

Clasificación Automática de Sujetos con Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve Mediante la Extracción de Características de Deformación Cerebral

C. Azamar-García¹, R. Valdés-Cristerna¹ y J. Perez-Gonzalez²

¹ Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología,

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, Ciudad de México, México

² Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas Unidad Mérida,

Universidad Nacional Autónoma de México, Yucatán, México

blaise850@gmail.com, ravc@xanum.uam.mx, jorge.perez@iimas.unam.mx

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un padecimiento neurodegenerativo que se manifiesta con episodios de amnesia cada vez más frecuentes que suelen acompañarse con otros trastornos cognitivos. Una de las características más notorias en estos pacientes es el deterioro estructural cerebral, que resulta más agudo que en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL). La detección temprana de esta enfermedad y sus etapas prodrómicas sigue siendo un problema a resolver. En este estudio se analizaron 120 volúmenes cerebrales segmentados a partir de imágenes de resonancia magnética, separados en tres grupos de estudio: sujetos control (SC), pacientes con DCL y pacientes con EA. Los volúmenes fueron registrados a un volumen de referencia mediante el algoritmo *Coherent Point Drift*. Finalmente, se evaluó un esquema de clasificación automática basado en *Random Forest* cuyas características se extrajeron de los resultados del proceso de registro, a saber: la distancia Euclidiana entre las nubes de puntos en 3D de la referencia y volumen a registrar, así como, los vectores de desplazamiento de dichos puntos después del registro; se incorporó también un proceso de selección de características. Las tasas de acierto en la clasificación de los tres grupos son al menos del 70% y un área bajo la curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) de al menos el 72%, para la discriminación entre DCL vs. EA. El mejor desempeño de clasificación fue para el caso SC vs. DCL, con 85% para la tasa de acierto y 86% para el área bajo la curva ROC.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, *Random Forest*, Registro de imágenes, Nube de puntos

1 Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa donde los sujetos que la padecen pueden sufrir episodios de amnesia que con el paso del tiempo suelen volverse más frecuentes, pudiendo estar acompañada de otros trastornos cognitivos (como la pérdida de comprensión verbal, falta de concentración, pérdida de memoria, etc.) por otro lado, también puede ocasionar lesiones intraneuronales (enredos neurofibrilares) y extracelulares (placas seniles), como también la pérdida de depósitos vasculares de β amiloide [1]. Predecir esta enfermedad resulta complicado ya que a menudo se ha llegado a confundir con el estrés u otros trastornos cerebrales, dando lugar a que se realicen distintos análisis moleculares, fisiológicos, anatómicos y clínicos para la detección de la EA y sus etapas prodrómicas [2, 3].

Una de las características más notorias en sujetos con Alzheimer y sus etapas presintomáticas son las modificaciones que sufre la corteza cerebral, presentando un deterioro estructural más agudo en volúmenes cerebrales de EA con respecto a deterioro cognitivo leve (DCL) [4]. Durante el desarrollo de

la EA se ha podido observar un adelgazamiento cortical de hasta un 20% en comparación con un sujeto sano, las siguientes regiones a mencionar son las más afectadas durante el desarrollo progresivo de la EA: el lóbulo medial temporal, parte inferior del lóbulo parietal, extremo anterior al lóbulo temporal (polo temporal) y giro angular, así como un ensanchamiento de los surcos cerebrales [5, 6].

Distintas investigaciones utilizan diversas características que describen la deformación estructural y cortical, conformando con ellas una base de datos que se clasifica en EA, DCL y sujetos control (SC), con el propósito de alcanzar una mayor precisión en los diagnósticos médicos mediante la asistencia automatizada por computadora [7, 8].

El algoritmo *Random Forest* (RF) ha mostrado una gran efectividad en el manejo de datos altamente no lineales y para cuantificar la deformación en sujetos con EA, DCL y SC, manteniéndose estable en presencia de valores atípicos y alcanzando una capacidad de procesamiento paralelo eficiente, principalmente cuando se aplica en datos de imágenes cerebrales multimodales, como morfometría por Imágenes de Resonancia Magnética (IRM), Imágenes del tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés) y tomografía por emisión de positrones [9]. En los últimos años se han realizado investigaciones con modelos basados en RF para la clasificación de volúmenes cerebrales en EA, DCL y SC, por ejemplo, en un estudio construyeron un modelo constituido por varios clasificadores supervisados (Naive Bayes, RF, y C4.5), obteniendo un tasa de acierto en la discriminación de entre sujetos con EA, DCL y SC de un 98.7% [10]. En otra investigación cuantificaron la conectividad de las redes funcionales dentro de las 10 regiones subcorticales con la medida de centralidad del vector propio, para que el clasificador RF pudiese distinguir entre sujetos con EA, DCL y SC se utilizó el volumen regional de interés y los valores medidos de centralidad del vector de pruebas de permutación, alcanzando una tasa de acierto en la clasificación de sujetos EA, DCL y SC de un 53.3% [11]. Por otra parte, también se han utilizado como características las segmentaciones del tálamo bilateral, el putamen, el pálido, la amígdala, el caudado y el hipocampo en IRM, por medio de un clasificador basado en RF obtuvieron una tasa de precisión en la discriminación entre SC y EA del 91% y para SC y DCL se alcanzó un 82% [12].

Recientemente un estudio se basó en el método de registro no rígido *Coherent Point Drift* (CPD), utilizaron DTI, también la anisotropía fraccional y la orientación de la fibra del cuerpo caloso; registrando conjuntos de puntos comprendidos por múltiples características de datos a partir de vóxeles, tales datos describían movimientos no rígidos (posición, orientación y valores escalares), obteniendo un porcentaje de aciertos en la clasificación de EA, DCL y SC del 92% [13]. Como lo muestran los resultados de este trabajo, es posible utilizar el algoritmo CPD en un proceso de clasificación supervisada en IRM estructural. El CPD es robusto ante *outliers*, muestra tener buen desempeño en el registro deformable de nubes de puntos y computacionalmente eficiente [14].

En este artículo se presenta un nuevo esquema que incorpora los vectores de desplazamiento obtenidos del algoritmo CPD, en una estrategia de clasificación supervisada mediante RF. Se procesaron 120 volúmenes cerebrales segmentados en nubes de puntos, separados en tres grupos de estudio: sujetos control, sujetos con DCL y sujetos con EA. El conjunto de datos fue separado en 75%-25% para formar los subconjuntos de entrenamiento y validación.

2 Metodología

El desarrollo de la metodología se realizó de forma secuencial como se muestra en el diagrama de la Fig. 1, primeramente se realiza un proceso de filtrado y segmentación de todos los volúmenes cerebrales de IRM, posteriormente estos se segmentan en nubes de puntos y se alinean con la referencia utilizando el algoritmo *Iterative Closest Point* (ICP), donde las nubes resultantes de la alineación se registran hacia una referencia utilizando el método CPD, extrayendo como características las distancias Euclidianas entre los puntos de las nubes alineadas con la referencia y los vectores de desplazamiento resultantes del proceso de registro, así utilizando 90 nubes (30 SC, 30 DCL y 30 EA) para el entrenamiento del modelo clasificador RF, donde finalmente se validará con el grupo restante que son los cerebros de validación (10 SC, 10 DCL y 10 EA).

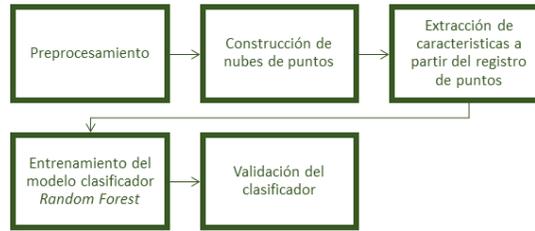


Fig. 1. Diagrama del desarrollo de la metodología.

2.1 Conjunto de Imágenes de RM

La base de datos de la *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) se encuentra conformada por imágenes de Resonancia Magnética (RM), biomarcadores del líquido cefalorraquídeo y estudios genómicos [8]. Para este trabajo se seleccionaron 120 estudios (40 de cada grupo) de RM ponderados T1 y adquiridos en 1.5 y 3 T, con 1 mm x 1 mm x 1 mm de resolución. El criterio de selección se basó en el estudio *Mini – Mental Examination*, este consiste en un examen escrito con una puntuación máxima de 30, donde puntuaciones inferiores indican problemas cognitivos graduales. En nuestro cohorte los sujetos con EA registraron una puntuación entre 21-25, DCL obtuvieron 25-27 y los SC con 28-30 puntos (el diagnóstico y puntaje fue asignado por ADNI). Las segmentaciones de materia blanca (MB), materia gris (MG) y líquido cefalorraquídeo (LCR) a partir de este conjunto de imágenes fue obtenida de [15, 16]. Adicionalmente, se utilizó como referencia el volumen cerebral ICBM 452 *Atlas Affine Transformations*, obtenido del *Laboratory of Neuro Imaging Resource* (LONI) [17].

2.1.1 Preprocesamiento

Debido a que la segmentación del LCR contempla regiones ventriculares y espacios entre los giros cerebrales, se aplicaron contornos activos con ajuste de umbral de 0.51 de nivel de intensidad en los volúmenes segmentados de LCR, para sólo obtener la estructura completa de los ventrículos cerebrales. Posteriormente se aplicó una operación morfológica de relleno de huecos y una de erosión (con un elemento estructural de disco con valor de radio de 7 píxeles) para eliminar los artefactos ajenos a los ventrículos.

A partir de las segmentaciones binarias de MB, MG y ventrículos se construyó un volumen cerebral binario a partir de la unión de los tres conjuntos anteriores. Nuevamente se aplicaron filtros morfológicos para rellenar los huecos del volumen y un filtro de mediana de 3 x 3 píxeles para eliminar elementos ajenos al cerebro.

Para cada volumen cerebral binario se obtuvo la nube de puntos constituida a partir de los vértices de la malla que envuelve dicho volumen.

2.2 Extracción de Características de Deformación

El proceso comienza con la alineación rígida entre cada uno de los volúmenes y la referencia mediante ICP [18]. Este paso es importante para atenuar las variaciones de translación y rotación entre todas las nubes de puntos.

El algoritmo ICP realiza la estimación de una transformación rígida en función de las correspondencias entre los puntos de las nubes a alinear y referencia; para cada elemento de S (nube de puntos que modelan cada cerebro) se busca su correspondiente punto en M (cerebro de referencia) usando una estimación iterativa k , basada en los coeficientes R^k (rotación) y T^k (traslación) que minimiza el error

cuadrático $E(R, T)$, expresando este último en (1) como:

$$E(R, T) = \sum_{n=1}^N \|R^k S_i^k + T^k - M_i^k\|^2 \quad (1)$$

donde N es el número de puntos de cada nube.

Una vez alineada cada nube de puntos cerebrales con la referencia se procede con la extracción de características usando dos enfoques: el primero es mediante la distancia Euclidiana entre puntos del volumen cerebral de cada sujeto y la referencia. El segundo enfoque para la extracción de características se basó en los vectores de desplazamiento resultado de la alineación deformable con el algoritmo CPD [14]. Ambos métodos se describen a continuación.

Se calcula la distancia Euclidiana para cada par de puntos correspondientes en las nubes de referencia y de estudio. Con esto se obtiene un vector de rasgos de dimensión N .

Por otra parte se calcularon los vectores de desplazamiento mediante el registro deformable entre cada nube de puntos cerebral y la referencia con el algoritmo CPD. Este método modela cada nube de puntos cerebral como centroides de una mezcla de Gaussianas y busca de forma iterativa la mejor alineación deformable con la referencia mediante el algoritmo *Expectation-Maximization* [19]. Se ejecutó el CPD con los parámetros predefinidos.

Finalmente, el vector de características total se compone del resultado de la distancia Euclidiana y el vector de desplazamientos obtenido con el registro CPD. Todo este análisis fue desarrollado en MATLAB 2018b.

2.3 Clasificación con *Random Forest*

En la etapa de clasificación automática se utilizó un clasificador RF, el cual es un algoritmo de ensamble de múltiples árboles de decisión. Los parámetros correspondientes al número de árboles empleado (hasta 14 mil), el criterio de separación (índice de Gini o entropía), la profundidad máxima y mínima de 5 y el número de hojas por nodo (hasta 10 hojas) fueron optimizados mediante una rejilla aleatoria. Las características de entrada fueron las distancias Euclidianas obtenidas y los vectores de desplazamiento. Se efectuó una clasificación binaria entre los grupos SC vs. DCL, SC vs. EA y DCL vs. EA.

Adicionalmente, se efectuó una selección de características de acuerdo a su nivel de importancia de cada una respecto al criterio de impureza empleado (Gini o entropía). Las características fueron ordenadas de acuerdo con su nivel de contribución y evaluadas en ese orden. Al final, se seleccionaron automáticamente las variables que maximizaron la tasa de aciertos para cada una de las clasificaciones efectuadas en la etapa de entrenamiento.

Para evaluar el clasificador RF con y sin selección de características, se efectuó una validación cruzada de cinco vías considerando 90 estudios (30 de cada clase). Además se efectuó una validación final con datos no vistos considerando 10 volúmenes de cada grupo (30 en total). Las métricas de evaluación calculadas en cada caso fue la tasa de aciertos de clasificación (ACC por sus siglas en inglés) y la curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) con el área debajo de ella (AUC-ROC por sus siglas en inglés), definiendo un umbral del 50%. Todos los algoritmos de clasificación fueron ejecutados en la versión 3.7 de Python. Los resultados obtenidos se presentan y discuten en la siguiente sección.

3 Resultados y Discusión

En esta sección se presentan los resultados obtenidos en cada una de las etapas descritas en la metodología, así como su correspondiente discusión. En la Fig. 2 se presentan tres ejemplos representativos de la segmentación del tejido cerebral resultado de la etapa de preprocesamiento, así como su correspondiente reconstrucción volumétrica para cada uno de los grupos. Se puede notar que la unión del tejido correspondiente a los ventrículos, materia blanca y materia gris es aceptable. Además, se puede observar que los pacientes con EA presentan mayor deformación en la corteza cerebral a comparación de SC, sobre todo en el ensanchamiento de los surcos cerebrales.

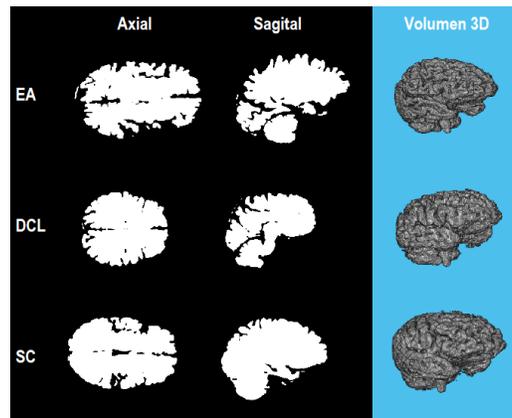


Fig. 2. Imágenes representativas de la unión del tejido cerebral correspondiente a materia blanca, materia gris y ventrículos para cada grupo de estudio.

En la Fig. 3 se presentan en color verde un conjunto de nubes que modelan al cerebro de los SC (primera columna), pacientes con DCL (columna intermedia) y pacientes con EA (última columna). Las nubes de puntos mostradas tienen un submuestreo uniforme del 90% empleado para disminuir el costo computacional de los procesamientos posteriores, sin embargo se debe señalar que esto pudo afectar el resultado. Para todos los casos en color magenta se muestra el cerebro de referencia. La primer fila corresponde al resultado antes de la alineación con ICP y la segunda fila al resultado después del registro rígido, en la última fila se muestran las nubes resultantes del registro CPD. Al comparar la alineación de cada uno de los cerebros con la referencia antes y después del registro con ICP se puede apreciar que para todos los casos el cerebro de referencia se encuentra centrado, lo cual contribuye a mitigar efectos de traslación o rotación en la extracción de características de deformación.

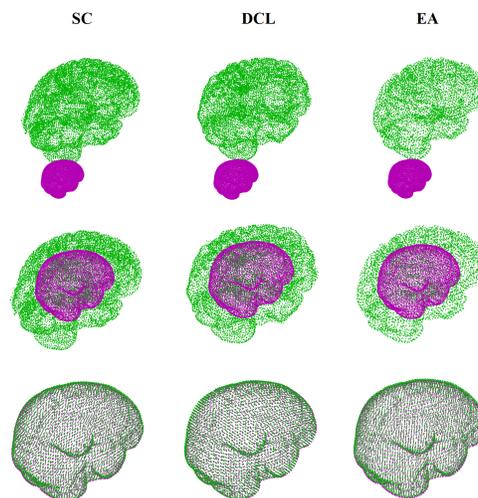


Fig. 3. Comparación de las nubes de SC, DCL Y EA sin ser alineadas (fila 1), resultado de la alineación con ICP (fila 2) y las nubes resultantes del registro con CPD (fila 3), donde las nubes color verde representan las nubes de registro y las color magenta la referencia.

En cuanto al resultado con el registro deformable con CPD se puede notar que la mayoría de puntos registrados adoptan la forma del cerebro de referencia; una adecuada alineación ayuda a extraer de forma adecuada los vectores de desplazamiento que son utilizados como características en el proceso de clasificación. El resultado de cada uno de los registros fue inspeccionado visualmente.

Respecto al desempeño del clasificador, en la Tabla 1 se muestra el resultado de la validación cruzada de cinco vías. Se puede observar de forma general que los resultados mejoran con la selección de características con respecto a RF de forma independiente. La mejor tasa de clasificación y AUC-ROC obtenidas son para la discriminación entre SC vs. DCL con $86\pm 14\%$ y $84\pm 9\%$ respectivamente. En cuanto a la clasificación entre SC vs. EA se obtuvo un $82\pm 12\%$ para ACC y $81\pm 11\%$ para AUC-ROC. En esta etapa de validación el grupo DCL vs. EA presentó el menor desempeño con $73\pm 11\%$ para ACC y $74\pm 8\%$ para AUC-ROC. Estos resultados son consistentes con los encontrados en la validación final con datos no vistos (véase Tabla 2). De forma concordante a la validación cruzada se puede observar un mejor desempeño en general al incluir la selección automática de rasgos en el proceso de clasificación. De igual forma, el mejor resultado obtenido fue para la clasificación entre SC vs. DCL con 85% para ACC y 86% para AUC-ROC.

Tabla 1: Resultados de la validación cruzada de cinco vías ($\mu \pm \sigma$). Se presenta el desempeño en términos de la tasa de aciertos de clasificación (ACC) y el área bajo la curva ROC (AUC-ROC).

Grupos	<i>Random Forest</i>		<i>Random Forest</i> + Selección de Rasgos	
	ACC (%)	AUC-ROC (%)	ACC (%)	AUC-ROC (%)
SC vs. DCL	80 ± 14	79 ± 13	86 ± 14	84 ± 9
SC vs. EA	78 ± 1	77 ± 8	82 ± 12	81 ± 11
DCL vs. EA	66 ± 9	67 ± 7	73 ± 11	74 ± 8

Tabla 2: Resultados de la validación final con datos no vistos. Se presenta el desempeño en términos de la tasa de clasificación (ACC) y el área bajo la curva ROC (AUC-ROC).

Grupos	<i>Random Forest</i>		<i>Random Forest</i> + Selección de Rasgos	
	ACC (%)	AUC-ROC (%)	ACC (%)	AUC-ROC (%)
SC vs. DCL	75	77	85	86
SC vs. EA	70	76	80	79
DCL vs. EA	65	64	70	72

Los resultados reportados en el antecedente basado en CPD muestran un porcentaje de aciertos en la clasificación de EA, DCL y SC del 92%; sin embargo, ha diferencia de nuestro trabajo, ellos utilizaron estudios de DTI con características de anisotropía fraccional y la orientación de la fibra del cuerpo calloso [13]. Otro estudio reporta un porcentaje de aciertos que va del 60% al 86.6% en la clasificación entre los tres grupos, las características usadas en este trabajo fueron el volumen, volumen normalizado, compacidad discreta, tortuosidad 3D y puntajes neuropsicológicos [16]. A diferencia de estos trabajos, nosotros solo empleamos imágenes anatómicas de RM y clasificamos entre pares de grupos, obteniendo así resultados entre SC vs. DCL del 85% para ACC y 86% para AUC-ROC.

La clasificación automática entre estos dos grupos tiene especial relevancia clínica al ser el DCL la primer etapa de neurodegeneración cerebral antes de llegar a la EA. Por tal motivo, es importante

poder discriminar correctamente entre SC y pacientes con DCL para poder retardar o controlar la enfermedad de Alzheimer.

4 Conclusiones

En este estudio se presentó un esquema de clasificación automática entre SC, pacientes con DCL y EA mediante el algoritmo RF, el cual fue alimentado con características de distancia Euclidiana y vectores de desplazamiento. Estos vectores de desplazamiento fueron obtenidos mediante el proceso de registro deformable entre un volumen cerebral de referencia y el volumen correspondiente a cada sujeto mediante el algoritmo CPD. Para esto, cada volumen fue modelado como una nube de puntos obtenida de los vértices de la malla que envuelve al tejido cerebral.

Una limitación de este trabajo es el compromiso entre el número de puntos de cada volumen y el costo computacional del procesamiento.

Los resultados obtenidos a partir de la metodología propuesta a pesar de haber aplicado un submuestreo, resultan prometedores para la detección de las etapas prodrómicas de la EA. Se propone como trabajo a futuro incorporar al proceso de alineación una normalización de escala para las nubes de puntos correspondientes a cada sujeto, permitiendo resaltar así, las deformaciones en los surcos cerebrales.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para este trabajo.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, al Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología (LINI) perteneciente a la misma institución. Adicionalmente queremos agradecer el apoyo de Adrián Durán Chavesti con el soporte del servidor del Laboratorio Universitario de Cómputo de Alto Rendimiento (LUCAR) usado en esta investigación. Investigación realizada gracias al Programa UNAM-PAPIIT IA102920.

Referencias

- [1] B. Dubois, H. H. Feldman, C. Jacova, J. L. Cummings, S. T. Dekosky, P. Barberger-Gateau, A. Delacourte, G. Frisoni, N. C. Fox, D. Galasko, S. Gauthier, H. Hampel, G. A. Jicha, K. Meguro, J. O'Brien, F. Pasquier, P. Robert, M. Rossor, S. Salloway, M. Sarazin, L. C. de Souza, Y. Stern, P. J. Visser, and P. Scheltens, "Revising the definition of alzheimer's disease: a new lexicon," *The Lancet. Neurology*, vol. 9, pp. 1118–1127, Nov. 2010.
- [2] X. Long, L. Chen, C. Jiang, L. Zhang, A. D. N. Initiative, et al., "Prediction and classification of alzheimer disease based on quantification of mri deformation," *PloS one.*, vol. 12, no. 3, p. e0173372, 2017.
- [3] J. Raskin, J. Cummings, J. Hardy, K. Schuh, and R. A. Dean, "Neurobiology of alzheimer's disease: integrated molecular, physiological, anatomical, biomarker, and cognitive dimensions," *Current Alzheimer research*, vol. 12, no. 8, pp. 712–722, 2015.
- [4] W. Henneman, J. Sluimer, J. Barnes, W. Van Der Flier, I. Sluimer, N. Fox, P. Scheltens, H. Vrenken, and F. Barkhof, "Hippocampal atrophy rates in alzheimer disease: added value over whole brain volume measures," *Neurology*, vol. 72, no. 11, pp. 999–1007, 2009.
- [5] B. C. Dickerson, A. Bakkour, D. H. Salat, E. Feczko, J. Pacheco, D. N. Greve, F. Grodstein, C. I. Wright, D. Blacker, H. D. Rosas, R. A. Sperling, A. Atri, J. H. Growdon, B. T. Hyman, J. C.

- Morris, B. Fischl, and R. L. Buckner, "The cortical signature of alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild ad dementia AND is detectable in asymptomatic amyloid - positive individuals," *Cereb Cortex*, vol. 19, pp. 497–510, 2009.
- [6] T. Liu, P. S. Sachdev, D. M. Lipnicki, J. Jiang, Y. Cui, N. A. Kochan, S. Reppermund, J. N. Trollor, H. Brodaty, and W. Wen, "Longitudinal changes in sulcal morphology associated with late-life aging and mci.," *NeuroImage*, vol. 74, pp. 337–342, July 2013.
- [7] H.-S. Chiang and S.-C. Pao, "An eeg-based fuzzy probability model for early diagnosis of alzheimer's disease," *J Med Syst.*, vol. 40, 2016.
- [8] M. W. Weiner, D. P. Veitch, P. S. Aisen, L. A. Beckett, N. J. Cairns, R. C. Green, D. Harvey, C. R. Jack, W. Jagust, E. Liu, J. C. Morris, R. C. Petersen, A. J. Saykin, M. E. Schmidt, L. Shaw, L. Shen, J. A. Siuciak, H. Soares, A. W. Toga, J. Q. Trojanowski, and A. D. N. Initiative, "The alzheimer's disease neuroimaging initiative: A review of papers published since its inception," *Alzheimer's & Dementia*, vol. 9, no. 5, pp. e111–e194, 2013.
- [9] A. Sarica, A. Cerasa, and A. Quattrone, "Random forest algorithm for the classification of neuroimaging data in alzheimer's disease: A systematic review.," *Frontiers in aging neuroscience*, vol. 9, p. 329, 2017.
- [10] T. R. Sivapriya, A. R. Kamal, N. Banu, P. Thangaiah, and R. Jeba, "Ensemble merit merge feature selection for enhanced multinomial classification in alzheimer's dementia.," *Computational and mathematical methods in medicine*, vol. 2015, p. 676129, 2015.
- [11] S. J. Son, J. Kim, and H. Park, "Structural and functional connectonal fingerprints in mild cognitive impairment and alzheimer's disease patients," *PLOS ONE*, vol. 12, p. e0173426, 2017.
- [12] B. S. C. Wade, S. H. Joshi, B. A. Gutman, and P. M. Thompson, "Machine learning on high dimensional shape data from subcortical brain surfaces: a comparison of feature selection and classification methods," *Pattern Recognition.*, vol. 63, pp. 731–739, 2017.
- [13] N. Ravikumar, A. Gooya, L. Beltrachini, A. F. Frangi, and Z. A. Taylor, "Generalised coherent point drift for group-wise multi-dimensional analysis of diffusion brain mri data.," *Medical image analysis*, vol. 53, pp. 47–63, Apr. 2019.
- [14] A. Myronenko and X. Song, "Point set registration: Coherent point drift," *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, vol. 32, pp. 2262–75, 12 2010.
- [15] J. L. G. Pérez, O. Yanez Suarez, E. Bribiesca, F. A. Cosío, J. R. Jiménez, and V. Medina., "Description and classification of normal and pathological aging processes based on brain magnetic resonance imaging morphology measures.," *Medical Imaging.*, 2014.
- [16] E. Barbará-Morales, J. Pérez-González, K. C. Rojas-Saavedra, and V. Medina-Bañuelos, "Evaluation of brain tortuosity measurement for the automatic multimodal classification of subjects with alzheimer's disease," *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2020, pp. 1–11, jan 2020.
- [17] D. W. Shattuck, M. Mirza, V. Adisetiyo, C. Hojatkashani, G. Salamon, K. L. Narr, R. A. Poldrack, R. M. Bilder, and A. W. Toga, "Construction of a 3d probabilistic atlas of human cortical structures," *NeuroImage*, vol. 39, no. 3, pp. 1064 – 1080, 2008.
- [18] P. Besl and N. McKay, "A method for registration of 3-d shapes," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 14, pp. 239–256, 04 1992.
- [19] T. Moon, "The expectation-maximization algorithm," *Signal Processing Magazine, IEEE*, vol. 13, pp. 47 – 60, 12 1996.