



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE INGENIERÍA
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA

SEGMENTACIÓN DEL HIPOCAMPO EN
IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA
UTILIZANDO UN MODELO DE FORMA ACTIVA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA

PRESENTA:

Ing. María Guadalupe Martínez Jiménez

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Marcelo Romero Huertas

Toluca, México, Noviembre 2020.



Resumen

Actualmente, el uso de las imágenes médicas tienen impacto en el área clínica, gracias a que el desarrollo científico y tecnológico permite a los médicos hacer un análisis y diagnóstico para distintas patologías del cerebro y otras estructuras anatómicas.

La segmentación del área del hipocampo es de interés en el área médica, debido a que se considera un biomarcador para el diagnóstico de patologías neurológicas y psiquiátricas, incluyendo enfermedad de Alzheimer (EA), epilepsia y esquizofrenia (Dill et al., 2015; Boccardi et al., 2015), así como para revelar las diferencias anatómicas (atrofia) de personas, debido al envejecimiento o la demencia (Kim et al., 2013), su anatomía puede ser analizada con neuroimágenes médicas, por ejemplo, las imágenes de resonancia magnética (IRM). Dicha segmentación de la estructura anatómica puede ser de forma manual, semiautomática o automática.

En esta tesis se evalúa un método para la segmentación de la forma del hipocampo en imágenes de resonancia magnética, utilizando un modelo de forma activa (ASM, por sus siglas en inglés *Active Shape Model*), el cual es utilizado en dos etapas: entrenamiento y ajuste. En la etapa del entrenamiento de ASM se utiliza un conjunto de imágenes segmentadas manualmente que sirven para formar un modelo de distribución de puntos (MDP), donde cada forma es representada por un conjunto de puntos que describen el borde de una estructura. Por otra parte, la etapa de ajuste consiste en segmentar nuevas formas en el que se analizan los niveles de gris alrededor de cada punto de referencia de la forma.

Además, se utiliza una métrica de distancia (distancia euclidiana) con la que se mide la distancia entre los puntos de la segmentación manual y la segmentación ajustada con ASM para obtener los errores de ajuste.

El modelo de forma activa fue construido con 41 imágenes de resonancia magnética tomadas de la base de datos *Alzheimer's Disease Neuroimagen Initiative* (ADNI), de la Universidad del Sur de California ([University, 2020](#)). Las imágenes del conjunto de entrenamiento fueron marcadas con 30 puntos de referencia, dado que el hipocampo es una estructura anatómica cuya dimensión es de 4 a 4.5 cm de longitud y de 1 a 1.5 cm de ancho ([Duvernoy, 2013](#)).

Se presenta una experimentación para validar el nivel de ajuste del modelo de forma activa, previo a una consistente revisión literaria del estado del arte. La experimentación de ajuste se realiza utilizando la técnica *leave one out*. En dicha experimentación se obtiene un error de ajuste medio de 1.85 mm, el cual está por debajo del máximo error permisible (2 mm) en diagnósticos clínicos ([Yue et al., 2006](#)), lo cual indica que son resultados aceptables.

Por otra parte, se obtuvo el coeficiente de similitud de Dice (DSC, por sus siglas en inglés *Dice Similarity Coefficient*) para cuantificar la precisión de la segmentación. El resultado del DSC medio es de 62 %, lo cual indica un resultado por debajo del valor aceptable que es de 80 %.

Tabla de contenido

| | Página |
|---|---------------|
| 1. Introducción | 1 |
| 1.1. Objetivo general | 3 |
| 1.2. Meta de ingeniería | 4 |
| 1.3. Estructura de la tesis | 4 |
| 2. Marco teórico | 6 |
| 2.1. Hipocampo | 6 |
| 2.1.1. Atlas del hipocampo | 7 |
| 2.2. Imágenes médicas digitales | 8 |
| 2.2.1. Imagen de resonancia magnética | 9 |
| 2.3. Herramienta FSL | 11 |
| 2.3.1. Herramientas FSL usando IRM estructurales | 12 |
| 2.3.2. Herramientas FSL usando IRM funcionales | 14 |
| 2.3.3. Herramientas FSL usando IRM de difusión | 16 |
| 2.4. Modelo de forma activa - ASM | 16 |
| 2.4.1. Modelo de distribución de puntos | 18 |
| 2.4.1.1. Etiquetado del conjunto de entrenamiento | 19 |
| 2.4.1.2. Alineación del conjunto de entrenamiento | 19 |
| 2.4.1.3. Captura de las variaciones de la forma | 20 |
| 2.4.2. Ajuste del modelo | 23 |
| 3. Estado del arte | 26 |
| 3.1. Segmentación del hipocampo | 26 |
| 3.2. Segmentación basada en atlas | 28 |

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| 3.3. Segmentación utilizando modelos deformables | 37 |
| 3.4. Segmentación utilizando redes neuronales | 42 |
| 3.5. Segmentación utilizando otras técnicas | 46 |
| 3.6. Análisis | 48 |
| 4. ASM para la segmentación del hipocampo | 51 |
| 4.1. Imágenes experimentales | 52 |
| 4.2. Pre-procesamiento utilizando FSL | 53 |
| 4.3. Construcción del modelo de forma activa del hipocampo | 57 |
| 4.3.1. Marcado del contorno de la forma del hipocampo | 57 |
| 4.3.2. Alineación de las formas marcadas del conjunto de entre- namiento | 58 |
| 4.3.3. Modelo de distribución de puntos | 59 |
| 4.3.4. Ajuste ASM | 59 |
| 4.3.4.1. Modelo de perfil de gris para los puntos de referencia | 59 |
| 4.3.4.2. Segmentación usando búsquedas activas | 61 |
| 5. Evaluación experimental y análisis de resultados | 63 |
| 5.1. Evaluación experimental de ajuste | 63 |
| 5.2. Análisis de resultados | 64 |
| 6. Conclusiones y trabajo futuro | 70 |
| 6.1. Conclusiones | 70 |
| 6.2. Trabajo futuro | 72 |
| Anexo. Siglas y abreviaciones | 74 |
| Referencias | 76 |

Capítulo 1

Introducción

El hipocampo es una estructura del sistema límbico, el cual juega un rol esencial en el aprendizaje y el procesamiento de la memoria (Zandifar et al., 2017). Investigadores en el área han mostrado que anomalías en el volumen y la estructura del hipocampo están asociados con un número de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, por ejemplo: la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia y la esquizofrenia (Dill et al., 2015; Brusini et al., 2020).

La segmentación del hipocampo es importante para revelar la atrofia cerebral que tiene un paciente y así poder ayudar al médico a obtener resultados adecuados y poder diagnosticar alguna patología (Barragán-Campos et al., 2015).

La segmentación manual en imágenes cerebrales es utilizada en la práctica clínica para delinear la estructura anatómica del hipocampo, dicha segmentación es la que se considera válida en la práctica (Zandifar et al., 2017), en donde los médicos delinear dicha estructura y con base a su criterio y experiencia confirman que una persona tenga alguna enfermedad. Desafortunadamente, el proceso realizado carece de exactitud (Giuliano et al., 2017), dando resultados subjetivos, además de ser laborioso por ser una tarea repetitiva, dado que el tiempo medio que un médico puede tardar para diagnosticar manualmente puede ser mayor a una hora (Antila et al., 2013; Dill et al., 2015; Wisse et al., 2016; Brusini et al., 2020).

Otras limitaciones de la segmentación manual son: la dificultad para lograr

resultados reproducibles y a la experiencia del médico (Cao et al., 2018), analizando cortes cerebrales 2D de una estructura tridimensional del hipocampo, además de la fatiga que esto conlleva (Boccardi et al., 2015; Jayadevappa et al., 2011; Lötjönen et al., 2011).

Los avances de la tecnología en imágenes médicas cerebrales, han permitido utilizar diferentes técnicas de procesamiento de imágenes, convirtiéndose en un instrumento fundamental en la práctica clínica, para agilizar y mejorar los procesos usados por médicos en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer y la epilepsia (Barragán-Campos et al., 2015; Giuliano et al., 2017).

Aunque se han desarrollado métodos de segmentación del hipocampo semi-automáticos y automáticos como los que menciona Yushkevich et al. (2015), los resultados aún presentan diferentes desafíos, debido a que el hipocampo es una estructura que mide de 4 a 4.5 cm de longitud y de 1.5 a 2 cm de ancho, aproximadamente (Duvernoy, 2013). Entonces, debido a la dimensión del hipocampo no se distinguen con claridad los límites de las estructuras adyacentes (Zandifar et al., 2017; Yamanakkanavar et al., 2020). Además, no hay una estandarización en los puntos anatómicos de referencia para delinear dicha estructura y así obtener resultados óptimos, ya que la anotación de puntos anatómicos son etiquetados de acuerdo al criterio de cada autor, abarcando diferentes subconjuntos de regiones para definir su extensión anatómica. También tomar en cuenta que las estructuras anatómicamente son irregulares (Bishop et al., 2011).

Trabajos relacionados en el área de la segmentación del hipocampo como es el de Kim et al. (2013), han indicado la necesidad de mejorar la precisión en los cortes cerebrales con la identificación de puntos anatómicos, así como utilizar una resolución adecuada de las imágenes de resonancia magnética. Por tanto, existe una clara necesidad de métodos mejorados y eficientes para la extracción de estructuras anatómicas y para una descripción mediante un análisis morfométrico (Kelemen et al., 1999; Yamanakkanavar et al., 2020).

Entonces, la precisión en la segmentación del hipocampo es una área abierta a la investigación. Por lo que, esta tesis evalúa un modelo de forma activa (ASM) para la segmentación del hipocampo en imágenes de resonancia magnética, considerando que la literatura indica que un modelo de forma activa es robusto para reconocer y localizar objetos conocidos en presencia de ruido y oclusión (Neubert et al., 2012).

Para hacer el proceso de cortes reproducibles y así eliminar o disminuir la subjetividad en los resultados, es de suma importancia hacer una alineación en las imágenes con base a puntos anatómicos de referencia estandarizados (Yushkevich et al., 2015). Adicionalmente, la necesidad de incrementar la eficiencia en los resultados y eliminar la carga de trabajo manual que esto conlleva, motiva el desarrollo de procedimientos semiautomáticos o automáticos asistidos por computadora.

En esta tesis se utilizan imágenes de resonancia magnética, ya que desde principios de la década de los 90 del siglo XX, este tipo de imagen médica ha sido usada para obtener medidas precisas volumétricas del hipocampo (Pais Sousa, 2011), debido a su resolución espacial y contraste tisular, sin necesidad de inyectar fármacos radiactivos (Frisoni, 2001); además, las imágenes de resonancia magnética se han mostrado útiles para realizar el diagnóstico médico del cerebro por ejemplo: atrofia temprana y detección de tumores o coágulos (Draper, 2013; Zhu et al., 2019).

1.1. Objetivo general

Evaluar un modelo de forma activa para segmentar el hipocampo, utilizando cortes coronales de imágenes de resonancia magnética cerebrales de la base de datos ADNI.

Objetivos Específicos

- Analizar las técnicas de segmentación para imágenes de resonancia magnéti-

ca, revisando el estado del arte para identificar oportunidades de mejora de las técnicas documentadas.

- Definir una muestra experimental de imágenes obtenidas de la base de datos ADNI, de la Universidad del Sur de California ([University, 2020](#)), que permita evaluar el algoritmo propuesto.
- Normalizar las imágenes de resonancia magnética cerebrales, utilizando la herramienta FSL para alinear el volumen cerebral a una posición canónica.

1.2. Meta de ingeniería

Evaluar un modelo de forma activa cuyo modelo estadístico permita segmentar el hipocampo en cortes coronales de imágenes de resonancia magnética cerebrales.

1.3. Estructura de la tesis

Esta tesis está integrada por seis capítulos:

Capítulo I - Introducción. Describe el problema de investigación, el objetivo general, así como los objetivos específicos, meta de ingeniería y la estructura del documento.

Capítulo II - Marco teórico. Conceptualiza la teoría de los temas que se utilizan en el desarrollo de esta tesis, los cuales son: Hipocampo, imágenes médicas digitales, herramienta de análisis de imágenes médicas (FSL, por sus siglas en inglés *FMRIB Software Library*) y modelo de forma activa.

Capítulo III - Estado del arte. Documenta los trabajos relevantes de la segmentación del hipocampo en imágenes de resonancia magnética.

Capítulo IV - ASM para la segmentación del hipocampo. Describe el pre-procesamiento de las imágenes de resonancia magnética así como la evaluación

de un modelo de forma activa del hipocampo.

Capítulo V - Evaluación experimental y análisis de resultados. Detalla la evaluación experimental del modelo de forma activa, el cálculo del error medio de ajuste y cálculo del coeficiente de similitud de Dice, así como el análisis de resultados.

Capítulo VI - Conclusiones y trabajo futuro. Muestra las conclusiones obtenidas en el desarrollo de esta investigación, incluyendo posibles líneas de trabajo futuro.

Capítulo 2

Marco teórico

En este capítulo se presenta la base teórica asociada al tópico de investigación de esta tesis.

2.1. Hipocampo

La estructura anatómica del cerebro llamada *hipocampo*, es una región de la corteza cerebral que se extiende adyacente y medialmente a la corteza olfatoria, forma parte del sistema límbico, se encuentra en el lóbulo temporal y desempeña un papel especial en el aprendizaje y el procesamiento de la memoria (Mark F. Bear, 2016), así como regulación del comportamiento emocional, aspecto del control motor y regulación de las funciones del hipotálamo. Esta estructura deriva de los términos griegos *hippos* y *kampé* que en composición significan «caballo de mar». Forma un arco cuya extremidad anterior está agrandada y la extremidad posterior se estrecha como una coma (J.L.del Cura, 2010), ver Figura 2.1.

El hipocampo se divide en tres partes: 1) central o cuerpo; 2) anterior o cabeza y 3) posterior o cola, tiene un tamaño aproximado de 4 a 4.5 cm de longitud, con un ancho de 1 cm en el cuerpo y de 1.5 a 2 cm en la cabeza (Duvernoy, 2013).

En particular, los investigadores han observado que las anomalías en el tamaño y la estructura del hipocampo se asocian con algunas enfermedades como son: procesos de aprendizaje, psicosis, trastorno cognitivo amnésico leve, afasia,



Figura 2.1: Estructura del hipocampo: *1)* cuerpo, *2)* cabeza, *3)* cola, *4)* fimbria, *5)* fornix, *6)* subiculum, *7)* cuerpo calloso, *8)* avisos de calcar, *9)* triángulo colateral, *10)* eminencia colateral y *11)* Receso uncal del cuerno temporal (Duvernoy, 2013).

enfermedad de Huntington, depresión, esquizofrenia y autismo (Eggert et al., 2012; Kim et al., 2013).

2.1.1. Atlas del hipocampo

El atlas cerebral del hipocampo, es un esquema de la estructura anatómica, en el cual se indican las subregiones que lo componen. El nombre de dichas regiones son mostradas en la Figura 2.2, indicando su localización.

Un atlas cerebral se puede utilizar como base para la localización de determinadas estructuras anatómicas en otro cerebro, realizando una localización como por ejemplo; el hipocampo, cuerpo calloso, los ventrículos, etc., o estructuras

funcionales como las encargadas de la visión (Mark and Stevens, 2019).

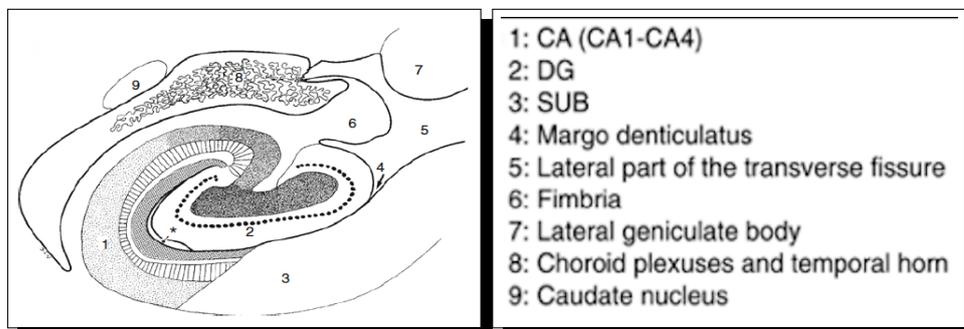


Figura 2.2: Atlas del hipocampo (Duvernoy, 2013).

Con base al estado del arte se observa que el atlas del hipocampo de Duvernoy (2013) es el que se utiliza con frecuencia como referencia, por ejemplo, en las investigaciones: Olsen et al. (2013); Ekstrom et al. (2009); La Joie et al. (2010); Mueller et al. (2007); Malykhin et al. (2010); Yushkevich et al. (2015); Zeineh et al. (2012); Winterburn et al. (2013); Duncan et al. (2014).

2.2. Imágenes médicas digitales

Una imagen es definida como una función bidimensional, $f(x, y)$, donde x y y son *coordenadas espaciales* de un punto y la amplitud de f en cualquier par de coordenadas (x, y) es llamada la *intensidad* o *el nivel gris* de la imagen en ese punto. Cuando x, y y el valor de la amplitud de f son valores discretos, la imagen es llamada *imagen digital*. Una imagen digital en dos dimensiones es por tanto una matriz de tamaño $m \times n$ con un número finito de elementos llamados píxeles, los cuales tienen una ubicación y valor particular. Píxel es el término más usado para denotar los elementos de una imagen digital (Gonzalez and Woods, 2008).

Los valores de gris de cada píxel tras la digitalización de una imagen dependen de la resolución específica con la que se haya tomado la imagen. Por tanto, si los valores de gris son digitalizados con 8 bits, se tiene 256 niveles diferentes de gris, y si son digitalizados con 12 bits se podrá llegar a tener 4,096 niveles de gris. Si

se tiene una imagen digitalizada con 256 niveles en escala de grises, el valor 0 corresponderá con el negro y el valor 255 con el blanco (Suetens, 2009).

Por lo tanto, se llama imagen médica, a aquélla que procede del conjunto de técnicas y procesos usados para crear imágenes del cuerpo humano o partes de él, con propósitos clínicos como son: procedimientos médicos que buscan revelar, diagnosticar o examinar enfermedades, o bien con propósitos científicos médicos, tales como el estudio de la anatomía física y metabólica. Las imágenes médicas se han convertido en un instrumento fundamental de la práctica clínica, gracias a que permiten detectar distintas patologías (Noreña and Romero, 2013).

El avance de las técnicas de neuroimagen ha mostrado resultados que informan anomalías en la estructura y función del cerebro en una serie de trastornos neuropsiquiátricos. Una de las estructuras cerebrales que ha sido objeto de investigación es el hipocampo.

Existen diferentes modalidades de imágenes cerebrales también conocidas como neuroimágenes, estas modalidades se clasifican en dos clases: 1) anatómica o estructural y 2) funcional o metabólica, las cuales son listadas en la Tabla 2.1.

En esta investigación se describen solo las neuroimágenes estructurales de resonancia magnética, ya que son las más utilizadas en el diagnóstico de enfermedades mentales, tales como el Alzheimer y epilepsia, debido a que permiten visualizar el sistema nervioso central en general y el cerebro (Draper, 2013).

2.2.1. Imagen de resonancia magnética

La imagen de resonancia magnética, es una modalidad de imagen médica, que se basa en radiación no ionizante y utiliza radiación electromagnética de radiofrecuencia (200 MHz-2 GHz) y campos magnéticos de 1-2 tesla (T) (Dougherty, 2009). Esta modalidad produce imágenes anatómicas tridimensionales del cuerpo humano. El objetivo buscado con las imágenes de resonancia magnética es medir las señales que provienen de los núcleos de los átomos en presencia de campos

Tabla 2.1: Modalidades de neuroimágenes (Dhawan, 2011).

| Neuroimagen estructural | Neuroimagen funcional |
|--------------------------------------|---|
| Tomografía computarizada (TC) | Tomografía por emisión de positrones (TEP) |
| Imagen de resonancia magnética (IRM) | Imagen de resonancia magnética funcional (IRMf) |
| | Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) |

magnéticos. Las imágenes de resonancia magnética son anatómicas y funcionales, por tanto, permiten observar la morfología, tejidos y los procesos dinámicos que suceden en los mismos (Yassa et al., 2010).

La imagen de resonancia magnética es basada en radiación no ionizante, debido a que es una radiación electromagnética incapaz de ionizar átomos o moléculas debido a su baja energía. Otra característica es que no es invasiva, es decir, no utiliza herramientas que penetren en la piel para la obtención de imágenes (Gil, 2020).

Las imágenes se obtienen en función de dos tiempos: 1) tiempo de relajación longitudinal (T1); si las imágenes se obtienen en función de este tiempo se puede visualizar la anatomía, y 2) tiempo de relajación transversal (T2); si las imágenes se obtienen en función de este tiempo se muestran los cambios patológicos, por ejemplo los tumores (Suetens, 2009).

La imagen de resonancia magnética, es la que se utiliza con mayor frecuencia, debido a su resolución espacial con contraste tisular como se muestra en la Figura 2.3, sin necesidad de inyección farmacéutica radiactiva, como se requiere con la

TEP y la SPECT. Además que es una excelente herramienta para medir la atrofia temprana del cerebro, y con este tipo de neuroimagen es posible ver si hay otros problemas como tumores o mini coágulos ([Draper, 2013](#)).

La medición del volumen del hipocampo por medio de resonancia magnética, es una técnica aceptada que se ha realizado en sujetos ancianos y sanos, y ha revelado una serie de anomalías estructurales en una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos como: epilepsia del lóbulo temporal, síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, entre otros ([Geuze et al., 2005](#)).

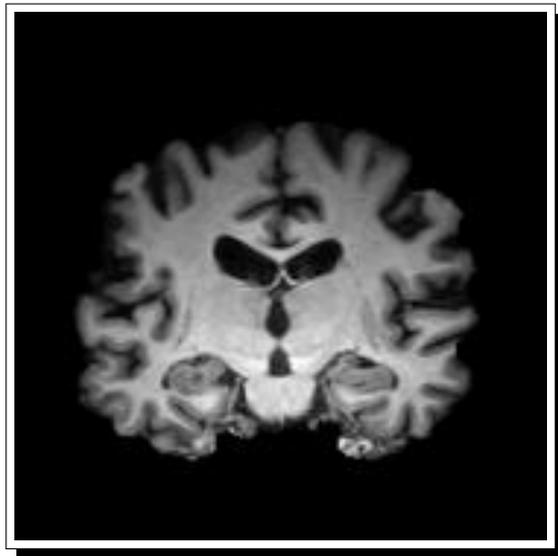


Figura 2.3: Corte coronal de imagen de RM ([University, 2020](#)).

El problema de esta modalidad de imagen es su costo, debido a que se utilizan imanes permanentes que proporcionan campos magnéticos de 1.5 T, 3 T o 7 T ([Suetens, 2009](#)).

2.3. Herramienta FSL

La librería de software FMRIB, abreviada como FSL, es una biblioteca que contiene herramientas estadísticas y de análisis de imágenes cerebrales de reso-

nancia magnética funcionales (fMRI, por sus siglas en inglés *Functional Magnetic Resonance Image*), estructurales (comunmente denominadas MRI) y de imágenes de tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés *Diffusion Tensor Image*). FSL está disponible en 2 modalidades, como código binario precompilado y como código fuente; en ambos casos disponibles para arquitecturas Apple y PC. La librería FSL es gratuita para uso no comercial y se ejecuta en plataforma Linux, Windows y en máquina virtual (Woolrich et al., 2009).

FSL contiene un conjunto de herramientas, las cuales son mostradas en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2: Herramientas de FSL para el análisis de imágenes cerebrales de RM estructurales, funcionales y de difusión (Jenkinson et al., 2012).

| IRM Estructural | IRM Funcional | IRM de Difusión |
|-----------------|---------------|-----------------|
| BET | FEAT | FDT |
| FAST | MELODIC | TBSS |
| FIRST | | |
| FLIRT | | |

2.3.1. Herramientas FSL usando IRM estructurales

La herramienta de extracción del cerebro (BET, por sus siglas en inglés *Brain Extraction Tool*), es una herramienta rápida y automatizada para extraer superficies cerebrales, internas y externas del cráneo y cuero cabelludo de imágenes de RM. BET Elimina el tejido no cerebral de una imagen de toda la cabeza si tiene imágenes de entrada T1 y T2 de buena calidad (ver Figura 2.4) (Jenkinson et al., 2002b).

Por otro lado, se tiene la herramienta de segmentación automatizada de FM-RIB (FAST, por sus siglas en inglés *FMRIB's Automated Segmentation Tool*), la cual segmenta de una imagen 3D del cerebro los diferentes tipos de tejido materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo (LCR), al mismo tiempo que co-

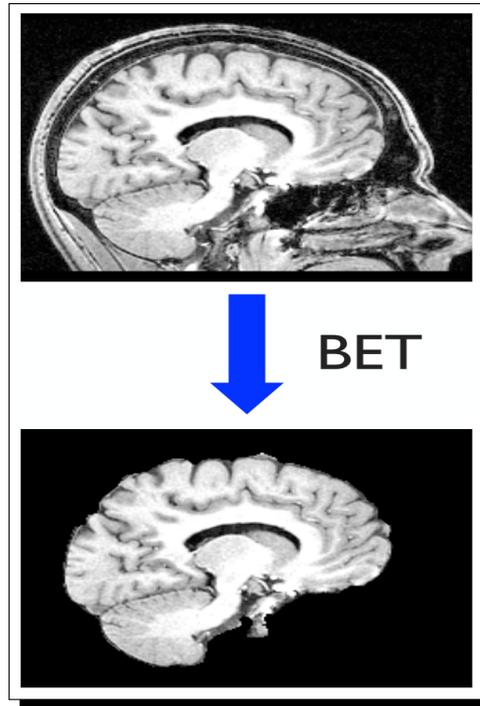


Figura 2.4: Segmentación del tejido cerebral en una imagen BET (FSL, 2020).

rige las variaciones de intensidad espacial. Todo el proceso está completamente automatizado y también puede producir una imagen de entrada con corrección de campo de sesgo y una segmentación tisular probabilística y/o de volumen parcial (Zhang et al., 2001).

La herramienta integrada de registro y segmentación (FIRST, por sus siglas en inglés *FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool*), es una herramienta basada en modelos. Los modelos de forma o apariencia utilizados en FIRST se construyen a partir de imágenes segmentadas manualmente proporcionadas por el Centro de Análisis Morfométrico (CAM), Boston. Las etiquetas manuales se parametrizan como mallas de superficie y se modelan como un modelo de distribución de puntos. Las superficies deformables se utilizan para parametrizar automáticamente las etiquetas volumétricas en términos de mallas; las superficies deformables están restringidas para preservar la correspondencia de vértices a través de los datos de entrenamiento. Además, las intensidades normalizadas a lo largo de las normales de la superficie se muestrean y modelan. El modelo

de forma y apariencia se basa en sistemas gaussianos multivariados. La forma se expresa como una media con modos de variación (componentes principales). En base a los modelos aprendidos, FIRST busca a través de combinaciones lineales de modos de variación de forma para la instancia de forma más probable dadas las intensidades observadas en una imagen ponderada en T1 (Patenaude et al., 2011).

Por otro lado, está la herramienta de registro de imágenes lineales de FM-RIB (FLIRT, por sus siglas en inglés *FMRIB's Linear Image Registration Tool*), la cual es una herramienta robusta y precisa totalmente automatizada para el registro lineal de imágenes cerebrales intramodales e intermodales (ver Figura 2.5). El registro de imágenes es el proceso de transformar diferentes conjuntos de imágenes en un sistema de coordenadas. El registro es una tarea fundamental en el procesamiento de imágenes utilizado para unir dos o más imágenes tomadas. Prácticamente todos los sistemas grandes que evalúan imágenes requieren el registro de imágenes, o una operación estrechamente relacionada como un paso intermedio (Jenkinson et al., 2002a).

El registro es un componente importante utilizado en diferentes aplicaciones de análisis de imágenes médicas, por ejemplo: se utiliza para la corrección de movimiento, fusión multimodal, mapeo al espacio Talairach y para permitir comparaciones grupales a través del registro a un estándar de imagen. El objetivo de hacer registro es alinear geoméricamente dos imágenes (la referencia y las imágenes detectadas) (Khajone et al., 2014).

2.3.2. Herramientas FSL usando IRM funcionales

FEAT es una herramienta de software para el análisis de datos FMRI basado en modelos de alta calidad, con una interfaz gráfica de usuario (GUI, por sus siglas en inglés *Graphic User Interface*) sencilla pero potente, que realiza el preprocesamiento de datos, incluida la corrección de temporización de corte y la corrección de movimiento.

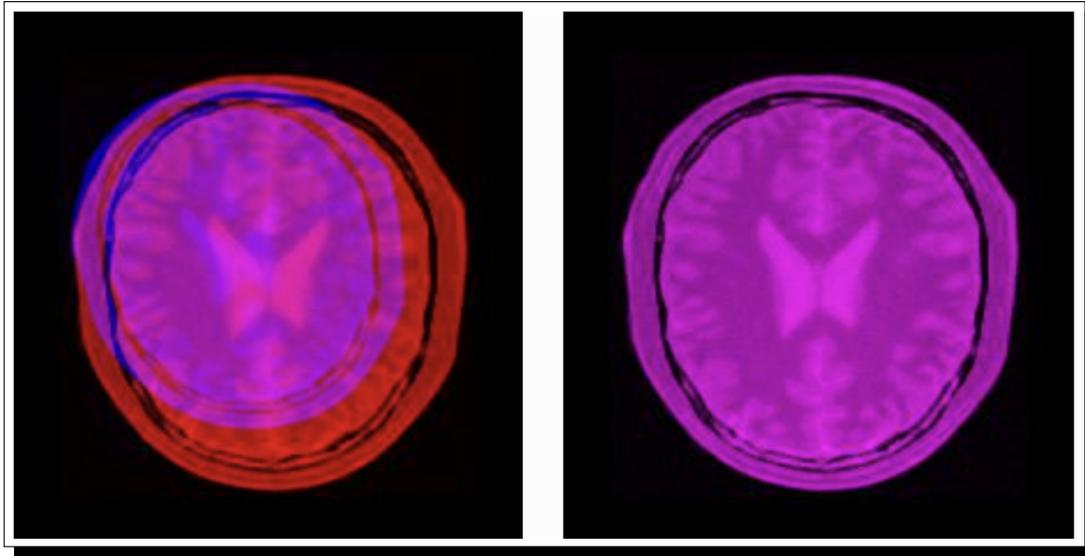


Figura 2.5: Imagen antes del registro (izquierda) e imagen después del registro (derecha) (FSL, 2020).

El modelado de datos que utiliza FEAT se basa en el modelado lineal general que permite describir el diseño experimental; luego se crea un modelo que debe ajustarse a los datos y le indica dónde se ha activado el cerebro en respuesta a los estímulos. FEAT también puede llevar a cabo el registro de las imágenes funcionales de baja resolución en un escaneo de alta resolución, y el registro del escaneo de alta resolución en una imagen estándar (por ejemplo, MNI152). El registro se lleva a cabo utilizando FLIRT (Woolrich et al., 2001).

Otra herramienta que se utiliza en la modalidad de la IRM funcional es la herramienta de descomposición optimizada lineal exploratoria multivariada en componentes independientes (MELODIC, por sus siglas en inglés *Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components*), utiliza el análisis de componentes independientes para descomponer un conjunto de datos 4D simple o múltiple en diferentes componentes espaciales y temporales. MELODIC puede elegir diferentes componentes de activación sin especificar ningún modelo explícito de series de tiempo (Jenkinson et al., 2012).

2.3.3. Herramientas FSL usando IRM de difusión

La herramienta de software para el análisis de imágenes ponderadas por difusión (FDT, por sus siglas en inglés *FMRIB's Diffusion Toolbox*), tiene una interfaz gráfica de usuario (GUI, por sus siglas en inglés *Graphical User Interface*) fácil de usar y sus programas también se pueden ejecutar desde la línea de comandos. FDT incluye herramientas para pre-procesamiento de datos, modelado de difusión local y tractografía. Cada etapa en FDT se ejecuta por separado. Los principales programas FDT, a los que se puede acceder desde la GUI son: *eddycorrect*; para corregir distorsiones de corrientes, *bedpostx*; para modelar localmente los parámetros de difusión, *probtrackx*; para tractografía y segmentación basada en conectividad y *dtifit*; para el ajuste local de tensores de difusión (Behrens et al., 2007).

Estadísticas espaciales basadas en tractografías (TBSS, por sus siglas en inglés *Tract-Based Spatial Statistics*), tiene como objetivo resolver los problemas de: a) registro no lineal ajustado, b) proyección en una representación del tracto invariante de alineación. TBSS tiene como objetivo mejorar la sensibilidad, objetividad e interpretabilidad del análisis de los estudios de imágenes de difusión de múltiples sujetos (Andersson et al., 2007).

Para la visualización de datos de imágenes cerebrales (MRI, FMRI y DTI), FSL cuenta con una herramienta llamada *FSLeyes* mostrada en la Figura 2.6.

2.4. Modelo de forma activa - ASM

Cootes et al. (1995), proponen un modelo de forma activa (ASM, por sus siglas en inglés *Active Shape Model*), para segmentar imágenes bidimensionales. Este modelo es capaz de capturar estadísticamente las variaciones de la forma de un contorno, y posteriormente buscar dicho contorno en una imagen en particular en un procedimiento iterativo. El modelo de forma activa, describe las formas de un conjunto de entrenamiento por medio de puntos de referencia, los cuales

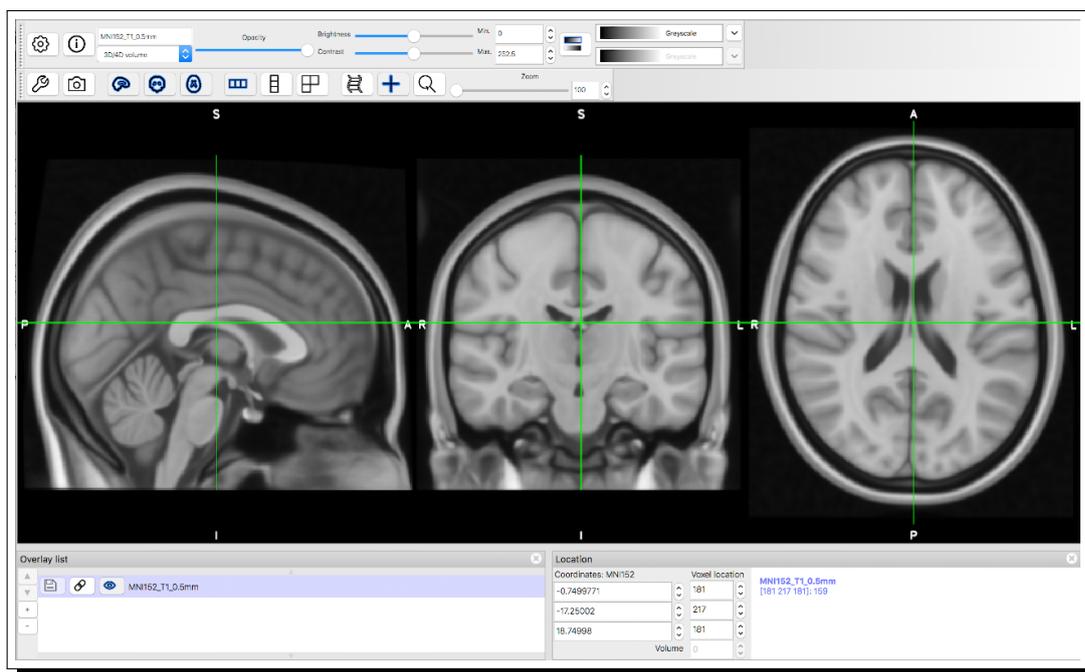


Figura 2.6: Visor de imágenes FSLeyes de FSL (FSL, 2020).

representan al contorno de dicha forma.

ASM se ha convertido en una de las técnicas de segmentación, basadas en modelos flexibles más populares en imágenes médicas, para la localización y extracción de estructuras anatómicas (hipocampo, corazón, pulmones, rodilla, etc), que son complejas y variables entre individuos, por tanto; son difíciles de modelar (Wang et al., 2013; Iqtait et al., 2018), aunque son aplicables también en otras áreas, por ejemplo; reconocimiento facial, reconocimiento de caracteres escritos a mano y detección de objetos diversos (Cootes et al., 1994b). Algunos trabajos desarrollados utilizando ASM son: (Yang et al., 2013; Mendoza et al., 2013; Belous et al., 2013; Gill et al., 2014; Li and Nie, 2015; Vasconcelos and Tavares, 2015).

El modelo de forma activa, incluye dos tipos de información: información acerca de la geometría de la estructura e información acerca de la variación estadística de las estructuras. Este modelo representa el conocimiento previo que ayuda a identificar la estructura en una imagen individual (Lu and Li, 2014).

Una representación gráfica del proceso de ASM es mostrado en la Figura 2.7.

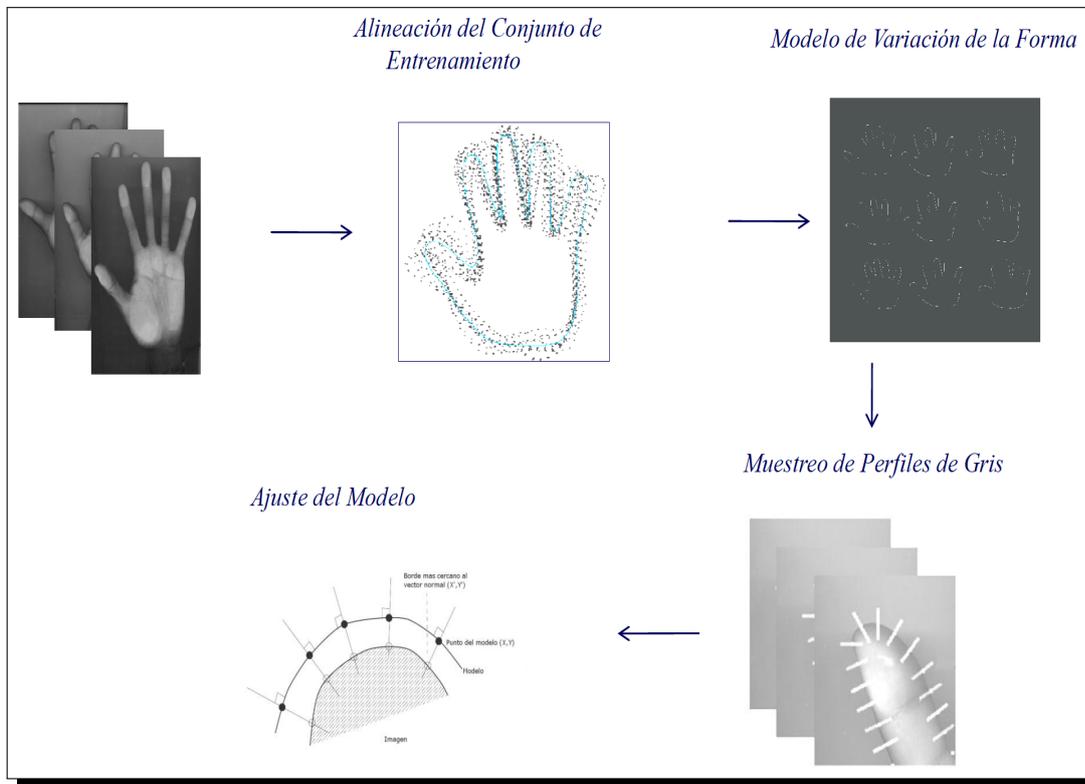


Figura 2.7: Etápas en la construcción de un ASM (Hamarneh, 1998).

ASM consiste de dos partes: Un modelo de distribución de puntos (MDP) y el ajuste del modelo (Cootes et al., 1994b, 2004).

2.4.1. Modelo de distribución de puntos

El modelo de distribución de puntos (MDP), es un modelo de forma estadística, que se utiliza para modelar la forma de un objeto y sus variantes, se genera a partir de un conjunto de puntos de referencia etiquetados en el conjunto de entrenamiento de las formas de los objetos que se modelarán. El conjunto de entrenamiento consta de un conjunto de imágenes, que pueden aparecer con diferentes orientaciones, posiciones, escalas y formas. (Cootes et al., 1992; Hill et al., 1996).

Las etapas para el modelo de distribución de puntos son: Etiquetado de las formas del conjunto de entrenamiento, alineación de las formas etiquetadas y captura de las variaciones de la forma (Hamarnéh, 1998), las cuales son descritas a continuación.

2.4.1.1. Etiquetado del conjunto de entrenamiento

La anotación de los puntos de referencia en las formas se denomina etiquetar el conjunto de entrenamiento. Para producir un conjunto de puntos de referencia, se debe anotar manualmente los puntos correspondientes en el borde de cada forma, cada punto se coloca en una parte particular del objeto (ver Figura 2.8). Los puntos de referencia se utilizan para inicializar el modelo deformable y para guiar su proceso de deformación. El etiquetado de los puntos de referencia es importante, ya que debe haber correspondencia en el orden de etiquetar una forma en una imagen y otra. La ubicación del punto de referencia debe ubicarse con la mayor precisión posible, ya que estas ubicaciones regirán las variaciones de puntos resultantes, así que se debe marcar de la misma manera en cada forma del conjunto de entrenamiento (Cootes et al., 1994a; Hamarnéh, 1998).

2.4.1.2. Alineación del conjunto de entrenamiento

Como resultado de etiquetar el conjunto de entrenamiento se tiene un conjunto de N vectores, \mathbf{X}_i , $1 \leq i \leq N$, para estudiar las variaciones de la posición de cada punto de referencia en todo el conjunto de imágenes de entrenamiento, todas las formas (cada una representada por sus correspondientes puntos de referencia) deben estar alineadas entre sí. La alineación se realiza cambiando la postura de las formas, descrita por su escalado, rotación y traslación con respecto a una referencia conocida (Hamarnéh, 1998).

El cambio de postura significa: a) Escalar la forma para que la distancia entre dos puntos se convierta en una cierta constante, b) Girar la forma para que la línea que une dos puntos de referencia preespecificados se dirija en una dirección

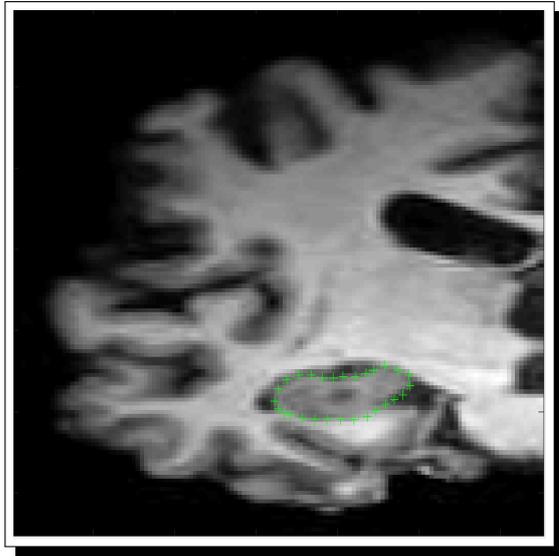


Figura 2.8: Puntos de referencia principales, anotados manualmente en el hipocampo derecho.

determinada y c) Trasladar la forma para que se centre en una determinada coordenada. La alineación se lleva a cabo para forzar la convergencia del proceso; de lo contrario, la forma media se puede expandir o reducir indefinidamente.

El diagrama de flujo mostrado en la Figura 2.9 esquematiza la alineación de un conjunto de N formas entre sí.

2.4.1.3. Captura de las variaciones de la forma

Una vez que un conjunto de N formas alineadas está disponible, la forma media \bar{X} y los modos de variación de la forma, se pueden encontrar de la siguiente manera:

Sea X_i un vector que describa los n puntos de la forma i^{th} en el conjunto.

$$X_i = (X_{i0}, Y_{i0}, X_{i1}, Y_{i1}, \dots, X_{ik}, Y_{ik}, \dots, X_{in-1}, Y_{in-1})^T$$

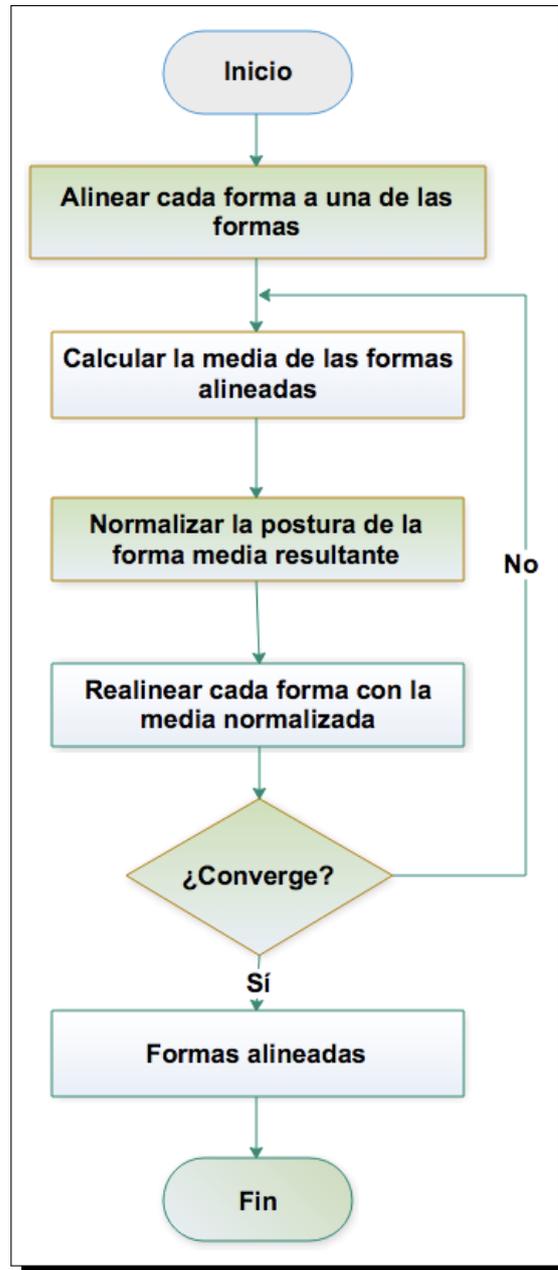


Figura 2.9: Diagrama de flujo para alineación de las formas en el modelo de forma activa (Hamarnah, 1998).

Donde (X_{ij}, Y_{ij}) es el punto j^{th} de la forma i^{th} .

La forma media \bar{X} es:

$$\bar{X} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i \quad (2.1)$$

Donde:

\bar{X} es el vector de la forma media,

N es el número total de imágenes anotadas y

X_i son los vectores de los puntos de cada forma del conjunto de imágenes de entrenamiento.

Los modos de variación de la forma, las maneras en que los puntos de la forma tienden a moverse juntos, se encuentran aplicando el análisis de componentes principales (ACP) a las desviaciones de la media de los datos alineados. Para cada forma en el conjunto de entrenamiento se calcula su desviación de la media, $d\mathbf{X}_i$:

$$d\mathbf{X}_i = X_i - \bar{X} \quad (2.2)$$

Se calcula la matriz de covarianza $2n \times 2n$, \mathbf{S} , usando:

$$\mathbf{S} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N d\mathbf{X}_i d\mathbf{X}_i^T \quad (2.3)$$

Los modos de variación de los puntos de la forma se describen mediante \mathbf{P}_k ($k = 1..2n$), los eigenvectores de \mathbf{S} .

La idea principal de hacer la descomposición en ACP es reducir la dimensión de los datos y seleccionar los principales modos de variación.

Los eigenvalores muestran los principales modos de variación para cada punto de las formas. Teniendo la suma total de eigenvalores, $\lambda_{Total} = \sum \lambda_i$. Posteriormente, se construye el modelo estadístico a partir de los datos obtenidos, describiendo el modelo por medio de la siguiente ecuación:

$$X = \bar{X} + Pb \quad (2.4)$$

Donde:

P es la matriz con el conjunto de los i eigenvectores seleccionados y b es un vector de valores constantes que determinan el rango de variación de cada punto de la forma promedio. El rango de variación de cada elemento b es $(-\sqrt{\lambda_i}, \sqrt{\lambda_i})$.

La Ecuación 2.4 genera nuevos ejemplos de las formas variando los parámetros dentro de los límites adecuados, por lo que la nueva forma será similar a la del conjunto de entrenamiento.

Los límites adecuados son típicamente del orden de $-3\sqrt{\lambda_i} \leq b_i \leq 3\sqrt{\lambda_i}$ desviaciones estándar, ya que la mayor parte de la población se encuentra dentro de tres desviaciones estándar de la media según [Cootes et al. \(1995\)](#).

2.4.2. Ajuste del modelo

La segunda parte en el proceso de la construcción de los modelos de forma activa es el ajuste, donde se obtiene un perfil de gris usando la región vecina alrededor de cada uno de los puntos de referencia del modelo etiquetado en las imágenes de entrenamiento. Dado que las formas representan los contornos, el modelo de gris se toma en una dirección normal a cada punto, de tal manera que se puedan modelar los bordes del objeto.

Debido a que un punto corresponde a una parte particular del objeto, los patrones de nivel de gris sobre puntos correspondientes en imágenes de diferentes ejemplos serán a menudo similares. Al igual que con la forma, el entorno de nivel de gris se puede modelar mediante una media y un número de modos de variación permitidos ([Cootes and Taylor, 1993](#)).

Para cada punto de referencia j en la imagen i del conjunto de entrenamiento, se extrae un perfil de nivel de gris \mathbf{g}_{ij} , de longitud n_p píxeles, centrado en el punto de referencia. No se trabaja con el perfil de nivel de gris real, pero se trabaja con

el perfil derivado normalizado.

Para cada punto del modelo, se calcula un perfil medio \bar{g} , una matriz de covarianza $n_p \times n_p$, S_g , dando una descripción estadística de los perfiles esperados en el punto. El análisis de componentes principales se utiliza para producir un modelo de la variación permitida en los perfiles de nivel de gris como lo fue para el modelos de forma flexible.

Posteriormente, se calculan los momentos de primer y segundo orden del perfil de gris y la derivada para el k-ésimo punto que describe la forma en el conjunto de entrenamiento. El primer momento corresponde al promedio del perfil y su derivada:

$$\bar{g} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N g_i \quad (2.5)$$

y

$$\bar{dg} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N dg_i \quad (2.6)$$

Donde:

\bar{g} es el promedio del perfil de gris.

N el número total de formas del conjunto de entrenamiento.

g_i el nivel de gris en cada punto.

\bar{dg} el promedio de las derivadas del perfil de gris (dg_i) de los puntos de referencia de las formas.

El segundo momento son las matrices de covarianza para cada perfil:

$$Y = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (g_i - \bar{g})(g_i - \bar{g})^T \quad (2.7)$$

y las derivadas normalizadas:

$$dY = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (dg_i - \bar{dg})(dg_i - \bar{dg})^T \quad (2.8)$$

Donde:

T representa la transpuesta del vector.

Finalmente, se hace el ajuste del modelo colocando una forma inicial X_0 (forma promedio obtenida en el entrenamiento) en la vecindad de la forma a segmentar. En la segmentación es necesario definir una función que permita determinar las mejores posiciones a las cuales se muevan los puntos iniciales. La posición que genera el valor mínimo en la función corresponde al mejor desplazamiento.

Capítulo 3

Estado del arte

En este capítulo se presenta un análisis del estado del arte de la segmentación del hipocampo en imágenes de resonancia magnética, incluyendo: basada en atlas, modelos deformables, redes neuronales, entre otras.

3.1. Segmentación del hipocampo

De acuerdo a (Dougherty, 2009), la segmentación es parte del procesamiento de imágenes digitales, la cual se puede considerar como la partición de una imagen en regiones significativas, para distinguir regiones de interés (Figura 3.1). Indicando además, que la segmentación en el área médica puede aplicarse para la detección de órganos (e.g. cerebro, corazón, etc.) o bien para distinguir patologías en el tejido, por ejemplo, tumores (Figura 3.2).

La segmentación de imágenes médicas, es un paso fundamental en el análisis y la clasificación de las imágenes para poder hacer diagnósticos de enfermedades de forma semiautomática o automática (Dhawan, 2011). La segmentación del hipocampo tiene aplicación en diversas áreas de la medicina, en el estado del arte se destaca el diagnóstico de demencias, tales como: La enfermedad de Alzheimer, la epilepsia y la esquizofrenia (Barragán-Campos et al., 2015). La medición volumétrica del hipocampo se utiliza para ver la progresión de la enfermedad de Alzheimer (Dill et al., 2015) y la asimetría en los volúmenes del hipocampo. Dicha simetría se considera como una atrofia del hipocampo en un hemisferio cerebral,

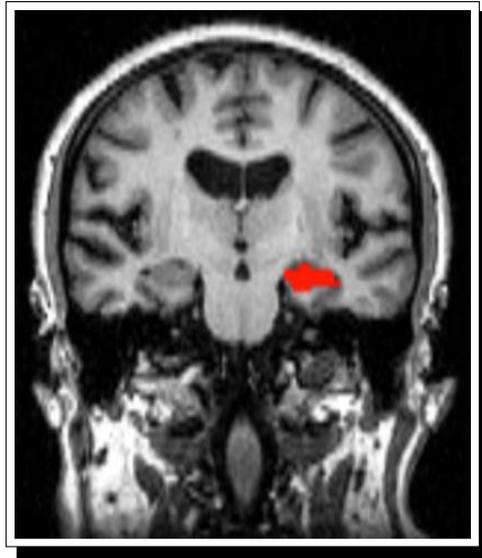


Figura 3.1: Segmentación del hipocampo de una IRM en un corte coronal (Dougherty, 2009).

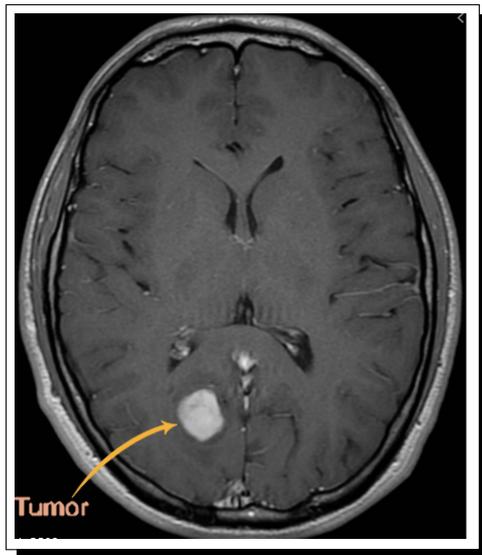


Figura 3.2: Imagen MRI en T1 con tumor cerebral (Radiopaedia, 2020).

la cual se ha demostrado como un predictor de las anomalías epilépticas (Kim et al., 2015; Sánchez and Zapata, 2018).

Las técnicas para la segmentación del hipocampo en imágenes de resonan-

cia magnética se propusieron desde principios de la década de 1990 (Dill et al., 2015). Existen diferentes técnicas convencionales de segmentación de imágenes como: Seguimiento de bordes, umbral, o crecimiento de región (Pham et al., 2000; Annadurai, 2007). Esto fue una consecuencia natural, debido a que autores como Shen et al. (2002) indican que la segmentación del hipocampo con métodos convencionales no es confiable, debido a diversos factores, como son: La longitud del hipocampo que es de 4 a 4.5 cm aproximadamente (Duvernoy, 2013), el bajo contraste en la imagen, así como la aparente discontinuidad de los bordes de la estructura.

De acuerdo a (Dill et al., 2015) las principales técnicas utilizadas en el estado del arte para la segmentación del hipocampo, están basadas en: Atlas y modelos deformables.

3.2. Segmentación basada en atlas

En el contexto de esta investigación, un atlas es una plantilla que delimita regiones de una estructura anatómica de interés. En otras palabras, un atlas es un modelo de referencia que sirve como base para analizar diferentes instancias de una estructura anatómica en diferentes individuos (Cabezas et al., 2011).

El uso de un atlas para la segmentación de una estructura anatómica, consiste en la alineación o correspondencia de este modelo con una imagen de prueba, proceso que se conoce como registro. En el contexto de las imágenes médicas, el registro es un procedimiento en el que dos imágenes se ajustan con la mayor precisión posible. Este proceso generalmente implica una transformación afín lineal y luego un registro no lineal posterior de la imagen objetivo a la imagen del atlas. La alineación afín utiliza solo transformaciones de rotación, escala, traslación y sesgo, para colocar ambas imágenes en el mismo sistema de coordenadas (Lötjönen et al., 2011).

El registro no lineal, se refiere a un refinamiento del registro, especialmente

en las estructuras internas, mediante el uso de transformaciones más elaboradas a través de funciones basadas en polinomios y senoidales. Luego, las regiones segmentadas en el espacio del atlas se transfieren de nuevo a la imagen objetivo a través de la transformación inversa que originó el registro de la imagen, este método se llama *Atlas único*. La principal desventaja de utilizar un atlas simple es que la segmentación en individuos con una anatomía diferente de la imagen del atlas se ve afectada, ya que los métodos de registro tienen una precisión limitada (Heckemann et al., 2010).

Otro procedimiento de uso de un atlas es el registro de diferentes atlas con la imagen objetivo. Las regiones segmentadas obtenidas de cada atlas se combinan para obtener la segmentación final mediante técnicas de fusión de etiquetas. Esta técnica se conoce como *Multi-Atlas*, y tiene la ventaja de permitir la segmentación en individuos con gran variabilidad anatómica. La desventaja de este tipo de método es el uso excesivo de operaciones de registro, lo que aumenta su costo computacional (Dill et al., 2015).

En la Tabla 3.1 se muestran algunas investigaciones relevantes de las técnicas de segmentación del hipocampo basadas en atlas, mostrando su precisión, por medio del coeficiente de similitud de Dice (DSC, por sus siglas en inglés *Dice Similarity Coefficient*), además, la cantidad de volúmenes analizados y los tipos de pacientes.

Un método automático descrito por Barnes et al. (2007), calcula la atrofia del hipocampo con IRM potenciadas en T1 (tiempo de relajación longitudinal) a 1.5 Teslas (T) sin delineación manual, usando un atlas neuroanatómico estándar de Duvernoy (1998), todas las imágenes fueron registradas en el espacio atlas de MNI305 (Mazziotta et al., 1995). El hipocampo se delineó incluyendo el gyrus dentado, el propio hipocampo, el subículo y el alveo, usando el algoritmo *Boundary Shift Integral* (BSI), se calcularon los cambios de volumen del cerebro. Este método se aplicó a un grupo de 36 sujetos con EA y 19 personas sanas, se comparó con métodos manuales y semiautomatizados.

3. ESTADO DEL ARTE

Tabla 3.1: Investigaciones relevantes de segmentación del hipocampo mediante la técnicas atlas. *N* Personas mayores normales, *pEA* probable enfermedad de Alzheimer, *EA* enfermedad de Alzheimer, *MCI* Deterioro cognitivo leve, *NY* jóvenes normales, *ELT* Epilepsia del lóbulo temporal, *ADNI* Iniciativa de neuroimágenes de la enfermedad de Alzheimer.

| Autor | Nivel | Método | DSC % | Muestras |
|------------------------------|------------|---------------------------|------------------|--|
| <i>Barnes et al. (2007)</i> | Automático | atlas | 83.0 % | 19 N, 30 pEA |
| <i>Wang et al. (2011)</i> | Automático | Multi-atlas, clasificador | 90.0 % | 57 N, 82 MCI |
| <i>Duc et al. (2012)</i> | Automático | Multi-atlas | 91.0 % | 110 |
| <i>Kim et al. (2013)</i> | Automático | Atlas probabilístico | 89.0 % | 40 N, 20 EA |
| <i>Cardoso et al. (2013)</i> | Automático | Multi-atlas | 90.0 % | ADNI |
| <i>Hao et al. (2014)</i> | Automático | Multi-atlas | 89.0 % | 10 N, 10 MCI, 10 EA |
| <i>Wisse et al. (2016)</i> | Automático | Atlas | 77.5 % | 26 |
| <i>Romero et al. (2017)</i> | Automático | Multi-atlas | 66.1 % y 87.44 % | 5 de Winterburn y 25 de Kulaga-Yoskovitz |
| <i>Dill et al. (2018)</i> | Automático | Atlas | 68.0 % | 352 de ADNI |
| <i>Xie et al. (2018)</i> | Automático | Multi-atlas | 89.0 % | 29 a 3T y 81 a 7T |
| <i>Zhu et al. (2019)</i> | Automático | Multi-atlas | 87.75 % | 135 |

El análisis automatizado del hipocampo en el estudio de [Barnes et al. \(2007\)](#), tomó aproximadamente 20 minutos por ambos hipocampos, en un servidor Intel Xeon de 3.4GHz, mientras que la delineación manual de los hipocampos requirió aproximadamente 90 minutos de trabajo intenso del operador, obteniendo un co-

eficiente de similitud de Dice de 83 % en precisión.

Otro método que utiliza multi-atlas y un clasificador es el de [Wang et al. \(2011\)](#) el cual usa 57 muestras de personas sanas y 82 de personas con MCI a 3.0 T. Su principal objetivo es mejorar la precisión de los algoritmos de segmentación automática.

En primer lugar, se aplicó un método de segmentación automático basado en atlas, guiado por puntos de referencia para obtener la segmentación inicial del hipocampo para cada imagen. Este método requiere seis puntos de referencia colocados manualmente como entrada. Cada segmentación inicial fue editada en tres dimensiones en el software ITK-SNAP ([Yushkevich et al., 2006](#)), el cual es una herramienta para segmentar estructuras anatómicas en imágenes médicas, proporciona una canalización de segmentación de contorno activo automático, junto con una caja de herramientas de segmentación manual compatible. ITK-SNAP tiene una interfaz de usuario completa para investigadores clínicos. El DSC obtenido fue del 90 %.

En su investigación, [Wang et al. \(2011\)](#) eligieron un enfoque directo para aplicar el aprendizaje automático que combina el algoritmo *AdaBoost* y características simples de intensidad. Otros clasificadores pueden funcionar mejor que *AdaBoost*, o pueden ser complementarios, lo que lleva a una corrección de errores más precisa. Del mismo modo, incluir características adicionales de orden superior puede mejorar el rendimiento.

El método basado en multi-atlas es descrito por [Duc et al. \(2012\)](#), en el cual se evalúa con un experimento de un conjunto de 110 imágenes del hipocampo a 1.5 T, que fueron manualmente segmentadas. La segmentación se realiza en dos pasos. Primero, se registra una selección de atlas en la imagen destino y las transformaciones se aplican a las estructuras de atlas seleccionadas para generar múltiples segmentaciones. Posteriormente, estas segmentaciones se combinan en una sola, utilizando una estrategia de fusión de etiquetas.

El método solo se beneficia al seleccionar atlas similares a la imagen destino. Hay varias estrategias para seleccionar los atlas similares. Por ejemplo, el aprendizaje múltiple se ha utilizado para propagar atlas segmentados manualmente a sus imágenes vecinas similares no vistas en el espacio de baja dimensión. Se identificaron sus vecinos más cercanos y se utilizó el algoritmo de estimación simultánea del nivel de rendimiento y verdad (STAPLE, por sus siglas en inglés *Simultaneous Truth And Performance Level Estimation*), para combinar múltiples segmentaciones, obteniendo un 91 % de precisión.

La novedad es que la relación de vecindad en el aprendizaje múltiple se basó en una métrica derivada de la deformación no rígida. Al usar la métrica basada en la transformación no rígida, la inserción resultante puede representar mejor la verdadera estructura subyacente de las imágenes dadas.

El trabajo mostrado por [Kim et al. \(2013\)](#) realiza una segmentación automática del hipocampo con IRM a 7.0 T. combinando múltiples atlas y modelos de auto-contexto (ACM, por sus siglas en inglés *Auto Context Model*). Para evaluar el algoritmo propuesto se compararon 20 IRM de personas sanas a 7.0 T. con 20 IRM de personas con enfermedad de Alzheimer a 1.5 T. Los resultados del coeficiente de similitud de Dice es de 89 % con imágenes a 7.0 T, los cuales superan a las imágenes de 1.5 T. debido a que tiene mas textura, contraste y resolución en las estructuras anatómicas.

Por su parte, [Cardoso et al. \(2013\)](#), proponen un nuevo algoritmo llamado similitud y estimación de veracidad para segmentaciones propagadas (STEPS, por sus siglas en inglés *Similarity and Truth Estimation for Propagated Segmentations*), que incorpora una clasificación basada en correlación cruzada localmente normalizada (LNCC, por sus siglas en inglés *Locally Normalised Cross Correlation*) y una extensión del algoritmo clásico de STAPLE de [Akhondi-Asl et al. \(2014\)](#). Para este estudio se tomaron imágenes de la base de datos ADNI a 1.5 T, las regiones del hipocampo izquierdo y derecho fueron segmentadas por un experto en el área.

La precisión obtenida utilizando el algoritmo STEPS fue de 90 %. Esto fue significativamente mejor en comparación con otras técnicas de fusión de última generación. Dicha investigación también presentan un nuevo modelo de campos aleatorios de Markov (MRF, por sus siglas en inglés *Markov Random Field*) optimizado iterativamente sobre las etiquetas probabilísticas para agregar consistencia espacial y uniformidad entre los mejores clasificadores locales. Finalmente, cuando se aplicó a la propagación de segmentación de múltiples atlas, el algoritmo STEPS mostró un aumento estadísticamente significativo en la precisión de la segmentación en varias estructuras cerebrales en comparación con otros métodos.

Hao et al. (2014), se basan en un método de segmentación basados en multi-atlas, con un conjunto de 30 muestras: 10 personas sanas, 10 con deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés *Mild Cognitive Impairment*) y 10 con enfermedad de Alzheimer a 1.5 T. y 3.0 T. Utilizando campos de deformación generados para registrar un atlas en una imagen de destino a segmentar, las etiquetas de los atlas se propagan primero al espacio de imagen destino y luego se fusionan para obtener su segmentación basada en una estrategia de fusión de etiqueta.

La segmentación manual de estas imágenes fue realizada por dos expertos, en este método se propone una nueva estrategia local de aprendizaje de etiquetas para estimar la segmentación de las imágenes objetivo, utilizando técnicas de aprendizaje automático. En este estudio se usa una máquina de vector soporte regularizada (SVM, por sus siglas en inglés *Support Vector Machine*) con una estrategia de selección de muestra basada en el vecino más cercano (kNN, por sus siglas en inglés *k-Nearest Neighbors*) para aprender un clasificador para cada vóxel de la imagen objetivo de sus vóxeles vecinos en los atlas basados en intensidad de la imagen y sus características de textura. Este método ha producido resultados de segmentación consistentemente mejores que los métodos de fusión de etiquetas en experimentos de validación en la segmentación del hipocampo con un coeficiente de similitud de Dice de 89 %.

La segmentación automatizada del hipocampo utilizando atlas en imágenes

de resonancia magnética a 7 T fue realizada por [Wisse et al. \(2016\)](#). El interés por este trabajo fue segmentar los subcampos de la formación hipocampal, debido a que son estructuras anatómicas pequeñas y son afectados en los trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos, incluido el Alzheimer, el trastorno depresivo, el trastorno por estrés postraumático y la esquizofrenia.

Para el conjunto de entrenamiento, se aplica una alineación rígida de atlas, posteriormente, se hace el registro en una plantilla de la region de interés (ROIs) y finalmente, se usa la validación cruzada dejando uno fuera.

En el proceso para la segmentación, se aplica un registro deformable de las imágenes ponderadas en T1 y T2, se realiza una fusión de etiquetas de múltiples atlas y se hace la corrección de errores basada en el aprendizaje de vóxeles para propagar etiquetas de un conjunto de imágenes de entrenamiento etiquetadas manualmente a una imagen sin etiqueta.

El método se evaluó con 26 IRM ponderadas en T2 a 7 T, mediante una validación cruzada dejando uno fuera, es decir, al segmentar automáticamente la imagen de un participante en el estudio, las imágenes de los 25 participantes restantes se utilizaron como datos de entrenamiento. Como resultado se obtuvo un coeficiente de similitud de 77.5%.

Otro trabajo utilizando multi-atlas para la segmentación del hipocampo, mejor conocido como (HIPS, por sus siglas en inglés *HIPpocampus Subfield Segmentation*) es realizado por [Romero et al. \(2017\)](#). El estudio del volumen del hipocampo, es de interés en neuroimágenes por ser una valiosa herramienta para el seguimiento y ajuste del tratamiento en el diagnóstico de diversas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia.

El estudio del volumen del hipocampo es de interés por ser una valiosa herramienta para el seguimiento y ajuste del tratamiento. Las imágenes que se utilizaron son 25 IRM del repositorio de Kulaga-Yoskovitz y 5 IRM del repositorio de Winterburn ponderadas en T1 y T2. [Romero et al. \(2017\)](#) hace un

pre-procesamiento a las IRM, éste consiste en el registro lineal en la plantilla del espacio del Instituto Neurológico de Montreal (MNI152) aplicando las herramientas de normalización avanzadas (ANTs, por sus siglas en inglés *Advanced Normalization Tools*).

La técnica HIPS, requiere un tiempo de ejecución promedio de 20 minutos que en comparación con otras técnicas es rápido, considerando que éstas pueden requerir varias horas de procesamiento. El coeficiente de Dice obtenido para el conjunto de datos de Winterburn es de 66.1% y para Kulaga-Yoskovitz es de 87.44%.

[Dill et al. \(2018\)](#) desarrolló el trabajo por selección de atlas para la segmentación del hipocampo, usando la evaluación de tres parámetros de metainformación. En esta investigación se considera la segmentación como un proceso importante en el diagnóstico de enfermedades neurológicas y neuropsicológicas: epilepsia, Alzheimer, deterioro cognitivo leve, entre otras.

[Dill et al. \(2018\)](#) usó 352 IRM de la base de datos ADNI ponderadas en T1, las cuales son registradas utilizando una plantilla, como una etapa preliminar al proceso de segmentación. Al usar un solo atlas, es difícil tratar con individuos que tienen una anatomía cerebral morfológicamente diferente del atlas, especialmente en cerebros de personas de la tercera edad. Para aumentar la precisión de la segmentación en estos casos, sin ninguna intervención manual, se pueden utilizar múltiples atlas.

Para elegir un atlas que mejore la precisión del registro, se usaron tres parámetros de metainformación: Condición médica, rango de edad y sexo. En este trabajo se definieron 24 atlas y cada uno se basa en la combinación de los tres parámetros de metainformación. Se evaluó la segmentación del hipocampo con cada uno de estos atlas y se comparó con segmentaciones de referencia del hipocampo disponibles en ADNI.

El uso de la selección de atlas por metainformación que realizó [Dill et al.](#)

(2018), condujo a una ganancia significativa en el coeficiente de similitud de Dice, siendo éste de 68 %. El análisis estadístico mostró que los tres parámetros de metainformación proporcionaron una mejora significativa en la precisión de la segmentación.

La segmentación automatizada por medio de multi-atlas de subregiones hipocampales en la enfermedad de Alzheimer en 3T y 7T es propuesta por Xie et al. (2018). Fueron utilizadas 29 IRM ponderadas a 3 T y 81 IRM ponderadas a 7 T.

Esta investigación emplea multi-atlas implementados por el software ASHS (por sus siglas en inglés *Automated Segmentation of Hippocampal Subfields*) para segmentar automáticamente las subregiones del lóbulo temporal medio para imágenes tanto 3 T como 7 T. El software ASHS combina registro deformable, fusión de etiquetas conjuntas y aprendizaje automático correctivo.

Este método de multi-atlas se está empleando cada vez más para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer. Los resultados de Xie et al. (2018) muestran un coeficiente de similitud de Dice de 89 % para ambas muestras (3 T y 7 T).

Un trabajo reciente para la segmentación del hipocampo es el de Zhu et al. (2019), el cual utiliza multi-atlas para mejorar el rendimiento en la segmentación. Se desarrolló un método de extracción de características basado en patrones binarios locales de múltiples atlas basados en aprendizaje automático. Un esquema de multi-atlas se utiliza para segmentar imágenes utilizando un algoritmo de registro de imágenes no lineales. Los atlas registrados se utilizan como datos de entrenamiento para construir modelos de regresión lineal para segmentar las imágenes utilizando un método de extracción de características, conocido como patrón binario local aleatorio (RLBP, por sus siglas en inglés *Random Local Binary Pattern*). Se utilizó un conjunto de 135 imágenes de resonancia magnética, ponderadas en T1 que provienen de la base de datos ADNI. El método propuesto se comparó con métodos de fusión de etiquetas de última generación. Se utilizó la técnica de validación cruzada de dejar uno fuera en los experimentos del conjunto

de entrenamiento, obteniendo un coeficiente de similitud de Dice de 87 %.

Los resultados de la evaluación mostraron que el método era competitivo con los métodos de fusión de etiquetas de última generación en términos de precisión. El análisis volumétrico del hipocampo mostró que el método RLBP propuesto funcionó bien en la detección de las diferencias volumétricas del hipocampo entre grupos de pacientes con enfermedad de Alzheimer, sujetos con deterioro cognitivo leve y controles normales. Estos resultados han demostrado que el método de segmentación de imágenes multi-atlas basado en RLBP podría facilitar la extracción eficiente y precisa del hipocampo y podría ayudar a predecir la enfermedad de Alzheimer.

3.3. Segmentación utilizando modelos deformables

Otra técnica común para la segmentación del hipocampo está basada en modelos deformables, los cuales se enfocan a problemas de análisis de imágenes médicas. Esta técnica se ha mostrado efectiva para segmentar y rastrear estructuras anatómicas sobre la ubicación, el tamaño y la forma de las mismas ([McInerney and Terzopoulos, 1996](#)).

Los modelos deformables son capaces de adaptarse a la variación de las estructuras y entre diferentes individuos. Esta técnica, consiste en colocar un contorno inicial en la imagen y luego se deforma iterativamente, generando un nuevo contorno en cada iteración. En los métodos semiautomáticos, el usuario dibuja el contorno inicial, y en los métodos automatizados, el contorno se puede obtener a través de un registro con un atlas ([Cootes et al., 1994a](#); [Shen et al., 2002](#)).

El modelo de contorno activo (ACM, por sus siglas en inglés *Active Contour Model*), es la versión más simple de un modelo deformable. Los ACM facilitan principalmente los métodos basados en bordes, y métodos basados en regiones

que utilizan información estadística de intensidades y son más robustos para detectar bordes débiles.

Una evolución del modelo de contorno activo es el modelo de forma activa (ASM, por sus siglas en inglés *Active Shape Model*), el cual evita las deformaciones que van más allá de la variación geométrica promedio de la estructura segmentada, utilizando restricciones generadas a partir de modelos reales (Cootes et al., 1995).

Asimismo, está la versión que procede al modelo de forma activa, conocido como modelo de apariencia activa (AAM, por sus siglas en inglés *Active Appearance Model*), lo que incorpora restricciones de variación de intensidad de imagen al ASM. Las técnicas ASM y AAM también pueden considerarse como casos específicos para usar el método atlas probabilístico, ya que la información probabilística utilizada en la deformación puede derivarse de varios atlas (Cootes et al., 2001).

En la Tabla 3.4 se muestran investigaciones para la segmentación del hipocampo, mediante modelos deformables.

El primer grupo de investigadores que propuso utilizar el algoritmo ASM para la segmentación del hipocampo fue Kelemen et al. (1999), el desarrollo sigue la misma idea de Cootes et al. (1994a, 1995) sobre los modelos de forma activa. La segmentación incluye tanto la construcción del modelo estadístico, como la segmentación automática de un conjunto de datos, mediante una deformación elástica del modelo de variación de forma. La alineación de la forma fue basada en el sistema de coordenadas estereotácticas por medio de un software para la localización de estructuras anatómicas cerebrales (Ohayon and Tsao, 2012). Durante la deformación del contorno, el método considera la variabilidad geométrica y las intensidades de imagen del hipocampo. Para mejorar los resultados de la segmentación, se usaron los niveles de perfil de gris.

Las regiones que Kelemen et al. (1999) toman en cuenta para la anotación

Tabla 3.2: Investigaciones de segmentación del hipocampo por medio de modelos deformables. *JS* Jóvenes sanos, *EA* Enfermedad de Alzheimer, *B* Bipolar, *ELT* Epilepsia del lóbulo temporal, *RSCI* Repositorio de segmentación cerebral de internet (Dill et al., 2015).

| Autor | Nivel | Método | DSC % | Muestras |
|-------------------------------|----------------|--------|--------|------------------------|
| <i>Shen et al. (2002)</i> | Semiautomático | ASM | 88.0 % | 10 |
| <i>Bishop et al. (2011)</i> | Automático | ASM | 81.0 % | 9 S, 16 JS, 8 EA, 16 B |
| <i>Kim et al. (2012)</i> | Automático | AAM | 87.0 % | 80 JS, 288 ELT |
| <i>Zarpalas et al. (2013)</i> | Automático | ACM | 84.0 % | 18 RSCI |

manual de puntos de referencia, incluyen: La amígdala, el giro parahipocampal, tálamo, núcleo caudado, putamen y el globo pálido. El procedimiento fue aplicado a un conjunto de 21 imágenes cerebrales. Para hacer óptimo el uso del conjunto de entrenamiento, se utilizó la técnica de validación cruzada dejando uno fuera (LOOCV, por sus siglas en inglés *Leave one out cross validation*).

Un método similar al de Kelemen et al. (1999), es el de Shen et al. (2002), el cual propone segmentar y cuantificar la forma y el tamaño del hipocampo usando ASM, se basa en un algoritmo de análisis de imágenes automatizado. El algoritmo utiliza un modelo deformable para ubicar el hipocampo en imágenes de resonancia magnética y determinar una representación geométrica de sus límites por medio de puntos de referencia, la segmentación del hipocampo fue realizada por un experto en el área. Las mediciones de los volúmenes del hipocampo se realizaron de acuerdo con criterios similares a Pruessner et al. (2000) y con atlas neuroanatómicos de (Duvernoy, 1998) y (Mai et al., 2015).

Shen et al. (2002), muestran este método con 10 IRM potenciadas en T1 a 1.5 T para determinar una representación geométrica del borde del hipocampo. Las principales características de este algoritmo son dos: La primera es que utiliza

200 puntos de referencia colocados en el borde de la estructura del hipocampo, siendo éstos distribuidos en 40 slices, es decir 5 puntos en cada slice, cada punto a lo largo del modelo del hipocampo tiene un vector de atributos que refleja la estructura geométrica del modelo. La segunda característica es que la información estadística anterior ayuda a que el modelo deformable permanezca dentro del rango de formas que se parecen al hipocampo y así evita seguir bordes incorrectos o ruidosos.

Los resultados de [Shen et al. \(2002\)](#) muestran un coeficiente de similitud de Dice de 88%, esto indica que los volúmenes del hipocampo fueron equivalentes comparados con la segmentación realizada manualmente por dos expertos en el área. Además, reduce significativamente el tiempo del evaluador humano, incluido el tiempo de entrenamiento.

El principal defecto del algoritmo de [Shen et al. \(2002\)](#), es la definición manual de una cantidad de puntos a lo largo del límite del hipocampo. Además, la definición actual del hipocampo incluye sustancia blanca y se extiende a lo largo de límites que no son visibles en la IRM. Por lo tanto, dado que no hay información de borde en esas regiones, es necesaria la colocación manual de los puntos.

Una forma rápida para la segmentación automatizada del hipocampo (FMASH, por sus siglas en inglés *Fast Marching for Automated Segmentation of the Hippocampus*), es propuesta por [Bishop et al. \(2011\)](#). Ellos consideran la atrofia hipocampal como un biomarcador clínico de la enfermedad de Alzheimer temprana, es por ello que existe el interés en la delimitación precisa y reproducible de esta región del hipocampo en las imágenes de resonancia magnética estructural.

Este trabajo, utiliza dos conjuntos de datos clínicos; el primer conjunto contiene 9 personas sanas y 8 pacientes con enfermedad de Alzheimer proporcionados por el centro de análisis morfométrico, mientras que el segundo, es una colección de 16 personas sanas y 16 personas bipolares del centro de ciencias de la salud de la Universidad de Texas en San Antonio.

El algoritmo de [Bishop et al. \(2011\)](#), utiliza una técnica 3D por medio de sección de contornos activos para propagar una área de interés del hipocampo, desde un punto de partida definido automáticamente. Obteniendo un coeficiente de similitud de Dice de 81 %.

[Kim et al. \(2012\)](#), proponen una segmentación del hipocampo automatizada de múltiples plantillas con aplicación a la epilepsia del lóbulo temporal (ELT). Este trabajo es conocido como *SurfMulti*, el cual integra superficies paramétricas deformables, modelado de vértices de textura, y múltiples plantillas en un marco unificado.

En el trabajo de [Kim et al. \(2012\)](#), usaron 80 imágenes de hipocampos sanos y 288 imágenes de hipocampos enfermos. La precisión del algoritmo se evaluó en relación con el etiquetado manual y la segmentación obtenida a través de un único algoritmo basado en atlas (*FreeSurfer*) y un enfoque basado en varias plantillas (*Vol-multi*) utilizando el mapeo de formas basado en la superficie, para lo cual, calcularon vectores de desplazamiento en vértices entre segmentaciones automatizadas y manuales.

Todas las plantillas e imágenes de prueba del trabajo de [Kim et al. \(2012\)](#), se registraron linealmente en la plantilla MNI ICBM-152. *SurfMulti* superó a *FreeSurfer* y *Vol-multi*, y logró un nivel de precisión en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal de 86.9 %, prácticamente idéntico a los de personas sanas con un 87.5 %.

Por otra parte, [Zarpalas et al. \(2013\)](#), propusieron la segmentación del hipocampo a través de un marco de segmentación 3D para estructuras con propiedades de límites que varían, como lo es el hipocampo.

El método propuesto, se basa en un modelo de contorno activo, construido sobre el concepto de atlas múltiples, se incorporó una distribución de gradiente adaptable en el mapa de límites (AGDB, por sus siglas en inglés *Adaptive Gradient Distribution on the Boundary*). Se utilizó la base de datos (IBSR, por sus siglas

en inglés *Internet Brain Segmentation Repository*). Los resultados del coeficiente de Dice fueron de 84%.

3.4. Segmentación utilizando redes neuronales

Los modelos de redes neuronales artificiales (RNAs), han superado recientemente el estado del arte en diferentes ámbitos de la inteligencia artificial, incluida la segmentación y reconocimiento de imágenes (Chen et al., 2017). Las RNAs tratan de emular el comportamiento del cerebro humano, se caracteriza por el aprendizaje por medio de la experiencia y la extracción de conocimiento a partir de un conjunto de datos, imitando la estructura neuronal del cerebro.

Recientemente, se ha demostrado que los métodos basados en aprendizaje profundo (DL, por sus siglas en inglés *Deep Learning*) son precisos en la segmentación de imágenes médicas (Brusini et al., 2020).

En la Tabla 3.3 se muestran algunas investigaciones utilizando redes neuronales artificiales.

El trabajo de Chen et al. (2017), se basó en un conjunto de múltiples vistas de redes neuronales, para combinar mapas de decisión y así lograr una segmentación precisa del hipocampo. Éstas son construidas bajo una estructura de red neuronal convolucional, la cual explora diferentes configuraciones de convolución para capturar la información complementaria.

El modelo consta de dos componentes principales. Primero, se emplean una serie de redes para realizar la segmentación 2D en los cortes extraídos de nueve vistas diferentes, que producen nueve mapas de probabilidad 3D preliminares para cada hipocampo. En segundo lugar, la red ensamblada está capacitada para fusionar estos mapas de probabilidad para generar la segmentación final con mayor precisión.

Tabla 3.3: Investigaciones de segmentación del hipocampo mediante redes neuronales artificiales. *S* Sanos, *EA* Enfermedad de Alzheimer, *MCI* Deterioro cognitivo leve.

| Autor | Nivel | Método | DSC % | Muestras |
|------------------------------|------------|----------------------------|---------|------------------------|
| <i>Chen et al. (2017)</i> | Automático | Redes neuronales | 89.47 % | 110 S |
| <i>Cao et al. (2018)</i> | Automático | Redes neuronales | 89.3 % | 181 EA, 451 MCI, 226 S |
| <i>Liu et al. (2020)</i> | Automático | Red neuronal convolucional | 87.0 % | 97 EA, 233 MCI, 119 S |
| <i>Goubran et al. (2020)</i> | Automático | Red neuronal convolucional | 80.0 % | 259 |
| <i>Brusini et al. (2020)</i> | Automático | Redes neuronales | 90.14 % | 18 S, 18 EA, 18 MCI |

Para el estudio de [Chen et al. \(2017\)](#), se utilizaron 110 imágenes de resonancia magnética de personas sanas de la base de datos ADNI ponderadas en T1, obteniendo un coeficiente de similitud de Dice de 89.47 %.

Otro método, es propuesto por [Cao et al. \(2018\)](#), el cual utiliza un método de aprendizaje profundo multitarea (MDL, por sus siglas en inglés Multi-task Deep Learning) para la segmentación del hipocampo y la regresión de la puntuación clínica mediante imágenes de resonancia magnética. Su objetivo fue ayudar al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

Primeramente, se alinearon las imágenes en una plantilla estándar, seguido de un proceso de extracción de parche para localizar las regiones del hipocampo.

La principal ventaja de utilizar un método de aprendizaje profundo multitarea, radica en que no necesita ningún registro que consuma tiempo para el

pre-procesamiento de imágenes de resonancia magnética.

En el trabajo de [Cao et al. \(2018\)](#), se utilizaron 797 imágenes de resonancia magnética de la base de datos ADNI ponderadas en T1 a 1.5T, el resultado del coeficiente fue de 89.3 %.

Por otro lado, [Liu et al. \(2020\)](#) propusieron un marco de aprendizaje profundo multimodelo basado en la red neuronal convolucional (RNC) para la segmentación y clasificación automática del hipocampo enfocada a la enfermedad de Alzheimer.

Se utilizó la biblioteca de software FMRIB mejor conocida como FSL para la alineación del conjunto de imágenes.

Se construyó una red convolucional 3D densamente conectada (3D DenseNet), para aprender las características de los parches 3D, extraídos en función de los resultados de la segmentación del hipocampo para la tarea de clasificación. Posteriormente, las características aprendidas de los modelos multitarea de red neuronal y DenseNet se combinan para clasificar el estado de la enfermedad.

El método de [Liu et al. \(2020\)](#), se evaluó con 449 imágenes de resonancia magnética estructural, ponderadas en T1. 97 imágenes de personas con la enfermedad de Alzheimer, 233 con deterioro cognitivo leve y 119 de personas sanas, éstas fueron obtenidas de la base de datos ADNI. El método alcanzó un coeficiente de similitud de Dice de 87.0 % para la segmentación del hipocampo.

Otra investigación utilizando redes neuronales convolucionales tridimensionales (HippMapp3r) para la segmentación del hipocampo es la de [Goubran et al. \(2020\)](#). Ellos consideran que la volumetría hipocampal es un biomarcador del envejecimiento y la demencia, y se utiliza ampliamente como predictor del rendimiento cognitivo.

En este estudio, se entrenó una red neuronal convolucional 3D, usando 259 imágenes de resonancia magnética de la base de datos ADNI. El conjunto de da-

tos de entrenamiento consistió en casos de ancianos difíciles de segmentar debido a la atrofia extensa, enfermedad vascular y lesiones.

La precisión de las redes neuronales se ve afectada cuando se proporcionan características poco legibles de un nuevo conjunto de prueba, diferentes en la resolución de la imagen, el contraste o el nivel de ruido.

El algoritmo HippMapp3r, fue validado frente a otras cuatro técnicas de vanguardia (HippoDeep, FreeSurfer, SBHV, volBrain y FIRST). HippMapp3r superó a estas técnicas, generando un coeficiente de similitud de Dice de 89 %.

Finalmente, la investigación de [Brusini et al. \(2020\)](#), basada en el aprendizaje profundo. Indica que la atrofia cerebral está en la mayoría de las personas con enfermedad de Alzheimer y puede estimarse a partir de imágenes por resonancia magnética. Es importante estudiar los biomarcadores de imágenes que pueden permitir la identificación temprana de alguna patología, así como reflejar cuantitativamente el nivel de progresión de la enfermedad.

En este trabajo, se propuso un marco de segmentación del hipocampo basado en aprendizaje profundo que incorpora la forma estadística del hipocampo como información de contexto en la red neuronal profunda. La inclusión de información de forma se logra con tres pasos principales: 1. Una segmentación basada en una red neuronal convolucional, 2. Una estimación del modelo de forma y 3. Una segunda segmentación basada en una red neuronal convolucional que utiliza tanto los datos de entrada originales y el modelo de forma ajustada.

Se utilizaron 54 imágenes de resonancia magnética, ponderadas en T1 de la base de datos ADNI. Los resultados sugieren que agregar información de forma puede mejorar la precisión de la segmentación en la validación de cortes, es decir, cuando las redes neuronales se entrenan en un corte y se aplican a otra.

Además, en comparación con otros tipos de información de contexto, se demostró que el uso del contexto de forma es eficiente para aumentar la precisión.

El coeficiente de similitud de Dice obtenido fue de 90.14 %.

3.5. Segmentación utilizando otras técnicas

El estado del arte describe otras técnicas diferentes a las antes mencionadas, las cuales son descritas a continuación.

Tabla 3.4: Otras investigaciones de segmentación del hipocampo. *S* Sanos, *ELT* Epilepsia del lóbulo temporal.

| Autor | Nivel | Método | DSC % | Muestras |
|-------------------------------|------------|---------------|---------|---------------|
| <i>Atho et al. (2011)</i> | Automático | Cloud Model | 86.0 % | 54 N, 181 ELT |
| <i>Pang et al. (2017)</i> | Automático | MLL | 87.34 % | 35 |
| <i>Safavian et al. (2020)</i> | Automático | SBGFRLS y LAC | 84.7 % | 36 |

Otra técnica de segmentación del hipocampo es el modelo de similitud de nube (SCM, por sus siglas en inglés *Similarity Cloud Model*) propuesta por [Atho et al. \(2011\)](#). Esta técnica se basa en la extracción del hipocampo, donde la región del hipocampo se localiza por similitud y ajuste de la nube. El proceso utiliza la nube para localizar la posición más cercana del hipocampo en un volumen. La segmentación se completa con una reformulación de la nube para corregir el etiquetado final. Este método se ha probado en un conjunto de 235 imágenes de resonancia magnética que combina personas sanas y personas con epilepsia. Los resultados indican una segmentación de calidad superior en comparación con gráficos similares y modelos bayesianos.

[Pang et al. \(2017\)](#), proponen un mapeo lineal local (MLL), para realizar la segmentación automática del hipocampo usando 35 imágenes de resonancia magnética.

El método propuesto contiene tres partes: 1. Pre-procesamiento, 2. Transformación de distancia y 3. Segmentación basada en mapeo lineal local. El Pre-procesamiento consiste en normalizar la intensidad de las imágenes de resonancia magnética para eliminar las variaciones en la imagen causada por malas posiciones de la cabeza y falta de uniformidad en la intensidad de la imagen. La herramienta para la extracción del cerebro (BET, por sus siglas en inglés *Brain Extraction Tool*) se aplicó para remover el tejido que no es parte del cráneo en las imágenes de resonancia magnética.

Para cada imagen, la plantilla promedio se registró linealmente con la herramienta de registro de imágenes lineales de FMRIB (FLIRT, por sus siglas en inglés *FMRIB's Linear Image Registration Tool*) usando parámetros predeterminados.

Se utiliza la distancia signada en un punto p al punto más cercano desde el límite del objetivo, en este caso el hipocampo. El signo indica si el punto p pertenece al hipocampo. Un signo positivo indica que p está dentro del límite del hipocampo. Se obtuvo un coeficiente de similitud de Dice de 87.34 %.

El método de [Safavian et al. \(2020\)](#), es un método automático para la segmentación del hipocampo en imágenes de resonancia magnética, la cual es eficiente para el diagnóstico de enfermedades y patologías como la enfermedad de Alzheimer.

En este estudio, se utiliza un método de niveles en combinación con los algoritmos regularizados de filtrado selectivo binario y gaussiano (SBGFRLS, por sus siglas en inglés *Selective Binary and Gaussian Filtering Regularised Level Set*) y contornos activos basados en regiones de localización (LAC, por sus siglas en inglés *Localising Region-Based Active Contours*).

Este método se aplicó en un conjunto de 36 imágenes de resonancia magnética proporcionadas por la base de datos ADNI, utilizando el protocolo de hipocampo armonizado (HarP, por sus siglas en inglés *Harmonised Hippocampal Protocol*)

como estándar de oro.

En cuanto al coeficiente de similitud, los resultados del algoritmo mostraron una precisión de 84.7%. Por lo tanto, este método puede ser una opción para una segmentación precisa y sólida del hipocampo.

Además, los resultados se compararon con los resultados del paquete de software *Freesurfer* ([FreeSurfer, 2013](#)) y los resultados de este algoritmo fueron más comparables con el estándar de oro en comparación con los de *Freesurfer*.

3.6. Análisis

En este capítulo, se ha presentado una revisión del estado del arte en la segmentación del hipocampo en imágenes de resonancia magnética, mostrándose métodos representativos.

Una representación gráfica respecto al tiempo se puede observar en la Figura 3.3, donde se ilustra a gran nivel, la investigación realizada en la segmentación del hipocampo.

Evidentemente, no se puede hacer una comparación de técnicas de segmentación del hipocampo por medio de su precisión, debido a la falta de estandarización para las subregiones utilizadas, así como al diferente número de imágenes empleadas. Sin embargo, en la revisión del estado del arte realizada, se observa que el 48% de las técnicas son basadas en atlas, mientras que las técnicas basadas en redes neuronales, modelos deformables y otras técnicas, son utilizadas en un 22%, 17% y 13%, respectivamente (ver Figura 3.4).

Aun cuando, los atlas empezaron a utilizarse a inicios del año 2000, investigadores, como [Zhu et al. \(2019\)](#), todavía se basan en esta técnica para mejorar el rendimiento en la segmentación del hipocampo.

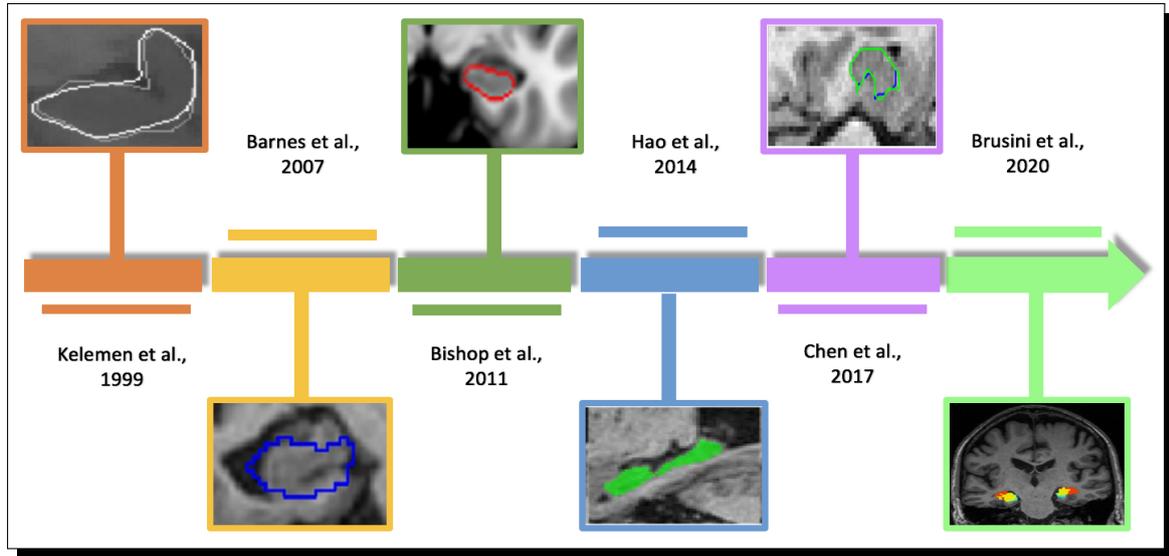


Figura 3.3: Técnicas para la segmentación del hipocampo en el estado del arte.

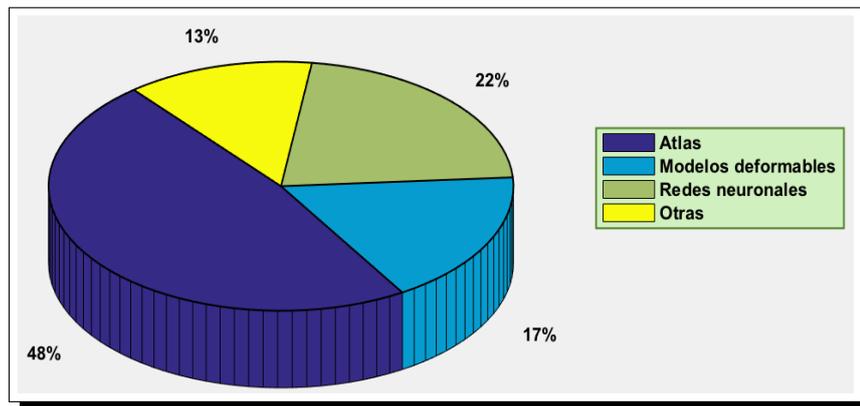


Figura 3.4: Técnicas utilizadas para la segmentación del hipocampo en el estado del arte.

Por otra parte, las redes neuronales están teniendo mayor uso para segmentar la estructura anatómica del hipocampo, ya que a partir del año 2017, [Chen et al. \(2017\)](#) muestran su investigación realizada con esta técnica. Asimismo, en los últimos 2 años [Cao et al. \(2018\)](#); [Liu et al. \(2020\)](#); [Goubran et al. \(2020\)](#) y [Brusini et al. \(2020\)](#).

Los modelos deformables para la segmentación del hipocampo, comienzan a

3. ESTADO DEL ARTE

utilizarse a principio del año 2000, así es el caso de [Shen et al. \(2002\)](#), y según el estado del arte, hasta el año 2014 se tiene registro de las investigaciones que utilizan esta técnica.

Finalmente, existen técnicas alternas para segmentar el hipocampo, por ejemplo, los trabajos desarrollados por: [Atho et al. \(2011\)](#); [Pang et al. \(2017\)](#) y [Safavian et al. \(2020\)](#).

ASM para la segmentación del hipocampo

En este capítulo se presenta el proceso de segmentación del hipocampo por medio de un modelo de forma activa, el cual se muestra en el diagrama de la Figura 4.1.

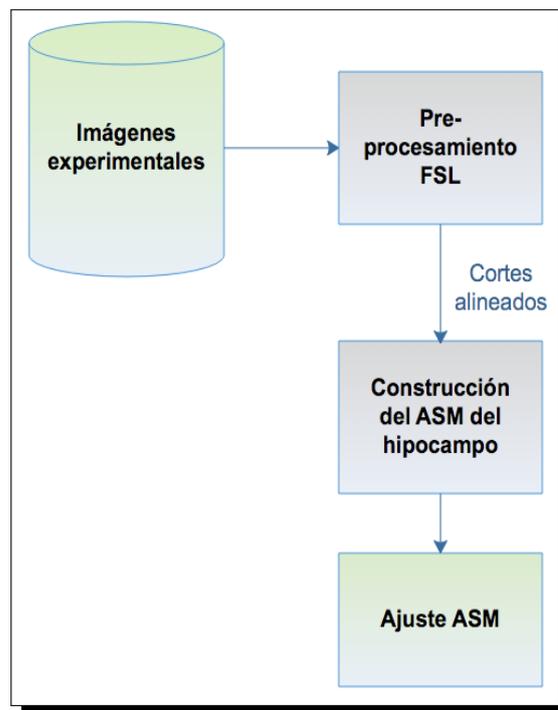


Figura 4.1: Diagrama de bloques para la segmentación del hipocampo con ASM.

4.1. Imágenes experimentales

Para la integración de la muestra de esta investigación, se cuenta con un conjunto experimental de imágenes cerebrales de resonancia magnética, que fue adquirido de la base de datos *Alzheimer's Disease Neuroimagen Initiative* (ADNI) de la Universidad del Sur de California ([University, 2020](#)). ADNI fue iniciada en el año 2003 por el Instituto Nacional Sobre el Envejecimiento (NIA, por sus siglas en inglés *National Institute on Aging*), el Instituto Nacional de Imágenes Biomédicas y Bioingeniería (NIBIB, por sus siglas en inglés *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering*), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*), compañías farmacéuticas privadas y organizaciones sin fines de lucro.

El objetivo principal de ADNI es evaluar si la imagen de resonancia magnética (IRM), la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés *Positron Emission Tomography*) y la evaluación clínica y neuropsicológica se pueden combinar para medir la progresión del deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés *Mild Cognitive Impairment*) y la enfermedad de Alzheimer (EA).

ADNI proporciona herramientas y recursos para integrar, buscar, visualizar y compartir una amplia gama de datos de neurociencias, facilitando la colaboración entre científicos de todo el mundo. Los investigadores de ADNI recopilan, validan y utilizan IRM, PET, pruebas cognitivas y biomarcadores sanguíneos como predictores de la enfermedad de Alzheimer. Los datos del estudio ADNI de América del Norte están disponibles a través de internet ([University, 2020](#)), incluidos los pacientes con enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve y de personas sanas.

El conjunto de imágenes experimentales utilizadas en esta tesis, consta de 41 volúmenes de pacientes con deterioro cognitivo leve, en formato Dicom (*Digital Imaging and Communication in Medicine*), con un campo magnético de 1.5 T, ponderación T1 y secuencia MPRAGE.

La Tabla 4.1 describe las 41 imágenes experimentales, las cuales originalmente se encuentran en formato DICOM. Donde dichos archivos son generados por el aparato de resonancia magnética y DICOM es el estándar reconocido mundialmente para el intercambio de imágenes médicas, visualización, almacenamiento, impresión y transmisión; dicho formato consiste de una cabecera con campos estandarizados de identificación del paciente (nombre, apellidos, edad), del médico que pide la prueba, del centro médico donde se hace la prueba, así como los datos de las imágenes y equipo utilizado (nombre del equipo, parámetros de configuración del equipo y de la posición del paciente en cada adquisición tomada, número de tomas realizadas, separación milimétrica entre cada imagen y dimensión de la imagen) (Lenguas et al., 2010).

Tabla 4.1: Conjunto experimental tomada de la base de datos ADNI.

| Sujetos | Formato | Campo magnético | Ponderación | Secuencia |
|---------|--------------|-----------------|-------------|-----------|
| 41 | Dicom (.dcm) | 1.5 T | T1 | MPRAGE |

Las imágenes son de 1.5 T, ya que en el área de la investigación generalmente se utilizan imágenes con esta fuerza del campo magnético por no contar con aparatos que arrojen imágenes con campo magnético superior. Además, con magnetización eco gradiente rápido (MPRAGE, por sus siglas en inglés *Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*) debido a que está diseñado para una adquisición rápida, ponderada en tiempo de relajación longitudinal (T1) que permite visualizar la anatomía de la estructura del hipocampo. Los ecos de gradiente rápido se caracterizan por su rápido tiempo de muestreo, alta intensidad de señal y contraste de imagen, mientras se aproximan al estado estable, el eco se recoge durante el tiempo en que los tejidos experimentan relajación T1 (Mildenberger et al., 2002).

4.2. Pre-procesamiento utilizando FSL

Las imágenes experimentales son pre-procesadas como se ilustra en el diagrama de bloques de la Figura 4.2 con las herramientas de la biblioteca de FSL:

FSLeyes, BET y FLIRT, descritas en la Sección 2.3.

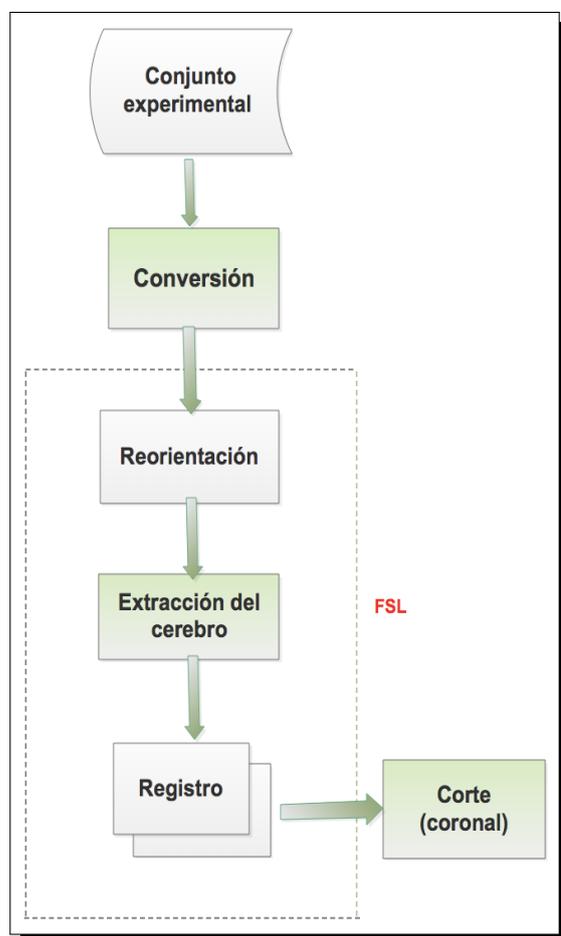


Figura 4.2: Diagrama de bloques para el pre-procesamiento de las imágenes cerebrales con la herramienta FSL.

Para iniciar el pre-procesamiento del conjunto experimental de las imágenes cerebrales, es necesario convertirlas del formato DICOM (.dcm) a formato NIfTI (.nii.gz) con las herramientas MRIConvert y dcm2nii.

FSLeyes: Es el visor de imágenes de FSL que permite hacer la reorientación de las imágenes por medio de una GUI y consiste en la ubicación de la estructura cerebral en una posición canónica, para esto se utiliza la herramienta *fslreorient2std* para que coincida con la orientación de la plantilla estándar MNI152. La reorien-

tación es un proceso donde solamente se aplican rotaciones de 90, 180 o 270 grados sobre los ejes de referencia. Este proceso de registro hace coincidir las etiquetas superior (S), inferior (I), izquierda (L) y derecha (R) en la vista FSLView como lo muestra la Figura 4.3.

La reorientación del conjunto de imágenes de RM experimentales, se realiza por medio del comando `fslreorient2std` del lenguaje de comandos Bash sobre las imágenes que fueron convertidas.

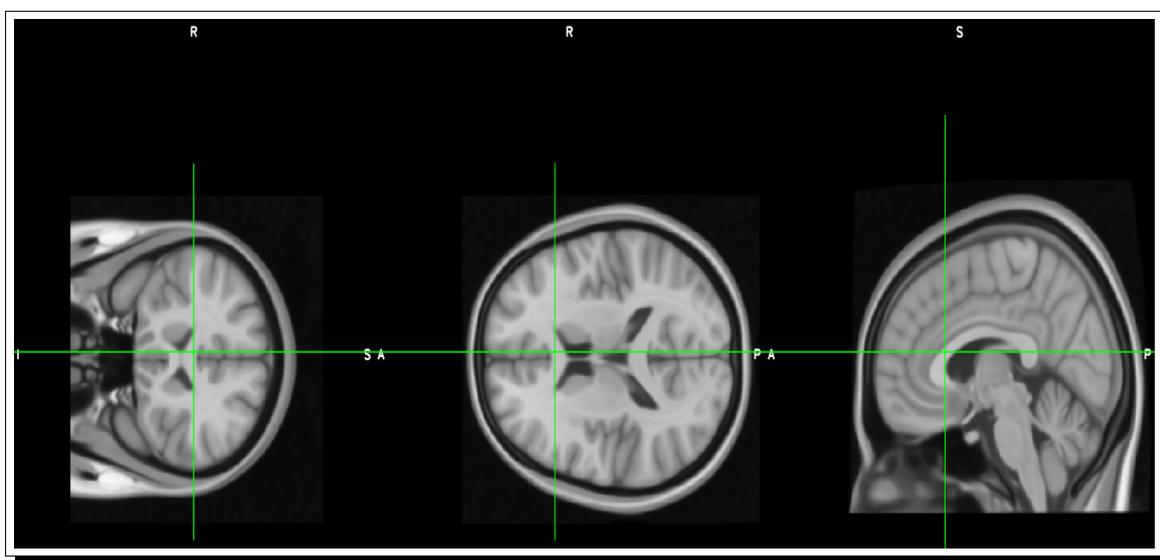


Figura 4.3: Orientación de la plantilla estándar MNI152 (FSL, 2020).

BET (*Brain Extraction Tool*): Generalmente una imagen de resonancia magnética del cerebro contiene órganos y tejidos, como los ojos, piel, grasa o músculos; por lo tanto, para mejorar la robustez del registro (alineación) se puede eliminar el tejido que no forme parte del cerebro, mejorando así el contraste del tejido óseo y la superficies exterior del cuero cabelludo (ver Figura 4.4).

La herramienta BET, cuenta con un umbral con rango de 0 a 1, el valor por default es de 0.5, esto extrae una porción del cerebro. Un valor del umbral mayor (> 0.5) extrae una porción más pequeña y viceversa, si el valor del umbral es menor (< 0.5) extrae una porción más grande. El resultado de la operación BET

4. ASM PARA LA SEGMENTACIÓN DEL HIPOCAMPO

se almacena en un archivo de imagen con formato NIfTI. Este proceso se realiza con cada imagen, debido a que se cambia el umbral de acuerdo a la porción que se quiera tomar del cerebro.

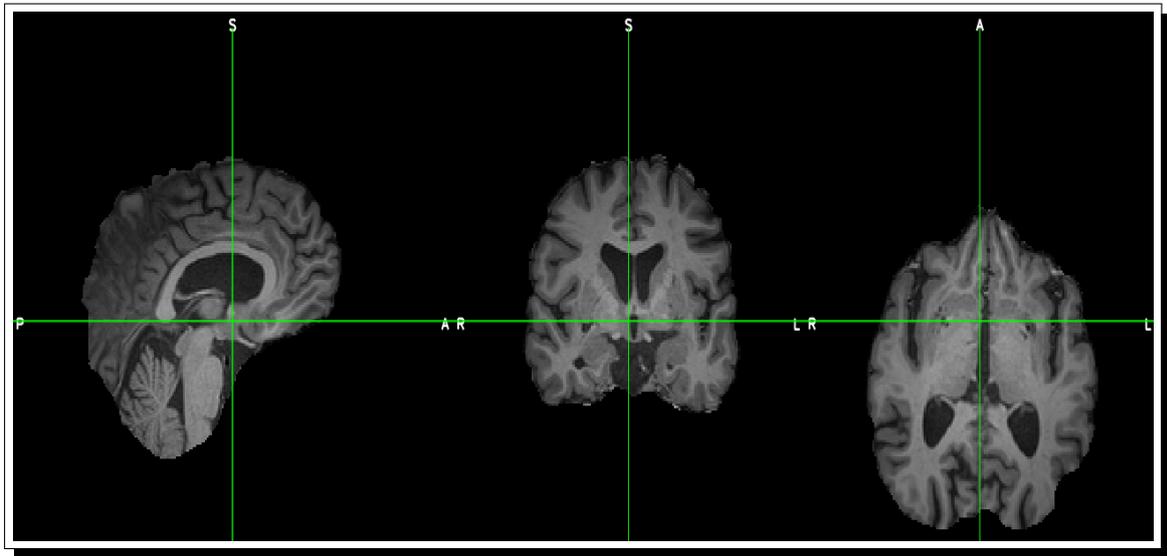


Figura 4.4: Extracción del cerebro (BET).

Registro: Con este método se hace la alineación de las imágenes de resonancia magnética cerebrales tomadas del paciente, para corregir el movimiento que pudo haber sufrido cuando el estudio fue realizado. La herramienta para el registro lineal de imágenes (FLIRT, por sus siglas en inglés *FMRIB's Linear Image Registration Tool*), es utilizada para hacer dicha alineación de las imágenes con respecto al sistema de coordenadas de la plantilla estándar MNI512, por medio de una transformación rígida que consta de una traslación y una rotación.

Corte (coronal): Como resultado del pre-procesamiento de las imágenes cerebrales se obtiene el volumen alineado de las imágenes de resonancia magnética, para posteriormente realizar un corte en el plano coronal, ya que en este plano se tiene la mejor vista de la estructura del hipocampo (Duvernoy, 2013). Se lee el archivo NIfTI (alineado), el cual contiene todo el volumen del cerebro y se elige un slice (corte) mediante la herramienta Matlab.

Adicionalmente, se hace un escalado de las imágenes obtenidas para tener una mejor visión de éstas, debido a que el tamaño del hipocampo es pequeño (4 - 4.5 cm de largo) (Duvernoy, 2013), utilizando el programa de manipulación de imágenes GNU (GIMP, por sus siglas en inglés *GNU Image Manipulation Program*), quedando de 130 x 130 píxeles a una resolución de 72 puntos por pulgada (DPI, por sus siglas en inglés *Dots Per Inch*).

4.3. Construcción del modelo de forma activa del hipocampo

En esta sección se detallan las etapas de la implementación del modelo de forma activa utilizado para la segmentación del hipocampo, mencionadas en la Sección 2.4.

4.3.1. Marcado del contorno de la forma del hipocampo

La construcción del modelo de forma activa, se realiza con la muestra experimental de 41 imágenes de resonancia magnética, descrita en la Sección 4.1. Posteriormente, se marcan los contornos de las 41 formas del hipocampo con 30 puntos de referencia. El marcado de los puntos es importante, cada punto etiquetado representa una parte distintiva del contorno de la forma, estos puntos representan las coordenadas de la imagen en esa posición.

Se eligieron 30 puntos debido a que la forma del hipocampo es pequeña ya que mide de 4 a 4.5 cm de longitud y de 1.5 a 2 cm de ancho (Duvernoy, 2013) y por ser irregular, se espera que entre más puntos se tengan mejores resultados. Estos puntos de referencia se marcaron con la ayuda de un médico experto en el área, siendo ésta de forma manual con la herramienta Matlab. Los puntos verdes en la Figura 4.5 muestran la posición de las anotaciones en el contorno del hipocampo. Es importante que al construir el modelo de la forma, los puntos se coloquen de la misma manera en cada una de las imágenes de entrenamiento, evitando incluir tejido que no forme parte del hipocampo, para este trabajo,

son colocados sobre el borde de la forma de izquierda a derecha en un corte coronal.

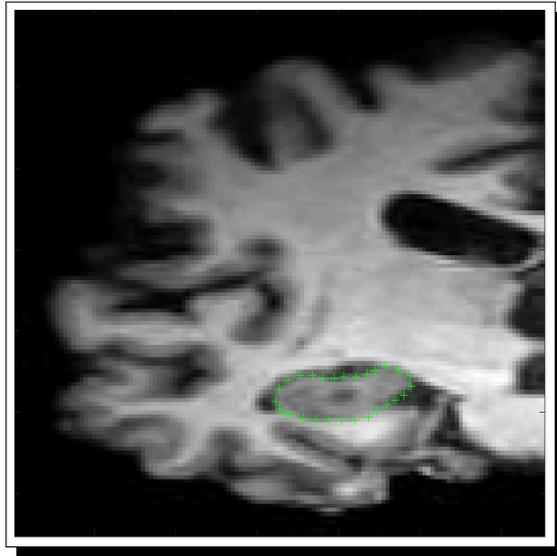


Figura 4.5: Marcado de puntos de referencia (puntos verdes) en el hipocampo derecho.

El etiquetado de los puntos de referencia, se delinean de acuerdo a las subregiones del atlas del hipocampo de [Duvernoy \(2013\)](#), mostrado en la Figura 2.2 de la Subsección 2.1.1.

4.3.2. Alineación de las formas marcadas del conjunto de entrenamiento

Las 41 formas son alineadas ya que han sido marcadas manualmente en un marco de coordenadas común. Para la alineación de las formas, todas las imágenes del conjunto de entrenamiento deben tener la misma cantidad de puntos (en esta investigación se utilizan 30) y la misma dirección del marcado, que en este caso es de izquierda a derecha, calculando la misma distancia entre puntos en cada marcado de las formas. Las formas se alinean utilizando el algoritmo de alineación de formas mostrado en la Figura 2.9 de la Sección 2.4.

La alineación requerida se logra escalando, rotando y trasladando las formas de entrenamiento para lograr correspondencia.

Una vez que esté disponible un conjunto de N formas alineadas, la forma media \bar{X} se obtiene con la Ecuación 2.1 de la Sección 2.4.

Ya teniendo la forma media \bar{X} , se procede a calcular el modelo estadístico de distribución de puntos.

4.3.3. Modelo de distribución de puntos

En el modelo de distribución de puntos se calcula los componentes principales de los datos alineados, como se explica en la Sección 2.4. Con este análisis se capturan los modos de variación significativos de la forma. Finalmente, se calcula la matriz de covarianza usando la Ecuación 2.3 de la Sección 2.4.

4.3.4. Ajuste ASM

El objetivo final de los modelos estadísticos obtenidos es usarlos para segmentar las estructuras del hipocampo ajustando el modelo de forma en las imágenes de resonancia magnética.

Ésta es la segunda etapa en el proceso de construcción de los modelos de forma activa y consiste en un modelo de perfil de gris y la segmentación usando búsquedas activas, las cuales son descritas a continuación.

4.3.4.1. Modelo de perfil de gris para los puntos de referencia

Se obtiene un modelo de perfil de gris, usando la información de la vecindad de cada punto de las formas del hipocampo. Aquí se analiza cómo se puede utilizar la información del nivel de grises (no solo de la forma) en el conjunto de imágenes de entrenamiento para encontrar los movimientos sugeridos. Estos modelos de nivel de grises se usan para la búsqueda de la forma del hipocampo en el modelo

de forma activa.

La idea es coleccionar los niveles de gris alrededor de cada punto de referencia en todo el conjunto de imágenes de entrenamiento, la cual se utiliza mientras se realiza la búsqueda de la forma. Esta información de nivel de gris se utiliza para hacer que los puntos de referencia de la estimación se muevan a un pixel que tenga un nivel de gris equivalente.

Para analizar los niveles de gris se debe definir el tamaño del perfil, que para esta investigación se define en 20 píxeles, considerando así 10 píxeles al exterior y 10 píxeles al interior de la región del hipocampo, a partir del punto de referencia marcado manualmente, como se ilustra en la Figura 4.6. La búsqueda de la forma a segmentar depende del contraste de las imágenes y de la definición de los bordes. Por esta razón, es conveniente tomar la derivada normalizada del perfil de gris, como lo indica la Ecuación 2.8 de la Sección 2.4.

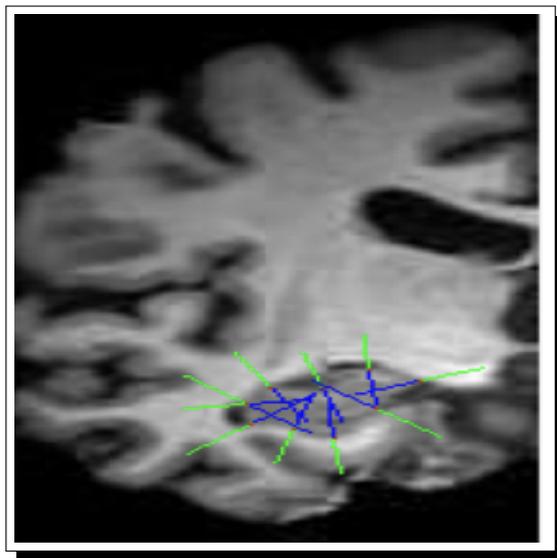


Figura 4.6: Perfil de gris para cada punto de referencia marcado manualmente, considerando 10 píxeles al exterior y 10 píxeles al interior de la región del hipocampo.

4.3.4.2. Segmentación usando búsquedas activas

La búsqueda activa para segmentar la forma del hipocampo empieza colocando una forma inicial X_0 cerca de la estructura de interés que se quiere segmentar para encontrar la forma buscada y posteriormente se deforma de acuerdo con las características extraídas de las imágenes, buscando una geometría similar.

Durante la búsqueda de la forma se desea ubicar la posición para cada punto del modelo. Esto se hace encontrando el área cerca de la posición actual donde la forma coincide mejor con el modelo de perfil de gris para el punto de referencia, como se muestra en la Figura 4.7, el contorno de color verde en la imagen son los puntos de referencia anotados manualmente y el contorno de color rojo es la segmentación del modelo ASM.

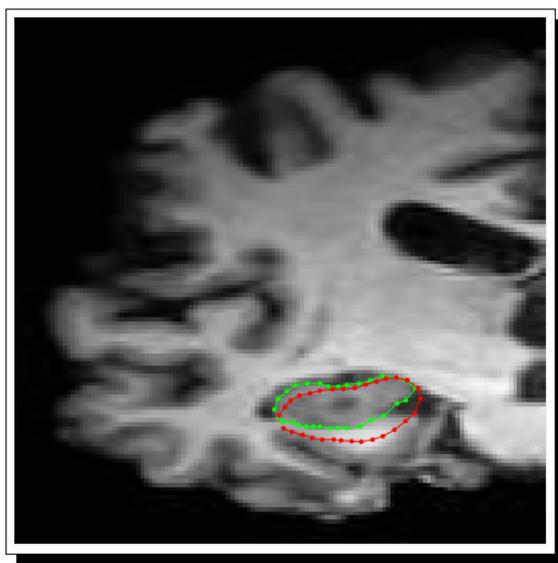


Figura 4.7: Imagen del hipocampo segmentada con el modelo ASM. Los puntos verdes indican la marcación manual del hipocampo, y los puntos rojos representan un ajuste de la forma.

En cada iteración se busca alcanzar el borde que describe las estructuras, por lo que la segmentación debe converger durante un proceso iterativo. El problema aquí es no tener los suficientes eigenvalores diferentes de cero para que la forma promedio temporal tenga la flexibilidad de deformarse lo suficiente para poder

4. ASM PARA LA SEGMENTACIÓN DEL HIPOCAMPO

alcanzar los puntos de borde deseados. Este es un problema implícito del método y depende de la cantidad de formas de entrenamiento existentes, lo cual es un problema común en imágenes médicas.

Evaluación experimental y análisis de resultados

En este capítulo se describe la evaluación experimental realizada, así como el análisis de los resultados obtenidos al ajustar un modelo de forma activa del hipocampo en imágenes de prueba.

5.1. Evaluación experimental de ajuste

La segmentación con ASM fue realizada en un equipo MacBook Pro con procesador a 2.2 GHz Intel Core i7 y 16GB de memoria RAM. El algoritmo del modelo de forma activa, fue codificado en la plataforma de programación Matlab.

Treinta puntos de referencia fueron anotados manualmente sobre la estructura anatómica del hipocampo en cada imagen de resonancia cerebral. Dichos puntos de referencia fueron marcados de acuerdo a las subregiones del hipocampo con base al atlas de [Duvernoy \(2013\)](#) (ver Figura 2.2), el cual es el más utilizado en el estado del arte por investigadores del área. La anotación manual fue realizada con la ayuda de un médico especialista en neurociencias.

La experimentación se realizó utilizando la técnica de validación cruzada dejando uno fuera (LOOCV, por sus siglas en inglés *Leave-One-Out Cross-Validation*) ([Rhodri Davies and Taylor, 2008](#); [Vehtari et al., 2017](#)). Esta técnica de valida-

ción consiste en que dado un conjunto de N imágenes, se utilizan $(N - 1)$ para entrenamiento, dejando una imagen como prueba (ver Figura 5.1).

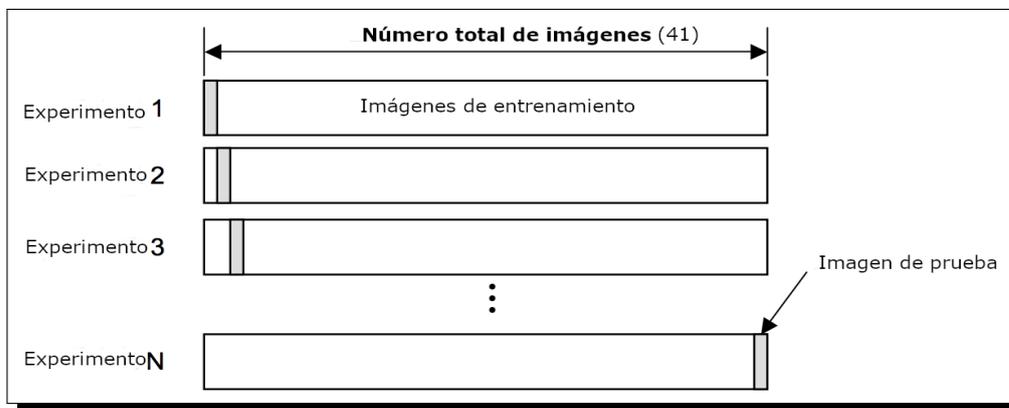


Figura 5.1: Experimentación utilizando la técnica LOOCV.

La técnica se aplicó de la siguiente manera: se tienen 41 imágenes, así que se realizaron 41 sesiones de entrenamiento, en cada una de ellas se dejó fuera una imagen para la prueba y entrenando el modelo ASM con las 40 imágenes restantes.

5.2. Análisis de resultados

En este apartado se muestran los resultados obtenidos del error medio de ajuste para la segmentación del hipocampo de forma cuantitativa, mediante dos métricas: a) Error de ajuste utilizando la distancia Euclidiana y b) Error de ajuste utilizando el coeficiente de similitud de Dice.

a) Error de ajuste utilizando la distancia Euclidiana

El error de ajuste por medio de la distancia Euclidiana (Ecuación 5.1), consiste en obtener la media de las distancias (Ecuación 5.2) que existen entre cada punto de referencia (p_1, q_1) que fue anotado manualmente en las imágenes cerebrales del hipocampo y los puntos de referencia resultantes de la segmentación con el modelo ASM (p_2, q_2) para cada imagen. Posteriormente, se obtiene la gran media

(GM) (Ecuación 5.3) para obtener el resultado general del error medio de ajuste para los 30 puntos de referencia de cada imagen.

$$d_e = \sqrt{(p_2 - p_1)^2 + (q_2 - q_1)^2} \quad (5.1)$$

$$\bar{X}_i = \frac{\sum_{i=1}^n d_{ei}}{n} \quad (5.2)$$

$$GM = \frac{\sum_{i=1}^N \bar{X}_i}{N} \quad (5.3)$$

Donde:

d_e es la distancia euclidiana,

p_1, q_1 son las coordenadas del punto inicial,

p_2, q_2 son las coordenadas del punto final,

\bar{X}_i es la media del error de ajuste en cada punto de la imagen a segmentar,

n es la cantidad de puntos del modelo,

GM es la gran media, y

N es el total de imágenes experimentales.

Lo que se busca es poder cuantificar que tan cercana está la segmentación final con respecto a la segmentación manual, para comparar dicho error medio de ajuste con el error máximo permisible en el área médica que es de 2 mm, de acuerdo con [Yue et al. \(2006\)](#).

La Tabla 5.1 muestra los resultados del error medio de ajuste para cada punto de referencia de la experimentación, así como la gran media de los errores de ajuste (Ecuación 5.2).

Como se puede apreciar en la Tabla 5.1 los resultados del error medio de 25 imágenes (61 %) están dentro del error permisible en el área médica (2 mm), mientras que en 16 imágenes los errores medios de ajuste son mayores a 2 mm, indicando que un 39 % de las imágenes están fuera del error permitido. Sin embargo, la gran media (GM) de los errores de ajuste medios es de 1.85 mm.

5. EVALUACIÓN EXPERIMENTAL Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 5.1: Errores de ajuste medio utilizando la técnica LOOCV. Imagen de resonancia magnética (IRM), error medio (EM) y gran media (GM)

| IRM | EM (mm) | IRM | EM (mm) | IRM | EM (mm) |
|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------------|
| <i>1</i> | 1.19 | <i>15</i> | 1.48 | <i>29</i> | 2.77 |
| <i>2</i> | 1.31 | <i>16</i> | 1.98 | <i>30</i> | 1.38 |
| <i>3</i> | 1.78 | <i>17</i> | 2.13 | <i>31</i> | 1.40 |
| <i>4</i> | 1.78 | <i>18</i> | 2.13 | <i>32</i> | 2.66 |
| <i>5</i> | 1.27 | <i>19</i> | 1.27 | <i>33</i> | 2.65 |
| <i>6</i> | 1.69 | <i>20</i> | 2.66 | <i>34</i> | 1.65 |
| <i>7</i> | 1.61 | <i>21</i> | 1.09 | <i>35</i> | 2.21 |
| <i>8</i> | 1.88 | <i>22</i> | 1.07 | <i>36</i> | 2.90 |
| <i>9</i> | 1.26 | <i>23</i> | 1.15 | <i>37</i> | 2.30 |
| <i>10</i> | 1.08 | <i>24</i> | 1.95 | <i>38</i> | 0.94 |
| <i>11</i> | 1.06 | <i>25</i> | 1.44 | <i>39</i> | 2.23 |
| <i>12</i> | 1.54 | <i>26</i> | 2.54 | <i>40</i> | 2.87 |
| <i>13</i> | 2.25 | <i>27</i> | 2.07 | <i>41</i> | 2.88 |
| <i>14</i> | 1.97 | <i>28</i> | 2.53 | <i>GM</i> | <i>1.85mm</i> |

Estos resultados del error medio que están fuera del error permitido por el área clínica (Yue et al., 2006), se atribuyen a diferentes factores como son: La baja calidad de la imagen, falta de estandarización en los puntos de referencia, los cortes no están en la misma angulación, así como los diferentes deterioros cognitivos de cada paciente en el hipocampo.

Por otro lado, la Figura 5.2 muestra una representación de los resultados de errores medios, por medio de un diagrama de caja para visualizar la dispersión de los errores de ajuste mostrados en la Tabla 5.1.

Como se puede observar en el diagrama de la Figura 5.2 la mediana de los errores medios de ajuste es igual a 1.78 mm, la cual está por debajo del error permisible. Por otro lado, los rangos obtenidos son de 1.12 mm y 0.84 mm, correspondiendo al extremo superior e inferior de la mediana, respectivamente; lo cual indica mayor dispersión de los errores medios de ajuste por arriba de la me-

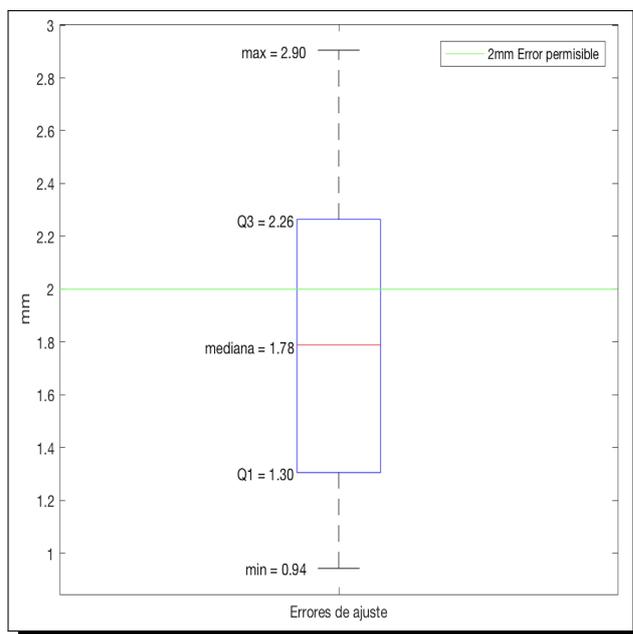


Figura 5.2: Dispersión de los errores medios de ajuste.

diana.

b) Error de ajuste utilizando el coeficiente de similitud de Dice

El coeficiente de similitud de Dice (DSC, por sus siglas en inglés *Dice Similarity Coefficient*) (Cabezas et al., 2011), cuantifica la similitud de las dos áreas segmentadas (manual y del modelo ASM) como se muestra en la Figura 5.3 y se calcula de la siguiente manera:

$$DSC = \frac{2 * A \cap M}{A + M} \quad (5.4)$$

Donde:

A es la región segmentada por el modelo ASM,

M es la región obtenida por el marcado manual,

\cap es el operador de intersección,

$+$ es la operación aritmética de suma, considerando los valores de intensidad de los píxeles.

El valor final del coeficiente de similitud de Dice es una cuantificación norma-

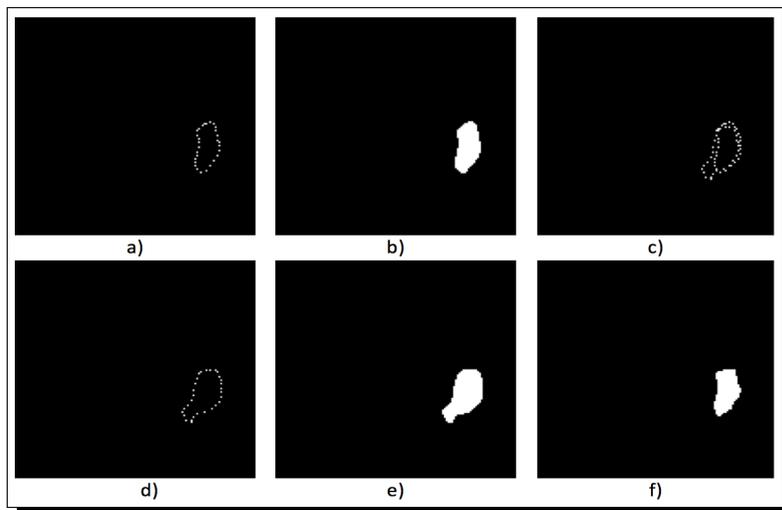


Figura 5.3: Representación gráfica del cálculo del coeficiente de similitud de Dice. a) Marcado manual del contorno del hipocampo (30 puntos). b) Área de la región del hipocampo del inciso a. c) Intersección de los contornos marcados manualmente y de la segmentación ASM (a y d). d) Segmentación ASM. e) Área de la región del hipocampo del inciso d. f) Área de las regiones intersectadas (b y e).

lizada, obtenida por el coeficiente entre la cantidad de píxeles comunes a ambas regiones y el promedio de píxeles en cada región. La Tabla 5.2 muestra los resultados para cuantificar la precisión de la segmentación, utilizando el coeficiente de similitud de Dice. El valor obtenido es de 62 %.

La Figura 5.4 muestra una representación de los resultados obtenidos de la Tabla 5.2, utilizando un diagrama de caja para visualizar la dispersión de los resultados de la precisión de la segmentación por medio del coeficiente de similitud de Dice.

Como se puede observar en la Figura 5.4 la mediana de los datos de precisión de la segmentación es igual a 0.68. Por otro lado, los rangos obtenidos son de 0.16 y 0.48, correspondiendo al extremo superior e inferior de la mediana respectivamente, lo cual indica mayor dispersión de los datos por abajo de la mediana.

Tabla 5.2: Regiones segmentadas del hipocampo medidas en píxeles, segmentación ASM (SA) y segmentación manual (SM), utilizadas en el cálculo del coeficiente de Dice.

| SA | SM | DSC | SA | SM | DSC | SA | SM | DSC |
|-----|-----|-------------|-----|-----|-------------|--------------|-----|-------------|
| 420 | 333 | 0.76 | 459 | 228 | 0.69 | 310 | 379 | 0.46 |
| 215 | 378 | 0.68 | 550 | 192 | 0.54 | 358 | 372 | 0.79 |
| 461 | 302 | 0.73 | 494 | 189 | 0.58 | 308 | 400 | 0.71 |
| 399 | 234 | 0.62 | 447 | 224 | 0.61 | 320 | 336 | 0.63 |
| 325 | 339 | 0.81 | 289 | 328 | 0.67 | 148 | 470 | 0.45 |
| 377 | 237 | 0.73 | 577 | 203 | 0.54 | 170 | 338 | 0.58 |
| 516 | 313 | 0.68 | 219 | 370 | 0.75 | 228 | 378 | 0.33 |
| 356 | 262 | 0.72 | 193 | 328 | 0.74 | 228 | 343 | 0.31 |
| 485 | 287 | 0.73 | 436 | 329 | 0.84 | 270 | 240 | 0.35 |
| 267 | 276 | 0.73 | 225 | 350 | 0.39 | 191 | 352 | 0.69 |
| 422 | 334 | 0.83 | 206 | 334 | 0.56 | 274 | 417 | 0.76 |
| 297 | 256 | 0.73 | 465 | 345 | 0.35 | 249 | 475 | 0.73 |
| 406 | 260 | 0.72 | 332 | 349 | 0.43 | 231 | 337 | 0.2 |
| 415 | 304 | 0.8 | 251 | 305 | 0.37 | <i>Media</i> | | <i>62 %</i> |

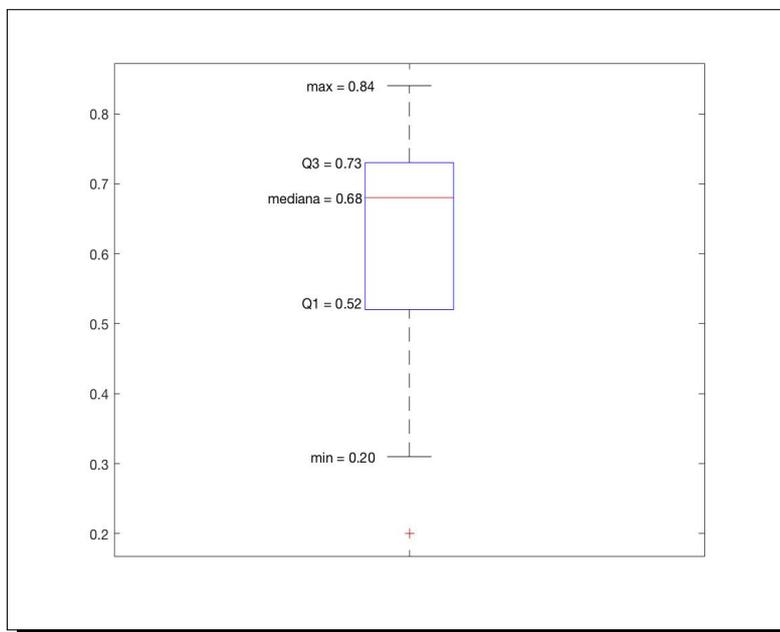


Figura 5.4: Precisión de la segmentación con ASM utilizando el DSC.

Capítulo 6

Conclusiones y trabajo futuro

En este capítulo se concluye la presente tesis y se indican posibles líneas de investigación como trabajo futuro.

6.1. Conclusiones

La presente tesis muestra los logros obtenidos de la investigación sobre la segmentación del hipocampo en imágenes de resonancia magnética utilizando un modelo de forma activa (ASM).

Para entrenar el modelo de forma activa, se recopiló un conjunto de 41 imágenes cerebrales de resonancia magnética descrito en la Sección 4.1. Posteriormente, cada forma del hipocampo de las imágenes de entrenamiento fueron marcadas manualmente con 30 puntos de referencia, debido a su pequeña área (ver Sección 2.1), el marcado de las formas del hipocampo da como resultado un modelo de distribución de puntos, el cual es un modelo estadístico de las variaciones permitidas de las formas. Finalmente, se obtiene un modelo de perfil de grises para obtener información suficiente sobre la intensidad de la imagen esperada alrededor de cada punto de referencia, la información del nivel de grises fue necesaria para realizar la búsqueda del contorno de la forma.

Se llevó a cabo una experimentación para validar el nivel de ajuste del modelo de forma activa propuesto en esta tesis. Para dicha experimentación se utilizó la

técnica *Leave One Out* (ver Sección 5.1). Los resultados obtenidos mostrados en la Tabla 5.1, indican que el error medio de ajuste de 16 imágenes está fuera del error permisible (2 mm) para la segmentación del hipocampo, mientras que en 25 imágenes se obtuvo un error medio de ajuste dentro del rango permitido. Sin embargo, debe destacarse que el error medio de ajuste fue de 1.85 mm.

Por otra parte, se obtuvieron resultados para cuantificar la precisión de la segmentación del hipocampo por medio del coeficiente de similitud de Dice (DSC, por sus siglas en inglés *Dice Similarity Coefficient*), mostrados en la Tabla 5.2, los cuales miden las regiones segmentadas tanto de la segmentación manual como de la segmentación de forma semi-automática por medio del modelo de forma activa ASM, y así ver la semejanza con el trabajo del estado del arte realizado por Shen et al. (2002), el cual se parece a esta investigación, dicho trabajo consiste en segmentar y cuantificar la forma y el tamaño del hipocampo utilizando el modelo de forma activa ASM, con un coeficiente de similitud de Dice de 88 % al evaluar con 10 imágenes de resonancia magnética cerebrales. Para esta investigación el resultado del coeficiente de similitud de Dice es de 62 %, dicho resultado no es el deseado ya que para considerarse un resultado válido de precisión en la segmentación, el coeficiente de similitud de Dice debe ser por lo menos de 80 % según Dill et al. (2015) y Giuliano et al. (2017).

Aunque, es posible ver las semejanzas del trabajo realizado por Shen et al. (2002) y esta investigación, no es posible decir que una experimentación es mejor que otra, debido a que los resultados del coeficiente de similitud de Dice se calculan con diferentes cantidades de imágenes (para este estudio 41), así como en diferentes tipos de personas con diversos estados clínicos y edades. Así mismo, existen otros factores que repercuten en los resultados como son: Baja calidad de la imagen (1.5 T, 3.0 T o 7.0 T), diferentes niveles de atrofia por paciente, la estructura anatómica del hipocampo es irregular, los cortes no están en la misma angulación, además de que no existe un estándar para el marcado manual del hipocampo.

Otro factor importante que impide la precisión en la segmentación del hipo-

campo son los niveles de gris de dicha estructura en las imágenes de resonancia magnética, ya que son similares a las estructuras vecinas (la amígdala, el núcleo caudado y el tálamo), impidiendo la distinción entre una y otra, por tanto, no están definidos los bordes alrededor del perímetro del hipocampo (Fischl et al., 2002).

Por lo documentado en esta tesis, se puede decir que el objetivo general de este trabajo de investigación se ha cumplido. De igual forma, los objetivos particulares han sido logrados ya que se analizaron las técnicas de segmentación para el hipocampo en el estado del arte, se obtuvo un conjunto experimental de datos para la muestra, así como la normalización de las imágenes de resonancia magnética por medio de la herramienta FSL.

Se llega a la conclusión que la evaluación de un modelo de forma activa permite segmentar el hipocampo en cortes coronales de imágenes de resonancia magnética, ya que el resultado del error de ajuste medio es igual a 1.85 mm (ver Capítulo 5), ésto indica que está por debajo del error permisible (2 mm) en el área clínica. No obstante, la comparación de regiones segmentadas (manual y con ASM) con el coeficiente de similitud de Dice de 62 %, indica una precisión por debajo de lo requerido (80 %).

Al finalizar esta investigación, se puede asumir que un refinamiento del proceso experimental evaluado en esta tesis, se podría obtener una segmentación del hipocampo que podría ayudar al médico a mejorar su diagnóstico en las patologías asociadas al hipocampo, además de que sería un proceso rápido comparado con la segmentación manual y disminuiría la fatiga al realizar esta tarea.

6.2. Trabajo futuro

Como posibles líneas de trabajo futuro relacionadas a esta investigación tenemos:

- Mejorar la calidad (resolución) de las imágenes de resonancia magnética,

por medio de técnicas de procesamiento de imágenes digitales que permitan enfatizar el área del hipocampo.

- Resaltar el tejido gris del tejido blanco del hipocampo en las imágenes de resonancia magnética, para reconocer las separaciones de esta área, utilizando técnicas como Ray-sum, transformada de Radon o algoritmo de Siddon, las cuales están diseñadas para aumentar el contraste en imágenes de escala de grises.
- Obtener una muestra experimental de cortes definidos en una mismo ángulo, basados siempre en el mismo punto de referencia, por ejemplo la vena yugular, esto con el fin de que la precisión de los resultados aumente al ser reproducible la captura de las imágenes de resonancia magnética.
- Contar con la asistencia de un especialista para hacer un modelo deformable, mejorando las anotaciones de los puntos de referencia y que sea aprobado por el área clínica.
- Utilizar técnicas alternas de segmentación del estado del arte, como redes neuronales o deep learning, para evaluar un incremento en la precisión de la segmentación del hipocampo.

Siglas y abreviaciones

- AAM:** *Active Appearance Model.*
- ACM:** *Active Contour Model.*
- ACP:** *Análisis de Componentes Principales.*
- ADNI:** *Alzheimer's Disease Neuroimagen Initiative.*
- ASM:** *Active Shape Model.*
- BET:** *Brain Extraction Tool.*
- DICOM:** *Digital Imaging and Communication in Medicine.*
- DSC:** *Dice Similarity Coefficient.*
- EA:** Enfermedad de Alzheimer.
- FMRIB:** *Functional magnetic Resonance Imaging Brain.*
- FSL:** *FMRIB Software Library.*
- GIMP:** *GNU Image Manipulation program.*
- IDE:** *Integrated Development Environment.*
- IRM:** Imágenes de Resonancia Magnética.
- IRMf:** Imagen de Resonancia Magnética funcional.
- LOO:** *Leave-One-Out*
- MCI:** *Mild Cognitive Impairment.*
- MDP:** Modelo de Distribución de Puntos.
- MNI:** *Montreal Neurological Institute.*
- MPRAGE:** *Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo.*
- NIFTI:** *Neuroimaging Informatics Technology Initiative.*
- PCA:** *Principal Component Analysis.*
- PID:** Procesamiento de Imágenes Digitales.
- PPI:** *Pixels Per Inch.*

SPECT: *Single-Photon Emission Computed Tomography.*

T: Teslas.

T1: Tiempo de relajación longitudinal.

T2: Tiempo de relajación transversal.

TC: Tomografía Computarizada.

TEP: Tomografía por Emisión de Positrones.

Referencias

- Akhondi-Asl, A., Hoyte, L., Lockhart, M. E., and Warfield, S. K. (2014). A logarithmic opinion pool based staple algorithm for the fusion of segmentations with associated reliability weights. *IEEE transactions on medical imaging*, 33(10):1997–2009. doi:10.1109/tmi.2014.2329603.
- Andersson, J. L., Jenkinson, M., Smith, S., et al. (2007). Non-linear registration aka spatial normalisation fmrib technical report tr07ja2. *FM-RIB Analysis Group of the University of Oxford*. Recuperado de www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep.
- Annadurai, S., S. R. (2007). *Fundamentals of Digital Image Processing*. Pearson, New Delhi, India.
- Antila, K., Lötjönen, J., Thurfjell, L., Laine, J., Massimini, M., Rueckert, D., Zubarev, R. A., Orešič, M., van Gils, M., Mattila, J., et al. (2013). The predictad project: development of novel biomarkers and analysis software for early diagnosis of the alzheimer’s disease. *Interface Focus*, 3(2):1–7. doi:10.1098/rsfs.2012.0072.
- Atho, F. E., Traina, A. J., Traina, C., Diniz, P. R., and dos Santos, A. C. (2011). The similarity cloud model: A novel and efficient hippocampus segmentation technique. *2011 24th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)*, 1:1–6. doi:10.1109/CBMS.2011.5999148.
- Barnes, J., Boyes, R., Lewis, E., Schott, J., Frost, C., Scahill, R., and Fox, N. (2007). Automatic calculation of hippocampal atrophy rates using a hip-

- pocampal template and the boundary shift integral. *Neurobiology of aging*, 28(11):1657–1663. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.07.008.
- Barragán-Campos, H., Celada-Borja, C., and Mondragón-Uribe, J. (2015). Volumetría hipocámpica: guía de segmentación manual. *Anales de Radiología, Mexico*, 14(2):178–190. Recuperado de <https://www.ebsco.com/>.
- Behrens, T. E., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F., and Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*, 34(1):144–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.018>.
- Belous, G., Busch, A., and Rowlands, D. (2013). Segmentation of the left ventricle from ultrasound using random forest with active shape model. *2013 1st International Conference on Artificial Intelligence, Modelling and Simulation*, 1:315–319. doi:10.1109/aims.2013.58.
- Bishop, C. A., Jenkinson, M., Andersson, J., Declerck, J., and Merhof, D. (2011). Novel fast marching for automated segmentation of the hippocampus (fmash): method and validation on clinical data. *NeuroImage*, 55(3):1009–1019. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.071.
- Boccardi, M., Bocchetta, M., Morency, F. C., Collins, D. L., Nishikawa, M., Ganzola, R., Grothe, M. J., Wolf, D., Redolfi, A., Pievani, M., et al. (2015). Training labels for hippocampal segmentation based on the eadc-adni harmonized hippocampal protocol. *Alzheimer's & Dementia*, 11(2):175–183. doi:10.1016/j.jalz.2014.12.002.
- Brusini, I., Lindberg, O., Muehlboeck, J., Smedby, Ö., Westman, E., Wang, C., et al. (2020). Shape information improves the cross-cohort performance of deep learning-based segmentation of the hippocampus. *Frontiers in neuroscience*, 14:1–19. doi:10.3389/fnins.2020.00015.
- Cabezas, M., Oliver, A., Lladó, X., Freixenet, J., and Cuadra, M. B. (2011). A review of atlas-based segmentation for magnetic resonance brain images. *Computer methods and programs in biomedicine*, 104(3):158–177. doi:10.1016/j.cmpb.2011.07.015.

- Cao, L., Li, L., Zheng, J., Fan, X., Yin, F., Shen, H., and Zhang, J. (2018). Multi-task neural networks for joint hippocampus segmentation and clinical score regression. *Multimedia Tools and Applications*, 77(22):29669–29686. doi:10.1007/s11042-017-5581-1.
- Cardoso, M. J., Leung, K., Modat, M., Keihaninejad, S., Cash, D., Barnes, J., Fox, N. C., and Ourselin, S. (2013). Steps: Similarity and truth estimation for propagated segmentations and its application to hippocampal segmentation and brain parcellation. *Medical image analysis*, 17(6):671–684. doi:10.1016/j.media.2013.02.006.
- Chen, Y., Shi, B., Wang, Z., Zhang, P., Smith, C. D., and Liu, J. (2017). Hippocampus segmentation through multi-view ensemble convnets. *Biomedical Imaging*, 1:192–196. doi:10.1109/isbi.2017.7950499.
- Cootes, T. F., Edwards, G. J., and Taylor, C. J. (2001). Active appearance models. *IEEE Transactions on Pattern Analysis & Machine Intelligence*, (6):681–685. doi:10.1109/34.927467.
- Cootes, T. F., Hill, A., Taylor, C. J., and Haslam, J. (1994a). Use of active shape models for locating structures in medical images. *Image and vision computing*, 12(6):355–365. doi:10.1016/0262-8856(94)90060-4.
- Cootes, T. F. and Taylor, C. J. (1993). Active shape model search using local grey-level models: A quantitative evaluation. *BMVC*, 93:639–648. doi:10.5244/C.7.64.
- Cootes, T. F., Taylor, C. J., Cooper, D. H., and Graham, J. (1992). Training models of shape from sets of examples. In *BMVC92*, pages 9–18. Springer. doi:10.5244/C.6.2.
- Cootes, T. F., Taylor, C. J., Cooper, D. H., and Graham, J. (1995). Active shape models-their training and application. *Computer vision and image understanding*, 61(1):38–59. doi:10.1006/cviu.1995.1004.

-
- Cootes, T. F., Taylor, C. J., et al. (2004). Statistical models of appearance for computer vision. Recuperado de <http://www.face-rec.org/algorithms/AAM/appmodels.pdf>.
- Cootes, T. F., Taylor, C. J., and Lanitis, A. (1994b). Active shape models: Evaluation of a multi-resolution method for improving image search. In *BMVC*, volume 1, pages 327–336. Citeseer. doi:10.5244/C.8.32.
- Dhawan, A. P. (2011). *Medical Image Analysis*. Wiley, New Jersey, United States, second edition.
- Dill, V., Franco, A. R., and Pinho, M. S. (2015). Automated methods for hippocampus segmentation: the evolution and a review of the state of the art. *Neuroinformatics*, 13(2):133–150. doi:10.1007/s12021-014-9243-4.
- Dill, V., Klein, P. C., Franco, A. R., and Pinho, M. S. (2018). Atlas selection for hippocampus segmentation: Relevance evaluation of three meta-information parameters. *Computers in biology and medicine*, 95:90–98. doi:10.1016/j.combiomed.2018.02.005.
- Dougherty, G. (2009). *Digital image processing for medical applications*. Cambridge University Press, Cambridge, first edition.
- Draper, B. (2013). *Understanding Alzheimer’s Disease and Other Dementias*. Jessica Kingsley Publishers, London, UK.
- Duc, A. K. H., Modat, M., Leung, K. K., Kadir, T., and Ourselin, S. (2012). Manifold learning for atlas selection in multi-atlas-based segmentation of hippocampus. *Medical Imaging 2012: Image Processing*, 8314:1–7. doi:10.1117/12.910602.
- Duncan, K., Tompariy, A., and Davachi, L. (2014). Associative encoding and retrieval are predicted by functional connectivity in distinct hippocampal area ca1 pathways. *Journal of Neuroscience*, 34(34):11188–11198. doi:10.1523/jneurosci.0521-14.2014.
- Duvernoy, H. M. (1998). *The Human Hippocampus: Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI*. Springer.
-

- Duvernoy, H. M. (2013). *The human hippocampus: An Atlas Of Applied Anatomy*. JF Bergmann-Verlag, Berlin.
- Eggert, L. D., Sommer, J., Jansen, A., Kircher, T., and Konrad, C. (2012). Accuracy and reliability of automated gray matter segmentation pathways on real and simulated structural magnetic resonance images of the human brain. *PloS one*, 7(9):1–9. doi:10.1371/journal.pone.0045081.
- Ekstrom, A. D., Bazih, A. J., Suthana, N. A., Al-Hakim, R., Ogura, K., Zeineh, M., Burggren, A. C., and Bookheimer, S. Y. (2009). Advances in high-resolution imaging and computational unfolding of the human hippocampus. *Neuroimage*, 47(1):42–49. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.017.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., Van Der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., et al. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3):341–355. doi:10.1016/s0896-6273(02)00569-x.
- FreeSurfer (2013). Freesurfer. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>. [Fecha de acceso: 11-Noviembre-2020].
- Frisoni, G. (2001). Structural imaging in the clinical diagnosis of alzheimer’s disease: problems and tools. *Neurology*, 70(6):711–718. doi:10.1136/jnnp.70.6.711.
- FSL (2020). ‘fmrib software library v6.0’. <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>. [Fecha de acceso: 11-Noviembre-2020].
- Geuze, E., Vermetten, E., and Bremner, J. (2005). Mr-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. review of methodologies currently employed. *Molecular psychiatry*, 10(2):147–159. doi:10.1038/sj.mp.4001580.
- Gil, C. M. s. (2020). Mapfre salud. <https://www.salud.mapfre.es/>. [Fecha de acceso: 10-Noviembre-2020].
- Gill, G., Toews, M., and Beichel, R. R. (2014). Robust initialization of active shape models for lung segmentation in ct scans: a feature-based atlas approach. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2014:1–7. doi:10.1155/2014/479154.

- Giuliano, A., Donatelli, G., Cosottini, M., Tosetti, M., Retico, A., and Fantacci, M. E. (2017). Hippocampal subfields at ultra high field mri: An overview of segmentation and measurement methods. *Hippocampus*, 27(5):481–494. doi:10.1002/hipo.22717.
- Gonzalez, R. and Woods, R. (2008). *Digital image processing*. Prentice Hall, third edition.
- Goubran, M., Ntiri, E. E., Akhavein, H., Holmes, M., Nestor, S., Ramirez, J., Adamo, S., Ozzoude, M., Scott, C., Gao, F., et al. (2020). Hippocampal segmentation for brains with extensive atrophy using three-dimensional convolutional neural networks. *Human Brain Mapping*, 41(2):291–308. doi:10.1002/hbm.24811.
- Hamarneh, G. (1998). Active shape models, modeling shape variations and gray level information and an application to image search and classification. Recuperado de <http://citeseerx.ist.psu.edu/index>.
- Hao, Y., Wang, T., Zhang, X., Duan, Y., Yu, C., Jiang, T., Fan, Y., and Initiative, A. D. N. (2014). Local label learning (lll) for subcortical structure segmentation: application to hippocampus segmentation. *Human brain mapping*, 35(6):2674–2697. doi:10.1002/hbm.22359.
- Heckemann, R. A., Keihaninejad, S., Aljabar, P., Rueckert, D., Hajnal, J. V., Hammers, A., Initiative, A. D. N., et al. (2010). Improving intersubject image registration using tissue-class information benefits robustness and accuracy of multi-atlas based anatomical segmentation. *Neuroimage*, 51(1):221–227. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.01.072.
- Hill, A., Cootes, T. F., and Taylor, C. J. (1996). Active shape models and the shape approximation problem. *Image and Vision Computing*, 14(8):601–607.
- Iqtait, M., Mohamad, F., and Mamat, M. (2018). Feature extraction for face recognition via active shape model (ASM) and active appearance model (AAM). *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 332(1):1–8. doi:10.1088/1757-899x/332/1/012032.

- Jayadevappa, D., Srinivas Kumar, S., and Murty, D. (2011). Medical image segmentation algorithms using deformable models: a review. *IETE Technical review*, 28(3):248–255. doi:10.4103/0256-4602.81244.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., and Smith, S. (2002a). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2):825–841. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1132>.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., and Smith, S. M. (2012). Fsl. *Neuroimage*, 62(2):782–790. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
- Jenkinson, M., Pechaud, M., Smith, S., et al. (2002b). Bet2: Mr-based estimation of brain, skull and scalp surfaces. *Human Brain Mapping*, 17(2):143–155. Recuperado de <http://mickaelpechaud.free.fr/these/HBM05.pdf>.
- J.L.del Cura, S. Pedraza, A. G. (2010). *Radiología esencial*, volume 2. Médica Panamericana, first edition.
- Kelemen, A., Székely, G., and Gerig, G. (1999). Elastic model-based segmentation of 3-d neuroradiological data sets. *IEEE Transactions on medical imaging*, 18(10):828–839. doi:10.1109/42.811260.
- Khajone, B. B., Kokate, R. B., and Shandilya, V. (2014). A survey of image registration techniques. *Int J Res Inf Technol*, 2:554–560. Recuperado de <http://www.ijrit.com/archives/volume-2-issue-4>.
- Kim, H., Mansi, T., Bernasconi, N., and Bernasconi, A. (2012). “Surface-based multi-template automated hippocampal segmentation: application to temporal lobe epilepsy”. *Medical image analysis*, 16(7):1445–1455. doi:10.1016/j.media.2012.04.008.
- Kim, J. B., Suh, S.-i., and Kim, J. H. (2015). Volumetric and shape analysis of hippocampal subfields in unilateral mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal atrophy. *Epilepsy research*, 117:74–81. doi:10.1016/j.epilepsyres.2015.09.004.
- Kim, M., Wu, G., Li, W., Wang, L., Son, Y.-D., Cho, Z.-H., and Shen, D. (2013). Automatic hippocampus segmentation of 7.0 tesla mr images by combining multiple atlases and auto-context models. *NeuroImage*, 83:335–345. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.06.006.

- La Joie, R., Fouquet, M., Mézenge, F., Landeau, B., Villain, N., Mevel, K., Pélerin, A., Eustache, F., Desgranges, B., and Chételat, G. (2010). Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3t mr sequence. *Neuroimage*, 53(2):506–514. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.024.
- Lenguas, A., Ortega, R., Samara, G., and López, M. (2010). Tomografía computarizada de haz cónico. aplicaciones clínicas en odontología; comparación con otras técnicas. *Cient dent*, 7(2):147–159. Recuperado de <http://ortoface.com/wp-content/uploads/2016/12/Tomografi-computerizada-de-haz-coónico.-Aplicaciones-clínicas-en-odontología-comparación-con-otras-técnicas.pdf>.
- Li, H. and Nie, Q. (2015). Active shape model for contour detection of anatomical structure. In *Biomedical Image Understanding*, pages 429–461. Wiley Online Library.
- Liu, M., Li, F., Yan, H., Wang, K., Ma, Y., Shen, L., Xu, M., Initiative, A. D. N., et al. (2020). A multi-model deep convolutional neural network for automatic hippocampus segmentation and classification in alzheimer’s disease. *NeuroImage*, 208:1–15. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116459.
- Lötjönen, J., Wolz, R., Koikkalainen, J., Julkunen, V., Thurfjell, L., Lundqvist, R., Waldemar, G., Soininen, H., Rueckert, D., Initiative, A. D. N., et al. (2011). Fast and robust extraction of hippocampus from mr images for diagnostics of alzheimer’s disease. *Neuroimage*, 56(1):185–196. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.062.
- Lu, X. and Li, X. (2014). Group sparse reconstruction for image segmentation. *Neurocomputing*, 136:41–48. doi:10.1016/j.neucom.2014.01.034.
- Mai, J., K, M. M., and Paxinos, G. (2015). *Atlas of the Human Brain*. Mica Haley, forth edition.
- Malykhin, N., Lebel, R. M., Coupland, N., Wilman, A. H., and Carter, R. (2010). In vivo quantification of hippocampal subfields using 4.7 t fast spin echo imaging. *Neuroimage*, 49(2):1224–1230. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.09.042.

REFERENCIAS

- Mark and Stevens, M. (2019). USC laboratory of neuroimaging. <http://www.loni.usc.edu/research/atlasses>. [Fecha de acceso: 10-Noviembre-2020].
- Mark F. Bear, Barry W. Connors, M. A. P. (2016). *Neuroscience: Exploring the Brain*. Wolters Kluwer, forth edition.
- Mazziotta, J. C., Toga, A. W., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., et al. (1995). A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. *Neuroimage*, 2(2):89–101. doi:10.1006/nimg.1995.1012.
- McInerney, T. and Terzopoulos, D. (1996). Deformable models in medical image analysis: a survey. *Medical image analysis*, 1(2):91–108. doi:10.1016/s1361-8415(96)80007-7.
- Mendoza, C. S., Kang, X., Safdar, N., Myers, E., Peters, C. A., and Linguraru, M. G. (2013). Kidney segmentation in ultrasound via genetic initialization and active shape models with rotation correction. *Biomedical Imaging*, 1:69–72. doi:10.1109/isbi.2013.6556414.
- Mildenberger, P., Eichelberg, M., and Martin, E. (2002). Introduction to the dicom standard. *European radiology*, 12(4):920–927. doi:10.1007/s003300101100.
- Mueller, S., Stables, L., Du, A., Schuff, N., Truran, D., Cashdollar, N., and Weiner, M. (2007). Measurement of hippocampal subfields and age-related changes with high resolution mri at 4 t. *Neurobiology of aging*, 28(5):719–726. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.03.007.
- Neubert, A., Fripp, J., Engstrom, C., Schwarz, R., Lauer, L., Salvado, O., and Crozier, S. (2012). Automated detection, 3d segmentation and analysis of high resolution spine mr images using statistical shape models. *Physics in Medicine & Biology*, 57(24):8357–8376. doi:10.1088/0031-9155/57/24/8357.
- Noreña, T. and Romero, E. (2013). Compresión de imágenes medicas. *Biomédica*, 33(1):137–151.

- Ohayon, S. and Tsao, D. Y. (2012). Mr-guided stereotactic navigation. *Journal of neuroscience methods*, 204(2):389–397.
- Olsen, R. K., Palombo, D. J., Rabin, J. S., Levine, B., Ryan, J. D., and Rosenbaum, R. S. (2013). Volumetric analysis of medial temporal lobe subregions in developmental amnesia using high-resolution magnetic resonance imaging. *Hippocampus*, 23(10):855–860. doi:10.1002/hipo.22153.
- Pais Sousa, E. (2011). *Detección temprana del Alzheimer mediante la estimación volumétrica de la corteza temporal medial sobre imágenes de resonancia magnética* (tesis de maestría). Universidad Pública de Navarra. España.
- Pang, S., Jiang, J., Lu, Z., Li, X., Yang, W., Huang, M., Zhang, Y., Feng, Y., Huang, W., and Feng, Q. (2017). Hippocampus segmentation based on local linear mapping. *Scientific reports*, 7(1):1–11. doi:10.1038/srep45501.
- Patenaude, B., Smith, S. M., Kennedy, D. N., and Jenkinson, M. (2011). A bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*, 56(3):907–922. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.046.
- Pham, D. L., Xu, C., and Prince, J. L. (2000). Current methods in medical image segmentation. *Annual review of biomedical engineering*, 2(1):315–337. doi:10.1146/annurev.bioeng.2.1.315.
- Pruessner, J. C., Li, L. M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D. L., Kabani, N., Lupien, S., and Evans, A. C. (2000). Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution mri and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebral cortex*, 10(4):433–442. doi:10.1093/cercor/10.4.433.
- Radiopaedia (2020). Radiopaedia. <https://radiopaedia.org/images/5651?lang=us>. [Fecha de acceso: 10-Noviembre-2020].
- Rhodri Davies, C. T. and Taylor, C. (2008). *Statistical models of shape: Optimisation and evaluation*. Springer.

REFERENCIAS

- Romero, J. E., Coupé, P., and Manjón, J. V. (2017). Hips: A new hippocampus subfield segmentation method. *NeuroImage*, 163:286–295. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.09.049.
- Safavian, N., Batouli, S. A. H., and Oghabian, M. A. (2020). An automatic level set method for hippocampus segmentation in mr images. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*, 8(4):400–410. doi:10.1080/21681163.2019.1706054.
- Sánchez, A. G. and Zapata, J. O. (2018). Esclerosis hipocampal: evaluación volumétrica de las subestructuras del hipocampo utilizando resonancia magnética. *Radiología*, 60(5):404–412. doi:10.1016/j.rx.2018.03.007.
- Shen, D., Moffat, S., Resnick, S. M., and Davatzikos, C. (2002). Measuring size and shape of the hippocampus in mr images using a deformable shape model. *Neuroimage*, 15(2):422–434. doi:10.1006/nimg.2001.0987.
- Suetens, P. (2009). *Fundamentals of medical imaging*. Cambridge University Press, United States of America, second edition.
- University, o. S. C. (2020). ADNI alzheimer’s disease neuroimaging initiative. <https://ida.loni.usc.edu/services/Menu/About.jsp?project=ADNI&userEmail=mromeroh%40uaemex.mx&loginKey=-7581297652415946866>. [Fecha de acceso: 11- Noviembre-2020].
- Vasconcelos, M. J. M. and Tavares, J. M. R. (2015). Human motion segmentation using active shape models. In *Computational and Experimental Biomedical Sciences: Methods and Applications*, pages 237–246. Springer. Recuperado de https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-15799-3_18.
- Vehtari, A., Gelman, A., and Gabry, J. (2017). Practical bayesian model evaluation using leave-one-out cross-validation and waic. *Statistics and computing*, 27(5):1413–1432. doi:10.1007/s11222-016-9696-4.

- Wang, H., Das, S. R., Suh, J. W., Altinay, M., Pluta, J., Craige, C., Avants, B., Yushkevich, P. A., Initiative, A. D. N., et al. (2011). A learning-based wrapper method to correct systematic errors in automatic image segmentation: consistently improved performance in hippocampus, cortex and brain segmentation. *NeuroImage*, 55(3):968–985. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.006.
- Wang, Q., Xie, L., Zhu, B., Yang, T., and Zheng, Y. (2013). Facial features extraction based on active shape model. *Journal of Multimedia*, 8(6). doi:10.4304/jmm.8.6.747-754.
- Winterburn, J. L., Pruessner, J. C., Chavez, S., Schira, M. M., Lobaugh, N. J., Voineskos, A. N., and Chakravarty, M. M. (2013). A novel in vivo atlas of human hippocampal subfields using high-resolution 3 t magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 74:254–265. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.02.003.
- Wisse, L. E., Kuijff, H. J., Honingh, A. M., Wang, H., Pluta, J. B., Das, S. R., Wolk, D. A., Zwanenburg, J. J., Yushkevich, P. A., and Geerlings, M. I. (2016). Automated hippocampal subfield segmentation at 7t mri. *American Journal of Neuroradiology*, 37(6):1050–1057. doi:10.3174/ajnr.a4659.
- Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., Beckmann, C., Jenkinson, M., and Smith, S. M. (2009). Bayesian analysis of neuroimaging data in fsl. *Neuroimage*, 45(1):173–186. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.055.
- Woolrich, M. W., Ripley, B. D., Brady, M., and Smith, S. M. (2001). Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fmri data. *Neuroimage*, 14(6):1370–1386. doi.org/10.1006/nimg.2001.0931.
- Xie, L., Shinohara, R. T., Ittyerah, R., Kuijff, H. J., Pluta, J. B., Blom, K., Kooistra, M., Reijmer, Y. D., Koek, H. L., Zwanenburg, J. J., et al. (2018). Automated multi-atlas segmentation of hippocampal and extrahippocampal subregions in alzheimer’s disease at 3t and 7t: What atlas composition works best? *Journal of Alzheimer’s Disease*, 63(1):217–225. doi:10.3233/JAD-170932.

REFERENCIAS

- Yamanakkanavar, N., Choi, J. Y., and Lee, B. (2020). Mri segmentation and classification of human brain using deep learning for diagnosis of alzheimer's disease: A survey. *Sensors*, 20(11):1–31. doi:10.3390/s20113243.
- Yang, X., Jin, J., Xu, M., Wu, H., He, W., Yuchi, M., and Ding, M. (2013). Ultrasound common carotid artery segmentation based on active shape model. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2013:1–11. doi:10.1155/2013/345968.
- Yassa, M. A., Stark, S. M., Bakker, A., Albert, M. S., Gallagher, M., and Stark, C. E. (2010). High-resolution structural and functional mri of hippocampal ca3 and dentate gyrus in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 51(3):1242–1252. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.03.040.
- Yue, W., Yin, D., Li, C., Wang, G., and Xu, T. (2006). Automated 2-d cephalometric analysis on x-ray images by a model-based approach. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 53(8):1615–1623. doi:10.1109/tbme.2006.876638.
- Yushkevich, P. A., Amaral, R. S., Augustinack, J. C., Bender, A. R., Bernstein, J. D., Boccardi, M., Bocchetta, M., Burggren, A. C., Carr, V. A., Chakravarty, M. M., et al. (2015). Quantitative comparison of 21 protocols for labeling hippocampal subfields and parahippocampal subregions in in vivo mri: towards a harmonized segmentation protocol. *Neuroimage*, 111:526–541. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.01.004.
- Yushkevich, P. A., Piven, J., Hazlett, H. C., Smith, R. G., Ho, S., Gee, J. C., and Gerig, G. (2006). User-guided 3d active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31(3):1116–1128. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.015.
- Zandifar, A., Fonov, V., Coupé, P., Pruessner, J., Collins, D. L., Initiative, A. D. N., et al. (2017). A comparison of accurate automatic hippocampal segmentation methods. *NeuroImage*, 155:383–393. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.04.018.

- Zarpalas, D., Gkontra, P., Daras, P., and Maglaveras, N. (2013). Hippocampus segmentation through gradient based reliability maps for local blending of acm energy terms. In *2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging*, pages 53–56. IEEE. doi:10.1109/isbi.2013.6556410.
- Zeineh, M. M., Holdsworth, S., Skare, S., Atlas, S. W., and Bammer, R. (2012). Ultra-high resolution diffusion tensor imaging of the microscopic pathways of the medial temporal lobe. *Neuroimage*, 62(3):2065–2082. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.065.
- Zhang, Y., Brady, M., and Smith, S. (2001). Segmentation of brain mr images through a hidden markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(1):45–57. doi:10.1109/42.906424.
- Zhu, H., Tang, Z., Cheng, H., Wu, Y., and Fan, Y. (2019). Multi-atlas label fusion with random local binary pattern features: Application to hippocampus segmentation. *Scientific reports*, 9(1):1–14. Recuperado de <https://www.nature.com/articles/s41598-019-53387-9>.