nótese que, dado que el tejido

adiposo (grasa) posee una gran cantidad de agua ligada, se aprecia con una alta intensidad de señal, mientras que, el agua libre, se aprecia con una intensidad más reducida. En este sentido, los tejidos pueden ser fácilmente diferenciados según su concentración de agua, como sucede entre la sustancia blanca y la sustancia gris.

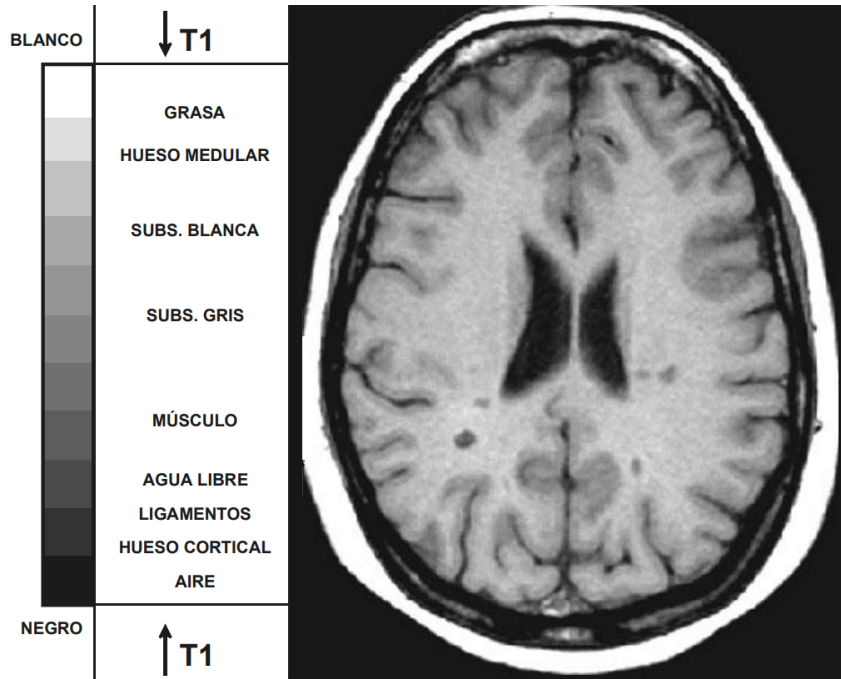


Figura 1.11: Escala de intensidades de la señal T_1 según el tejido (izquierda). Corte transversal de IRM cerebral en contraste T_1 (derecha). [22]

Ahora bien, en lo que respecta a las imágenes en contraste T_2 , dado que la interacción espín - espín está mediada por el intercambio energético entre los núcleos de ^1H , responsable del desfase entre los momentos magnéticos de la componente transversal M_{xy} , el tiempo T_2 dependerá de la intensidad del campo magnético local: $B_\ell = B_0 + \Delta B$, percibido por cada núcleo. En este sentido, para núcleos de ^1H aislados, como los presentes en el agua libre, el campo magnético percibido será casi el mismo para todos los núcleos, por lo que el desfase producido por ΔB contribuirá muy poco a la desaparición de la señal de M_{xy} , teniendo como consecuencia un tiempo T_2 largo y una señal asociada muy intensa en la IRM [22]. Por otra parte, para los tejidos con presencia de agua ligada, debido a que los núcleos de ^1H forman

parte de estructuras moleculares mayores (e.g. lípidos), el campo B_ℓ percibido por cada protón dependerá de como sean dichas estructuras, así, el campo ΔB propio de cada núcleo contribuirá en mayor medida a la desaparición de M_{xy} , provocando así un tiempo T_2 corto y una señal de menor intensidad en la IRM [22]. En la figura 1.12 se muestra un corte transversal de una IRM cerebral en contraste T_2 , junto con la escala de grises que muestra la intensidad de la señal T_2 recibida.

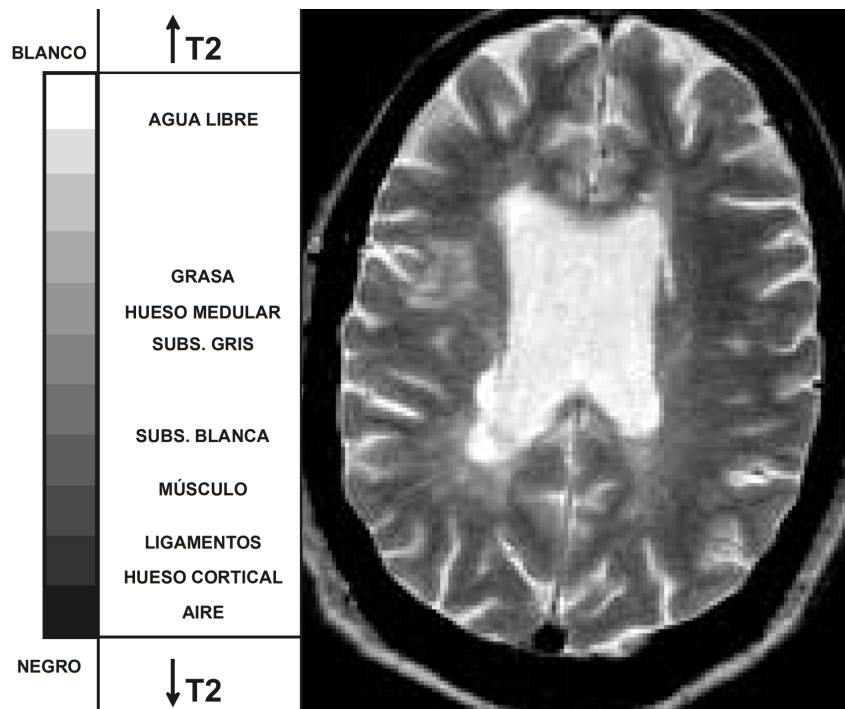


Figura 1.12: Escala de intensidades de la señal T_2 según el tejido (izquierda). Corte transversal de IRM cerebral en contraste T_2 (derecha). [22]

A diferencia de la IRM en la figura 1.11, la señal del agua libre en este caso se muestra como la señal de más alta intensidad en la imagen, seguido del líquido cefalorraquídeo (LCR) en tonalidad gris clara, el tejido adiposo y así hasta el tejido muscular, donde concentración de agua libre ya es muy reducida [22]. En este sentido, en las imágenes tomadas en T_2 , el contraste de los tejidos blandos se invierte respecto de las imágenes en T_1 , permitiendo así una mejor distinción de la distribución de fluidos sobre los tejidos en una ROI.

1.2.6. Imagen por Resonancia Magnética estructural (IRMe)

La IRMe es una técnica de la IRM que tiene como propósito examinar la estructura cerebral a través de la toma de múltiples imágenes, generalmente en contraste T_1 , que forman un escáner volumétrico (imagen tridimensional) del cerebro de un paciente [23]. Esta técnica es utilizada para analizar y cuantificar las características y patrones espaciales (e.g. volumen y distribución) en la anatomía de la materia gris y la materia blanca, fácilmente distinguibles en el contraste T_1 , con el fin de evaluar lesiones localizadas e identificar cambios anatómicos asociables a padecimientos y patologías específicas [23][24]. Para un ejemplo ilustrativo de una IRMe, puede consultar la figura 1.11 de la sección 1.2.5.

1.3. Radiómica

La radiómica es un conjunto de técnicas y procedimientos que permiten la extracción de una gran cantidad de características cuantitativas de una ROI en una imagen médica digital [25], como la IRM. Estos datos, al ser procesados, permiten resaltar información subyacente relacionada con la heterogeneidad, forma y textura de los tejidos presentes en la ROI [26][27], con el propósito de dar mayor objetividad al diagnóstico clínico. De este modo, la radiómica permiten migrar de la interpretación tradicional de las imágenes médicas, basada en rasgos cualitativos y visuales (hasta cierto punto subjetivos), a una interpretación puramente cuantitativa, basada en los valores objetivos y reproducibles de las características extraídas.

Estas técnicas tienen su sustento en dos ideas principales: la primera, considera que las imágenes están fuertemente vinculadas a características clínicas y biológicas, de modo que se considera que contienen suficiente información para indicar, casi por completo, el estado de salud de un paciente; la segunda, por otro lado, sostiene que la información obtenida a partir de las características, es complementaria a la dada por otros medios como resultados de laboratorio o datos fenotípicos, incrementando el conocimiento sobre la ROI y el número de características asociadas a esta [26].

1.3.1. Extracción de características radiómicas

El objetivo central de las técnicas radiómicas es la extracción de características. Las características radiómicas (CR) son extraídas de una ROI a través de algoritmos computacionales [27], donde información sobre la distribución, intensidad y cantidad de píxeles (ROI bidimensional) o vóxeles (ROI tridimensional) es obtenida haciendo uso de métodos estadísticos. Por si mismo, este conjunto de datos estadísticos puede ser considerado CR de primer orden. Sin embargo, métodos estadísticos de órdenes superiores, como filtros de imagen, también son empleados para extraer datos sobre los patrones y relaciones entre los píxeles/vóxeles, utilizadas para obtener otras CR de mayor dimensionalidad [27]. En la práctica, múltiples métodos, o *enfoques de análisis*, pueden ser empleados para extraer características de una ROI, cada uno su propio conjunto de operaciones, por lo que cientos de CR pueden ser extraídas de una misma ROI [27]. Enfoques de análisis comunes, basados en aspectos similares sobre la imagen, e.g. forma, texturas, histogramas (distribución), etc. [28], pueden ser agrupados en *clases* o categorías comunes, permitiendo organizar la variedad de CR disponibles. En la figura 1.13 se muestra, por medio de un diagrama de llaves, la clasificación de las características basadas en forma con enfoque de análisis en la forma tridimensional de la ROI (3D) [29].

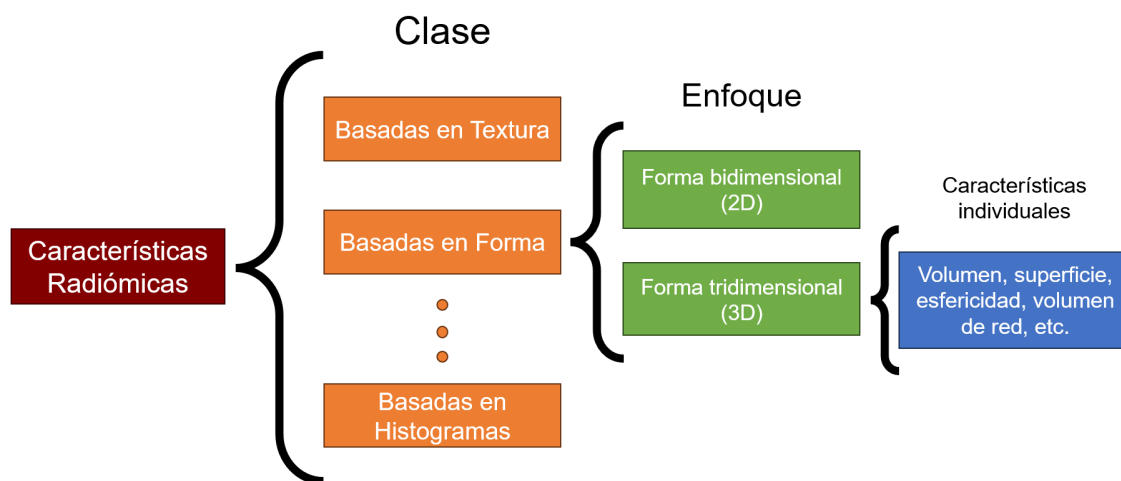


Figura 1.13: Diagrama de la clasificación de características radiómicas según su clase y enfoque de análisis para el conjunto basado en forma 3D.

Un ejemplo ilustrativo de la variedad de enfoques de análisis y características disponibles se puede encontrar en el uso de matrices de textura [28][29]. A grandes rasgos, estas son filtros que extraen información sobre patrones de intensidad en la ROI, buscando relaciones entre sus píxeles/voxeles, cuantificándolas y ordenándolas en matrices. Así pues, según el tipo de relación entre los elementos de la ROI, distintas matrices de textura son obtenidas. En la figura 1.14 se ilustra la obtención de tres matrices de textura distintas a partir de una imagen bidimensional de 5x5 px. y de cuatro niveles de intensidad de gris.

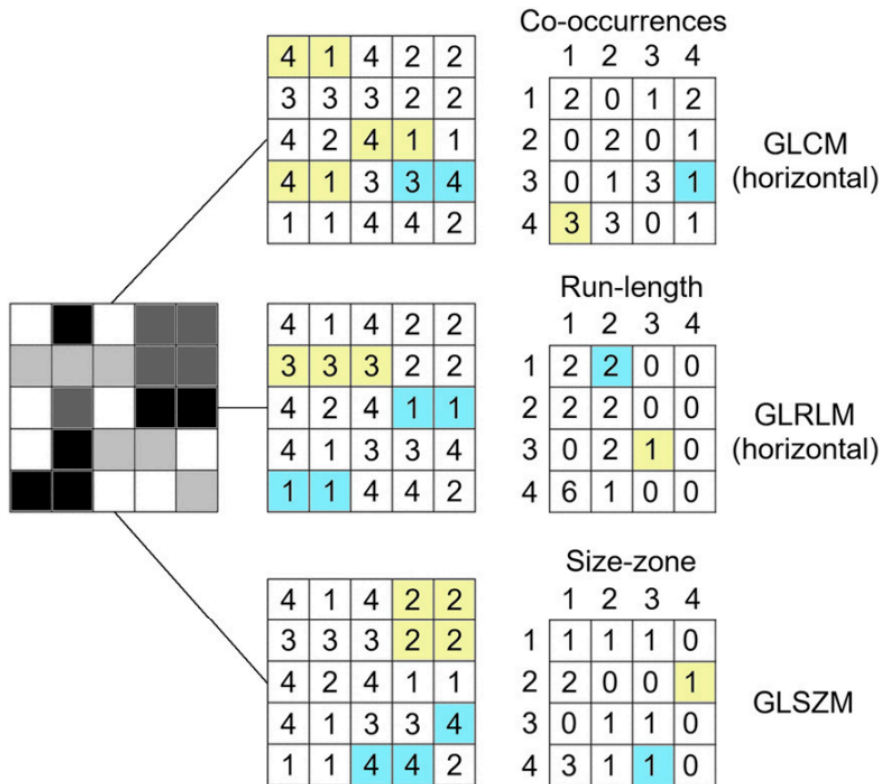


Figura 1.14: Ilustración de la extracción de las matrices de textura GLCM, GLRLM y GLSZM a partir de una imagen bidimensional [28]. Las consideraciones, operaciones y métodos matemáticos empleados para el cálculo de cada matriz puede ser encontrado en [29].

Se debe tomar en cuenta que, pese a la utilidad que suponen las CR como descriptores cuantitativos del estado de una ROI [27][26], al ser características de alta dimensionalidad, un gran número de estas no posee un significado físico y directamente observable sobre la imagen, por lo que su significado yace únicamente en el

abstracto matemático. Una lista detallada de características radiómicas para investigación, junto a sus enfoques de análisis y descripción matemática, puede ser consultada en el manual de referencia de la *Image Biomarker Standardisation Initiative* (IBSI) [29].

A continuación, se describirán aquellas características (junto a su clase y enfoque de análisis) utilizadas en esta investigación, todas ellas documentadas en [29] e implementadas a través la biblioteca PyRadiomics en el lenguaje de programación Python [30].

1.3.2. Características basadas en forma

Las características radiómicas basadas en forma describen las propiedades geométricas de las ROI [28][29]. Muchas de las CR dentro de esta clase se establecen directamente de datos geométricos como superficies, volúmenes, longitudes de ejes y sus proporcione entre sí, etc., ya sea que hayan sido calculadas de forma directa (contando vóxel por vóxel) o a través de alguna aproximación. Por ello, la interpretación de gran parte de las CR de esta clase, es relativamente intuitiva.

1.3.2.1. Forma tridimensional (3DS)

En este enfoque de análisis, se incluyen aquellas características asociadas con el tamaño y la forma tridimensional de la ROI, con base en la disposición espacial de sus vóxeles, independientemente de las intensidades de gris dentro de los mismos.

Según la IBSI, a menos que se especifique lo contrario, las características se derivan de una representación aproximada de la ROI por medio de un enmallado triangular obtenido a través del uso de algoritmos de mallado descritos en [31]. En términos generales, para crear la malla, los vertices de cada triángulos son definidos como puntos a medio camino entre un vóxel dentro de la ROI y uno fuera de la misma. Luego, al conectar estos vertices, una malla de triángulos conectados es generada y, a través de operaciones vectoriales, las distancias y vectores normales de cada triángulo son calculadas [29].

La mayoría de las CR asociadas a la forma tridimensional de una ROI son extraídas a partir de operaciones que involucran a los siguientes datos.

- N_{vx} : Número de vóxeles incluidos en la ROI.
- N_f : Número de caras (triángulos) definidos en la malla.

1.3.2.1.1. Volumen de la malla (Mesh Volume)

Sea V_i el volumen de un tetraedro dentro de la malla definido por los vértices a , b y c de la cara exterior de uno de sus triángulos y el origen coordenado \mathcal{O} de la ROI

$$V_i = \frac{\overline{\mathcal{O}a_i} \cdot (\overline{\mathcal{O}b_i} \times \overline{\mathcal{O}c_i})}{6} \quad (1.3.1)$$

el volumen total de la malla, o *mesh volume*, V_m de la ROI estará dado por

$$V_m = \sum_{i=1}^{N_f} V_i \quad (1.3.2)$$

De este modo, tomando la suma de todos los elementos V_i en la ROI, el volumen total de la malla es obtenido. A menos que se especifique lo contrario, V_m posee unidades de mm.

1.3.2.1.2. Volumen de vóxeles (Voxel Volume)

El volumen de vóxeles, o *Voxel Volume*, V_{vx} es el volumen total de la ROI obtenido, a diferencia del volumen de la malla, a partir de la suma del volumen V_k en mm de cada uno de los vóxeles que conforman la ROI (especificado en la resolución espacial del instrumento de IRM). Este volumen se expresa como

$$V_m = \sum_{k=1}^{N_{vx}} V_k \quad (1.3.3)$$

En la práctica, para ROI's conformadas por millares de vóxeles, las diferencias entre el volumen de vóxeles y el volumen de la malla suelen ser despreciables. Sin

embargo, para volúmenes con un número bajo de vóxeles (de 10 a 100 vóxeles), el volumen de vóxeles puede sobre estimar el volumen de la ROI en comparación con el volumen de la malla. Por lo tanto, V_{vx} sólo se utiliza como característica de referencia y no en el cálculo de otras características morfológicas. [29]

1.3.2.1.3. Longitud de eje mínimo (Least Axis Length)

Para obtener la longitud de eje mínimo, o *Least Axis Length*, es necesario apoyarse del análisis de componentes principales (PCA). En una figura tridimensional, como una ROI, el PCA genera tres eigenvectores ortogonales $\{\hat{e}_1, \hat{e}_2, \hat{e}_3\}$ y tres eigenvalores $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$. Estos elementos geométricos describen los ejes de una elipsoide, donde los eigenvectores determinan su orientación en el espacio de componentes principales (PC) y los eigenvalores indican su extensión a lo largo de cada dirección. Los eigenvalores se organizan de manera que $\lambda_{may} \geq \lambda_{men} \geq \lambda_{min}$, correspondiendo a los ejes mayor, menor y mínimo del elipsoide, respectivamente. [29]

Sean a , b y c los semiejes mayor, menor y mínimo respectivamente para la elipsoide en el espacio de PC, estos pueden ser expresados en función de sus eigenvalores como

$$a = 2\sqrt{\lambda_{may}} \tag{1.3.4}$$

$$b = 2\sqrt{\lambda_{men}} \tag{1.3.5}$$

$$c = 2\sqrt{\lambda_{min}} \tag{1.3.6}$$

Considerando esto, la longitud del eje mínimo ℓ_{min} se define como el doble del semieje c , es decir

$$\ell_{min} = 4\sqrt{\lambda_{min}} \tag{1.3.7}$$

Esta característica puede entenderse como la profundidad del elipsoide a lo largo de uno de los eigenvectores ortogonales. En el caso de una ROI bidimensional, al no existir profundidad a lo largo de un tercer eigenvector, $\ell_{min} = 0$ y se tendrá una elipse [32].

1.3.2.1.4. Planitud (Flatness)

La planitud, o *flatness*, f_λ muestra la relación entre la longitud del mayor y el eje menor del elipsoide en el espacio PC de la ROI. Por razones computacionales [29], esta característica se define como el inverso de la verdadera planitud. Así, de (1.3.5) y (1.3.6) se tiene que

$$f_\lambda = \sqrt{\frac{\lambda_{min}}{\lambda_{may}}} \quad (1.3.8)$$

La relación entre las longitudes de ambos ejes puede interpretarse como la tendencia de un volumen a ser, o no, plano en relación con su longitud máxima. Los valores de la planitud oscilan entre 1, indicando que se tiene un volumen tridimensional, y 0, indicando que la ROI es completamente plana.

1.3.3. Características basadas en textura

Las características radiómicas basadas en textura describen las variaciones locales en las intensidades discretizadas de nivel de gris en una ROI a través de la búsqueda de relaciones y patrones entre sus vóxeles, generalmente por medio de matrices de textura (ver figura 1.14). Dependiendo del tipo de patrones que se deseen identificar en la ROI, una gran cantidad de enfoques de análisis basados en textura pueden ser utilizados para extraer distintas características de relevancia. A diferencia de como ocurre con las características basadas en forma, la mayoría de estas son de alta dimensionalidad y, aunque aporten información, no poseen interpretación directa sobre el estado de la ROI. Aún así, las características de textura poseen gran importancia dentro del análisis de ROI's 2D y 3D [29].

1.3.3.1. Matriz de co-ocurrencia de nivel de gris (GLCM)

La GLCM expresa la distribución de combinaciones de niveles de gris N_g entre de vóxeles vecinos (o píxeles en el caso 2D) a lo largo de una de las direcciones de una ROI. Para una ROI tridimensional, cada vóxel tiene una vecindad de 26

vóxeles adyacentes, considerando una distancia inmediata ($\delta = 1$) de cada vóxel, i.e. combinaciones de pares de vóxeles. De este modo, existen 13 direcciones θ en las cuales la GLCM puede ser calculada, cuya lista pueden encontrarse en el apartado 3.6 de [29]. Para calcular las CR a través de la GLCM, la ROI es dividida en secciones bidimensionales, de modo que una GLCM, con una misma distancia δ y dirección θ , es calculada para cada corte. Posteriormente, para integrar la información de todas las secciones, una de las técnicas consiste en calcular y promediar las CR de cada matriz para obtener un único conjunto de características para toda la ROI [29]. Esta técnica es empleada por PyRadiomics para calcular las CR de los enfoques de análisis basados en textura, y por lo tanto utilizada en el resto de esta investigación.

Supóngase que se tiene la sección de una ROI cuyas intensidades se encuentran discretizadas en cinco niveles de gris y tiene un tamaño de $5\text{px} \times 5\text{px}$. Sea \mathbb{I} la matriz representante de este corte

$$\mathbb{I} = \begin{pmatrix} 1 & 2 & 5 & 2 & 3 \\ 3 & 2 & 1 & 3 & 1 \\ 1 & 3 & 5 & 5 & 2 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 2 \\ 1 & 2 & 4 & 3 & 5 \end{pmatrix}$$

se tiene que para $\delta = 1$ (píxeles adyacentes) y $\theta = 0^\circ$ (píxeles a la izquierda y/o a la derecha del píxel central), la GLCM, denotada por \mathbb{M} , está dada como

$$\mathbb{M} = \begin{pmatrix} 6 & 4 & 3 & 0 & 0 \\ 4 & 0 & 2 & 1 & 3 \\ 3 & 2 & 0 & 1 & 2 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 3 & 2 & 2 & 2 \end{pmatrix}$$

El elemento $m(i, j)$ representa entonces el número de veces que el nivel de gris i se combina con el nivel de gris j en dos píxeles separados por una distancia de δ píxeles a lo largo de la dirección θ . Nótese que, dado que se contabilizan las combinaciones en ambos sentidos, fuera de la diagonal se cumple que $m(i, j) = m(j, i)$. Por lo tanto, la matriz es simétrica.

1.3.3.1.1. Sombra de conjunto (Cluster Shade)

La sombra de conjunto, o *Cluster Shade* [33], C_s para una GLCM de $N_g \times N_g$, se define como

$$C_s = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i + j - \mu_x - \mu_y)^3 p(i, j) \quad (1.3.9)$$

con:

- $p(i, j) = \frac{m(i, j)}{\sum m(i, j)}$ son los elementos de la GLCM normalizada, i.e. de la matriz de distribución de probabilidades de pares de intensidades \mathbb{P} , ilustrada en la sección 3.6 de [IBSI].
- $\mu_x = \sum_{i=1}^{N_g} p_x(i) i$ es la intensidad media de la probabilidad de fila marginal $p_x(i) = \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j)$ de la matriz \mathbb{P} .
- $\mu_y = \sum_{j=1}^{N_g} p_y(j) j$ es la intensidad media de la probabilidad de columna marginal $p_y(j) = \sum_{i=1}^{N_g} p(i, j)$ de la matriz \mathbb{P} .

A grandes rasgos, valores positivos de C_s indican la presencia de regiones a lo largo de la ROI con transiciones más marcadas (gran diferencia de niveles de gris) entre sus vóxeles, mientras que valores negativos indican regiones de transición más suaves entre estos (poca diferencia de niveles de gris).

1.3.3.2. Matriz de longitud de ejecución de nivel de gris (GLRLM)

La GLRLM es una matriz que cuantifica las regiones o ejecuciones, de píxeles/vóxeles consecutivos, de iguales niveles de gris, a lo largo de una dirección θ

dentro de una ROI. Para una sección bidimensional \mathbb{I} de $5\text{px} \times 5\text{px}$ y cinco niveles de gris

$$\mathbb{I} = \begin{pmatrix} 5 & 2 & 5 & 4 & 4 \\ 3 & 3 & 3 & 1 & 3 \\ 2 & 1 & 1 & 1 & 3 \\ 4 & 2 & 2 & 2 & 3 \\ 3 & 5 & 3 & 3 & 2 \end{pmatrix}$$

la matriz \mathbb{M} asociada a la GLRLM, de N_g niveles de gris por N_r píxeles consecutivos y $\theta = 0^\circ$ (dirección horizontal), estará dada por

$$\mathbb{M} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 3 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 4 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 3 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Donde, el elemento $m(i, j|\theta)$, describe el número de veces que una cadena de j píxeles consecutivos de nivel de gris i , se repite a lo largo de un ángulo θ en \mathbb{I} .

De forma particular, para este enfoque de análisis, además de requerir seccionar la ROI en cortes bidimensionales, los valores de las CR se calculan para cada dirección θ de forma independiente, integrándose a través de un promedio [30][29].

1.3.3.2.1. Falta de uniformidad en el nivel de grises (Gray Level Non-Uniformity)

La falta de uniformidad en el nivel de grises, o *Gray Level Non-Uniformity*, G_n evalúa la similitud que existen entre valores de niveles de gris en la ROI [34]. Valores bajos de G_n pueden correlacionarse con una mayor similitud entre los valores de intensidad de la imagen, i.e. con una ROI más homogénea [30]. Matemáticamente,

la G_n está definida como

$$G_n = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \left(\sum_{j=1}^{N_r} m(i, j|\theta) \right)^2}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} m(i, j|\theta)} \quad (1.3.10)$$

1.3.3.3. Matriz de diferencia de tonos de grises vecinos (NGTDM)

La NGTDM es una matriz que cuantifica la diferencia entre el nivel de gris de un píxel/vóxel central y el nivel de gris promedio de sus vecinos dentro de una distancia δ . La suma de las diferencias absolutas para el nivel de gris i es almacenada en la matriz [35]. Dado que para esta matriz se toman en cuenta todos los vóxeles adyacentes al vóxel central, la NGTDM puede ser calculada de forma directa para una ROI tridimensional, sin necesidad de ser seccionada en el proceso.

Sea \mathbf{X}_{gl} el conjunto de vóxeles de una ROI tridimensional de N_v vóxeles, con $x_{gl}(j_x, j_y, j_z) \in \mathbf{X}_{gl}$ un vóxel en la posición (j_x, j_y, j_z) de la ROI, entonces el promedio de nivel de gris $\bar{A}_i = \bar{A}(j_x, j_y, j_z)$ de su vecindario δ se define como

$$\bar{A}_i = \frac{1}{N_v} \sum_{k_x=-\delta}^{\delta} \sum_{k_y=-\delta}^{\delta} \sum_{k_z=-\delta}^{\delta} x_{gl}(j_x + k_x, j_y + k_y, j_z + k_z) \quad (1.3.11)$$

Donde $(k_x, k_y, k_z) \neq 0$ y $x_{gl}(j_x + k_x, j_y + k_y, j_z + k_z) \in \mathbf{X}_{gl}$ [29]. Una vez obtenido \bar{A}_i , se calcula la suma de las diferencias absolutas s_i para un nivel de gris i

$$s_i = \sum_{i=1}^{n_i} |i - \bar{A}_i| \quad ; \quad n_i \neq 0 \quad (1.3.12)$$

donde n_i es el número de vóxeles en la ROI con intensidad i , y la probabilidad de nivel de gris p_i

$$p_i = \frac{n_i}{N_{vn}} \quad (1.3.13)$$

donde $N_{vn} \leq N_v$ es el número total de vóxeles en la ROI que comparten al menos un vóxel vecino.

Para fines ilustrativos, una NGTDM para una ROI de cuatro niveles de gris ($N_g = 4$) quedaría dispuesta como

$$\mathbb{M} = \begin{matrix} & i & n_i & s_i & p_i \\ \begin{pmatrix} 1 \\ 2 \\ 3 \\ 4 \end{pmatrix} & & & & \end{pmatrix}$$

1.3.3.3.1. Aspereza (Coarseness)

La aspereza, o *Coarseness*, C_s se define como

$$C_s = \frac{1}{\sum_{i=1}^{N_g} s_i p_i} \quad (1.3.14)$$

Esta cantidad proporciona información respecto al cambio en las intensidades de gris de los vóxeles de la ROI en función de las diferencias s_i ponderadas por p_i . Un valor alto de aspereza indica una tasa de cambio más baja y una textura más uniforme, con diferencias de intensidades pequeñas, a través de la ROI [30].

1.3.3.4. Matriz de dependencia del nivel de gris (GLDM)

La GLDM es una matriz de textura que cuantifica las dependencias de niveles de gris en una ROI, esto a partir del número de vóxeles vecinos alrededor de un vóxel central a una distancia δ , similar al caso de la NGTDM. Sin embargo, solo se considera que un vóxel vecino con nivel de gris j depende de un vóxel central i si se cumple que $|i - j| \leq \alpha$, con $\alpha \in \mathbb{Z}^+$ el parámetro de aspereza [29]. En una matriz GLDM (\mathbb{M}), el elemento $m(i, j)$ describe el número de veces que aparece un vóxel con nivel de gris i con j vóxeles dependientes en su vecindario dentro de la ROI. El desarrollo matemático de los elementos de esta matriz, similar al de los elementos de la NGTDM, puede ser encontrado en la sección 3.11 de [29].

La GLDM puede ser calculada directamente para una ROI tridimensional. No obstante, para fines ilustrativos, considérese un corte bidimensional \mathbb{I} de $5\text{px} \times 5\text{px}$ y cinco niveles de gris ($N_g = 5$) dada por

$$\mathbb{I} = \begin{pmatrix} 5 & 2 & 5 & 4 & 4 \\ 3 & 3 & 3 & 1 & 3 \\ 2 & 1 & 1 & 1 & 3 \\ 4 & 2 & 2 & 2 & 3 \\ 3 & 5 & 3 & 3 & 2 \end{pmatrix}$$

De esto, para $\alpha = 0$ y $\delta = 1$, la matriz \mathbb{M} se expresará como

$$\mathbb{M} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & 1 \\ 1 & 2 & 3 & 0 \\ 1 & 4 & 4 & 0 \\ 1 & 2 & 0 & 0 \\ 3 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

1.3.3.4.1. Falta de uniformidad de dependencia (Dependence Non-Uniformity)

La falta de uniformidad de dependencia, o *Dependence Non-Uniformity*, D_n es una característica que mide la similitud de las dependencias a través de la ROI, indicando el seguimiento de patrones por los vóxeles dentro de la misma. En ese sentido, valores altos de D_n indican mayor variabilidad en las dependencias de niveles de gris en la ROI, lo que implica que no siguen un patrón uniforme. Matemáticamente D_n se define como

$$D_n = \frac{\sum_{j=1}^{N_d} \left(\sum_{i=1}^{N_g} m(i, j) \right)^2}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} m(i, j)} \quad (1.3.15)$$

Donde N_d es el número total de dependencias en la ROI.

1.4. Redes neuronales artificiales (RNA)

Las RNA son un conjunto de sistemas computacionales paralelos constituidos por un gran número de procesadores simples, interconectados entre sí, que imitan la función biológica del cerebro humano para procesar y reconocer, a través del entrenamiento (ensayo y error), determinados patrones en un conjunto de datos [36][37]. Matemáticamente, una RNA puede ser considerada un grafo dirigido (ver figura 1.15a) [37], en donde el conjunto de procesadores, vistos como los nodos del grafo, se enlazan entre sí a través de aristas, o conexiones, en una determinada dirección. En este sentido, cada nodo de la RNA, ahora llamado *neurona*, realiza una serie de cálculos simples en relación a los datos que recibe como entrada, previamente ponderados a través de un *peso* asignado, de modo que si su resultado es mayor a un determinado umbral, la neurona lo transmite como una *señal* de entrada a las siguientes. De esta manera, la información que ingresa a la RNA se procesa a medida que se propaga dentro de la misma para generar una respuesta (ver figura 1.15b).

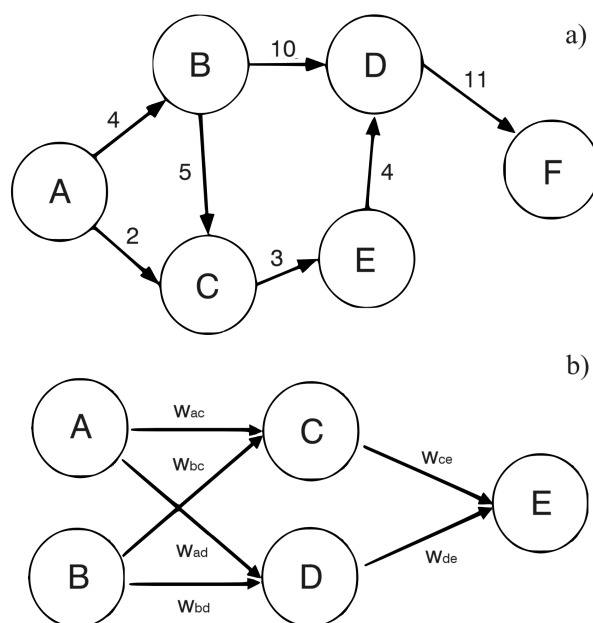


Figura 1.15: **a)** Representación de un grafo dirigido de seis nodos con aristas ponderadas. **b)** Representación simple de una RNA como un grafo dirigido de aristas ponderadas. La ponderación en pesos w determina la relevancia de la información transmitida entre las neuronas.

En su forma más general, una RNA consta de tres secciones principales: una capa de entrada, encargada de recibir los datos a procesar; una o varias capas ocultas, encargadas de procesar dichos datos; y una capa de neuronas de salida, encargada de proporcionar el resultado (o resultados) de la red; cada una conformada por un determinado número de neuronas. Un esquema ejemplo de la arquitectura de una red neuronal clásica se muestra en la figura 1.16. Tanto el número de capas por RNA como el número de neuronas por capa puede ser modificado libremente.

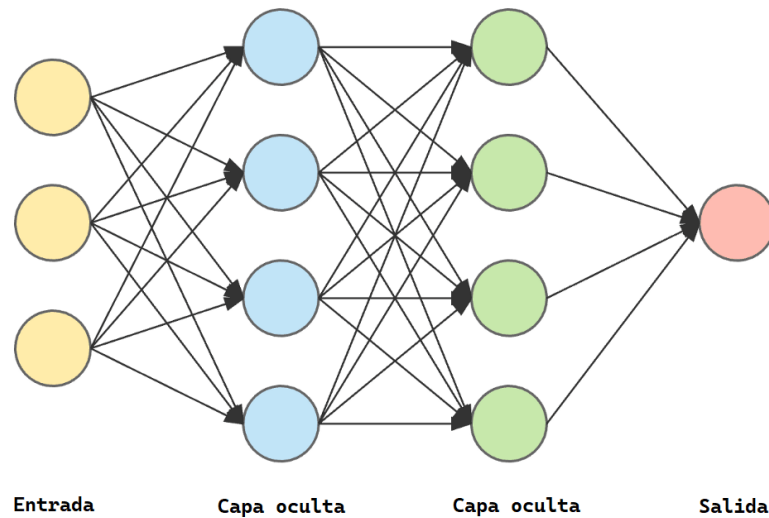


Figura 1.16: Esquema general de una RNA clásica (también llamada perceptrón multicapa) de cuatro capas y doce neuronas: tres en la capa de entrada (color amarillo), ocho en dos capas ocultas (color azul y verde) y una neurona en la capa de salida (color rosa). La información se procesa siguiendo la dirección de los pesos neuronales (flechas negras). Imagen de [38].

El procesamiento en paralelo de los datos a través de todas las neuronas de la RNA hace que estas puedan tomar grandes cantidades de información y generar respuestas lógicas, únicamente basadas en sus datos de entrada. En este aspecto, las RNA utilizan características relevantes en los datos, encontradas durante su procesamiento, para proporcionar soluciones aproximadas a problemas determinados, generalmente a aquellos difícilmente resolubles por otros métodos matemáticos analíticos. Debido a estas capacidades, las RNA son ampliamente utilizadas en el mapeo de funciones no lineales, procesamiento de imágenes, reconocimiento y clasificación de patrones, entre otros problemas de alta dimensionalidad.

1.4.1. Neurona artificial

La neurona artificial es la unidad de procesamiento fundamental de la RNA. Dentro, se llevan a cabo todas las operaciones necesarias para que la red aprenda y genere las soluciones a los problemas que se le indique resolver.

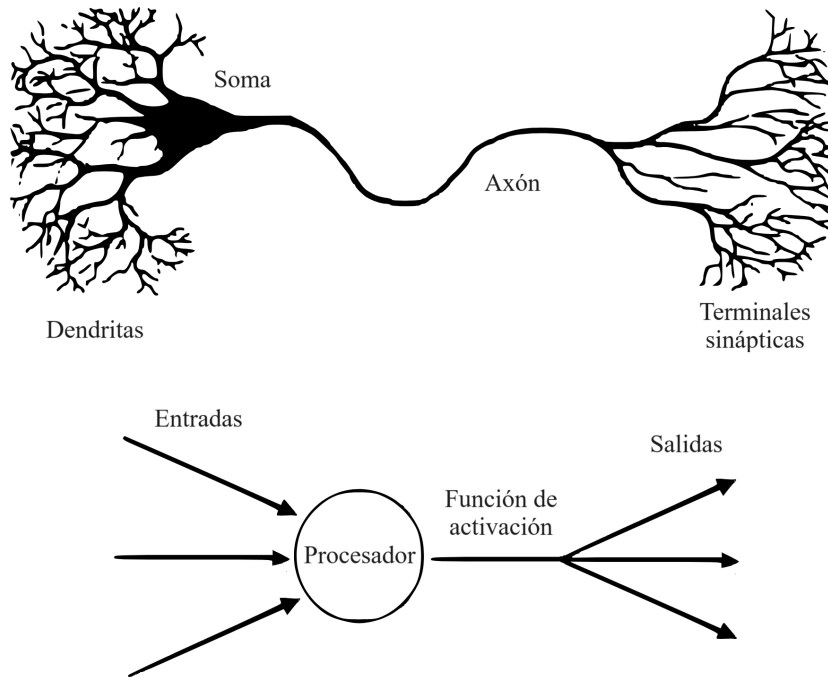


Figura 1.17: Correspondencia entre los componentes de una neurona humana (arriba) y una neurona artificial (abajo). En la práctica, la función de activación se encuentra integrada al procesador dentro de la neurona. Sin embargo, para mejora de la comparación, se ha colocado fuera de esta.

La neurona artificial toma inspiración de la neurona humana, posee un cuerpo integrado por un soma, dendritas, un axón y terminales de sinapsis, representados como un procesador, las entradas, una función de activación (dentro de la que se toma en cuenta el umbral), y las salidas dentro del nodo de un grafo, tal como se muestra en la figura 1.17.

Por si misma, una sola neurona artificial no posee un poder de procesamiento muy significativo, pues cada una se limita a realizar operaciones muy simples y a entregar como resultado un único valor escalar, en una operación no lineal. Sin embargo, el uso en conjunto de varias neuronas conectadas entre sí, brinda poder

suficiente para identificar una gran cantidad de patrones y características dentro de los datos a procesar en la red.

1.4.1.1. Principio de operación de la neurona artificial

En términos generales, una neurona artificial opera de forma similar a una función matemática: recibe como entrada un determinado conjunto de datos, ya sea externos o provenientes de otras neuronas, ejecuta una serie de operaciones entre ellos, y devuelve un valor distinto que es transmitido como entrada a las siguientes neuronas o resultado de la red.

Considérese un vector de n datos de entrada de la forma $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ para una neurona artificial. Para ser ingresado en la neurona, cada dato es ponderado a través de un peso en el vector $\mathbf{w} = (w_1, w_2, \dots, w_n)$ según sea su importancia. La ponderación se realiza a través del producto interno de ambos vectores

$$\mathbf{w} \cdot \mathbf{x} = \sum_k^n w_k x_k \quad (1.4.1)$$

La salida de la neurona está determinada por el resultado de la operación en (1.4.1). Súpongase que, en este caso, la neurona transmitirá un valor de 1 a las siguientes si el resultado obtenido es mayor a un determinado umbral, el cual será denotado por β . Matemáticamente, la salida de la neurona puede expresarse como una función a trozos $f(\mathbf{z})$, con $\mathbf{z} = \mathbf{w} \cdot \mathbf{x}$, dada por

$$f(\mathbf{z}) = \begin{cases} 1 & \text{si } \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} > \beta \\ 0 & \text{si } \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} \leq \beta \end{cases} \quad (1.4.2)$$

reescribiendo las condiciones de (1.4.2), asignando $b = -\beta$ como el *sesgo* de la neurona y considerando $\mathbf{z} = \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b$, se obtiene que

$$f(\mathbf{z}) = \begin{cases} 1 & \text{si } \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b > 0 \\ 0 & \text{si } \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b \leq 0 \end{cases} \quad (1.4.3)$$

Nótese que, considerando que los datos de entrada \mathbf{x} son valores fijos, la salida de la neurona dependerá completamente del valor de los pesos \mathbf{w} y sesgo b establecidos dentro de ella, los cuales pueden ser ajustado a conveniencia para cualquier valor en los números reales. De esta forma, \mathbf{w} y b son los parámetros de la neurona. Por otra parte, la función $f(\mathbf{z})$ recibe el nombre de *función de activación*, e indica la manera en como se transmite la información de salida a las otras neuronas. De forma particular, la función $f(\mathbf{z})$ utilizada en esta descripción se conoce como función escalón y genera una salida binaria de 0 o 1 en la neurona [39].

Una vez completado este proceso, la salida y_i de la neurona es transmitida a las siguientes y el proceso se repite hasta que. A las neuronas que siguen este principio de operación se les conoce como Perceptrones [40]. Un diagrama completo de un perceptrón, con cada una de sus operaciones, se muestra en la figura 1.18.

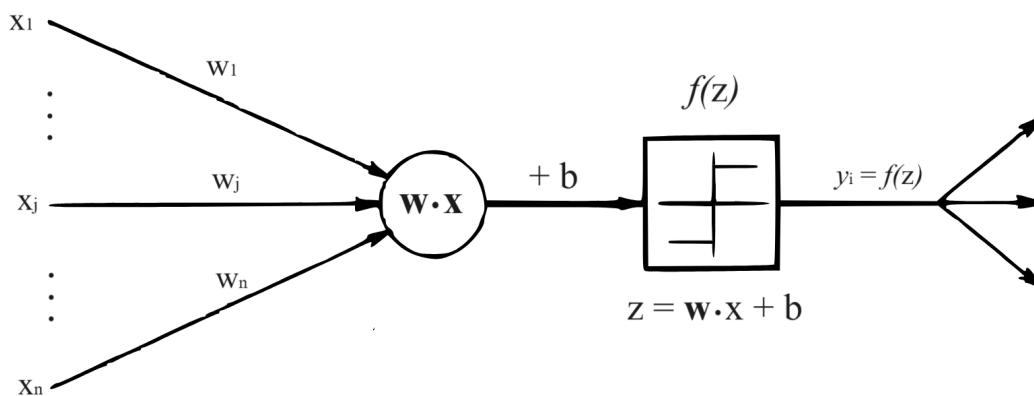


Figura 1.18: Representación gráfica de un perceptrón con las operaciones involucradas en cada una de sus partes, desde la entrada de los datos \mathbf{X} , hasta la salida de la respuesta y_i . La salida de un perceptrón se convierte en parte de la entrada de otros en la siguiente capa de la RNA.

1.4.1.2. Funciones de activación

Como se mencionó en la sección 1.4.1.1, las funciones de activación son las encargadas de determinar la forma del resultado de salida en las neuronas artificiales, previo a que este sea propagado. Dependiendo de la tarea que se desee realizar con la RNA, existe una gran variedad de funciones que pueden ser utilizadas según sea conveniente. En la gran mayoría de los casos, se suele optar por funciones no lineales,

ya que su uso ha demostrado mejora en la capacidad de resolución de problemas en las RNA, a comparación de otras funciones como las lineales [41].

Una lista con algunas de las funciones no lineales más utilizadas en RNA puede ser encontrada en [42]. A continuación se abordarán las funciones de activación utilizadas en esta investigación.

1.4.1.2.1. Unidad Lineal Rectificada (ReLU)

La función Unidad Lineal Rectificada, o ReLU, es una función no lineal y no acotada definida como

$$f(\mathbf{z}) = \max(0, \mathbf{z}) \tag{1.4.4}$$

con $\mathbf{z} = \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b$ y cuya gráfica se presenta en la figura 1.19 [43].

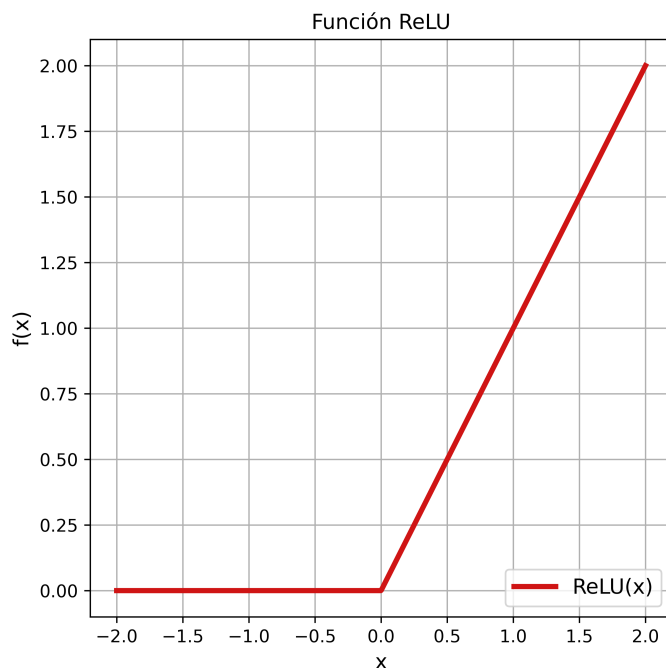


Figura 1.19: Gráfica de la función ReLU.

Esta función se utiliza principalmente en las neuronas de las capas ocultas de la RNA. Por su forma, anula la propagación de aquellas neuronas en donde se obtenga $\mathbf{z} < 0$, forzándolas a cero; mientras que en los casos donde se cumpla $\mathbf{z} > 0$, la información completa de los datos, pesos y sesgos pasará a la siguiente neurona

y así sucesivamente. En este sentido, algunas de las neuronas dentro de las capas ocultas se activaran y desactivaran de forma aleatoria durante el ajuste de los pesos y sesgos de la red, favoreciendo un entrenamiento de mayor eficiencia [43].

1.4.1.2.2. Función logística (Sigmoide)

La función logística, o sigmoide, es una función no lineal y acotada definida de la forma

$$f(\mathbf{z}) = \frac{1}{1 + e^{-\mathbf{z}}} \quad (1.4.5)$$

y cuya gráfica puede consultarse en la figura 1.20 [44].

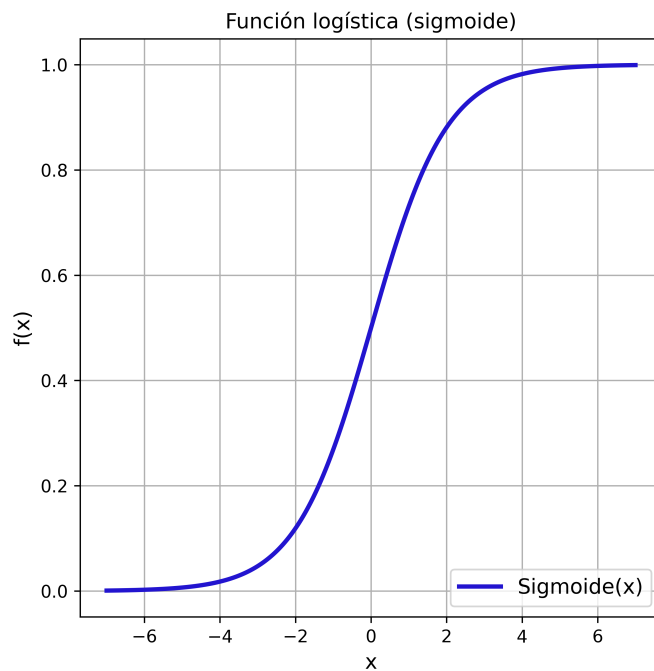


Figura 1.20: Gráfica de la función logística.

A diferencia de como ocurre con la función ReLU, el rango de la función sigmoide se encuentra acotado entre los valores 0 y 1, lo cual resulta de gran utilidad para convertir las entradas de la neurona en valores que representan probabilidades de carácter binario. En este sentido, esta función es mayormente utilizada en las neuronas de la capa de salida de las RNA de clasificación, cuando se desea indicar una de dos posibles clases de resultado.

1.4.2. Aprendizaje supervisado

Un algoritmo de *machine learning* (ML), como una RNA, es un algoritmo capaz de aprender de un determinado conjunto de datos [45].

Según Mitchell (1997) [46], se dice que un algoritmo aprende de una experiencia E , en una determinada clase de tarea T con medida de rendimiento P , si el rendimiento en la tarea T , medida por P , mejora con la experiencia E . Existen diversas formas en las que un algoritmo de ML puede aprender a realizar una determinada tarea. En el caso de las RNA, es de particular interés el aprendizaje supervisado.

Una RNA sigue un modelo de aprendizaje supervisado cuando la salida general de la red, tras el procesamiento del conjunto de datos, se encuentra asociada con un valor de etiqueta previamente establecido como valor objetivo de la salida. Esto permite que la RNA compare dicho valor con el resultado que haya obtenido, de modo que si la respuesta es muy diferente de la etiqueta, la RNA realiza los ajustes necesarios en los pesos y sesgos de cada neurona para aproximar tanto como sea posible el resultado a su etiqueta. El procedimiento se realiza bajo la siguiente premisa: si la red aprende a identificar grupos de características similares, relacionados con una determinada etiqueta, se espera que hasta cierto punto la red aprenda a distinguir estas características en otros conjuntos de datos, ajenos a los previamente etiquetados. Dicho de otra forma, tras un proceso de aprendizaje con datos y etiquetas conocidas, se espera que la RNA sea capaz de clasificar y predecir una etiqueta sobre datos de características similares pero desconocidos para la red.

1.4.3. Actualización de los pesos y sesgos de las RNA

Las RNA de aprendizaje supervisado se entrenan haciendo repetir el paso de un conjunto de datos de n elementos con n etiquetas identificadoras cada uno (e.g. imágenes de perros y gatos, medidas de pétalos y sépalos de distintos tipos de flor, etc.) durante un determinado número de ciclos o *épocas*. En cada época, la red debe ajustar sus pesos y sesgos de manera que, eventualmente, se obtengan los

valores adecuados para poder predecir, con una determinada exactitud, la etiqueta de elementos ajenos al conjunto de datos inicial.

1.4.3.1. Descenso de gradiente

Una manera habitual de actualizar los pesos y sesgos de una RNA durante su entrenamiento es a través de la técnica de descenso de gradiente [45]. Esta permite plantear el proceso de actualización como un problema de optimización, donde una función arbitraria f (no confundir con la función de activación), que dependa del conjunto de pesos \mathbf{w} y sesgos b de la RNA, debe ser minimizada a través de la búsqueda de sus puntos críticos en todas sus dimensiones (i.e. para todo valor de w y b en la red). Por lo general, las funciones de las RNA contienen una cantidad considerable de puntos críticos asociados a mínimos locales y puntos silla, lo cual dificulta el proceso de optimización en la búsqueda del mínimo absoluto de la función. Debido a esto, en la práctica, el mínimo global no necesariamente siempre es alcanzado, especialmente para problemas de múltiples dimensiones.

Para encontrar un punto crítico x_j^c en una función f de n entradas (y por lo tanto n dimensiones), el descenso de gradiente hace uso de la siguiente operación: sea x_j un punto arbitrario dentro del dominio de la función f , x_j se acercará a x_j^c a través de un punto actualizado x_j^* siguiendo la expresión

$$x_j^* = x_j - \epsilon \vec{\nabla} f(x_j) \cdot \hat{x}_j \quad (1.4.6)$$

por un determinado número de iteraciones. En (1.4.6) ϵ se define como la tasa de aprendizaje, un valor que determina que tan agresivamente debe ser actualizado x_j en cada iteración [45]. Por otro lado, $\vec{\nabla} f(x_j) \cdot \hat{x}_j$ indica la derivada direccional de la función f sobre la coordenada \hat{x}_j . Simplificando este último término, la ecuación anterior puede ser reescrita como

$$x_j^* = x_j - \epsilon \frac{\partial f(x_j)}{\partial x_j} \quad (1.4.7)$$

En este sentido, el descenso de gradiente propone que los puntos críticos de una función pueden ser encontrados, a partir de un punto aleatorio x_j , si este es desplazado por iteraciones en la dirección contraria a la derivada direccional de la función en dicha coordenada, ponderada por un determinado nivel de cautela, o bien, tamaño de paso.

1.4.3.2. Funciones de costo

Las funciones de costo J , también conocidas como funciones de pérdida o error, son funciones que se encargan de evaluar que tan distinto es la predicción de una RNA, sobre un elemento del conjunto de datos, respecto de su valor real (etiqueta) establecido [45]. De forma particular, estas funciones se encuentran diseñadas para regresar valores numéricos cercanos a cero conforme la diferencia entre el valor de predicción y el de etiqueta se minimiza. Por lo tanto, esta es la función que se busca minimizar para actualizar los parámetros de la red.

1.4.3.2.1. Entropía cruzada binaria

La función seleccionada para esta investigación en particular recibe el nombre de Entropía cruzada binaria (Binary Cross Entropy) y se define de la siguiente manera. Sea p_i la predicción dada por una red neuronal, relacionada al elemento de etiqueta y_i sobre un conjunto de datos de N elementos y N etiquetas de clasificación binaria (i.e. 0 o 1), la función de entropía cruzada se expresa como [47]

$$J(p_i) = -\frac{1}{N} \sum_i^N y_i \log(p_i) + (1 - y_i) \log(1 - p_i) \quad (1.4.8)$$

Nótese que, dependiendo si la etiqueta es 0 o 1, en todo momento alguno de los términos logarítmicos en la suma se anularía, lo cual evidencia su carácter binario. Por otro lado, al observar el argumento de las funciones logaritmo ambos términos, puede verse que este se anularía al cumplirse la condición $p_i = y_i$. Por lo tanto, la función también puede ser minimizada.

1.4.3.3. Retropropagación del error

En el flujo común de la información en las RNA los datos de entrada \mathbf{x} proporcionan la información inicial en la red, y que será propagada por todas sus capas hasta producir una salida y . A esto se le conoce como propagación hacia adelante. Durante el entrenamiento, esta propagación continua hasta que se produce un error escalar, dado por la función de costo J . Esta información debe ser propagada hacia atrás, a través de todas las conexiones de la red, a fin de optimizar cada peso y sesgo dentro de la misma, siguiendo el método de descenso de gradiente. A este procedimiento se le conoce como retropropagación del error, y su planteamiento puede ser consultado en [45], así como en las notas de [48]. Para ilustrar las generalidades del mismo, se abordará el ejemplo del ajuste de pesos y sesgos que llegan a una neurona en la capa de salida de una RNA.

De las la ecuación (1.4.7), para la i -ésima neurona en la capa de salida, que genera una predicción p_i , los pesos w_{ij} y sesgo b_i asociados a ella se actualizarán siguiendo las expresiones

$$w_{ij}^* = w_{ij} - \epsilon \frac{\partial J(p_i)}{\partial w_{ij}} \quad (1.4.9)$$

$$b_i^* = b_i - \epsilon \frac{\partial J(p_i)}{\partial b_i} \quad (1.4.10)$$

donde w_{ij}^* y b_i^* son las variables actualizadas. Nótese que, J es una función de la salida p_i pero no de los pesos y sesgos asociados a dicha salida. Sin embargo, dado que la salida p_i fue calculada a través de una función de activación $f(\mathbf{z}_i)$, cuyo argumento $\mathbf{z}_i = \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{x}_i + b_i$ si depende de estos.

Aplicando la regla de la cadena del cálculo diferencial para derivar composiciones de funciones [49], se tiene que (1.4.9) y (1.4.10) pueden reescribirse como

$$w_{ij}^* = w_{ij} - \epsilon \frac{\partial J(p_i)}{\partial p_i} \cdot \frac{\partial f(\mathbf{z}_i)}{\partial \mathbf{z}_i} \cdot \frac{\partial \mathbf{z}_i}{\partial w_{ij}} \quad (1.4.11)$$

$$b_i^* = b_i - \epsilon \frac{\partial J(p_i)}{\partial p_i} \cdot \frac{\partial f(\mathbf{z}_i)}{\partial \mathbf{z}_i} \cdot \frac{\partial \mathbf{z}_i}{\partial b_i} \quad (1.4.12)$$

De este modo, los pesos y sesgos de una neurona de salida de la RNA pueden ser calculados. Nótese que, para realizar el cálculo de los nuevos pesos y sesgos de la neurona, se requiere no solo de la derivada de la función de costo, sino también de la derivada de la función de activación de la neurona. En este sentido, otro aspecto a tomar en cuenta en la selección de una función de activación, es que tan computacionalmente costoso puede ser el cálculo de su derivada.

1.4.4. Redes neuronales convolucionales (RNC)

Las RNC son una clase particular de las RNA que se encuentran diseñadas para procesar datos organizados en retículas definidas, como es el caso de las imágenes bidimensionales, almacenadas en matrices de un cierto número de píxeles (celdas) [45]. A grandes rasgos, este tipo de redes neuronales emplea *capas de convolución*, entendidas como filtros matriciales que barren una imagen en búsqueda de determinados patrones, con el fin de generar una nueva matriz, de características resaltadas, que pueda utilizarse como entrada a las capas de una RNA clásica. La figura 1.21 muestra la aplicación de un filtro de convolución de una imagen.

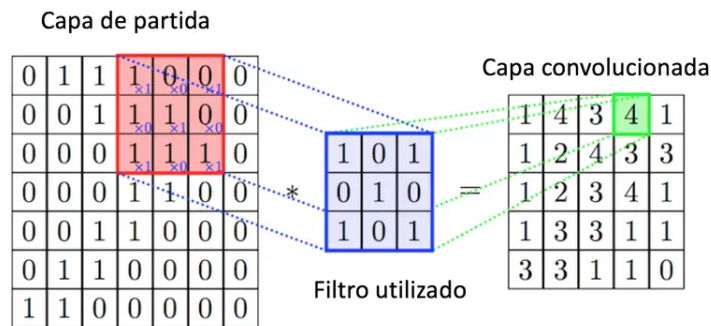


Figura 1.21: Representación del proceso de convolución sobre una imagen bidimensional de 7px × 7px. Imagen de [50].

A la par que las capas de convolución son utilizadas, existe otro tipo de capa llamada *capa de agrupamiento* o *pooling*, la cual suele colocarse de forma consecutiva a una capa de convolución. Estas capas, similar que las anteriores, operan como filtros sobre las imágenes con las que se alimenta la red. De forma particular, estos filtros son

utilizados para reducir la dimensión de las matrices de características, conservando la información más relevante. Dicho de otro modo, las capas de agrupamiento reducen el tamaño de la matriz de características, tratando de no perder la mayoría de la información relacionada a ellas. La figura 1.22 ilustra el modo de operación de una capa de agrupamiento sobre una imagen bidimensional.

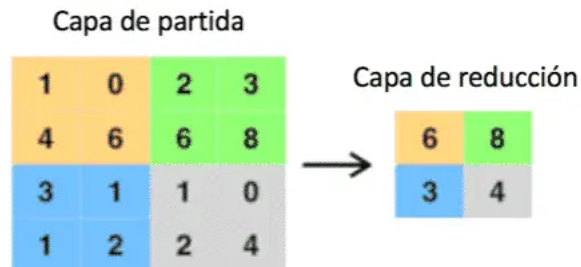


Figura 1.22: Representación del proceso de agrupamiento sobre una imagen bidimensional de $4\text{px} \times 4\text{px}$. Imagen de [51].

1.4.4.1. Red VGG 16

La red VGG 16 [52] es un modelo de RNC de arquitectura relativamente compacta que está compuesta por dieciséis capas, incluyendo capas de convolución y capas de neuronas. Su diseño se enfoca en la convolución de filtros de tamaño $3\text{px} \times 3\text{px}$ con pasos de 1px (i.e. cada cuantos píxeles se vuelve a aplicar el filtro sobre la imagen), acompañados de capas de agrupación máxima (max pooling) con pasos de 2px .

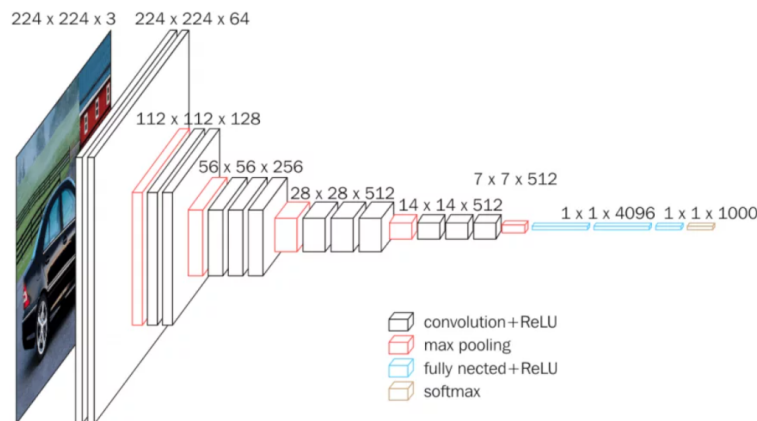


Figura 1.23: Arquitectura de la red VGG 16. Imagen de [53].

De forma particular, la profundidad de la red VGG 16, con múltiples capas de convolución apiladas, permite a la red aprender y reconocer representaciones complejas y jerárquicas de características en las imágenes. La disposición sucesiva de las capas convolucionales a lo largo de la red (ver fig. 1.23), facilita a la red reconocer desde patrones simples, como líneas y figuras geométricas, hasta representaciones abstractas de estas mismas características. Esto hace que la red sea relevante al momento de trabajar con problemas asociados a la clasificación de elementos. El diagrama de la arquitectura de la red VGG 16 se muestra en la figura 1.23.

Capítulo 2

Metodología

2.1. Conjunto de imágenes

Los datos empleados en este trabajo fueron extraídos del repositorio web de *The Neuro Bureau ADHD-200* (<http://preprocessed-connectomes-project.org/adhd200/index.html>), una base de datos de libre acceso basada en los datos de *The ADHD-200 Sample* [54] que incluye escáneres preprocesados de IRM de pacientes TDAH y controles sanos entre los 7 y 27 años de edad, realizados en 8 instituciones alrededor del mundo. Una descripción de los protocolos de diagnóstico y selección de voluntarios de cada institución puede ser encontrada en [54][55].

Con interés en analizar una población en edad no adulta (7 a 18 años) y garantizar un único protocolo de diagnóstico para todos los participantes, se optó por utilizar los datos proporcionados por el *New York University Child Study Center* (NYU). Esta muestra está conformada por 222 participantes (123 positivos a TDAH), 145 (65.31%) de sexo masculino, 11.58 años de edad promedio (EP) con desviación estándar (DE) de 2.93 años (EP=11.53 y DE=2.91 para los pacientes masculinos, EP=11.71 y DE=3.00 para los pacientes femeninos) y todos diestros reportados [55]. De este conjunto se seleccionaron los escáneres estructurales (IRMe) en contraste T1 de cada paciente, cada uno conformado de 190 cortes bidimensionales trasversales de su cerebro. La informa-

ción sobre los parámetros de adquisición dichos escáneres puede ser consultada en https://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/sites/nyu/pdf/mprage.pdf.

2.2. Preprocesamiento

The Neuro Bureau ADHD-200 cuenta con diferentes versiones preprocesadas de todos los escáneres en la base de datos [54]. Para este estudio se optó por utilizar las versiones preprocesadas mediante *The Athena Pipeline* para IRMe, como se indica en [56].

No obstante, se hace hincapié en que los controles de calidad utilizados durante la adquisición y preprocesamiento de las IRM no fueron muy rigurosos, bajo el argumento de la urgencia de publicación de los datos [55]. De los escáneres disponibles de los 222 pacientes, 88 de ellos presentaron irregularidades asociadas al proceso de adquisición y preprocesamiento. Añadido a esto, se aplicaron filtros de normalización de intensidades y corrección de inhomogeneidades a los escáneres estructurales restantes. El conjunto resultante fue entonces de 134 escáneres limpios, 80 positivos a TDAH. A continuación se detalla el procedimiento de descarte.

2.2.1. Calidad de adquisición y preprocesamiento

Para concretar la selección de escáneres a utilizar, se descartaron aquellos escáneres que presentaran alguna irregularidad entre sus cortes asociadas a su proceso de adquisición, así como durante el preprocesamiento general. Se eliminaron entonces aquellas afectadas por artefactos visuales como *ghosting* y *aliasing*, así como por artefactos motrices como el *ringing effect* [57], además de aquellas cuya remoción de cráneo fuese irregular.

2.2.2. Normalización de intensidades

Derivado de que el análisis radiómico implica la extracción de características basadas en la disposición e intensidad de los píxeles y/o vóxeles de una imagen,

resulta necesario garantizar que la distribución de intensidades entre cada IRMe sea lo más estándar posible a fin de compararlas. Por lo tanto, la normalización de intensidades de las imágenes (escáneres) es necesaria.

Existen muchos enfoques para realizar la normalización, para este caso se optó por utilizar el método de Fuzzy C-Means (FCM) tomando la distribución de materia blanca de cada imagen como tejido específico de media [58]. El proceso de normalización fue realizado en el entorno de Jupyter utilizando la biblioteca `intensity-normalization` v2.2.3 en Python v3.9.7.

2.2.3. Corrección de inhomogeneidades

Para corregir las inhomogeneidades en las intensidades del conjunto de datos, a cada IRMe se le aplicó el algoritmo *N4 Bias Field Correction* [59] a través de un script en Google Colab utilizando la biblioteca `ants` v0.0.7 en Python v3.8.16.

2.3. Obtención de características radiómicas

Se extrajeron un total de 107 características radiómicas de cada escáner utilizando la biblioteca `Pyradiomics` v3.1.0 en un script de Python v3.8.16. Dichas características se distribuyen como se indica en la tabla 2.1 según el enfoque de análisis efectuado abordado en el marco teórico.

Los nombres y valores de las características de cada escáner fueron almacenados en una lista, junto con su etiqueta de categoría (1 para positivo a TDAH y 0 para controles) y la cadena de texto del nombre de archivo del escáner. De este modo se obtuvo un conjunto de 134 listas de características para cada escáner, cada una con 108 valores y una cadena de identificación.

2.3.1. Extracción de características significativas

A pesar de contarse con más de 100 características por imagen para proponer un modelo de clasificación entre el grupo de control y el grupo de TDAH, no existe

garantía de que todas sean lo suficientemente relevantes para dicho propósito. En ese sentido, la extracción de las características significativas a través de métodos estadísticos es necesaria. En este caso, dado que los datos no son normales y las clases no son balanceadas (80 TDAH vs. 54 controles), se seleccionó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, también llamada prueba U de Mann - Whitney [60].

Enfoque de análisis	Número de caract.
Estadística de Primer Orden (FOS)	18
Forma bidimensional (2DS)	14
Forma tridimensional (3DS)	7
Matriz de co-ocurrencia de nivel de gris (GLCM)	19
Matriz de longitud de ejecución de nivel de gris (GLRLM)	16
Matriz de zona de tamaño de nivel de gris (GLSZM)	16
Matriz de diferencia de tono gris vecina (NGTDM)	5
Matriz de dependencia del nivel de gris (GLDM)	12

Tabla 2.1: Distribución de las 107 características radiómicas extraídas para cada escáner cerebral por clase de análisis. Una lista detallada de las características dentro de cada enfoque de análisis puede ser consultada en [30].

Se desarrolló entonces un script de Python para realizar esta prueba con cada característica radiómico obtenida, entre el grupo de TDAH y de control. Las características significativas seleccionadas fueron aquellas en donde el valor p resultante de la comparación fuese menor a 0.01 para tener mayor garantía de la significancia de los datos. De este modo, todas aquellas características no significativas fueron eliminadas de las listas de características cada escáner, manteniendo la etiqueta de clasificación y el nombre del archivo correspondiente.

2.4. Construcción de modelos clasificadores de RN

Se propusieron dos modelos basados en RN para la clasificación de los escáneres de IRM. El primero utilizando únicamente datos radiómicos como información de entrada, y el segundo datos radiómicos y secciones bidimensionales de los escáneres como información de entrada, esto buscando incrementar el rendimiento de

clasificación. Todas las propuestas fueron desarrolladas dentro de la API para redes neuronales Keras versión 2.9.0 en el lenguaje de programación Python v3.8.16 utilizando el entorno de *Google Colab*.

2.4.1. Clasificador basado en características radiómicas (PCR)

Dado que la obtención de las características fenotípicas implicó un proceso de reconocimiento y extracción de patrones, se optó en utilizar una red neuronal completamente conectada para concluir la tarea de clasificación de dichos patrones. Considerando que cada grupo de características radiómicas asociadas a cada voluntario se organiza en una listas de valores, se decidió desarrollar una RNA clásica o perceptrón multicapa que recibiera como entrada las lista de valores radiómicos significativos (PCR) y devolviera a su salida una clasificación binaria, positiva a TDAH (1) o negativa al mismo (0).

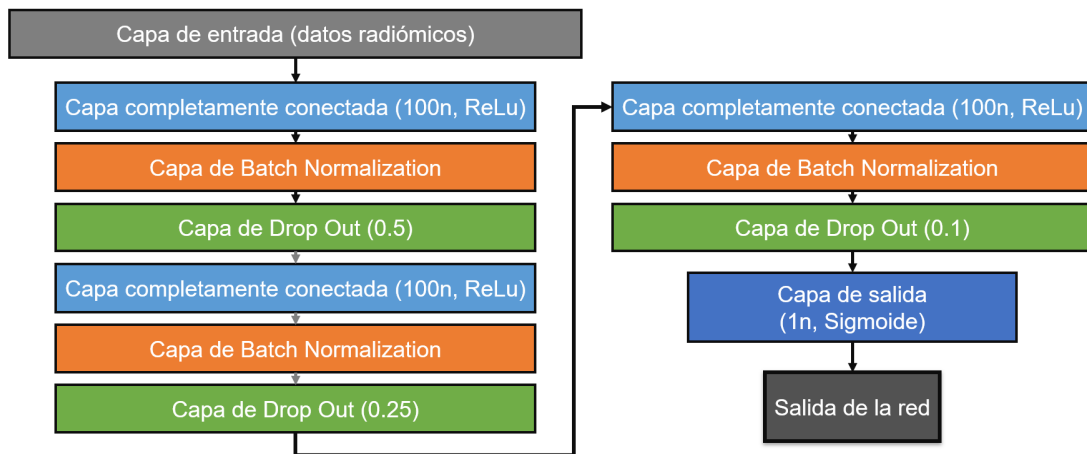


Figura 2.1: Esquema de la arquitectura de la red PCR propuesta para la clasificación de TDAH utilizando características radiómicas.

En cuanto a la arquitectura de la red, esta se conformó de una capa de entrada de tamaño del número de características significativas obtenidas, tres capas densas ocultas de 100 neuronas con función de activación ReLu y una capa de una sola

salida con activación sigmoide. Por un lado, se seleccionó la función de activación ReLu debido a que se ha demostrado en la literatura su ventaja sobre otras funciones de activación para capas ocultas. Por el otro lado, la función sigmoide fue seleccionada para la salida de la red debido a su rango acotado entre 0 y 1, adecuado para una clasificación binaria. De forma adicional, a la salida cada capa oculta se añadió una capa de batch normalization (normalización por lotes) para acelerar el entrenamiento de la red [61] y una capa de dropout con una tasa del 50 %, 25 % y 10 % respectivamente para regularizar y prevenir el sobreajuste de la red [62]. Un diagrama de la arquitectura de la PCR se muestra en la fig. 2.1.

2.4.2. Clasificador basado en características radiómicas y cortes bidimensionales (PCR+ VGG 16)

Existen estudios reportados en la literatura en donde se observa que redes neuronales con dos canales de entrada con diferentes tipos de datos presentan mejoras en el rendimiento de clasificación respecto de aquellas que solo utilizan uno con un solo tipo de dato [63]. En este sentido, se optó por proponer un segundo clasificador en el cual, además de utilizarse como entrada a las características radiómicas de cada participante, se utilizaran también cortes bidimensionales extraído de sus escáneres, de modo que estos fuesen procesados a través de capas convolucionales dentro de la red y la información extraída fuese combinada con los datos radiómicos para generar una predicción.

Las RNC han sido ampliamente utilizadas en el ámbito médico para clasificar padecimientos y enfermedades en pacientes a través del reconocimiento de patrones en sus imágenes médicas. Una de las arquitecturas que más ha tomado protagonismo en esta categoría es la de la red VGG 16, de la cual se han reportado buenos rendimientos asociados a la clasificación de imágenes médicas [64]. Además, es lo suficientemente compacta (ver fig. 1.23) para permitir modificaciones en su arquitectura de forma relativamente simple, a diferencia de otras RNC como Inception

V3, que cuenta con más de 45 capas [65].

Se construyó entonces un segundo canal de entrada para el PCR previa utilizando las primeras 13 capas de la VGG 16 para el análisis de las imágenes bidimensionales de los participantes; de forma específica, 19 cortes equi-espaciados del escáner tridimensional de cada voluntario, todos en corte transversal, desde el tronco encefálico hasta la región superior del lóbulo frontal. Para esto, la capa inicial de la RNC fue modificada para permitir la entrada de imágenes de 150 px x 150 px, posteriormente todas las capas densas predeterminadas, posteriores a las capas convolucionales, fueron removidas y reemplazadas por una capa plana (flatten) de 2048 neuronas, la cual se combinó con otra capa plana de 100 neuronas colocada al final de la red PCR, reemplazando su capa original de salida.

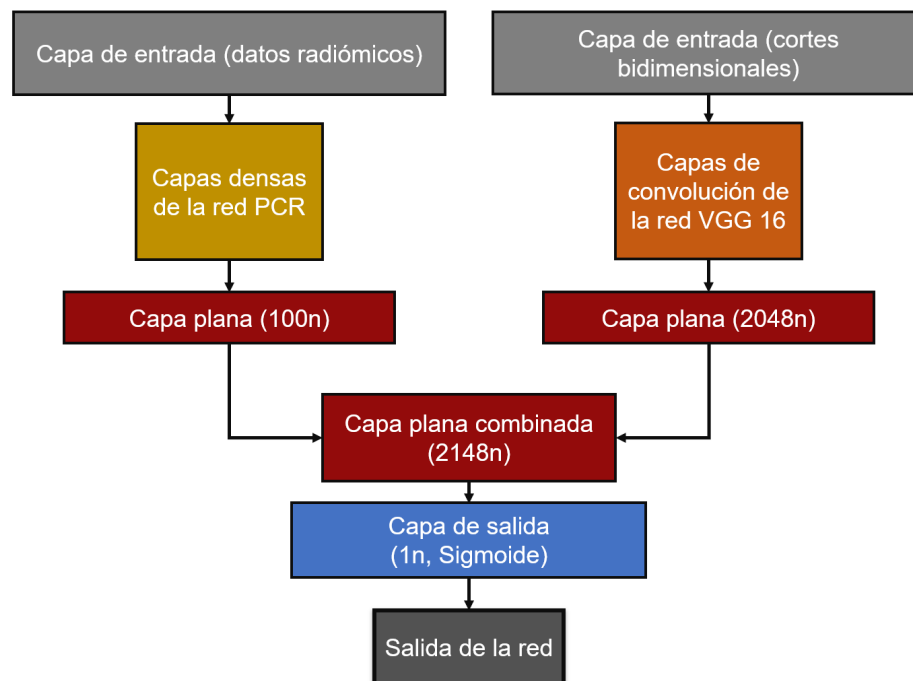


Figura 2.2: Esquema de la arquitectura de la red PCR + VGG 16 propuesta para la clasificación de TDAH utilizando características radiómicas y cortes bidimensionales de los escáneres.

La capa combinada resultante, de 2148 neuronas, fue conectada a una capa de salida binaria con activación sigmoide para obtener el resultado de la clasificación. Para la

entrada del canal de imágenes de la red, se utilizaron 19 cortes transversales equiespaciados por cada escáner de todos los voluntarios. Un diagrama de la arquitectura de la red PCR + VGG 16 se muestra en la fig. 2.2.

2.5. Parámetros de los modelos

2.5.1. Función de costo

Para ambas arquitecturas se utilizó como función de costo la función de entropía cruzada binaria (BCE) y el optimizador *adam*, ambos disponibles de forma nativa en Keras, por los buenos resultados obtenidos en la literatura para problemas de clasificación [63].

2.5.2. Estado inicial de los pesos

Respecto a los pesos iniciales, en el caso del PCR los pesos y sesgos fueron inicializados de forma aleatoria en todo momento, mientras que para la red PCR + VGG 16 se utilizó la técnica de *fine-tuning*, cargando un conjunto de pesos pre-entrenados en una tarea similar, a fin de generar el estado inicial de pre-entrenamiento de la red. En este caso, para el canal de la VGG 16 se seleccionaron los pesos utilizados en el *ImageNet Challenge* [66], mientras que para el canal del PCR, se utilizaron los mejores pesos obtenidos de la validación del PCR de un solo canal, cuyo proceso de obtención será explicado en la sección de validación.

2.6. Subconjuntos de datos

Una vez establecidos los modelos de RN, resulta de interés observar su desempeño bajo distintos subconjuntos de datos e identificar la existencia de posibles sesgos en la clasificación. Para ello, se construyeron tres subconjuntos distintos para evaluar ambos clasificadores, cada uno con diferente número y proporción de participantes de clase TDAH y de clase controles. Por cada participante se considera una lista de

valores radiómicos y un conjunto de cortes bidimensionales para utilizar en la red neuronal. Los subconjuntos fueron establecidos de la siguiente forma:

- **Subconjunto de clases no balanceadas:** Integró la totalidad del conjunto principal de datos, i.e., 80 de clase TDAH (60 %) y 54 de clase control (40 %).
- **Subconjunto de clases balanceadas:** Integró los datos de 54 participantes de clase TDAH (50 %) y 54 de clase control (50 %). Los datos de la clase TDAH fueron extraídos de forma aleatoria del conjunto principal de datos.
- **Subconjunto de clases semi balanceadas:** Integró los datos de 54 participantes de clase TDAH (50 %) y 54 de clase control (50 %). En este caso, los datos para el entrenamiento de los modelos fueron des-balanceados a voluntad, en proporciones de 53 % para la clase TDAH y 47 % para la clase controles (ver tabla 2.2). Los datos de la clase TDAH fueron extraídos de forma aleatoria del conjunto principal de datos.

Ya obtenidos los subconjuntos, para cada uno se tomó el 70 % de los datos para la etapa de entrenamiento de los modelos, dejando el 30 % restante para validarlos. En todos los subconjuntos salvo en el semi balanceado se utilizaron las mismas proporciones entre las clases tanto en el grupo de validación como en el de prueba. La tabla 2.2 muestra la distribución del número de participantes por clase empleados para las etapas de entrenamiento y validación.

Subconjunto	Entrenamiento (70 %)		Validación (30 %)		Total
	TDAH (%)	Control (%)	TDAH (%)	Control (%)	
No balanceado	56 (60)	38 (40)	24 (60)	16 (40)	134
Balanceado	38 (50)	38 (50)	16 (50)	16 (50)	108
Semi balanceado	40 (53)	35 (47)	14 (42)	19 (58)	108

Tabla 2.2: Distribución del número de participantes por clase por etapa de entrenamiento y validación de cada subconjunto. (%) indica el porcentaje dentro de la respectiva etapa.

2.7. Entrenamiento y validación de los modelos

Cada modelo propuesto fue entrenado y validado con cada subconjunto de datos establecido. El proceso se realizó de la siguiente manera:

1. Se cargó el modelo a probar.
2. Se cargó el subconjunto correspondiente y se formaron los grupos de entrenamiento y validación con las proporciones establecidas.
3. Se entrenó el modelo durante 200 épocas. Los pesos y sesgos serían ajustados con el grupo de entrenamiento en cada época.
4. Se determinó la exactitud de clasificación del grupo de validación en cada época y se guardó el estado del modelo asociado a la mayor exactitud de todas. El entrenamiento sería detenido anticipadamente si en 100 épocas consecutivas no se registraba un mayor valor de exactitud.
5. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, AUC y curva ROC a partir de la exactitud obtenida. Cada métrica de rendimiento, incluyendo la exactitud, fue almacenada en una variable de tipo lista distinta.

Este proceso fue repetido 25 veces para cada subconjunto de datos en cada modelo, de modo que se analizaron seis distintas configuraciones de clasificación posibles, cada una con una lista de 25 valores por métrica de rendimiento. A partir de esto, se calculó la media e intervalo de confianza de cada métrica, así como la curva ROC promedio de cada configuración.

Capítulo 3

Resultados

A continuación se presentan los resultados de clasificación por subconjunto de datos del modelo PCR y PCR + VGG 16 basados en las características radiómicas significativas encontradas.

3.1. Características radiómicas significativas

La prueba de suma de rangos de Wilcoxon aplicada para comparar los 80 escáneres TDAH y los 54 escáneres de control arrojó la presencia de 8 características radiómicas significativas de entre las 107 extraídas de cada escáner. Las características encontradas junto con su enfoque de análisis de origen y el valor p obtenido se muestra en la tabla 3.1.

Característica	Enfoque de análisis	Valor $p < 0.01$
Least axis length	3DS	0.001417
Gray level non-uniformity	GLRLM	0.001439
Flatness	3DS	0.002319
Voxel volume	3DS	0.003722
Cluster shade	GLCM	0.004359
Mesh volume	3DS	0.004614
Dependence non-uniformity	GLDM	0.007196
Coarseness	NGTDM	0.007597

Tabla 3.1: Características radiómicas significativas encontradas ordenadas por valor p .

Un diagrama de cajas y bigotes de cada característica para una muestra de 54 sujetos del grupo TDAH y el grupo controles se muestra en la figura 3.1.

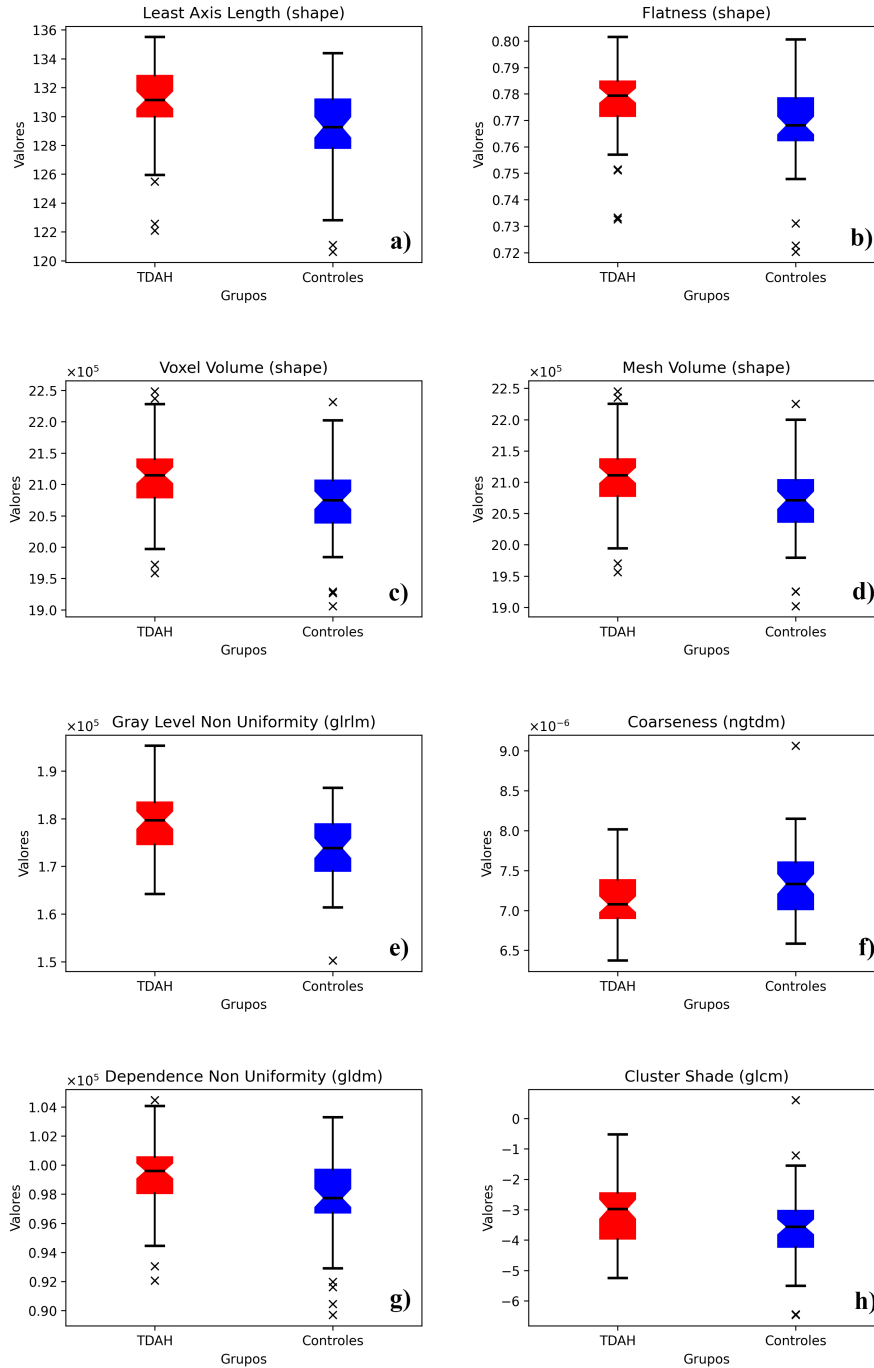


Figura 3.1: Diagramas de cajas y bigotes de cada característica radiómica significativa para los grupos de TDAH ($n = 54$) y controles. Los valores en el eje vertical de cada gráfico son adimensionales con excepción de las características Volume que representan voxeles. Shape = 3DS.

3.2. Métricas de rendimiento de clasificación

Las métricas de rendimiento: exactitud, sensibilidad, especificidad y AUC, obtenidas para cada modelo tras su proceso de entrenamiento y validación por subconjunto de datos se muestran en la tabla 3.2. En todos los casos, la exactitud fue superior al 60 %.. De forma destacada, se registró una única prueba en donde la exactitud superó el 70 %, tratándose del modelo PCR bajo los datos de la clase semi balanceada, obteniendo casi un 75 % de exactitud.

Propuesta	Clase	Exactitud	Sensibilidad	Especificidad	AUC
PCR	SB	0.7491 ± 0.0142	0.6771 ± 0.0392	0.8021 ± 0.0220	0.7513 ± 0.0123
RDE	SB	0.6870 ± 0.0252	0.4697 ± 0.1075	0.8472 ± 0.0397	0.7377 ± 0.0216
PCR	NB	0.6540 ± 0.0102	0.9100 ± 0.0570	0.2700 ± 0.0902	0.5969 ± 0.0545
RDE	B	0.6517 ± 0.0184	0.5245 ± 0.0639	0.7790 ± 0.0913	0.6099 ± 0.0232
RDE	NB	0.6492 ± 0.0159	0.9293 ± 0.0515	0.2290 ± 0.0916	0.6554 ± 0.0310
PCR	B	0.6480 ± 0.0212	0.5350 ± 0.0826	0.7625 ± 0.1024	0.6514 ± 0.0290

Tabla 3.2: Métricas de rendimiento con I.C. al 95 % ordenadas por exactitud obtenidas a partir de los modelos de RN propuestos para clasificación de pacientes con TDAH. **NB**: No balanceada, **B**: Balanceada, **SB**: Semi-balanceada, **PCR**: Perceptrón de características radiómicas, **RDE**: Red de doble entrada PCR + VGG 16.

3.2.1. Comparación de modelo PCR vs. PCR + VGG 16

Además de detectar el mejor valor de exactitud obtenido, resulta de interés comparar las métricas obtenidas en cada modelo por cada subconjunto de datos disponible. En las figuras 3.2, 3.3 y 3.4 se utilizan gráficas de barra para representar y comparar las métricas de rendimiento de cada modelo con el fin de detectar variaciones en los resultados entre uno y otro considerando de un mismo subconjunto de datos.

3.2.2. Curvas ROC por modelo

En el mismo sentido, resulta de interés observar el comportamiento y desempeño de cada modelo respecto del subconjunto utilizando para su entrenamiento y validación.

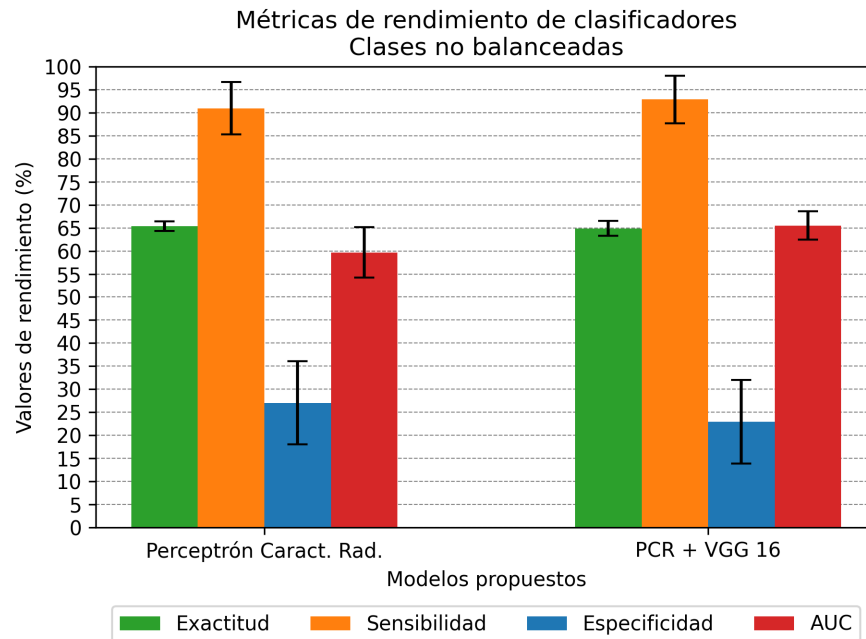


Figura 3.2: Representación en barras de las métricas de rendimiento de los modelos PCR (izquierda) y PCR + VGG 16 (derecha) considerando el subconjunto de clase no balanceada. Las barras de error representan un I.C. del 95%.

Una forma de visualizar de forma general la efectividad de un modelo es a través de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), de modo que es más rápido identificar las tasas de distinción entre las clases en cada uno de los modelos. En las figuras 3.5 y 3.6 se muestran las curvas ROC de los modelos PCR y PCR + VGG 16 considerando cada subconjunto de clase de datos.

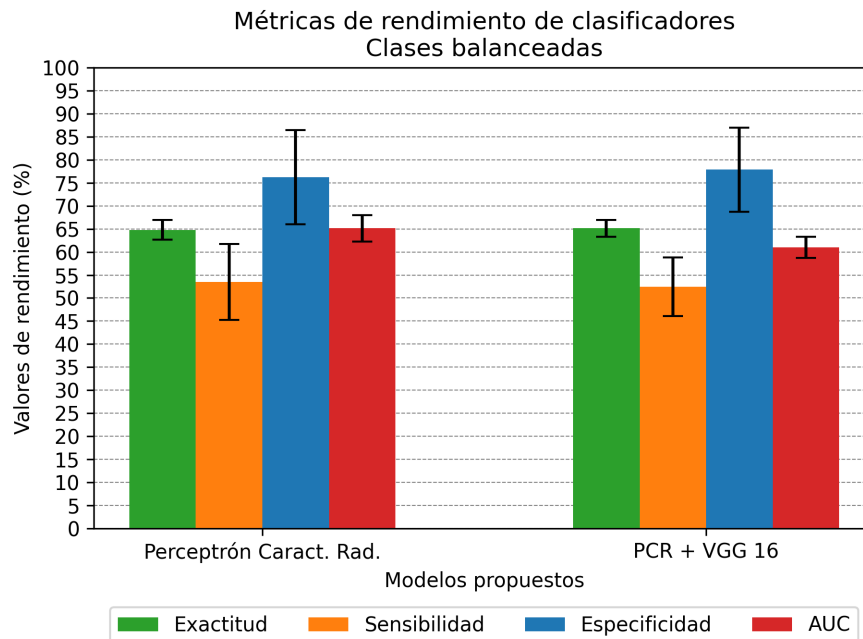


Figura 3.3: Representación en barras de las métricas de rendimiento de los modelos PCR (izquierda) y PCR + VGG 16 (derecha) considerando el subconjunto de clase semi balanceada. Las barras de error representan un I.C. del 95 %.

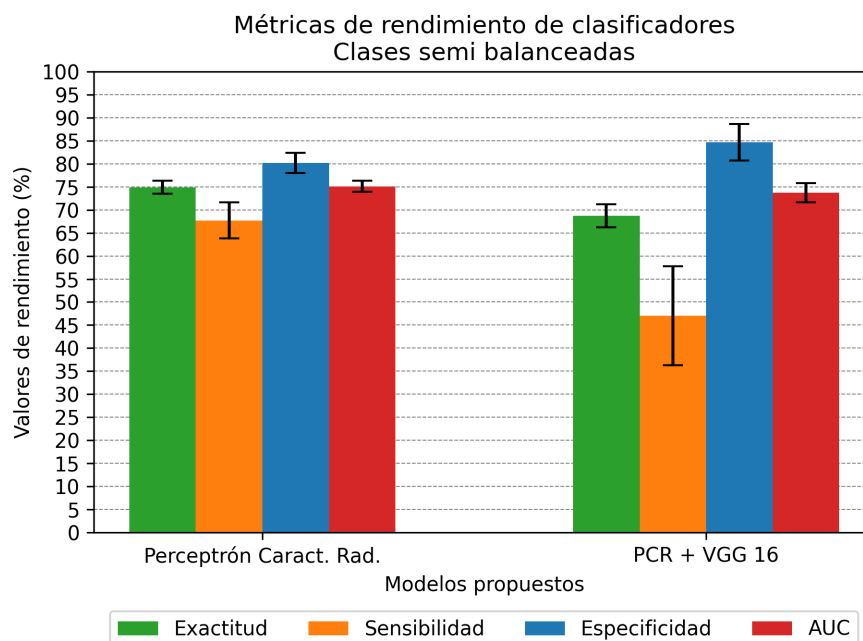


Figura 3.4: Esquema de la arquitectura de la red PCR + VGG 16 propuesta para la clasificación de TDAH utilizando características radiómicas y cortes bidimensionales de los escáneres.

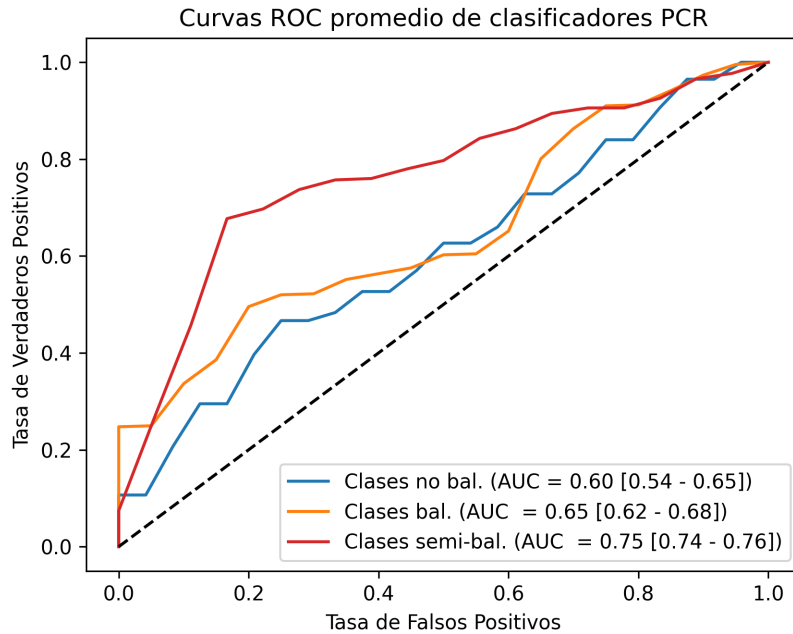


Figura 3.5: Curvas ROC promedio obtenidas del modelo PCR + VGG 16 considerando todos los subconjuntos de datos. Del lado inferior izquierdo se muestra el valor del AUC (area under curve) correspondiente a cada curva con un I.C. al 95%.

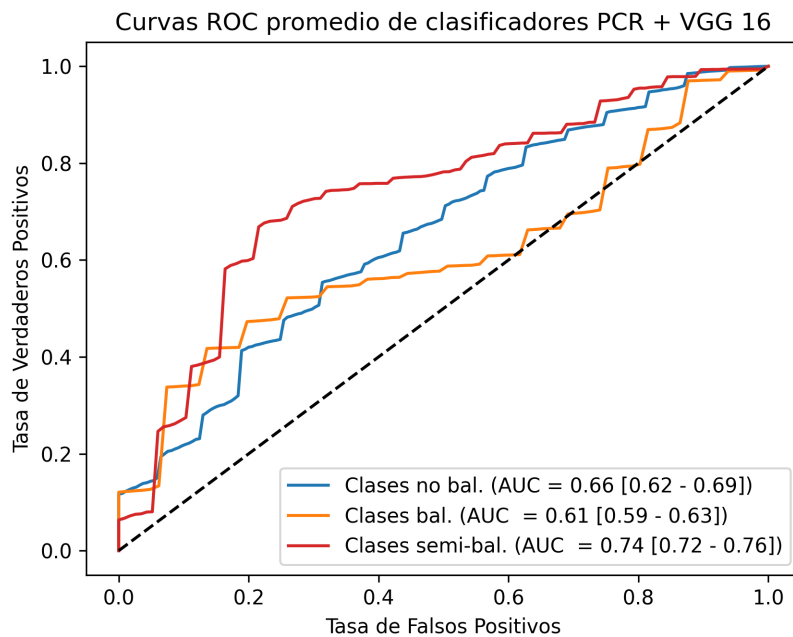


Figura 3.6: Curvas ROC promedio obtenidas del modelo PCR considerando todos los subconjuntos de datos. Del lado inferior izquierdo se muestra el valor del AUC (area under curve) correspondiente a cada curva con un I.C. al 95%.

Capítulo 4

Discusión

Empleando 8 características radiómicas significativas y 19 cortes bidimensionales por cada escáner de cada participante, se desarrollaron dos modelos basados en RN, PCR y PCR + VGG 16, para clasificar pacientes TDAH y controles sanos. Cada modelo fue probado con tres subconjuntos de distintas proporciones entre sus clases: no balanceado, balanceado y semi balanceado. Se destacan las métricas de rendimiento obtenidas por el modelo PCR con el subconjunto de datos semi balanceado, el cual registró una exactitud cercana al 75 % (0.7491 ± 0.0142).

4.1. Sobre el rendimiento de los modelos

Las figuras 3.2, 3.3 y 3.4 muestran el comportamiento seguido a la par de las métricas de rendimiento entre los modelos PCR y PCR + VGG 16 en cada subconjunto. Tanto en la figura 3.2 como en la figura 3.3 es posible notar que prácticamente no existe una diferencia remarcada en desempeño respecto a utilizar, o no, cortes bidimensionales de los escáneres como complemento de las características radiómicas. Por lo que en un primer análisis puede determinarse que el uso de dichos cortes es redundante y no aporta novedad alguna al poder de clasificación de los modelos. Sin embargo, observando la figura 3.4, es posible observar que en este caso incluso, no únicamente el uso de imágenes no realizó aporte al desempeño, sino que redujo

de manera notable la sensibilidad de su respectivo modelo. Esto sugiere que el uso de cortes de los escáneres de IRMe, además de redundante, entorpece el poder de clasificación en relación con el uso exclusivo de las características radiómicas significativas. Estos resultados son comparables con los reportados por Guanlu et al. (2023) [67], donde se obtiene un 77 % de exactitud empleando únicamente características radiómicas en contraste con un 59.5 % con el uso de señales funcionales [67], así como los reportados por Shi et al. (2021) [68], donde extrayendo características radiómicas de primer orden de IRMe reportan una exactitud del 79 %, pero con un I.C. mucho más disperso (69 % - 90 %) [68].

Por otro lado, de las figuras 3.5 y 3.6, es posible observar las curvas ROC de cada modelo de forma individual en relación al subconjunto de datos utilizado. En ambas figuras es posible notar que el desempeño general de los modelos que emplearon subconjuntos de datos semi balanceados es superior, superando en ambos casos por entre 8 y 10 % el valor AUC del modelo inmediatamente inferior. Esto puede indicar que el leve in-balance de las clases favorece el entrenamiento del modelo en cuanto al poder de distinción entre el grupo TDAH y controles respecto de los otros subconjuntos (ver columnas de sensibilidad y especificidad de la tabla 3.2). En la tabla 2.2 se muestra que, para el caso de la clase semi balanceada, las proporciones de los datos para entrenamiento son del 53 % para participantes TDAH y 47 % para controles sanos, pudiendo indicar que es más difícil para los modelos de RN aprender de los datos TDAH que de los controles, siendo mayormente evidenciado en las métricas obtenidas con las clases balanceadas (ver tabla 3.2 y figura 3.3), donde aún con una misma proporción entre las clases, se obtienen valores superiores de especificidad. De igual manera, al tener una mayor proporción de datos TDAH, se corre el riesgo de sobre-ajuste, tal como sucede para los subconjuntos no balanceado en sus respectivas métricas de sensibilidad y especificidad (ver tabla 3.2 y figura 3.2). Estas proporciones de clase coinciden con las proporciones de entrenamiento en [ref guanlu], con el 52 % de los datos parte del grupo TDAH y el 48 % restante parte del grupo de controles, pero sin realizar observaciones al respecto.

4.2. Sobre las características radiómicas

En la tabla 3.1 se observa la lista de cada una de las ocho características radiómicas significativas seleccionadas junto a su valor p . De estas, la mitad de las características corresponden al enfoque de análisis 3DS (shape), mientras que la otra se corresponde con los enfoques de análisis de las matrices de texturas GLRLM, GLMC, GLDM y NGTDM. Esta selección indica, en primera instancia, que la información tanto de las texturas como de la geometría cerebral de los pacientes es relevante para distinguir si se presenta, o no, un cuadro de TDAH.

Por otro lado, de la figura 3.1a a la figura 3.1h se observa la distribución de valores que siguen dos grupos TDAH y controles, ambos de 54 pacientes, por característica. En cada diagrama, es posible notar que aproximadamente la mitad de los datos de los pacientes TDAH se encuentran por encima o por debajo del 75% de los datos de los pacientes control. Esta dispersión muestra la existencia de rangos de valores discriminantes (RD) en cada característica, en los cuales se puede esperar encontrar, con mayor o menor probabilidad, un posible paciente TDAH o control. Por ejemplo, considerando la figura 3.1b, aproximadamente entre los valores 0.78 y 0.80, será más probable encontrar a un paciente TDAH que a un paciente control. En este sentido, al considerar todos los RD disponibles en cada característica, tanto de TDAH como de controles, resultan adecuados y favorables como herramientas para los modelos clasificadores.

Ahora bien, además de su función de clasificación, resulta de interés analizar la interpretación de cada característica. Considerando la relación grupal que comparten, se procederá a analizarlas subdividiéndolas en dos categorías, como se muestra a continuación.

4.2.1. Características de forma

En el caso de las características Least Axis Length (fig. 3.1a) y Flatness (fig. 3.1b), por su definición, pueden ser relacionadas con la altura del espacio cerebral

ocupado y su tendencia a disponerse de forma más o menos esférica. En ese sentido, los cerebros de los pacientes con TDAH abarcan mayores alturas que la mayoría de los pacientes control (ver fig. 3.1a), además de que estos tienden a llenar un espacio más esférico (ver fig. 3.1b). Por otro lado, las características de Voxel Volume (fig. 3.1c) y Mesh Volume (fig. 3.1d) indican que el cerebro puede presentar un aumento en su tamaño en pacientes TDAH. Estos hallazgos son consistentes con los de Lohani et al. (2023) [69], donde se reportan incrementos en el volumen de materia gris en pacientes TDAH respecto de los pacientes de controles [69]. Sin embargo, Greven et al. (2015) [70] reportaron un descenso aproximado del 2.5% del volumen cerebral general respecto de pacientes controles [70], mientras que Sun et. Al (2018) reportó no haber encontrado diferencia volumétrica entre pacientes TDAH y controles [71], por lo que mayores estudios respecto a esta característica son requeridos.

4.2.2. Características de textura

Asimismo, con respecto a las características Gray Level Non Uniformity (fig. 3.1e), Coarseness (fig. 3.1f), Dependence Non Uniformity (fig. 3.1g) y Cluster Shade (fig. 3.1h), estas pueden asociarse al nivel de alteración en las estructuras cerebrales entre los pacientes TDAH y controles. En este caso, todas las características señalan que las estructuras cerebrales de los pacientes TDAH son, en lo general, de textura más heterogéneas y de mayor rugosidad con respecto de aproximadamente el 75% de los pacientes de control. Se puede decir entonces que los pacientes TDAH presentan alteraciones anatómicas de relevancia en sus cerebros. Estos resultados son consistentes con otros en donde alteraciones estructurales en pacientes TDAH han sido encontradas, como los de Sun et al. (2018), donde reporta que los pacientes TDAH poseen alteraciones en el grosor cortical respecto de los controles sanos [71]. Sin embargo, un posterior análisis radiómico para determinar con exactitud la región del cerebro afectada aún es necesario.

Capítulo 5

Conclusiones

La investigación desarrollada tuvo como objetivo diferenciar entre escáneres cerebrales de IRMe en pacientes infantiles con TDAH y controles sanos, utilizando características basadas en técnicas radiómicas y probadas en RN.

Dentro del análisis realizado, se encontró que las características radiómicas utilizadas, proveen información relevante para identificar pacientes TDAH, mostrando un mayor desempeño respecto de las técnicas de búsqueda de patrones de una RNC y siendo comparables con el desempeño de aquellas reportadas en la literatura. Además, estas permiten la medición y cuantificación de alteraciones estructurales cerebrales, lo cual potencialmente puede aportar información más detallada sobre las regiones físicamente afectadas por el TDAH.

De forma complementaria, se encontró que una posible manera de evitar el sobre ajuste y favorecer el rendimiento de clasificación al trabajar con características radiómicas es utilizando clases semi balanceadas, sesgando aproximadamente un 3% por encima de la mitad los pacientes TDAH utilizados.

Como trabajo a futuro, es requerido un estudio propio de las características radiómicas de los tejidos cerebrales, materia gris y materia blanca, para determinar su relevancia en la detección del TDAH, así como un estudio a través de las distintas regiones cerebrales para determinar de forma específicas donde pueden localizarse estas alteraciones.

Bibliografía

- [1] What is ADHD? (2021, 26 enero). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/facts.html>
- [2] Symptoms and diagnosis of ADHD | CDC. (2022, 26 julio). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/diagnosis.html>
- [3] Association, A. P., Force, A. P. A. D. T. (2013). American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition.
- [4] Uddin, L. Q., Dajani, D. R., Voorhies, W. I., Bednarz, H. M., Kana, R. K. (2017). Progress and roadblocks in the search for brain-based biomarkers of autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, 7(8), e1218. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.164>
- [5] Eloyan, A., Muschelli, J., Nebel, M. B., Liu, H., Han, F., Zhao, T., Barber, A. D., Joel, S., Pekar, J. J., Mostofsky, S. H., Caffo, B. (2012). Automated diagnoses of attention deficit hyperactive disorder using magnetic resonance imaging. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00061>
- [6] Deshpande, G., Wang, P., Rangaprakash, D., Wilamowski, B. M. (2015). Fully connected CASCADE artificial neural network architecture for attention deficit hyperactivity disorder classification from functional magnetic resonance imaging data. *IEEE transactions on cybernetics*, 45(12), 2668-2679. <https://doi.org/10.1109/tcyb.2014.2379621>

- [7] Qureshi, M. N. I., Oh, J. Y., Min, B., Jo, H. J., Lee, B. (2017). Multi-modal, multi-measure, and multi-class discrimination of ADHD with hierarchical feature extraction and extreme learning machine using Structural and Functional Brain MRI. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00157>
- [8] Lim, L., Marquand, A. F., Cubillo, A., Smith, A., Chantiluke, K., Simmons, A., Mehta, M. A., Rubia, K. (2013). Disorder-Specific predictive classification of adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) relative to autism using structural magnetic resonance imaging. *PLOS ONE*, 8(5), e63660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063660>
- [9] Peng, X., Lin, P., Zhang, T., Wang, J. (2013). Extreme Learning Machine-Based Classification of ADHD using Brain Structural MRI data. *PLOS ONE*, 8(11), e79476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079476>
- [10] Anderson, A., Douglas, P. K., Kerr, W. T., Haynes, V. S., Yuille, A., Xie, J., Wu, Y., Brown, J. A., Cohen, M. S. (2014). Non-negative matrix factorization of multimodal MRI, fMRI and phenotypic data reveals differential changes in default mode subnetworks in ADHD. *NeuroImage*, 102, 207-219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.015>
- [11] Suárez-García, J. G., Hernández-López, J. M., Barbosa, E. M., De Celis Alonso, B. (2020). A simple model for glioma grading based on texture analysis applied to conventional brain MRI. *PLOS ONE*, 15(5), e0228972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228972>
- [12] Informe Mundial sobre la Salud Mental: Transformar la salud mental para todos. (2023). En Pan American Health Organization eBooks. <https://doi.org/10.37774/9789275327715>

- [13] De Salud, S. (s.f.). 035. Cinco por ciento de la población infantil y adolescente presenta TDA. gob.mx. <https://www.gob.mx/salud/prensa/035-cinco-por-ciento-de-la-poblacion-infantil-y-adolescente-presenta-tda>: :text=En
- [14] Gossuin, Y., Hocq, A., Gillis, P., Vuong, Q. L. (2010). Physics of Magnetic Resonance Imaging: From spin to pixel. *Journal of Physics D*, 43(21), 213001. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/43/21/213001>
- [15] Smith, N. B., Webb, A. (2010). *Introduction to medical imaging: Physics, Engineering and Clinical Applications*. Cambridge University Press.
- [16] Zettili, N. (2009). *Quantum Mechanics: Concepts and Applications*. Wiley.
- [17] Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B. (2008). *How does MRI work?: An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*. Springer.
- [18] Chapter 2 General Theory of Nuclear Magnetic Resonance. (1965). *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 1, 10-58. [https://doi.org/10.1016/0079-6565\(65\)80004-8](https://doi.org/10.1016/0079-6565(65)80004-8)
- [19] Young, H. D., Freedman, R. A. (2009). *Sears-Zemansky Física universitaria*.
- [20] Slichter, C. P. (1978). *Principles of magnetic resonance*. En Springer series in solid-state sciences. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-12784-1>
- [21] Hahn, E. L. (1953). Free nuclear induction. *Physics Today*, 6(11), 4-9. <https://doi.org/10.1063/1.3061075>
- [22] Gili, J. (s. f.). *Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen (2.a ed., Vol. 3) [Libro Electrónico]*. <https://www.vetcomunicaciones.com.ar/uploadsarchivos/libro.gili.pdf>
- [23] Structural MR. (2021, 23 junio). The University of Edinburgh. <https://www.ed.ac.uk/clinical-sciences/edinburgh-imaging/research/themes-and-topics/medical-physics/imaging-techniques/structural-mr>

- [24] Kustermann, T., Holiga, Š., Zanigni, S., Pagano, G. (2023). Magnetic resonance imaging in Parkinson's Disease with mild cognitive impairment, Parkinson's Disease dementia, and dementia with lewy bodies. En Elsevier eBooks (pp. 297-307). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-821651-4.00021-x>
- [25] Kumar, V., Gu, Y., Basu, S., Berglund, A., Eschrich, S., Schabath, M. B., Forster, K., Aerts, H. J., Dekker, A., Fenstermacher, D., Goldgof, D. B., Hall, L. O., Lambin, P., Balagurunathan, Y., Gatenby, R. A., Gillies, R. J. (2012). Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging*, 30(9), 1234-1248. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.06.010>
- [26] Gardin, I., Grégoire, V., Gibon, D., Kirişli, H. A., Pasquier, D., Thariat, J., Véra, P. (2019). Radiomics: principles and radiotherapy applications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 138, 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.015>
- [27] Gillies, R. J., Kinahan, P. E., Hricak, H. (2016). Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology*, 278(2), 563-577. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>
- [28] Mayerhoefer, M. E., Materka, A., Langs, G., Häggström, I., Szczypiński, P. M., Gibbs, P., Cook, G. (2020). Introduction to Radiomics. *The Journal of Nuclear Medicine*, 61(4), 488-495. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.222893>
- [29] Zwanenburg, A., Vallières, M., Abdalah, M. A., Aerts, H. J., Andrearczyk, V., Apte, A., Ashrafinia, S., Bakas, S., Beukinga, R. J., Boellaard, R., Bogowicz, M., Boldrini, L., Buvat, I., Cook, G., Davatzikos, C., Depeursinge, A., Desseroit, M., Dinapoli, N., Dinh, C. V., . . . Löck, S. (2020b). The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*, 295(2), 328-338. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>

- [30] Van Griethuysen, J. J., Fedorov, A., Parmar, C., Hosny, A., Aucoin, N., Narayan, V., Beets-Tan, R. G. H., Fillion-Robin, J., Pieper, S., Aerts, H. J. (2017a). Computational Radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Research*, 77(21), e104-e107. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-0339>
- [31] Lorensen, W. E., Cline, H. E. (1987). Marching Cubes: a high resolution 3D surface construction algorithm. *Computer Graphics*, 21(4), 163-169. <https://doi.org/10.1145/37402.37422>
- [32] Solomon, C., Breckon, T. (2011). *Fundamentals of digital image processing: A Practical Approach with Examples in Matlab*. Wiley.
- [33] Unser, M. (1986). Sum and difference histograms for texture classification. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, PAMI-8(1), 118-125. <https://doi.org/10.1109/tpami.1986.4767760>
- [34] Galloway, M. M. (1975). Texture analysis using gray level run lengths. *Computer Graphics and Image Processing*, 4(2), 172-179. [https://doi.org/10.1016/s0146-664x\(75\)80008-6](https://doi.org/10.1016/s0146-664x(75)80008-6)
- [35] Amadasun, M., King, R. A. (1989). Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 19(5), 1264-1274. <https://doi.org/10.1109/21.44046>
- [36] Gupta, N. (2013). Artificial neural network. *Network and Complex Systems*, 3(1), 24-28.
- [37] Dongare, A. D., Kharde, R. R., Kachare, A. D. (2012). Introduction to artificial neural network. *International Journal of Engineering and Innovative Technology (IJEIT)*, 2(1), 189-194.
- [38] Huet, P. (2023, 24 octubre). Qué son las redes neuronales y sus aplicaciones. *OpenWebinars.net*. <https://openwebinars.net/blog/que-son-las-redes-neuronales-y-sus-aplicaciones/>

- [39] Capítulo 40: La función Escalón unitario. (2023, 27 abril). Análisis de Circuitos En Ingeniería. <https:// analisisdecircuitos1.wordpress.com/parte-2-circuitos-en-estado-transitorio/capitulo-38-la-funcion-escalon-unitario/>
- [40] García, R. (2022). El perceptrón: Una red neuronal artificial para clasificar datos. Revista de investigación en modelos matemáticos aplicados a la gestión y la economía, 1(8), 1-14.
- [41] Sharma, S., Sharma, S., Athaiya, A. (2020). Activation functions in neural networks. International Journal of Engineering Applied Sciences and Technology, 4(12).
- [42] Bag, S. (2023, 2 enero). Activation Functions — All you need to know! - Analytics Vidhya - Medium. Medium. <https://medium.com/analytics-vidhya/activation-functions-all-you-need-to-know-355a850d025e>
- [43] Bai, Y. (2022). RELU-Function and Derived Function review. SHS web of conferences, 144, 02006. <https://doi.org/10.1051/shsconf/202214402006>
- [44] Rashid, T. (2016). Make your own neural network: A Gentle Journey Through the Mathematics of Neural Networks, and Making Your Own Using the Python Computer Language. Createspace Independent Publishing Platform.
- [45] Goodfellow, I., Bengio, Y., Courville, A. (2016). Deep learning. MIT Press.
- [46] Mitchell, T. M. (1997). Machine learning. McGraw-Hill Science/Engineering/Math.
- [47] Wali, R. (2022). Xtreme margin: a tunable loss function for binary classification problems. arXiv (Cornell University). <https://doi.org/10.48550/arxiv.2211.00176>
- [48] Gómexz-Flores, W. (s. f.). Perceptrón multicapa y algoritmo back-propagation. cinvestav.mx. <https://www.tamps.cinvestav.mx/wgo-mez/material/RP/MLP.pdf>

- [49] Marsden, J. E., Tromba, A. (2011). Vector Calculus. W. H. Freeman.
- [50] Calvo, D. (s.f.). Red neuronal convolucional CNN. <https://www.diegocalvo.es/wp-content/uploads/2017/07/convoluci%C3%B3n.png>
- [51] Calvo, D. (s.f.). Red neuronal convolucional CNN. <https://www.diegocalvo.es/wp-content/uploads/2017/07/reducci%C3%B3n.png>
- [52] Very deep convolutional neural network based image classification using small training sample size. (2015, 1 noviembre). IEEE Conference Publication | IEEE Xplore. <https://ieeexplore.ieee.org/document/7486599>
- [53] VGG16 – convolutional network for classification and detection. (s.f.). NeuroHive. <https://neurohive.io/en/popular-networks/vgg16/>
- [54] Bellec, P., Chu, C., Chouinard-Decorte, F., Benhajali, Y., Margulies, D. S., Craddock, R. C. (2017). The Neuro Bureau ADHD-200 Preprocessed Repository. *NeuroImage*, 144, 275-286. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.034>
- [55] Craddock, R. C., Benhajali, Y., Carlton, C., Francois, C., Alan, E., Andrés, J., Budhachandra, K., Liu, J., Li, Q., Michael, M., Chen, Y., Pierre, B. (2013). The Neuro Bureau Preprocessing Initiative: Open sharing of preprocessed neuroimaging data and derivatives. *Frontiers in Neuroinformatics*, 7. <https://doi.org/10.3389/conf.fninf.2013.09.00041>
- [56] NITRC: The Neuro Bureau: AthenaPipeline. (s.f.). <https://www.nitrc.org/plugins/mwiki/index.php/neurobureau:AthenaPipeline>
- [57] SMRI Quality Control – Overview of Structural MRI (Pre)processing and neuroimaging analysis. (s.f.). The Carpentries Incubator - Overview of Structural MRI (Pre)processing and Neuroimaging Analysis. https://carpentries-incubator.github.io/SDC-BIDS-sMRI/05-Image_QC/index.html

- [58] Reinhold, J. C., Dewey, B. E., Carass, A., Prince, J. L. (2018). Evaluating the impact of intensity normalization on MR image synthesis. arXiv (Cornell University). <https://doi.org/10.48550/arxiv.1812.04652>
- [59] Dovrou, A., Nikiforaki, K., Zaridis, D., Manikis, G. C., Mylona, E., Tachos, N. S., Tsiknakis, M., Fotiadis, D. I., Marias, K. (2023). A segmentation-based method improving the performance of N4 bias field correction on T2weighted MR imaging data of the prostate. *Magnetic Resonance Imaging*, 101, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2023.03.012>
- [60] Mann–Whitney Test. (2008). En Springer eBooks (pp. 327-329). https://doi.org/10.1007/978-0-387-32833-1_243
- [61] Ioffe, S., Szegedy, C. (2015). Batch normalization: Accelerating deep network training by reducing internal covariate shift. ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/272194743_Batch_Normalization_Accelerating_Deep_Network_Training_by_Reducing_Internal_Covariate_Shift
- [62] Srivastava, N., Hinton, G. E., Krizhevsky, A., Salakhutdinov, R. (2014). Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting. ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/286794765_Dropout_A_Simple_Way_to_Prevent_Neural_Networks_from_Overfitting
- [63] Chen, M., Li, H., Wang, J., Dillman, J. R., Parikh, N. A., He, L. (2019). A multichannel deep neural network model analyzing multiscale functional brain connectome data for attention deficit hyperactivity disorder detection. *Radiology*, 2(1), e190012. <https://doi.org/10.1148/ryai.2019190012>
- [64] Yadav, S. S., Jadhav, S. M. (2019). Deep convolutional neural network based medical image classification for disease diagnosis. *Journal of Big Data*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s40537-019-0276-2>

- [65] Szegedy, C., Vanhoucke, V., Ioffe, S., Shlens, J., Wojna, Z. (2015). Rethinking the inception architecture for computer vision. arXiv (Cornell University). <https://doi.org/10.48550/arxiv.1512.00567>
- [66] ImageNet: a large-scale hierarchical image database. (2009, 1 junio). IEEE Conference Publication | IEEE Xplore. <https://ieeexplore.ieee.org/document/5206848>
- [67] Liu, G., Lu, W., Qiu, J., Shi, L. (2023). Identifying individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder based on multisite resting-state functional magnetic resonance imaging: a Radiomics analysis. *Human Brain Mapping*, 44(8), 3433-3445. <https://doi.org/10.1002/hbm.26290>
- [68] Shi, L., Liu, X., Wu, K., Kim, S., Lin, C., Li, Z., Zhao, S., Fan, X. (2021). Surface values, volumetric measurements and radiomics of structural MRI for the diagnosis and subtyping of attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Journal of Neuroscience*, 54(10), 7654-7667. <https://doi.org/10.1111/ejn.15485>
- [69] Lohani, D. C., Rana, B. S. (2023). ADHD diagnosis using structural brain MRI and personal characteristic data with machine learning framework. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 334, 111689. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2023.111689>
- [70] Greven, C. U., Bralten, J., Mennes, M., O'Dwyer, L., Van Hulzen, K., Rommelse, N., Schveren, L., Hoekstra, P. J., Hartman, C. A., Heslenfeld, D. J., Oosterlaan, J., Faraone, S. V., Franke, B., Zwiers, M. P., Vasquez, A. A., Buitelaar, J. K. (2015). Developmentally stable Whole-Brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with Attention-Deficit/Hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*, 72(5), 490. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3162>
- [71] Sun, H., Chen, Y., Huang, Q., Lui, S., Huang, X., Shi, Y., Xu, X., Sweeney, J. A., Gong, Q. (2018). Psychoradiologic utility of MR imaging for diagnosis

of attention deficit hyperactivity Disorder: A Radiomics analysis. *Radiology*,
287(2), 620-630. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170226>