



Detecció i diagnòstic d'Alzheimer a imatges de ressonància magnètica

Oriol Caravaca Muller

Grau d'Enginyeria Informàtica
Intel·ligència Artificial

Joan M. Nunez do Rio

Carles Ventura Royo
Data Lliurament



Aquesta obra està subjecta a una llicència de [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 Espanya de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

FITXA DEL TREBALL FINAL

Títol del treball:	<i>Detecció i diagnòstic d'Alzheimer a imatges de ressonància magnètica</i>
Nom de l'autor:	<i>Oriol Caravaca Muller</i>
Nom del consultor/a:	<i>Joan M. Nunez do Rio</i>
Nom del PRA:	<i>Carles Ventura Royo</i>
Data de lliurament (mm/aaaa):	<i>09/01/2022</i>
Titulació o programa:	<i>Pla d'estudis de l'estudiant</i>
Àrea del Treball Final:	<i>05.629 TFG – Intel·ligència Artificial</i>
Idioma del treball:	<i>Català</i>
Paraules clau	<i>Alzheimer, MRI, CNN</i>
Resum del Treball (màxim 250 paraules): <i>Amb la finalitat, context d'aplicació, metodologia, resultats i conclusions del treball</i>	
<p>L'Alzheimer és la malaltia neurodegenerativa més comuna a escala mundial i la causa més habitual en el desenvolupament de demència, on la detecció de les fases prodròmiques de l'Alzheimer, pot ajudar a els metges de tot el món a prevenir i millora la qualitat de vida dels pacients. Per altra banda, les Xarxes Neuronals han demostrat ser un mitja efectiu per a la detecció de malalties utilitzant imatges de ressonància magnètica.</p> <p>Amb aquesta premissa, es desenvolupa un ensamblat de xarxes convolucionals per a la detecció, tant de casos d'Alzheimer(AD), com del seu estat prodròmic anomenat declivi cognitiu lleu(MCI). Donada la dimensionalitat dels volums de les MRI, es subdivideix el volum en 45 regions de interès(ROI), per després seleccionar les deu regions que ofereixen un millor comportament predictiu. Finalment, per cada una d'aquests 10 regions seleccionades s'entrena un classificador que s'ensambla per formar el model final. Amb aquesta metodologia s'obtenen uns models que ofereixen un 80.9% d'<i>accuracy</i> en la tasca de classificació de l'Alzheimer i un 82% d'<i>accuracy</i> en la tasca de predicció de casos d'MCI.</p>	

Abstract (in English, 250 words or less):

Alzheimer's is the most common neurodegenerative disease worldwide and the most common cause of the development of dementia, where the detection of prodromal stages of Alzheimer's can help doctors around the world to prevent and improve the quality. of patients' lives. On the other hand, Neural Networks have been shown to be an effective means for the detection of disease disease MRI images.

With this premise, we developed an ensemble of convolutional networks for the detection cases of Alzheimer's (AD) and its prodromal state called mild cognitive decline (MCI). Given the dimensionality of MRI volumes, each volume is subdivided into 45 regions of interest (ROI), and then top ten best performing regions are selected. Finally, for each of these 10 selected regions a classifier is trained and assembled to form the final model. With this methodology, the models obtained offer 80.9% accuracy in the Alzheimer's classifying task and 82% accuracy MCI predicting task.

Índex

1. Introducció.....	1
1.1 Context i justificació del Treball	1
1.2 Objectius del Treball.....	1
1.3 Enfocament i mètode seguit	2
1.3 Planificació del Treball	3
1.5 Breu resumari de productes obtinguts.....	4
1.6 Breu descripció dels altres capítols de la memòria.....	4
2. Alzheimer i Neuroimatge, revisió bibliogràfica.....	5
2.1 Patologia de l'Alzheimer	5
2.2 Tècniques de Neuroimatge	6
2.2.1 MRI.....	7
2.2.2 Preprocesat.....	7
2.3 Revisió de l'estat de l'art.....	8
3. Aprenentatge profund i xarxes convolucionals	10
3.1 Introducció.....	10
3.2 Xarxes Neuronals Artificials.....	10
3.2.1 Neurons Artificials	10
3.2.2 Funcions d'activació.....	11
3.2.3 Xarxes Neuronals Directes.....	12
3.3 Xarxes Neuronals convolucionals	12
3.3.1 Capa convolucional	13
3.3.2 Capes de Mostreig	14
3.3.3 Capes totalment connectades.....	14
3.3.4 Arquitectures de Xarxes Convolucionals.....	15
3.5 Entrenament dels models.....	17
3.5.1 Funcions de pèrdua.....	17
3.5.1 Optimitzadors	18
3.6 Validació.....	19
3.6.1 Mètriques	19
3.6.1 Validacions.....	20
3.6 Optimització de Hiperparàmetres	21
3.6 Tècniques d'ensamblament.....	22
4 Disseny i Implementació.....	23
4.1 Obtenció i descripció del datatset.....	23
4.2 Preprocessat:	24
4.2. Metodologia.....	25
4.2.1 Experiment 1: Selecció de l'arquitectura i hiperparàmetres.	25
4.2.2 Experiment 2: Selecció dels classificadors.....	26
4.2.3 Experiment 3: Generació de l'ensamblat.....	26
5 Resultats	26
5.1 Experiment 1	26
5.2 Experiment 2	27
5.2.1 Detecció de casos d'MCI.....	28
5.2.2 Detecció de casos d'Alzheimer	28
5.3 Experiment 3	29

5.2.1 Ensamblat per a la detecció de casos d'MCI.	29
5.2.2 Ensamblat per a la detecció de casos d'Alzheimer.	29
5.4 Comparativa de resultats.....	30
4. Conclusions.....	31
5. Glossari	32
6. Bibliografia.....	33

Llista de figures

Il·lustració 1 Evolució de l'Alzheimer: (National Institute)	6
Il·lustració 2 Neurona Artificial	11
Il·lustració 3: Representació de una FFN de 3 capes.	12
Il·lustració 4: Representació de una CNN	13
Il·lustració 5: Convolució. Figura adaptada de: Deep Learning b...	14
Il·lustració 6: Overview of architectures until 2018. Simone Bianco...	15
Il·lustració 7: Validació creuada.	21

1. Introducció

1.1 Context i justificació del Treball

L'Alzheimer és la malaltia neurodegenerativa més comuna a escala mundial [1] i la causa més habitual en el desenvolupament de demència [2,3]. Aquesta malaltia, que afecta més de 50 milions de persones actualment [4] es caracteritza pel deteriorament gradual de les funcions cognitives, començant per una pèrdua moderada de la memòria fins a evolucionar privant a la persona afectada de la capacitat de mantenir una conversació normal (afàsia, agnòsia) i en alguns casos arribant a impedir el desenvolupament de tasques bàsiques com menjar o caminar (apràxia) [2].

Actualment molts dels esforços de la comunitat científica per a la prevenció i tractament de l'Alzheimer estan enfocats a la detecció precoç de la malaltia [4]. Si bé l'Alzheimer se sol detectar quan els primers símptomes del deteriorament cognitiu es comencen a manifestar, els primers canvis fisiològics en el cervell es produeixen molt abans d'aquest deteriorament [5]. Aquests canvis, que es presenten en forma d'atròfia cerebral, principalment en l'hipocamp i l'escorça entorínica, són visibles en les imatges generades utilitzant diferents tècniques no invasives com la ressonància magnètica (MRI) o les tomografies per emissió de positrons (PET) [6]. Així doncs, la capacitat de aquestes imatges per reflectir l'atròfia cerebral dels pacients, obre les portes a l'ús de tècniques d'Aprenentatge automàtic per a optimitzar i facilitar el procés de diagnòstic de la malaltia.

Dins del camp de l'Aprenentatge automàtic, la utilització de xarxes convolucionals han demostrat una capacitat excepcional per la detecció automàtica de característiques i segmentació en imatges. Introduïdes el 1994 per Yann LeCun [7] i popularitzades els últims anys amb treballs com AlexNet [8] és la tècnica més utilitzada per al diagnòstic i recerca mèdica [9].

Amb aquest treball, es pretén obtenir un dataset de imatges de ressonància magnètica utilitzant els recursos disponibles en el projecte ADNI[12] i les tècniques pròpies de la neuroimatge, per posteriorment, utilitzant aquest dataset, elaborar dos models amb la capacitat de detectar casos d'Alzheimer i el seu estat prodròmic.

1.2 Objectius del Treball

L'objectiu principal d'aquest treball és investigar el desenvolupament de models basats en xarxes convolucionals, per obtenir models que utilitzant MRI siguin capaços de detectar i classificar:

- Els casos positius d'Alzheimer.
- Els casos prodròmics d'Alzheimer.

Com a objectius específics es contempla:

- Investigar i documentar la problemàtica en qüestió per tal de poder aplicar els coneixements mèdics obtinguts al desenvolupament dels models de reconeixement d'imatges.
- Explorar les dades disponibles, per tal d'obtenir un dataset de treball i aplicar diferents tècniques de preprocessament per tal de millorar el resultat dels models.
- Investigar, documentar i experimentar amb diferents arquitectures de xarxes convolucionals.
- Analitzar i comparar els resultats obtinguts amb les diferents dades, tècniques i arquitectures utilitzades.
- Analitzar i comparar els resultats obtinguts amb el d'altres treballs en el mateix camp, utilitzant mètriques pròpies del aprenentatge automàtic disponibles en aquests com *l'accuracy, preccision, recall, performance, etc.*

1.3 Enfocament i mètode seguit

Donat que aquest projecte pretén explorar les diferents arquitectures de xarxes convolucionals de forma experimental, per tal d'obtenir un model capaç de diagnosticar l'Alzheimer amb el millor rendiment i precisió possible, per desenvolupar-lo, s'utilitzarà una metodologia basada en el desenvolupament de software incremental que es complementarà en paral·lel amb la recerca i documentació dels aspectes més teòrics, tant des d'un punt de vista mèdic, amb la investigació de la patologia de l'Alzheimer i les tècniques pròpies de la disciplina de la neuroimatge, com amb la literatura tècnica específica del ML i en concret de les xarxes convolucionals.

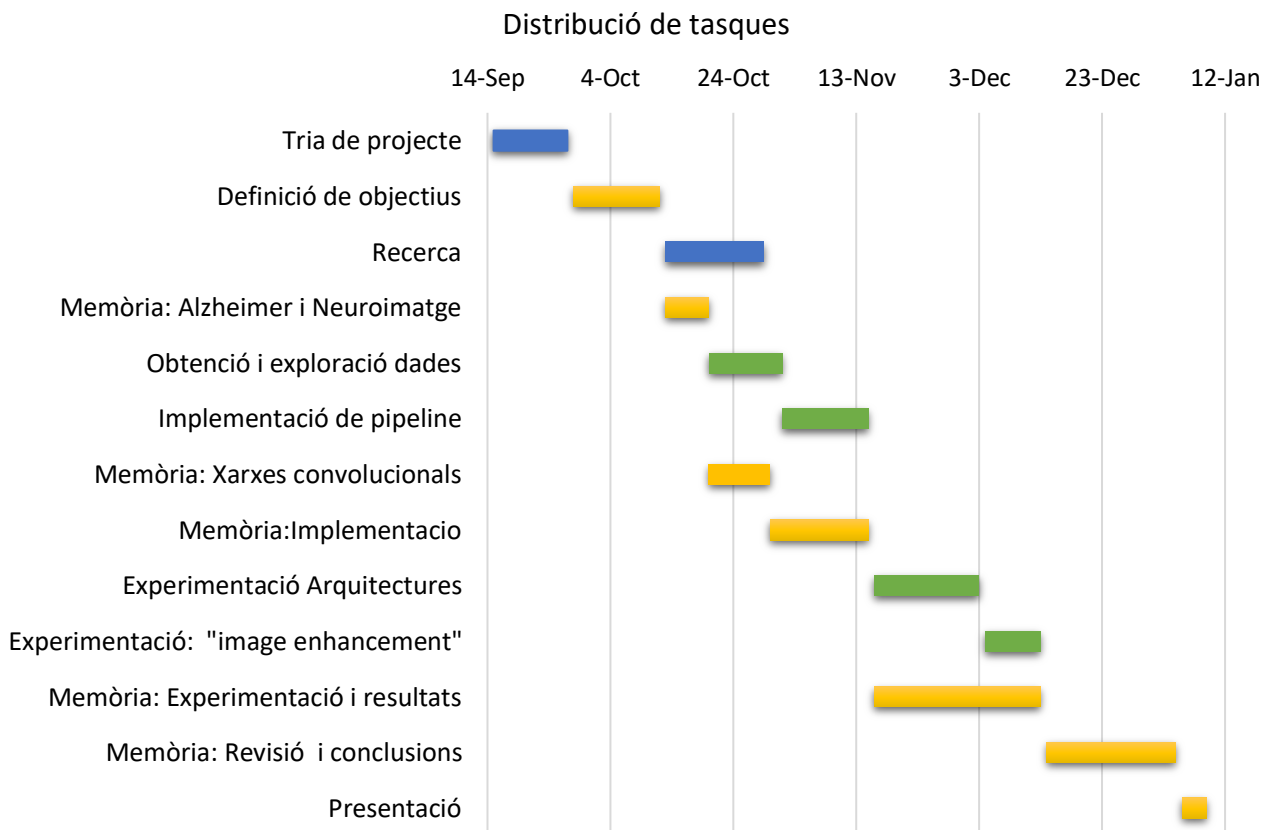
Fent servir aquesta premissa, la primera fase del projecte se centrarà a fer una exploració de la literatura mèdica i de les dades oferides pels projectes dedicats a la recerca del AD. L'objectiu doncs és obtenir una dataset per després desenvolupar un *pipeline* funcional obtenint una primera versió del model. Posteriorment, s'investigaran arquitectures alternatives i la seva precisió. Finalment s'investigarà l'impacte que tenen les diferents tècniques de processament d'imatges pròpies del ML i la capacitat d'aquestes xarxes per millorar el rendiment. Un cop finalitzats els experiments, se'n

compararan els resultats poder concloure quines combinacions ofereixen millor resultats.

Per desenvolupar el projecte es treballarà amb Python utilitzant la llibreria Pytorch, ja que aquesta ofereix la majoria d'arquitectures de xarxes convolucionals i considera més amigable de cara al prototipatge enfront de la seva principal competidora a Tensorflow. Per a l'entorn de execució s'opta per Google Colab, per ser un entorn construït sobre Jupyter Notebooks, que s'executa en el núvol i ofereix accés gratuït a recursos de computació.

1.3 Planificació del Treball

Tal com s'ha explicat en l'apartat anterior la distribució del treball es farà en 4 fases; La obtenció de dades i el desenvolupament del *pipeline*; l'experimentació amb les diferents arquitectures; l'experimentació tècniques per millorar el rendiment; i finalment l'anàlisi dels resultats. Així mateix, la memòria del treball es desenvoluparà en paral·lel en cadascuna de les fases, deixant un temps prudencial en la última etapa per a la revisió i elaboració de les conclusions. A continuació es mostra un diagrama de Gant amb el desglossament de les feines i les corresponents dates.



1.5 Breu sumari de productes obtinguts

Els productes obtinguts del desenvolupament del treball seran la memòria del mateix treball i un repositori amb el conjunt de codi resultant de l'experimentació.

- La memòria: ha d'incloure la documentació del fonament teòric sobre els que se sustenta l'experimentació; la descripció de la implementació de les diferents tècniques i arquitectures utilitzades; i finalment la comparativa dels resultats i conclusions dels experiments.
- El repositori: ha d'incloure com a mínim un *pipeline* complet i el resultat dels diferents experiments, addicionalment en cas de generar un dataset també s'adjuntarà.

1.6 Breu descripció dels altres capítols de la memòria

Capítol 2. Alzheimer i Neuroimatge: Revisió de l'afectació de l'Alzheimer en pacients, de les tècniques de obtenció dels recursos visuals disponibles per a la seva detecció, i de les tècniques de processat d'aquests per a la eliminació de soroll i normalització de les dades.

Capítol 3. Xarxes convolucionals: Explicació del funcionament de les xarxes convolucionals, de les diferents arquitectures i revisió de l'estat de l'art.

Capítol 4. Implementació: Revisió del dataset, explicació del procés d'obtenció i tractament de les dades. Resum dels passos seguits per la implementació del model.

Capítol 5. Experimentació i comparativa: Descripció de les arquitectures alternatives utilitzades i comparativa dels resultats.

2. Alzheimer i Neuroimatge, revisió bibliogràfica

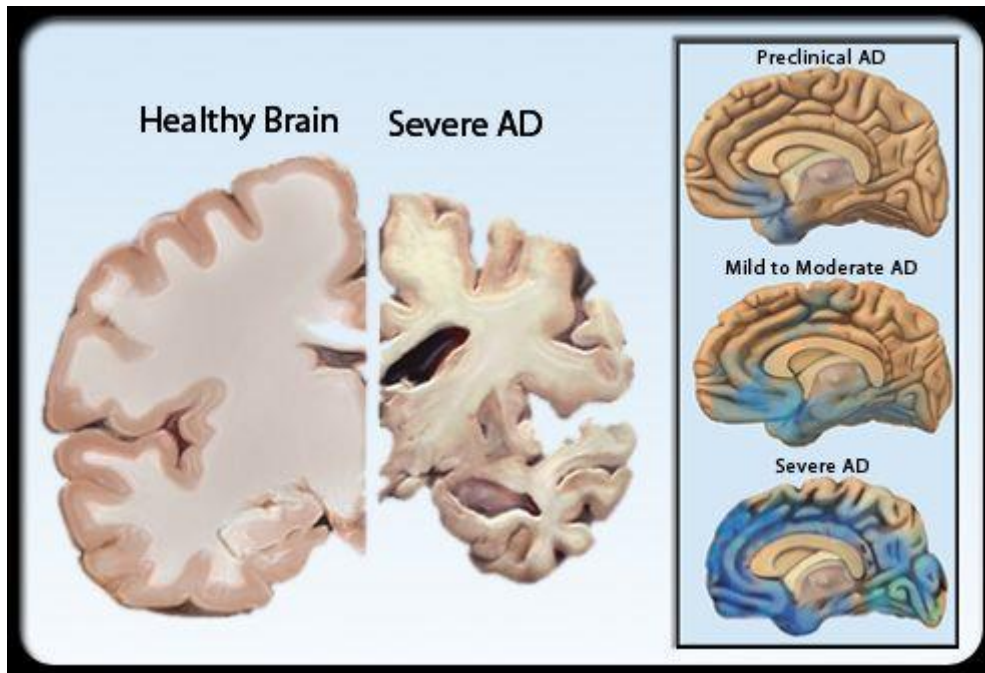
2.1 Patologia de l'Alzheimer

L'Alzheimer és una malaltia progressiva que sovint va precedit per una condició prodròmica coneguda com el deteriorament cognitiu lleu (MCI), en què la pèrdua de memòria i altres funcions cognitives es veuen deteriorades, tot i que el pacient pot continuar fent activitats de la vida diària adequadament [15]. Es considera que els pacients amb MCI tenen un risc elevat de desenvolupar AD en un termini de tres a cinc anys [16]. Així la Identificació de pacients amb MCI o estats prodròmics de la demència d'Alzheimer esdevé crític per a la iniciació dels tractaments preventius que poden ser més eficaços durant les primeres etapes de l'AD.

Fisiològicament, els trets característics del desenvolupament de l'AD són l'atròfia cerebral progressiva amb pèrdues neuronals i sinàptiques (figura 1.2), la deposició anormal de plaques extracel·lulars d'amiloide i la presència d'embolics fibril·lars neuronals intracel·lulars [17]. Encara que un diagnòstic definitiu de la AD requereix confirmació mitjançant la identificació de les plaques d'amiloides i dels embolics neurofibril·lars dins del neocòrtex, els primers canvis fisiològics d'aquesta malaltia es produeixen en les estructures del lòbul temporal, concretament a l'escorça entorrinal(ERC) i l'hipocamp (HPC) [17].

Estudis previs han demostrat que l'atròfia del HPC es correlaciona amb la gravetat dels canvis neuropatològics relacionats amb l'AD [18, 19] i que, de mitjana, els subjectes diagnosticats amb MCI mostren més atròfia de del lòbul temporal que els subjectes cognitivament normals de la mateixa edat[20,21]. També estudis de ressonància magnètica de subjectes amb MCI indiquen que l'atròfia a l'ERC i l'HPC prediuen la evolució cap a AD [22].

Així, el fet de que la atrofia cerebral estigui correlacionada amb el declivi cognitiu demostra que les tècniques de neuroimatge poden ser usades per a la diagnosi de l'evolució de l'Alzheimer, on la detecció de la contracció de l'hipocamp amb el conseqüent eixamplament dels ventricles i el decreixement dels lòbuls de escorça cerebral són marcadors clarament identificables en les imatges que mostren les estructures cerebrals dels pacients.



Il·lustració 1 Evolució de l'Alzheimer. (National Institute on Aging, National Institutes of Health.)

2.2 Tècniques de Neuroimatge

La neuroimatge és una disciplina relativament recent que engloba les tècniques per generar imatges de l'estructura i funcionament en viu del sistema nerviós dels humans. D'aquestes tècniques se'n diferencien dos grans grups: les estructurals, aquelles capaces de generar imatges anatòmiques del sistema nerviós; i les funcionals, aquelles capaces de detectar el processament d'informació per part del sistema nerviós donat un estímul determinat.

D'entre les tècniques estructurals trobem la tomografia computada de raigs X (TC) i la ressonància magnètica (MRI) que proporcionen imatges excel·lents dels teixits tous i són les tècniques més utilitzades per al diagnòstic de neuroimatge estructural [22]. Per altra banda, la tomografia per emissió de positrons (PET), la ressonància magnètica funcional (fMRI) i l'electroencefalografia (EEG) són les tècniques funcionals més comunes [23].

Si bé les tècniques de neuroimatge funcional són emprades pels professionals mèdics per ajudar en el diagnòstic de l'Alzheimer, en aquest treball ens centrarem en les tècniques estructurals, doncs són aquestes les que ens permeten visualitzar directament els canvis anatòmics derivats de l'atròfia cerebral en els subjectes. En concret, s'utilitzaran els MRI, perquè han demostrat ser més sensibles als canvis de teixit que les CT oferint una resolució anatòmica superior [24,25] i a més són el tipus de neuroimatges amb major disponibilitat en els projectes de gran envergadura destinats a la investigació de l'AD [12,14].

2.2.1 MRI

La ressonància magnètica es basa en les propietats de magnetització dels nuclis atòmics. Per extreure les imatges s'utilitza un potent camp magnètic extern i uniforme per alinear els protons que normalment estan orientats aleatòriament dins dels nuclis d'hidrogen dels teixits. Un cop alineats, s'emeten camps de radiofreqüència (RF) que alteren aquesta alineació inicial i provoquen que els nuclis d'hidrogen produeixin un camp magnètic de rotació detectable per l'escàner. Mesurant els temps de relaxació d'aquests nuclis els MRI tenen la capacitat de diferenciar els diferents tipus de teixits. Un cop mesurades aquestes senyals s'usa la transformada de Fourier per convertir la informació de la freqüència obtinguda en un punt d'intensitat en l'espai tridimensional. Aquesta matriu obtinguda és la que posteriorment es pot representar amb una escala de color i conforma les imatges volumètriques tridimensionals. En variar la seqüència de polsos de RF aplicats i recollits, es creen diferents tipus d'imatges anomenades T1 i T2. [38]

Entre les diferències de les imatges T1 i T2 trobem que les primeres solem oferir una millor diferenciació estructural mentre que les segones ofereixen una millor diferenciació entre els teixits adiposos i cossos d'aigua, permetent una millor exploració del sistema cardiovascular.

Si bé la ressonància magnètica és capaç proporcionar imatges en detall de l'anatomia del cervell, la medul·la espinal i el sistema vascular, i té l'avantatge de permetre la visualització de l'anatomia en els tres plans (axial, sagital i coronal) moltes vegades aquestes captures contenen soroll causat per el propi moviment dels pacients i d'altres interferències en les forces magnètiques de l'MRI i els seus polsos de RF. És per això que dins de la disciplina de la neuroimatge s'han desenvolupat múltiples tècniques de preprocessat per millorar-ne la qualitat i facilitar-ne la interpretació.

2.2.2 Preprocessat

Les tècniques de preprocessat de les imatges es poden dividir en tres grups, les tècniques de correcció de soroll i contrast de la imatge, les tècniques de normalització espacial i les tècniques de segmentació. Si bé les tècniques del primer grup solen venir normalment aplicades a les imatges produïdes per la mateixa màquina [26], els altres dos grups de tècniques se solen utilitzar de forma habitual per millorar l'anàlisi de cara a la diagnosi i investigació.

- D'entre les tècniques de correcció de soroll i contrast trobem: *Gradwarp inhomogeneity correction*, *N,3 bias field correction*, etcetera.
- La normalització espacial, que implica deformar totes les imatges del cervell al mateix espai estereotàxic, té la finalitat de fer coincidir les imatges amb una plantilla comuna [27], eliminant així les diferències globals en dimensió i orientació, gràcies a això les diferents regions anatòmiques ocuparan el mateix espai en les coordenades de la imatge.

D'entre les normalitzacions espacials en trobem de dos tipus, la transformació lineal i la no-lineal. En el cas de la transformació lineal s'usa predominantment una transformació rígida de sis paràmetres o una transformació afí de 12 paràmetres (rotació, translació, escalat i tall en coordenades) en cada pla [28]. Per altra banda, la normalització espacial no lineal fa ús de múltiples paràmetres predefinits per fer una transformació afí emprant atlas del cervell [29,30]. El registre lineal és de naturalesa global, mentre que el registre no lineal té un major grau d'elasticitat i pot modelar la deformació local.

- La segmentació la componen el conjunt de tècniques capaces de separar les diferents estructures anatòmiques del cervell, com la matèria grisa, la matèria blanca, el líquid cefalorraquidi, etc. Aquest tipus de processat de imatges mèdiques pot arribar a una separació molt detallada i dintre de les dues metodologies més utilitzades trobem el modelat d'intensitats dels teixits i la fusió amb multi-atlas. Donada la varietat i complexitat d'aquestes tècniques i l'abast d'aquest treball, només destacarem les anomenades SkullStripping, que se solen emprar de forma molt habitual durant la fase de preprocessat, ja que permeten eliminar les estructures cranials i obtenir una imatge aïllada del cervell.

Finalment, direm que també existeixen múltiples llibreries disponibles que permeten l'aplicació de diferents tècniques de preprocessament als volums de imatges cerebrals, d'entre les més famoses trobem Freesurfer [31], SPM [32,33], FSL [34,35,36] i ANTS [37].

2.3 Revisió de l'estat de l'art

El diagnòstic de l'Alzheimer és una tasca extremadament complexa, és per això, que el dia d'avui la literatura relacionada amb la detecció de marcadors de la malaltia utilitzant ML segueix creixent de manera estable, amb nous treballs publicats cada any.

Donada l'àmplia bibliografia disponible, per fer la revisió de l'estat de l'art, s'han triat les paraules claus "*Alzheimer*" "*Classification*" "*Diagnosis*" i "*Machine learning*" per fer el filtrat en tres dels arxius més importants de publicacions científiques, PubMed, IEEE i arXiv. A continuació, s'han seleccionat els 10 treballs amb més rellevància publicats a cada arxiu, obtenint 30 treballs que després s'han revisat extraient-ne les característiques comunes que ens permetran diferenciar-los. Per finalitzar, s'han descartat aquells treballs que no aborden el mateix problema o no compleixen uns requisits per ser comparables al present treball.

Per cada una de les característiques comunes s'observa que:

- **Tipus de dades utilitzades:** La gran majoria de treballs fa ús de SMRI (17 casos) seguit per l'ús de PET (5 casos). D'entre els altres

tipus de dades usades podem trobar també, el ús de EGG i fMRI així com l'ús de transcripcions per part dels treballs enfocats a la detecció de l'Alzheimer utilitzant tècniques de NPL. És important remarcar que gairebé la totalitat de treballs fa ús de l'ADNI per a l'obtenció de les dades, si bé en alguns casos s'amplien les mostres emprant altres bases de dades.

- **Selecció de característiques:** Donada alta dimensionalitat dels volums d'imatges, per tal de poder entrenar els models, la majoria de treballs opten per una de les dues següents tècniques, la segmentació dels volums per regions d'interès(ROI) o la subdivisió dels volum per després fer un ensamblat dels classificadors entrenats.
- **Tipus de tasca executada:** Entre els treballs seleccionats les classificacions “CN vs AD” i “CN vs MCI” solen ser presents en majoria de treballs, on la primera es refereix a la detecció de casos d'AD i la segona es refereix a la detecció de casos de MCI. També la classificació “pMCI vs sMCI” és una tasca comuna, on s'intenta identificar els marcadors d'aquells pacients amb MCI que progressaran a AD i diferenciant-los d'aquells que mantenen un estat prodròmic estable o regressiu. D'altres tasques com la diferenciació dels estats “EMCI vs LMCI” només es contempla en un dels treballs. Així mateix, només un treball opta per la classificació no binària executant la tasca “CN vs MCI vs AD”.
- **Tècniques emprades:** Les SVM i les CNN són les tècniques més emprades pel desenvolupament dels classificadors, l'ús de PCA per a la reducció de dimensionalitat dels *inputs* dels classificadors també és comú entre els treballs seleccionats. L'ús de tècniques d'ensamblat és present en gairebé la totalitat de treballs.

AUTORS	TÈCNICA	DADES	FEATURES	AD vs CN			MCI vs CN		
				ACC	SEN	SPE	ACC	SEN	SPE
J. Shi et al. [39]	MM-SDPN	MRI+PET	segmentat	96.93	95.02	98.37	87.24	97.91	67.04
Y.Huang et al.[40]	CNN(VGG)	MRI+PET	ROI	90.10	90.85	89.21	87.46	90.73	80.61
B. Lei et al. [41]	SVM,SVC	MRI	segmentat	94.68	97.9	91.8	80.32	64.35	86.67
S. Liu et al. [44]	SVM+autoencoders	MRI	segmentat	87.5	88.57	87.22	76.92	74.29	78.13
L. Xu et al. [45]	SRC	MRI+PET	segmentat	94.8	95.6	94	74.5	74.1	81.5
M. Liu et al. [46]	CNN	MRI+PET	Subdivisió	93.26	92.55	93.94	74.34	70.08	84.91
Li. F et al. [47]	CNN(Densenet)	MRI	Subdivisió	89.5	87.9	90.8	73.8	86.6	51.5

3. Aprenentatge profund i xarxes convolucionals

3.1 Introducció

La creació del terme intel·ligència artificial (IA) s'atribueix a John McCarthy i Marvin Minsky, que van utilitzar l'expressió per primera vegada en la famosa conferència de Dartmouth el 1956. Per això i per les seves aportacions al camp d'estudi, són considerats els pares de la Intel·ligència Artificial. Actualment la definició d'intel·ligència artificial s'entén com una branca àmplia de la informàtica que es dedica a construir màquines intel·ligents capaces de dur a terme tasques que normalment requereixen intel·ligència humana.

Dins del camp de la intel·ligència artificial trobem l'aprenentatge automàtic (ML), aquesta expressió, fa referència al subcamp de la IA que engloba els algoritmes i tècniques que tenen per característica principal permetre crear models predictius amb capacitat d'aprendre automàticament de les dades sense ser programats explícitament emprant el coneixement del domini del problema en qüestió.

Les xarxes convolucionals (CNN), objecte d'estudi d'aquest treball, les trobem dins del grup de les tècniques de ML amb complexitat més elevada, anomenades comunament tècniques d'aprenentatge profund (DL). Aquestes, fan servir xarxes neuronals artificials (ANN) i funcions convolució, i sent una variació del perceptró multicapa (MLP) han demostrat una capacitat excepcional en el reconeixement d'imatges. És per aquest motiu que s'han triat pel desenvolupament d'aquest treball.

3.2 Xarxes Neuronals Artificials

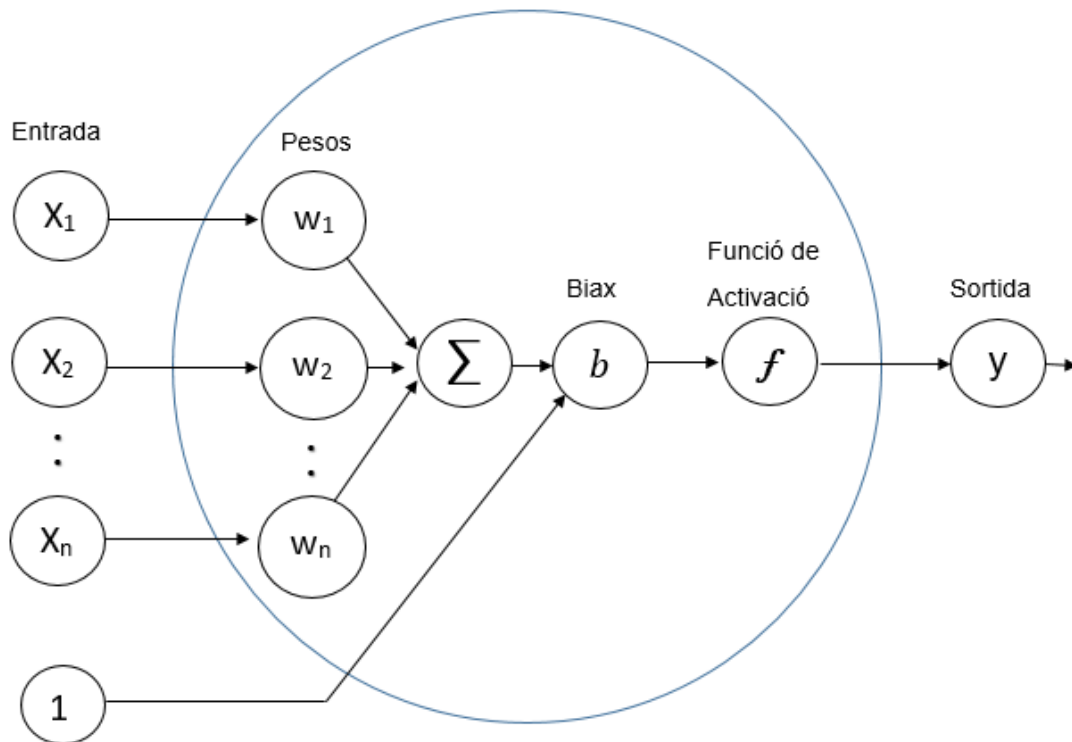
Una xarxa neuronal artificial (ANN) és un conjunt de nodes connectats anomenats neurones artificials. Aquest tipus de xarxes tenen un origen teòric que es basa en el propi funcionament dels cervells biològics, on les neurones són capaces de rebre informació i passar-la a altres neurones simulant les sinapsis del cervell natural. De fet, els seus fonaments teòrics provenen dels treballs del neuròleg Warren McCulloch que juntament amb Walter Pitts van crear el primer model computacional de xarxes neuronals l'any 1943[53]. Posteriorment altres treballs com el perceptró i el perceptró multicapa[54] han anat evolucionant les ANN fins a obtenir els models que s'usen actualment en les xarxes de DL.

3.2.1 Neurones Artificials

En les ANN, les neurones artificials són funcions matemàtiques que funcionen com unitats elementals. Així, per entendre com funcionen les xarxes neuronals, primer ens hem de fixar com funciona cada una d'aquestes neurones. Tal com es pot apreciar a la figura x, les neurones artificials reben la informació d'entrada que volen processar, llavors, utilitzant pesos i biaxos, fan una suma ponderada que es passa per una funció no lineal coneguda com a funció d'activació o funció

de transferència. Aquestes funcions, que tenen per objectiu funcionar com a interruptors i permetre el comportament no lineal de les xarxes neuronals, són les que determinaran el valor final de la sortida de la neurona .

$$y = f(\sum(x * w) + b) = f(x_1 * w_1 + x_2 * w_2 + x_n * w_n + b)$$



Il·lustració 2 Neurona Artificial

3.2.2 Funcions d'activació.

D'entre les funcions d'activació més conegudes podem trobar:

- **Funció de llindar:** és una funció booleana que determina si els valors d' entrada han superat un determinat llindar.

$$f(x) = \begin{cases} 0 & \text{si } 0 > x \\ 1 & \text{si } x \geq 0 \end{cases}$$

- **Funció sigmoide:** és una funció real acotada que transforma el valor d'entrada a un valor de rang $[0,1]$.

$$f(x) = 1 / (1 + e^{-x})$$

- **Funcions rectificadora, o ReLU:** és una funció lineal que retornarà directament l'entrada si s'avalua de forma positiva, en cas contrari, retornarà zero.

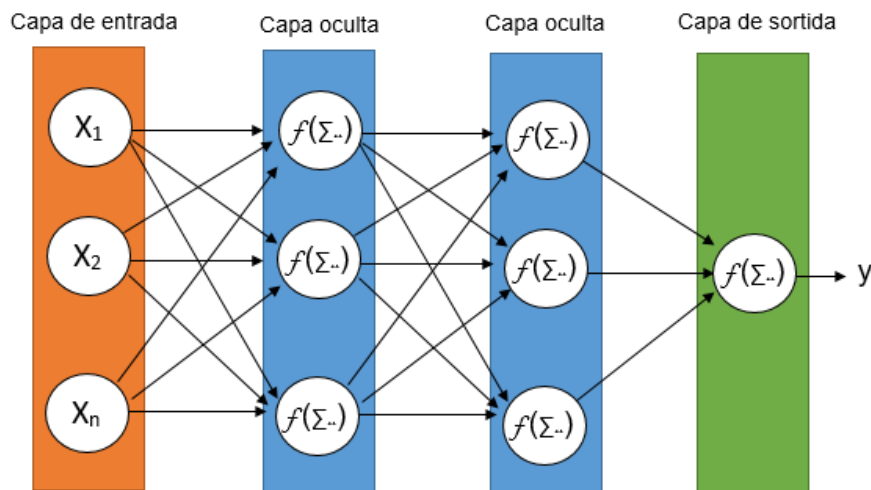
$$f(x) = \begin{cases} 0 & \text{si } x < 0 \\ x & \text{si } x \geq 0 \end{cases}$$

- **Funció exponencial normalitzada o softmax:** és una funció que s'utilitza per obtenir la distribució categòrica de K sortides.

$$f(x)_j = \frac{e^{x_j}}{\sum_{k=1}^K e^{x_k}} \text{ Per } j = 1, \dots, K$$

3.2.3 Xarxes Neuronals Directes

Les Xarxes Neuronals Directes o *Feedforward Neural Networks (FNN)*, són el tipus de ANN més senzilles, tal i com es mostra en la figura X, estan compostes de com a mínim una capa formada per la informació d'entrada i dues capes de neurones interconnectades, on, de forma successiva, les sortides de les neurones d'una capa s'utilitzen com a entrades de les neurones de les següent capa. Així, la primera capa, s'anomena capa d'entrada, les capes intermitges s'anomenen capes ocultes i la última capa s'anomena capa de sortida. És important notar que en aquest tipus de xarxes la informació sempre circula en una direcció i es per aquesta raó que s'anomenen *Feedforward*.



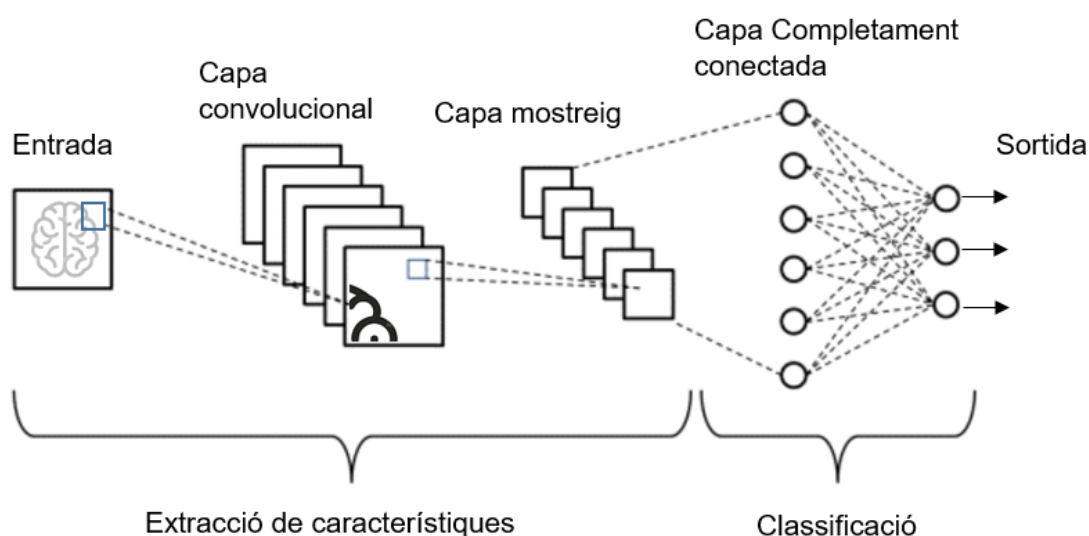
Il·lustració 3: Representació de una FNN de 3 capes.

3.3 Xarxes Neuronals convolucionals

Les xarxes neuronals convolucionals, o CNN, són una xarxa neuronal d'aprenentatge profund dissenyada per processar matrius estructurades de dades com ara imatges. Les xarxes neuronals convolucionals s'utilitzen

àmpliament en visió per ordinador i s'han convertit en l'estat de l'art per a moltes aplicacions visuals com la classificació d'imatges. Si bé les arquitectures de les CNN ha evolucionat molt des de la seva concepció i en el següent apartat se'n farà una breu revisió, la seva configuració original publicada per Yann LeCun el 1998 ens permet comprendre els seus principis bàsics.

En la seva configuració clàssica, les CNN, són un tipus de FNN que fa us de tres tipus de capes ocultes especialitzades, les capes convolucional, les capes de mostreig i les capes completament connectades(fully-connected, FC). Tal com es mostra a la figura x, aquestes capes s'ordenen de forma jerarquitzada, on inicialment, les capes convolucional i les capes de mostreig treballen conjuntament per fer una extracció de característiques, seguidament, aquestes característiques són processades per les capes FC que produeixen la classificació final de la informació d'entrada.



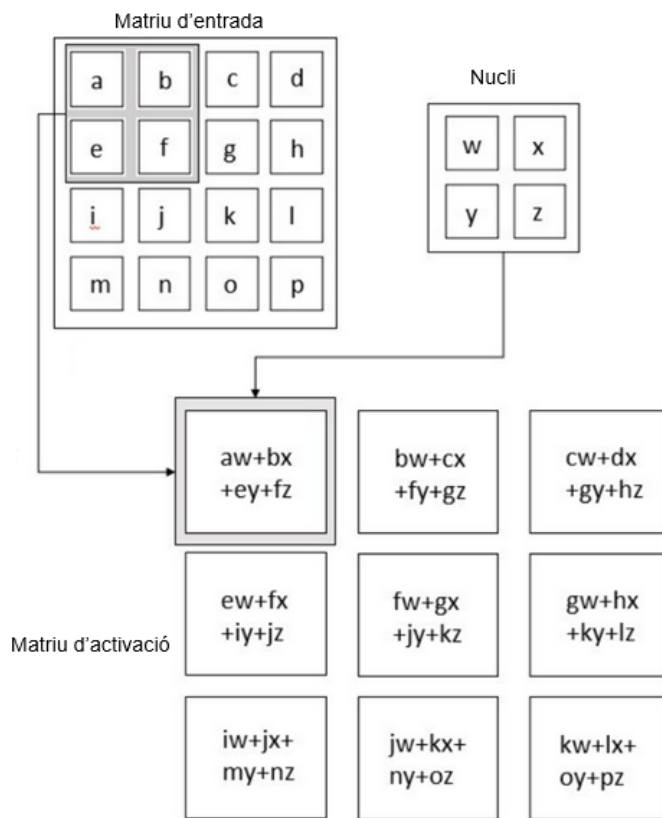
Il·lustració 4: Representació de una CNN. Adaptació de A Combined Deep CNN-LSTM Network for the Detection of Novel Coronavirus. Zahirul Islame et al.

3.3.1 Capa convolucional

La capa convolucional, realitza un producte escalar entre dues matrius. On, la primera matriu d'aquesta operació, és coneguda com a nucli o filtre, i conté els paràmetres entrenables de la capa, per altre banda, la segona matriu és el resultat de passar la matriu d'entrada per un camp receptiu mòbil. Així, tal i com es pot apreciar a la figura x, durant el procés d'entrenament de la xarxa, el nucli es desplaça en cada una de les dimensions de la matriu d'entrada, realitzant el producte escalar i produint una representació d'aquesta coneguda com a mapa d'activació o mapa de característiques. Aquest mapa d'activació, és la sortida de la capa convolucional, i representa una característica extreta de la matriu original, com per exemple, en el cas de les imatges, un angle, una línia recta, una corba, etc.

Un dels avantatges de les capes convolucional, comparat amb estructures més tradicionals de neurones artificials, es que gracies al desplaçament del nucli, podem reutilitzar paràmetres per detectar patrons similars en diferents

segments de la matriu d'entrada, no només reduint els requisits de memòria del model, sinó també millorant l'eficiència estadística d'aquest.



Il·lustració 5: Convolució. Figura adaptada de: Deep Learning by Ian Goodfellow

3.3.2 Capes de Mostreig

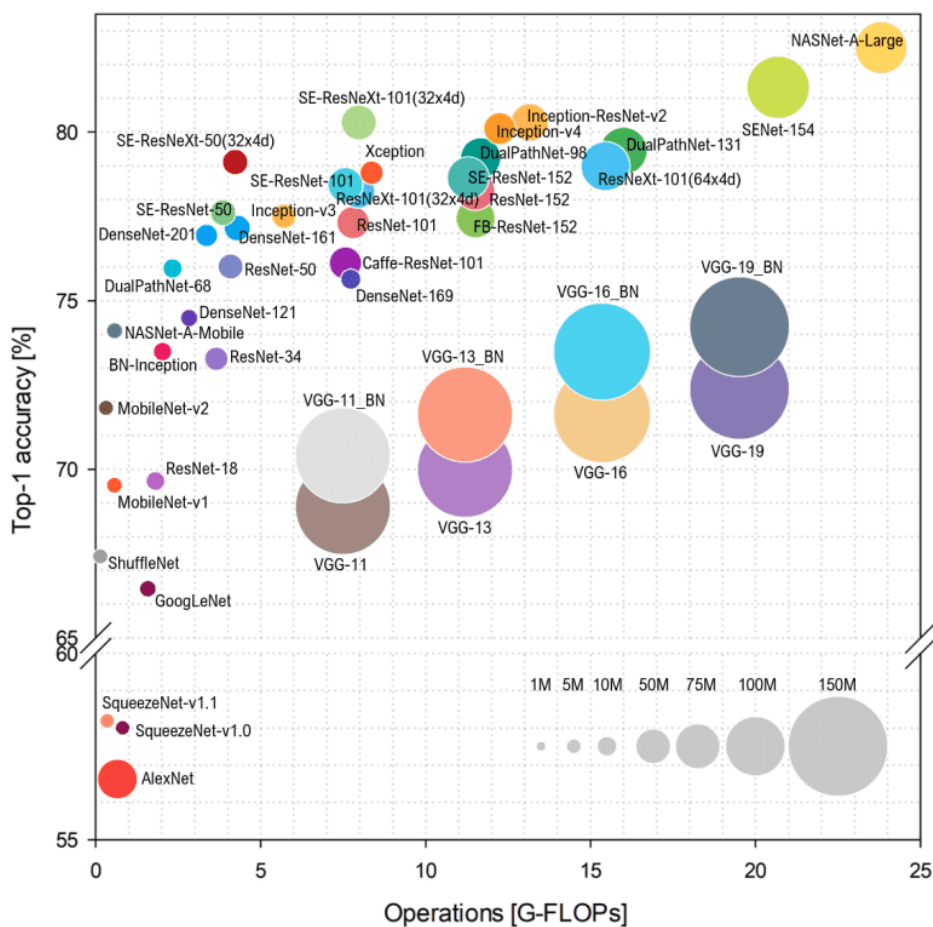
La capa de mostreig realitza una operació de mostreig sobre cada mapa de característiques per separat, creant una nova matriu que disminueix la quantitat necessària de càlculs i paràmetres de la CNN, a més, també ajuda a eliminar el soroll obtingut en el procés de extracció dels mapes de característiques. Tot i que existeixen diferents tipus d'operacions de mostreig, les dues funcions més habituals que s'utilitzen en l'operació mostreig són l'agrupació mitjana i l'agrupació màxima.

3.3.3 Capes totalment connectades

Les capes totalment connectades són simplement, capes de neurones on totes les sortides de una capa estan interconnectades amb les entrades de la següent capa. La capa FC forma la última capa de la CNN i la seva informació d'entrada és la matriu aplanada de la sortida de la capa de mostreig.

3.3.4 Arquitectures de Xarxes Convolucionals

Des de la seva concepció, la millora del rendiment de les arquitectures de CNN s'ha convertit en un esdeveniment habitual. En general, dos factors contribueixen a aconseguir aquestes millores, l'apilament de més capes, que resulta en xarxes més profundes, i l'ús d'arquitectures de xarxa més sofisticades, amb l' introducció de estructures modulares i reconfiguracions en les connexions inter-capa. Tal com es pot veure a la imatge x , no sempre una xarxa més profunda implica una xarxa més eficaç. En aquest capítol, farem un incís a les Arquitectures més famoses que han aportat millores destacables al camp del reconeixement de imatges utilitzant xarxes convolucionals.



Il·lustració 6: Overview of architectures until 2018. Simone Bianco et al. 2018

- **AlexNet:** Desenvolupada per Alex Krizhevsky, aquest arquitectura, es considera una de les aportacions més importants al camp de l'aprenentatge profund, amb més 80.000 cites del document original. Si bé aquesta arquitectura només afegeix profunditat al model comparat amb arquitectures anteriors, la seva implementació utilitzant GPUs va demostrar el potencial de les CNN, popularitzant-les i consolidant el seu us en el camp del reconeixement d'imatge. AlexNet utilitza 5 capes

convolucionals combinades amb tres capes de mostreig d'agrupació màxima, reduint la mida de els mapes de característiques de forma gradual per després fer una classificació amb tres capes FC.

- **VGG[55]:**

L'arquitectura VGG, desenvolupada per x, va demostrar que la manera més senzilla de millorar el rendiment de les CNN és augmentant-ne la profunditat. Així, l'arquitectura VGG utilitza 13 capes convolucionals i 3 capes FC. Aquesta xarxa apila més capes que AlexNet i utilitza filtres de mida més petita.

- **Inception i GoogleLeNet[56]:**

La xarxa Inception va ser una fita important en el desenvolupament de les CNN. Abans del seu desenvolupament, les CNN més populars només apilaven capes de convolució cada cop més profundes. Tanmateix, les xarxes Inception utilitzen mòduls que tenen per objectiu disminuir la profunditat de la xarxa mantenint la capacitat de capturar mapes de característiques de diferents mides. Per fer això, els mòduls utilitzen de forma paral·lela múltiples capes convolucionals amb diferents mides de nucli, per seguidament, obtenir la sortida del mòdul concatenant les sortides d'aquestes capes convolucionals. En apilar múltiples mòduls Inception, s'aconsegueix reduir substancialment la profunditat de la xarxa.

Si bé aquestes xarxes, han guanyat múltiples premis i han millorat el seu rendiment al llarg de les seves revisions, pateixen del defecte fonamental de la sobre enginyeria i per tant són molt més difícils de adaptar a problemes concrets, on petites variacions en la seva arquitectura deriven en pèrdues importants en la seva eficiència.

- **ResNet[57]:**

L'arquitectura ResNet, desenvolupada per x, es caracteritza per introduir connexions drecera o residuals que permeten evitar el problema conegut com la desaparició de gradients. Aquest problema, sorgit de la tendència d'apilar diverses capes de convolucionals per crear models més profunds, impedeix a aquests models actualitzar els pesos i biaixos de les capes inicials. Dons la informació de l'actualització necessària a cada capa desapareix de forma gradual a mesura que es transfereix d'una capa inferior a una capa superior del model.

- **DenseNet[58]:**

DenseNet estén els principis introduïts per ResNet, ampliant encara més la idea de connexions de drecera entre les capes de la xarxa. En l'arquitectura DenseNet, cada capa està connectada a totes les capes posteriors de manera directa, així, tots els mapes de característiques

produïts per les capes anteriors s'utilitzen com a entrada en les capes posteriors. Amb aquest canvi, Densenet aconsegueix millorar el rendiment i disminuir el nombre total de paràmetres, a l'hora soluciona el problema de la desaparició de gradient i millora la capacitat de la xarxa per evitar el sobre-entrenament.

3.5 Entrenament dels models

Un cop conegudes els principis bàsics de les arquitectures de les xarxes convolucionals, es necessari entendre com s'aconsegueix entrenar aquestes xarxes. Per entrenar les CNN, s'utilitza el que es coneix com aprenentatge supervisat. En aquest tipus d'aprenentatge, els models treballen amb dades etiquetades, intentant trobar una funció que, donades les dades d'entrada, assigni l'etiqueta de sortida correcta. Per fer això, es necessita un algoritme d'entrenament que ha de ser capaç d'actualitzar els pesos i biaixos del model manera automàtica. Si bé existeixen múltiples tipus d'algoritmes d'entrenament, el més utilitzat s'anomena retropropagació.

Popularitzat per el propi Lechun l'algoritme de retropropagació fa us d'una funció d'error per calcular el gradient d'aquesta respecte als pesos de la xarxa neuronal. On, el càlcul del gradient, es produeix de forma inversa a la disposició de les capes de la xarxa. Per tant, el gradient de la capa final es calcula primer i el gradient de la primera capa es calcula l'últim, permetent que, els càlculs parcials del gradient d'una capa es reutilitzin en el càlcul del gradient de la capa anterior.

3.5.1 Funcions de pèrdua

Les funcions de pèrdua o funcions de error, son funcions matemàtiques que calculen la distància entre la els resultats obtinguts per el model i els resultats esperats. Així doncs, les funcions de pèrdua, ens permeten avaluar la qualitat dels models durant l'entrenament i s'utilitzen per optimitzar els pesos i els biaixos d'aquest. Com més baix sigui el valor retornat, més capacitat de predicció tindrà el model. Les funcions de pèrdua es poden classificar en dos grups, aquelles destinades als problemes de regressió i aquelles destinades als problemes de classificació. D'entre les funcions de pèrdua més comunes utilitzades en ML trobem :

- **Error quadrat mitjà (MSE o error L2):**

S'utilitza en problemes de regressió i és la diferència quadrada entre la sortida i la sortida esperada. La funció MSE és molt sensible als valors atípics i la seva formulació matemàtica es:

$$MSE = \sum_{i=0}^n (y_i - h(x_i))^2$$

- **Error mitjà absolut (MAE o error L1):**

S'utilitza en problemes de regressió i suma el valor objectiu i el valor estimat, la suma de diferències absolutes per a n mostres es pot calcular com:

$$MAE = \sum_{i=0}^n |y_i - h(x_i)|$$

- **Pèrdua d'entropia creuada:**

Es una funció destinada a la classificació binaria o multi classe, tendeix a 0 quan ens apropem a la classificació perfecta i es calcula de la següent manera:

$$\text{EntropiaCreuada} = \sum_{i=1}^n \sum_{c=1}^m y_{i,c} \log(p_{i,c})$$

On:

M – Nombre de classes.

y – Indicador binari [0,1], Si la classe c es la classificació correcta per la observació i.

p – Probabilitat predita de que l'observació i sigui de la classe c

- **Pèrdua de frontissa:**

Es va desenvolupar per corregir problemes en l'algorisme SVM i s'utilitza en tasques de classificació. La seva fórmula matemàtica és:

$$\text{Frontissa} = \sum_{i=0}^n \text{Max}(0, y_i - h(x_i))$$

3.5.1 Optimitzadors

Els optimitzadors, són els algorismes de retropropagació utilitzats per actualitzar els paràmetres d'aprenentatge del model i es basen en el descens del gradient. Això vol dir, que avaluen repetidament la funció de pèrdua, estimant-ne el pendent i movent els paràmetres en la direcció de un teòric mínim global. Com de grans són aquestes actualitzacions, depèn de la taxa de

aprenentatge, i tot i què els optimitzadors més senzills, com el descens de gradient estocàstic(SGD), requereixen una inicialització precisa, en l'última dècada, altres mètodes de gradient adaptatiu, que no són tan sensibles a aquesta inicialització, han guanyat popularitat.

D'entre els optimitzadors més populars trobem:

- **SGD amb Inèrcia:**
SGD estima la direcció del descens més pronunciat, però com que la mida del pas és fixa, es pot encallar ràpidament en els màxims i mínims locals. Amb la inèrcia, SGD s'accelera en direccions constants, aquesta acceleració ajuda el model a escapar dels altiplans i el fa menys susceptible a quedar-se encallat en mínims locals.
- **AdaGrad:**
AdaGrad és un dels primers mètodes que fa ús de taxes d'aprenentatge adaptatives, AdaGrad escala la taxa d'aprenentatge per a cada paràmetre. Com a conseqüència, aquest optimitzador pot convergir més ràpidament en escenaris amb característiques escasses.
- **Adam:**
Adam combina el moment amb les tècniques de d'AdaGrad. Una diferència clau entre Adam i els seus predecessors és el fet que les estimacions de moment es corregeixen pel seu biaix cap a zero. És per això que Adam és conegut per aconseguir un bon rendiment amb poc ajustament hiperparàmetres.

3.6 Validació

Els mètodes de validació, són estratègies que permeten estimar la capacitat predictiva dels models un cop passat el process d'entrenament i defineixen com s'ha de subdividir i processar el conjunt total de les dades disponibles. Per fer l'evaluació dels models es poden utilitzar diferents mètriques, cada una d'aquestes mètriques quantifica el rendiment del model prioritzant una capacitat específica del mateix. En aquest sentit, la tria de mètriques i proces de validació no només influeix el process de desenvolupament del model sinó també la efectivitat del mateix en el seu desplegament un entorn real.

3.6.1 Mètriques

Per entendre com funcionen les diferents mètriques, es important primer entendre els conceptes claus presents en les matrius de confusió. On, cada predicció s'etiqueta de forma diferent basant-nos amb com coincideix amb el valor real. Així cada predicció pot ser etiquetada com:

- **Veritable Positiu (VP):** Predicció correcta, on el valor real és positiu.
- **Veritable Negatiu (VN):** Predicció correcta, on el valor real és negatiu.
- **Fals Positiu (FP):** Predicció incorrecta, on el valor real és negatiu i es prediu com a positiu.
- **Fals Negatiu (FN):** Predicció incorrecta, on el valor real és positiu i es prediu com a negatiu.

Amb aquestes claus clares, algunes de les mètriques més importants són:

- **Exactitud(ACC):** És potser la mètrica més senzilla d'utilitzar i defineix el nombre total de prediccions correctes.

$$ACC = \frac{VP+VN}{VP+VN+FP+FN}$$

- **Precisió(PRE):** Defineix la proporció de positius veritables i positius totals predits.

$$SEN = \frac{VP}{VP+FN}$$

- **Sensibilitat(SEN):** Defineix amb quina freqüència és prediu una classe positiva correctament.

$$SEN = \frac{VP}{VP+FN}$$

- **Especificitat(SPE):** Defineix amb quina freqüència és prediu una classe negativa correctament.

$$SPE = \frac{VN}{VN+FP}$$

- **F1:** La puntuació F1 és la mitjana harmònica de la precisió i sensibilitat. És especialment útil en els casos que volem minimitzar el

3.6.1 Validacions

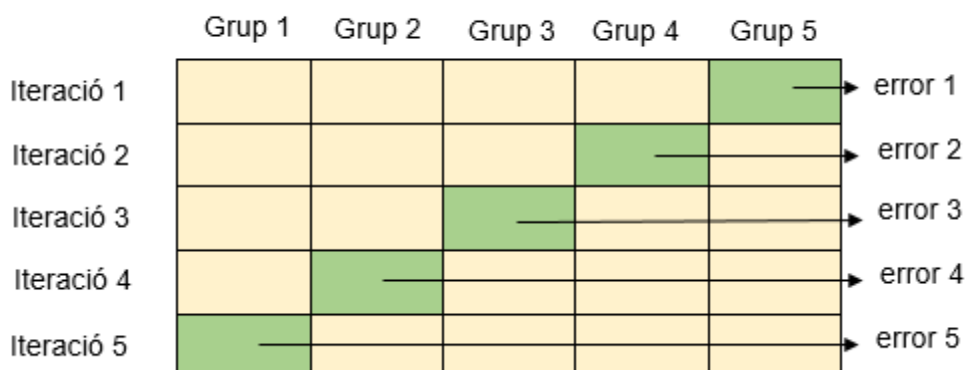
Si bé existeixen múltiples estratègies per fer la validacions dels models cal destacar dues de les més conegudes i utilitzades.

- **La validació simple:** és mètode més senzill de validació i consisteix a repartir aleatòriament les observacions disponibles en dos grups, un es fa servir per entrenar el model i un altre per avaluar-lo. Aquesta

opció però té dos problemes importants, el primer, és que l'estimació de l'error és altament variable depenent de quines observacions s'inclouin com a conjunt d'entrenament i quins com a conjunt de validació, i el segon és que, en excloure part de les observacions disponibles com a dades d'entrenament, es disposa de menys informació amb què entrenar el model i, per tant, se'n redueix la eficàcia.

- **La validació creuada o *K-fold cross-validation***: és un mètode que consisteix en dos passos. El primer pas es dividir les dades de forma aleatòria en k grups de la mateixa mida. El segon pas consisteix en entrenar el model k vegades, utilitzant cada vegada, un dels grups diferents com a subconjunt de validació i els altres com a subconjunt d'entrenament. Així, tal com es mostra a la figura x, aquest procés es repeteix de forma iterativa obtenint k estimacions de l'error, llavors, la mitjana d'aquests, s'utilitza com a estimació final.

Amb K=5:



Il·lustració 7: Validació creuada.

$$\text{ErrorFinal} = \frac{\sum_{i=1}^K (\text{error}_i)}{K}$$

3.6 Optimització de Hiperparàmetres

Quan parlem d'optimització d'hiperparàmetres, ens referim al procés que té com a objectiu trobar els paràmetres de configuració del model i de l'algoritme d'entrenament, que fan que l'avaluació final del conjunt de dades de validació ofereixi el millor rendiment. Els hiperparàmetres són, per tant, diferents dels paràmetres (pesos i biaixos) del model, i inclouen entre d'altres, dimensions i configuració de la xarxa, tipus d'optimitzadors i taxes d'aprenentatge, mida del lot de dades, etcètera. A afectes pràctics, degut a la gran despesa de temps necessària per trobar totes les configuracions de forma sistemàtica, molts dels hiperparàmetres s'acaben triant de forma subjectiva. Tanmateix, existeixen múltiples tècniques destinades a la selecció automatitzada de hiperparàmetres, que ens ajuden a millorar el rendiment final dels models.

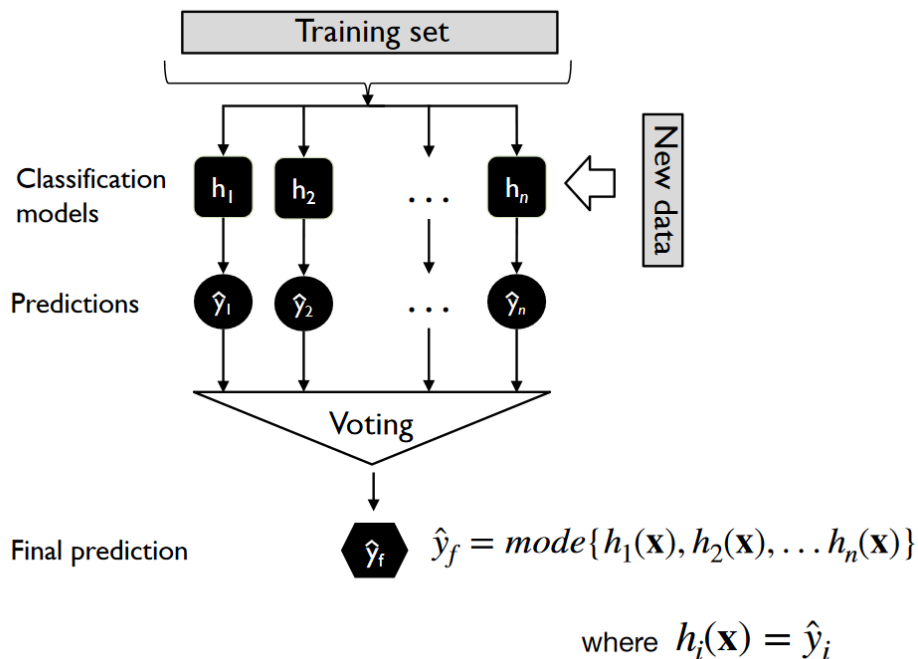
Les dues tècniques d'optimització d'hiperparàmetres més comunes són:

- **Cerca en graella:** És simplement una cerca exhaustiva de totes les combinacions d'hiperparàmetres. El problema principal d'aquet tipus de cerca és que sol requerir un temps de execució molt elevats, per tant, sol estar especialment indicada per espais d'hiperparàmetres petits.
- **Cerca aleatòria:** Aquest tipus de cerca genera un nombre aleatori de combinacions de hiperparàmetres que després s'avaluaran, si bé aquesta cerca no ofereix tan bons resultats com la cerca en graella, els seus temps d'execució són molt més baixos i per tant se sol utilitzar en espais de hiperparàmetres molt més grans.

3.6 Tècniques d'ensamblament

Les tècniques d'ensamblament són un enfocament de l'aprenentatge automàtic que busca un millor rendiment predictiu del model combinant les prediccions de diversos models. Tot i que hi ha múltiples tècniques d'ensamblament, en aquest treball només ens fixarem en la anomenada votació per majoria. La votació per majoria és normalment una tècnica utilitzada en els problemes de classificació i es la més senzilla d'implmentar.

En el vot per majoria, s'entrenen diversos models amb les mateixes dades, un cop entrenats, per cada mostra present en el subconjunt d'entrenament s'obté la predicció de cada un dels classificadors, la predicció que obtingui més vots per part dels classificadors es considera la predicció final per aquella mostra.

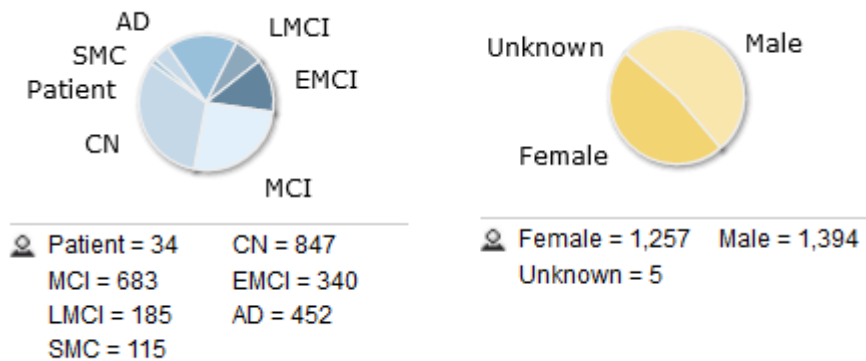


Il·lustració 8: Votació per majoria: Machine learning. Sebastian Rashcka.

4 Disseny i Implementació

4.1 Obtenció i descripció del dataset

La base de dades de la que s'obté el dataset es l'ADNI, aquesta base de dades que es la més utilitzada per els treballs acadèmics relacionats amb la investigació de l'Alzheimer, consta de la informació obtinguda durant el seguiment de més de 2500 pacients en el transcurs de 5 anys. Per cada pacient múltiples visites són planificades i els pacients es someten a diferents proves en les quals s'obté informació clínica i recursos d'imatge com MRI, pet, etcètera. i se'ls classifica segons l'estat de la malaltia.

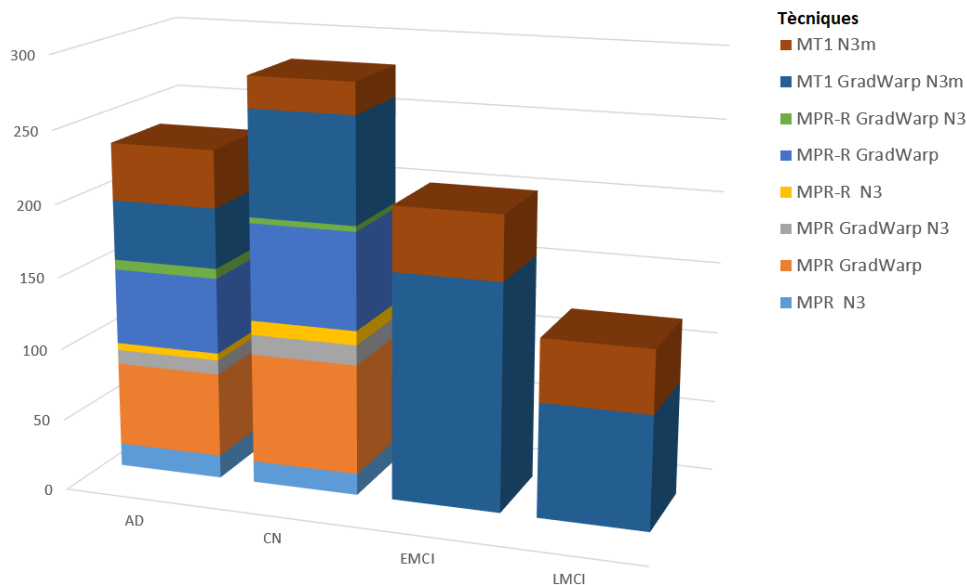


Il·lustració 9: Distribució de pacients. ADNI

Per aquest treball, s'obtenen escàners MRI de tipus T1 de 844 pacients distribuïts de la següent manera:

		Edat	Subjectes	Home	Dona	MMSE	CDR
MCI	CN	75.26 ± 15.04	284	146	138	25-30	0
	EMCI	72.91 ± 16.39	204	112	92	24-29	0.5
	LMCI	73.07 ± 19.03	124	67	57	22-29	0.5
	AD	75.61 ± 15.89	232	127	105	4-26	1-2

Adicionalment es important fer notar que la distribució dels volums depenent de les tècniques d'obtenció i preprocessat que se n'ha fet per part dels centres associats a l'ADNI. Volums que han sigut exposats a tècniques més avançades de preprocessat, com la correcció B1 o escalats, són descartats.

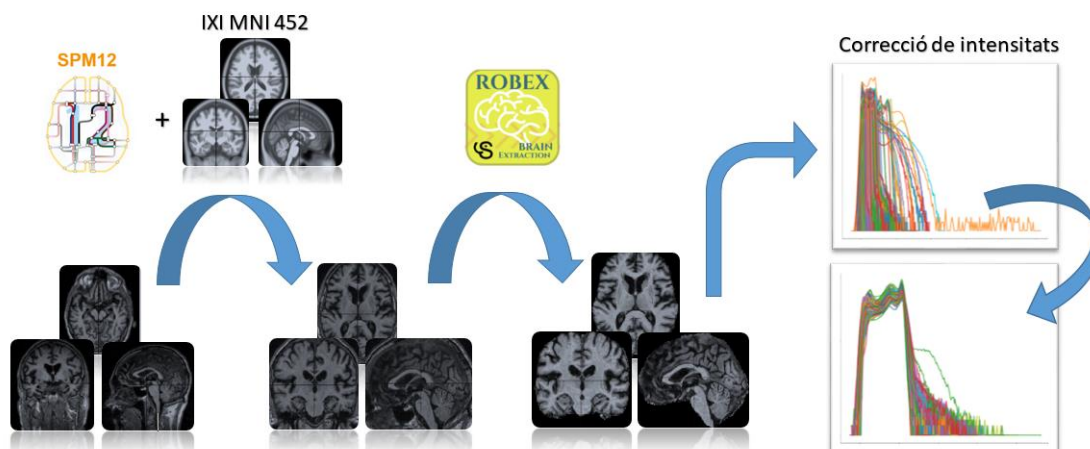


Il·lustració 10: Distribució de mostres.

4.2 Preprocessat:

Un cop obtinguts els volums es preprocessen per tal de estandarditzar-los, permetent, en la mesura del possible, les comparacions entre les diferents regions de interès(ROI). També, amb aquest preprocessat, aconseguim que el nostre model es centri en les diferències provocades per les patologies, eliminant així les similituds, provocades per les tècniques d'obtenció i preprocessat previ, entre de les mostres de una mateixa classe.

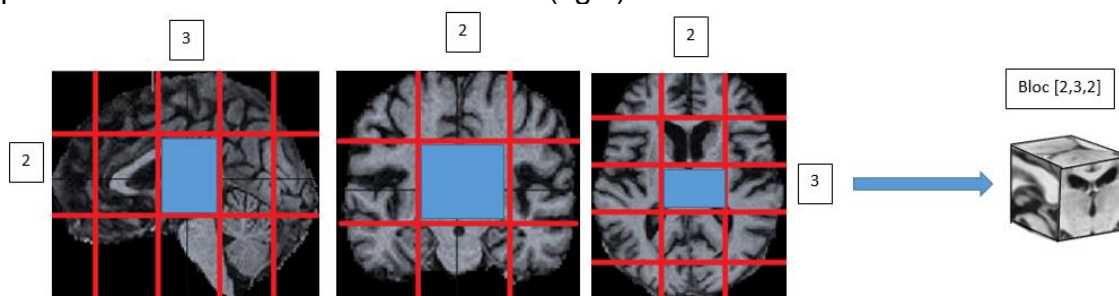
Per fer això, tal com es mostra a la figura x, els volums es normalitzen espacialment utilitzant la transformació afí proporcionada per SPM12 [32,33] i la plantilla IXI549, per després, segmentar el cervell utilitzant ROBEX [50], eliminant el crani i la regió facial. Finalment, agafant la matèria blanca com a punt de referència, s'estandarditzen les intensitats utilitzant un algoritme basat en agrupament difús [51,52].



Il·lustració 11: Preprocessat.

4.2. Metodologia

Per tal de poder treballar amb les dades, donada la seva dimensionalitat, optem per subdividir els volums en 45 regions de interès. Així doncs, es talla el volum en 5 seccions al llarg de l'eix coronal i 3 seccions al llarg de l'eix axial i sagital respectivament, obtenint els 45 blocs de dimensions 52x37x52 que s'utilitzaran per entrenar les xarxes convolucionals(fig x).



Subdivisió de el volum MRI.

Seguidament, es defineixen tres experiments per determinar l'arquitectura final del model. En el primer experiment, es determinarà quina combinació de hiperparàmetres i arquitectura de CNN es capaç de obtenir els millors rendiment amb la configuració de blocs generada. En el segon experiment, amb la combinació seleccionada, es determinarà quines regions d'interès aporten informació rellevant. Finalment, en el tercer experiment, utilitzant les regions d'interès més significatives, es provaran tècniques d'ensamblat. Obtenint així, els models finals, conformats per un ensamblat de CNNs entrenades amb les 10 regions de interès més significatives per la tasca seleccionada.

Per tots els entrenaments dels models s'opta per el optimitzador Adam i la funció de pèrdua d'entropia creuada.

4.2.1 Experiment 1: Selecció de l'arquitectura i hiperparàmetres.

Per validar la hipòtesis que, una arquitectura Densenet amb més profunditat ofereix un millor rendiment, i determinar els hiperparàmetres dels classificadors, es defineix el experiment amb el procediment següent:

Donada la regió central del volum(bloc[2,3,2]) i la tasca MCI vs CN, es fa una cerca en graella per determinar la millor configuració de hiperparàmetres i arquitectura, un cop feta la cerca en graella s'analitzaran els resultats i es seleccionaran les 5 configuracions que ofereixen els millors rendiments. Seguidament, per cada configuració seleccionada, es farà una validació creuada estratificada amb $K = 5$, sent la combinació que mantingui el millor rendiment, la configuració que s'utilitzaran per el segon experiment.

Les configuracions d'arquitectura que es contempen són: Densenet121, Densenet201, Resnet18, Resnet50, Resnet152.

Els valors dels hiperparàmetres que es contemplen són:

Mida de lot: 16,32,64

Taxa d'aprenentatge: 0.0001,0.00005,0.00001

4.2.2 Experiment 2: Selecció dels classificadors.

Per validar la hipòtesis que, les regions comprenent els hipocamps i els ventricles contenen la informació mes rellevant i determinar les regions que s'utilitzaran en l'ensamblat del model final. Es defineix el experiment amb el procediment següent:

Per cada regió d'interès, s'entrenarà una CNN per les tasques CN vs MCI i CN vs AD respectivament. Aquest entrenament, es farà utilitzant validació simple estratificada i la configuració obtinguda en l'experiment definit a l'apartat anterior. Un cop obtinguts el resultats, es seleccionaran les regions que ofereixen un millor rendiment i es tornaran a validar el resultats fent validació creuada.

4.2.3 Experiment 3: Generació de l'ensamblat.

Per determinar el criteri d'ensamblat i validar la hipòtesis de que, fent un ensamblat dels classificadors de les millors regions d'interès s'obtenen millors resultats que amb el millor classificador de una sola regió d'interès, es defineix l'experiment amb el procediment següent:

Utilitzant les regions d'interès més significatives obtingudes a l'apartat anterior, per les tasques CN vs MCI i CN vs AD respectivament, es fa validació creuada de els ensamblats de votació per majoria, amb

5 Resultats

Per portar a terme els experiments, es desenvolupa el codi en Pytorch i s'executa sobre la plataforma Google Colab, aquest entorn, ens ofereix amb una GPU Tesla P100 de 16 GB.

5.1 Experiment 1

Per el primer experiment, es fa una cerca de hiperparàmetres sobre l'espai definit en l'apartat 4.2.1. Un cop obtingudes les 10 millors configuracions, es fa validació creuada per assegurar que aquestes no són fruit de un comportament inestable durant el procés d'entrenament o conseqüència d'un comportament excepcional-ment bo per la distribució especifica de les dades durant la cerca del hiperparàmetres. A continuació es fa una breu revisió del resultats i se'n extreuen les conclusions.

Per a la cerca de hiperparàmetres, les 10 configuracions que ofereixen un millor rendiment per la mètrica F1 són:

Xarxa	lot	lr	època	Loss	ACC	BACC	SEN	SPE	PRE	F1	AUC
Resnet18	32	5.00E-05	8	0.387	0.856	0.855	0.872	0.837	0.854	0.863	0.855
Densenet121	32	0.0001	26	0.484	0.833	0.823	0.979	0.667	0.77	0.862	0.823
Densenet201	32	0.0001	6	0.392	0.833	0.826	0.938	0.714	0.789	0.857	0.826
Densenet121	32	1.00E-05	38	0.413	0.844	0.844	0.851	0.837	0.851	0.851	0.844
Resnet18	16	0.0001	27	0.557	0.833	0.83	0.915	0.744	0.796	0.851	0.83
Resnet18	64	5.00E-05	11	0.639	0.822	0.814	0.938	0.69	0.776	0.849	0.814
Densenet201	32	0.0001	21	0.403	0.844	0.845	0.83	0.86	0.867	0.848	0.845
Densenet201	64	5.00E-05	11	0.567	0.822	0.815	0.917	0.714	0.786	0.846	0.815
Densenet201	16	0.0001	5	0.35	0.833	0.832	0.872	0.791	0.82	0.845	0.832
Resnet50	16	0.0001	18	0.513	0.811	0.808	0.854	0.762	0.804	0.828	0.808

Els resultats finals de la validació creuada són:

Xarxa	lot	lr	època	Loss	ACC	BACC	SEN	SPE	PRE	F1	AUC
Densenet201	64	5.00E-05	11	0.528	0.768	0.762	0.865	0.659	0.741	0.797	0.762
Resnet18	64	5.00E-05	11	0.848	0.773	0.771	0.818	0.723	0.768	0.789	0.771
Densenet121	32	1.00E-05	38	0.54	0.75	0.745	0.817	0.673	0.739	0.776	0.745
Densenet201	32	0.0001	21	0.908	0.738	0.739	0.703	0.776	0.814	0.71	0.739
Densenet201	16	0.0001	5	0.618	0.704	0.707	0.689	0.725	0.765	0.678	0.707
Resnet18	16	0.0001	27	1.367	0.696	0.699	0.657	0.742	0.75	0.67	0.699
Resnet18	32	5.00E-05	8	1.123	0.678	0.685	0.545	0.826	0.797	0.613	0.685
Resnet50	16	0.0001	18	1.708	0.661	0.665	0.604	0.727	0.785	0.586	0.665
Densenet201	32	0.0001	6	0.898	0.675	0.684	0.534	0.833	0.828	0.577	0.684
Densenet121	32	0.0001	26	2.425	0.646	0.654	0.515	0.794	0.838	0.503	0.654

Així, durant la primera fase de cerca la xarxa Resnet18 sembla oferir el millor rendiment, tanmateix, després de fer la validació creuada per cada una de les configuracions, els resultats canvien i les configuracions amb els lots més grans i una taxa d'aprenentatge més baixes, passen a oferir un millor rendiment, sent la arquitectura Densenet la que presenta un comportament més similar al obtingut durant la fase de cerca inicial. Addicionalment, direm que, si bé no es confirma la hipòtesis inicial que una arquitectura Densenet més profunda sempre ofereix millors resultats, si que s'extreuen les conclusions que en general els lots de dades més grans ofereixen un rendiment més estable independentment de la distribució de les dades. Finalment, es selecciona la arquitectura de xarxa Densenet201, la taxa d'aprenentatge 5×10^{-5} i un lot de dades de 64 mostres per fer els següents experiments.

5.2 Experiment 2

Un cop seleccionada configuració de arquitectura, taxa d'aprenentatge i lots es procedeix a cercar quines regions d'interès ofereixen el millor rendiment. Per fer això, s'utilitza el procediment definit a l'apartat 4.2.2. On, de manera similar al experiment 1 es fa un cribatge previ per després fer una validació creuada dels 10 millors classificadors. Aquest procediment es realitza per les tasques de detecció de casos prodròmics (CN vs MCI) i detecció de casos d'Alzheimer (CN vs AD).

5.2.1 Detecció de casos d'MCI

Per la tasca CN vs MCI, s'obtenen els següents resultats finals:

nom	sag	coro	axial	epoch	loss	acc	BAcc	SEN	SPE	PRE	F1	AUC
cut_2_4_2	2	4	2	20	0.616	0.765	0.76	0.833	0.688	0.752	0.79	0.76
cut_2_3_2	2	3	2	12	0.524	0.765	0.762	0.798	0.727	0.768	0.782	0.762
cut_2_2_2	2	2	2	10	0.582	0.733	0.723	0.886	0.56	0.694	0.778	0.723
cut_1_3_2	1	3	2	19	0.656	0.719	0.715	0.792	0.638	0.71	0.748	0.715
cut_2_2_1	2	2	1	20	0.677	0.72	0.715	0.785	0.645	0.716	0.746	0.715
cut_1_2_1	1	2	1	12	0.587	0.713	0.709	0.779	0.639	0.71	0.742	0.709
cut_1_4_2	1	4	2	22	0.671	0.694	0.688	0.804	0.571	0.678	0.735	0.688
cut_2_4_1	2	4	1	25	0.806	0.685	0.681	0.745	0.618	0.694	0.713	0.681
cut_2_1_2	2	1	2	25	0.709	0.653	0.647	0.748	0.546	0.65	0.695	0.647
cut_3_3_2	3	3	2	10	0.61	0.681	0.681	0.678	0.684	0.714	0.684	0.681

On totes les regions centrals del MRI distribuïdes al llarg del eix coronal (cut_2_4_2, cut_2_3_2, cut_2_2_2, cut_2_1_2) semblen ser els que aporten més informació per a la classificació del MCI. Addicionalment, també trobem les regions comprenent el lòbul temporal i part de l'hipocamp (cut_1_3_2, cut_1_4_2, cut_3_3_2), cosa que es correspon amb la teoria revisada a l'apartat 2.1.

5.2.2 Detecció de casos d'Alzheimer

Per la tasca CN vs AD, s'obtenen els següents resultats finals:

nom	sagital	coronal	axial	epoch	Loss	Acc	BAcc	SEN	SPE	PRE	F1	AUC
cut_3_3_2	3	3	2	13	0.457	0.807	0.804	0.774	0.833	0.796	0.782	0.804
cut_1_3_2	1	3	2	12	0.491	0.791	0.786	0.739	0.833	0.785	0.759	0.786
cut_2_3_2	2	3	2	15	0.512	0.768	0.766	0.748	0.784	0.739	0.74	0.766
cut_3_3_1	3	3	1	40	0.598	0.76	0.752	0.685	0.819	0.771	0.716	0.752
cut_2_4_2	2	4	2	40	0.628	0.754	0.748	0.687	0.809	0.747	0.708	0.748
cut_1_3_1	1	3	1	19	0.62	0.734	0.725	0.641	0.809	0.735	0.683	0.725
cut_3_2_2	3	2	2	14	0.565	0.734	0.722	0.61	0.833	0.749	0.671	0.722
cut_1_2_2	1	2	2	12	0.576	0.717	0.705	0.606	0.805	0.722	0.653	0.705
cut_2_2_2	2	2	2	12	0.565	0.701	0.693	0.624	0.763	0.678	0.648	0.693
cut_2_3_3	2	3	3	13	0.669	0.638	0.629	0.545	0.712	0.613	0.57	0.629

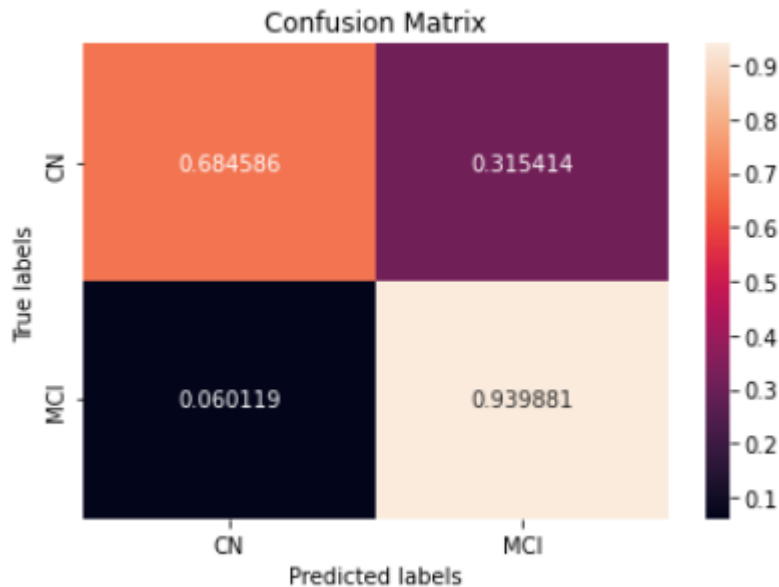
Si be en aquest cas també trobem les regions centrals com en la tasca anterior, cal destacar que els dos millors classificadors són els que comprenen les regions del lòbul temporal i part de l'hipocamp.

5.3 Experiment 3

Finalment en l'últim experiment es generen el ensamblat i es fa validació creuada. Aquest experiment es porta terme per a les tasques CN vs AD, i CN vs MCI respectivament.

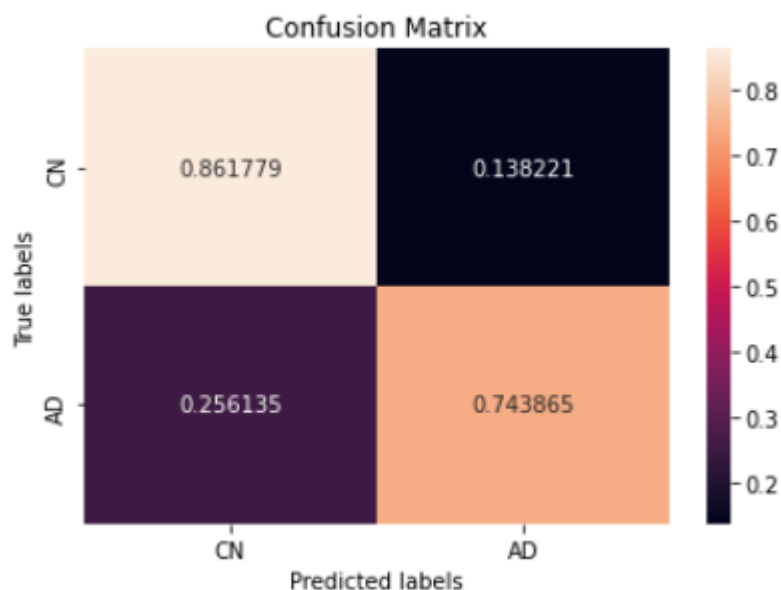
5.2.1 Ensamblat per a la detecció de casos d'MCI.

Ensamblat :Vot majoritari							
Fold	ACC	BACC	SEN	SPE	PRE	F1	AUC
1	0.883	0.877	0.969	0.786	0.838	0.899	0.877
2	0.825	0.815	0.969	0.661	0.765	0.855	0.815
3	0.8	0.794	0.921	0.667	0.753	0.829	0.794
4	0.767	0.761	0.873	0.649	0.733	0.797	0.761
5	0.824	0.814	0.968	0.661	0.762	0.853	0.814
AVG	0.82	0.812	0.94	0.685	0.77	0.847	0.812



5.2.2 Ensamblat per a la detecció de casos d'Alzheimer.

Ensamblat :Vot majoritari(Hard)							
Fold	Acc	BAcc	SEN	SPE	PRE	F1	AUC
1	0.824	0.814	0.733	0.895	0.846	0.786	0.814
2	0.843	0.848	0.889	0.807	0.784	0.833	0.848
3	0.755	0.744	0.63	0.857	0.784	0.699	0.744
4	0.792	0.784	0.711	0.857	0.8	0.753	0.784
5	0.832	0.824	0.756	0.893	0.85	0.8	0.824
AVG	0.809	0.803	0.744	0.862	0.813	0.774	0.803



5.4 Comparativa de resultats

Quan comparem els resultats finals obtinguts, tant de l'ensamblat de diferents CNN com de el millor classificador individual, amb els treballs vistos a la revisió de l'apartat 2.3. Veiem que, si bé el models de la tasca MCI vs CN mantenen resultats similars o fins i tot millors que algun del treballs revisats, en el cas de la tasca AD vs CN aquests resultats queden molt per sota del mínim esperat.

Això, pot ser degut a mutiles raons, la primera i mes provable es que amb la subdivisió dels volums que s'ha fet, la informació procedent de les regions pertanyents a la escorça cerebral s'ha acabat descartat en fer la selecció dels classificadors de les diferents regions d'interès, i donat que la escorça cerebral es un dels indicador més clar dels caos d'Alzheimer, al descartar aquesta informació els models s'han vist perjudicats notablement.

	TÈCNICA	DADES	FEATURES	AD vs CN			MCI vs CN		
				ACC	SEN	SPE	ACC	SEN	SPE
	Densnet	MRI	ROI	0.807	0.774	0.833	0.765	0.833	0.688
	Ensamblat de CNNs	MRI	subdivisió	0.809	0.744	0.862	0.82	0.94	0.685

AUTORS	TÈCNICA	DADES	FEATURES	AD vs CN			MCI vs CN		
				ACC	SEN	SPE	ACC	SEN	SPE
J. Shi et al. [39]	MM-SDPN	MRI+PET	segmentat	96.93	95.02	98.37	87.24	97.91	67.04
Y.Huang et al.[40]	CNN(VGG)	MRI+PET	ROI	90.10	90.85	89.21	87.46	90.73	80.61
B. Lei et al. [41]	SVM,SVC	MRI	segmentat	94.68	97.9	91.8	80.32	64.35	86.67
S. Liu et al. [44]	SVM+autoencoders	MRI	segmentat	87.5	88.57	87.22	76.92	74.29	78.13
L. Xu et al. [45]	SRC	MRI+PET	segmentat	94.8	95.6	94	74.5	74.1	81.5
M. Liu et al. [46]	CNN	MRI+PET	Subdivisió	93.26	92.55	93.94	74.34	70.08	84.91
Li. F et al. [47]	CNN(Densenet)	MRI	Subdivisió	89.5	87.9	90.8	73.8	86.6	51.5

4. Conclusions

Amb aquest treball, s'ha ha investigat l'Alzheimer, constatant la seva afectació a nivell mundial i el impacte fisiològic que te en les persones afectades de la malaltia. També s'han investigat les tècniques neuroimatge necessàries per a l'obtenció i normalització del volums de imatges de radio freqüència. Amb aquest coneixements, s'ha pogut produir un *dataset* utilitzant un dels projecte més important destinat a la recopilació de informació mèdica relacionada amb l'Alzheimer. Utilitzant aquest dataset, després de fer una revisió de la teoria relacionada amb les xarxes convolucionals, les tècniques associades a l'aprenentatge automàtic i treballs previs que aborden la mateixa problemàtica, s'ha generat un ensamblat de xarxes convolucionals per a la detecció de casos d'Alzheimer i la seva condició prodròmica.

Durant el desenvolupament d'aquest treball, ens hem trobat amb múltiples problemes, principalment relacionats amb la gran dimensionalitat volumètrica de les dades, que no només afecta el procés de entrenament i validació de models, sinó que també augmenta substancialment els temps destinats al preprocessament dels volums MRI. També, degut a l'objectiu inicial de comparar els treball actual amb d'altres treballs existents a la bibliografia relacionada amb la detecció de l'Alzheimer, ha suposat un reajust en la tasca inicial plantejada. Doncs, un cop revisat els treballs, em pogut constatar que entre ells no s'utilitzen només mètriques per fer aquestes comparatives, sinó que també es plantegen tasques específiques per fer la comparació entre treballs. Així, aquesta tendència, augmenta encara més el temps destinat a la generació i entrenament dels models. En aquest sentit, la planificació inicial a demostrat ser absolutament ineficaç. On els temps destinats a les diferents tasques s'han hagut d'anar reajustant, finalment afectant la qualitat, no només dels models, sinó també de la pròpia memòria.

Si bé, els ensamblats de xarxes convolucionals volumètriques per el anàlisi de MRI ha demostrat obtenir uns resultats mitjanament raonables, cal plantejar-se, si la subdivisió i selecció sistemàtica dels volums és la millor opció. Així, de cara a una futura revisió del problema, es podrien ampliar els coneixements relacionats amb les tècniques d'ensamblat tot i fent una selecció més acurada de les regions d'interès, optimitzant l'arquitectura individual de cada un dels classificadors.

5. Glossari

MRI: imatge de ressonància magnètica

PET: Tomografia per emissió de positrons

CNN: Xarxa Neuronal Convolucional

AD: Alzheimer

MCI: Declivi cognitiu lleu.

CN: Grup de control.

AD vs CN: Tasca de classificació de casos d'AD

MCI vs CN: Tasca de classificació de casos d'MCI

6. Bibliografía

- 1- Alzheimer's Association, 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.*, 16: 391-460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
- 2-Bianchetti, A., Trabucchi, M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res* **13**, 221–230 (2001). DOI:<https://doi.org/10.1007/BF03351480>
- 3-Niels Braakman, Mark A. van Buchem, Reinhard Schliebs, Huub J.M. de Groot and A. Alia, "Recent Advances in Visualizing Alzheimers Plaques by Magnetic Resonance Imaging", *Current Medical Imaging* 2009; 5(1) .
<https://doi.org/10.2174/157340509787354741>
- 4-Alzheimer's Disease International (ADI). (2018, 1 diciembre). World Alzheimer Report 2018 The state of the art of dementia research: New frontiers. Recuperado de <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf>
- 5- Ruth L.F. Leong, June C. Lo, Sam K.Y. Sim, Hui Zheng, Jesisca Tandi, Juan Zhou, Michael W.L. Chee, Longitudinal brain structure and cognitive changes over 8 years in an East Asian cohort, *NeuroImage*, Volume 147, 2017, Pages 852-860, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.016>.
- 6-Johnson, K. A., Fox, N. C., Sperling, R. A., & Klunk, W. E. (2012). Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4), a006213. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006213>
- 7-Y. Lecun, L. Bottou, Y. Bengio and P. Haffner, "Gradient-based learning applied to document recognition," in *Proceedings of the IEEE*, vol. 86, no. 11, pp. 2278-2324, Nov. 1998, doi: 10.1109/5.726791.
- 8-Alex Krizhevsky, Ilya Sutskever, and Geoffrey E. Hinton. 2017. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Commun. ACM* 60, 6 (June 2017), 84–90. DOI: <https://doi.org/10.1145/306538>
- 9-Bakator M, Radosav D. Deep Learning and Medical Diagnosis: A Review of Literature. *Multimodal Technologies and Interaction*. 2018; 2(3):47. <https://doi.org/10.3390/mti2030047>
- 10- Rémi Cuingnet, Emilie Gerardin, Jérôme Tessieras, Guillaume Auzias, Stéphane Lehéricy, Marie-Odile Habert, Marie Chupin, Habib Benali, Olivier Colliot, Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: A comparison of ten methods using the ADNI database, *NeuroImage*, Volume 56, Issue 2, 2011, Pages 766-781, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.013>.
- 11- C. Lian, M. Liu, J. Zhang and D. Shen, "Hierarchical Fully Convolutional Network for Joint Atrophy Localization and Alzheimer's Disease Diagnosis Using Structural MRI," in *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 42, no. 4, pp. 880-893, 1 April 2020, doi: <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2018.2889096>.
- 12- ADNI | Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (n.d.). ADNI. Retrieved October 12, 2021, from <http://adni.loni.usc.edu/>
- 13-J. A. Rodríguez-Rodríguez, M. A. Molina-Cabello, R. Benítez-Rochel and E. López-Rubio, "The effect of image enhancement algorithms on convolutional neural networks,"

2020 25th International Conference on Pattern Recognition (ICPR), 2021, pp. 3084-3089, doi: <https://doi.org/10.1109/ICPR48806.2021.9412110>.

14- Pamela J LaMontagne, Tammie L.S. Benzinger, John C. Morris, Sarah Keefe, Russ Hornbeck, Chengjie Xiong, Elizabeth Grant, Jason Hassenstab, Krista Moulder, Andrei Vlassenko, Marcus E. Raichle, Carlos Cruchaga, Daniel Marcus, 2019. medRxiv. doi: [10.1101/2019.12.13.19014902](https://doi.org/10.1101/2019.12.13.19014902)

15- Magnin, B., Mesrob, L., Kinkingnéhun, S., Pélégrini-Issac, M., Colliot, O., Sarazin, M., Dubois, B., Lehericy, S., & Benali, H. (2008). Support vector machine-based classification of Alzheimer's disease from whole-brain anatomical MRI. *Neuroradiology*, 51, 73-83. DOI: [10.1007/s00234-008-0463-x](https://doi.org/10.1007/s00234-008-0463-x)

16- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8. doi: 10.1001/archneur.56.3.303. Erratum in: *Arch Neurol* 1999 Jun;56(6):760. PMID: 10190820.

17- H. Braak and E. Braak, Neuropathological staging of Alzheimer-related changes, *Acta Neuropathol (Berl)* 82 (1991), 239–259, doi: 10.1007/BF00308809.

18- K.M. Gosche, J.A. Mortimer, C.D. Smith et al., Hippocampal volume as an index of Alzheimer pathology: findings from the Nun study, *Neurology* 58 (2002), 1476–1482, doi: 10.1212/wnl.58.10.1476

19- C.R. Jack, D.W. Dickson, J.E. Parisi et al., Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia, *Neurology* 58 (2002), 750–757.

20- F. Fazekas, P. Kapeller, R. Schmidt et al., The relation of cerebral magnetic resonance signal hyperintensities to Alzheimer's disease, *J Neurolog Sci* 142 (1996), 121–125, DOI: [10.1212/wnl.58.5.750](https://doi.org/10.1212/wnl.58.5.750)

21- R.C. Petersen, Mild cognitive impairment as a diagnostic entity, *J Intern Med* 256 (2004), 183–194, doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.

22- C.R. Jack, R.C. Petersen, Y.C. Xu et al., Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment, *Neurology* 52 (1999), 1397–1403, doi: 10.1212/wnl.52.7.1397.

23- W.J. Powers, C.P. Derdeyn, Neuroimaging, Overview, Editor(s): Michael J. Aminoff, Robert B. Daroff, *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)*, Academic Press, 2014, Pages 398-399, ISBN 9780123851581, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00200-1>.

24- Robert A. Koenigsberg, Brian A. Bianco, Scott H. Faro, Scott Stickles, Beverly L. Hershey, Todd L. Siegal, Feroze B. Mohamed, Cyrus K. Dastur, Fong Y. Tsai, Chapter 23 - Neuroimaging, Editor(s): Christopher G. Goetz, *Textbook of Clinical Neurology (Third Edition)*, W.B. Saunders, 2007, Pages 437-476, ISBN 9781416036180, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-141603618-0.10023-2>.

25- John W. Henson, R. Gilberto Gonzalez, Chapter 8 - Neuroimaging, Editor(s): Michael J. Aminoff, François Boller, Dick F. Swaab, *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, Volume 104, 2012, Pages 109-126, ISSN 0072-9752, ISBN 9780444521385, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52138-5.00008-6>.

- 26- Manjón J.V. (2017) MRI Preprocessing. In: Martí-Bonmatí L., Alberich-Bayarri A. (eds) Imaging Biomarkers. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43504-6_5
- 27-J. Ashburner, K.J. Friston, Voxel Based Morphometry, Editor(s): Larry R. Squire, Encyclopedia of Neuroscience, Academic Press, 2009, Pages 471-477, ISBN 9780080450469, <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00306-5>.
- 28-Zhang Xinyuan, Feng Yanqiu, Chen Wufan, Li Xin, Faria Andreia V., Feng Qianjin, Mori Susumu, Linear Registration of Brain MRI Using Knowledge-Based Multiple Intermediator Libraries, Frontiers in Neuroscience, 13, 2019, 909, DOI=10.3389/fnins.2019.00909
- 29-J. Ashburner, K. Friston, CHAPTER 5 - Non-linear Registration, Editor(s): KARL FRISTON, JOHN ASHBURNER, STEFAN KIEBEL, THOMAS NICHOLS, WILLIAM PENNY, Statistical Parametric Mapping, Academic Press, 2007, Pages 63-80, ISBN 9780123725608, <https://doi.org/10.1016/B978-012372560-8/50005-X>.
- 30-Arthur W. Toga, Paul M. Thompson, 40 - Image Registration and the Construction of Multidimensional Brain Atlases, Editor(s): ISAAC N. BANKMAN, In Biomedical Engineering, Handbook of Medical Imaging, Academic Press, 2000, Pages 635-653, ISBN 9780120777907, <https://doi.org/10.1016/B978-012077790-7/50046-1>.
- 31-Fischl B. FreeSurfer. Neuroimage. 2012 Aug 15;62(2):774-81. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22248573; PMCID: PMC3685476.
- 32-Lueck CJ, Zeki S, Friston KJ, Deiber NO, Cope P, Cunningham VJ, Lammertsma AA, Kennard C, and Frackowiak RSJ. The colour centre in the cerebral cortex of man Nature 1989; 340:386-389.
- 33-Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, and Frackowiak RSJ. The relationship between global and local changes in PET scans J Cereb Blood Flow Metab 1990; 10:458-466.
- 34-M.W. Woolrich, S. Jbabdi, B. Patenaude, M. Chappell, S. Makni, T. Behrens, C. Beckmann, M. Jenkinson, S.M. Smith. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. NeuroImage, 45:S173-86, 2009
- 35-S.M. Smith, M. Jenkinson, M.W. Woolrich, C.F. Beckmann, T.E.J. Behrens, H. Johansen-Berg, P.R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D.E. Flitney, R. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J.M. Brady, and P.M. Matthews. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. NeuroImage, 23(S1):208-19, 2004
- 36- M. Jenkinson, C.F. Beckmann, T.E. Behrens, M.W. Woolrich, S.M. Smith. FSL. NeuroImage, 62:782-90, 2012
- 37- Avants, B. B., Tustison, N., & Song, G. (2009). Advanced normalization tools (ANTS). Insight j, 2(365), 1-35.
- 38-Rachel W. Chan, Justin Y.C. Lau, Wilfred W. Lam, Angus Z. Lau, Magnetic Resonance Imaging, Editor(s): Roger Narayan, Encyclopedia of Biomedical Engineering, Elsevier, 2019, Pages 574-587, ISBN 9780128051443, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99945-8>.

- 39-J. Shi, X. Zheng, Y. Li, Q. Zhang and S. Ying, "Multimodal Neuroimaging Feature Learning With Multimodal Stacked Deep Polynomial Networks for Diagnosis of Alzheimer's Disease," in *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 22, no. 1, pp. 173-183, Jan. 2018, doi: 10.1109/JBHI.2017.2655720.
- 40- Huang, Y., Xu, J., Zhou, Y., Tong, T., Zhuang, X., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2019). Diagnosis of Alzheimer's disease via multi-modality 3D convolutional neural network. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 509. doi: 10.3389/fnins.2019.00509
- 41- B. Lei, P. Yang, T. Wang, S. Chen and D. Ni, "Relational-Regularized Discriminative Sparse Learning for Alzheimer's Disease Diagnosis," in *IEEE Transactions on Cybernetics*, vol. 47, no. 4, pp. 1102-1113, April 2017, doi: 10.1109/TCYB.2016.2644718.
- 42-X. Zhu, H. Suk, S. Lee and D. Shen, "Subspace Regularized Sparse Multitask Learning for Multiclass Neurodegenerative Disease Identification," in *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 63, no. 3, pp. 607-618, March 2016, doi: 10.1109/TBME.2015.2466616.
- 43-F. Li, L. Tran, K. Thung, S. Ji, D. Shen and J. Li, "A Robust Deep Model for Improved Classification of AD/MCI Patients," in *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 19, no. 5, pp. 1610-1616, Sept. 2015, doi: 10.1109/JBHI.2015.2429556.
- 44- S. Liu, S. Liu, W. Cai, S. Pujol, R. Kikinis and D. Feng, "Early diagnosis of Alzheimer's disease with deep learning," 2014 IEEE 11th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), 2014, pp. 1015-1018, doi: 10.1109/ISBI.2014.6868045.
- 45-Xu L, Wu X, Chen K, Yao L. Multi-modality sparse representation-based classification for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Comput Methods Programs Biomed.* 2015 Nov;122(2):182-90. doi: 10.1016/j.cmpb.2015.08.004. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26298855.
- 46-Liu M, Cheng D, Wang K, Wang Y; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Multi-Modality Cascaded Convolutional Neural Networks for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Neuroinformatics.* 2018 Oct;16(3-4):295-308. doi: 10.1007/s12021-018-9370-4. PMID: 29572601.
- 47-Li F, Liu M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer's disease diagnosis based on multiple cluster dense convolutional networks. *Comput Med Imaging Graph.* 2018 Dec;70:101-110. doi: 10.1016/j.compmedimag.2018.09.009. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30340094.
- 50-Iglesias JE, Liu CY, Thompson PM, Tu Z. Robust brain extraction across datasets and comparison with publicly available methods. *IEEE Trans Med Imaging.* 2011 Sep;30(9):1617-34. doi: 10.1109/TMI.2011.2138152. PMID: 21880566.
- 51-James C. Bezdek, Robert Ehrlich, William Full, FCM: The fuzzy c-means clustering algorithm, *Computers & Geosciences*, Volume 10, Issues 2–3, 1984, Pages 191-203, ISSN 0098-3004, [https://doi.org/10.1016/0098-3004\(84\)90020-7](https://doi.org/10.1016/0098-3004(84)90020-7).
- 52-Carré, A., Klausner, G., Edjlali, M. et al. Standardization of brain MR images across machines and protocols: bridging the gap for MRI-based radiomics. *Sci Rep* 10, 12340 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69298-z>
- 53- McCulloch, Warren S.; Pitts, Walter (1943). "A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity". *Bulletin of Mathematical Biophysics.* 5 (4): 115–133. doi:10.1007/bf02478259.

- 54- Ressemblat, F. (1958). The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological review*, 65(6), 386.
- 55- Krizhevsky, Alex; Sutskever, Ilya; Hinton, Geoffrey E. (2017-05-24). "ImageNet classification with deep convolutional neural networks" *Communications of the ACM*. 60 (6): 84–90. doi:10.1145/3065386.
- 56- Szegedy, C., Liu, W., Jia, Y., Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., ... & Rabinovich, A. (2015). Going deeper with convolutions. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* (pp. 1-9).
- 57-He, K., Zhang, X., Ren, S., & Sun, J. (2016). Deep residual learning for image recognition. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* (pp. 770-778).
- 58-Huang, G., Liu, Z., Van Der Maaten, L., & Weinberger, K. Q. (2017). Densely connected convolutional networks. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* (pp. 4700-4708).