

MEJORA DIAGNÓSTICA DE HEPATOPATÍAS
DE AFECTACIÓN DIFUSA MEDIANTE
TÉCNICAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Antoni Pérez i Poch
Enginyeria en Informàtica
Universitat Oberta de Catalunya

Consultor: Jordi Delgado Pin

20/6/2011

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas
mediante técnicas de inteligencia artificial.

RESUMEN

La discriminación diagnóstica automática es una aplicación de las técnicas de inteligencia artificial que permite resolver casos clínicos basados en el diagnóstico por la imagen. Las hepatopatías difusas son enfermedades de amplia preeminencia en la población y que cursan de modo insidioso en su progresión inicial. Un diagnóstico a tiempo y eficaz es necesario ya que muchas de estas enfermedades progresan hacia cirrosis y cáncer hepático. La técnica habitual de elección para el diagnóstico veraz es la biopsia hepática, técnica invasiva y no exenta de incompatibilidades. Se propone en este trabajo un método alternativo no invasivo y exento de contraindicaciones basado en la ultrasonografía hepática. Las imágenes son digitalizadas y posteriormente analizadas mediante técnicas estadísticas y de análisis de textura. Los resultados son validados a partir del informe de la anatomía patológica. Finalmente se aplican técnicas de inteligencia artificial, como *Fuzzy k-Means* o *Support Vector Machines* y se compara su significación con el análisis estadístico y el informe del clínico. Los resultados muestran como esta técnica es significativamente válida y prometedora como alternativa diagnóstica no invasiva de la enfermedades hepáticas crónicas de afectación difusa. Las técnicas de clasificación de inteligencia artificial mejoran la discriminación diagnóstica respecto de otros parámetros estadísticos.

ABSTRACT

The automatic diagnostic discrimination is an application of artificial intelligence techniques that can solve clinical cases based on imaging. Diffuse liver diseases are diseases of wide prominence in the population and insidious course, yet early in its progression. Early and effective diagnosis is necessary because many of these diseases progress to cirrhosis and liver cancer. The usual technique of choice for accurate diagnosis is liver biopsy, an invasive and not without incompatibilities one. It is proposed in this project an alternative non-invasive and free of contraindications method based on liver ultrasonography. The images are digitized and then analyzed using statistical techniques and analysis of texture. The results are validated from the pathology report. Finally, we apply artificial intelligence techniques as *Fuzzy k-Means* or *Support Vector Machines* and compare its significance to the analysis Statistics and the report of the clinician. The results show that this technique is significantly valid and a promising alternative as a noninvasive diagnostic chronic liver disease from diffuse involvement. Artificial Intelligence classifying techniques significantly improve the diagnosing discrimination compared to other statistics.

Keywords:

Diffuse hepatopatías, ultrasonography, artificial intelligence, Fuzzy k-Means , machine learning

PFC Area:

Artificial Intelligence.

Índices

Índice de contenidos

1. Introducción.....	7
2. Objetivos.....	9
3. Hipótesis.....	10
4. Plan de trabajo.....	12
5. Material y Métodos. Técnicas estadísticas.....	13
6. Resultados. Aplicación de análisis estadístico y de textura.....	18
7. Técnicas de Inteligencia Artificial.....	21
8. Resultados: Clasificación automática de tejidos hepáticos con afectación difusa.....	23
9. Análisis multifactorial: subconjunto óptimo de atributos para clasificación.....	25
Conclusiones.....	28
Glosario.....	30
Bibliografía.....	31

Índice de Tablas

Tabla 1. Resultados del análisis de la imagen para serie inicial de 15 pacientes ..	19
Tabla 2. Parámetros calculados y significación estadística.....	20
Tabla 3. Precisión en la clasificación de textura hepática.....	25
Tabla 4. Modelo multifactorial de dependencia lineal.....	27
Tabla 5. Precisión en la clasificación de textura hepática.....	28

Índice de Figuras

Figura 1. Protocolo de trabajo.....	12
Figura 2. Plan de trabajo.....	13
Figura 3. Diagrama de Gantt	13
Figura 4. Región de Interés (ROI) de la textura hepática.....	15
Figura 5. Detalle de niveles en gris	16
Figura 6. Correlación cuantitativa.....	21

1. INTRODUCCIÓN

Es frecuente en estudios de medicina preventiva aplicar técnicas diagnósticas que descarten la presencia de hepatopatías crónicas. Existe una gran incidencia de hepatopatías de afectación difusa que evolucionan a cirrosis hepática siendo su diagnóstico precoz y la estratificación temprana de los pacientes de gran trascendencia clínica.

La ecografía o ultrasonografía es una técnica diagnóstica cuyas principales indicaciones se refieren al diagnóstico de todos aquellos procesos que tienen una traducción en la anatomía patológica macroscópica mientras que su utilidad en la patología microscópica como la hepatitis aún es relativamente limitada. Sería conveniente disponer de métodos incruentos para tipificar estas alteraciones ecográficas de forma más sensible y fiable que la observación clínica.

El presente proyecto tiene como objetivo investigar si la introducción de técnicas de tratamiento digital de imagen en ecografías permiten la mejora del diagnóstico de hepatopatías crónicas y cirrosis con el fin de evitar la necesidad de biopsia. Para ello se desarrollan y evalúan técnicas informáticas que permiten el estudio estadístico de la imagen ecográfica y el análisis de la textura de esta imagen.

El proyecto comprende :

- Desarrollo e implementación de los métodos estadísticos de primer y segundo orden para valorar el grado de afectación difusa de la textura hepática a partir de una imagen ecográfica.
- Evaluación de los parámetros estadísticos correspondientes a las imágenes ecográficas digitalizadas. Clasificación y comparación con la anatomía

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas mediante técnicas de inteligencia artificial.

patológica obtenida mediante biopsia hepática y con la apreciación diagnóstica del clínico.

- Aplicación de técnicas de clasificación de inteligencia artificial con el objetivo de ver si estos nuevos parámetros mejoran la significación estadística.

Los estudios clínicos se realizan en pacientes estudiados en el Hospital Clínic a los que se les realice una biopsia hepática para estudio de hepatopatía difusa. La metodología incluye la obtención de biopsia hepática (en todos los casos con una indicación clínica justificada), la adquisición de imagen ecográfica en la zona de punción, grabación y registro de la imagen. Posteriormente se digitaliza esta imagen y se analiza mediante métodos estadísticos. En un subgrupo de pacientes se estudia la medición del tiempo de tránsito del potenciador de señal ecográfico.

El presente trabajo experimental presenta un estudio preliminar en el que se discute la validez del método con un número limitado de pacientes para los que ya se dispone de los datos de la anatomía patológica, así como con un grupo significativo de parámetros estadísticos de las imágenes.

Representa un método de validación también de la aplicación de técnicas de inteligencia artificial para comprobar su efectividad en la discriminación diagnóstica.

Al ser un método totalmente inocuo, incruento y automatizable sería de interés para la medicina aeronáutica y espacial, en el que se necesitan métodos diagnósticos a tiempo real que requieran de mínima supervisión y exentos de contraindicaciones.

2. HIPÓTESIS

1.- El análisis estadístico de primer y segundo orden así como el análisis de la textura hepática obtenida a partir de una imagen ecográfica digitalizada permitiría el diagnóstico de la cirrosis hepática a partir de los cambios estructurales del parénquima hepático manifiestos en la imagen ecográfica pero de difícil detección por el ojo humano.

1.1- La utilización de ecógrafos de última generación con análisis armónico de la señal ecográfica mejoraría la resolución de estas imágenes pudiendo discriminar mejor la imagen normal de la patológica.

2.- Los parámetros analizados (análisis estadístico y tiempo de tránsito) pueden ser indicadores predictivos de la presencia de cirrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica en la que la cirrosis todavía no está identificada.

3.- El análisis multidimensional de diferentes parámetros estadísticos junto con el tiempo de tránsito sería una herramienta para la mejora del diagnóstico de la hepatopatía crónica y sería posible establecer una gradación de esta afectación a partir de los parámetros obtenidos. Las técnicas de inteligencia artificial mejoran la significación estadística de la discriminación entre aquella textura hepática subclínica y aquella patognomónica.

3. OBJETIVOS

1. Desarrollar y aplicar un conjunto de métodos estadísticos de primer y segundo orden, con técnicas avanzadas de análisis de textura que permita valorar la textura hepática a partir de la digitalización de una imagen ecográfica.

1.1 Definición de valores de normalidad a partir de los parámetros estadísticos extraídos, a partir de las biopsias hepáticas sin alteraciones en la anatomía patológica.

2. Evaluación de la textura hepática según métodos estadísticos. Clasificación y gradación de estados de patología de afectación difusa. Comparación con la anatomía patológica y con la apreciación del diagnóstico clínico.

3. Investigar si el uso de ecógrafos con análisis armónico introduce mejoras significativas en la resolución y posterior análisis de las imágenes obtenidas.

4. Investigar si el análisis estadístico de la imagen ecográfica y el tiempo de tránsito son útiles como valor predictivo de la aparición de cirrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica.

5. Investigar si el análisis estadístico de textura y el tiempo de tránsito se correlacionan con valores analíticos (bioquímicos) y clínicos utilizados en la actualidad para el diagnóstico de la cirrosis hepática.

6. Averiguar si con técnicas de clasificación de inteligencia artificial es posible obtener una discriminación diagnóstica de mayor significación que las obtenidas anteriormente. De especial interés es averiguar si su significación sería comparable a la del informe clínico.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas mediante técnicas de inteligencia artificial.

En el presente trabajo se plantea como objetivo validar el método y analizar cuáles son los parámetros más discriminativos del grado de afectación hepática. Se trataría pues, no sólo de aplicar técnicas conocidas de inteligencia artificial, sino de obtener nuevo conocimiento que sea de aplicación en la práctica clínica de diagnosis.

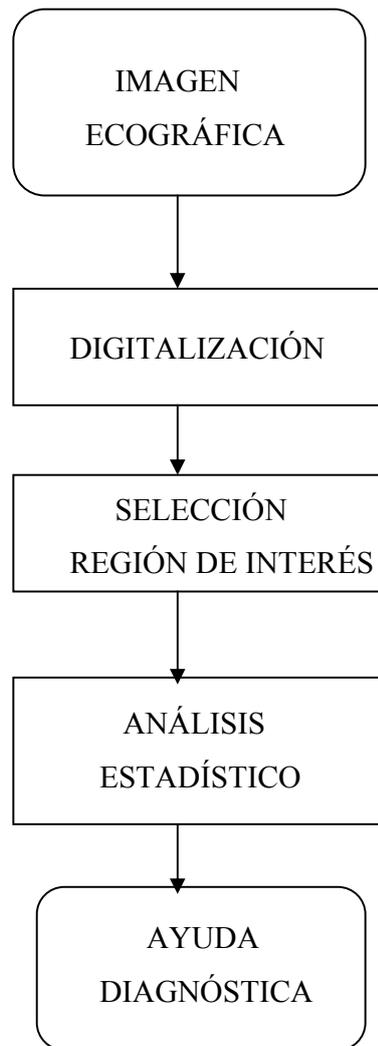


Figura 1. Protocolo de trabajo.

4. PLAN DE TRABAJO

A continuació se adjunta la planificació y Diagrama de Gannt corresponente:

		Nombre de tarea	Duración	Comienzo	Fin	Predece
1		Realitzar pla de treball	8 días?	sáb 26/02/11	mar 08/03/11	
2		Entrega PAC1	0 días	sáb 12/03/11	sáb 12/03/11	1
3		Probar mètodes clàssics	16 días?	sáb 12/03/11	vie 01/04/11	2
4		Instalar i probar programar	16 días?	sáb 12/03/11	vie 01/04/11	2
5		Analitzar resultats	10 días?	lun 04/04/11	vie 15/04/11	3;4
6		Entrega PAC2	0 días	sáb 16/04/11	sáb 16/04/11	5
7		Trobar subconjunt òptim	18 días?	sáb 16/04/11	mar 10/05/11	6
8		Analitzar amb mètode avai	23 días?	sáb 16/04/11	mar 17/05/11	6
9		Entrega PAC3	0 días	mar 17/05/11	mar 17/05/11	8
10		Escriure conclusions	2 días?	mié 18/05/11	jue 19/05/11	9
11		Redactar Memòria	22 días?	vie 20/05/11	lun 20/06/11	10
12		Preparar presentació	24 días?	mié 18/05/11	lun 20/06/11	9
13		Entrega Final	0 días	lun 20/06/11	lun 20/06/11	12
14		Defensa PFC	6 días?	mar 21/06/11	mar 28/06/11	13

Figura 2. Plan de trabajo

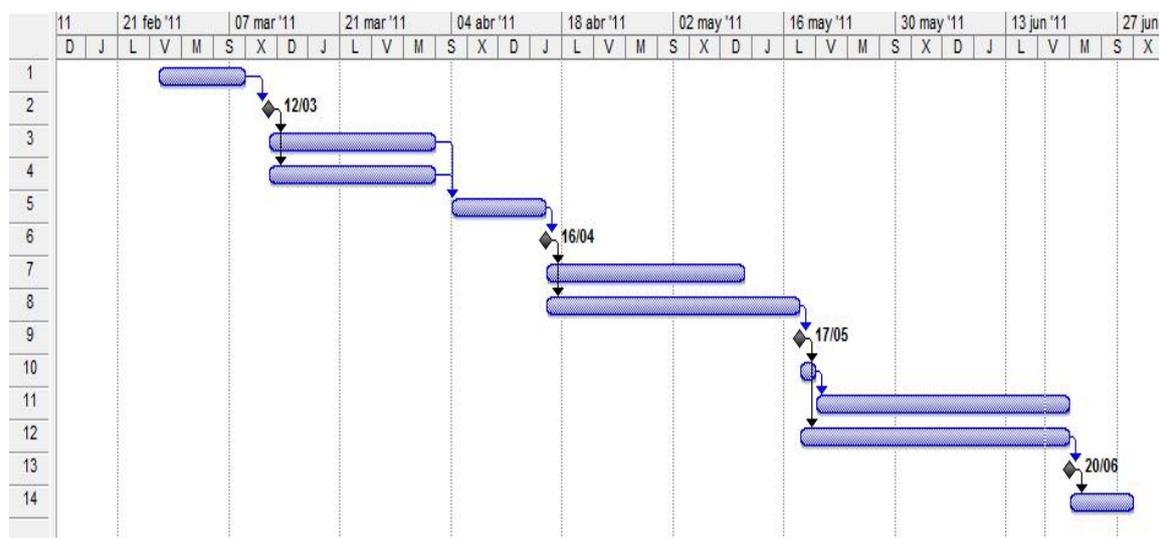


Figura 3. Diagrama de Gannt

5. MATERIAL Y MÉTODOS. TÉCNICAS ESTADÍSTICAS

Para la realización del trabajo se lleva a cabo en la Unidad de Ecografías un Protocolo de estudio denominado 'Hepatopatía crónica y cirrosis hepática. Nuevos avances en el diagnóstico ecográfico mediante técnicas de medición de textura y tiempo de tránsito'. Para cada paciente se anota su número de registro y su historia clínica. El clínico rellena una ficha en la que indica la causa de hepatopatía según su impresión diagnóstica, y los hallazgos ecográficos reseñados. Asimismo se adjunta el informe de ecografía, se anota en qué ecógrafo se ha realizado y se captan un mínimo de 3 imágenes con la ganancia a cero y con el transductor de partes blandas en la zona de biopsia, evitando en lo posible estructuras vasculares y lesiones focales.

Las imágenes ecográficas son captadas con el ecógrafo Toshiba PowerVision 6000 con transductor de 8MHz para la adquisición de imágenes abdominales. La ganancia se fija al cero en todos los casos. Como mínimo se captan tres imágenes de la misma región para cada paciente. Estas imágenes se digitalizan por el sistema informático de captación en formato TIF y son almacenadas para su posterior estudio.

Asimismo, posteriormente se adjunta la información correspondiente a biopsia emitida por el patólogo para su análisis y correlación posterior con estos datos

El conjunto de datos se graba en una base de datos SPSS en la que se reseñan los datos anteriores así como los parámetros extraídos del análisis de la imagen.

En este trabajo se plantea un análisis preliminar de la validez del método con algunos parámetros estadísticos y su correlación con los hallazgos de la anatomía patológica.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas mediante técnicas de inteligencia artificial.

Para ello, se han seleccionado quince pacientes de los que se dispone ya de la información completa, tanto de las imágenes como de la biopsia. De la anatomía patológica se ha recogido la clasificación del estado del paciente según el patólogo de acuerdo a la actividad necroinflamatoria lobular, actividad necroinflamatoria portal y periportal, y la actividad necroinflamatoria global así como su estadio [1].

En cuanto al análisis de las imágenes se ha procedido del siguiente modo:

Se ha seleccionado una Región de Interés (ROI) común a todas las imágenes en la sección del hígado donde se realizan las biopsias. Se ha puesto especial cuidado en no captar en esta área de interés grasas, reverberación de la señal del transductor o zonas vasculares. Esta área comprende un número elevado de píxeles de la imagen, alrededor de 10.000. Con ello se obtiene una zona suficientemente extensa para que el análisis estadístico sea significativo y no se vea afectado por posibles artefactos locales.

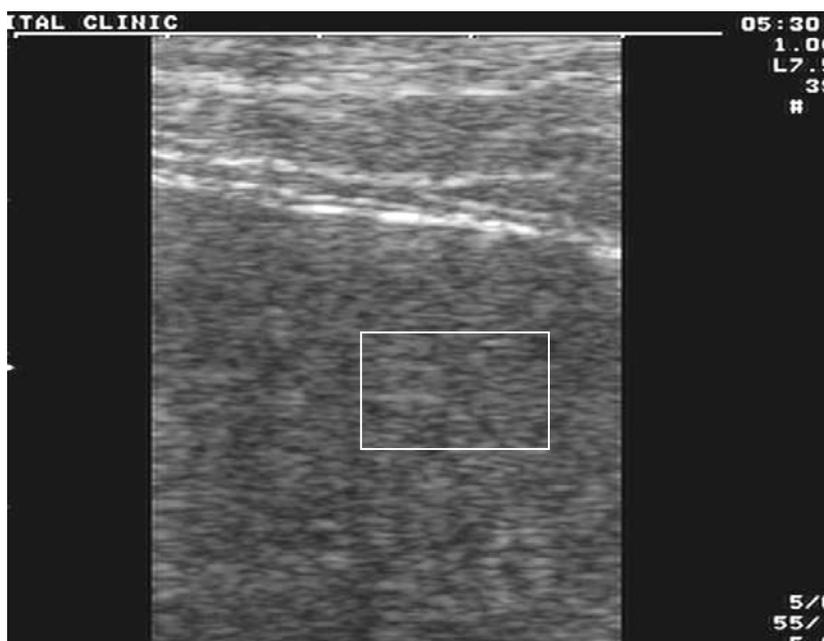


Figura 4. Región de Interés (ROI) de la textura hepática.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas
mediante técnicas de inteligencia artificial.

Asimismo, la zona recortada de la imagen se graba en formato BMP de 8 bits con lo que la resolución de la imagen a analizar será de 255 niveles de gris.

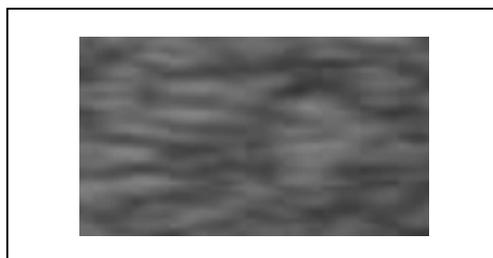


Figura 5. Detalle en niveles de gris.

Este tratamiento inicial se ha realizado con el programa Adobe Photoshop. A partir de la imagen recortada se realiza el análisis mediante rutinas creadas en el entorno de desarrollo Matlab. Esta herramienta software es especialmente óptima para la visualización y procesamiento de imágenes ya que proporciona un entorno interactivo para el análisis y procesamiento de señales en este caso, imágenes de 2 dimensiones.

Cada imagen es asimilada a una tabla numérica cuyos valores corresponden a la intensidad de nivel de gris de cada pixel, entre 0 y 255.

En concreto, para el presente estudio preliminar se han extraído los siguientes parámetros de cada una de las imágenes objeto de análisis:

1. - Media de la imagen en 2 dimensiones.

$$MEAN2 = \frac{1}{N} \sum_I \sum_J P(I, J)$$

donde P(I,J) es el nivel de gris de cada pixel de la imagen y N el número total de píxeles.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas mediante técnicas de inteligencia artificial.

Representa el momento estadístico de la imagen de primer orden.

2. - Desviación típica en 2 dimensiones.

$$DESV2 = \frac{1}{N} \sqrt{\sum_I \sum_J (P(I, J) - MEAN2)^2}$$

Representa el momento estadístico de segundo orden o raíz de la varianza espacial.

3.- - Asimetría de la imagen en 2 dimensiones.

$$SKEW2 = \frac{1}{N} 3 \sqrt{\sum_I \sum_J (P(I, J) - MEAN2)^3}$$

Representa el momento estadístico de orden 3 y tiene relación con la asimetría de la distribución de los niveles de gris.

4.- Energía de la imagen.

$$ENERGY = \sum_I \sum_J P(I, J)^2$$

Tiene relación con la energía contenida en la intensidad de la imagen.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas
mediante técnicas de inteligencia artificial.

5.- Coeficiente de inhomogeneidad de run-length, normalizado a su valor máximo.

$$RUNLGTH = \frac{1}{MAX} \sum_{J=1}^{NR} \frac{(\sum_{I=0}^{NGRAY} P(I,J))^2}{\sum_{I=0}^{NGRAY} \sum_{J=1}^{NR} P(I,J)}$$

donde NR és el número de filas de la imagen y NGRAY el número de niveles de gris.

Representa un primer análisis de la textura de la imagen y su inhomogeneidad.

En todos los casos, se ha repetido el análisis para las tres imágenes de cada paciente, haciéndose la media de los tres, no encontrándose diferencias significativas entre ellos. Esto es así ya que cada captación se ha realizado manteniendo los mismos parámetros de ganancia y contraste en el ecógrafo.

Posteriormente se han analizado los resultados mediante SPSS para establecer cuáles de estos parámetros discriminan entre pacientes con diferente nivel de afectación hepática difusa.

6. RESULTADOS : APLICACIÓN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DE TEXTURA

En la tabla siguiente se muestran los resultados obtenidos del análisis de la imagen para los 15 pacientes:

id	ESTADIO	MEAN2	DESV2	SKEW2	ENERGY	RUNLGTH
1	2	93.56	10.15	1.90	9426.4	0.87
2	1	82.25	8.15	1.20	8234.7	0.71
3	0	94.1	7.64	2.74	9235.8	0.72
4	2	94.27	11.12	1.60	9348.7	0.81
5	2	101.23	11.4	1.67	10234.5	0.88
6	0	91.32	8.24	2.3	8823.4	0.58
7	0	78.34	9.12	2.46	7984.6	0.62
8	1	88.14	8.23	1.97	8934.2	0.61
9	1	91.45	8.45	1.50	9034.4	0.64
10	2	83.24	11.01	1.76	8210.1	0.82
11	2	77.89	10.9	2.06	7924.4	0.78
12	3	92.25	14.63	3.15	8724.8	0.93
13	2	86.25	11.36	1.85	8715.4	0.81
14	3	97.8	8.03	2.50	9595.6	0.74
15	0	84.9	8.24	2.02	8642.8	0.59

Tabla 1. Resultados del análisis de la imagen para serie inicial de 15 pacientes.

En función del estadio de afectación según la anatomía patológica (0: no hay afectación, 1: leve, 2: moderada, 3: severa) , se ha realizado una división de este grupo de pacientes en dos , uno con grado de afectación leve o inapreciable, y otro grupo con grado de afectación moderada o severa.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas mediante técnicas de inteligencia artificial.

Se ha realizado una prueba t de Student para cada uno de los parámetros extraídos de la imagen y su igualdad en los dos grupos:

	<i>Grupo 1: Afectación leve/no (n=7)</i>	<i>Grupo 2: Afectación moderada/severa (n=8)</i>	<i>t-test : Prob.</i>
Media	87 +/- 6	91 +/- 8	-1.01 NS
Desv. típica	8.3 +/- 0.4	11 +/- 2	- 3.94 <.05
Skewness	2.0 +/- 0.5	2.1 +/- 0.5	- 1.01 NS
Energía	87000 +/- 400	9000 +/- 800	- 0.98 NS
Run-length inhom.	0.64 +/- 0.06	0.83 +/- 0.06	-6.37 <.001

NS: No Significativa

Tabla 2. Parámetros calculados y significación estadística.

Podemos ver como los parámetros de media y energía de la imagen, que dependen directamente de la claridad de la señal ecográfica analizada no presentan diferencias significativas entre ambos grupos. Lo mismo ocurre con el parámetro skewness, que tiene relación con la asimetría de la distribución de niveles de gris. No parece que tampoco aporte información significativa.

En cambio existen diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la desviación típica de la imagen ($p < .05$) y el coeficiente de inhomogeneidad de run-length normalizada ($p < .001$). El primer parámetro es un estadístico de primer orden que informa de la dispersión de los valores de imagen. El segundo parámetro es un estadístico de análisis

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas mediante técnicas de inteligencia artificial.

de textura, que da cuenta de las inhomogeneidades de la imagen. Este parece ser el parámetro más idóneo para posteriores estudios ya que discrimina mejor la afectación difusa de la imagen.

Se ha realizado una correlación lineal entre el valor del parámetro de run-length normalizado y el estadio de afectación del paciente según la anatomía patológica obteniéndose los siguientes resultados:

$$R= 0.807 \quad , \text{ Error típico de la estimación: } 0.0697$$

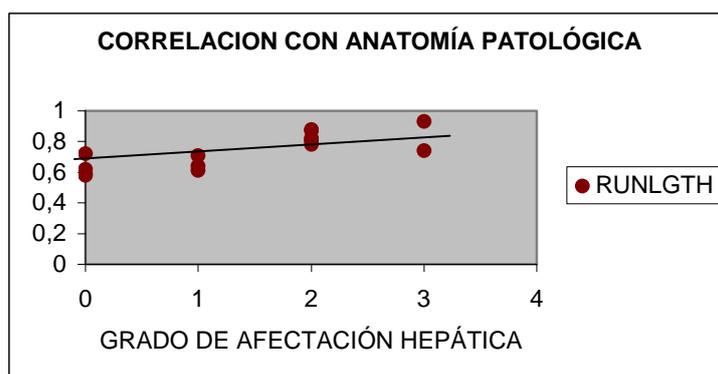


Figura 6. Correlación cuantitativa.

En cuanto a la correlación desviación típica versus estadio de afectación, la correlación es menos significativa que la anterior, con $R=0.673$, error típico 1.493

Es notable observar que a pesar del reducido número de pacientes estudiantes y la sencillez del análisis realizado, se obtiene una correlación significativa entre los parámetros de dispersión e inhomogeneidad de la imagen analizados, con la anatomía patológica.

Los pacientes con mayor afectación difusa en el hígado, tienden a presentar valores mayores de desviación típica y de inhomogeneidad de la imagen, siendo las diferencias significativas entre pacientes con afectación leve o inexistente, respecto a paciente diagnosticados con afectación moderada o severa.

7. TÉCNICAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Entre los distintos métodos de **aprendizaje**, destacan los métodos de aprendizaje sin supervisión que usan muestras sin etiquetar. Estos métodos se deminam métodos basados en **clusters**. Duda et al. [17] en su monografía, mencionan cinco razones que justifican utilizar este tipo de métodos para aprender de forma automática, y clasificar nuevas muestras. Primero, puede ser muy costoso tener que coleccionar y etiquetar una muestra de entrenamiento con anterioridad a la aplicación del método. Segundo, puede ser que queramos actuar en la dirección opuesta: primero entrenar con datos y luego aplicar esos datos con supervisión. Tercero, en muchas aplicaciones las características de los patrones puede cambiar lentamente con el tiempo, por ejemplo en los métodos industriales de clasificación de muestras alimentarias. Cuarto, nuestra intención puede que sea encontrar características que luego se puedan usar para la categorización, es decir, que sea imposible etiquetar la muestra de entrenamiento porque desconocemos las etiquetas. Finalmente, en las primeras etapas de una investigación puede ser importar realizar un análisis de datos exploratorio, ganar nuevo conocimiento de la naturaleza del fenómeno que pretendemos entender o de la estructura de los datos. Para el propósito expresado en esta última frase, nos planteamos aplicar este tipo de métodos de clasificación de la inteligencia artificial.

Queremos conocer no sólo si estos métodos de **clasificación** son útiles para diagnosticar las hepatopatías de afectación difusa a partir de imágenes ecográficas, sino también si podemos aprender algo nuevo que no nos proporcionan los estadísticos clásicos o el análisis de textura de la imagen.

Uno de los más usados es el método *Fuzzy K-Means* que tiene la ventaja respecto de otros que proporciona una solución más general y menos sensible a condiciones locales como artefactos que resultan irrelevantes para nuestra problemática de clasificación diagnóstica [18].

Otro método muy citado en la bibliografía [19], [20] es el de las Máquinas de Vectores de Soporte (*Support Vector Machines, SVM*), que consisten en obtener una superficie que separa la ‘normalidad’, consistente en el conjunto de entrenamiento, de cualquier otro conjunto de dimensiones.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas
mediante técnicas de inteligencia artificial.

Precisamente, una posibilidad de uso de las SVM para la detección de una textura hepática anormal es plantear su aplicación como una clasificación en 2 clases, una de tejidos compatibles con la normalidad, y otro con los tejidos patológicos. La implementación de las técnicas de SVM puede ser relativamente compleja debido a los algoritmos de resolución de sistemas de ecuaciones que incluye. No obstante, es posible realizar estas investigaciones mediante toolbox en entornos de desarrollo de uso común, que tienen ya estas y otras técnicas de aprendizaje ya implementadas.

En nuestro caso, hemos optado por una solución estándar que utiliza Matlab, por ser el entorno de desarrollo interactivo con el que hemos trabajado en nuestro trabajo inicial de análisis de imagen. Contamos con la ventaja adicional de que dispone de una interficie gráfica fácil de usar, y que existe un tutorial de ayuda [21] para el uso de las rutinas correspondientes de la Toolbox de librerías de Matlab. Por tanto, por la facilidad de integrar esta aportación con nuestro desarrollo previo, y la tutorización que nos ofrece la bibliografía hemos priorizado este entorno de desarrollo, sobre otras librerías de uso común en aprendizaje automático como libSVM [22].

Otro de los algoritmos más usados, supervisados, y más simple es el de *Nearest Neighbours* que basa su poder de clasificación en la distancia a ejemplos de los que se conoce a qué categoría pertenecen.

Además, disponemos de una biblioteca de métodos de clasificación ya implementados en Matlab mediante esta toolbox que nos permiten probar, y comparar distintos métodos de clasificación para ver si alguno de ellos contribuye más significativamente a la correcta clasificación de tejidos hepáticos. Recordemos que disponemos en todos los casos que estudiamos del informe del patólogo obtenido de biopsia hepática en paciente real, informe que nos da la validez de la clasificación obtenida con estos algoritmos.

8.- RESULTADOS: CLASIFICACIÓN AUTOMÁTICA DE TEJIDOS HEPÁTICOS CON AFECTACIÓN DIFUSA

Se ha aplicado un conjunto de algoritmos de clasificación a la serie extendida de 57 pacientes que atendieron el servicio de ultrasonografía diagnóstica en el Hospital Clínic de Barcelona (2001-2005). Se estableció, de acuerdo con el Comité de Ética del hospital un protocolo para el tratamiento de datos de los pacientes, y se estableció un grupo de control formado por 10 pacientes de los cuales no se sospechaba alteración hepática. Para este grupo de control, el informe clínico se consideró tan válido como la anatomía patológica, dado que no estaba indicado para ellos un tratamiento invasivo como la biopsia hepática.

Para cada paciente se dispone por tanto de los atributos: informe clínico (categorizado como la anatomía patológica), informe del patólogo, presencia o no de alcoholismo, presencia o no de virus VIH, presencia o no de marcador de virus de hepatitis, marcadores hepáticos ASAT, ALAT y GGT, Bilirrubina y Fosfatasa Alcalina. A estos atributos les añadimos los estadísticos calculados de la imagen ultrasonográfica descritos en el apartado anterior, incluyendo el indicador de texturización heterogénea de la imagen RUNLENGTH-2. Recordemos que un valor superior de RUNLENGTH implica mayor ecogenicidad difusa de la imagen, lo cual es sugestivo de afectación del tejido hepático.

Tanto el informe clínico del radiólogo que observa la imagen de la ultrasonografía, como el informe del patólogo incluye una categorización entre 0 y 4 siendo 0 tejido hepático sano y 4 tejido hepático muy patológico. El informe del patólogo nos indica la clase a que pertenece en el caso de algoritmos supervisados.

En el caso de métodos supervisados, se optó por usar la primera serie de 15 pacientes con el que validamos el estadístico RUNLENGTH para construir el modelo. A partir de este modelo se clasifican los pacientes de la serie extendida de 57 pacientes.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas mediante técnicas de inteligencia artificial.

Con estas consideraciones, y la normalización previa de los atributos en todos los casos, aplicamos los algoritmos de clasificación para obtener los siguientes resultados:

ALGORITMO	TIEMPO	PRECISIÓN
1NN	0.45s	65,8%
3NN	0.47s	76,8%
C-Means c=5	0.38s	86,5%
Fuzzy K-Means m=1,25	0.48s	89,1%
Fuzzy K-means m=2	0.47s	77,2%
SVM	0.64s	53,9%
SVM sin normalizar	0.62s	65,4%

Tabla 3. Precisión en la clasificación de textura hepática

Se observa que el método más preciso clasificando a los pacientes es el del Fuzzy K-Means con m=1,25 que clasifica correctamente al paciente en casi el 90% de los casos. El método de las Support Vector Machines falla al normalizar los datos, probablemente porque hay poca información de pacientes del grupo control normales, y la mayor parte de la información está en los pacientes con grado de afectación importante. Esto hace que al normalizar se pierda información significativa.

9.- ANÁLISIS MULTIFACTORIAL: SUBCONJUNTO ÓPTIMO DE ATRIBUTOS PARA CLASIFICACIÓN

Una vez comprobada la bondad de distintos métodos de aprendizaje y clasificación automática, nos planteamos si podemos encontrar un subconjunto óptimo de atributos. Es decir, de qué atributos podemos prescindir, y al revés, cuáles de ellos son los más relevantes a la hora de predecir correctamente la clasificación del paciente.

Para ello, y como es habitual suponer [21] en los modelos de análisis multivariante, proponemos una ecuación de dependencia lineal, donde los atributos serían factores independientes con unos pesos β_i que serán los que determinen su contribución a la afectación hepática, que es la variable dependiente que identifica la gravedad del paciente.

$$\text{Afectación hepática} = \alpha + \sum \beta_i f_i$$

Modelo de dependencia lineal de análisis multifactorial para la ecogenecidad de la textura hepática.

Implementamos mediante el aplicativo SPSS versión 15 [22] el modelo anterior con la serie extendida de 57 pacientes y grado de significación menor o igual a 0.05. Los resultados se muestran en la siguiente tabla. Los atributos están ordenados de arriba a abajo según su mayor peso (β_i) o contribución a la variable dependiente Afectación Hepática. Los atributos que no aparecen en la tabla indican que su contribución no es significativa en menos de $p < 0.05$ y por lo tanto pueden descartarse.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas mediante técnicas de inteligencia artificial.

Variable Dependiente: Afectación hepática (Informe del patólogo).

Var. Independientes	β	E.T.	sig.<
RUNLGTH	0.712	0.103	0.000
Informe-Clinico	0.652	0.048	0.001
Fosfatasa Alcalina	0.504	0.232	0.086
GGT	0.334	0.131	0.0012
Desv. Típica	0.312	0.214	0.0011
ASAT	0.075	0.432	0.034
ALAT	0.056	0.244	0.045

Tabla 4. Modelo multifactorial de dependencia lineal

Es interesante resaltar que el estadístico de análisis de textura presenta una significación comparable, teniendo en cuenta el error típico del peso calculado a la del informe clínico, que es recordemos, el diagnóstico que ofrece el radiólogo experto en ultrasonografía hepática sobre la heterogeneidad de la imagen ecográfica. Estos resultados confirman la validez en cuanto a predictibilidad del estadístico que aporta el presente trabajo. Finalmente, resaltar que los valores elevados de Fosfatasa Alcalina y GGT son también buenos predictores, como era de esperar. La desviación típica de la imagen, un estadístico simple también tiene un peso relativamente alto en la predicción de la afectación hepática, dato que ya apareció en el primer análisis de 15 pacientes (Tabla 2).

Podemos plantearnos ahora, si una vez obtenido este subconjunto óptimo de 7 valores (que tienen una significación estadística multifactorial de como mínimo el 95%) y volvemos a aplicar los algoritmos de clasificación automática, ¿se mantendrán los buenos resultados de predicción?

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas mediante técnicas de inteligencia artificial.

Para comprobarlo, repetimos los cálculos con el Toolbox de Matlab, pero ahora restringiendo los datos a los 7 atributos mencionados. Los resultados se muestran en la Tabla 5:

ALGORITMO	TIEMPO	PRECISIÓN
1NN	0.36s	63,8%
3NN	0.27s	73,9%
C-Means c=5	0.29s	81,5%
Fuzzy K-Means m=1,25	0.35s	87,1%
Fuzzy K-means m=2	0.37s	74,2%
SVM	0.56s	64,2%
SVM sin normalizar	0.55s	63,4%

Tabla 5. Precisión en la clasificación de textura hepática.

Podemos observar que la pérdida de significación es muy reducida. Incluso, en el caso del algoritmo SVM con normalización se produce un ligero aumento del éxito de predicción. Esto es debido probablemente, a que hemos eliminado aquellos atributos binarios como la presencia o no de virus VIH o de alcoholismo.

En conjunto, podemos afirmar que el subconjunto óptimo de 7 factores que hemos obtenido es un excelente predictor de la afectación hepática, y que con un método de clasificación optimizado como el Fuzzy K-Means, es posible categorizar el grado de afectación del paciente sin necesidad de intervención invasiva.

CONCLUSIONES

Se ha aplicado un método de análisis cuantitativo de la textura de una serie de quince imágenes ecográficas . Este análisis ha mostrado diferencias significativas entre un grupo de pacientes con afectación leve o inexistente, con otro grupo de pacientes con afectación moderada o severa, diagnosticada mediante la anatomía patológica. Se han identificado los parámetros más útiles para el método, que son los relacionados con la dispersión y la inhomogeneidad de la imagen.

Ha sido posible establecer una correlación lineal positiva entre el estadístico de análisis de textura normalizado, con el grado de afectación hepática corroborado por la biopsia.

No ha sido necesario aplicar métodos de corrección del ruido de fondo o de supresión de ruido y los resultados son alentadores por su sencillez y discriminación del grado de afectación hepática difusa.

El método debe de ser aplicado con iguales condiciones de contraste y ganancia del ecógrafo captador debido a la variabilidad de los parámetros estadísticos con las condiciones de captación. Sin embargo, esta situación es controlable y las variaciones entre diferentes captaciones de imagen en la misma zona no presentan diferencias notorias.

Se han implementado en el entorno de tratamiento de imágenes médicas de que disponemos basado en Matlab distintos métodos de aprendizaje y clasificación automática. El método Fuzzy k-Means ha resultado ser el más óptimo con un grado de éxito próximo al 90 %.

Se ha obtenido un subconjunto óptimo de factores (7) que contribuyen al diagnóstico de la afectación hepática. En este subconjunto el estadístico análisis de textura tiene una significación comparable a la del informe del radiólogo a partir de la imagen ecográfica. Se ha comprobado que no hay pérdida significativa de éxito predictivo al aplicar los métodos de clasificación automática sobre este subconjunto de atributos.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas
mediante técnicas de inteligencia artificial.

Esta técnica tiene el potencial suficiente para ser incorporada a un sistema automatizado de tratamiento de imagen con aplicación en la práctica clínica diaria, y puede resultar de ayuda a la orientación diagnóstica del clínico experimentado en especial en los casos más dudosos de afectación difusa.

La aplicación de los métodos de aprendizaje y clasificación automática ha sido fácil de realizar en un entorno de tratamiento de imágenes ecográficas automático, y posibilita un diagnóstico robusto y viable.

Son necesarios más estudios para valorar la influencia de la intervariabilidad y intravariabilidad de la zona biopsica, así como la detección de artefactos en las imágenes ecográficas abdominales.

Como líneas de futuro trabajo inmediatas se plantean las siguientes:

- Posible publicación de los resultados en una revista indexada en el *Journal of Citation Reports*. Se propone IEEE Transactions in Medical Imaging o similar.
- Realización de una interficie gráfica integrada fuera de Matlab que permita transitar de forma automática las imágenes obtenidas del ecógrafo a las rutinas de análisis para obtener en tiempo real a la obtención de la imagen la discriminación diagnóstica.
- Incorporación de técnicas automáticas de detección de artefactos y segmentación de imagen, lo que aumentaría la robustez del método.
- Aplicación de las mismas técnicas a un conjunto más amplio de pacientes (ampliación de la muestra), y utilizando distintos modelos de ecógrafos.
- Análisis de la significación del tiempo de tránsito y el análisis Doppler sobre las imágenes obtenidas para ver si se aumenta el poder discriminador diagnóstico.
- Análisis de armónicos del señal ultrasonográfico.

En el Anexo, se presenta una propuesta de investigación, actualmente en período de evaluación, que propone la utilización de este método en la Estación Espacial Internacional para monitorizar e investigar la posible aparición de hepatopatías difusas en el espacio.

GLOSARIO

Algoritmo *Fuzzy k-Means*: Variante del algoritmo k-Means para clasificación difusa, donde k-Means es un algoritmo de clasificación no supervisada clásico, con el que se obtiene la clasificación de los elementos iniciales en un número predefinido de grupos.

Algoritmo *Nearest Neighbour*: Algoritmo usado en la clasificación supervisada que se basa en determinar la clase de un nuevo elemento a partir de la clase de los elementos más próximos a éste en un conjunto de entrenamiento.

***Cluster*:** Cada una de las agrupaciones de elementos que resultan de la aplicación de un algoritmo de categorización.

Coefficiente de *fuzziness (m)*: Parámetro de entrada usado en el algoritmo Fuzzy k-Means que sirve para definir en qué grado las categorías son difusas. Su valor mínimo es 1.0 que equivale a una partición nítida entre categorías.

Conjunto de entrenamiento: Conjunto de datos de un ejemplo que se usan para el aprendizaje automático.

Conjunt de test: Conjunto de datos que se pasan a un algoritmo de aprendizaje automático, después del aprendizaje, para que clasifique los elementos de un conjunto.

Significación estadística (*p*): Valor que nos indica la probabilidad de que no nos equivoquemos al dar por válida una hipótesis en una prueba estadística

Support Vector Machine (SVM): Conjunto de métodos de aprendizaje automático supervisado que analizan y reconocen patrones. Se basa en que a partir de una serie de datos de entrada, predice por cada dato de entrada, a cuál de las dos clases posibles pertenece.

BIBLIOGRAFIA

Biopsia hepática. Diagnóstico histológico.

1.- M. Bruguera. Diagnóstico histológico de la hepatitis crónica, gradación y estadificación. Gastroenterología y Hepatología 1997; 20: 190-192.

Biopsia hepática y complicaciones:

2.- Piccinino F, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicenter retrospective study on 68,276 biopsies. J Hepatol 1986;2:165-173.

3.- Hederstrom E, et al. Liver biopsy complications monitored by ultrasound. J. Hepatol 1989: 8: 94-98.

4.- Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. Hepatology 1996: 23, 1079-1083.

Utilidad de la ecografía en el diagnóstico de cirrosis:

5.- Sandford NL, Wassslsh P, Matis C, Baddeley H, Powell LW. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? Gastroenterology 1985; 89:186-91.

6.- Oberti F, Valesia E, Pilette DC, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. Gastroenterology 1997; 113: 1609-16.

7.- Martínez-Noguera AQ, Calonge E, Coscojuela P, Soriano G, Marti A, Teixido M. Chronic liver disease: comparison of ultrasound patterns with laparoscopy and biopsy. J Clin Ultrasound 1993; 21:325-30.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas mediante técnicas de inteligencia artificial.

Análisis de textura a partir de una imagen ecográfica:

8.- Mailloux GE, Bertrand M, Stampfler R, Ethier S. Local histogram information content of ultrasound B-mode echographic texture. *Ultrasound Med Biol* 1985; 11:743-50.

9.- Thijssen JM, Oosterveld BJ. Texture in tissue echograms. Speckle or information? *J Ultrasound Med* 1990; 9: 215-29.

10.- Characterization of echographic image texture by cooccurrence matrix parameters. Valckx FM, Thijssen JM. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 559-71.

11.- Ultrasound attenuation and texture analysis of diffuse liver disease: methods and preliminary results. *Phys Med Biol* 1991; 36: 1039-64.

12.- Kadah YM, Farag AA, Zurada JM, Badawi AM, Abou-Bakr Y. Classification algorithms for quantitative tissue characterization of diffuse liver disease from ultrasound images. *IEEE Trans Med Imaging*, 15, 1996.

Contraste ecográfico y tiempo de tránsito:

13.- Bloomley MJ, Cosgrove DO. Microbubble echo-enhancers: a new direction for ultrasound? *Lancet* 1997; 349:1855-56.

14.- Zoli M, Magalotti D, Bianchi G et al. Functional hepatic flow and doppler-assessed total hepatic flow in control subjects and in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 23:129-34.

15.- Kashitani N, Kimoto S, Tsunoda M et al. Portal blood flow in the presence or absence of diffuse liver disease: measurement by phase contrast MRI. *Abdom Imaging* 1995; 20: 197-200.

16.- Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO et al. Noninvasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 8, 353 (9164): 1579-83.

Antoni Pérez i Poch – Mejora diagnóstica de hepatopatías difusas
mediante técnicas de inteligencia artificial.

Métodos de aprendizaje automático

- 17.- Duda R., Peter H., Stork D. 'Pattern Classification'. Wiley, 2nd Edition, 2001.
- 18.- N. J. Pizzi, R. A. Vivanco, and R. L. Somorjai, "EvIdent (TM): a functional magnetic resonance image analysis system," Artificial Intelligence in Medicine, vol. 21, pp. 263-269, 2001.
- 19.- D.M.J. Tax, One-class classification; Concept-learning in the absence of counter-examples. PhD Dissertation. Delft University of Technology. June 2001, ISBN: 90-75691-05-x.
- 20.- D. M. J. Tax and R. P. W. Duin, "Support vector data description," Machine Learning vol. 54, pp. 45-66, 2004.
- 21.- Stork d., Yom-Tov E. 'Computer Manual in Matlab to accompany Pattern Classification'. Wiley, 2nd Edition, 2001.
- 22.- Librerías de SVM, consultado 15 de febrero 2011 en:
<http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm/>).

Análisis estadístico

- 23.- Peña D. Análisis de datos multivariantes. McGraw-Hill. 2002.
- 24.- Field A. Discovering statistics using SPSS. 3rd Edition. Sage. 2009.