



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica Industrial y Automática

TRABAJO FIN DE GRADO

ESTUDIO LONGITUDINAL DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN SUJETOS CON DETERIORO COGNITIVO LEVE MEDIANTE EL USO DE BIOMARCADORES

Guillermo Illana Gisbert

Tutor: Carlos Platero Dueñas

Departamento: Ingeniería Eléctrica, Electrónica, Automática
y Física Aplicada de la ETSIDI

Madrid, Junio, 2021



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica Industrial y Automática

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESTUDIO LONGITUDINAL DE LA
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER EN SUJETOS CON
DETERIORO COGNITIVO LEVE
MEDIANTE EL USO DE
BIOMARCADORES**

Firma Autor

Firma Tutor

Copyright ©2021. Guillermo Illana Gisbert

Esta obra está licenciada bajo la licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 3.0 Unported (CC BY-NC-ND 3.0). Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es> o envíe una carta a Creative Commons, 444 Castro Street, Suite 900, Mountain View, California, 94041, EE.UU.

Todas las opiniones aquí expresadas son del autor, y no reflejan necesariamente las opiniones de la Universidad Politécnica de Madrid.

Título: Estudio longitudinal de la progresión de la enfermedad de Alzheimer en sujetos con deterioro cognitivo leve mediante el uso de biomarcadores

Autor: Guillermo Illana Gisbert

Tutor: Carlos Platero Dueñas

EL TRIBUNAL

Presidente:

Vocal:

Secretario:

Realizado el acto de defensa y lectura del Trabajo Fin de Grado el día de de ... en, en la Escuela Técnica Superior de Ingeniería y Diseño Industrial de la Universidad Politécnica de Madrid, acuerda otorgarle la CALIFICACIÓN de:

VOCAL

SECRETARIO

PRESIDENTE

Agradecimientos

Agradezco a mi padre y a mi madre por haberme apoyado siempre en todas las decisiones que he tomado, por intentar ayudarme siempre que he tenido alguna dificultad y por estar siempre ahí. Gracias.

También a mi hermano Andrés, por hacerme perder el tiempo cuando lo necesitaba.

A todas las personas increíbles que he conocido en la universidad y que me han hecho mejor persona, pero de manera especial a Javier, Celia, Aitana, Isasia, y especialmente a Pablo, que ha aguantado y confirmado todas mis quejas sobre MATLAB.

A todos mis amigos, pero especialmente a Pablo y Arturo, por darme fuerzas para acabar la carrera.

A Erika, por apoyarme en todo lo que me propongo y estar siempre conmigo en los buenos y malos momentos.

Y por último, pero no por ello menos importante, a Carlos Platero, mi tutor, le agradezco que me ayudara a entrar en este mundo tan fascinante, y haberme introducido en un campo que era totalmente nuevo para mí. Por su gran ayuda en la realización de este trabajo.

Gracias a todos.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer se muestra asintomática durante años antes de presentar los primeros síntomas perceptibles. Del mismo modo, las categorías cognitivas de los sujetos pueden ser asignadas de forma subjetiva siguiendo el criterio clínico. Se trata de pasar de una asignación de un diagnóstico "etiqueta" a una valoración continua dada por las medidas objetivas de los biomarcadores del paciente. Por otro lado, el estudio longitudinal de un paciente durante un periodo de tiempo finito muestra sólo la trayectoria del sujeto en una etapa determinada de la evolución de la enfermedad. La comprensión de la enfermedad requiere la "ordenación" de las trayectorias de los marcadores de los sujetos estudiados en los diferentes estadios de la enfermedad para reconstruir el proceso de la evolución de la enfermedad en su conjunto. Se abordarán las siguientes problemáticas:

- Procesamiento longitudinal de imágenes T1.
- Extracción de medidas longitudinales desde estas imágenes basadas en regiones de interés, vóxeles y en clústeres.
- Comparativa entre los biomarcadores longitudinales basados en regiones, vóxeles y clúster para la determinación del diagnóstico en la progresión de la enfermedad de Alzheimer.
- Análisis de supervivencia del grupo clínico de pacientes con deterioro cognitivo leve hacia la demencia producida por la enfermedad de Alzheimer.
- Modelización de la progresión de la enfermedad de forma continua mediante un conjunto de marcadores seleccionados desde el análisis de supervivencia.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, estudio longitudinal, modelos predictivos, modelado del progreso de la enfermedad.

Abstract

Alzheimer's disease is asymptomatic for years before presenting the first noticeable symptoms. One problem is that the cognitive categories of the subjects is assigned in a subjective manner, following the clinical criteria. The right execution of this study involves moving from an assignment of a "label" diagnosis to a continuous assessment given by objective measurements of the patient's biomarkers. In addition, the longitudinal study of a patient during a finite period of time only shows the trajectory of the subject markers in a certain stage of the evolution of the disease. Understanding the disease requires "ordering" the short-term trajectories of the markers obtained in different stages of the disease to being able to reconstruct the long-term trajectory of the biomarker. The objective of this process is to show the evolution of the disease as a whole in every marker. The following issues will be addressed:

- Longitudinal processing of T1 images.
- Extraction of longitudinal measurements from MRI images divided in clusters, ROI (Regions of Interest) or voxels.
- Comparison between longitudinal markers based on clusters, ROI (Regions of Interest) or voxels for the determination of the diagnosis in the progression of the Alzheimer's disease.
- Survival analysis of the clinical group of patients with mild cognitive impairment towards dementia caused by Alzheimer's disease.
- Modeling of the disease progression on a continuous basis using a set of markers selected by survival analysis.

Keywords: Alzheimer's disease, longitudinal study, predictive models, disease progression modeling.

Índice general

Agradecimientos	IX
Resumen	XI
Abstract	XIII
Índice	XIX
1. Introducción	1
1.1. Motivación del proyecto	1
1.1.1. La enfermedad de Alzheimer	1
1.1.2. Impacto socioeconómico	2
1.1.3. Objetivo: Descripción biológica objetiva de la enfermedad de Alzheimer	2
1.2. Objetivos	5
1.3. Estructura del documento	6
2. Estado del arte	7
2.1. Herramientas para el diagnóstico de la enfermedad	7
2.2. Tratamiento de la enfermedad del Alzheimer	7
2.3. Estudios previos	9
2.3.1. Modelado espaciotemporal mediante efectos lineales mixtos para el análisis univariante de datos longitudinales obtenidos por neuroimagen (<i>Spatiotemporal linear mixed effects modeling for the mass-univariate analysis of longitudinal neuroimage data</i>)	9

2.3.2.	Biomarcadores CSF de la enfermedad de Alzheimer concorde a datos obtenidos mediante PET de β -amiloide y predicción de la progresión clínica: Un estudio de <i>immunoassays</i> automatizado en cohortes de BioFINDER y ADNI (<i>CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid-β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts</i>)	16
2.3.3.	Análisis de supervivencia longitudinal y comparación entre dos grupos para la predicción de la progresión de sujetos con deterioro cognitivo leve hasta demencia (<i>Longitudinal survival analysis and two-group comparison for predicting the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease</i>) . . .	23
2.3.4.	Estimación multivariante a largo plazo a partir de datos obtenidos en cortos periodos de tiempo (<i>Estimating long-term multivariate progression from short-term data</i>)	29
2.4.	Aporte de cada artículo en la realización del trabajo	34
3.	Materiales y herramientas	37
3.1.	ADNI	37
3.1.1.	Tabla de ADNIMERGE	38
3.1.2.	Descarga de recursos	39
3.1.3.	Marcadores de pruebas neuropsicológicas	44
3.1.4.	Marcadores de imagen	50
3.1.5.	Marcadores de CSF	51
3.1.6.	Marcadores de PET	51
3.2.	Población del estudio	52
3.2.1.	Visitas procesadas previamente	52
3.2.2.	Nuevas visitas procesadas	52
3.2.3.	División de la población de estudio	53
3.3.	MATLAB	58
3.4.	FreeSurfer	59
3.5.	R	60
3.6.	PuTTY	61
3.7.	Xming	62
3.8.	FileZilla	62
3.9.	tmux	63
3.10.	Magerit-3	65
3.10.1.	Hardware disponible	65

3.11. Lanzamiento de tareas en Magerit-3	65
3.11.1. Parámetros de ejecución	65
3.11.2. Carga de módulos y ejecución de programas	66
3.11.3. Comandos de SLURM	67
3.11.4. Ejecución de trabajos en paralelo en MATLAB	67
3.11.5. Tiempos de cola y ejecución	69
4. Métodos empleados	71
4.1. Selección de sujetos	71
4.1.1. Reglas de inclusión y exclusión	71
4.1.2. Grupos clínicos	72
4.1.3. Obtención de la tabla de ADNIMERGE	72
4.2. Procesamiento de las imágenes	72
4.2.1. Preparación	73
4.2.2. getNIIFiles	74
4.2.3. Problemática en los nombres de los archivos .nii y .xml	75
4.2.4. Uso de FreeSurfer	76
4.3. Obtención de información clínica y de datos corticales y subcorticales	80
4.3.1. Obtención de datos clínicos	80
4.3.2. Obtención de datos corticales y subcorticales	81
4.4. Creación de tabla de resultados	82
4.4.1. Problemática en procesamientos incompletos	83
4.4.2. Problemática en la lectura de VISCODE en sujetos entre 2 estudios	83
4.4.3. Sujetos conversores y tiempo de conversión	85
4.5. Control de calidad de las imágenes	86
4.5.1. Análisis de correlación	86
4.5.2. Comparación entre procesamiento Cross y Long	86
4.5.3. Comparación con los datos de Bernal	86
4.5.4. Comparación con los datos de procesamiento longitudinal de ADNI	87
4.6. Análisis masivo	87
4.7. Análisis multivariante	90
4.7.1. Elaboración de los modelos predictivos	91
4.7.2. Aplicación del modelado de la progresión de la enfermedad (GRACE)	94

5. Resultados	99
5.1. Población del estudio	99
5.1.1. Resultados de procesamiento procedente de estudios previos	99
5.1.2. Población añadida	102
5.1.3. Población final del estudio	104
5.2. Control de calidad	104
5.2.1. Control de calidad de la población procedentes de estudios previos	105
5.2.2. Control de calidad de la población añadida	109
5.2.3. Comparación con los datos de procesamiento longitudinal de ADNI	117
5.3. Análisis masivo	123
5.3.1. Población siguiendo el criterio clínico	124
5.3.2. Población siguiendo el criterio amiloide	126
5.4. Análisis multivariante	129
5.4.1. Modelos predictivos	129
5.4.2. Modelado de la progresión de la enfermedad (GRACE)	135
6. Discusiones y conclusiones	161
6.1. Resultados obtenidos, discusiones y conclusiones	161
6.1.1. Análisis masivo	161
6.1.2. Modelos predictivos	164
6.1.3. Modelado de la progresión de la enfermedad (GRACE)	165
6.2. Discusión de la experiencia de la realización del trabajo	172
6.3. Limitaciones	173
6.4. Posibles desarrollos futuros	173
A. Estadística	175
A.1. Estadística inferencial	175
A.1.1. Pruebas de hipótesis	175
A.2. Modelado de efectos lineales mixtos	178
A.2.1. Características de datos longitudinales	178
A.2.2. Modelado Lineal de Efectos Mixtos (LME) para datos longitudinales	179
A.2.3. Estimación de los parámetros	181
A.3. Mínima redundancia máxima relevancia (mRMR)	181

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	XIX
A.4. Análisis de supervivencia	182
A.4.1. Modelo de Cox	182
A.5. Tasa de falsos descubrimientos (FDR, <i>False Discovery Rate</i>)	184
B. Índice de siglas	187
B.1. Marcadores de MRI	188
Bibliografía	191

Índice de figuras

1.1.	Perfiles y características de cada combinación de biomarcadores. Fuente: <i>Jack Jr. et al. [31]</i>	5
2.1.	Gráficos que muestran el <i>False Discovery Rate</i> (FDR) en relación al área superpuesta (Gráfica 1) y en relación al poder estadístico (Gráfica 2). Fuente: Bernal-Rusiel et al. [19]	15
2.2.	Mapas de las regiones corticales mostrando las diferencias en el espesor cortical medido de manera longitudinal entre sujetos CN y AD. La figura A son creadas mediante ST-LME y la figura B mediante X-Slope. Fuente: Bernal-Rusiel et al. [19].	16
2.3.	Biomarcadores CSF obtenidos en ambas cohortes (BioFINDER y ADNI) con sus valores umbral calculados y configurados en el estudio. Fuente: Hansson et al. [27]	22
2.4.	Validación cruzada anidada para el desarrollo y la evaluación de los modelos. Fuente: Platero and Tobar [43]	27
2.5.	Resultados de la aplicación del algoritmo a las características seleccionadas, mostrando la trayectoria resultante	32
3.1.	Logotipo de ADNI (<i>The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>)	37
3.2.	Fragmento de la tabla de ADNIMERGE	39
3.3.	Acceso al registro de ADNI (entre otros)	40
3.4.	Login de la base de datos de ADNI	40
3.5.	Acceso a la base de datos de ADNI	41
3.6.	Pestañas de datos disponibles en la base de datos de ADNI	41
3.7.	Campo <i>IMAGE ID</i> en el buscador de imágenes de ADNI	42
3.8.	Localización del link de descarga de la tabla de ADNIMERGE en formato .csv	43
3.9.	Localización del link de descarga de la tabla de ADNIMERGE comprimida en formato .tar.gz	44
3.10.	Logotipo de MATLAB (<i>MATrix LABoratory</i>)	58
3.11.	Logotipo de <i>FreeSurfer</i>	59

3.12. Logotipo de R	60
3.13. Logotipo de PuTTY	61
3.14. Logotipo de Xming	62
3.15. Logotipo de FileZilla	63
3.16. Logotipo de tmux	63
3.17. Logotipo del Centro de supercomputación y visualización de Madrid .	65
4.1. Fragmento del apartado de <i>Frequently Asked Questions</i> en la página web de ADNI.	84
4.2. Identificador de la visita (marcado en rojo) en el archivo .xml correspondiente a una visita.	84
4.3. Identificador de la primera visita en ADNI-2 en el archivo .xml. . . .	85
5.1. Localización de los lotes utilizados en el trabajo	100
5.2. Visitas de estudios previos utilizadas en el trabajo.	102
5.3. Población total utilizada en el trabajo.	104
5.4. Gráficas de dispersión de los valores mínimos del coeficiente de correlación de Pearson (eje de abcisas) e índices de Sørensen-Dice (eje de ordenadas) de cada sujeto. A la izquierda se muestran los valores para el volumen hipocampal y a la derecha los valores para el espesor de la corteza cerebral.	105
5.5. Comparación entre los valores del volumen del hipocampo (arriba) y el volumen de la corteza cerebral (abajo) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer (stats) y los calculados por la máscara del control de calidad (aseg). Se muestran las comparaciones para el hemisferio izquierdo (izquierda) y el derecho (derecha).	106
5.6. Comparación entre el los valores del volumen del hipocampo (izquierda) y el volumen intracraneal (derecha) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos mediante FreeSurfer 4.4 (datos incluidos en la tabla de ADNIMERGE).	107
5.7. Comparación de los valores del volumen ventricular obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos mediante FreeSurfer 4.4 (datos incluidos en la tabla de ADNIMERGE).	108
5.8. Trayectorias medias suavizadas del volumen del hipocampo normalizado (izquierda) y del espesor de la corteza entorrinal (derecha) en la población procedente de estudios previos. Se comparan las trayectorias de los grupos clínicos estudiados con las obtenidas en el estudio de Bernal Rusiel et al. [18].	109
5.9. Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia.	110

5.10. Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia. 110

5.11. Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de anual del volumen hipocampal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia. 111

5.12. Gráficas de dispersión de los valores mínimos del coeficiente de correlación de Pearson (eje de abcisas) e índices de Sørensen-Dice (eje de ordenadas) de cada sujeto. A la izquierda se muestran los valores para el volumen hipocampal y a la derecha los valores para el espesor de la corteza cerebral. 112

5.13. Comparación entre el los valores del volumen del hipocampo (arriba) y el volumen de la corteza cerebral (abajo) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer (stats) y los calculados por la máscara del control de calidad (aseg). Se muestran las comparaciones para el hemisferio izquierdo (izquierda) y el derecho (derecha). 113

5.14. Comparación entre los valores del volumen del hipocampo (izquierda) y el volumen intracraneal (derecha) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos mediante FreeSurfer 4.4 (datos incluidos en la tabla de ADNIMERGE). 114

5.15. Comparación de los valores del volumen ventricular obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos mediante FreeSurfer 4.4 (datos incluidos en la tabla de ADNIMERGE). 114

5.16. Trayectorias medias suavizadas del volumen del hipocampo normalizado (izquierda) y del espesor de la corteza entorrinal (derecha) en la población añadida. Se comparan las trayectorias de los grupos clínicos estudiados con las obtenidas en el estudio de Bernal Rusiel et al. [18]. 115

5.17. Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia. 115

5.18. Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia. 116

5.19. Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de anual del volumen hipocampal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia. 116

5.20. Comparación del volumen hipocampal en cada hemisferio 117

5.21. Comparación del grosor de la corteza entorrinal en cada hemisferio . . 118

5.22. Comparación del volumen hipocampal en ambos hemisferios 118

5.23. Comparación del grosor de la corteza entorrinal en ambos hemisferios 119

5.24. Comparación del volumen ventricular lateral en ambos hemisferios . . 119

5.25. Comparación del volumen intracraneal total	120
5.26. Comparación del volumen hipocampal en cada hemisferio	120
5.27. Comparación del grosor de la corteza entorrinal en cada hemisferio . .	121
5.28. Comparación del volumen hipocampal en ambos hemisferios	121
5.29. Comparación del grosor de la corteza entorrinal en ambos hemisferios	122
5.30. Comparación del volumen ventricular lateral en ambos hemisferios . .	122
5.31. Comparación del volumen intracraneal total	123
5.32. Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo en la población estudiada con criterio clínico. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo)	125
5.33. Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo con el paso del tiempo en la población estudiada con criterio clínico. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo)	126
5.34. Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo en la población estudiada con criterio amiloide. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo)	127
5.35. Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo con el paso del tiempo en la población estudiada con criterio amiloide. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo)	128
5.36. Matriz de correlación del intercepto del conjunto evaluado en la población MRI+NM.	139
5.37. Matriz de correlación de la pendiente del conjunto evaluado en la población MRI+NM.	139
5.38. Distribución de los sujetos una vez se ha realizado el modelado en la población MRI+NM.	140
5.39. Matriz de correlación del intercepto del conjunto evaluado en la población MRI+NM+CSF.	141
5.40. Matriz de correlación de la pendiente del conjunto evaluado en la población MRI+NM+CSF.	142
5.41. Distribución de los sujetos una vez se ha realizado el modelado en la población MRI+NM+CSF.	142
5.42. Matriz de correlación del intercepto del conjunto evaluado en la población MRI+NM+CSF(+).	144
5.43. Matriz de correlación de la pendiente del conjunto evaluado en la población MRI+NM+CSF(+).	145

5.44. Distribución de los sujetos una vez se ha realizado el modelado en la población MRI+NM+CSF(+). 146

5.45. Trayectorias *short_term* (en color verde los sujetos sMCI, azul los sujetos pMCI y rojo los sujetos AD) y *long_term* (en negro) de los marcadores elegidos (RAVLT, EcogSP, ADAS13, FAQ, MMSE, CDR) en la población MRI+NM. 148

5.46. Trayectorias *short_term* (en color verde los sujetos sMCI, azul los sujetos pMCI y rojo los sujetos AD) y *long_term* (en negro) de los marcadores elegidos (RAVLT, EcogSP, ADAS13, FAQ, MMSE, CDR, FDG) en la población MRI+NM+CSF. 149

5.47. Trayectorias *short_term* (en color verde los sujetos sMCI, azul los sujetos pMCI y rojo los sujetos AD) y *long_term* (en negro) de los marcadores elegidos (RAVLT, EcogSP, ADAS13, FAQ, MMSE, CDR) en la población MRI+NM+CSF(+). 150

5.48. Comparación entre las trayectorias originales de los marcadores comunes entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha). 152

5.49. Comparación entre las trayectorias convertidas a percentiles de los marcadores comunes entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha). 153

5.50. Comparación entre las matrices de correlación (intercepto) del conjunto de marcadores con mejor rendimiento obtenido en el mes 24 (m24) entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha). 155

5.51. Comparación entre las matrices de correlación (pendiente) del conjunto de marcadores con mejor rendimiento obtenido en el mes 24 (m24) entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha). 156

5.52. Comparación entre las trayectorias originales de los marcadores comunes entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha) obtenidos en los modelos predictivos realizados en el mes 24 (m24). 159

5.53. Comparación entre las trayectorias convertidas a percentiles de los marcadores comunes entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha) obtenidos en los modelos predictivos realizados en el mes 24 (m24). 160

6.1. Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo (A) y el efecto del paso del tiempo (B) en la población estudiada con criterio clínico. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo). . . 162

- 6.2. Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo (A) y el efecto del paso del tiempo (B) en la población estudiada con criterio amiloide. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo). 163
- 6.3. Trayectoria longitudinal de cada uno de los marcadores analizados en el modelado de la progresión de la enfermedad del vector 2 (NHV, IPT, RAVLT_perc.forgetting, ADAS13, FAQ y EcogSPTotal) de la población realizada siguiendo el criterio clínico (MRI+NM). 170
- 6.4. Trayectoria longitudinal de cada uno de los marcadores analizados en el modelado de la progresión de la enfermedad del vector 6 (NHV, IPT, RAVLT_perc.forgetting, ADAS13, FAQ, EcogSPTotal y FDG) de la población realizada siguiendo el criterio amiloide (MRI+NM+CSF(+)).170
- 6.5. Comparación de las trayectorias longitudinales de los marcadores comunes entre la población realizada siguiendo el criterio clínico (línea discontinua) y la población realizada siguiendo el criterio amiloide (línea continua). 171
- A.1. Matriz de confusión. 176
- A.2. Curvas ROC. Fuente: *Hospital universitario Ramón y Cajal* 178
- A.3. Representación del modelado de efectos lineales mixtos. En los diferentes colores se muestran las trayectorias individuales en cada sujeto que sigue el marcador en cuestión a lo largo del tiempo. En color marrón se muestra la trayectoria grupal de los sujetos que contempla los efectos fijos. 180

Índice de tablas

- 3.1. Características clínicas, demográficas y medidas de volumetría de los sujetos de la población compuesta por sujetos con tests neuropsicológicos y datos obtenidos a partir del procesamiento de imágenes. . 55

- 3.2. Características clínicas, demográficas y medidas de volumetría de los sujetos de la población compuesta por sujetos con tests neuropsicológicos, datos obtenidos a partir del procesamiento de imágenes y medidas de CSF/PET. 56

- 3.3. Características clínicas, demográficas y medidas de volumetría de los sujetos de la población compuesta por sujetos con tests neuropsicológicos, datos obtenidos a partir del procesamiento de imágenes y medidas de CSF/PET en sujetos dentro del Alzheimer's Continuum. . 57

- 5.1. Resultados de la realización de los modelos predictivos en la diferenciación entre sujetos con deterioro cognitivo leve estable (sMCI) y sujetos que convierten a demencia producida por el AD (pMCI) en *baseline* (bl), mes 12 (m12) y mes 24 (m24) con biomarcadores procedentes de tests neuropsicológicos y datos obtenidos de imágenes MRI. La notación de las medidas MRI vienen dada por un acrónimo de la estructura del cerebro. El subíndice indica el tipo de medida siendo V = Volumen y E = Espesor. Y para el resto de acrónimos será: H = Hipocampo, A = Amígdala, I = Lóbulo parietal inferior, M = Lóbulo temporal medio, F = Giro fusiforme, E = Corteza Entorrinal. Los acrónimos de los tests neuropsicológicos son los siguientes: A11 = ADAS11, A13 = ADAS13, AQ4 = ADASQ4, FAQ = Functional Activities Questionnaire, CDR = Clinical Dementia Rating, RI = RAVLT immediate, RPF = RAVLT percentile forgetting, ESP = Everyday Cognition Study Partner Report. Los acrónimos de los subíndices de los modelos son los siguientes: m24 = Mes 24, m12 = Mes 12, bl = *baseline*. Los acrónimos de los superíndices son: ROI-CAM = test neuropsicológicos + datos de MRI. Los acrónimos de los modelos son: FS = Población propia, A = Tabla de ADNIMERGE. . 131

- 5.2. Resultados de la realización de los modelos predictivos en la diferenciación entre sujetos con deterioro cognitivo leve estable (sMCI) y sujetos que convierten a demencia producida por el AD (pMCI) en *baseline* (bl), mes 12 (m12) y mes 24 (m24) con biomarcadores procedentes de tests neuropsicológicos, datos obtenidos de imágenes MRI y datos de CSF y/o PET. La notación de las medidas MRI vienen dada por un acrónimo de la estructura del cerebro. El subíndice indica el tipo de medida siendo V = Volumen y E = Espesor. Y para el resto de acrónimos será: H = Hipocampo, A = Amígdala, F = Giro fusiforme, E = Corteza Entorrinal. Los acrónimos de los tests neuropsicológicos son los siguientes: A11 = ADAS11, A13 = ADAS13, AQ4 = ADASQ4, FAQ = Functional Activities Questionnaire, CDR = Clinical Dementia Rating, RI = RAVLT immediate, RPF = RAVLT percentile forgetting, ESP = Everyday Cognition Study Partner Report. Los acrónimos de las medidas de CSF son los siguientes: AB = β -amiloide, TAU = Proteína Tau, PT = Proteína Tau fosforilada, TAB = Proteína Tau/ β -amiloide, PTAB = Proteína Tau fosforilada/ β -amiloide. Los acrónimos de los subíndices de los modelos son los siguientes: m24 = Mes 24, m12 = Mes 12, bl = *baseline*. Los acrónimos de los superíndices son: CSF = test neuropsicológicos + datos de MRI + medidas de CSF/PET. Los acrónimos de los modelos son: FS = Población propia, A = Tabla de ADNIMERGE.133
- 5.3. Resultados de la realización de los modelos predictivos en la diferenciación entre sujetos con deterioro cognitivo leve estable (sMCI) y sujetos que convierten a demencia producida por el AD (pMCI) en *baseline* (bl), mes 12 (m12) y mes 24 (m24) con biomarcadores procedentes de tests neuropsicológicos, datos obtenidos de imágenes MRI y datos de CSF y/o PET. La notación de las medidas MRI vienen dada por un acrónimo de la estructura del cerebro. El subíndice indica el tipo de medida siendo V = Volumen y E = Espesor. Y para el resto de acrónimos será: H = Hipocampo, A = Amígdala, F = Giro fusiforme, E = Corteza Entorrinal. Los acrónimos de los tests neuropsicológicos son los siguientes: A11 = ADAS11, A13 = ADAS13, AQ4 = ADASQ4, FAQ = Functional Activities Questionnaire, CDR = Clinical Dementia Rating, RI = RAVLT immediate, RPF = RAVLT percentile forgetting, ESP = Everyday Cognition Study Partner Report. Los acrónimos de las medidas de CSF y PET son los siguientes: AB = β -amiloide, TAU = Proteína Tau, PTAU = Proteína Tau fosforilada, TAB = Proteína Tau/ β -amiloide, PTAB = Proteína Tau fosforilada/ β -amiloide, FDG = PET de Fluorodeoxiglucosa. Los acrónimos de los subíndices de los modelos son los siguientes: m24 = Mes 24, m12 = Mes 12, bl = *baseline*. Los acrónimos de los superíndices son: ABETA = test neuropsicológicos + datos de MRI + medidas de CSF/PET en sujetos con amiloide positivo. Los acrónimos de los modelos son: FS = Población propia, A = Tabla de ADNIMERGE. 134

5.4. Valores del error medio procedentes del modelado en la población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes. 140

5.5. Valores del rendimiento del conjunto de características elegido en la población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes. 140

5.6. Valores del error medio procedentes del modelado en la población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y valores de medidas CSF/TAU. 143

5.7. Valores del rendimiento del conjunto de características elegido en la población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas CSF. 143

5.8. Valores del error medio procedentes del modelado en la población con medidas neuropsicológicas , datos procedentes del análisis de imágenes y valores de medidas CSF/TAU en sujetos con diagnóstico positivo de amiloide. 145

5.9. Valores del rendimiento del conjunto de características elegido en la población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de CSF/PET en sujetos con diagnóstico amiloide positivo. 146

5.10. Valores de rendimiento del conjunto de características obtenido en los modelos predictivos (bl, m12 y m24), los conjuntos utilizados para el modelado de la progresión de la enfermedad (Correlación) y vectores siguiendo el criterio establecido en la población compuesta por sujetos siguiendo el criterio clínico (MRI+NM). 157

5.11. Valores de rendimiento del conjunto de características obtenido en los modelos predictivos (bl, m12 y m24), los conjuntos utilizados para el modelado de la progresión de la enfermedad (Correlación) y vectores siguiendo el criterio establecido en la población compuesta por sujetos siguiendo el criterio amiloide (MRI+NM+CSF(+)). 158

6.1. Comparación de los valores de los marcadores en tiempo umbral con los umbrales obtenidos en otros estudios. MRI+NM = Población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes, MRI+NM+CSF = Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebroespinal o PET, MRI+NM+CSF(+) = Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebroespinal o PET con un diagnóstico positivo en AD según el criterio propuesto por Hansson et al. [27]. 166

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación del proyecto

1.1.1. La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's Disease*) es una enfermedad neurodegenerativa, es la forma más común de demencia, y está referida a un síndrome (grupo de síntomas relacionados entre sí). Dicho síndrome se caracteriza por la pérdida de habilidades cognitivas como la memoria, pensamiento u otras habilidades mentales, afectando y dificultando la vida cotidiana de la persona.

La causa exacta de la aparición del AD no se conoce de manera completa, pero sí que existen factores que ocasionan que la persona que los posea sea más propensa a desarrollar la enfermedad. Los factores que aumentan las posibilidades de padecer esta enfermedad son:

- Edad avanzada de la persona (la mayoría de afectados con Alzheimer son personas con edad superior a 65 años), aunque también puede desarrollarse en personas más jóvenes. El riesgo de aparición aumenta a medida que se incrementa la edad.
- Familiares cercanos que hayan padecido Alzheimer.
- Depresión sin tratamiento (aunque también puede ser uno de los síntomas).
- Factores personales y estilo de vida asociado a enfermedades cardiovasculares.

El AD es una enfermedad progresiva y los síntomas de demencia empeoran con el paso del tiempo. El primer síntoma suele presentarse en forma de leves problemas de memoria, y conforme va avanzando el tiempo los problemas de memoria empeoran y nuevos síntomas tales como desorientación, problemas con el lenguaje, lo que dificulta mantener una conversación, dificultad para realizar actividades cotidianas, dificultad para tragar, cambios en la personalidad, ansiedad o depresión, entre otros pueden ir desarrollándose. [14] El Alzheimer no forma parte de las características normales del envejecimiento y no se debe considerar como tal ni del proceso gradual y adaptativo que se produce al envejecer.

1.1.2. Impacto socioeconómico

El Alzheimer es responsable de entre un 60 y 80 por ciento de los casos de demencia [9]. Pero el Alzheimer no es solo una enfermedad asociada a la vejez. Aproximadamente 1 de cada 20 casos diagnosticados son personas con una edad comprendida entre los 40 y 65 años. En este último caso se le conoce como enfermedad de Alzheimer de inicio precoz o también conocida como Alzheimer de inicio temprano. 1 de cada 14 personas con edad mayor a 65 años padece Alzheimer, sucediendo lo mismo a 1 de cada 6 personas por encima de 80 años.

El Alzheimer es la sexta principal causa de muerte en Estados Unidos [9]. Las personas con Alzheimer viven un promedio de ocho años después de que los síntomas se vuelven evidentes. Pero, la supervivencia tras el diagnóstico puede variar en gran medida dependiendo de la persona, su edad y su forma de vida.

A nivel económico, aunque el curso de la enfermedad es heterogéneo y por lo tanto, los gastos asociados a la misma son muy variables, el aumento del grado de discapacidad del paciente con el paso del tiempo hace que el gasto a nivel familiar aumente de manera considerable. De media en España, cada paciente tiene un coste de 24.184 euros al año. Un 71 % de ese coste (17.170 euros) es asumido por los propios afectados y el resto por el estado.

Actualmente no existe cura para el AD pero sí existen medicamentos para ralentizar el avance de los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

Por ello, se está trabajando a nivel mundial para intentar encontrar mejores métodos de tratar la enfermedad, así como para evitar su evolución. A su vez, también resulta precisa la investigación de métodos para detectar el AD de forma precoz a efectos de poder ofrecer un tratamiento óptimo antes del desarrollo de los síntomas de la enfermedad.

1.1.3. Objetivo: Descripción biológica objetiva de la enfermedad de Alzheimer

A nivel biológico, se estudian dos estructuras anormales encontradas en abundancia en personas que desarrollan la enfermedad:

- **Placas:** Son depósitos compuestos por la acumulación de fragmentos de proteína β -amiloide entre las células nerviosas.
- **Ovillos:** Fibras retorcidas de proteína tau acumuladas en el interior de las células.

A continuación se describe el artículo escrito por Jack Jr. et al. [31] en relación a la descripción biológica del AD.

El AD se definió como una entidad clínica-patológica. El diagnóstico definitivo se produce *post-mortem*, tras una autopsia mientras que en vida el diagnóstico se realiza como posible o probable Alzheimer. El término AD (*Alzheimer's Disease*) se usó para describir dos entidades: síndromes clínicos prototipados sin verificación neuropática y los cambios neuropáticos producidos por AD. Sin embargo, un síndrome es el resultado de una o varias enfermedades. Para descubrir intervenciones que

retrasan o incluso para prevenir la aparición de los síntomas es necesario una definición basada en la biología que incluya la fase preclínica. La definición de Alzheimer debe distinguir entre un síndrome y una enfermedad. Según Jack Jr. et al. [31] la demencia no es una enfermedad, sino un síndrome compuesto de señales y síntomas causados por múltiples enfermedades, siendo una de ellas el Alzheimer.

En 2011, el *The National Institute on Aging* (NIAA-AA) y la asociación de la enfermedad de Alzheimer crearon diferentes recomendaciones para el diagnóstico de Alzheimer preclínico, leve deterioro cognitivo (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) y demencia (etapas de la enfermedad de Alzheimer). Se sostiene que el AD está definido por el proceso patológico que puede ser documentado mediante examen "post-mortem" o en vivo mediante biomarcadores. Este diagnóstico no está basado en síntomas, sino en el estudio de los biomarcadores de personas vivas. Dichos biomarcadores están agrupados en: β -amiloide, tau patológica y neurodegeneración. Cada biomarcador se clasifica por el proceso patológico que produce. La "etiqueta" de AD únicamente se puede aplicar si se encuentran pruebas de depósitos de $A\beta$ y tau patológica. El cambio patológico del Alzheimer y la enfermedad de Alzheimer no serían entidades separadas sino distintas fases del *Alzheimer continuum*. Estas definiciones son aplicadas independientemente de los síntomas clínicos. Esta metodología no debe ser restrictiva para otros métodos alternativos que no hagan uso de biomarcadores, ya que habrá situaciones en las que no se sea posible la obtención de los mismos.

Biomarcadores de AD

La clasificación de los biomarcadores se realizó siguiendo el esquema denominado AT(N), y reconoce 3 grupos generales de biomarcadores basados en el proceso patológico que mide cada uno.

- **A:** Biomarcadores de placas $A\beta$ de unión a ligando amiloide PET o bajo CSF $A\beta_{42}$.
- **T:** Biomarcadores de tau fibrilar, son de elevada CSF tau fosforilada (P-tau) y de unión a ligando PET
- **N:** Biomarcadores de neurodegeneración o de lesión neuronal son CSF T-tau, FDG PET hipometabolismo y atrofia en MRI.

Se ha demostrado que los biomarcadores que previamente solo se relacionaban a AD también aparecen en personas sin Alzheimer. Esta clasificación soluciona dicho problema, ya que separa aún más esos biomarcadores. Para realizar la clasificación se usa indistintamente un estudio de imagen (MRI) o CSF (*Cerebral Spinal fluid*). Pudiendo combinar ambos, pero siempre será preferible la obtención de biomarcadores por MRI por encima de CSF por el coste elevado asociado a la obtención de medidas por punción lumbar (CSF) y por las molestias que pueda ocasionar al paciente.

Estadificación de la enfermedad de Alzheimer

Individuos con algún tipo de limitación y con marcadores anormales de amiloide presentan una progresión más rápida de atrofia, hipermetabolismo y declive cognitivo. La proporción de PET-positivo amiloide en individuos clínicamente normales es casi paralela a la prevalencia específica por edad de individuos diagnosticados con AD. Los primeros biomarcadores que se consideran anormales son los $A\beta$. Estos datos humanos y animales sugieren cierta relación entre $A\beta$ y AD. Aunque las β -amiloides por sí solas no pueden causar deterioro cognitivo directamente, puede ser suficiente para producir cambios patológicos que sí produzcan deterioro cognitivo. Esto sugiere que los biomarcadores de β -amiloides pueden servir como algo característico de AD. Aunque deben ir acompañados de filamento helicoidal emparejado (PHF) y depósitos de tau para cumplir el criterio neuropático de AD. Por lo que, un individuo con pruebas de deposición de $A\beta$, pero con un tau normal se le etiquetaría como "Cambio patológico del Alzheimer".

Los biomarcadores de amiloide, tau patológico y neurodegeneración/lesiones neuronales deben ser medidos de manera continua. Normalmente, los biomarcadores usados en medicina suelen usar un punto de corte para una distinción clara entre normal y anormal. Esta categorización discreta también es necesaria para las pruebas clínicas de AD, ya que esos puntos de corte pueden servir como criterio de inclusión o exclusión. La adición de puntos de corte en la clasificación definida anteriormente genera 8 perfiles de biomarcadores diferentes (AT(N)). Este sistema asigna a cada individuo una de las 5 categorías según su perfil de biomarcadores (*Normal AD biomarkers, Alzheimer's pathological change, Alzheimer's disease, Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, Non-AD pathologic change*)(ver 1.1):

Biomarcadores de tipo A

Los biomarcadores CSF se obtienen mediante punción lumbar analizando fluido cerebroespinal en los que se pueden medir concentraciones de proteínas u otras secreciones en un punto determinado en el tiempo. Bajo $A\beta_{42}$ es considerado un biomarcador del estado patológico que se encuentra relacionado con la formación de placas de proteína amiloide, directamente relacionado con el desarrollo de AD.

Biomarcadores de tipo T

Respecto al Tau PET, al menos una generación de ligandos se ha demostrado como un biomarcador fiable de los depósitos de tau. Elevadas relaciones de tau PET en el lóbulo medio temporal y el neocórtex está fuertemente asociado con escáneres con amiloide PET positivo y con discapacidad clínica a lo largo del espectro clínico que abarca desde el envejecimiento normal hasta la demencia.

Biomarcadores de tipo N

Los biomarcadores del grupo (N) son indicadores de neurodegeneración o lesión neuronal, pero no específico de AD, tampoco se encuentran entre los biomarcadores

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Figura 1.1: Perfiles y características de cada combinación de biomarcadores. Fuente: *Jack Jr. et al. [31]*

neuropáticos usados para el diagnóstico de AD. Por ello se escribe entre paréntesis, para diferenciarla de AT. Sin embargo, la combinación de MRI anormal, CSF. T-tau o FDG PET con un biomarcador amiloide anormal ofrece una mejor predicción de deterioro cognitivo, en comparación con un estudio de amiloide sencillo. Por lo tanto, el grupo de biomarcadores (N) aporta estadificación patológica.

1.2. Objetivos

Los objetivos que se pretende alcanzar mediante el desarrollo del presente trabajo son los siguientes:

- Detección de los biomarcadores más significativos en la progresión de sujetos diagnosticados con deterioro cognitivo leve (MCI) hasta la demencia producida por AD. Dichos marcadores serán utilizados para la construcción de modelos predictivos con el objetivo de poder predecir el desarrollo de la enfermedad en sujetos ajenos al estudio.
- Modelización de los biomarcadores en el tiempo mediante el uso de modelos matemáticos.
- Obtención de resultados con valores similares a estudios de referencia.
- Documentación detallada y precisa de cada uno de los procedimientos llevados a cabo con el objetivo de una posible contribución a trabajos futuros.

1.3. Estructura del documento

A continuación y para facilitar la lectura del documento, se detalla el contenido de cada capítulo:

- Capítulo 1: Introducción a la enfermedad de Alzheimer.
- Capítulo 2: Estado del arte de los métodos utilizados en el estudio y resúmenes de las investigaciones previas con mayor peso en el actual trabajo.
- Capítulo 3: Explicación de manera detallada de cada una de las herramientas utilizadas en el desarrollo del trabajo, incluyendo programas y servicios.
- Capítulo 4: Explicación de la metodología utilizada en la realización de cada fase del estudio.
- Capítulo 5: Presentación de los resultados del estudio.
- Capítulo 6: Análisis de los resultados obtenidos y conclusiones al respecto, incluyendo posibles trabajos futuros.

Capítulo 2

Estado del arte

En este capítulo se presenta el estado del arte en el estudio de la enfermedad de Alzheimer y su tratamiento. También se analizan artículos previos que han sido de utilidad para el desarrollo del trabajo.

2.1. Herramientas para el diagnóstico de la enfermedad

El diagnóstico temprano o la detección del AD en etapas tempranas de la enfermedad se está convirtiendo en una rama de investigación cada vez más importante. El avance de los métodos de diagnóstico, como se puede ver en Jack Jr. et al. [31], donde se presentan los biomarcadores para el diagnóstico temprano de la enfermedad.

En los últimos años se ha producido una evolución de las técnicas en la predicción del AD y su progresión, primando técnicas que hacen uso de inteligencia artificial para una correcta clasificación de los sujetos según su estado clínico. Existen artículos que hacen uso de distintas técnicas de *machine learning* como el uso de redes neuronales *deep learning* [41] para la clasificación de sujetos. No obstante, en trabajo hace uso de técnicas de *machine learning* descritas en el artículo de Platero and Tobar [43] que permite la selección de características que presenten la mayor precisión.

El diagnóstico asistido por ordenador no se utilizó ampliamente hasta hace relativamente poco y el rendimiento de la clasificación no alcanzó el estándar de uso práctico. Actualmente, cada vez un mayor número de estudios utilizan técnicas de inteligencia artificial mediante modelos de *machine learning*.

2.2. Tratamiento de la enfermedad del Alzheimer

El AD es una enfermedad compleja y, en el estado de la técnica actual, es poco probable que algún medicamento o intervención clínica neutralice por completo la enfermedad. Hoy en día existen medicamentos cuyo enfoque principal está dirigido a la mejora de los síntomas de los pacientes y a una ralentización del avance de la enfermedad. El desarrollo de medicamentos en la actualidad está enfocado al trata-

miento de la enfermedad subyacente y a poder detener o reducir el daño celular que produce a medio-largo plazo. No obstante, el desarrollo de ese tipo de medicamentos se encuentra en una fase relativamente temprana.

Hay una cierta cantidad de medicamentos aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, *Food and Drug Administration*) para el tratamiento de pacientes diagnosticados con AD. El tratamiento de los síntomas permite que los pacientes tengan más tranquilidad, dignidad e independencia durante un periodo de tiempo más amplio.

La mayoría de las medicinas funcionan mejor en sujetos que se encuentran en las etapas tempranas de la enfermedad, ralentizando el empeoramiento de los síntomas, por ello es tan importante un diagnóstico temprano de la enfermedad.

- **Tratamiento del AD leve a moderado:** Los medicamentos llamados inhibidores de la colinesterasa se prescriben para el tratamiento de AD leve a moderado. Estos medicamentos pueden ayudar a reducir algunos síntomas y a favorecer el control de algunos síntomas del comportamiento. Los medicamentos son Razadyne (galantamina), Exelon (rivastigmina) y Aricept (donepezil).

Los científicos aún no comprenden completamente cómo funcionan los inhibidores de la colinesterasa para tratar el AD, no obstante, las investigaciones indican que previenen la descomposición de la acetilcolina, una sustancia química del cerebro que se cree que es importante para la memoria y el pensamiento. A medida que avanza el AD, el cerebro produce cada vez menos acetilcolina; por lo tanto, los inhibidores de la colinesterasa pueden eventualmente perder su efecto.

- **Tratamiento del AD moderado a severo:** Se prescribe un medicamento conocido como Namenda (memantina), un antagonista del N-metil D-aspartato (NMDA), para el tratamiento del AD de moderada a grave. El efecto principal de este medicamento es la disminución de los síntomas, lo que podría permitir a algunas personas mantener ciertas funciones diarias más allá de lo que podrían haber hecho sin este medicamento. A título de ejemplo, Namenda puede ayudar a una persona en las últimas etapas de la enfermedad a mantener su capacidad de usar el baño de forma independiente durante varios meses más, suponiendo un beneficio tanto para la persona con Alzheimer como para los cuidadores.

La FDA también ha aprobado Aricept, el parche Exelon y Namzaric, una combinación de Namenda y Aricept, para el tratamiento del AD moderado a grave.

Se cree que Namenda actúa regulando el glutamato, una sustancia química del cerebro. Cuando se produce en cantidades excesivas, el glutamato puede provocar la muerte de las células cerebrales. Debido a que los antagonistas de NMDA funcionan de manera diferente a los inhibidores de colinesterasa, los dos tipos de medicamentos se pueden prescribir en combinación.

Los médicos suelen prescribir a los pacientes dosis bajas de fármacos y gradualmente aumentar la dosis según la tolerancia del paciente al fármaco. Los pacientes deben ser monitoreados en todo momento ya que todos esos medicamentos tienen efectos secundarios.

Existen algunos medicamentos, como somníferos, ansiolíticos, anticonvulsivos y antipsicóticos, que una persona con AD debe tomar únicamente después de que el médico le haya explicado todos los riesgos y efectos secundarios del medicamento. Del mismo modo, sólo puede después de haber probado otras opciones más seguras (sin ser medicamentos) que no hayan ayudado a tratar el problema.

2.3. Estudios previos

En esta sección se presentan resúmenes de los artículos principales utilizados en la elaboración del trabajo.

2.3.1. Modelado espaciotemporal mediante efectos lineales mixtos para el análisis univariante de datos longitudinales obtenidos por neuroimagen (*Spatiotemporal linear mixed effects modeling for the mass-univariate analysis of longitudinal neuroimage data*)

Introducción

Este artículo es una continuación del anterior artículo de Bernal Rusiel et al. [18] en el que se presentaba la aplicación del modelado por efectos lineales mixtos (LME, *Linear Mixed Effects*) a medidas obtenidas en un estudio longitudinal. Este artículo presenta una ampliación del modelado LME aplicado a datos obtenidos mediante neuroimágenes longitudinales (LNI, Longitudinal Neuroimaging). Dicha aplicación del modelo es denominada ST-LME (*Spatiotemporal-LME*) y hace uso de la estructura espacial de las imágenes para el análisis de las medidas del espesor de la corteza cerebral obtenidas mediante FreeSurfer.

En [18] se presenta el modelado LME como un método maduro y versátil para el análisis de datos gracias al modelado de la estructura de la covarianza en datos tomados de manera continua y su habilidad para el manejo de datos longitudinales, sin medidas en algunos puntos en el tiempo o, siendo obtenidos de manera no uniforme.

El objetivo principal es la extensión del modelado LME a datos espaciales presentes en LNI y permitir un análisis masivo-univariante de los efectos. El análisis masivo-univariante es ampliamente usado al ser un método poderoso para la identificación y caracterización de variaciones específicas de ciertas regiones a lo largo del cerebro producidas por condiciones de interés clínicas, experimentales o biológicas. Este enfoque es complementario al análisis univariante basado en hipótesis, en el que se utilizan estadísticas obtenidas *a priori*, priorizando las regiones de interés (ROI, *Regions Of Interest*) o medidas totales del cerebro.

El análisis de los datos espaciales presentes en LNI mediante otros métodos presentaba ciertos problemas que son subsanados con el ST-LME. Primero, la selección del modelo normalmente se realiza por cada vóxel independientemente del resto. Este proceso suele estar basado en un test estadístico y sufre problemas de comparaciones múltiples. Segundo, los modelos a nivel de vóxel no usan la estructura espacial de los datos ya que modelan los componentes de la covarianza de manera

separada al resto de vóxeles en el mismo volumen. Como consecuencia de esto los estimadores son menos eficientes y el poder estadístico se ve reducido. Estos problemas se verán solucionados en la extensión espaciotemporal del modelado LME para el análisis masivo-univariante de datos obtenidos mediante LNI.

Con este método se aprovechará el análisis masivo-univariante, donde el análisis es realizado en un gran número de localizaciones espaciales (vóxeles o vértices) en la imagen y así obtener la estructura de la covarianza temporal en localizaciones cercanas. Esta estrategia mejora la precisión en la estimación de parámetros y en grados de libertad estadísticos con un aumento en el poder estadístico.

Modelos LME de vóxeles/vértices (V-LME)

Un enfoque relativamente básico de aplicación del modelado LME a datos espaciotemporales es la aplicación de dicho modelado a cada localización espacial de manera independiente. El modelado LME basado en vóxeles/vértices se denomina V-LME y ofrece una estrategia parsimoniosa de modelar de manera conjunta las estructuras de la media y covarianza en datos longitudinales. La idea central del LME es permitir a un subconjunto de los parámetros de regresión variar de forma aleatoria entre sujetos de manera que la trayectoria media es modelada como una combinación de los efectos "fijos" de la población y efectos aleatorios específicos de cada sujeto.

El modelo LME puede expresarse como

$$Y_i = X_i\beta + Z_ib_i + e_i, \quad (2.1)$$

siendo Y_i el vector de medidas en serie del sujeto i , X_i la matriz de diseño de los efectos fijos de cada sujeto, β el vector que denota los coeficientes de regresión de los efectos fijos desconocidos, Z_i la matriz de diseño para los efectos aleatorios, b_i un vector de efectos aleatorios que refleja como el subconjunto de parámetros de regresión para el sujeto i^{th} se deriva de la población y e_i un vector independiente que representa los errores de medida o de muestreo distribuidos de manera idéntica entre sujetos.

La elección de variables independientes debe hacerse sobre la base de la materia. La contribución de medidas variables con el tiempo determinarán la trayectoria media temporal. Una estrategia es asumir la linealidad de las trayectorias por la corta duración de los estudios longitudinales que únicamente pueden mostrar tendencias simples.

La matriz de la covarianza entre las medidas en serie y el sujeto ith es

$$Cov(Y_i) = \Sigma_i = Cov(Z_ib_i) + Cov(e_i) = Z_iDZ_i^T + \sigma^2I_{n_i}, \quad (2.2)$$

y su estructura es determinada por la elección de efectos aleatorios.

Modelos LME espaciotemporales (ST-LME)

En este método, la presunción principal es que la estructura de la covarianza temporal en el modelo LME es compartida entre varios puntos (vóxeles o vértices) en una ROI homogénea. Por lo tanto, hay una estructura paramétrica de la covarianza que modela la dependencia espacial entre puntos, dicha dependencia es despreciada por métodos basados únicamente en vóxeles/vértices.

Para realizar el modelado de la dependencia espacial suponemos una parcelación de una imagen en regiones homogéneas. Cada región será modelada separadamente. Nos centramos en una de ellas. Siendo g la región a considerar y v_g el número de vóxeles/vértices en dicha región. Y_{ig} representa el vector de medidas del sujeto i en la región g compuesto por la acumulación de vectores de medidas tomadas en serie

de v_g vóxeles, $Y_{ig} = \begin{pmatrix} Y_{ig1} \\ Y_{ig2} \\ \vdots \\ Y_{igv_g} \end{pmatrix}$. El modelado de la covarianza se realiza de la siguiente manera:

$$Cov(Y_{ig}) = W_{ig} = G_g \otimes \Sigma_{ig} = \begin{pmatrix} G_{g11}\Sigma_{ig} & G_{g12}\Sigma_{ig} & \dots & G_{g1v_g}\Sigma_{ig} \\ G_{g21}\Sigma_{ig} & G_{g22}\Sigma_{ig} & \dots & G_{g2v_g}\Sigma_{ig} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ G_{gv_g1}\Sigma_{ig} & G_{gv_g2}\Sigma_{ig} & \dots & G_{gv_gv_g}\Sigma_{ig} \end{pmatrix} \quad (2.3)$$

donde \otimes representa el producto de tensores de Kronecker, Σ_{ig} es la matriz de covarianza temporal específica de sujeto y región y G_g es una matriz que modela la estructura de la correlación espacial.

Finalmente, la distribución conjunta de las medidas en serie en la región g es $Y_{ig} \sim N(X_{ig}\beta_g, W_{ig})$, donde X_{ig} es la matriz de diseño de efectos fijos en cada localización y β_g es un vector de efectos aleatorios con el mismo número de elementos que vóxeles en la región g . Se usa probabilidad restringida máxima (REML, *Restricted Maximum Likelihood*) para la estimación de parámetros del modelo asociado a la región g .

Finalmente, se puede realizar una aproximación basada en la ecuación de Satterthwaite para el cómputo de los p-valores, para la hipótesis nula en cada vóxel/vértice usando las estimaciones de los parámetros temporales. Este enfoque utiliza una estrategia apropiada para el cálculo de la precisión de la estimación de los parámetros en una muestra de reducido tamaño. Dado que los modelos espaciotemporales utilizan las localizaciones para la estimación de los parámetros del modelo, la precisión de estas estimaciones debe ser más elevada que en otros métodos que no usan la estructura espacial de la imagen. Este incremento en la precisión y en los grados de libertad estadística del modelo permite un aumento en el poder estadístico del modelo.

Segmentación de la imagen en regiones homogéneas

En cada una de las regiones en las que se divide la imagen se considera que la estructura de la covarianza temporal es compartida en todos los vóxeles/vértices que forman parte de cada región. Para la descripción del algoritmo que automáticamente

identifica dicha parcelación de la imagen suponemos que tenemos una estimación aproximada de los componentes de la covarianza temporal en cada localización. Siendo R el dominio de la imagen en su totalidad, se busca dividir R en regiones homogéneas (R_1, R_2, \dots, R_r) de manera que la unión de todas las R_i formen R , que cada R_i sea una región conectada, que la intersección entre regiones sea la región nula y que todos los puntos de cada región homogénea cumplan el criterio de homogeneidad definido como $H(R_i) = \text{verdadero}$.

El algoritmo de segmentación consta de dos partes:

1. La región R es dividida de forma recursiva en un gran número de pequeñas regiones homogéneas hasta que todas las regiones cumplan el criterio de homogeneidad.
2. Las regiones pequeñas son combinadas usando una estrategia de crecimiento de regiones que fusiona las regiones vecinas de manera recursiva y comprueba si la región resultante sigue siendo homogénea. Este proceso se realiza hasta que no se pueda fusionar ninguna región sin alterar la homogeneidad de las regiones.

Dicho criterio de homogeneidad es verdadero cuando se cumplen los siguientes criterios: 1) más del 95 % de los vértices de la región tienen atributos que están a menos de k -veces la desviación estándar de la media de la región. 2) La correlación entre los residuos de los mínimos cuadrados (OLS, *Ordinary Least Squares*) en R_i es mayor que 0.5. Este umbral permite que la correlación entre los residuos decaiga de manera monótona con la distancia dentro de la región R_i para poder ser modelada por el modelo de correlación espacial de manera correcta.

Estimaciones iniciales de los parámetros de covarianza a nivel de vértice

Para la estimación de los parámetros de la covarianza a nivel de vértice se aplican fórmulas que realizan una estimación mediante mínimos cuadrados para el modelado de efectos mixtos y vienen dadas por Laird et al. [34]. Pueden aplicarse métodos iterativos para la maximización de la precisión en las estimaciones de los parámetros de manera opcional.

Una vez realizada la parcelación de la imagen, se efectúa la media de las estimaciones de los parámetros en cada región como una inicialización del procedimiento REML iterativo.

ADNI longitudinal

En la muestra analizada procedente de ADNI había cuatro grupos clínicos (CN, sMCI, pMCI y AD). Se analizó el espesor cortical longitudinal en toda la corteza cerebral ya que el AD está relacionado con el adelgazamiento de toda la corteza cerebral. Los mapas espaciales del espesor cortical fueron procesados por FreeSurfer de manera automática para cada punto de toma de medida en cada sujeto, que fue transferido a una plantilla común. Finalmente, cada mapa del grosor de la corteza era suavizado mediante un proceso iterativo.

Análisis estadísticos basados en LME

Se deben tomar dos decisiones importantes en un análisis de datos longitudinales mediante LME: la especificación de las variables independientes que modelan la trayectoria media temporal y la selección de variables independientes para la determinación de la estructura de la covarianza. En todos los análisis se utilizó *False Discovery Rate* (FDR) en dos etapas adaptativas para controlar múltiples comparaciones.

Según análisis previos de los datos en ADNI [18], se espera una trayectoria lineal del espesor cortical específica para cada grupo clínico durante el período de seguimiento de cada sujeto, aunque, para tener en cuenta una posible ausencia de linealidad se realizó un procedimiento de selección del modelo, empezando con un modelo cuadrático en tiempo que incluía las siguientes variables independientes como efectos fijos: tiempo de la toma de imagen desde *baseline*, tiempo al cuadrado, grupo clínico, interacciones entre indicadores del grupo clínico y el tiempo/(tiempo al cuadrado), edad en *baseline*, sexo, estado del genotipo APOE y años de educación. Los efectos aleatorios fueron determinados mediante una prueba de relación donde modelos enlazados eran comparados según un estadístico mixto basado en chi-cuadrado.

Después de realizar la corrección para múltiples comparaciones, más de un 80 % de los vértices incluyendo pendiente y tiempo. El tiempo al cuadrado no se encontraban dentro del conjunto de efectos aleatorios óptimos. Por lo que pendiente y tiempo se añadieron en el modelo final para todos los análisis restantes, sin incluir el término cuadrático.

En el método ST-LME se aplicaron cinco iteraciones de maximización para mejorar las estimaciones de los componentes de la covarianza a nivel de vértice que fueron utilizados como características en la segmentación.

Comparación entre ST-LME y otros métodos alternativos

En el primer experimento, el objetivo fue ofrecer una comparación objetiva entre los tres métodos a evaluar (ST-LME, V-LME y X-Slope (estimación del análisis transversal del cambio en el espesor cortical en cada vértice)).

La segmentación durante el análisis ST-LME se realizó de manera independiente para cada muestra de sujetos, reflejando la variabilidad en la segmentación. Para la evaluación del poder estadístico de los tres métodos se usó un método estadístico donde se elegirían subconjuntos de sujetos CN y AD y se realizarían análisis comparando el adelgazamiento del espesor de la corteza cerebral. La gran diferencia entre sujetos de ambos grupos permitió calcular el poder estadístico siguiendo un método de análisis basado en subconjuntos pseudo-independientes de tamaños variables, extraídos aleatoriamente de ADNI.

Para la elección de cada subconjunto a utilizar en la comparación se seleccionaron de forma aleatoria dos conjuntos de muestras independientes (CN + AD), sin superposición entre las dos muestras y cada muestra con el mismo número de sujetos AD que CN. Se repitió el proceso un total de 400 veces para obtener 400 pares de muestras (CN + AD). Además, para cada pareja de muestras, se construyó una

nueva muestra compuesta únicamente por los sujetos CN, obteniendo 400 muestras CN (sin superposición entre ellas). Estas muestras compuestas por sujetos control se utilizaron para cuantificar el control de la especificidad de la hipótesis nula. Ya que no se debería esperar una diferencia en la velocidad de adelgazamiento de la corteza cerebral entre dos grupos CN. Las muestras CN + AD sirvieron para cuantificar la sensibilidad estadística y la repetibilidad.

En cada muestra se aplicaron los tres métodos mencionados anteriormente para procesar los mapas de significancia en la comparación entre los dos grupos de la disminución del espesor cortical de manera longitudinal. Se usó el método el procedimiento de FDR adaptativo con un vector de q -valores diferentes para el control de múltiples comparaciones.

Primero se usaron las muestras CN + CN para obtener el error dentro de una misma familia (FWE, *Family-Wise Error*), dicho error se midió como la fracción de instancias donde el método estadístico detectó "falsamente" una diferencia de grupo de uno o más vértices para un valor de q determinado. Los resultados muestran que los tres métodos tienen un buen control sobre los errores de tipo I, con V-LME siendo el método más conservativo.

Segundo, se emplearon las muestras CN + AD para cuantificar la sensibilidad y repetibilidad. La sensibilidad se calculó como la fracción de instancias donde el método estadístico en cuestión detectaba alguna diferencia de grupo para un valor de q determinado. Después se calculó la repetibilidad a través del área superpuesta entre dos muestras independientes de CN + AD. Estos resultados muestran como ST-LME ofrece una mayor sensibilidad y repetibilidad por encima del resto de métodos evaluados. Aunque la diferencia en el poder estadístico entre ST-LME y V-LME disminuye cuanto mayor sea la muestra a analizar y con mayor libertad en la elección de q .

Finalmente se realizó un análisis de sensibilidad de ST-LME para medir el efecto de la variación del parámetro k . Los resultados muestran que el poder estadístico, repetibilidad y error de tipo I varían según el valor de k al estar directamente relacionados con el proceso de segmentación, en particular con el tamaño y número de regiones. A nivel general, a mayor valor de k , la imagen se divide en regiones más grandes aumentando el poder estadístico pero, si el valor es demasiado elevado ($k > 2$), el modelo tiende a cometer errores de tipo I. Se recomienda un valor entre 1 y 2 para un buen control del error de tipo I consiguiendo alta sensibilidad.

Comparación del nivel de atrofia en los cuatro grupos clínicos

Observando los mapas obtenidos mediante ST-LME y X-Slope caracterizando el adelgazamiento del espesor cortical entre los 4 grupos clínicos (CN, sMCI, pMCI y AD), se obtienen las siguientes conclusiones:

Primero, los mapas obtenidos mediante ST-LME del adelgazamiento del espesor cortical en relación con el AD y la conversión entre MCI y AD (pMCI) presentan resultados similares a los encontrados en otros estudios. Segundo, el método basado en ST-LME muestra un área mucho más amplia en la que se observa un adelgazamiento de la corteza considerable en comparación a X-Slope para los grupos CN vs. AD e incluso para sMCI vs. pMCI. La diferencia es particularmente notable en el análisis

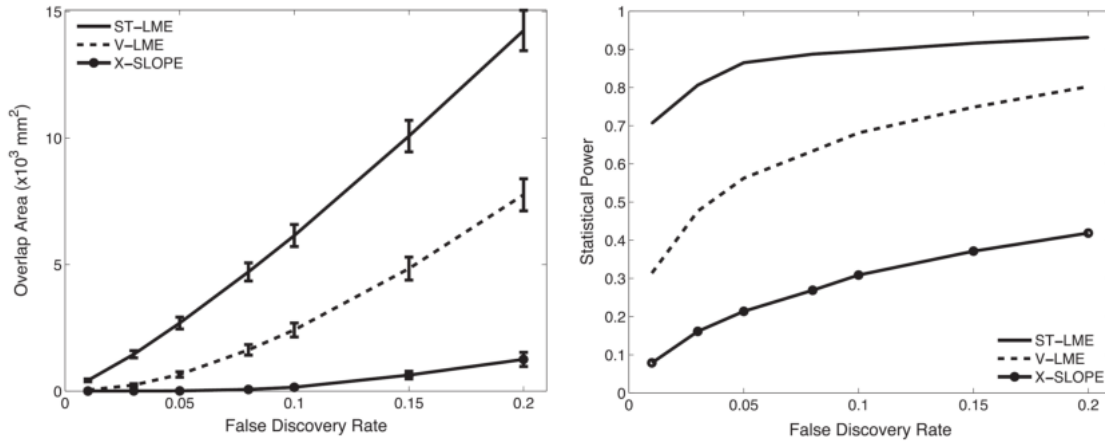


Figura 2.1: Gráficos que muestran el *False Discovery Rate* (FDR) en relación al área superpuesta (Gráfica 1) y en relación al poder estadístico (Gráfica 2). Fuente: Bernal-Rusiel et al. [19]

del grupo MCI, donde X-Slope no fue capaz de detectar ninguna diferencia longitudinal entre sujetos estables (sMCI) y progresivos (pMCI). Finalmente, el mapa obtenido de sMCI vs. pMCI usando ST-LME es muy similar al obtenido utilizando CN vs AD mediante X-Slope, esto se debe a la diferencia de poder estadístico en ambos métodos. Las regiones que muestran una gran diferencia en la disminución del espesor cortical en AD (detectables por X-Slope) muestran probablemente un efecto relativamente pequeño en el grupo MCI, el cual, aparentemente es detectable utilizando un método más poderoso como ST-LME pero no por X-Slope.

Conclusión

El modelado LME ofrece un enfoque potente y flexible para el análisis de datos obtenidos de manera longitudinal, permitiendo la ausencia de datos en algunos puntos de tiempo y la toma de datos de manera no uniforme, también permite el uso de sujetos con una única medida para caracterizar variaciones a nivel de población. Se puede observar en el estudio que la estrategia propuesta (ST-LME) ofrece un poder estadístico más elevado que una aplicación del LME a nivel de vértice y que la aplicación del X-Slope, usado en estudios LNI previos. Este aumento del poder estadístico es especialmente notable en estudios con un número reducido de sujetos. Con un q-valor de 0.05, ST-LME ofrecía una precisión de 0.87, superior a los otros métodos. Los resultados revelaron que la diferencia en el poder estadístico ofrecido por ST-LME y V-LME decrece conforme aumenta el tamaño de la población a analizar.

En el segundo conjunto de experimentos, se realizó el análisis masivo-univariante de la reducción del espesor cortical en la población de ADNI. Los resultados obtenidos seguían lo expuesto en otros estudios e ilustraban la estrategia ST-LME propuesta en el mapeado de efectos de adelgazamiento de la corteza específicos de AD. También se pudo observar el aumento de poder estadístico entre V-LME y ST-LME en relación con X-Slope.

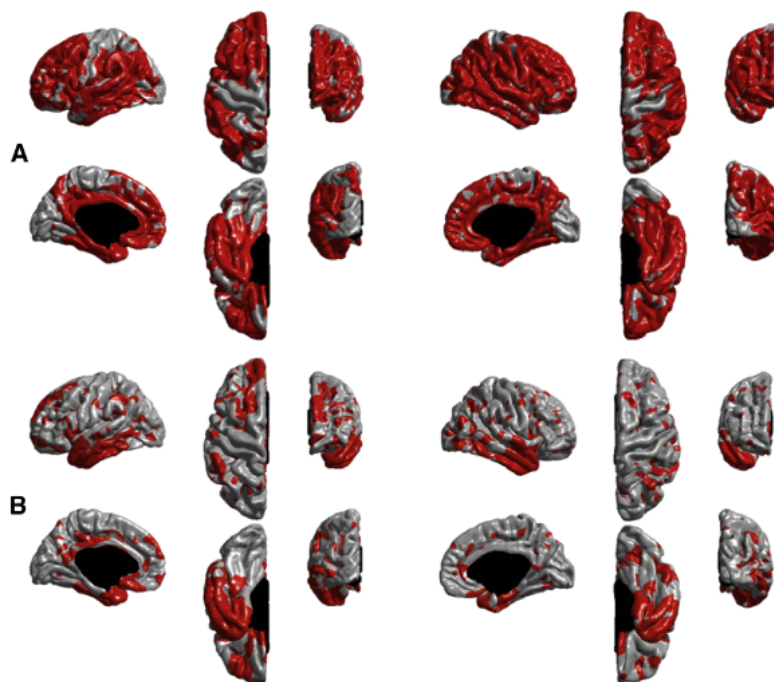


Figura 2.2: Mapas de las regiones corticales mostrando las diferencias en el espesor cortical medido de manera longitudinal entre sujetos CN y AD. La figura A son creadas mediante ST-LME y la figura B mediante X-Slope. Fuente: Bernal-Rusiel et al. [19].

2.3.2. Biomarcadores CSF de la enfermedad de Alzheimer concorde a datos obtenidos mediante PET de β -amiloide y predicción de la progresión clínica: Un estudio de *immunoassays* automatizado en cohortes de BioFINDER y ADNI (*CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts*)

En este estudio realizado por Hansson et al. [27] se analiza la correlación de las medidas de PET de β -amiloide con los valores de biomarcadores obtenidos mediante CSF. También se investiga el uso de biomarcadores de CSF para la predicción de la evolución clínica del paciente.

Introducción

Las características patológicas del AD incluye placas neuríticas compuestas por agregados de péptidos β -amiloide rodeados de neuríticos distróficos y ovillos neurofibrilares formados por proteínas tau hiperfosforiladas, acompañados de degeneración neuronal y sináptica [31]. En la práctica clínica actual, el diagnóstico de AD está basado en síntomas clínicos, con el requerimiento del análisis post-mortem para su verificación. La inclusión de biomarcadores para el diagnóstico de AD podría aumentar la precisión en el diagnóstico, reconociendo estados previos a la demencia. El uso de $A\beta$ y proteína tau como biomarcadores para el diagnóstico es recomendado por Jack Jr. et al. [31].

Trazadores de Tau PET están actualmente en desarrollo para la evaluación del AD pero la toma de imágenes PET es una tecnología cara y requiere de personal y equipamiento especializado. Los biomarcadores obtenidos mediante CSF han mostrado buena (pero sin llegar a óptima) concordancia con las medidas obtenidas de β -amiloide a través de PET.

Los biomarcadores CSF de $A\beta$, tau fosforilada (pTau) y tau total (tTau) son capaces de distinguir entre pacientes de AD y pacientes control. Dichos biomarcadores pueden también indicar un aumento del riesgo de una futura progresión hacia AD en pacientes MCI. Desafortunadamente, los biomarcadores obtenidos por CSF están sujetos a una variabilidad entre laboratorios y lotes de ensayo. El procedimiento previo al análisis puede influir en la concentración medida de los biomarcadores en CSF, dificultando la comparación directa de valores entre estudios. Los métodos previos al análisis deben ser considerados cuando se comparan medidas de CSF procedentes de diferentes cohortes.

En el estudio se evaluará si las medidas CSF para los biomarcadores $A\beta(1-42)$, pTau/ $A\beta(1-42)$ y tTau/ $A\beta(1-42)$ pueden usarse para el desarrollo de puntos de corte que pueden ser utilizados en varias poblaciones pese a que las muestras de CSF hayan sido analizadas en diferentes laboratorios.

Para ello, primero se estableció la concordancia entre los biomarcadores de CSF con la clasificación PET amiloide a partir del estudio BioFINDER [26] y posteriormente, ajustando los valores umbral por las diferencias preanalíticas, se validaron las concordancias entre biomarcadores con clasificación de PET amiloide en pacientes de ADNI. Estos biomarcadores también fueron evaluados para la predicción de la progresión clínica de pacientes con MCI en ADNI.

Metodología

Se siguió una metodología en tres partes usada en 2 cohortes independientes:

- Parte 1. Se determina la concordancia entre los biomarcadores de CSF y las medidas obtenidas de manera visual de PET de β -amiloide en la población de BioFINDER y se establecieron los valores umbral de los biomarcadores de CSF.
- Parte 2. Se analizan muestras de CSF de los mismos pacientes siguiendo dos protocolos preanalíticos diferentes (BioFINDER y ADNI) para determinar un factor de ajuste del valor umbral de CSF, a efectos de transferir dichos valores umbral determinados en la cohorte de BioFINDER a la cohorte de ADNI.
- Parte 3. Los valores umbral ajustados a la cohorte de ADNI son aplicados para validar la concordancia de los valores umbral en los marcadores de CSF con la clasificación PET en una cohorte independiente procedente de ADNI. Finalmente, se medirá la habilidad de predecir, mediante el estado de los biomarcadores en CSF establecido por puntos de corte predefinidos, la predicción de la progresión clínica futura.

Población del estudio

- **Parte 1. Estudio de entrenamiento:** La población de estudio procedente de BioFINDER incluía 728 pacientes (NC con MCS (pacientes con medidas de PET y CSF) o AD). La población primaria del análisis eran 277 pacientes con medidas de PET y CSF. Esta población se podía clasificar como SCD (*Subjective Cognitive Decline*) o MCI, con algunos sujetos con una subclasificación desconocida.
- **Parte 2. Comparación del protocolo previo al análisis y ajuste de los valores umbral:** Las muestras de CSF se obtuvieron de 20 sujetos sometidos a una punción lumbar diagnóstica debido a la sospecha de hidrocefalia normotensiva. Los sujetos fueron elegidos al poder extraerse suficiente volumen residual de CSF (≥ 40 ml) para el análisis paralelo con los dos protocolos preanalíticos (BioFINDER y ADNI).
- **Parte 3. Estudio de validación en ADNI:** La población de estudio procedente de ADNI incluía 918 pacientes (NC, EMCI, LMCI o AD) procedentes de ADNI-GO y ADNI-2. La población principal utilizada para el análisis de concordancia de PET β -amiloide con medidas CSF Elecsys incluía 646 pacientes. Todos los participantes tenían imágenes PET β -amiloide y muestras de CSF.
- **Parte 4. Predicción de la progresión clínica:** La puntuación CDR-SB (*Clinical dementia rating-sum of boxes*) de 619 pacientes de ADNI-1, ADNI-GO y ADNI-2 fueron analizadas desde el *baseline* a lo largo de dos años. 494 pacientes tenían puntuaciones de CDRF-SB en *baseline*.

Análisis de imágenes PET

En las imágenes PET de la cohorte de BioFINDER se usó el trazador [^{18}F]flutemetamol, mientras que para la cohorte de ADNI se utilizó [^{18}F]florbetapir.

El análisis visual de las imágenes de ambas cohortes fueron clasificadas por tres lectores independientes.

También se realizó un análisis de las mismas imágenes mediante el índice de valor de absorción estandarizado (*SUVR*, *Standardized Uptake Value Ratio*), que fueron calculados usando una plantilla de etiquetado automático de volúmenes de interés anatómico cortical colocado en volúmenes de imagen espacialmente normalizados utilizando una región de referencia de todo el cerebelo. Los SUVR compuestos se calcularon como el valor no ponderado medio del temporal lateral izquierdo y derecho, frontal, cíngulo/precuña posterior y corteza parietal.

Análisis estadístico

En la parte 1, los valores umbral para los biomarcadores ($A\beta(1-42)$, pTau/ $A\beta(1-42)$ y tTau/ $A\beta(1-42)$) fueron determinados para optimizar la concordancia con el análisis visual de la clasificación PET en BioFINDER, basándose en el rendimiento y robustez. La concordancia fue medida utilizando medidas de acierto: porcenta-

je de acierto general (OPA), porcentaje de acierto positivo (PPA, sensibilidad), y porcentaje de acierto negativo (NPA, especificidad).

En la parte 2, las medidas de las concentraciones fueron promediadas para cada paciente y se realizó el procedimiento preanalítico en cada grupo (BioFINDER o ADNI). Los dos protocolos preanalíticos fueron comparados por las medias de la diferencia proporcional y un 95 % de intervalo de confianza siguiendo pruebas *t-test*, coeficiente de correlación de Pearson y regresión *Passing-Bablok*.

En la parte 3, el rendimiento de los valores umbral predefinidos en la cohorte de BioFINDER y ajustados para el protocolo preanalítico de ADNI fueron evaluados midiendo la concordancia entre los biomarcadores de CSF con los valores obtenidos de la clasificación basada en SUVR de imágenes PET.

Un modelo lineal de efectos mixtos (con intercepción aleatoria) de la puntuación de CDR-SB a lo largo de dos años (con medidas en *baseline*, m06, m12 y m24) fue utilizado para analizar las propiedades predictivas de los biomarcadores de CSF. El modelo fue ajustado por edad, género, educación, puntuación de CDR-SB en *baseline*, y un término de interacción de la puntuación CDR-SB inicial respecto al punto real de tiempo de la visita. Como análisis de la sensibilidad el modelo fue ajustado para la apolipoproteína E (APOE), genotipo $\epsilon 4$ (número de alelos).

Resultados

El objetivo de la parte 1 era la determinación de los valores umbral para el biomarcador CSF que concuerda con la lectura de la clasificación visual de PET de β -amiloide. Para la lectura del análisis visual, la mayoría de votos de las tres lecturas independientes arrojaron los siguientes resultados, con $N = 110$ (40 %) positivos y $N = 167$ (60 %) negativos. Entre los tres medios independientes hubo gran proporción de acuerdo (OPA = 90.1 %).

La distribución de la concentración de los biomarcadores de CSF parece corresponder con los dos grupos de clasificación de PET. Los valores umbral para $A\beta(1-42)$, $p\text{Tau}/A\beta(1-42)$ y $t\text{Tau}/A\beta(1-42)$ fueron especificados a valores que separaban lo grupos PET-positivo y PET-negativo y eran robustos ante cambios en los niveles de medida. Los valores umbral elegidos en la cohorte BioFINDER son los siguientes:

- $A\beta(1-42) \leq 1100$ pg/ml: test positivo; $A\beta(1-42) > 1100$ pg/ml: test negativo.
- $p\text{Tau}/A\beta(1-42) \geq 0.022$: test positivo; $p\text{Tau}/A\beta(1-42) < 0.022$: test negativo.
- $t\text{Tau}/A\beta(1-42) \geq 0.26$: test positivo; $t\text{Tau}/A\beta(1-42) < 0.26$: test negativo.

La distribución de los valores de CSF de $t\text{Tau}$ o $p\text{Tau}$ versus $A\beta(1-42)$ mostró dos clúster correspondientes a la clasificación PET (2.3 D y E), una línea diagonal representando el valor umbral en cada caso discriminaba entre PET-positivo y PET-negativo mejor que una línea vertical representando únicamente el umbral de $A\beta(1-42)$. En la población de análisis principal se observa como CSF $p\text{Tau}/A\beta(1-42)$ y $t\text{Tau}/A\beta(1-42)$ muestran mejor NPA (89 %) que $A\beta(1-42)$ en solitario con el mismo PPA (91 %) con valores de OPA alrededor del 90 %.

Se observa una fuerte correlación entre las medidas pTau y tTau en CSF. No había una preferencia clara para valores de biomarcadores Tau en CSF comparándolos con los datos obtenidos mediante PET.

En la parte 2, se observaron las diferencias sistemáticas en los niveles de $A\beta(1-42)$, pTau y tTau en muestras CSF obtenidas a partir del mismo paciente y siendo tratadas mediante los dos protocolos preanalíticos diferentes (BioFINDER y ADNI). Las medidas de $A\beta(1-42)$ mostraron diferencias sistemáticas de aproximadamente un 24 % entre los valores medidos tras el tratamiento previo de BioFINDER y el de ADNI, mientras que no se observaron diferencias notables en las medidas de tTau y pTau (1 %-3 %). Para considerar las diferencias observadas, se estableció un factor de ajuste del valor umbral de $A\beta(1-42)$ en 0.8 desde la cohorte de BioFINDER hasta la cohorte de ADNI. Los valores umbral de pTau/ $A\beta(1-42)$ y tTau/ $A\beta(1-42)$ también fueron ajustados con un factor de 0.8^{-1} . Esto resultó en los siguientes valores umbral calculados antes de analizar la cohorte de ADNI:

- $A\beta(1-42) \leq 880$ pg/ml: test positivo; $A\beta(1-42) > 880$ pg/ml: test negativo.
- pTau/ $A\beta(1-42) \geq 0.028$: test positivo; pTau/ $A\beta(1-42) < 0.028$: test negativo.
- tTau/ $A\beta(1-42) \geq 0.33$: test positivo; tTau/ $A\beta(1-42) < 0.33$: test negativo.

El objetivo de la parte 3 era la validación de la concordancia de los valores obtenidos mediante PET y los valores obtenidos mediante CSF en la cohorte de ADNI ($n = 646$) usando los valores umbral ajustados en la parte anterior.

Usando los valores umbral ajustados, los biomarcadores de CSF $A\beta(1-42)$, pTau/ $A\beta(1-42)$ y tTau/ $A\beta(1-42)$ se distinguieron bien entre la clasificación de las medidas de PET con valores de precisión entre 84 % y 90 %. La relación pTau/ $A\beta(1-42)$ funcionó ligeramente mejor que tTau/ $A\beta(1-42)$ aunque siempre mejor que $A\beta(1-42)$ en solitario.

La distribución de pTau y tTau vs. $A\beta(1-42)$ indica que los biomarcadores CSF eran concordantes con la clasificación PET en todas las cohortes clínicas en ADNI. Con un aumento de la prevalencia del PET-positivo en etapas más avanzadas de la enfermedad.

Se realizó una determinación de los valores umbral de manera análoga a la parte 1 para la población de estudio de ADNI como un análisis de sensibilidad. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- $A\beta(1-42) \leq 977$ pg/ml: test positivo; $A\beta(1-42) > 977$ pg/ml: test negativo.
- pTau/ $A\beta(1-42) \geq 0.025$: test positivo; pTau/ $A\beta(1-42) < 0.025$: test negativo.
- tTau/ $A\beta(1-42) \geq 0.27$: test positivo; tTau/ $A\beta(1-42) < 0.27$: test negativo.

Con una alta precisión con la clasificación realizada de manera visual de las medidas de amiloide en PET.

Además de la lectura cualitativa visual, los valores SUVR de PET de β -amiloide también fueron investigados. Ambos métodos mostraron un alto nivel de acuerdo en los valores umbral definidos por modelado mixto. Usando los valores umbral

obtenidos mediante SUVR y los predefinidos previamente, se observó una alta concordancia para los tres biomarcadores evaluados en las cohortes de BioFINDER y ADNI. La precisión a nivel general de los biomarcadores de CSF fue ligeramente mejor con la clasificación basada en SUVR que la clasificación PET basada en la lectura visual en BioFINDER. Se puede observar una gran relación entre los biomarcadores de CSF y la clasificación PET basada en SUVR a lo largo de las cohortes clínicas en ambos estudios.

Para la predicción de la progresión clínica mediante los valores umbral predefinidos de CSF en pacientes MCI se utilizó la población MCI de ADNI ($n = 619$). Había una diferencia notable (definida por el cambio en CDR-SB) entre los pacientes con biomarcadores positivos y biomarcadores negativos. Esto se cumplió en los 3 pacientes con biomarcadores positivos, que progresaron entre 1.4 y 1.6 puntos a lo largo de dos años, mientras que los pacientes con biomarcadores negativos progresaron algo menos que 0.5 puntos. Este fue también el caso cuando el modelo fue ajustado para el estado del APOE $\epsilon 4$. Los datos mostraron una mayor diferencia en la progresión de grupos con biomarcadores positivos y los grupos con biomarcadores negativos por encima de únicamente $\beta(1-42)$.

Discusión

Los datos obtenidos a lo largo del estudio nos confirman que se pueden transferir valores umbral de biomarcadores entre cohortes independientes aunque las muestras sean analizadas en distintos laboratorios, dispares protocolos preanalíticos sean utilizados, con diferentes poblaciones y con trazadores de PET distintos. Además, con los mismos valores umbral predefinidos, los biomarcadores $A\beta(1-42)$, pTau/ $A\beta(1-42)$ y tTau/ $A\beta(1-42)$ pueden separar claramente los sujetos MCI estables (sMCI) con aquellos que deterioran clínicamente a lo largo de dos años. La habilidad de predecir la progresión de la enfermedad mediante un biomarcador fluido es relevante para el diagnóstico clínico y para la selección de pacientes para pruebas clínicas.

Teniendo en cuenta que el análisis post-mortem es el mejor método para la detección de patologías relacionadas con el amiloide, la fiabilidad de la lectura visual de PET es buena (OPA = 90.1 % en BioFINDER y 94.0 % en ADNI), aunque no perfecta. Esto demuestra las limitaciones del método de PET visual al ser subjetivo y dependiente del lector.

La concordancia entre tau/ $A\beta(1-42)$ obtenido mediante CSF y el PET de amiloide era casi tan fuerte como la concordancia entre la clasificación de las imágenes PET mediante SUVR y realizando una lectura visual de las mismas imágenes. La necesidad de ajustar los valores umbral entre estudios diferentes podría ser suprimida si se estableciera un protocolo universal preanalítico para el análisis de muestras de CSF.

La superioridad de las relaciones de tau/ $A\beta(1-42)$ por encima de $A\beta(1-42)$ puede ocurrir por una serie de razones: Primero, las relaciones tau/ $A\beta(1-42)$ combinan dos procesos patológicos diferentes en una única medida de biomarcador. Segundo, las relaciones con pTau o tTau pueden reducir el error aleatorio o variabilidad en medidas de $A\beta(1-42)$. Tercero, los biomarcadores tau y $A\beta(1-42)$ cambian en diferentes puntos de la enfermedad, sugiriendo que $A\beta(1-42)$ es un biomarcador más temprano

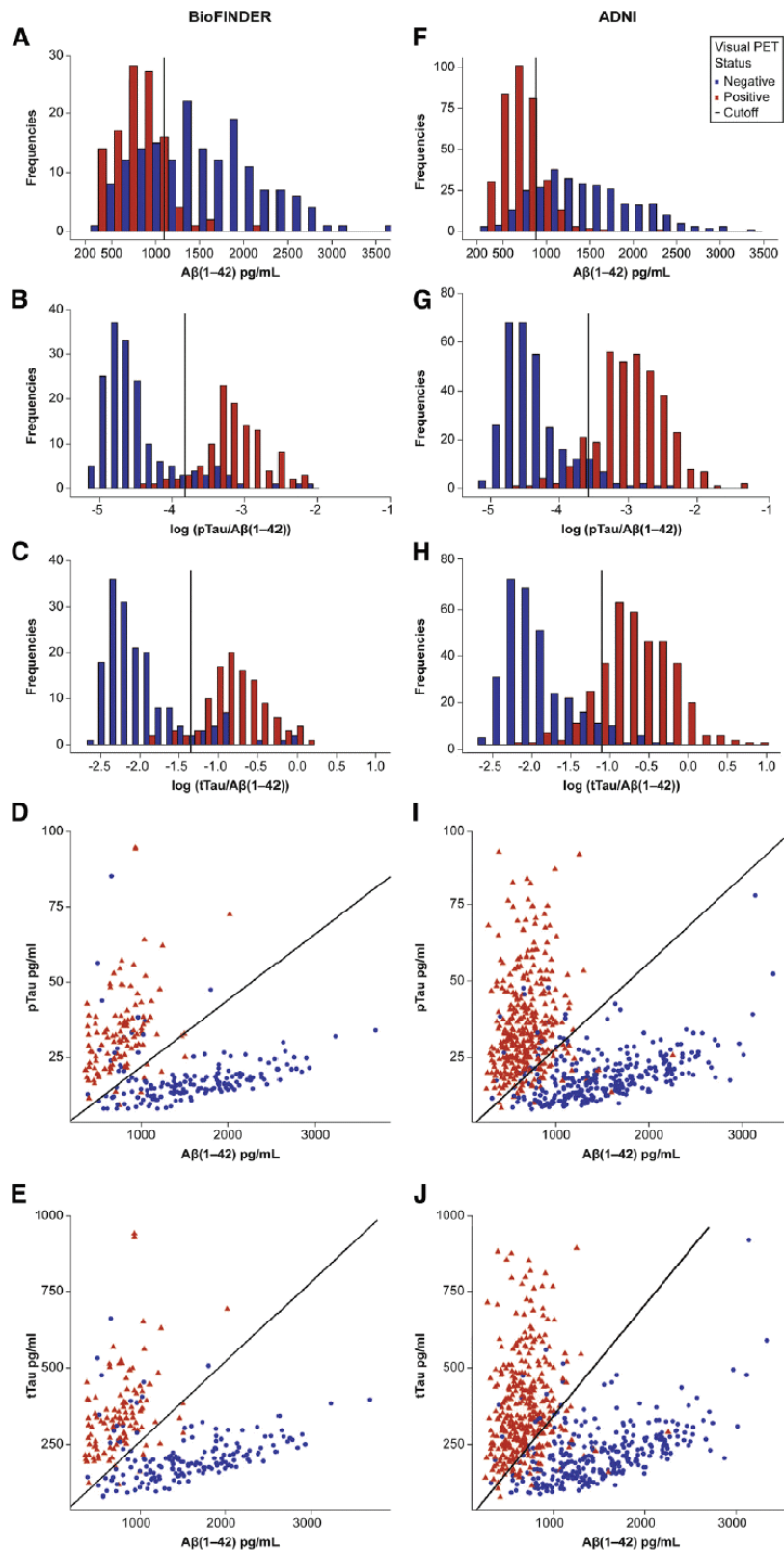


Figura 2.3: Biomarcadores CSF obtenidos en ambas cohortes (BioFINDER y ADNI) con sus valores umbral calculados y configurados en el estudio. Fuente: Hansson et al. [27]

que tau. Por lo que, combinando $A\beta(1-42)$ con tau puede corresponderse mejor a la lectura de $A\beta$ -amiloide mediante PET.

Finalmente, el estudio nos indica que los biomarcadores de CSF con sus correspondientes valores umbral son capaces de separar pacientes que progresan clínicamente con los pacientes que permanecen estables. La relación $t\text{Tau}/A\beta(1-42)$ es capaz de predecir la conversión de MCI a probable AD en un año, y la relación en *baseline* de $t\text{Tau}/A\beta(1-42)$ indican la progresión de MCI a demencia a lo largo de 4-6 años con un PPA de 95 % y un NPA de 83 %. Además, un perfil CSF de AD en *baseline* aumenta el riesgo de la progresión del paciente desde MCI a demencia, por lo tanto, los perfiles de biomarcadores de CSF pueden utilizarse para el diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad.

2.3.3. Análisis de supervivencia longitudinal y comparación entre dos grupos para la predicción de la progresión de sujetos con deterioro cognitivo leve hasta demencia (*Longitudinal survival analysis and two-group comparison for predicting the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease*)

Introducción

El principal objetivo del estudio de Platero and Tobar [43] es comparar dos enfoques distintos para construir modelos predictivos. En primer lugar se realiza una diversificación entre sujetos de MCI, dividiéndolos entre sujetos que convierten (desarrollan AD) (pMCI) y los que no (sMCI). Dichos sujetos presentan problemas de homogeneidad que se solucionan usando modelos de supervivencia considerando únicamente un grupo clínico, teniendo en cuenta los tiempos de conversión y el seguimiento finito o censura. Para ello, se emplea el modelo de Cox [23] de regresión de riesgos proporcionales, estimando el riesgo de padecer AD.

En el estudio de Platero and Tobar [43] se comparan dos enfoques para la construcción de modelos predictivos longitudinales, comparación entre dos grupos clínicos (sMCI vs. pMCI) y el uso de modelos basados en el análisis de supervivencia. Ambos enfoques comparten el modelado LME de las trayectorias de los marcadores. La comparación entre los dos grupos considera las diferencias entre conversor y no conversor mientras que el análisis de supervivencia solo utiliza la información del sujeto hasta el tiempo de conversión o censura.

Para predecir la conversión MCI-AD, se eligieron pacientes con MCI en *baseline*, analizando su conversión a AD. El tiempo de conversión se consideraba el tiempo desde la primera visita (*baseline*) hasta que se le diagnostica demencia, siempre que su diagnóstico no sea modificado en posteriores visitas. El grupo sMCI estaba formado por pacientes estables que no habían evolucionado a probable AD.

Método

El método utilizado se puede detallar en tres etapas:

1. **Extracción de características:** Extraídas a partir de los datos de MRI y de

las medidas cognitivas de los sujetos.

2. **Selección de características:** Se eligen características relevantes según el algoritmo *minimal-redundancy-maximal-relevance* (mRMR) para obtener subsets de marcadores óptimos.
3. **Clasificación:** Se evaluaron dos métodos, ambos mediante clasificación longitudinal con su precisión evaluada mediante validación cruzada.

Un grupo de biomarcadores fue obtenido mediante MRI y posteriormente normalizados: volumen de hipocampo, amígdala, núcleo caudado, palidum y putamen. También fueron propuestas las ocho medidas de espesor cortical (CT) clasificadas como textitAD-vulnerables. Todas las medidas de cada hemisferio fueron consideradas independientes y combinadas como características bilaterales a examinar.

También se consideraron NM: *Rey's Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), *Alzheimer's Disease Assesent Scale-cognitive subscale* (ADAS-cog), *Mini-Mental State Examination* (MMSE), *Cilinical Dementia Rating* (CDR) y *Functional Activities Questionnaire* (FAQ),

Clasificación longitudinal

Cox [23] propuso un modelo de riesgos proporcionales para análisis de datos por supervivencia, la relación entre la función del riesgo en un tiempo t para un sujeto es:

$$h(t, X) = h_o(t) \exp\left(\sum_{k=1}^p \alpha_k \cdot X_k\right). \quad (2.4)$$

Siendo X el vector explicativo, β un vector de coeficientes regresivos y $h_o(t)$ la función base de riesgos. Es un modelo semiparamétrico que estima el riesgo de la conversión a AD (en nuestro caso).

La proporción del riesgo (HR) viene definida por:

$$HR(X_S, X_R) = \frac{h(t, X_S)}{h(t, X_R)} = \exp\left(\sum_{k=1}^p \alpha_k (X_{S,k} - X_{R,k})\right). \quad (2.5)$$

Cuando $HR > 1$ indica que la probabilidad de conversión del sujeto es alta mientras que si $HR < 1$ el riesgo de conversión es menor.

Para el cálculo de los coeficientes α se usó el método de maximización de probabilidad parcial.

El modelo de *Cox* puede ser extendido a variables dependientes o independientes del tiempo:

$$h(t, X) = h_o(t) \exp\left(\sum_{k=1}^{p_1} \gamma_k \cdot X_k + \sum_{l=1}^{p_2} \delta_l \cdot Y_l(t)\right). \quad (2.6)$$

Para estimar los parámetros del modelo de *Cox* extendido se requieren todos los valores de los marcadores en el instante de conversión t_m , sin embargo, en un estudio longitudinal los datos son adquiridos de manera regular y muestras desbalanceadas pueden ser variables, además los tiempos de adquisición de los marcadores puede no

coincidir. Para solucionar dichos problemas se calcularon las trayectorias longitudinales de las medidas mediante LME.

Los modelos LME son extensiones de los modelos lineales con efectos fijos y aleatorios (fuentes de variación entre sujetos):

$$Y_i = Z_i\beta + W_ib_i + e_i, \quad (2.7)$$

Donde Y es el vector de una característica en el tiempo de un sujeto i , Z es la matriz de diseño para los efectos fijos y β son los coeficientes de efectos fijos idénticos para todos los sujetos, W es la matriz de diseño para los efectos aleatorios, b_i es un vector de efectos aleatorios y e_i es un vector de errores de medida. Los componentes de b_i reflejan como el subset de parámetros de recesión para cada sujeto se desvía de la población. Los modelos LME fueron construidos con una intercepción y pendiente como efectos aleatorios a incluir en la trayectoria longitudinal [19].

La influencia de caracteres sociodemográficos fue recogida a través de la edad, sexo y educación. Los mejores resultados para la predicción se obtuvieron con modelos LME que incluían las variables sociodemográficas previamente mencionadas. En el caso de la comparación entre dos grupos, se consideraba el efecto de cada grupo clínico mediante una variable booleana para el grupo $Group_i$ y su interacción con el tiempo fueron añadidos:

$$y_{ij} = (\beta_1 + \beta_2 \cdot Group_i + \beta_3 \cdot Age_i + \beta_4 \cdot Education_i + \beta_5 \cdot Sex_i + b_{ri}) + (\beta_6 + \beta_7 \cdot Group_i + b_{si})t_{ij} + e_{ij} \quad (2.8)$$

Donde j son los puntos de tiempo, n el número de imágenes por sujeto, y es la medida de cada característica de un sujeto, t es el tiempo desde *baseline* y β son el interceptor y la pendiente mencionado anteriormente. La variable $Group$ será verdadera si el sujeto progresa a AD y falsa si permanece estable. En el análisis de supervivencia el modelado LME no consideró el efecto del grupo clínico:

$$y_{ij} = (\beta_1 + \beta_2 \cdot Age_i + \beta_3 \cdot Education_i + \beta_4 \cdot Sex_i + b_{ri}) + (\beta_5 + b_{si})t_{ij} + e_{ij} \quad (2.9)$$

Modelos predictivos usando la comparación entre los dos grupos

Para realizar la clasificación de los sujetos entre ambos grupos de MCI se propuso comparar la tendencia longitudinal de una característica mediante un modelo LME entrenado entre ambos grupos. La diferencia entre el modelo LME y la trayectoria longitudinal del sujeto es descrita por el vector b y e (ver eq. A.4) que siguen una distribución Gaussiana centrada en 0. La trayectoria del residuo viene dada por:

$$l_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - (Z_i)_j\beta) \quad (2.10)$$

Donde $(Z_i)_j$ es la fila j de la matriz de diseño activada por la variable booleana $Group_i$. Las muestras l pertenecen a un grupo pMCI siguiendo una distribución normal con media 0 y varianza determinada por b_i y e_i . Las muestras l_i no pertenecientes al grupo pMCI siguen una distribución normal con la misma varianza pero con un desplazamiento con relación al cero. La variable l_i es utilizada para entrenar y

clasificar mediante análisis lineal discriminante (LDA). Todos las trayectorias de los residuos longitudinales se asumieron independientes y fueron usados como datos de entrenamiento y prueba para los clasificadores LDA y validados experimentalmente [21].

Modelos predictivos usando el análisis de supervivencia

A partir de una población de sujetos MCI con una serie de medidas longitudinales de MRI y NMIs, modeladas con LME usando sexo, edad y educación como covariantes (ver eq. 2.9), se realiza la predicción del tiempo de conversión y del valor de cada marcador por cada sujeto. Para los sujetos convertidos a AD el tiempo se calculaba desde el *baseline* y en el caso de sMCI se usaba el tiempo de censura ya conocido.

Se construyó un modelo de Cox extendido para cuatro momentos en el tiempo determinados: *baseline*, 12, 24 y 36 meses después. En cada uno de ellos se calculaba el HR (ver eq. A.17) y la probabilidad de convertir a AD usando el modelo de regresión:

$$p(X_{S,v}) = \frac{1}{1 + \frac{1}{HR_v(X_{S,v}, X_{R,v})}} \quad (2.11)$$

HR_v fue construido por medio de un modelo Cox-LME extendido donde $X_{R,v}$ son vectores de las variables del sujeto en la visita v definidos por los valores medios de la población y escalado por sus desviaciones estándar. $X_{R,v}$ fue calculado con un subset de población de entrenamiento aleatoria en la visita v . Fue muestreado con el mismo número de sujetos pMCI y sMCI.

Si un sujeto muestra un $HR_v(X_{S,v}, X_{R,v}) > 1$, entonces la probabilidad de conversión del sujeto S en la visita v es > 0.5 . Siendo < 0.5 si $HR_v(X_{S,v}, X_{R,v})$ es < 1 .

Selección de características y creación de los modelos predictivos

Para ambos modelos se usó un procedimiento de validación cruzada (CV) de k iteraciones formada por dos bucles anidados. Un bucle interior diseñado para elegir el subset óptimo de características para cada modelo y un bucle externo diseñado para obtener una estimación imparcial del rendimiento del modelo.

El valor de k se igualó a 10 mediante experimentación. Los datos obtenidos eran divididos en datos para entrenamiento del modelo (para creación del modelo) y datos de validación en ambos bucles. Para cada bucle interno se proponía una combinación de diferentes marcadores, que posteriormente eran evaluados. La ordenación de características mediante mRMR junto con la evaluación de los modelos predictivos generó los subsets "candidatos".

Resultados

Se procesaron un total de 1330 imágenes de 321 sujetos. Se aplicó un control de calidad entre imágenes y segmentaciones de cada sujeto. Para cada visita se obtu-

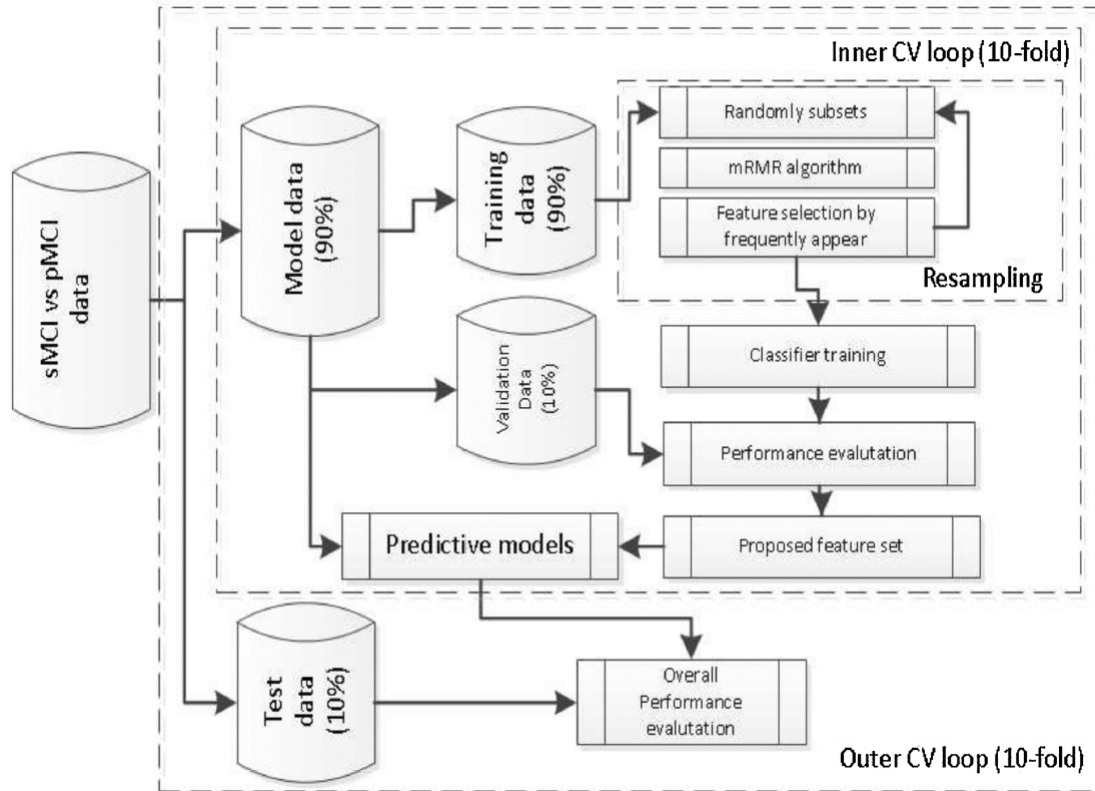


Figura 2.4: Validación cruzada anidada para el desarrollo y la evaluación de los modelos. Fuente: Platero and Tobar [43]

vieron los volúmenes subcorticales y medidas CT usando el análisis longitudinal de *FreeSurfer*. La extracción de características dio como resultado 40 predictores de MRI basados en ROI (Regiones de interés) de características corticales y subcorticales y 11 NMs. Considerando las 51 características, primero se realizó un análisis univariante de cada uno de los marcadores y posteriormente un análisis multivariante para generar los modelos predictivos propuestos.

Análisis univariante de los resultados

Mediante el modelado LME de cada medida longitudinal se realizaron tests de hipótesis. De manera general, las dos hipótesis consideradas fueron las siguientes:

$$H_0 : C\beta \quad \text{and} \quad H_A : C\beta \neq 0 \quad (2.12)$$

Donde los parámetros β fueron estimados a partir de la ecuación 2.8, siguiendo la hipótesis nula, sigue una distribución en F con diferentes grados de libertad según la matriz de contraste [19].

Rendimiento de los modelos predictivos de la progresión MCI-hacia-AD

Varios modelos predictivos fueron presentados. Se observó que los modelos mostraban rendimientos similares con varias combinaciones de marcadores. Para modelos predictivos con marcadores únicamente procedentes de MRI solían ser utilizados

volumen hipocampal y pallidum y CT en el parietal inferior y lóbulo medial temporal. Usando únicamente MRI se observó un incremento de AUC y precisión ya que se utilizó un mayor número de visitas.

Los modelos de Cox extendidos mostraron un mejor balance entre sensibilidad y especificidad a lo largo del estudio longitudinal con un incremento en las puntuaciones de las mismas a lo largo del tiempo.

Para contrastar, el método de la comparación entre los dos grupos permaneció estable con aproximadamente una sensibilidad del 74% y una especificidad que aumentó con el tiempo. A lo largo del primer año los resultados de ambos enfoques eran comparables pero a partir del segundo año el análisis de supervivencia mostró mejores puntuaciones.

Para modelos con múltiples fuentes (MRI + NMs) hubo varias coincidencias en la elección de biomarcadores, en volumetría 1 ó 2 medidas relacionadas con el hipocampo y pallidum. En CT, solía haber únicamente una medida, una del lóbulo parietal inferior o el lóbulo medial temporal. Respecto a NMs, el uso combinado de ADAS13, FAQ Y RAVLT Inmediato coincidieron en una amplia mayoría.

Los dos enfoques mantuvieron puntuaciones parecidas durante el primer año, mejorando las puntuaciones de las predicciones en los modelos extendidos de Cox.

Correlación entre los modelos predictivos propuestos y ADAS-Cog

ADAS-Cog es la medida cognitiva más utilizada en pruebas clínicas del AD. La puntuación longitudinal ADAS-Cog se considera que es la que ofrece mejor predicción en el tiempo de conversión a AD. Añadiendo análisis univariante de las características, ADAS13 fue la medida más discriminatoria entre sMCI y pMCI. Estas puntuaciones fueron obtenidas con el análisis de supervivencia propuesto considerando edad, sexo y educación como covariables junto con ADAS13. Las puntuaciones obtenidas son similares a los modelos predictivos usando únicamente marcadores MRI (precisiones del 70.3% en *baseline* hasta un 76.7% en m36), sin embargo, los valores de sensibilidad y especificidad son mejores en el modelo predictivo propuesto.

También se verificó la correlación entre ADAS13 y las predicciones de los modelos propuestos. Se observa que la correlación lineal entre ambos resultados aumenta con el tiempo, especialmente en los modelos con varias entradas. Se comprobó que la combinación de ADAS13 con otros marcadores (especialmente MRI) aumenta los resultados de predicción si lo comparamos con el uso exclusivo de ADAS13.

Discusión

El análisis del MMSE a lo largo del tiempo nos demuestra que en los sujetos sMCI la puntuación se mantiene constante a lo largo del estudio mientras que en sujetos pMCI la puntuación descendía a lo largo del tiempo. Ambos grupos son heterogéneos (pMCI por los tiempos de conversión y sMCI por la incertidumbre de progresión del sujeto después de su última visita). Para solucionarlo se usaron métodos estadísticos del análisis de supervivencia (modelo de Cox) junto con modelado LME analizando

la relación entre marcadores dependientes del tiempo y el tiempo de conversión o censura de los sujetos.

La comparación entre los dos grupos usa clasificadores basados en LDA entrenados con trayectorias longitudinales de residuos, en contraste, el análisis de supervivencia utiliza relaciones de riesgo posteriormente transformados a probabilidad de conversión usando el modelo de regresión logística.

El análisis de 1330 visitas de 321 sujetos permitió extraer varias conclusiones: 1. Se obtuvieron mejores resultados al combinar MRI con NMs. 2. Las dimensiones de los vectores de características eran de entre 2 y 5 elementos usando únicamente MRI y ente 5 y 7 al usar datos de varias fuentes. 3. La precisión de los modelos aumenta cuanto mayor número de visitas se encuentren disponibles. 4. Las características seleccionados eran similares para crear los modelos predictivos en cada visita. 5. Las puntuaciones de clasificación fueron similares durante el primer año en ambos enfoques.

Los modelos predictivos se diferenciaban en los siguientes aspectos: 1. Los modelos de supervivencia mostraron mejor balance entre sensibilidad y especificidad. 2. Los resultados de los modelos de supervivencia fueron mejores a partir del segundo año. La estratificación (conversión de los sujetos con el paso del tiempo) de los modelos de análisis de supervivencia junto con la consideración de los tiempos de conversión o censura son las dos causas que producen la mejora de la predicción a lo largo del tiempo.

Como conclusiones principales se señalan las siguientes:

1. Los modelos predictivos propuestos fueron construidos con 2-7 características con CV, fáciles de incorporar a nuevas cohortes.
2. Los modelos con datos de varias fuentes obtuvieron mejores resultados.
3. Los modelos basados en análisis de la supervivencia mostraron un mejor balance entre sensibilidad y especificidad, mejorando todas las puntuaciones a partir del segundo año (m24).
4. Los métodos propuestos usan test clínicos relativamente comunes.
5. Las puntuaciones en *baseline* son comparables con otros estudios con un enfoque transversal, consiguiendo también una mejora en la precisión de la predicción considerando la trayectoria longitudinal de los pacientes.

2.3.4. Estimación multivariante a largo plazo a partir de datos obtenidos en cortos periodos de tiempo (*Estimating long-term multivariate progression from short-term data*)

Introducción

Este artículo describe un método para la estimación de la progresión de ciertas características a largo plazo a partir de medidas tomadas en un periodo de tiempo relativamente corto. Permitiendo así la "ordenación" de sujetos según su etapa en la enfermedad y ofreciendo estimaciones de tiempo para el inicio de los síntomas.

Normalmente se estudian enfermedades que evolucionan en un largo periodo de tiempo mediante un estudio de duración limitada de poblaciones en diferentes estados de la enfermedad (población heterogénea). Dichos estudios pueden no tener un evento biológico que se pueda describir como la referencia, la cual es necesaria para otros métodos de estimación.

En este caso se estudiará el AD, ya que se cree que se desarrolla décadas antes de la aparición de los síntomas. Para su estudio se recurrirá a la base de datos de *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) (que contiene test neuropsicológicos, biomarcadores obtenidos mediante fluido cerebrospinal (CSF) y datos obtenidos a partir del procesamiento de imágenes por resonancia magnética (MRI)). También se hará uso de *Personnes Agées Quid* (PAQUID), un estudio con 3777 sujetos que contiene datos de *Mini-Mental State Examination* de larga duración que serán utilizados para ajustar los resultados del algoritmo aplicado a los datos de ADNI.

Jack et al. [30] propuso un modelo patológico del AD, hipotetizando la trayectoria de biomarcadores clave durante la década anterior a la aparición de síntomas de demencia. El desarrollo de medicinas y estudios observacionales se están centrando en etapas tempranas de la enfermedad. Seleccionando sujetos basados en biomarcadores y no en síntomas (ver [30]). Actualmente estamos limitados a estudios de duración limitada, como ADNI, por lo que se deben idear métodos para la estimación de la trayectoria de la enfermedad a largo plazo mediante datos obtenidos en un periodo de tiempo de pocos años.

Self-modelling regression (SEMOR) es un método para analizar diferentes conjuntos de curvas asumiendo que todas siguen una forma común. Una subclase de SEMOR (modelos con forma invariante), acomoda parámetros de localización y escala desconocida para la salida del modelo y el tiempo, modelando la figura común de toda la población mediante splines de regresión.

Su objetivo era la estimación de las curvas de población en la progresión del AD, obteniendo un vector de resultados. Se propuso un modelo SEMOR, aplicando efectos lineales simples a nivel de sujeto mientras se modelan las características a largo plazo mediante un suavizado monótono no parametrizado. Las curvas de progresión a largo plazo para las múltiples salidas y efectos aleatorios específicos del sujeto junto con el desplazamiento de los tiempos de cada sujeto, son estimados de manera iterativa hasta la convergencia de la suma de los cuadrados de los residuos (RSS).

Supuestos del modelo

Se supone que surgen varios resultados a lo largo del tiempo t para cada individuo y salida según:

$$Y_{ij} = g_j(t + \gamma_i) + \alpha_{0ij} + \alpha_{1ij}t + \epsilon_{ij}(t). \quad (2.13)$$

Donde Y_{ij} es el vector de resultados, g_j es una función monótona diferenciable, γ_i es el desplazamiento desconocido específico del sujeto en el tiempo (con media 0), α_{0ij} y α_{1ij} son términos de pendiente aleatoria (con media 0) y ϵ_{ij} son errores residuales.

El tiempo de observación del estudio se define como t , en ADNI corresponde al

tiempo del estudio. La progresión a largo plazo se representa como $t + \gamma_i$.

Tras comprobar la efectividad del modelo con datos control se creó un algoritmo con el objetivo de estimar el desplazamiento del tiempo y las curvas a largo plazo. El algoritmo propuesto aprovechará la suposición de que las trayectorias a largo plazo son monótonas y obtendrán información a partir de la salida para obtener el desfase en el tiempo de cada sujeto.

El algoritmo

El algoritmo reduce el problema con varias dimensiones y gran complejidad en problemas más simples. Cada uno de los parámetros desconocidos (g_j , γ_i y a) son estimados usando las estimaciones de otros parámetros. Este proceso es iterado hasta la convergencia de RSS. El algoritmo usa 3 tipos de *residuos parciales*. Si se asume que el modelo es correcto, los 3 residuos parciales representan una estimación imparcial de cada uno de los parámetros ($R_{ij}^g(t)$, $R_{ij}^\alpha(t)$ y $R_{ij}^\gamma(t)$). De manera específica, la expectativa condicionada de los residuos parciales es equivalente, o aproximadamente equivalente al parámetro objetivo. El algoritmo se comienza inicializando γ_i a 0 y realizando las siguientes iteraciones:

1. Dado γ_i , se estima la función monótona g_j ajustando $a_{0ij} = a_{1ij} = 0$ e iterando la siguiente subrutina:
 - a) Estimación de g_j a partir de la suavización del residuo parcial asociado a g_j $R_{ij}^g(t)$.
 - b) Estimar a_{0ij} y a_{1ij} a partir del modelo de efectos lineales mixtos (véase [18]) de $R_{ij}^\alpha(t)$. Repetir pasos a y b hasta la convergencia de RSS.
2. A partir del conjunto de g_j , asociar $a_{0ij} = a_{1ij} = \epsilon_{ij}(t) = 0$ y estimar cada γ_i , con la media de $R_{ij}^\gamma(t)$ a lo largo de todo j (salida) y t . Repetir pasos 1 y 2 hasta la convergencia de todas las RSS.

Resultados en ADNI y PAQUID

Antes de introducir las medidas obtenidas de ADNI en el algoritmo tuvieron que ser transformadas a una escala percentil ya que cada grupo de estudio (CN, EMCI, LMCI y AD) no se encuentra representado de manera equitativa. Para ello se utilizó una transformación percentil ponderada utilizando las proporciones inversas del número de sujetos de un grupo determinado en relación con el total de sujetos en cada medida. Se obtuvieron valores entre 0 (valor observado menos severo) y 100 (valor observado más severo).

ADNI incluye sujetos control (CN), con declive cognitivo leve (MCI) e incluso sujetos con un diagnóstico erróneo de demencia producida por Alzheimer al no tener acceso a biomarcadores del sujeto. Dichos sujetos fueron suprimidos. El algoritmo únicamente se aplicó a 388 sujetos con alguna evidencia de acumulación anormal de amiloide (A+) [30], PiBPET y florbetapir PET. Los sujetos se dividían en 100 sujetos CN, 137 con EMCI, 225 con LMCI y 117 con AD, aunque el algoritmo era ciego a dicha clasificación.

La figura 2.5 (A) muestra las trayectorias obtenidas a largo plazo a partir de los datos procedentes de sujetos A+ de ADNI (La adición de sujetos únicamente con amiloide+ se decidió por la posible distorsión del resultado por los sujetos con demencia "probable" sin amiloide+). El tiempo ha sido desfasado de manera que el tiempo 0 es representado como el tiempo donde la puntuación media de CDRSB alcanza el percentil 80. La escala resultante puede ser interpretada como tiempo hasta la progresión donde la media de CDRSB alcance los peores 20 percentiles. Se suprimen la representación de valores como el CDRSB, volumen ventricular porque siguen trayectorias muy similares a ADAS13 y al volumen del hipocampo respectivamente. Las zonas sombreadas representan las estimaciones de arranque en las bandas de confianza. En la parte inferior izquierda se muestra la primera derivada de cada curva dividida en la desviación estándar de los residuos. Se remuestrearon los sujetos con reemplazo y se reaplicó el algoritmo 100 veces. para cada punto se cogieron el percentil 2.5 y el 97.5 de las 100 curvas como el límite superior e inferior.

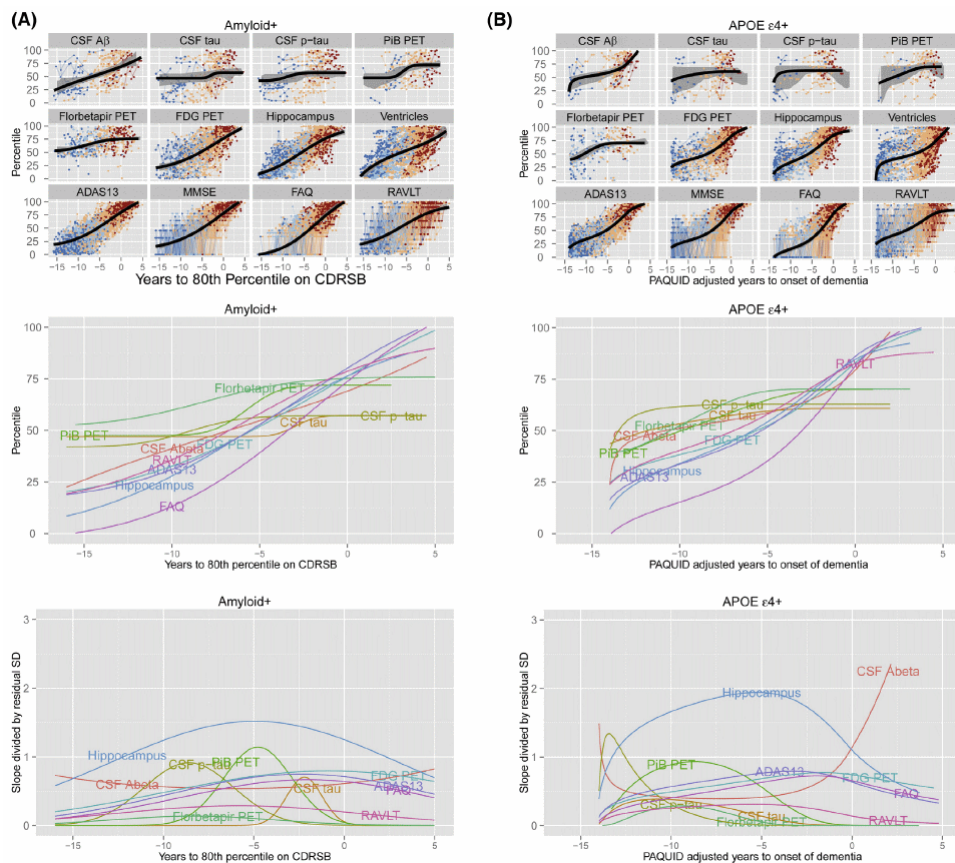


Figura 2.5: Resultados de la aplicación del algoritmo a las características seleccionadas, mostrando la trayectoria resultante

También se aplicó el algoritmo a la subpoblación de 570 sujetos de ADNI con al menos un alelo de apolipoproteína E (APOE) ya que el alelo APOE4 es el mayor factor de riesgo genético para AD. Usando las trayectorias de MMSE obtenidas mediante los datos de PAQUID se aplicó una etapa de post-procesamiento para transformar el tiempo. La escala del tiempo en PAQUID es el tiempo hasta la aparición de los síntomas de demencia, mientras que la escala de tiempo de ADNI carece de "ancla patológica". Para transformar la escala de ADNI a la de PAQUID

se compuso la trayectoria MMSE de ADNI con la trayectoria inversa de PAQUID. Esta transformación únicamente se pudo hacer con los sujetos A- ya que las medidas de PAQUID carecen de medidas de carga de amiloide.

Las trayectorias obtenidas de PAQUID fueron utilizadas para calibrar la escala de tiempo de ADNI. Los resultados obtenidos se pueden observar en la figura 2.5 (B).

Discusión

El método SEMOR aplicado aborda la limitación de la corta duración del estudio ADNI, estimando la edad en la que se manifestarán los síntomas de demencia y las curvas de progresión de manera simultánea.

El algoritmo iterativo puede recuperar la estimación de trayectorias a largo plazo a partir de observaciones tomadas en un corto período de tiempo. La estimación no paramétrica de las curvas monótonas permite que aparezcan curvas con diferentes formas sin preespecificar la familia de parámetros. La convergencia de las estimaciones del desfase en el tiempo depende en gran parte de la abundancia de resultados obtenidos tras aplicar el algoritmo.

Jack et al. [30] propuso que todos los marcadores que definían el AD seguían trayectorias sigmoidales. No se asumieron dichas hipótesis y se eligió un método de suavizado monótono no paramétrico. El modelo utilizado asume una clase flexible de curvas monótonas.

En los sujetos A+ se observó que la trayectoria media de CSF $A\beta$ sigue una trayectoria lineal, mientras que p-tau y PiB PET sigue una forma sigmoidal.

El metabolismo de la glucosa (fluorodeoxiglucosa PET), volumen hipocampal, volumen ventricular, RAVLT y ADAS13 tienen trayectorias muy similares. FAQ fue la última medida que deja de seguir una trayectoria parabólica. Es posible que la limitación de datos en etapas tardías de la demencia no permita observar el *plateau* de la posible sigmoide que pueda seguir.

La pregunta sobre cuáles son los biomarcadores que presentan valores anormales primero es distinta a la cuestión de cuáles de ellos pueden ser estimados en relación a la relación señal-ruido. La segunda pregunta es analizada en las gráficas inferiores de la figura 2.5. El volumen hipocampal parece que domina al resto de medidas a lo largo de los 15 años en ambos análisis, con la posible excepción de los marcadores CSF. Dichos marcadores muestran áreas de pendientes muy estandarizadas en algunas áreas. En otros casos las medidas CSF son relativamente planas, pudiendo causar aceleración espuria descrita en la forma de campana (ver 2.5).

La heterogeneidad observada puede ser explicada por covariables relacionadas con la reserva cognitiva de los sujetos, junto con factores genéticos o el historial familiar. El modo de trabajo con modelos mixtos adoptado es ideal para la agrupación de conjuntos de datos para meta-análisis. Efectos aleatorios jerárquicos pueden ser utilizados para modelar correlaciones dentro del estudio o entre sujetos. Dichos análisis también pueden ser utilizados para solventar el problema del rango de edad en ADNI (55-95 años).

Únicamente un 10 % de los sujetos con AD con estado del amiloide conocido son clasificados como A-, y un 34 % no tienen alelo de APOE4. También algunos sujetos con leve o sin ningún deterioro cognitivo nunca progresarán. Sin embargo, se pueden interpretar las trayectorias de A- como una representación de patología de no AD, marcado como un perfil de biomarcadores divergentes, incluyendo niveles normales de CSF y una atrofia del hipocampo menos pronunciada junto con expansión ventricular. En contraste, el grupo que no posee el alelo APOE4 parece converger al grupo que sí lo posee según progresan los síntomas. Esto puede producirse por la concatenación de sujetos sin antecedentes de AD a los sujetos con patología de AD.

El análisis sugiere que los datos de amiloide obtenidos mediante PET con florbetapir o PiB pueden ser los primeros en llegar a niveles anormales, seguidos por CSF tau y p-tau.

RAVLT, metabolismo de la glucosa, atrofia hipocampal y ADAS13 siguen una sucesión cercana. El dominio de la funcionalidad del sujeto es el último dominio que progresa hacia la anormalidad. Los gráficos de las pendientes ajustadas muestran como el volumen hipocampal obtenido mediante MRI estructural ofrece la medida más eficiente de la progresión de la enfermedad a lo largo de toda la enfermedad.

2.4. Aporte de cada artículo en la realización del trabajo

- **Modelado espaciotemporal mediante efectos lineales mixtos para el análisis univariante de datos longitudinales obtenidos por neuroimagen:** Este artículo escrito por Bernal-Rusiell et al. [19] introduce la aplicación del modelado LME a regiones cerebrales definidas previamente de manera algorítmica para el estudio de las regiones que mejor reflejen la progresión del AD. En el trabajo se utilizará el contenido del artículo para el análisis masivo de la población del estudio, para finalmente obtener las regiones de interés (ROI, *Regions of Interest* que mejor reflejen la progresión de la enfermedad en la población utilizada.
- **Biomarcadores CSF de la enfermedad de Alzheimer concorde a datos obtenidos mediante PET de β -amiloide y predicción de la progresión clínica: Un estudio de *immunoassays* automatizado en cohortes de BioFINDER y ADNI:** Este artículo escrito por Hansson et al. [27] analiza la relación entre las medidas de Tau y de β -amiloide procedentes de medidas de CSF y las obtenidas mediante TAU de amiloide, obteniendo el umbral en las medidas CSF que permite relacionarse con un resultado positivo en el análisis de las pruebas realizadas por PET. También estudia la evolución del AD en sujetos "positivos" que superan el umbral predefinido y en sujetos que no traspasan dicho umbral, observando que los sujetos "positivos" presentan una evolución mucho más rápida de la enfermedad. En el trabajo se utilizaron los umbrales definidos en el artículo para crear una nueva población formada por sujetos "positivos" para su posterior análisis.
- **Análisis de supervivencia longitudinal y comparación entre dos grupos para la predicción de la progresión de sujetos con deterioro cognitivo leve hasta demencia:** Este artículo escrito por Platero and Tobar [43]

realiza una comparación entre dos métodos para obtener el conjunto de características que mejor realizan la predicción de la progresión del AD. El método utilizado en el artículo es el mismo que el utilizado en el trabajo para la obtención del conjunto de características que ofrezcan la mejor predicción para la predicción de la progresión de la enfermedad.

- **Estimación multivariante a largo plazo a partir de datos obtenidos en cortos periodos de tiempo:** Este artículo escrito por Donohue et al. [24] presenta un método para la modelización del AD mediante datos obtenidos en estudios de corta duración (ADNI en nuestro caso). En el trabajo se utilizará la modelización presentada en el artículo para poder obtener el conjunto de características que permite realizar un mejor modelado de la enfermedad.

Capítulo 3

Materiales y herramientas

En este capítulo se van a desarrollar las herramientas empleadas para la realización de este trabajo, incluyendo programas, servicios y población del estudio.

3.1. ADNI

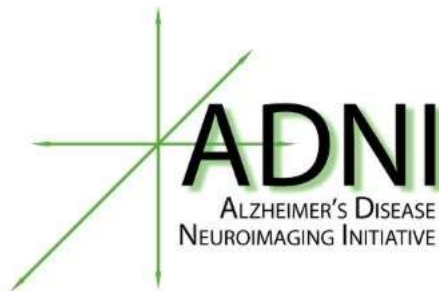


Figura 3.1: Logotipo de ADNI (*The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*)

A finales de 2004 surgió la iniciativa ADNI, (*The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) como un estudio colaborativo entre el sector público y privado con el objetivo del desarrollo de biomarcadores para la detección y seguimiento de la enfermedad de Alzheimer de manera longitudinal. Para ello, múltiples centros en Estados Unidos y Canadá se dispusieron para la realización de un estudio a la mayor escala posible con la monitorización de la progresión de AD (*Alzheimer's Disease*) en el cerebro, desde pacientes sin muestras de deterioro cognitivo, hasta pacientes con demencia producida por AD. Los datos adquiridos en cada prueba realizada (marcadores químicos, genéticos o técnicas de neuroimagen) son compartidos mediante la web de ADNI, permitiendo a investigadores de todo el mundo acceder a los datos obtenidos para poder contribuir en la investigación de AD a nivel mundial y permitiendo así que el estudio de AD haya avanzado en gran medida en los últimos años.

Los principales objetivos de la iniciativa ADNI se resumen en los siguientes puntos:

1. La detección precoz de AD (predemencia) y la identificación de la misma mediante biomarcadores.
2. Apoyar el avance en intervención, prevención y tratamiento de AD aplicando nuevos métodos de diagnóstico.
3. Continuar suministrando datos de manera libre a científicos de todo el mundo.

La iniciativa ADNI permite la entrada al programa a participantes de entre 55 y 90 años, en cualquiera de las etapas de la enfermedad o sujetos control (sujetos de avanzada edad cognitivamente sanos). Para evaluar su entrada se les realiza un pequeño test con preguntas acerca de su estado actual de salud, disponibilidad de asistencia a un centro sanitario y si vive con alguien que puede acompañarle, para determinar si es un participante apto o no. Si el participante cumple los requisitos será clasificado en uno de los tres grupos en los que ADNI divide a los participantes:

- **AD:** Individuos con demencia producida probablemente por AD.
- **MCI** (*Mild Cognitive Impairment*): Individuos con cierto declive cognitivo (pérdida de memoria, problemas de atención, etc..)
- **Elderly Control:** Individuos de avanzada edad cognitivamente sanos.

ADNI lleva activo desde 2004. En estos 16 años ha habido un total de 4 fases, en cada una de ellas se fueron inscribiendo un mayor número de sujetos, teniendo en cuenta que en cada fase posterior se incluían todos los sujetos inscritos en las anteriores fases (se inscribieron un total de 800 en ADNI-1, 200 en ADNI-GO, 550 en ADNI-2 y 371, de momento, en ADNI-3), con un objetivo principal diferente en cada una de las fases:

1. **ADNI-1:** Desarrollo de biomarcadores como resultado de pruebas clínicas.
2. **ADNI-GO (Grand Opportunities):** Observación de biomarcadores en sujetos en etapas tempranas de la enfermedad.
3. **ADNI-2:** Desarrollo de biomarcadores para la predicción de declive cognitivo, obtenido a partir de medidas hechas en pruebas médicas.
4. **ADNI-3:** Estudio del uso de tau PET y explorar diferentes técnicas de adquisición de las imágenes en pruebas médicas.

3.1.1. Tabla de ADNIMERGE

La tabla de ADNIMERGE es la tabla que contiene los datos de todas las visitas realizadas en todas las fases del estudio de ADNI. Es el punto base de nuestro estudio ya que nos permite seleccionar visitas y sujetos que se ajusten a nuestro marco de investigación. Cada fila de la tabla corresponde a una visita de un sujeto y cada columna es información acerca de esa visita/sujeto. Esta información incluye pruebas neuropsicológicas como *Rey's Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), *Alzheimer's*

Disease Assesent Scale-cognitive subscale (ADAS-cog), *Mini-Mental State Examination* (MMSE), *Cilinical Dementia Rating* (CDR), *Functional Activities Questionnaire* (FAQ) entre otros. También incluye el diagnóstico del sujeto en su visita inicial *baseline* y el diagnóstico en el momento de la visita. También incluye medidas de volumetría e información sociodemográfica del sujeto y el *IMAGEUID*, que es el identificador de la imagen por resonancia magnética tomada en la visita correspondiente.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	
1	RID	PTID	VISCODE	SITE	COLPROT	ORIGPROT	EXAMDATE	DX	bl	AGE	PTGEN	PTE	PTETHCAT	PTRACCAT	PTMARRY	APOE4
2		2 011_S_0002	bl	11	ADNI1	ADNI1	08/09/2005	CN	74.3	Male	16	Not Hisp/Latino	White	Married	0	
3		3 011_S_0003	bl	11	ADNI1	ADNI1	12/09/2005	AD	81.3	Male	18	Not Hisp/Latino	White	Married	1	
4		3 011_S_0003	m06	11	ADNI1	ADNI1	13/03/2006	AD	81.3	Male	18	Not Hisp/Latino	White	Married	1	
5		3 011_S_0003	m12	11	ADNI1	ADNI1	12/09/2006	AD	81.3	Male	18	Not Hisp/Latino	White	Married	1	
6		3 011_S_0003	m24	11	ADNI1	ADNI1	12/09/2007	AD	81.3	Male	18	Not Hisp/Latino	White	Married	1	
7		4 022_S_0004	bl	22	ADNI1	ADNI1	08/11/2005	LMCI	67.5	Male	10	Hisp/Latino	White	Married	0	
8		4 022_S_0004	m06	22	ADNI1	ADNI1	02/05/2006	LMCI	67.5	Male	10	Hisp/Latino	White	Married	0	
9		4 022_S_0004	m12	22	ADNI1	ADNI1	14/11/2006	LMCI	67.5	Male	10	Hisp/Latino	White	Married	0	
10		4 022_S_0004	m18	22	ADNI1	ADNI1	14/05/2007	LMCI	67.5	Male	10	Hisp/Latino	White	Married	0	
11		4 022_S_0004	m36	22	ADNI1	ADNI1	18/11/2008	LMCI	67.5	Male	10	Hisp/Latino	White	Married	0	
12		5 011_S_0005	bl	11	ADNI1	ADNI1	07/09/2005	CN	73.7	Male	16	Not Hisp/Latino	White	Married	0	
13		5 011_S_0005	m06	11	ADNI1	ADNI1	09/03/2006	CN	73.7	Male	16	Not Hisp/Latino	White	Married	0	
14		5 011_S_0005	m12	11	ADNI1	ADNI1	05/09/2006	CN	73.7	Male	16	Not Hisp/Latino	White	Married	0	
15		5 011_S_0005	m24	11	ADNI1	ADNI1	07/09/2007	CN	73.7	Male	16	Not Hisp/Latino	White	Married	0	
16		5 011_S_0005	m36	11	ADNI1	ADNI1	10/09/2008	CN	73.7	Male	16	Not Hisp/Latino	White	Married	0	
17		6 100_S_0006	bl	100	ADNI1	ADNI1	29/11/2005	LMCI	80.4	Female	13	Not Hisp/Latino	White	Married	0	
18		6 100_S_0006	m06	100	ADNI1	ADNI1	01/06/2006	LMCI	80.4	Female	13	Not Hisp/Latino	White	Married	0	
19		6 100_S_0006	m12	100	ADNI1	ADNI1	20/11/2006	LMCI	80.4	Female	13	Not Hisp/Latino	White	Married	0	
20		6 100_S_0006	m18	100	ADNI1	ADNI1	15/05/2007	LMCI	80.4	Female	13	Not Hisp/Latino	White	Married	0	

Figura 3.2: Fragmento de la tabla de ADNIMERGE

3.1.2. Descarga de recursos

Para la descarga de las imágenes suministradas por ADNI, es preciso realizar previamente una solicitud de registro como investigador. Tras rellenar la solicitud indicando la motivación del estudio, datos personales y la institución/centro en el que se va a realizar la investigación, la solicitud será valorada y, en caso de ser aceptada, permitirá el proceso de descarga.

Creación de cuenta

El enlace de acceso a la solicitud es el siguiente:

<http://adni.loni.usc.edu/>

Para acceder a la solicitud de registro se debe colocar el puntero por encima de *DATA & SAMPLES* y al abrirse el menú desplegable hacer click en *ACCESS DATA AND SAMPLES*, se abrirá una nueva página donde se debe bajar hasta encontrar el botón de registro.

Para acceder al registro de ADNI se debe hacer click en el logo de la izquierda en la figura 3.3 (en el logo de ADNI).

APPLY FOR ACCESS TO DATA

The application process includes acceptance of the [Data Use Agreement](#) and submission of an online application form. The application must include the investigators institutional affiliation and the proposed uses of the ADNI data. ADNI data may not be used for commercial products or redistributed in any way.

Click on the buttons below to apply for ADNI data, DoD-ADNI data, AIBL data, or all three.



Note: Each study has its own Data Use Agreement. Obtaining access to and using ADNI data requires adherence to the ADNI Data Use Agreement and the publication policies outlined in the documents listed above and in the links below. Documents are subject to updates by ADNI.

Figura 3.3: Acceso al registro de ADNI (entre otros)

Registro

Una vez la solicitud haya sido aceptada y se tenga acceso a la base de datos de ADNI se puede proceder a la descarga de las imágenes.

ACCESS DATA AND SAMPLES

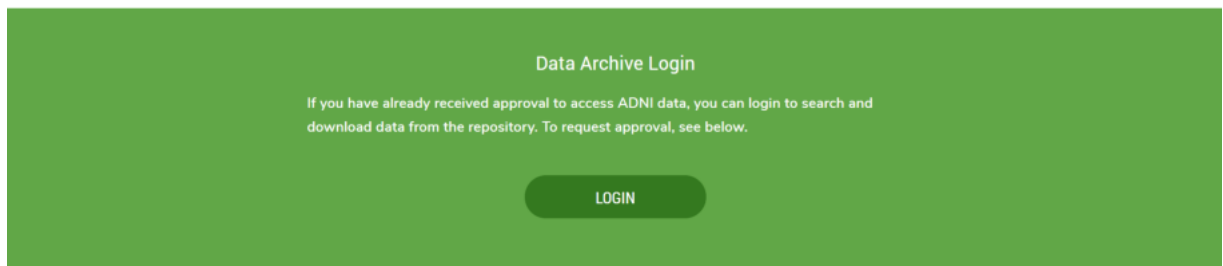


Figura 3.4: Login de la base de datos de ADNI

Descarga de imágenes

Para acceder a la descarga de imágenes, es preciso acceder a la página de *ACCESS DATA AND SAMPLES* y pulsar en *login* (ver Figura 3.4). Tras introducir los datos (correo electrónico y contraseña) se abrirá una nueva página, esta vez de IDA (*Image & Data Archive*). Una vez ahí, se debe hacer click sobre *DOWNLOAD*.

Se podrán observar diferentes opciones de descarga (datos de estudio, colección de imágenes y datos genéticos); se debe hacer click sobre *Image collection*.

Aparecerán tres pestañas, cada una con una función diferenciada:

- **Search:** Permite una búsqueda sencilla de imágenes crudas (sin ningún tipo de procesamiento).
- **Advanced Search:** Permite una búsqueda de imágenes preprocesadas, procesadas u originales mucho más específica, con un mayor número de campos de

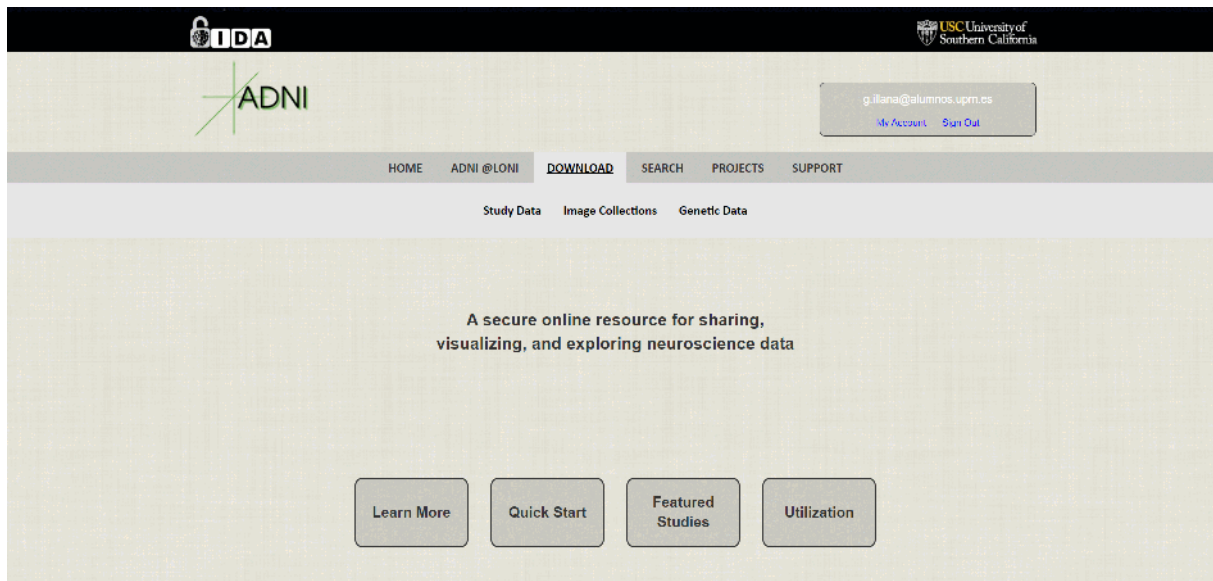


Figura 3.5: Acceso a la base de datos de ADNI

búsqueda (estudio, tipo de imagen, grupo del sujeto, protocolo de adquisición, ID de la imagen, etc..)

- **Data collections:** Donde se almacenan las colecciones de imágenes creadas por el usuario, también permite acceder a colecciones compartidas entre usuarios y a colecciones disponibles para todos los usuarios.

Para la descarga de las imágenes necesarias debemos acceder a *Advanced Search* por la especificidad de dichas imágenes. Se van a buscar y descargar imágenes de tipo MRI.

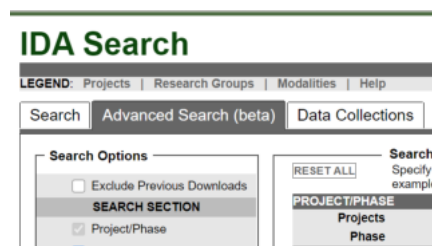


Figura 3.6: Pestañas de datos disponibles en la base de datos de ADNI

Antes de realizar la descarga, se deben conocer los identificadores de las imágenes de las visitas a descargar, los que se obtienen a partir de una tabla que contenga los datos de cada una de las visitas de los sujetos a estudiar. Dicha tabla viene, a su vez, de otra que contiene los datos de todas las visitas de las que se tiene documentación en ADNI llamada *ADNIMERGE*.

El procedimiento para obtener el identificador es el siguiente:

En *Matlab* se abre la tabla donde se encuentran guardadas las visitas de los sujetos a estudiar y su información. A partir de esa tabla se crea un vector cadena

conteniendo únicamente el identificador de imagen (columna 52 de *ADNIMERGE: IMAGEUID*), separado por comas. Cuando se tengan todos los identificadores deseados se copia la cadena entera y se pega en el campo *IMAGE ID* dentro de *Advanced Search* en la página de IDA.

Figura 3.7: Campo *IMAGE ID* en el buscador de imágenes de ADNI

Tras introducir todos los identificadores se hará click en *textitSearch*, todas las imágenes encontradas quedarán almacenadas en una nueva colección. Para su acceso y posterior descarga se deberán seguir los siguientes pasos:

1. Acceder a todas las colecciones de imágenes a través de la pestaña *Data Collection*
2. Se hace click en *My Collections* y se busca la colección más reciente.
3. Se seleccionan las imágenes que se quieren descargar.
4. Se hace click en *Advanced Download*.
5. Se selecciona la agrupación de los ficheros deseada en archivos *.zip* y se pulsa sobre *Zip file* y sobre *Metadata* para comenzar ambas descargas.

Los archivos descargados al hacer click en *Zip file* son los ficheros de las imágenes (.nii) y, los descargados al hacer click en *Metadata* son los ficheros de metainformación (.xml). A continuación se explica con más profundidad cada tipo de archivo:

- **Archivos .nii:** Es un tipo de archivo principalmente asociado con el formato NIFTI-1 (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*), que almacena toda la información relacionada con la imagen de la visita. No se puede abrir un archivo con este formato de forma nativa en Windows y se debe recurrir a software especializado como *FreeSurfer* (para su procesamiento en Linux) o *itk-SNAP* (para su visualización tanto en Windows, Linux o MacOS).
- **Archivos .xml:** XML es un lenguaje que es legible a nivel humano y a nivel máquina, lo que lo hace idóneo para el almacenamiento de datos. Estos archivos contendrán la metainformación de los sujetos y las imágenes (edad, sexo, identificador de imagen, etc..)

Descarga de la tabla de ADNIMERGE

Para descargar la tabla de ADNIMERGE es preciso acceder de nuevo a la página de *ACCESS DATA AND SAMPLES* y hacer click en *login* (ver Figura 3.4). A partir de ahí, se siguen los siguientes pasos:

1. Introducir los datos de usuario (correo electrónico y contraseña).

2. Se abrirá una nueva pestaña, propiedad de IDA (*Image & Data Archive*)
3. Una vez ahí, se debe hacer click sobre *DOWNLOAD*.
4. Se podrán observar diferentes opciones de descarga (datos de estudio, colección de imágenes y datos genéticos). Se debe hacer click sobre *Study Data* (datos de estudio).

Partiendo de este paso se puede realizar la descarga de la tabla de ADNIMERGE mediante dos métodos. El primero consiste en descargar de manera directa el archivo .csv que la contiene, y el segundo a través del paquete de datos de ADNI para el lenguaje de programación R.

Descarga de la tabla de ADNIMERGE en formato .csv

A la izquierda de la pantalla se mostrará un menú desplegable, se debe hacer click en *Study Info* y posteriormente en *Data & Database*. Aparecerán un total de 11 enlaces de descarga de datos. Se debe elegir el enlace con nombre: *Key ADNI tables merged into one table*, que se trata de la tabla de ADNIMERGE. Tras seleccionarlo se descargará un archivo .csv que contiene dicha tabla.

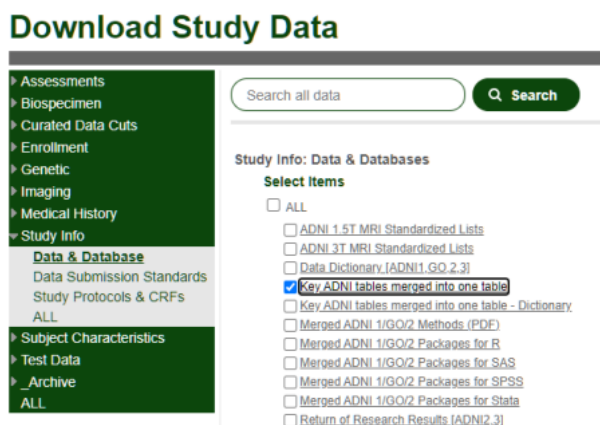


Figura 3.8: Localización del link de descarga de la tabla de ADNIMERGE en formato .csv

Dicho archivo debe ser modificado y convertido a un archivo .mat (archivos que están en el formato contenedor de datos binarios que utiliza MATLAB) para poder ser utilizado como base en el estudio. La conversión y ajuste de los datos se realiza mediante un script de MATLAB *newADNIMERGE.m* que devuelve la tabla de ADNIMERGE preparada para ser utilizada, este script será explicado con más detalle en el próximo capítulo.

Descarga de la tabla de ADNIMERGE mediante el paquete *ADNI Data Package for R*

Partiendo del mismo menú del método anterior (ver figura 3.8) seleccionamos el enlace denominado *Merged ADNI 1/GO/2 Packages for R*, que descargará un archivo comprimido .tar.gz que contiene el paquete *ADNI Data Package for R*.

A partir de aquí se debe ejecutar R y seguir los siguientes pasos:

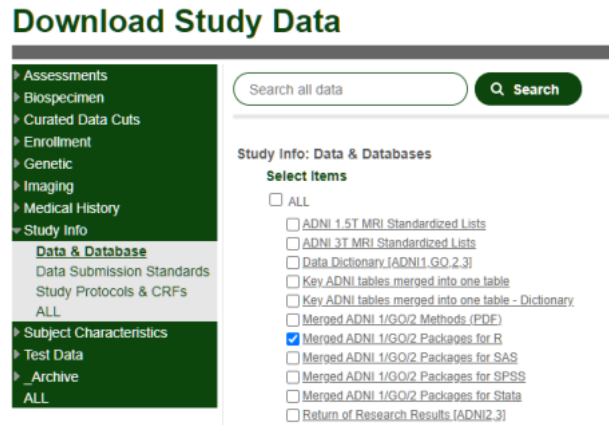


Figura 3.9: Localización del link de descarga de la tabla de ADNIMERGE comprimida en formato .tar.gz

1. Instalación del paquete "Hmisc" de R.

```
install.packages("Hmisc")
```

2. Instalar el paquete ADNIMERGE contenido en el archivo descargado previamente.

```
install.packages("<ruta_del_archivo_.tar.gz_descargado>",  
  repos = NULL, type = "source")
```

3. Obtener la tabla de ADNIMERGE en formato .xlsx.

```
library(ADNIMERGE)  
library(writexl)  
  
dd <- adnimerge  
write_xlsx(dd, "./data/ADNIMERGE.xlsx")
```

El archivo obtenido debe ser modificado y convertido a un archivo .mat para poder ser utilizado posteriormente. La modificación se realiza mediante un script de MATLAB llamado *newADNIMERGE.R.m* que explicaré más detalladamente en el siguiente capítulo.

3.1.3. Marcadores de pruebas neuropsicológicas

ADAS-Cog

El *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-Cog) fue desarrollado en la década de 1980 para poder evaluar el nivel de deterioro cognitivo en pacientes con AD. En un principio, ADAS fue diseñado como una escala para evaluar la severidad de disfunción cognitiva y no cognitiva desde AD leve hasta

demencia. El avance en el estudio del AD ha permitido la extensión del test ADAS-Cog a estudios pre-demencia (pacientes con MCI).

El test ADAS fue creado con la selección de 21 tareas de un total de 40 según la validez y fiabilidad de los resultados. Los 40 tests fueron realizado a un conjunto de 27 sujetos con AD y 28 sujetos control (sin deterioro cognitivo) [33].

El test en su totalidad se tarda en realizar un total de 45 minutos y se puede obtener una puntuación entre 0 y 150, obtenida sumando el número de errores ocurridos en cada tarea. Un número mayor indica un peor rendimiento.

A su vez, ADAS incluye dos subescalas. La subescala no cognitiva (ADAS-Noncog), que incluye 10 tareas con una puntuación entre 0 y 50. Esta subescala carece de interés en nuestro estudio.

La subescala cognitiva (ADAS-Cog) incluye 11 tareas que comprenden a su vez tareas a completar por el sujeto y basadas en la observación. Estas tareas evalúan memoria, lenguaje y praxis. Las tareas a valorar son las siguientes [33]:

- **Recordatorio de palabras:** El sujeto lee una lista de 10 palabras y posteriormente se le indica que recite el mayor número de palabras posibles. Puntuación: 0-10 (1 punto por palabra no memorizada).
- **Nombrar objetos y dedos:** Se pide al sujeto que nombre los dedos de su mano dominante y un total de 12 objetos variados. Puntuación: 0-4 (el número de dedos y objetos nombrados correctamente resta)
- **Comandos:** Se pide al sujeto que siga instrucciones compuestas por 1-5 pasos. Puntuación: 0-5 (según el número de pasos realizados correctamente).
- **Praxis constructiva:** Se muestran al sujeto 4 figuras geométricas (círculo, dos rectángulos solapados, rombo y cubo) y se le pide que los copie en un papel. Puntuación 0-5 (según las figuras dibujadas correctamente).
- **Praxis ideacional:** Se pide al sujeto que simule enviar una carta a él mismo (doblar la carta, introducirla en el sobre, sellarlo, escribir la dirección y poner el sello). Puntuación 0-5 (según la dificultad en la realización de cada paso).
- **Orientación:** Se pide al sujeto que indique la fecha actual (día, mes, año, día de la semana, estación, hora del día y lugar en el que se encuentra. Puntuación: 0-8 (en base al número de respuestas correctas).
- **Reconocimiento de palabras:** Se pide al sujeto que lea 12 palabras en voz alta y posteriormente son mezcladas con 12 palabras nuevas. Se pregunta al sujeto si ha visto previamente cada una de las 24 palabras. el proceso es repetido 3 veces. Puntuación 0-12 (media de las respuestas incorrectas en las 3 pruebas).
- **Lenguaje:** Después de la tarea 1 (Recordatorio de palabras) se producen 10 minutos de conversación abierta entre el administrador de la prueba y el sujeto. Puntuación 0-5 (puntuación dada según la calidad de la conversación siguiendo el criterio del administrador de la prueba).
- **Comprensión del lenguaje hablado:** Según los 10 minutos de conversación de la prueba anterior el administrador evalúa la capacidad de comprensión del sujeto. Puntuación: 0-5 (según el criterio del administrador de la prueba).

- **Dificultad en encontrar palabras:** Durante la previamente mencionada conversación, el administrador evalúa cuánta dificultad tiene el sujeto en encontrar las palabras deseadas. Puntuación: 0-5 (según criterio del administrador de la prueba).
- **Recordatorio de las instrucciones del test:** El administrador pone una puntuación acorde al número de veces que el sujeto ha necesitado un recordatorio de las instrucciones de cada prueba. Puntuación: 1-5.

A este conjunto de tareas se les suele denominar ADAS-Cog-11, refiriéndose a que se trata de 11 tareas. La puntuación del test puede ser de 0 a 70.

En la tabla de ADNIMERGE, además de ADAS-Cog-11 (ADAS11) asimismo se pueden localizar las puntuaciones de ADAS-Cog-13 (ADAS13 en la tabla de ADNIMERGE).

ADAS-Cog-13 incluye todos los elementos de ADAS-Cog-11 añadiendo una prueba de recuperación de palabras retrasadas y una tarea de cancelación de números o laberinto. La puntuación del test puede ser de 0 a 85.

La capacidad de respuesta de ADAS-Cog-13 a la progresión de la enfermedad fue mejor que la de ADAS-Cog-11 en sujetos con AD, pero tuvo una respuesta similar o solo ligeramente superior en sujetos con síndromes previos a la demencia.

MMSE

El *Mini-Mental State Examination* surgió por la necesidad de tests de evaluación del estado mental con una duración inferior a la de los tests utilizados de manera habitual, con duraciones de más de 30 minutos. Esto suponía un gran inconveniente ya que en personas de edad avanzada con deterioro cognitivo o AD su periodo de concentración está generalmente muy limitado y no son capaces de realizar la totalidad del test de manera que el resultado fuese válido.

Para solucionar dicho problema se propuso un test por Marshal F. Folstein, Susan Folstein y Paul R. McHugh en 1975. Se considera una simplificación de los exámenes cognitivos de la época. El test MMSE consiste en 11 cuestiones y se puede realizar en un periodo inferior a 10 minutos aunque no tiene límite de tiempo como tal. Se denomina "mini" porque se centra solo en los aspectos cognitivos de las funciones mentales, y excluye cuestiones acerca del estado de ánimo del sujeto, experiencias mentales anormales y acerca de la forma de pensar.

El MMSE se encuentra dividido en dos partes, la primera se realiza de manera oral y puntúa la orientación espacial y temporal del sujeto, memoria y capacidad de atención. La segunda parte evalúa la habilidad del sujeto nombrando, siguiendo órdenes, escritura de una frase de manera espontánea y copiar un polígono. La puntuación máxima de la primera parte es de 21 puntos y de 9 puntos en la segunda. El resultado obtenido permite determinar la severidad en el deterioro cognitivo, existiendo tres umbrales [25]:

- 0-17: Deterioro cognitivo severo.
- 18-23 Deterioro cognitivo leve.

- 24-30: Sin deterioro cognitivo.

RAVLT

El test *Rey Auditory Verbal Learning Test* evalúa la memoria de retención y percepción de manera simultánea. El test consiste en la presentación verbal por parte del evaluador de 15 palabras (lista A), posteriormente (tras 20-30 minutos) el evaluador recita otras 15 palabras (lista B) [52]. Tras escuchar ambas listas se pide al sujeto que repita las palabras de la lista A. Este procedimiento se repite un total de 5 veces. Finalmente se pide al sujeto que recite la lista B. [7].

En la tabla de ADNIMERGE se encuentran las diferentes puntuaciones de cada una de las partes del RAVLT realizado a los sujetos, dichas partes se obtienen preguntando a los sujetos sobre las palabras en la lista A en cada una de las veces que se repite el procedimiento. Los resultados contenidos en ADNIMERGE son los siguientes:

- RAVLT Immediate
- RAVLT Learning
- RAVLT Forgetting
- RAVLT Percent Forgetting

FAQ

La prueba *Functional Activities Questionnaire* fue desarrollada originalmente por Pfeffer et al. [42] como un cuestionario auto-documentado para la diferenciación en la independencia funcional de un sujeto cognitivamente sano y adultos con demencia. FAQ está compuesto por 10 cuestiones:

- Escribir cheques, pagar recibos, hacer balance de gastos.
- Reunir registros de impuestos, asuntos comerciales o documentos.
- Comprar solo ropa, artículos de primera necesidad o comestibles.
- Jugar a un juego que requiera habilidad, trabajar en un hobby.
- Calentar agua, preparar una taza de café, apagar la estufa después de usarla.
- Preparar una comida equilibrada.
- Hacer un seguimiento de los eventos actuales.
- Prestar atención, comprender, debatir sobre televisión, libros, revistas.
- Recordar citas, ocasiones familiares, días festivos, medicamentos.
- Viajar fuera del vecindario, conducir, tomar autobuses.

La habilidad con la que se desarrolla cada una de ellas es evaluada desde 0 (normal) a 3 (dependiente). La puntuación puede ser entre 0 y 30 puntos. Si se obtiene una puntuación mayor que 9 (sujeto dependiente en 3 o más actividades) se considera que el sujeto tiene gran deterioro cognitivo. El rango para considerar que el sujeto padece demencia es entre ≥ 5 y ≥ 8 .

Según Ondrej Bezdicek [39], el test FAQ tiene el mayor potencial discriminatorio de todos los tests auto-documentados para la diferenciación de sujetos con demencia a sujetos sin demencia. FAQ es sensible a sujetos con demencia producida por AD y también a sujetos con MCI producido por AD con un alto potencial predictivo para hallar el punto de conversión de MCI a AD.

También diferencia entre MCI y demencia producidos por AD y el declive cognitivo producido por otra enfermedad.

MoCA

El *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) es un cuestionario breve de 30 preguntas que ayuda a detectar deterioro cognitivo de manera temprana. Según su página web [6] es el test con mayor sensibilidad disponible para la detección de AD, midiendo funciones y dominios cognitivos no evaluados mediante MMSE.

MoCA fue validado en el año 2000 tras varias adaptaciones realizadas desde 1992. Se validaron dos grupos de sujetos, sujetos con deterioro cognitivo y sujetos cognitivamente sanos, discriminando entre ellos de manera satisfactoria.

En 2003, después del análisis de los resultados del estudio de 2000, se optimizaron algunos elementos de la prueba y se completó un nuevo estudio de validación en 2004, que confirmó la capacidad discriminatoria de la prueba para distinguir los sujetos control (CN), de los sujetos con deterioro cognitivo leve (MCI) o AD.

CDR-SB

El *Clinical Dementia Rating Sum of Box score* (CDR-SB) es un método de clasificación que se introdujo por primera vez en un estudio con pacientes con demencia senil leve en Hughes et al. [29]. Posteriormente se introdujeron reglas de puntuación nuevas como la suma de las cajas (*Sum of Box score*).

El CDR-SB se estima en base a entrevistas semiestructuradas entre el sujeto y el cuidador del mismo junto con el juicio clínico del entrevistador. La CDR se calcula basándose en 6 pruebas de dominios cognitivos y de comportamiento, dominios como la memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, tareas de casa y rendimiento en hobbies y cuidado personal. Una vez realizado se suman de manera aritmética las puntuaciones obtenidas y la puntuación es clasificada de la siguiente manera. Cada dominio es evaluado en una escala de 5 niveles:

- CDR = 0: Sin demencia.
- CDR = 0.5: Demencia cuestionable.
- CDR = 1: MCI.

- CDR = 2: Deterioro cognitivo moderado.
- CDR = 3: Deterioro cognitivo severo.

Se formulan dos conjuntos de preguntas, una para el cuidador y otra para el sujeto. El conjunto para el cuidador incluye preguntas acerca de los problemas del sujeto como la memoria, el juicio y su capacidad de resolución de problemas, asuntos comunitarios del sujeto, vida hogareña y pasatiempos y también preguntas personales relacionadas con el sujeto [32].

El conjunto de preguntas para el sujeto incluye preguntas relacionadas con la memoria, orientación y preguntas sobre el juicio y la capacidad de resolución de problemas.

GDS

La escala de depresión geriátrica (*Geriatric Depression Scale*) es un test realizado de manera autónoma y se utiliza como una medida de la depresión en ancianos. Originalmente el test GDS se ideó como un test de 30 preguntas, pero esta versión era demasiado larga y difícil para algunos pacientes por lo que se recortó a 15 preguntas. Estos 15 elementos fueron elegidos por su alta correlación con síntomas depresivos en otros estudios. De estas 15 preguntas, 10 indican la presencia de depresión si se responden de manera afirmativa y el resto indican dichos síntomas si se responden de manera negativa. Este test puede ser completado en aproximadamente (5-7 minutos). Actualmente se utilizan tanto la versión larga (GDS-L) de 30 preguntas como la corta (GDS-S) de 15 preguntas descrita anteriormente [3].

ECog

El *Everyday Cognition* (ECog) es una medida de las habilidades que se utilizan a diario cognitivamente relevantes. La versión original del ECog estaba compuesta de 39 artículos, cubriendo 6 dominios cognitivamente relevantes: memoria diaria (*Everyday Memory*), lenguaje diario (*Everyday Language*), habilidades visioespaciales diarias (*Everyday Visuospatial Abilities*), planificación diaria (*Everyday Planning*), organización diaria (*Everyday Organization*) y atención dividida diaria (*Everyday Divided Attention*)[50]. En cada test, se compara el nivel actual del sujeto con el nivel que tenía hace 10 años. De este modo los individuos son su propio sujeto control. La puntuación se asigna en una escala de 4 puntos:

- 1: Sin cambio o mejor resultado que hace 10 años.
- 2: Ligeramente peor resultado en algunas tareas de manera poco consistente.
- 3: Ligeramente peor resultado de manera consistente.
- 4: Gravemente peor de manera consistente.

La puntuación se obtiene como una suma de todas las actividades completadas dividida entre el número total de actividades a completar.

3.1.4. Marcadores de imagen

Las medidas de espesores corticales y volúmenes cerebrales se obtienen a partir de imágenes realizadas por resonancia magnética y por su posterior procesamiento y análisis realizado mediante FreeSurfer.

Marcadores de volumetría

Las marcadores de volumetría son medidas normalizadas de volumetría obtenidas mediante el método de normalización de medidas de volúmenes cerebrales descrito por Whitwell et al. [53], dividiendo cada medida de volumetría entre el volumen intracraneal total de cada sujeto.

En el presente trabajo se hacen uso de marcadores de volumetría con diferentes procedencias, en los sujetos con imágenes procesadas de manera local, los datos de volumetría fueron obtenidos a través del procesamiento realizado con FreeSurfer. En cambio, cuando se utilizan poblaciones con sujetos sin imágenes procesadas, se utilizan los datos de volumetría incluidos en la tabla de ADNIMERGE. Las medidas de volumetría procedentes del procesamiento realizado por FreeSurfer son las siguientes:

- NHV: Volumen hipocampal normalizado.
- NAV: Volumen de la amígdala cerebral normalizado.
- NPV: Volumen del putamen normalizado.
- NCV: Volumen del caudete normalizado.
- NPaV: Volumen del globo pálido normalizado.
- NVEN: Volumen del ventrículo lateral normalizado.

Las medidas de volumetría procedentes de la tabla de ADNIMERGE son las siguientes:

- NHV: Volumen hipocampal normalizado.
- NVV: Volumen ventricular normalizado.
- NFV: Volumen del giro fusiforme normalizado.
- NMV: Volumen del lóbulo temporal medial normalizado.
- NEV: Volumen de la corteza entorrinal normalizado.

Marcadores de espesores corticales

Todas las medidas de espesores corticales se obtienen a partir del procesamiento de imágenes MRI mediante FreeSurfer porque la tabla de ADNIMERGE no dispone de información de marcadores de espesores corticales. Las medidas utilizadas en el trabajo son las siguientes:

- ECT: Espesor de la corteza entorrinal.
- IPT: Espesor del lóbulo parietal inferior.
- ITT: Espesor del lóbulo temporal inferior.
- MTT: Espesor del lóbulo temporal medial.
- PCT: Espesor de la corteza cingulada posterior.
- PRT: Espesor del precúneo.
- SPT: Espesor del lóbulo parietal superior.
- TPT: Espesor del polo temporal.
- MeT: Suma de todos los espesores.

3.1.5. Marcadores de CSF

EL líquido cefalorraquídeo (CSF, *Cerebrospinal Fluid*) está en contacto directo con el espacio extracelular del cerebro, por lo tanto, los cambios bioquímicos que se produzcan en éste afectarán también al CSF [20]. Es una gran fuente de marcadores para el estudio del AD, los marcadores utilizados en el trabajo son los siguientes:

- ABETA: Es la medida del β -amiloide ($A\beta_{1-42}$), esta medida mide la concentración de placas de amiloide (acumulación de fragmentos de proteína β -amiloide entre las células nerviosas).
- TAU: Es la medida de la proteína Tau, que se encuentra localizada en los axones neuronales.
- PTAU: Es la medida de la proteína Tau fosforilada, que se encuentra localizada en los axones neuronales.
- TAU_AB: El marcador es calculado aplicando la siguiente fórmula: $TAU_AB = \frac{TAU}{ABETA}$
- PTAU_AB: El marcador es calculado aplicando la siguiente fórmula: $TAU_AB = \frac{PTAU}{ABETA}$

3.1.6. Marcadores de PET

La tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*), consiste en la detección de radiación transmitida a través del cuerpo del sujeto, analizando la distribución tridimensional que adopta un radiofármaco de vida media en el interior del cuerpo del sujeto. Según el trazador empleado, utilizamos dos medidas de PET, FDG y AV-1451 (AV-45).

3.2. Población del estudio

3.2.1. Visitas procesadas previamente

Se añadieron visitas de sujetos que habían sido procesados previamente y que cumplían con las reglas de exclusión e inclusión presentadas en el capítulo siguiente.

A continuación desgloso todas las visitas en sus correspondientes lotes, explicando el por qué algunas visitas tuvieron que ser excluidas:

- 554 visitas: Localizadas en la máquina *Gauss*. Una imagen tuvo que ser suprimida al no encontrarse su visita correspondiente en la tabla de ADNIMERGE. El lote quedó reducido a 553 visitas.
- 413 visitas: Localizadas en la máquina *Curie*. En este set un total de 96 visitas fueron suprimidas porque, pese a que los IMAGEUID coincidían en un gran número de ellas, la fecha en la que se realizaba la visita y/o el VISCODE no siempre coincidían. Finalmente el lote se redujo hasta un total de 316 visitas.
- 343 visitas: Localizadas en la máquina *Gauss*. En este lote 1 visita fue suprimida al no encontrarse su visita correspondiente en la tabla de ADNIMERGE. El lote quedó reducido a 342 visitas.
- 209 visitas: Localizadas en la máquina *Gauss*. En este set todas las imágenes se encontraban recogidas en la tabla de ADNIMERGE y no se observó ningún error en su comprobación.
- 148 visitas: Localizadas en la máquina *Gauss*. En este set 5 visitas fueron suprimidas al no encontrarse su visita correspondiente en la tabla de ADNIMERGE. El lote quedó reducido a 143 visitas.
- 116 visitas: Localizadas en la máquina *Gauss*. En este set todas las imágenes se encontraban recogidas en la tabla de ADNIMERGE y no se detectó ningún error en su comprobación.
- 106 visitas: Localizadas en la máquina *Curie*. En este set todas las imágenes se encontraban recogidas en la tabla de ADNIMERGE y no se detectó ningún error en su comprobación.

3.2.2. Nuevas visitas procesadas

Se realizó un procesamiento de 1351 visitas con imagen de 301 sujetos mediante FreeSurfer. De esas visitas, 200 sujetos son sMCI, 80 sujetos pMCI y 22 sujetos AD. Las visitas se clasificaron en 4 lotes:

- 83 visitas: Este lote contiene las 83 imágenes de los 22 sujetos diagnosticados con demencia al inicio del estudio (AD). Ninguna visita fue eliminada.
- 244 visitas: Este lote contiene 244 imágenes de 59 sujetos diagnosticados con deterioro cognitivo leve y que no han convertido a demencia (sMCI). Fue eliminado 1 sujeto (4 imágenes) al dar error en el procesamiento 3 de las 4 imágenes disponibles.

- 350 visitas: Este lote contiene 350 imágenes de los 80 sujetos diagnosticados con deterioro cognitivo leve y que sí han convertido a demencia (pMCI). Ninguna imagen fue eliminada.
- 672 visitas: Este lote contiene 672 imágenes de 141 sujetos diagnosticados con deterioro cognitivo leve y que no han convertido a demencia (sMCI). 214 imágenes fueron eliminadas por un error en el procesamiento en un gran número de visitas, suprimiendo a un total de 34 sujetos. Dicho error será descrito en el capítulo siguiente.

Finalmente, se procesaron correctamente un total de 1107 imágenes de 267 sujetos en total (22 sujetos AD, 80 sujetos pMCI y 150 sujetos sMCI) que fueron añadidos al estudio.

3.2.3. División de la población de estudio

A continuación se presentan los datos clínicos, demográficos, y medidas de volumetría presentes en la tabla de ADNIMERGE de los sujetos que forman parte de cada población al inicio del estudio (*baseline*). Estos datos se pueden ver en las tablas 3.1, 3.2 y 3.3. Los datos se presentan indicando la media del marcador en cuestión en la población estudiada, seguida de la desviación estándar de dichas medidas. En la parte inferior se encuentran los valores mínimos y máximos del marcador analizado en cada población. Se presentan los datos de los marcadores en las tres poblaciones analizadas en el presente trabajo:

- **MRI+NM**: Población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes.
- **MRI+NM+CSF**: Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de CSF y/o PET.
- **MRI+NM+CSF(+)**: Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de CSF y/o PET con un diagnóstico positivo en AD según el criterio propuesto por Hansson et al. [27], que a su vez se apoya en el artículo escrito por Jack Jr. et al. [31], donde expone el uso de biomarcadores como método totalmente objetivo para el diagnóstico de la enfermedad. El artículo resalta el uso de biomarcadores β -amiloide y proteína Tau como método para el diagnóstico, pero no especifica valores umbrales de cada uno de los marcadores. Esta falta de información es suplida por Hansson et al. [27], que realiza un análisis de las equivalencias entre las medidas CSF y las medidas PET (que marcan de manera objetiva la presencia de placas de β -amiloide), aportando los valores umbral en las medidas de CSF y PET para considerarse positivo en presencia de amiloide o negativo en la población de ADNI. Dichos valores son los siguientes:
 - $A\beta(1-42) \leq 880$ pg/ml: test positivo; $A\beta(1-42) > 880$ pg/ml: test negativo.
 - $p\text{Tau}/A\beta(1-42) \geq 0.028$: test positivo; $p\text{Tau}/A\beta(1-42) < 0.028$: test negativo.
 - $t\text{Tau}/A\beta(1-42) \geq 0.33$: test positivo; $t\text{Tau}/A\beta(1-42) < 0.33$: test negativo.

- **AV45** \geq 1.16: test positivo; AV45 $<$ 1.16: test negativo.

A partir de dichos valores se suprimieron de la población MRI+NM+CSF(+) los sujetos con valores de CSF fuera de estos valores umbral (sujetos con test negativo), permaneciendo únicamente los sujetos dentro del *Alzheimer Continuum*.

Características clínicas y demográficas:			
Datos disponibles	MRI+NM		
Grupo clínico	sMCI	pMCI	Demencia
Sujetos	366	316	71
Visitas	2482	2165	236
Edad	72.30 (7.55) (55.00 91.40)	74.02 (7.16) (55.00 88.40)	74.22 (8.45) (55.60 90.30)
Educación	16.07 (2.86) (7.00 20.00)	15.85 (2.79) (6.00 20.00)	15.31 (2.93) (8.00 20.00)
Datos de MRI:			
NHV	4.71 (0.81) (2.66 6.80)	4.07 (0.70) (2.29 6.09)	3.99 (0.69) (2.68 7.06)
NVV	24.46 (13.33) (4.63 78.63)	27.27 (12.32) (5.70 77.35)	31.28 (12.84) (6.76 73.22)
NFV	11.99 (1.57) (7.62 17.32)	10.78 (1.58) (7.39 16.40)	10.80 (1.31) (7.28 13.92)
NMV	13.43 (1.65) (8.76 19.00)	12.03 (1.74) (7.04 17.64)	11.92 (1.63) (8.08 16.85)
NEV	2.43 (0.46) (1.16 3.76)	2.07 (0.47) (0.96 3.74)	1.94 (0.44) (0.95 3.10)
Datos de tests neuropsicológicos:			
RAVLT_forgetting	4.32 (2.54) (-4.00 13.00)	5.09 (2.22) (-2.00 13.00)	4.46 (1.87) (0.00 8.00)
RAVLT_immediate	38.14 (10.74) (15.00 68.00)	29.33 (7.66) (11.00 59.00)	21.99 (6.81) (3.00 38.00)
RAVLT_learning	4.73 (2.39) (0.00 11.00)	3.14 (2.33) (-2.00 11.00)	2.10 (1.88) (-2.00 7.00)
RAVLT_perc_forgetting	49.89 (31.00) (-36.36 100.00)	75.15 (28.11) (-25.00 100.00)	87.90 (21.16) (0.00 100.00)
ADAS11	8.37 (3.69) (1.00 21.33)	12.59 (4.34) (4.00 27.67)	20.02 (7.03) (9.00 40.00)
ADAS13	13.45 (5.52) (2.00 31.33)	20.49 (6.09) (7.00 39.67)	30.19 (8.22) (17.00 52.00)
FAQ	1.56 (2.52) (0.00 15.00)	5.13 (4.86) (0.00 22.00)	13.70 (7.21) (1.00 29.00)
MMSE	28.07 (1.68) (23.00 30.00)	27.05 (1.76) (23.00 30.00)	23.04 (1.87) (19.00 26.00)
CDRSB	1.23 (0.72) (0.50 5.50)	1.85 (0.93) (0.50 5.00)	4.49 (1.55) (1.00 10.00)
ADASQ4	4.48 (2.16) (0.00 10.00)	6.90 (2.23) (2.00 10.00)	8.70 (1.43) (5.00 10.00)
MOCA	24.19 (2.73) (14.00 30.00)	21.67 (2.67) (15.00 27.00)	17.53 (4.40) (4.00 25.00)
EcogPtTotal	1.77 (0.52) (1.03 3.82)	1.89 (0.59) (1.00 3.41)	1.98 (0.64) (1.13 3.54)
EcogSPTotal	1.58 (0.51) (1.00 3.47)	2.09 (0.71) (1.00 3.90)	2.82 (0.60) (1.12 3.90)

Tabla 3.1: Características clínicas, demográficas y medidas de volumetría de los sujetos de la población compuesta por sujetos con tests neuropsicológicos y datos obtenidos a partir del procesamiento de imágenes.

Características clínicas y demográficas:			
Datos disponibles	MRI+NM+CSF		
Grupo clínico	sMCI	pMCI	Demencia
Sujetos	297	218	62
Visitas	1968	1475	208
Edad	71.72 (7.49) (55.00 91.40)	73.45 (7.32) (55.00 88.40)	74.38 (8.68) (55.60 90.30)
Educación	16.20 (2.74) (8.00 20.00)	15.90 (2.79) (6.00 20.00)	15.45 (2.72) (9.00 20.00)
Datos de MRI:			
NHV	4.77 (0.82) (2.66 6.80)	4.12 (0.71) (2.29 6.09)	3.97 (0.69) (2.68 7.06)
NVV	23.82 (12.81) (4.63 70.56)	26.75 (12.15) (5.70 77.35)	30.74 (11.66) (6.76 61.72)
NFV	12.19 (1.47) (7.96 17.32)	10.99 (1.59) (7.62 16.40)	10.80 (1.39) (7.28 13.92)
NMV	13.62 (1.62) (8.76 19.00)	12.26 (1.69) (7.25 17.64)	11.98 (1.65) (8.08 16.85)
NEV	2.46 (0.45) (1.16 3.76)	2.11 (0.48) (0.96 3.74)	1.94 (0.47) (0.95 3.10)
Datos de tests neuropsicológicos:			
RAVLT_forgetting	4.27 (2.52) (-4.00 13.00)	5.36 (2.26) (-2.00 13.00)	4.47 (1.77) (0.00 8.00)
RAVLT_immediate	38.75 (10.87) (15.00 68.00)	29.91 (7.78) (11.00 59.00)	22.16 (6.46) (5.00 38.00)
RAVLT_learning	4.89 (2.41) (0.00 11.00)	3.22 (2.37) (-2.00 11.00)	2.13 (1.85) (-2.00 7.00)
RAVLT_perc_forgetting	48.69 (30.74) (-36.36 100.00)	77.01 (27.28) (-25.00 100.00)	87.06 (22.00) (0.00 100.00)
ADAS11	8.14 (3.60) (1.00 21.33)	12.40 (4.37) (4.00 27.00)	19.52 (6.55) (9.00 38.00)
ADAS13	13.12 (5.49) (2.00 31.33)	20.19 (6.15) (7.00 38.00)	29.64 (7.68) (17.00 51.00)
FAQ	1.54 (2.58) (0.00 15.00)	4.86 (4.67) (0.00 22.00)	13.31 (7.18) (1.00 28.00)
MMSE	28.17 (1.65) (23.00 30.00)	27.13 (1.79) (23.00 30.00)	23.11 (1.87) (19.00 26.00)
CDRSB	1.21 (0.72) (0.50 5.50)	1.83 (0.93) (0.50 4.50)	4.49 (1.62) (1.00 10.00)
ADASQ4	4.40 (2.17) (0.00 10.00)	6.86 (2.32) (2.00 10.00)	8.73 (1.37) (5.00 10.00)
MOCA	24.14 (2.72) (14.00 30.00)	21.71 (2.65) (15.00 27.00)	17.60 (4.36) (4.00 25.00)
EcogPtTotal	1.78 (0.52) (1.03 3.82)	1.91 (0.57) (1.03 3.41)	1.96 (0.61) (1.13 3.47)
EcogSPTotal	1.58 (0.51) (1.00 3.47)	2.10 (0.70) (1.00 3.90)	2.79 (0.61) (1.12 3.90)
Datos de PET:			
FDG	1.29 (0.12) (0.87 1.70)	1.18 (0.12) (0.91 1.54)	1.09 (0.14) (0.76 1.38)
AV45	1.15 (0.19) (0.87 1.84)	1.38 (0.21) (0.84 1.86)	1.40 (0.23) (0.88 1.80)
Datos de CSF:			
ABETA	1115.19 (456.09) (291.10 1700.00)	736.09 (319.58) (267.20 1700.00)	670.60 (332.84) (255.50 1700.00)
TAU	243.11 (93.38) (97.89 675.60)	346.20 (135.99) (101.20 816.90)	377.26 (154.79) (133.30 851.60)
PTAU	22.65 (10.14) (8.21 76.51)	34.75 (15.53) (8.72 92.08)	37.61 (15.89) (10.77 77.85)
TAU_AB	0.27 (0.19) (0.07 1.28)	0.55 (0.29) (0.09 2.10)	0.63 (0.28) (0.10 1.43)
PTAU_AB	0.03 (0.02) (0.01 0.14)	0.06 (0.03) (0.01 0.24)	0.06 (0.03) (0.01 0.15)

Tabla 3.2: Características clínicas, demográficas y medidas de volumetría de los sujetos de la población compuesta por sujetos con tests neuropsicológicos, datos obtenidos a partir del procesamiento de imágenes y medidas de CSF/PET.

Características clínicas y demográficas:			
Datos disponibles	MRI+NM+CSF(+)		
Grupo clínico	sMCI	pMCI	Demencia
Sujetos	141	212	58
Visitas	925	1460	193
Edad	73.63 (6.71) (55.00 87.80)	73.56 (7.05) (55.00 87.70)	73.59 (8.79) (55.60 90.30)
Educación	15.79 (2.99) (8.00 20.00)	15.80 (2.89) (6.00 20.00)	15.48 (2.92) (9.00 20.00)
Datos de MRI:			
NHV	4.58 (0.79) (2.66 6.46)	4.15 (0.67) (2.66 6.09)	4.04 (0.71) (2.68 7.06)
NVV	25.59 (13.35) (5.99 70.56)	26.67 (12.06) (5.70 77.35)	31.28 (13.00) (6.76 73.22)
NFV	11.90 (1.54) (7.96 15.38)	10.94 (1.60) (7.39 16.40)	10.71 (1.33) (7.28 13.92)
NMV	13.26 (1.56) (8.76 18.35)	12.30 (1.67) (7.25 17.64)	11.95 (1.69) (8.08 16.85)
NEV	2.36 (0.41) (1.16 3.31)	2.09 (0.47) (0.96 3.30)	1.91 (0.44) (0.95 3.10)
Datos de tests neuropsicológicos:			
RAVLT_forgetting	4.35 (2.21) (-2.00 10.00)	5.17 (2.24) (-2.00 12.00)	4.52 (2.02) (0.00 8.00)
RAVLT_immediate	36.24 (10.09) (15.00 61.00)	29.56 (7.62) (11.00 59.00)	22.12 (7.03) (3.00 38.00)
RAVLT_learning	4.57 (2.72) (0.00 11.00)	3.08 (2.34) (-2.00 11.00)	2.14 (1.91) (-2.00 7.00)
RAVLT_perc_forgetting	52.74 (29.67) (-18.18 100.00)	76.16 (28.41) (-25.00 100.00)	88.21 (21.76) (0.00 100.00)
ADAS11	9.01 (4.00) (2.00 21.33)	12.58 (4.36) (4.00 27.00)	20.44 (7.35) (9.00 40.00)
ADAS13	14.57 (5.82) (4.00 31.33)	20.49 (6.08) (7.00 38.00)	30.65 (8.50) (17.00 52.00)
FAQ	1.79 (2.78) (0.00 13.00)	4.80 (4.64) (0.00 22.00)	13.79 (7.06) (1.00 28.00)
MMSE	27.81 (1.77) (23.00 30.00)	27.07 (1.79) (23.00 30.00)	23.02 (1.88) (19.00 26.00)
CDRSB	1.22 (0.67) (0.50 3.50)	1.84 (0.92) (0.50 5.00)	4.49 (1.53) (2.50 10.00)
ADASQ4	4.82 (2.18) (0.00 10.00)	7.00 (2.28) (2.00 10.00)	8.66 (1.40) (5.00 10.00)
MOCA	23.94 (2.85) (14.00 30.00)	21.73 (2.64) (16.00 27.00)	17.60 (4.37) (4.00 25.00)
EcogPtTotal	1.81 (0.52) (1.10 3.46)	1.88 (0.57) (1.00 3.41)	2.01 (0.67) (1.14 3.54)
EcogSPTotal	1.65 (0.59) (1.00 3.47)	2.10 (0.73) (1.00 3.90)	2.86 (0.58) (1.64 3.90)
Datos de PET:			
FDG	1.27 (0.13) (0.87 1.70)	1.18 (0.11) (0.91 1.47)	1.07 (0.15) (0.70 1.38)
AV45	1.32 (0.17) (0.99 1.84)	1.43 (0.16) (1.09 1.86)	1.48 (0.14) (1.27 1.80)
Datos de CSF:			
ABETA	761.19 (309.01) (291.10 1700.00)	645.26 (191.79) (267.20 1187.00)	584.93 (181.37) (255.50 998.20)
TAU	284.90 (100.12) (131.20 675.60)	365.87 (130.57) (132.20 816.90)	387.84 (145.76) (145.90 752.70)
PTAU	28.25 (11.15) (12.86 76.51)	37.19 (14.81) (12.15 92.08)	39.18 (15.18) (14.76 74.52)
TAU_AB	0.42 (0.20) (0.13 1.28)	0.61 (0.26) (0.21 2.10)	0.69 (0.25) (0.26 1.43)
PTAU_AB	0.04 (0.02) (0.01 0.14)	0.06 (0.03) (0.02 0.24)	0.07 (0.03) (0.03 0.15)

Tabla 3.3: Características clínicas, demográficas y medidas de volumetría de los sujetos de la población compuesta por sujetos con tests neuropsicológicos, datos obtenidos a partir del procesamiento de imágenes y medidas de CSF/PET en sujetos dentro del Alzheimer's Continuum.

3.3. MATLAB



Figura 3.10: Logotipo de MATLAB (*MATrix LABoratory*)

MATLAB es la abreviación de (*MATrix LABoratory*), es un software de computación numérica con su propio lenguaje de programación (archivos .m) y su propio entorno de desarrollo integrado (IDE). Está disponible para las plataformas Unix, Windows, macOS y GNU/Linux.

MATLAB está especialmente diseñado para la computación numérica por su modo de almacenar datos en matrices pero su funcionalidad puede ser ampliada mediante el uso de *toolboxes*. MATLAB tiene disponibles un gran número de *toolboxes* que amplían su funcionalidad dentro del mismo entorno. Dichas *toolboxes* pueden estar desarrolladas por la propia empresa desarrolladora del software (*MathWorks*) o de manera externa.

MATLAB es un software muy polivalente con uso en amplios campos de la industria y/o investigación. Algunos ejemplos son los siguientes [12]:

- Sistemas de control.
- Inteligencia artificial.
- Robótica.
- Ciencia de datos.

En nuestro caso fue especialmente útil la capacidad de MATLAB para poder crear y modificar matrices y tablas. Facilitando en gran medida la posibilidad de concatenar tablas, eliminar filas, etc...

También se debe reseñar la completa documentación de todas las funcionalidades de MATLAB disponible en internet. Con explicación detallada de la funcionalidad de cada función y sus argumentos.

Y finalmente me gustaría destacar la comunidad de programadores de MATLAB en foros, donde siempre he encontrado soluciones a cualquier problema que me haya encontrado, ya sea en los foros de MATLAB [13] o en otros foros multilinguaje [15].

Enlace de descarga de MATLAB: <https://www.mathworks.com/downloads/>



Figura 3.11: Logotipo de *FreeSurfer*

3.4. FreeSurfer

FreeSurfer es un paquete de software para el análisis y visualización de datos obtenidos a través de neuroimágenes estructurales y funcionales de estudios transversales o longitudinales. Fue desarrollado por Bruce Fischl, Anders Dale, Martin Sereno y Doug Greve. Actualmente el desarrollo y mantenimiento del programa es llevado a cabo por el *Laboratory for Computational Neuroimaging* en el centro *Martinos Center for Biomedical Imaging*.

FreeSurfer contiene un set de programas que le permite analizar imágenes de generadas por resonancia magnética (MRI) de tejido cerebral [11]. Es una herramienta esencial para el mapeado del cerebro y contiene herramientas para llevar a cabo análisis volumétricos y superficiales. Además, también está provisto de herramientas para el cálculo del espesor cortical, información que junto con la de volumetría y superficie será de gran interés en este estudio. Estos procesos incluyen:

- Extracción del cráneo, corrección del sesgo de campo y segmentación de la materia gris-blanca.
- Reconstrucción de modelos corticales de superficie.
- Etiquetado de regiones en la superficie cortical de un individuo con un atlas estereotáxico.
- Análisis estadístico de las diferencias en la morfometría de grupo.
- Mapeado de la superficie esférica y parcelaciones.

Configuración del programa

Antes de comenzar a utilizar el programa cada vez que se inicie una sesión SSH o se multiplexe un terminal mediante tmux se debe configurar la variable de entorno `FREESURFER_HOME` y ejecutar un *shell script* con nombre *SetUpFreeSurfer.sh*.

La variable debe contener la dirección del directorio de instalación de FreeSurfer y el script en cuestión se encuentra localizado en el directorio de instalación (`/$FREESURFER_HOME/SetUpFreeSurfer.sh`)

Estas dos acciones se pueden realizar de manera manual cada vez que se quiera usar el programa mediante los siguientes comandos:

```
export FREESURFER_HOME = <Directorio de instalacion>
source $FREESURFER_HOME/SetUpFreeSurfer.sh
```

Ambas acciones se pueden automatizar utilizando el archivo `.bashrc`. Dicho archivo es un script que se ejecuta cada vez que se inicia una nueva sesión en el terminal. Esto permite que se realicen las dos acciones previamente descritas de manera automática cada vez que se inicie sesión mediante SSH simplemente añadiendo ambos comandos al final del fichero.

Antes de comenzar a realizar alguna etapa del procesamiento de FreeSurfer, se debe modificar una variable de entorno adicional para cada set de imágenes a procesar. Dicha variable se denomina `SUBJECTS_DIR` y refleja el directorio donde se encuentran las imágenes de los sujetos a procesar. Para inicializarla correctamente se debe ejecutar el siguiente comando en el terminal:

```
export SUBJECTS_DIR = <Directorio imagenes>
```

Para poder utilizar FreeSurfer se debe solicitar una licencia en la página web escrita a continuación. La licencia es gratuita y se descarga como un archivo `.txt`. Una vez se obtenga se puede copiar al directorio de instalación de FreeSurfer.

Enlace de descarga de FreeSurfer: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/re17downloads> Enlace para obtención de la licencia: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/registration.html>

3.5. R



Figura 3.12: Logotipo de R

R es un lenguaje y entorno para computación estadística y realización de gráficas. Es un proyecto GNU (El sistema operativo GNU consiste en paquetes de GNU además de software libre publicado por terceras partes). Es similar al lenguaje S que fue desarrollado en *Bell Laboratories* por John Chambers y sus compañeros. R puede ser considerado como una diferente implementación de S aunque con ciertas diferencias importantes. Pero la mayoría del código escrito en S puede ser ejecutado en R.

R ofrece una amplia variedad de técnicas gráficas y estadística (modelado lineal y no lineal, test estadísticos, clasificaciones, algoritmos de agrupamiento,...) y es ampliamente extendible mediante bibliotecas.

El lenguaje R está disponible como software libre (*Free Software*) bajo la licencia de *Free Software Foundation's GNU General Public License* en forma de código fuente. Puede ser compilado en una gran variedad de plataformas UNIX y sistemas similares (Linux y FreeBSD), Windows y MacOS.

Para la compilación y ejecución de código escrito en R se usará el IDE Rstudio, que incluye herramientas básicas de R para la escritura del código, a su vez, también incluye una consola, herramientas de depuración y un editor de sintaxis.

En el estudio se usa el lenguaje R para realizar la descarga de la tabla de ADNI-MERGE, así como resultados de procesamientos longitudinales realizados por ADNI para el control de calidad y finalmente para la realización del modelado de la progresión de la enfermedad mediante el paquete GRACE siguiendo el estudio realizado por Donohue et al. [24].

Enlace de descarga de R: <https://cran.rediris.es/> Enlace de descarga de Rstudio: <https://rstudio.com/products/rstudio/download/#download>

3.6. PuTTY



Figura 3.13: Logotipo de PuTTY

PuTTY es un cliente SSH y telnet desarrollado por Simon Tatham para Windows. PuTTY, al igual que R, es software libre (con su código fuente también disponible). Actualmente PuTTY está siendo desarrollado y mantenido por un grupo de voluntarios.

PuTTY permite conectarse a máquinas ajenas a la red local del ordenador mediante una sesión conectada a través de un terminal en la máquina a la que se quiere acceder mediante el protocolo SSH.

En el estudio se utilizará PuTTY para el acceso a máquinas remotas con una capacidad de procesamiento superior a la del ordenador con el que se accede, permitiendo aumentar la velocidad en el procesamiento necesario para la realización del estudio.

Enlace de descarga de PuTTY: <https://www.chiark.greenend.org.uk/~sgtatham/putty/latest.html>

SSH

El protocolo SSH (*Secure SHell*) mediante la arquitectura cliente-servidor permite el acceso remoto a un servidor por medio de un canal seguro que permite a los usuarios controlar y modificar las máquinas remotas a las que se conecta. SSH utiliza técnicas de cifrado para evitar que terceras personas puedan tener acceso a la información intercambiada entre las dos máquinas.

El servicio se creó como un reemplazo al protocolo Telnet (que no tenía cifrado).

SSH hace uso de técnicas criptográficas para garantizar que todas las comunicaciones hacia y desde el servidor ocurran de manera encriptada. También proporciona un mecanismo para autorizar al usuario remoto mediante la introducción de un usuario y contraseña.

Así mismo, SSH puede ser usado como conducto para otras aplicaciones y poder obtener una interfaz gráfica de la máquina a la que se accede. En el estudio se utilizará el programa Xming (explicado posteriormente) que mediante el uso del sistema de ventanas X permite interacción gráfica en red entre un usuario y el servidor.

3.7. Xming



Figura 3.14: Logotipo de Xming

Xming es el sistema de ventanas X (*X Window System*) líder [8] para Microsoft Windows. Ha sido desarrollado por Colin Harrison (desarrollador jefe del proyecto Xming), incluyendo los instaladores de Xming y sus bibliotecas. Es software libre, fácilmente configurable y permite al usuario acceder a la interfaz gráfica de programas ejecutados a través de PuTTY mediante el protocolo SSH a través de un sistema con Windows.

Enlace de descarga de Xming: <https://sourceforge.net/projects/xming/>

Para entender mejor el funcionamiento del programa conviene explicar qué es un sistema de ventanas X.

Sistema de ventanas X

Es un sistema multiplataforma altamente configurable para el control de interfaces gráficas a nivel usuario (*graphical user interfaces* (GUIs)) de manera remota. El servidor X (actualmente conocido como X11 por ser la versión más reciente) permite el manejo de varias interfaces gráficas con los recursos de entrada del ordenador "cliente". Los servicios se comunican con el servidor X y les permite mostrar las interfaces gráficas, así como interaccionar con las mismas.

3.8. FileZilla

FileZilla es una aplicación FTP libre y de código abierto que se puede descargar en dos versiones: cliente y servidor.



Figura 3.15: Logotipo de FileZilla

Enlace de descarga de FileZilla Client: <https://filezilla-project.org/download.php?type=client>

Enlace de descarga de FileZilla Server: <https://filezilla-project.org/download.php?type=server>

Para entender mejor el funcionamiento del programa conviene explicar qué es el protocolo FTP.

Protocolo FTP

Es un protocolo de comunicación estándar que permite el traspaso de archivos desde un servidor al cliente y viceversa a través de una red.

Los usuarios de FTP deben identificarse con nombre de usuario y contraseña para poder acceder a los archivos alojados en el ordenador remoto. Para una transmisión segura el contenido transmitido mediante FTP es encriptado con SSL/TLS (FTPS) o es reemplazado con el protocolo de transferencia de archivos SSH (SFTP).

3.9. tmux



Figura 3.16: Logotipo de tmux

Terminal MUltipleXer (tmux) es un multiplexador de terminales que permite lanzar múltiples terminales dentro de una única pantalla (sesión de consola, sesión telnet/ssh, pestaña de terminal en un GUI). Cada terminal es totalmente gestionable e independiente del resto [16].

Esto permite la creación de diferentes terminales dentro de una misma sesión de SSH, permitiendo el lanzamiento de procesos de larga duración a través del terminal multiplexado, posibilitando cerrar la sesión SSH sin matar al proceso.

Para su instalación en máquinas con Debian, Ubuntu o Mint (distribuciones de Linux) debe ejecutar el siguiente comando en el terminal:

```
apt-get install tmux
```

Para su utilización dentro de una sesión SSH se debe escribir el comando:

```
tmux
```

Se abrirá dentro de la misma sesión SSH un nuevo terminal, desde donde se pueden lanzar los procesos que requieren de un elevado tiempo de computación. Dentro de ese nuevo terminal creado por tmux, se pueden insertar varios comandos. Para la introducción de los comandos primero se deben presionar las teclas *Ctrl* y la letra 'B', luego, según la letra que se pulse, tmux realizará una acción:

- **Detach (d)**: Para "despegar" la sesión SSH creada en tmux con la sesión creada en PuTTY, permitiendo que quede abierta la sesión de tmux.
- **Create (c)**: Para crear una nueva sesión.
- **Move (b)**: Para moverse entre sesiones (si hay más de una sesión activa).
- **Show (s)**: Para mostrar todas las sesiones activas.
- **Next window (n)**: Para cambiar entre ventanas.

El procedimiento para el lanzamiento de tareas a través de tmux es el siguiente:

1. Dentro de un terminal creado mediante PuTTY, escribir y ejecutar el comando:

```
tmux
```

2. En el nuevo terminal creado, cambiar de directorio mediante el comando de Linux *cd* hasta llegar al directorio donde se encuentre el script a ejecutar.
3. Realizar la ejecución del script de MATLAB desde el terminal, siguiendo la siguiente nomenclatura:

```
matlab -nodisplay -nosplash -nodesktop  
-r "run('path/to/your/script.m'); exit;"
```

4. Una vez lanzado el proceso, se puede salir del terminal mediante el comando *Ctrl+b* y pulsando después la letra 'd' (*Detach*).
5. Una vez han sido separados los terminales, se puede volver a acceder al terminal creado mediante tmux introduciendo el siguiente comando en la sesión SSH:

```
tmux attach
```

6. Una vez finalizada la tarea, para eliminar la sesión de tmux se debe introducir el comando:

```
exit
```

y la sesión será eliminada.

3.10. Magerit-3

Para el procesamiento de imágenes y otras necesidades computacionales de gran nivel se requiere de una gran cantidad de tiempo y recursos para ser realizados en un tiempo relativamente reducido. Anteriormente, dichos procesamientos se realizaban mediante un ordenador localizado en la ETSIDI, pero con una capacidad limitada. Para ampliar la capacidad de computación y reducir el tiempo de ejecución de tareas se decidió solicitar acceso al clúster Magerit-3, que es un supercomputador de propósito general basado en software libre propiedad del CesViMa (Centro de supercomputación y visualización de Madrid), que a su vez es propiedad de la UPM.



Figura 3.17: Logotipo del Centro de supercomputación y visualización de Madrid

3.10.1. Hardware disponible

Magerit-3 es un clúster compuesto por 68 nodos *Lenovo ThinkSystem SD531*, cada uno compuesto por 2 procesadores *Intel Xeon Gold 6230* de 20 núcleos y 40 hilos cada uno, con 192 GB de RAM (*Random Access Memory*) y 480 GB de almacenamiento en SSD (*Solid State Drive*) [10]. El acceso a Magerit se limita a 3 casos [5]:

- Investigadores en un proyecto de investigación competitivo.
- Realización de tesis doctorales.
- Formación de investigadores.

3.11. Lanzamiento de tareas en Magerit-3

La ejecución de trabajos en Magerit se realiza mediante trabajos enviados mediante batch usando SLURM (*Simple Linux Utility for Resource Management*) como gestor y planificador de recursos. Al gestor se le informa del trabajo a realizar mediante archivos Bash (.sh) que indican el lanzamiento del mismo y sus parámetros de ejecución, así como la carga de los módulos necesarios para su correcta ejecución.

3.11.1. Parámetros de ejecución

La ejecución de los trabajos se define por diversos parámetros. Cada uno representa una variable como la cantidad de recursos, paralelización, tiempo límite,... Cada parámetro debe ir precedido de #SBATCH para que sea leído correctamente por SLURM. Los parámetros utilizados son los siguientes [10]:

- partition**: Determina la partición donde se realiza el trabajo. Puede ser *standard* o *debug*, mucho más limitado en tiempo y recursos máximos.
- job-name**: Nombre del trabajo.
- nodes**: Nodos a utilizar para el procesamiento. Cada nodo está compuesto por 40 núcleos y 192 Gb de RAM.
- ntasks**: Número de tareas a realizar. Es utilizado para definir el número de núcleos a asignar en el trabajo y la ejecución de procesos de manera paralela.
- cpus-per-task**: Número de núcleos de procesamiento para cada tarea. (Nº total de núcleos = cpus-per-task x ntasks).
- mem-per-cpu**: Memoria RAM necesaria por cada núcleo de procesamiento (MB).
- mem**: Memoria total requerida por el proceso (MB). No se puede usar junto a `–mem-per-cpu`.
- time**: Tiempo límite para la finalización del trabajo.
- mail-user**: Correo electrónico del usuario.
- mail-type**: Determina el criterio para mandar alertas en relación al trabajo. Puede ser ALL (avisa de comienzo, final, fallo, vuelta a entrar en cola y finalización total del trabajo incluyendo limpieza) o NONE (ningún aviso). También se pueden solicitar avisos cuando se alcance cierto porcentaje el límite de tiempo especificado.
- output**: Fichero donde se almacena la salida por terminal del proceso durante su ejecución.
- error**: Fichero donde se almacenan los ficheros generados por errores del proceso durante su ejecución.
- chdir**: Directorio de trabajo.

3.11.2. Carga de módulos y ejecución de programas

Cada uno de los programas que van a ser ejecutados en la realización del trabajo deben ser cargados en forma de módulos. Para la carga de los módulos se debe escribir el siguiente comando en el fichero `.sh`:

```
module load <nombre del programa>/<version>
```

La ejecución de los programas se debe escribir como si se estuviera escribiendo de manera directa en un terminal, por ejemplo, la ejecución de MATLAB se hace de la siguiente manera:

```
module load MATLAB/2020a
matlab –nodisplay <
/home/t170/t170478/MRI/src/Procesamiento/Script_a_ejecutar.m
```


Directorio SCRATCH

Junto a la descripción de la tarea se suele crear una carpeta temporal denominada *SCRATCH* que únicamente existirá mientras el trabajo se encuentre en ejecución y será destruida cuando haya finalizado. En ella se guardarán residuos producidos durante la ejecución del trabajo.

3.11.3. Comandos de SLURM

SLURM proporciona una serie de mandatos que permiten controlar las tareas en ejecución [10]:

sbatch: Envía el trabajo devolviéndonos su identificador o un mensaje de error si los parámetros introducidos son erróneos.

squeue: Lista los trabajos en cola en el sistema (pendientes de ejecución o siendo ejecutados).

scancel: Cancela alguno de los trabajos en ejecución. Se debe escribir junto al identificador del trabajo que se quiere cancelar.

sstat: Muestra estadísticas de uso de los trabajos en ejecución.

sacct: Muestra información de un trabajo ya finalizado.

3.11.4. Ejecución de trabajos en paralelo en MATLAB

Ejecución de trabajos con tareas en paralelo en MATLAB en un único script

Para la ejecución de tareas en paralelo dentro de un único script, se deben realizar ciertas modificaciones en el mismo [1]:

```
pc = parcluster('local')

pc.JobStorageLocation = strcat(getenv('SCRATCH'), ...
'/', getenv('SLURM_JOB_ID'))

parpool(pc, str2num(getenv('SLURM_CPUS_ON_NODE')))

parfor i ...
```

El primer comando inicia el clúster de trabajo, formado por los recursos que han sido previamente asignados a dicho trabajo mediante SLURM.

El segundo indica el directorio donde se almacenan los datos "residuales" del procesamiento en paralelo.

El tercero crea una *parallel pool* compuesta por los núcleos de procesamiento asignados listos para el procesamiento paralelo.

Finalmente el bucle *parfor*, que realiza el procesamiento en paralelo como tal asignando cada iteración a un núcleo diferente, permitiendo su ejecución de forma paralela.

Asimismo la descripción del trabajo en el archivo *.sh* para este tipo de procesamiento es el siguiente:

```
#!/bin/bash
##----- Start job description -----
#SBATCH --partition=standard
#SBATCH --job-name=<nombre del trabajo>
#SBATCH --nodes=1
#SBATCH --ntasks=40
#SBATCH --cpus-per-task=1
#SBATCH --mem-per-cpu=4000
#SBATCH --time=160:00:00
#SBATCH --mail-type=ALL
#SBATCH --mail-user=<email del usuario>
#SBATCH --output=out-%j.log
#SBATCH --error=err-%j.log
#SBATCH --chdir=<directorio de almacenamiento>
##----- End job description -----
```

A continuación se explican los valores escritos en los parámetros más importantes:

- nodes**: Estamos limitados a usar un único nodo por cada trabajo.
- ntasks**: Se eligen 40 procesadores al ser el número máximo, pero pueden elegirse menos si el número de tareas a realizar de manera paralela es inferior.
- cpus-per-task**: Se busca el mayor número de procesos en paralelo, por lo que se asignará 1 procesador a cada tarea definida por el comando *parfor* de MATLAB. Se pueden asignar más procesadores a cada tarea pero siempre sin sobrepasar los 40 núcleos por trabajo si únicamente se usa un nodo.
- mem-per-cpu**: Eligiendo 40 núcleos de procesamiento, el valor máximo de RAM por núcleo es de 4000 MB (4 GB), que es suficiente para las tareas en paralelo realizadas.
- time**: El tiempo máximo permitido son 160 horas, si el trabajo no ha terminado en dicho tiempo es eliminado, por ello se elige el mayor número de horas posibles. El trabajo terminará cuando finalicen las tareas asignadas aunque no se haya completado el tiempo.

Este procesamiento en paralelo es muy útil en el procesamiento de imágenes mediante el software FreeSurfer [45]. En MATLAB, mediante el uso de *parfor* se asigna un núcleo a cada imagen/sujeto, ejecutándose de manera paralela y reduciendo el tiempo empleado en el procesamiento por el mayor número de núcleos trabajando de manera simultánea. Como máximo se pueden procesar un total de 40 imágenes de manera paralela. Cada nodo posee un total de 192 GB de RAM, pero no se puede acceder al total de memoria. Se puede asignar un máximo de aproximadamente 170 GB a cada trabajo.

Para la ejecución de tareas mediante FreeSurfer se recomienda asignar a cada proceso un mínimo de 4 GB de RAM [2].

Ejecución de trabajos con tareas en paralelo en MATLAB con varios scripts

Para la ejecución de tareas en paralelo dentro con varios scripts no se realiza ninguna modificación en los scripts de MATLAB, delegando la administración de recursos al propio MATLAB.

La descripción del trabajo en el archivo `.sh` para este tipo de procesamiento es el siguiente:

```
#!/bin/bash
##----- Start job description -----
#SBATCH --partition=standard
#SBATCH --job-name=<nombre del trabajo>
#SBATCH --nodes=1
#SBATCH --ntasks=1
#SBATCH --cpus-per-task=40
#SBATCH --mem-per-cpu=4000
#SBATCH --time=160:00:00
#SBATCH --mail-type=ALL
#SBATCH --mail-user=<email del usuario>
#SBATCH --output=out-%j.log
#SBATCH --error=err-%j.log
#SBATCH --chdir=<directorio de almacenamiento>
##----- End job description -----
```

A continuación explicaré el valor de los parámetros más importantes:

- ntasks**: Al delegar la paralelización a MATLAB y no a SLURM especificamos que únicamente se va a realizar una tarea.
- cpus-per-task**: Al ser una única tarea, el número de núcleos a utilizar se definirá aquí.
- mem-per-cpu**: Igual que en el caso anterior.
- time**: Igual que en el caso anterior.

Si se requiere el uso de varios scripts y se indica un `–ntasks` superior a 1 algunas tareas que deberían realizarse de manera secuencial serán repetidas y realizadas de manera paralela. Produciendo resultados no deseados al finalizar el trabajo.

3.11.5. Tiempos de cola y ejecución

Tiempos de cola

Según los recursos solicitados, el clúster puede tener un nivel de ocupación muy elevado y no disponer de máquinas suficientes para comenzar la ejecución del trabajo

enviado. Según el número de núcleos de CPU asignados al trabajo el tiempo en cola será mayor pero siempre dependiendo de la cantidad de trabajos que se estén ejecutando en cada momento. Desde mi experiencia, los tiempos de cola pueden variar entre pocos segundos y 20 horas (solicitando un nodo completo).

Tiempos de ejecución de trabajos

El clúster Magerit-3 será utilizado principalmente para el procesamiento de imágenes y la elaboración de modelos predictivos.

Procesamiento de imágenes en FreeSurfer

Para realizar el procesamiento de imágenes en FreeSurfer únicamente se requiere de 1 script de MATLAB donde se realizan las llamadas a FreeSurfer, por lo que se puede realizar la paralelización total del trabajo, delegando la paralelización a SLURM. Los tiempos de procesamiento de cada fase vienen expresados a continuación:

1. **Cross:** Cada imagen tarda de media 9 horas en realizar el procesamiento cross en su totalidad. Utilizando 40 núcleos se puede realizar dicho procesamiento a 40 imágenes de manera simultánea y teniendo en cuenta el límite de tiempo de 160 horas, en teoría, se podría realizar el procesamiento cross de aproximadamente 700 imágenes por trabajo enviado.
2. **Base:** Cada sujeto tarda de media 8 horas en realizar el procesamiento base en su totalidad. Utilizando 40 núcleos se puede realizar dicho procesamiento a 40 sujetos de manera simultánea y teniendo en cuenta el límite de tiempo de 160 horas, en teoría, se podría realizar el procesamiento cross de aproximadamente 800 sujetos por trabajo enviado.
3. **Long:** Cada imagen tarda de media 3 horas en realizar el procesamiento long en su totalidad. Utilizando 40 núcleos se puede realizar dicho procesamiento a 40 imágenes de manera simultánea y teniendo en cuenta el límite de tiempo de 160 horas, en teoría, se podría realizar el procesamiento long de aproximadamente 2100 imágenes por trabajo enviado.

Elaboración de los modelos predictivos

Para la elaboración de los modelos predictivos se requiere hacer uso de la paralelización gestionada mediante MATLAB al precisar de más de un script para su realización. Asignando 20 núcleos a cada trabajo, se pueden realizar los modelos predictivos en todas las fases del estudio (bl, m12 y m24) de manera simultánea mediante el envío de varios trabajos y con un tiempo total de ejecución inferior a las 24 horas.

Capítulo 4

Métodos empleados

En este capítulo se van a exponer los métodos empleados para la realización del trabajo. En primer lugar se describen los criterios seguidos para la selección de sujetos en el estudio cumpliendo con determinadas reglas de exclusión. Posteriormente, se detalla la metodología llevada a cabo en el procesamiento y análisis de las imágenes MRI, describiéndose en orden cronológico los pasos que se deben realizar para el procesamiento y la realización de un control de calidad a las imágenes previamente procesadas. Después se describe la metodología utilizada en la obtención de resultados a partir de las imágenes y de la tabla de ADNIMERGE. Finalmente, se presentan los métodos utilizados en el estudio de la enfermedad mediante marcadores, se analizan los resultados obtenidos mediante el uso de las técnicas descritas en los artículos expuestos en el capítulo 2, incluyendo un análisis masivo de las cortezas corticales y su evolución a lo largo del tiempo según el grupo clínico al que pertenezca, la obtención de conjuntos de marcadores que mejor realicen la clasificación de los sujetos según su grupo clínico y, finalmente, se realizará un estudio del progreso de la enfermedad (DPM) analizando las trayectorias de los marcadores con el paso del tiempo.

4.1. Selección de sujetos

4.1.1. Reglas de inclusión y exclusión

En el actual trabajo se pretende estudiar la progresión entre sujetos diagnosticados con deterioro cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) y demencia producida por AD. Para ello se buscan sujetos con diagnósticos específicos y que cumplan ciertas reglas en lo que respecta a las visitas del sujeto antes de ser incluido en el estudio.

1. Se excluyen las visitas en las que no haya registro del diagnóstico del paciente.
2. Por la naturaleza del estudio, se incluyen sujetos cuyo diagnóstico en *baseline* en la tabla de ADNIMERGE (*DX_bl*) sea EMCI (*Early MCI*), LMCI (*Late MCI*) y AD (Alzheimer's Disease (demencia)). Los sujetos control (CN) son suprimidos del estudio.

3. Se deben incluir (siempre que sea posible) visitas que tengan datos de fluido cerebrospinal (CSF, *CerebroSpinal Fluid*) o de tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*).

4.1.2. Grupos clínicos

Los sujetos incluidos en el trabajo se pueden distinguir, según su diagnóstico, en 3 grupos:

- **sMCI** (*stable Mild Cognitive Impairment*): Sujetos diagnosticados con MCI en *baseline* que no han "convertido" a demencia y permanecen estables.
- **pMCI** (*stable Mild Cognitive Impairment*): Sujetos diagnosticados con MCI en *baseline* y que posteriormente han "convertido" a demencia.
- **Demencia**: Sujetos diagnosticados con demencia producida por AD al inicio del estudio.

4.1.3. Obtención de la tabla de ADNIMERGE

Para la obtención de los datos clínicos de cada sujeto se hace uso de la tabla de ADNIMERGE, cuya descarga se realiza a través de la librería de ADNI para el lenguaje de programación R desarrollada en el capítulo anterior. Una vez obtenido el archivo `.xlsx` siguiendo el procedimiento descrito, se ejecuta el script `newADNIMERGE`, que devuelve la tabla de ADNIMERGE lista para su utilización en etapas posteriores del estudio. El funcionamiento de dicho script se expone en el algoritmo 1. El código se encuentra disponible en la carpeta `Demo (Curie/gillana/Demo/ADNIMERGE)`.

Algorithm 1 newADNIMERGE

Require:

Tabla `.xlsx` procedente del script de R `install_ADNIMERGE`

Ensure:

Tabla de ADNIMERGE en formato `.mat`

- 1: Selección de las medidas que deben tener los sujetos (MRI+NM, MRI+NM+CSF ó MRI+NM+CSF+PET)
 - 2: Cambio de tipo de dato de cada columna de la tabla de ADNIMERGE
 - 3: Adición de datos de `FLDSTRENG` (fuerza del campo magnético) procedentes de la anterior tabla de ADNIMERGE
 - 4: Comprobación de los datos importados
 - 5: Incorporación de los datos de medidas de CSF y PET
 - 6: Filtrado de la tabla resultante según las medidas seleccionadas
-

4.2. Procesamiento de las imágenes

Todo el código utilizado para la preparación y el procesamiento de imágenes se encuentra disponible en la carpeta `Demo (Curie/gillana/Demo/Procesamiento)`.

4.2.1. Preparación

Antes de comenzar con el procesamiento de las imágenes es preciso preparar el entorno para que todas las tareas posteriores se desarrollen sin problema. El procesamiento se puede realizar de dos maneras:

- **Uso del ordenador localizado en la ETSIDI:** Al ser procesos muy pesados a nivel computacional se deben llevar a cabo en una máquina distinta a la propia. Para la realización del procesamiento se recurrirá a una máquina localizada en la universidad a la cual se tendrá acceso mediante PuTTY. Para conectarse a la máquina es preciso introducir en PuTTY la dirección IP de la máquina y su puerto. También es importante tener activado en PuTTY el servidor X11 para poder acceder a las interfaces gráficas generadas en la máquina a través de Xming. Dicha configuración se encuentra en los ajustes de PuTTY (*Connection -> SSH -> X11 -> Enable X11 forwarding*). En el ordenador desde el que se quiera acceder es importante que Xming se esté ejecutando en segundo plano para permitir la aparición de ventanas en Windows con la interfaz gráfica del programa ejecutándose en la máquina remota. Tras realizar todos esos ajustes podremos conectarnos a la máquina sin problema.

Al ser procesos muy pesados de realizar, no es conveniente mantener la sesión SSH iniciada de manera permanente por las posibles desconexiones que pueden ocurrir. Para solucionarlo se puede recurrir a dos métodos.

- Mediante escritorio remoto: consiste en utilizar escritorio remoto para conectarse a otra máquina desde la cual poder ejecutar PuTTY y lanzar los procesos pesados, manteniendo la sesión abierta aunque se cierre el escritorio remoto.
 - Mediante tmux: tmux permite la multiplexación de la sesión de SSH para dejar una sesión abierta permanentemente aunque se cierre la sesión SSH en PuTTY.
- **Uso de Magerit-3:** Del mismo modo que en el apartado anterior, los procesos serán llevados a cabo en una máquina distinta a la propia, pero en este caso se hará uso de una máquina más potente propiedad del CeSViMa. Se tendrá acceso a la misma mediante PuTTY, introduciendo la dirección IP de la máquina y su puerto. Del mismo modo, también será esencial tener activado el servidor X11 para tareas de depuración. En este caso no se hace uso de tmux sino de SLURM, que administra los procesos en toda la máquina y gestiona los recursos utilizados.

Los procesos se lanzan a través de scripts de MATLAB que son ejecutados desde la terminal. Esto se puede realizar introduciendo el siguiente comando:

```
<ruta de MATLAB> -nosplash -nodesktop -nodisplay -r
"(run('<ruta_del_script >')); exit;"
```

Estructura de directorios

Los directorios seguirán la siguiente distribución:

/ADNI/: Directorio donde se vierten todas las imágenes y metadatos descargados de ADNI.

/nii/: Directorio donde se vierten las imágenes .nii tras ser ordenadas por el script *getNIIFiles.m*.

/xml/: Directorio donde se vierten los archivos .xml tras ser ordenados por el script *getNIIFiles.m*.

/Cross/: Directorio donde se almacenan los resultados del procesamiento Cross

/Base/: Ídem para el procesamiento Base.

/Long/: Ídem para el procesamiento Long.

/Error/: Directorio donde se almacenan las visitas que dan error en alguna fase del procesamiento.

/src/: Directorio donde se almacenan los scripts utilizados.

4.2.2. getNIIFiles

Es un script de MATLAB que ordena y comprueba los datos descargados de ADNI. Antes de ejecutarlo se debe realizar una cierta preparación de los archivos, que se realiza creando directorios con nombres específicos:

/nii: Directorio donde serán almacenados los directorios que contienen los archivos .nii de las imágenes.

/xml: Directorio donde serán almacenados los archivos .xml que contienen la metainformación de las visitas.

/ADNI: Directorio donde serán depositados los archivos y directorios a ordenar descargados de ADNI.

Tras crear los directorios, se debe modificar el script, dando valor a las variables de *path* de los directorios previamente creados (ADNI, nii y xml). Después de realizar toda la preparación se puede proceder a la ejecución de *getNIIfiles.m* en MATLAB, realizando los siguientes pasos para el orden de los archivos .xml y los directorios conteniendo los archivos .nii:

1. El script llama a la función *searchNIIFiles* que realiza a su vez varias funciones:
 - a) Cuenta el número de archivos .xml (que debe ser coincidente con el número de archivos .nii) y los introduce en una tabla.
 - b) Mediante un bucle busca a través de los directorios dentro de /ADNI hasta encontrar las archivos .nii para obtener su nombre e introducirlo en un vector de nombres.
2. Posteriormente, mueve cada uno de los archivos .nii al directorio nii, cambiándole el nombre, indicando el n^o de sujeto, centro donde se ha realizado la imagen, ID de la imagen, etc...). Tras moverlo comprime cada archivo .nii en .nii.gz, para que éste ocupe menos espacio.

3. Después, mueve cada fichero .xml al directorio /xml, modificando asimismo cada nombre de fichero de modo que tenga el mismo nombre que su archivo .nii correspondiente, añadiendo *ADNI* al principio de cada uno.
4. Finalmente, comprueba el ID de la imagen en cada fichero .nii.gz y .xml, y si no coinciden aparece un error. Tras comprobar todos los archivos, los archivos .nii.gz y .xml quedan preparados para las siguientes fases del procesamiento siguiendo el algoritmo 2.

Algorithm 2 getNIIFiles

Require:

Archivos .nii descargados previamente
 Archivos .xml descargados previamente

Ensure:

Archivos .nii comprimidos a .nii.gz y movidos en su carpeta correspondiente
 Archivos .xml movidos a su carpeta correspondiente

- 1: Ruta de la carpeta para los archivos .nii.gz
 - 2: Ruta de la carpeta para los archivos .xml
 - 3: Ruta de la carpeta de descarga
 - 4: **for** 1:número de directorios en la carpeta ADNI **do**
 - 5: Se busca el archivo .nii en las carpetas y se guarda su nombre modificado y su localización.
 - 6: **end for**
 - 7: **for** 1:número de imágenes **do**
 - 8: Se copia el archivo .nii a su directorio destino (/nii)
 - 9: Se comprime el archivo .nii
 - 10: **end for**
 - 11: **for** 1:número de imágenes **do**
 - 12: Se copia el archivo .xml a su directorio destino (/xml) cambiándole el nombre para que sea más fácil encontrar su archivo .nii correspondiente
 - 13: **end for**
 - 14: **for** 1:número de imágenes **do**
 - 15: Se comprueba que coinciden los nombres de los ficheros .xml con los .nii.gz
 - 16: **end for**
 - 17: Si no ocurre ningún error, los archivos quedarán ordenados en sus carpetas correspondientes
-

4.2.3. Problemática en los nombres de los archivos .nii y .xml

En algunos lotes de visitas procesadas previamente había errores en el nombre de los archivos .nii (imágenes MRI) en relación con los archivos .xml. En algunos casos el nombre de los .xml era incorrecto y se relacionaba con otra visita del mismo o de otro sujeto incluido en el estudio.

Solución

La solución para dicho problema ha sido renombrar los archivos .xml obteniendo su nombre correcto a partir de los datos contenidos en ellos mismos y posteriormente compararlo con las imágenes. Para realizar dicha tarea se hace uso del script *fix_XML_MCI.m* (ver 3). El código se encuentra disponible en la carpeta Demo (Curie/gillana/Demo/fix_XML).

Algorithm 3 fix_XML_MCI

Require:

Archivos .xml
Lista de imágenes

Ensure:

Distribución de los archivos .xml según sean correctos o no

```

1: /xml/: Ruta de la carpeta para los archivos .xml iniciales
2: /xml_2/: Ruta de la carpeta para los archivos .xml correctos
3: /xml_tmp1/: Ruta temporal 1 de la carpeta para los archivos .xml incorrectos
4: /xml_tmp2/: Ruta temporal 2 de la carpeta para los archivos .xml incorrectos
5: /xml_img/: Ruta de la lista de imágenes
6: for 1:número de archivos .xml do
7:   if Nombre del archivo .xml correcto then
8:     Se mueve el archivo a xml_2
9:   else
10:    Corrige el archivo y lo mueve a xml_tmp1
11:   end if
12: end for
13: for 1:número de archivos .xml en xml_tmp1 do
14:   if IMAGEUID no pertenece al sujeto then
15:     Error
16:   else
17:     Se mueve el archivo a xml_2
18:   end if
19: end for
20: for 1:número de archivos .xml en xml_2 do
21:   if Su nombre no está presente en ninguna imagen then
22:     Se mueve el archivo a xml_tmp2
23:   end if
24: end for
25: if Número de imágenes diferente a número de .xml then
26:   Advertencia
27: end if
28: for 1:número de imágenes procesadas do
29:   if nombre de la imagen no está presente en ningún .xml then
30:     Aviso con el nombre de la imagen correspondiente
31:   end if
32: end for

```

4.2.4. Uso de FreeSurfer

En este apartado se recoge la metodología seguida en el procesamiento de las imágenes utilizando MATLAB y FreeSurfer, con una breve explicación de la funcionalidad de cada script. Se van a utilizar un total de 4 scripts, cada uno realiza una o varias etapas del procesamiento de las imágenes.

1. *FS_recon_all_cross1* (algoritmo 4):

- a) Crea un directorio donde se almacenarán todos los archivos creados por *FreeSurfer* durante el recon-all.
- b) Convierte el archivo .nii.gz en un archivo de volumen .mgz mediante la función *mri-convert* de FreeSurfer.

- c) Realiza los pasos 1-5 del procesamiento Cross de las imágenes (explicado posteriormente).
- 2. *FS_recon_all_cross23* (algoritmo 5): Realiza los pasos 6-31 del procesamiento Cross.
- 3. *FS_recon_all_base* (algoritmo 6): Realiza el procesamiento *Base*, generando una plantilla para cada sujeto.
- 4. *FS_recon_all_long* (algoritmo 7): Realiza el procesamiento *Long*

Cross

Es el primer paso en el procesamiento de las imágenes. Realiza la reconstrucción cortical de cada una de las imágenes descargadas mediante un total de 31 pasos Reuter et al. [45].

Los 31 pasos del procesamiento Cross se encuentran divididos en 3 comandos de FreeSurfer que son ejecutados desde los scripts de MATLAB mencionados previamente:

- Autorecon1: Realiza los pasos 1-5. Para su ejecución se debe escribir el siguiente comando:

```
recon-all -subjid <fsid del sujeto> -autorecon1 -cw256
```

- Autorecon2: Realiza los pasos 6-23. Para su ejecución se debe escribir el siguiente comando:

```
recon-all -subjid <fsid del sujeto> -autorecon2 -cw256
```

- Autorecon3: Realiza los pasos 24-31. Para su ejecución se debe escribir el siguiente comando:

```
recon-all -subjid <fsid del sujeto> -autorecon3 -cw256
```

Algorithm 4 FS_recon_all_cross1

Require:

Imágenes .nii.gz

Ensure:

Archivos generados por el -autorecon1

```

1: /nii/: Ruta de la carpeta para los archivos .nii
2: /Cross/: Ruta de la carpeta para los archivos .generados en el procesamiento
3: /Error/: Ruta donde se almacenan las visitas que dan error
4: for 1:número de sujetos do
5:   if Directorio del sujeto no existe then
6:     Crea carpeta con el nombre del sujeto
7:     Ejecuta comando de FreeSurfer -mri-convert para convertir las imágenes .nii.gz en .mgz
8:     Ejecuta recon-all -autorecon1
9:     if No existe archivo brainmask.mgz then
10:      Se traslada la visita a la carpeta /Error
11:    end if
12:   else
13:     Aviso: autorecon1 ya realizado
14:   end if
15: end for

```

Algorithm 5 FS_recon_all_cross23

Require:

Archivos generados tras ejecutar -autorecon1

Ensure:

Datos transversales generados por el procesamiento Cross

```

1: /nii/: Ruta de la carpeta para los archivos .nii
2: /Cross/: Ruta de la carpeta para los archivos .generados en el procesamiento
3: /Error/: Ruta donde se almacenan las visitas que dan error
4: for 1:número de imágenes en /nii/ do
5:   if No existe /stats/aseg.stats then
6:     Ejecuta recon-all -autorecon2 y recon-all -autorecon3
7:     if No existe /stats/aseg.stats then
8:       Se traslada la visita a la carpeta /Error
9:     end if
10:  else
11:    Aviso: autorecon2 y autorecon3 ya han sido realizados
12:  end if
13: end for

```

Base

Realiza una plantilla de cada sujeto teniendo en cuenta todas las imágenes procesadas de dicho sujeto para estimar la anatomía promedio del mismo. Como plantilla se utiliza una imagen formada por la media de todas las imágenes, se realiza una segmentación completa y finalmente se efectúa una reconstrucción de la superficie. Esta plantilla sirve como base para el procesamiento Long [45].

El proceso Base se divide en 5 procesos:

1. **Inicialización de la plantilla:** Se contruye una media imparcial (*norm_template.mgz*) junto con las transformaciones que alinean cada volumen *norm.mgz* con su

plantilla.

2. **Normalización:** Genera los puntos de control (*ctrl_vol.mgz*) y el campo de sesgo (*bias_vol.mgz*)
3. **Eliminación del cráneo:** Los archivos *brainmask.mgz* son mapeados con su visita más cercana con el procesamiento Cross realizado y la media del resto.
4. **Registro:** Usa *norm_template.mgz* en lugar de *nu.mgz* para el registro Talairach.
5. **Normalización CA:** Usa *norm_template.mgz* en lugar de *nu.mgz* para realizar la normalización. Asegura que *norm_template.mgz* ha sido generado de forma correcta.

El procesamiento Base se realiza mediante el siguiente comando:

```
recon-all -base <fsid del sujeto> -all
```

Algorithm 6 FS_recon_all_base

Require:

Archivos transversales generados por el procesamiento Cross

Ensure:

Plantilla del sujeto generada por el procesamiento Base

- 1: */nii/*: Ruta de la carpeta para los archivos .nii
 - 2: */Cross/*: Ruta de la carpeta para los archivos .mgh generados en el procesamiento Cross
 - 3: */Base/*: Ruta de la carpeta para los archivos .mgh generados en el procesamiento Base
 - 4: */Error/*: Ruta donde se almacenan las visitas que dan error
 - 5: **for** 1:número de imágenes en */Cross/* **do**
 - 6: **if** La imagen es del mismo sujeto **then**
 - 7: Se almacena el nombre de la imagen en la plantilla del sujeto (misma fila)
 - 8: Se aumenta el puntero de columnas en una unidad
 - 9: **else if** La imagen es de otro sujeto **then**
 - 10: Se crea una nueva plantilla para el nuevo sujeto
 - 11: Actualiza el nombre de la plantilla
 - 12: Almacena el nombre de la imagen en la primera columna
 - 13: Valor del puntero de columnas igualado a 2
 - 14: **end if**
 - 15: **end for**
 - 16: **for** 1:número de sujetos **do**
 - 17: **for** 1:número de imágenes por sujeto **do**
 - 18: Creación de una cadena con el nombre de la plantilla y con todas las imágenes del sujeto.
 - 19: **end for**
 - 20: Ejecuta recon-all -base
 - 21: **end for**
-

Long

En la etapa final se procesan todas las imágenes de cada sujeto de forma longitudinal. Se usa la información generada en el Base (plantilla del sujeto) y los resultados de los procesamientos transversales de cada imagen (Cross). Es un proceso más rápido que los dos anteriores [45].

El procesamiento Long se realiza mediante el siguiente comando:

```
recon-all -long <fsid del sujeto> -all
```

Algorithm 7 FS_recon_all_long

Require:

Plantillas de sujetos generados por el procesamiento Base
 Imágenes procesadas de manera transversal

Ensure:

Archivos organizados en directorios y visitas procesadas longitudinalmente

```

1: /nii/: Ruta de la carpeta para los archivos .nii
2: /Cross/: Ruta de la carpeta para los archivos .mgh generados en el procesamiento Cross
3: /Base/: Ruta de la carpeta para los archivos generados en el procesamiento
4: /Long/: Ruta de la carpeta para los archivos generados en el procesamiento Long
5: /Error/: Ruta donde se almacenan las visitas que dan error
6: for 1:número de imágenes en /Cross do
7:   if El archivo no se corresponde con una plantilla (es un directorio en /Cross/) then
8:     Actualiza el nombre de la plantilla
9:     Obtiene el nombre de la imagen a procesar
10:    Crea el nombre del directorio de la imagen dentro del directorio /Long/
11:    if Existe el archivo /stats/aseg.stats then
12:      Aviso: Ya se ha realizado el procesamiento Long en el sujeto
13:    else
14:      Ejecuta recon-all -long
15:    end if
16:  end if
17: end for

```

4.3. Obtención de información clínica y de datos corticales y subcorticales

Una vez finalizado el procesamiento se dispone de una gran cantidad de datos repartidos por los directorios. En esta sección se explican los métodos utilizados para la recolección de los datos clínicos del paciente obtenidos en la visita en la que fue realizada la imagen (*clinical*), datos relativos a las estructuras subcorticales: volumen de la segmentación en mm^3 (aseg) y datos relativos a las estructuras corticales: superficie de la parcelación en mm^2 en cada hemisferio (aparc). La obtención de los datos se realiza mediante el script *getAsegAparcADNILong* pero cada paso se explicará de manera individual. El código se encuentra disponible en la carpeta Demo (Curie/gillana/Demo/Aseg+aparc).

4.3.1. Obtención de datos clínicos

Los datos clínicos de las visitas realizadas por el sujeto se encuentran en los archivos .xml descargados como metadatos en la descarga de las imágenes. Para adquirir los datos clínicos a partir de dichos archivos primero se llama a la función *QdecTableLong*. Dicha función se encarga de ordenar los datos obtenidos mediante la función *getPatientsInfor*, que a su vez llama a la función *read_xml2struct*, que lee los datos contenidos en el fichero y devuelve los parámetros requeridos de cada

visita. Dichos parámetros son:

Sexo: Sexo del sujeto.

Edad: Edad del sujeto.

IMAGEUID: Identificador de la imagen correspondiente.

Resultados de test realizados al paciente: Resultados de los tests de MMSE y FAQ.

Valoraciones clínicas de la fase de enfermedad del sujeto: Con clasificaciones como CDR y GDS.

Factores genéticos: Gen de riesgo apolipoproteína E (APOE), viene representado por APOE_A1 y APOE_A2.

Diagnóstico: Diagnóstico del sujeto.

VISCODE: Código de cada visita que indica el tiempo pasado desde la visita base (*baseline*).

Fecha de realización de la visita: Fecha en la que se realizó la imagen por MRI.

Los datos obtenidos y ordenados en una tabla son guardados en un fichero .dat que posteriormente es leído por FreeSurfer y realiza la obtención de aseg y aparc a partir de los datos obtenidos.

4.3.2. Obtención de datos corticales y subcorticales

A partir del archivo .dat y los datos conseguidos tras el procesamiento Long se pueden obtener los datos corticales y subcorticales:

- **Aseg:** Se trata de la obtención del volumen de la segmentación en mm^3 mediante los datos subcorticales *aseg.stats* obtenidos en el procesamiento. Los datos se obtienen mediante el comando de FreeSurfer *asegstats2table*, que crea una tabla donde cada fila es una visita de un sujeto (siguiendo el orden del archivo .dat conteniendo los datos clínicos) y cada columna representa cada una de las secciones segmentadas.
- **Aparc:** Se trata de la obtención de la superficie de la parcelación en mm^2 en cada hemisferio mediante los datos corticales *aparc.stats* obtenidos en el procesamiento. Los datos se obtienen mediante el comando de FreeSurfer *aparcsstats2table*. Del mismo modo que *asegstats2table*, crea una tabla siguiendo el archivo .dat que contiene los datos clínicos. Cada columna representa la superficie de cada región resultante de la parcelación. Se debe ejecutar el comando de FreeSurfer dos veces, una para cada hemisferio.

4.4. Creación de tabla de resultados

Tras obtener los datos corticales, subcorticales y clínicos, se realiza la unión de todos los datos obtenidos junto con los datos procedentes de ADNIMERGE en una única tabla mediante el script *getAsegAparcADNILong*.

Posteriormente, se unifican los archivos .dat generados mediante el algoritmo (*joint_AsegAparc_MCI*) y se relacionan con su visita correspondiente en la tabla de ADNIMERGE siguiendo al algoritmo 9 (*joinNIL_ADNIMERGE_MCI*). La unión de la visita en ADNIMERGE con la visitas procesada se realizaba siguiendo los siguientes criterios:

1. **IMAGEUID**: Se comprueba si el IMAGEUID de la visita procesada es igual a algún IMAGEUID de las imágenes preprocesadas del mismo sujeto en *ADNIMERGE*.
2. **EXAMDATE + VISCODE**: Si no coincide el IMAGEUID se revisa si la fecha de la obtención de la visita era próxima a alguna fecha de visita (± 6 meses) y posteriormente se realiza la rectificación si en la visita más cercana coincidía el VISCODE obtenido a partir del .xml con el VISCODE de dicha visita. Si coincidían ambos, la visita era añadida.

Algorithm 8 joint_AsegAparc_MCI

Require:

Procesamiento subcortical aseg.clinicaldata.dat
 Procesamiento cortical (hemisferio izquierdo): aparc_lh.clinicaldata.dat
 Procesamiento cortical (hemisferio derecho): aparc_rh.clinicaldata.dat
 Datos clínicos: clinicaldata.dat
 Tabla Tdec

Ensure:

Tresults
 Tresults extendida

- 1: Lectura de los datos clínicos de cada conjunto de visitas
 - 2: Lectura de los datos procedentes del procesamiento
 - 3: Creación de las tablas Tdec para cada lote de visitas
 - 4: **if** número de datos aseg = número de datos aparc **then**
 - 5: Se unen las tablas con datos de aseg y aparc
 - 6: **else**
 - 7: Se extraen únicamente las imágenes con datos de aseg y aparc
 - 8: **end if**
 - 9: Se unen todas las tablas de todos los lotes
 - 10: **for** 1:número de imágenes **do**
 - 11: **if** Dos imágenes se encuentran repetidas entre lotes **then**
 - 12: Se elimina 1 imagen de las repetidas
 - 13: **end if**
 - 14: **end for**
 - 15: Se obtiene la tabla Tdec con todos los datos obtenidos previamente
-

Algorithm 9 joinNII_ADNIMERGE_MCI**Require:**

Tabla Tdec
Tabla ADNIMERGE

Ensure:

Tresults
Tresults extendida

```

1: Creación de una tabla en blanco con el mismo número de filas que la tabla de ADNIMERGE
2: for 1:número de sujetos do
3:   for 1:número de visitas procesadas por sujeto do
4:     if Encuentra el IMAGEUID en ADNIMERGE then
5:       Añade la información de la visita a la tabla creada en la posición de su visita corres-
           pondiente
6:     else if La visita se encuentra dentro de un intervalo de +- 6 meses then
7:       if La visita correspondiente tiene el mismo VISCODE que la visita asignada then
8:         Añade la información de la visita a la tabla creada en la posición de su visita corres-
           pondiente
9:       else
10:        Se descarta la visita
11:      end if
12:    end if
13:  end for
14: end for
15: Se combinan la tabla de ADNIMERGE con la tabla creada con las visitas
16: Se guarda la tabla Tresults extendida
17: Se eliminan las visitas sin imagen procesada
18: Se guarda la tabla Tresults

```

Tras la ejecución del script se obtenían 2 tablas. La primera tabla es el Tresults reducido, es decir, una tabla que contenía todas las visitas procesadas. La segunda tabla es el Tresults extendido o "Tresults_new". En él se encuentran todas las visitas de los sujetos con al menos una imagen procesada.

4.4.1. Problemática en procesamientos incompletos

En algunas imágenes procesadas mediante el clúster de Magerit-3 se han detectado defectos por la interrupción del procesamiento de manera repentina al superarse el almacenamiento asignado al proyecto (1 Tb para todos los alumnos). Esto provocó que algunas visitas no tuvieran datos corticales o subcorticales. Dichas visitas han sido suprimidas. El código para la corrección se agregó al script joint_AsegAparc_MCI y se encuentra disponible en la carpeta Demo (Curie/gillana/Demo/fix_Aseg+aparc).

4.4.2. Problemática en la lectura de VISCODE en sujetos entre 2 estudios

Se ha observado que en sujetos que inician el estudio en ADNI-GO o ADNI-1 pero posteriormente son trasladados a ADNI-2 suelen dar error en la lectura del VISCODE. Esto es debido al cambio de criterio en la denominación de las visitas que decidió hacer ADNI a partir de ADNI-2 y se puede ver reflejado en su apartado

de FAQ (*Frequently Asked Questions*), donde se hace mención ha dicho cambio (ver figura 4.1).

ADNIZ VISCODE is different from ADNI1 and ADNIGO. How can I make use of visit codes across the three phases of ADNI?
 ADCS created a new visit code variable called "VISCODE2" (sc, scMRI, bl, m06, etc.) for ADNI2. (Please see ADNI 2 Visit Codes Assignment Methods (PDF) on LONI). For longitudinal models, it is still recommended that people use the actual time since the initial visit (using EXAMDATE) rather than the visit code to determine time, because there is variability in when the visits occurred.

Figura 4.1: Fragmento del apartado de *Frequently Asked Questions* en la página web de ADNI.

Descripción de la metodología previa

Previamente, para la obtención del VISCODE de la visita cuya imagen ha sido procesada, se utilizaba el identificador de la visita (*visitIdentifier*) que se encontraba en el archivo .xml que acompañaba al archivo .nii donde se localizaba la imagen de la visita.

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<idaxs xmlns="http://ida.loni.usc.edu"
  xmlns:xsi="http://www.w3.org/2001/XMLSchema-instance"
  xsi:schemaLocation="/xsds/idaxs_2_0.xsd">
<project xmlns="">
  <projectIdentifier>ADNI</projectIdentifier>
  <projectDescription>Alzheimer&#039;s Disease Neuroimaging Initiative</projectDescription>
  <siteKey>011</siteKey>
  <subject>
    <subjectIdentifier>011_S_2274</subjectIdentifier>
    <researchGroup>EMCI</researchGroup>
    <subjectSex>M</subjectSex>
    <subjectInfo item="APOE A1">3</subjectInfo>
    <subjectInfo item="APOE A2">4</subjectInfo>
  </subject>
  <visit>
    <visitIdentifier>ADNI1/GO Month 6</visitIdentifier>
    <assessment name="MMSE">
      <component name="MMSE Total Score">
        <assessmentScore attribute="MMSCORE">26.0</assessmentScore>
      </component>
    </assessment>
  </visit>
</idaxs>
```

Figura 4.2: Identificador de la visita (marcado en rojo) en el archivo .xml correspondiente a una visita.

Cada identificador de la visita tenía asociado un VISCODE correspondiente según perteneciera a ADNI-1, ADNI-GO o ADNI-2, como ejemplo, los identificadores para sujetos en ADNI-GO o ADNI-1 son los siguientes:

- bl = *ADNIGO Screening MRI* ó *ADNI1 Screening* ó *ADNI Baseline*
- m03 = *ADNIGO Month 3 MRI*
- m06 = *ADNI1/GO Month 6*
- m12 = *ADNI1/GO Month 12*
- m18 = *ADNI1/GO Month 18*
- m24 = *ADNI1/GO Month 24*
- Y así hasta el mes 54, a partir de ahí el identificador era: *ADNIGO Month x*, con VISCODE mx, por el cambio de sujetos desde ADNI-1 hasta ADNI-GO

Problemática

La problemática observada radica en el citado cambio de identificador, que se produce en el cambio de fase del estudio (hacia ADNI-2). El identificador de la primera visita en ADNI-2 siempre es el mismo, sin importar la duración previa del estudio hasta dicha visita. Esto provoca que a partir de esta visita no se tenga control de la duración total real del estudio ya que los identificadores de las siguientes visitas indican el tiempo desde la primera visita en ADNI-2 y no desde el inicio del estudio.

```
<visitIdentifier>ADNI2 Screening MRI-New Pt</visitIdentifier>
```

Figura 4.3: Identificador de la primera visita en ADNI-2 en el archivo .xml.

Solución

La solución propuesta consiste en la modificación del método de determinación del VISCODE. En vez de obtenerlo a partir del identificador de la visita (al no ser constante) se puede obtener a partir del campo *Years*, calculado en cada visita. Dicho campo se calcula midiendo el tiempo en años desde el inicio del estudio hasta la visita en cuestión. Para la obtención del VISCODE se redondea el valor de *Years* con un error de ± 0.5 años y se multiplica por 12 para obtener los meses que han pasado desde el inicio del estudio. Según el número de meses se elige el VISCODE correspondiente (bl, m06, m12,...). El código para la corrección se agregó al script QdecTable dentro de la carpeta Demo (Curie/gillana/Demo/Aseg+aparc).

4.4.3. Sujetos conversores y tiempo de conversión

Además de la unión de las dos tablas (tabla de ADNIMERGE y tabla de resultados) se añadieron dos columnas a la tabla final de resultados. Cada una de estas columnas representaba una variable esencial en el trabajo, si el sujeto es conversor y el tiempo de conversión o censura.

A continuación se detallan ambos conceptos.

- Conversión: La acción de convertir sucede cuando en un sujeto con MCI es diagnosticado con demencia.
- Tiempos de conversión o censura:
 - Tiempo de conversión: Es el tiempo transcurrido entre la primera visita de un sujeto MCI (*baseline*) y la visita en la que se le diagnostica demencia (sujetos pMCI).
 - Tiempo de censura: Es el tiempo transcurrido desde la última visita de un sujeto MCI que no ha convertido (sujetos sMCI).

4.5. Control de calidad de las imágenes

Una vez obtenidos los resultados del procesamiento y estando contenidos en la tabla *Tresults*, se realiza un control de calidad de los datos obtenidos para asegurar la fiabilidad de los mismos y que el procesamiento ha sido realizado de manera satisfactoria. El control de calidad de las visitas de MRI se compone de 4 controles distintos: análisis de correlación, comparación entre Cross y Long, comparativa con los datos de Bernal Rusiel et al. [18] y una comparativa con estudios longitudinales realizados por ADNI. El código para realizar los controles de calidad se encuentran disponibles en la carpeta *Demo* (*Curie/gillana/Demo/QC*).

4.5.1. Análisis de correlación

En este control se evalúan los coeficientes de correlación de Pearson y los índices de Sørensen-Dice mínimos entre pares de visitas.

- El coeficiente de correlación de Pearson mide la linealidad en la variación de las medidas de cada sujeto.
- Los índices de Sørensen-Dice obtienen el grado de similitud entre imágenes a través de datos de la segmentación de las imágenes.

4.5.2. Comparación entre procesamiento Cross y Long

Se realiza una comparación entre los volúmenes del hipocampo y el volumen intracraneal obtenidos mediante *FreeSurfer* y los que se encuentran en la tabla de *ADNIMERGE*. Los datos que se encuentran en la tabla de *ADNIMERGE* están obtenidos con una versión de *FreeSurfer* anterior (v 4.3) a las utilizadas en nuestro estudio (v 5.3 en imágenes procedentes de trabajos anteriores) y (v 6.0 en las imágenes procesadas en este trabajo).

También se compararon los volúmenes ventriculares obtenidos mediante la nueva versión de *FreeSurfer* y los datos que se encontraban en la tabla de *ADNIMERGE*.

4.5.3. Comparación con los datos de Bernal

En este control se hace una comparativa entre los datos obtenidos mediante el procesamiento de las imágenes y los datos procedentes del estudio de Bernal Rusiel et al. [18]. El estudio de Bernal Rusiel et al. [18] analizó un total de 3177 visitas de sujetos pertenecientes a diferentes grupos clínicos: sujetos control estables y convertidores (sHC y pHC), sujetos con deterioro cognitivo estables y convertidores (sMCI y pMCI) y sujetos con demencia. Se comparan las trayectorias medias suavizadas del volumen hipocampal normalizado y el grosor de la corteza entorrinal. También las distribuciones muestrales de los valores de los marcadores al principio del estudio y su posterior atrofia.

Asimismo se obtienen las distribuciones muestrales de los valores del volumen hipocampal y el grosor de la corteza entorrinal.

4.5.4. Comparación con los datos de procesamiento longitudinal de ADNI

También se realizó un nuevo control de calidad de las imágenes procesadas de manera longitudinal por FreeSurfer, comparándolas con el procesamiento longitudinal realizado por ADNI mediante el mismo software aunque empleando una diferente versión.

Obtención de los datos de ADNI

Los datos obtenidos mediante el análisis longitudinal de las imágenes de ADNI se obtuvo mediante el paquete de R de ADNI. Los comandos utilizados (*data(ucsffresfr)* y *data(ucsffsx51final)*) permitieron el acceso a las bases de datos de sujetos con imágenes procesadas de manera longitudinal. En cada conjunto de imágenes procesadas se compararon medidas de volumetría como volumen intracraneal, volumen hipocampal, y volumen ventricular lateral. También se compararon las medidas del grosor de la corteza entorrinal en cada hemisferio. El procedimiento seguido para la realización del control de calidad viene descrito en el algoritmo 10.

Algorithm 10 comparative_Long_R

Require:

Tabla de resultados (Tresults) Tabla de datos longitudinales de ADNI

Ensure:

Figuras ilustrando la relación entre las medidas obtenidas de las imágenes

- 1: **for** 1:número de imágenes en Tresults **do**
 - 2: **if** No se encuentra una imagen con el mismo IMAGEUID en la tabla de ADNI **then**
 - 3: Se suprime la imagen en la comparación
 - 4: **end if**
 - 5: **end for**
 - 6: Se crean las figuras mostrando la diferencia entre las medidas obtenidas y las medidas de ADNI
-

4.6. Análisis masivo

A partir de las imágenes procesadas, se realiza un análisis univariante del espesor cortical. El objetivo de este análisis es la detección de regiones estadísticamente significantes (clusters) en la detección de atrofia o inflamación de la corteza cerebral entre los grupos clínicos sMCI y pMCI. El código empleado se encuentra en la carpeta Demo (*Curie/gillana/Demo/CT*).

En el análisis se evalúan:

- La atrofia o inflamación en la base del estudio (*baseline*) entre los dos grupos clínicos, donde se observa el efecto de grupo.
- La atrofia o inflamación con el tiempo, donde se pueda observar la interacción de cada grupo con el tiempo.

Para la realización del análisis masivo se requieren de todas las carpetas resultantes del procesamiento Long realizado previamente a las imágenes de los sujetos.

Este análisis se realiza únicamente con sujetos en los grupos clínicos sMCI y pMCI, por lo que son suprimidos los sujetos diagnosticados con demencia en *baseline* (los sujetos CN fueron suprimidos previamente).

El análisis univariante se realiza siguiendo el siguiente orden:

1. **Preparación de la información del espesor cortical:** En primer lugar se prepara toda la información a analizar para la realización satisfactoria de los pasos posteriores. Para ello se deben transformar los datos a un espacio común, y posteriormente se realizará un suavizado para que el análisis sea óptimo. Para ello se hace uso del script *mass_get_Thickness_mgh*, que a su vez llama a dos funciones de FreeSurfer (*mrisc_preproc* y *mrisc_surf2surf*) que realizan las funciones de transformación y suavizado de los datos respectivamente.

Algorithm 11 *mass_get_Thickness_mgh*

Require:

Carpeta resultante del procesamiento Long

Ensure:

Archivos *.mgh* de cada hemisferio por cada conjunto de visitas

- 1: Ruta de las carpetas Long
 - 2: Nombre del archivo resultante
 - 3: Creación de enlace simbólico a sujeto *fsaverage*
 - 4: *mrisc_preproc* de ambos hemisferios (transformación del mallado a un espacio común dado por la superficie del sujeto promedio *fsaverage*)
 - 5: *mrisc_surf2surf* de ambos hemisferios (suavizado del mallado conservando los resultados del proceso anterior)
 - 6: Guardado de los archivos generados
-

2. **Construcción de los modelos LME espaciotemporales (ST-LME):** Una vez se disponga de la información transformada y suavizada se puede proceder a la realización de los modelos masivos, modelizando la trayectoria del espesor cortical utilizando el método descrito por Bernal-Rusiel et al. [19], extendiendo el modelado lineal de efectos mixtos a regiones compuestas por vértices que comparten la misma estructura de covarianza temporal.

El script utilizado para la construcción de los modelos es *mass_buildMassLmeModels*, que importa los datos almacenados en los archivos *.mgh* (previamente comprobados en el script *mass_joint_CTdata_MCI*, donde se eliminan las imágenes de sujetos que han resultado defectuosas comparándose con la tabla de resultados Tresults). Posteriormente se eliminan los sujetos que no pertenezcan a alguna de las poblaciones propuestas y finalmente se realizan los modelos ST-LME siguiendo el algoritmo 12. El modelado ST-LME sigue los pasos descritos en el resumen del artículo de Bernal-Rusiel et al. [19] en el capítulo 2, pero se pueden resumir en el siguiente procedimiento:

- Estimación de los parámetros iniciales (covarianza temporal) del modelo LME en cada vértice.
- Segmentación de la imagen en regiones homogéneas compuestas por vértices con la misma estructura de covarianza temporal.
- Construcción de los modelos ST-LME

- Prueba del efecto de grupo con cada vértice, obteniendo el p-valor resultante del estadístico F. Se obtendrán 8 p-valores por cada vértice (al realizarse 8 modelos), que permitirá la construcción de los mapas FDR (*False Discovery Rate*) a partir de los q-valores obtenidos en el siguiente paso.

Algorithm 12 mass_buildMassLmeModels

Require:

Archivos .mgh de cada hemisferio obtenidos en el anterior paso
 Tabla de resultados (Tresults)
 lh_sphere_cortex_label_fs
 rh_sphere_cortex_label_fs

Ensure:

8 modelos realizados mediante ST-LME y sus p-valores

- 1: Lectura de los archivos .mgh de cada hemisferio
 - 2: Supresión de sujetos según grupo a evaluar
 - 3: Creación de la matriz de efectos fijos (X)
 - 4: Importación de las proyecciones esféricas (lh_sphere_cortex_label_fs y rh_sphere_cortex_label_fs)
 - 5: **for** 1:número de conjuntos en los que realizar el modelo **do**
 - 6: División de los sujetos en población de entrenamiento (75 % de la población total) y población de validación (25 % de la población total)
 - 7: Creación de los modelos ST-LME del hemisferio izquierdo a partir de la población de entrenamiento
 - 8: Creación de los modelos ST-LME del hemisferio derecho a partir de la población de entrenamiento
 - 9: Guardado de ambos modelos
 - 10: **end for**
-

3. **Obtención de los q-valores y creación del mapa FDR:** Una vez obtenidos los 8 modelos ST-LME, se computa el mapa FDR a partir de los q-valores obtenidos. Para ello primero se obtienen los p-valores resultantes de los modelos y se computan los q-valores a partir de ellos. Una vez obtenidos los q-valores y a través del script *getFDRMaps*, se crean los mapas FDR utilizando las funciones *fs_read_Y* y *fs_write_Y*, procedentes de la toolbox de Bernal-Rusiel et al. [19]. Este procedimiento se puede ver reflejado en el algoritmo 13.

Algorithm 13 `mass_saveThicknessPvalueMap`

Require:

Modelos ST-LME

Ensure:

Mapa FDR mostrando comparación entre grupos clínicos Mapa FDR mostrando la interacción del grupo a lo largo del tiempo

- 1: Lectura de los archivos `.mgh` de cada hemisferio
 - 2: Supresión de sujetos según grupo a evaluar
 - 3: Creación de la matriz de efectos fijos (X)
 - 4: Importación de las proyecciones esféricas (`lh_sphere_cortex_label_fs` y `rh_sphere_cortex_label_fs`)
 - 5: **for** 1:número de conjuntos en los que realizar el modelo **do**
 - 6: División de los sujetos en población de entrenamiento (75 % de la población total) y población de validación (25 % de la población total)
 - 7: Creación de los modelos ST-LME del hemisferio izquierdo a partir de la población de entrenamiento
 - 8: Creación de los modelos ST-LME del hemisferio derecho a partir de la población de entrenamiento
 - 9: Guardado de ambos modelos
 - 10: **end for**
-

4. **Obtención de los clústeres:** Finalmente, como último paso del análisis masivo se obtienen los clústeres (acumulación de vértices contiguos con un q-valor por debajo de un umbral). Estas regiones se configuran para que su área mínima para que sean consideradas relevantes sea de 100 mm^2 . Se hace uso de la función de FreeSurfer `mri_surfcluster`, que crea los clústeres en cada hemisferio. La creación de estos clústeres se realiza mediante el script `mass_generate_Cluster`, y su funcionamiento viene reflejado en el algoritmo 14.

Algorithm 14 `mass_generate_Cluster`

Require:

Mapas FDR de cada hemisferio

Ensure:

Mapa de clústeres

- 1: Creación de enlace simbólico del sujeto `fsaverage`
 - 2: `mri_surfcluster` de cada hemisferio
-

4.7. Análisis multivariante

Se realizan dos análisis multivariantes en el presente trabajo. El primero consiste en la obtención del conjunto de características con la mayor capacidad de predicción de la evolución de la enfermedad de Alzheimer en sujetos con deterioro cognitivo leve. El segundo consiste en la creación de un modelo de la progresión de la enfermedad a través de los datos disponibles en cada población, eligiendo el conjunto de características que mejor definan la progresión de la enfermedad. El primer análisis está basado en el artículo de Platero and Tobar [43], que define el método de trabajo para la obtención de los modelos. Y el segundo está basado en el artículo de Donohue et al. [24], que presenta el modelado de la enfermedad seguido en este trabajo.

4.7.1. Elaboración de los modelos predictivos

El primer análisis multivariante llevado a cabo (partiendo de la información obtenida en el procesamiento de las imágenes y en la tabla de ADNIMERGE) es la realización de los modelos predictivos para la predicción de la conversión de los pacientes desde MCI hasta demencia (pacientes pMCI). La elaboración de los modelos predictivos se realiza siguiendo el procedimiento descrito en el estudio realizado por Platero and Tobar [43] mediante el script `builtPredictiveModels_MCItoAD_fast` (algoritmo 15). El código para la elaboración de los modelos predictivos se encuentra disponible en la carpeta Demo (`Curie/gillana/Demo/Modelado/Modelospredictivos`).

Clasificación longitudinal

Cox [23] propuso un modelo de riesgos proporcionales para el análisis de datos por supervivencia, la relación entre la función del riesgo en un tiempo t para un sujeto es:

$$h(t, X) = h_o(t) \exp\left(\sum_{k=1}^p \alpha_k \cdot X_k\right). \quad (4.1)$$

Es un modelo semiparamétrico que estima el riesgo de la conversión a AD (en nuestro caso).

La proporción del riesgo (HR) viene definida por:

$$HR(X_S, X_R) = \frac{h(t, X_S)}{h(t, X_R)} = \exp\left(\sum_{k=1}^p \alpha_k (X_{S,k} - X_{R,k})\right). \quad (4.2)$$

Cuando $HR > 1$ indica que la probabilidad de conversión del sujeto es alta mientras que si $HR < 1$ el riesgo de conversión es menor.

Para el cálculo de los coeficientes α se usó el método de maximización de probabilidad parcial.

El modelo de *Cox* puede ser extendido a variables dependientes o independientes del tiempo:

$$h(t, X) = h_o(t) \exp\left(\sum_{k=1}^{p_1} \gamma_k \cdot X_k + \sum_{l=1}^{p_2} \delta_l \cdot Y_l(t)\right). \quad (4.3)$$

Modelos predictivos usando el análisis de supervivencia

Se construyó un modelo de Cox extendido para 3 momentos en el tiempo determinados: *baseline*, 12 y 24 meses después. En cada uno de ellos se calculaba el HR (ver eq. 4.2) y la probabilidad de convertir a AD usando el siguiente modelo de regresión:

$$p(X_{S,v}) = \frac{1}{1 + \frac{1}{HR_v(X_{S,v}, X_{R,v})}} \quad (4.4)$$

HR_v es construido por medio de un modelo Cox-LME extendido donde $X_{R,v}$ son vectores de las variables del sujeto en la visita v definidos por los valores medios

de la población y escalado por sus desviaciones estándar. $X_{R,v}$ fue calculado con un subset de población de entrenamiento aleatoria en la visita v .

Si un sujeto muestra un $HR_v(X_{S,v}, X_{R,v}) > 1$, entonces la probabilidad de conversión del sujeto S en la visita v es > 0.5 . Siendo < 0.5 si $HR_v(X_{S,v}, X_{R,v})$ es < 1 .

Aplicación del método

La creación de los modelos se puede realizar con diferentes configuraciones que deben ser elegidas en el momento de la ejecución del script. Dichas configuraciones son:

- *n_Approach*: Esta variable determina el método matemático para la elaboración del modelo. Puede elaborarse de tres posibles maneras:
 - Cox: Los modelos se entrenan siguiendo el método propuesto por Plate-ro and Tobar [43] usando el análisis de supervivencia propuesto por Cox [23], aplicando el modelo de Cox extendido al conjunto de características elegidas.
 - LME: Los modelos se entrenan comparando la tendencia longitudinal de cada característica obtenida mediante un modelado LME de cada una y entrenando el modelo mediante el método de la comparación entre dos grupos.
 - Cox & LME: Los modelos son entrenados mediante el análisis de supervi-vencia con un modelado LME de las características elegidas.
- *n_Cov*: Esta variable determina las covariables utilizadas en la construcción del modelo y también si en el modelado LME (si es seleccionado) de las carac-terísticas elegidas se añaden como efectos fijos edad, sexo, años de educación y el campo magnético utilizado en la toma de imágenes MRI o únicamente la edad y el campo magnético. Se pueden elegir tres procedimientos:
 - Utilizando únicamente la edad como covariable. En la realización del mo-delado LME los efectos fijos son edad y el campo magnético utilizado en la toma de las imágenes MRI.
 - Se utiliza como covariable la edad, sexo y años de educación. En la realiza-ción del modelado LME los efectos fijos son edad, sexo, años de educación y el campo magnético utilizado en la toma de las imágenes MRI.
 - No se añade ninguna covariable y el modelado LME se realiza utilizando como efectos fijos edad y el campo magnético utilizado en la toma de las imágenes MRI.
- *n_typeFeat*: Esta variable determina el tipo de características utilizadas para el entrenamiento de los modelos, pudiendo ser *Region Of Interest* (ROI), inclu-yendo únicamente medidas obtenidas en el procesamiento de imágenes MRI. Test neuropsicológicos (CAM), que incluye sólo resultados de dichos tests. ROI-CAM, que incluye todas las características mencionadas anteriormente y *all*, que incluye las mismas características que ROICAM incluyendo datos de me-didas de CSF y PET.

- `n_Population`: Que indica la población sobre la que se va a entrenar el modelo.

Una vez terminada la construcción de los modelos predictivos se hace uso del script *analysis_withSavedData_ADNI* (algoritmo 16), que analiza los datos obtenidos en el anterior paso y devuelve los conjuntos de características que ofrecen una mayor precisión junto a otras características como sensibilidad, especificidad, área bajo la curva y frecuencia de aparición del conjunto de características en cuestión.

Algorithm 15 `builtPredictiveModels_MCItoAD_fast`

Require:

Tabla de resultados (`Tresults`) o tabla `ADNIMERGE`

Ensure:

Conjunto de características con mejor rendimiento

```

1: Selección de la configuración de entrenamiento del modelo
2: if El modelo se va a entrenar con la tabla de ADNIMERGE then
3:   Llamada a función que obtiene los datos de la tabla de ADNIMERGE
4: else
5:   Llamada a función que obtiene los datos de la tabla de Tresults
6: end if
7: Creación de una matriz de efectos fijos para la población de entrenamiento
8: if Se ha elegido realizar un modelado LME de las características then
9:   if Se realiza el análisis de supervivencia then
10:    Se obtiene la matriz del modelado de características con el análisis de supervivencia
11:   else
12:    Se obtiene la matriz del modelado de características con la comparación entre dos grupos
13:   end if
14: else
15:   No se hace uso de la matriz del modelado de características
16: end if
17: for 1:numero de ejecuciones del bucle exterior do
18:   for 1:numero de ejecuciones del bucle interior do
19:     Selección del subconjunto óptimo de características para el modelo
20:     Entrenamiento del modelo con el subconjunto óptimo seleccionado
21:   end for
22:   Estimación imparcial del rendimiento del modelo entrenado con el subconjunto elegido en el
   bucle interior
23: end for
24: Guardado de los conjuntos de características con mejor rendimiento

```

Algorithm 16 `analysis_withSavedData_ADNI`

Require:

Resultados de la ejecución de los modelos predictivos

Ensure:

Conjunto de características con mejor rendimiento en pantalla

```

1: Selección de variables utilizadas en la creación de los modelos predictivos
2: if No se han obtenido los conjuntos de características con mejor rendimiento then
3:   Se obtienen los rendimientos de cada conjunto de características
4:   Se guarda un archivo .mat con las mejores combinaciones y sus puntuaciones
5: else
6:   Se carga el archivo .mat con las mejores combinaciones
7:   Se imprimen en pantalla los 5 mejores conjuntos de características con mejores puntuaciones
8: end if

```

4.7.2. Aplicación del modelado de la progresión de la enfermedad (GRACE)

Finalmente, se realiza un análisis para la obtención del conjunto de características que mejor definen la progresión de la enfermedad mediante el modelado de su trayectoria a largo plazo. Esta parte del trabajo se realizó siguiendo el procedimiento descritos por Donohue et al. [24] en su artículo *Estimating long-term multivariate progression from short-term data*.

El conjunto de marcadores elegido debe permitir el trazado de una trayectoria general a largo plazo (*long-term*) a partir de las trayectorias individuales de los marcadores (*short-term*), calculando el tiempo relativo a la evolución de la enfermedad (γ) en cada sujeto.

Supuestos del modelo

La ecuación básica del algoritmo es la siguiente. Se supone que surgen varios resultados a lo largo del tiempo t para cada individuo y salida según:

$$Y_{ij} = g_j(t + \gamma_i) + \alpha_{0ij} + \alpha_{1ij}t + \epsilon_{ij}(t). \quad (4.5)$$

Donde Y_{ij} es el vector de resultados, g_j es una función monótona diferenciable, γ_i es el desplazamiento temporal específico del sujeto, α_{0ij} son los efectos aleatorios no dependientes, α_{1ij} son los efectos aleatorios dependientes y ϵ_{ij} son errores residuales.

El tiempo de observación del estudio se define como t , en ADNI corresponde al tiempo del estudio. La progresión a largo plazo se representa como $t + \gamma_i$.

El algoritmo

El algoritmo divide el problema, que presenta varias dimensiones y gran complejidad en problemas más simples. Cada uno de los parámetros desconocidos (g_j , γ_i y α) son estimados usando las estimaciones de otros parámetros. El algoritmo usa 3 tipos de *residuos parciales*. Si se asume que el modelo es correcto, los 3 residuos parciales representan una estimación imparcial de cada uno de los parámetros ($R_{ij}^g(t)$, $R_{ij}^\alpha(t)$ y $R_{ij}^\gamma(t)$). De manera específica, la expectativa condicionada de los residuos parciales es equivalente, o aproximadamente equivalente al parámetro objetivo. El algoritmo se comienza inicializando γ_i a 0 y realizando las siguientes iteraciones:

1. Dado γ_i , se estima la función monótona g_j ajustando $\alpha_{0ij} = \alpha_{1ij} = 0$ e iterando la siguiente subrutina:
 - a) Estimación de g_j a partir de la suavización del residuo parcial asociado a g_j $R_{ij}^g(t)$.
 - b) Estimar α_{0ij} y α_{1ij} a partir del modelo de efectos lineales mixtos (véase [18]) de $R_{ij}^\alpha(t)$. Repetir pasos a y b hasta la convergencia de RSS.
2. A partir del conjunto de g_j , asociar $\alpha_{0ij} = \alpha_{1ij} = \epsilon_{ij}(t) = 0$ y estimar cada γ_i , con la media de $R_{ij}^\gamma(t)$ a lo largo de todo j (salida) y t . Repetir pasos 1 y 2 hasta la convergencia de todas las RSS.

Aplicación del método

La aplicación del modelado de la progresión de la enfermedad (DPM, *Disease Progression Modelling* propuesto por Donohue et al. [24] se realiza a través de dos scripts de MATLAB y un script de R, cada uno realizando una parte del modelado. Los scripts en cuestión son los siguientes y se encuentran dentro de la carpeta Demo (Curie/gillana/Demo/Modelado/Grace):

1. *tableGraceMCI* (algoritmo 17): Este script prepara una tabla para que se pueda realizar el DPM mediante el script posterior, descargado del material auxiliar del artículo de Donohue et al. [24]. La tabla generada contiene los siguientes datos:

- **t**: Tiempo normalizado entre -5 y +5 indicando el momento de la toma del marcador en ese umbral de tiempos.
- **Y**: Marcadores expresados en percentiles.
- **raw**: Marcadores inalterados.
- **Outcome**: Número del marcador.
- **id = RID**: Identificador del sujeto.
- **Convert**: Indica si el sujeto convierte a demencia.
- **ConvertTime**: Indica el tiempo de conversión o en su defecto el tiempo de censura.
- **MCI**: Indica el grupo del sujeto (1-MCI, 2-AD).

2. *grace_MCI.R*: Este script realiza el modelado de la enfermedad haciendo uso de la librería disponible para descargar en el material suplementario de [24]. Devuelve una tabla con los parámetros del modelado. La descarga de la librería en cuestión se realiza mediante la introducción de los siguientes comandos en el terminal de R:

```
install.packages("devtools")
library(devtools)
install_bitbucket('mdonohue/grace')
```

3. *plot_grace_MCI* (algoritmo 18): Este script calcula el coeficiente de correlación de Pearson entre los tiempos de conversión conocidos y los estimados mediante GRACE, los valores de error medio absoluto (MAE, *Mean Absolute Error*) de cada marcador, el rendimiento del modelo entrenado al realizar la clasificación de sujetos según el grupo clínico al que pertenezcan (sMCI, pMCI o AD) así como un dibujo de las trayectorias *short-term* de cada sujeto y la trayectoria *long-term* de cada uno de los marcadores empleado en el modelado de la enfermedad por los parámetros procedentes del modelado realizado en R.

Algorithm 17 tableGraceMCI

Require:

Tabla de resultados (Tresults) o tabla ADNIMERGE

Ensure:

Tabla con las características elegidas tratadas

```

1: Selección de la configuración de entrenamiento del modelo de progresión de la enfermedad
2: if El modelo se va a entrenar con la tabla de ADNIMERGE then
3:   Llamada a función que obtiene los datos de la tabla de ADNIMERGE
4: else
5:   Llamada a función que obtiene los datos de la tabla de Tresults
6: end if
7: if El modelo se va a entrenar con la tabla de ADNIMERGE then
8:   if Se ha elegido el conjunto de características ROICAM then
9:     Se eligen las características ROICAM
10:  else
11:    Se eligen todas las características disponibles
12:  end if
13: else
14:   if Se ha elegido el conjunto de características ROICAM then
15:     Se eligen las características ROICAM
16:   else
17:     Se eligen todas las características disponibles
18:   end if
19: end if
20: if Corrección de las características mediante LME then
21:   Modelado LME de las características según edad y campo magnético
22: else if Elección de edad como característica then
23:   Se añade la edad a la matriz de características elegidas.
24: else
25:   Las características elegidas no son modificadas
26: end if
27: for 1:número de características do
28:   if La característica tiene una tendencia descendente then
29:     Se ajusta para que presente una tendencia ascendente
30:   end if
31: end for
32: for 1:número de características do
33:   Se ajusta cada característica mediante percentiles
34: end for
35: for 1:número de sujetos do
36:   Creación de la tabla de características del sujeto
37: end for
38: Guardado de la tabla de características

```

Algorithm 18 plot_grace_MCI

Require:

Tabla resultado de grace_MCI.R

Ensure:

Correlación entre el modelado de la progresión y la evolución de los sujetos

- 1: Selección de la configuración elegida previamente para el entrenamiento del modelo
 - 2: Obtención del número de visitas
 - 3: Cálculo del error medio absoluto (MAE, *Mean Absolute Error*) y del desfase de tiempo en cada sujeto
 - 4: Cálculo del momento de aparición de síntomas según los datos de ADNI
 - 5: Estimación del momento de aparición de síntomas según el modelado realizado
 - 6: Correlación entre ambos tiempos de aparición de síntomas (*onset*)
 - 7: Clasificación de los sujetos según el modelado de la progresión de la enfermedad
 - 8: Correlación entre la clasificación según el modelado y el grupo real al que pertenece cada sujeto
- 9: Muestra de las tablas de resultados
-

Capítulo 5

Resultados

En este capítulo se presentan los resultados de cada parte del presente análisis.

- Primero se presenta la población utilizada en el estudio, tanto la población utilizada procedente de estudios anteriores como la añadida en este trabajo.
- Después se analizan los resultados del análisis masivo, evaluando las regiones del cerebro que presentan atrofia entre grupos clínicos y su evolución a lo largo del tiempo en dos poblaciones diferentes. La primera siguiendo el criterio clínico y la segunda siguiendo el criterio propuesto por Hansson et al. [27], estudiando los valores umbral para el diagnóstico de AD en medidas de CSF o PET.
- Finalmente, se muestran los resultados de los análisis multivariantes realizados. El primer análisis consiste en la realización de modelos predictivos de la enfermedad, obteniendo los conjuntos de características con mejor rendimiento para la predicción de la progresión de la enfermedad. Después se analiza un nuevo conjunto de características que permita un mejor modelado de la enfermedad a través del modelado GRACE basado en el trabajo realizado por Donohue et al. [24].

5.1. Población del estudio

En esta sección se presenta la procedencia de la población analizada en el estudio, tanto la población procedente de estudios previos como la población añadida en este año.

5.1.1. Resultados de procesamiento procedente de estudios previos

Se incluyeron un total de 1889 visitas con imagen de sujetos que habían sido procesados previamente y que cumplían con las reglas de exclusión e inclusión desarrolladas anteriormente. Estas imágenes habían sido procesadas por alumnos que realizaron el trabajo de fin de grado en años anteriores. En la figura 5.1 se muestra un diagrama en el que se muestra la procedencia de cada lote.

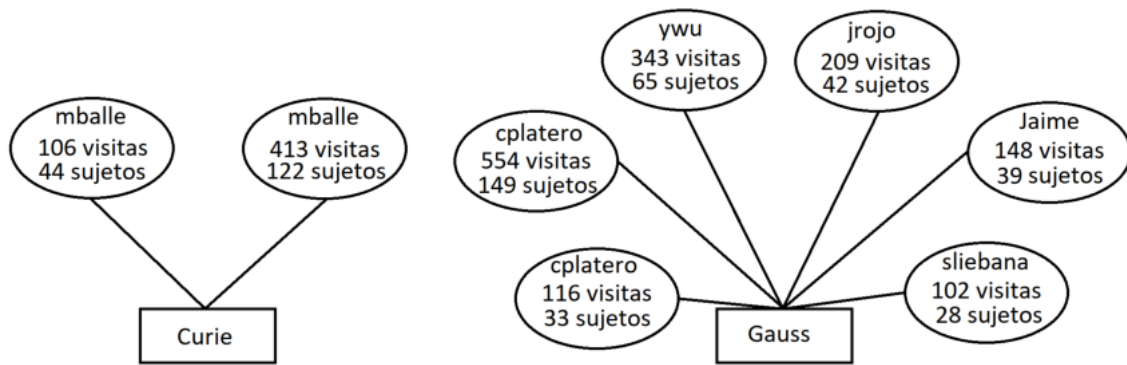


Figura 5.1: Localización de los lotes utilizados en el trabajo

Localización y supresión de imágenes de estudios previos

Las visitas se encuentran localizadas en la máquina denominada "Curie" y "Gauss", ambas localizada en la ETSIDI. A continuación desgloso todas las visitas en sus correspondientes lotes, explicando el por qué algunas visitas tuvieron que ser excluidas:

Curie

Visitas localizadas en la máquina "Curie":

1. **106 visitas** (Ruta:/media/bck/mballe/Procesamiento/T1/AD_106v_44s/): En este lote todas las imágenes se encontraban recogidas en *ADNIMERGE* y no se observó ningún error en su comprobación.
2. **413 visitas** (Ruta:/media/bck/mballe/Procesamiento/T1/sMCI_pMCI_413v_122s/): En este lote un total de 96 visitas fueron suprimidas porque, pese a que los IMAGEUID coincidían en un gran número de ellas, la fecha en la que se realizaba la visita y/o el VISCODE no siempre era el mismo por lo que, se decidió suprimir la comprobación de IMAGEUID. Finalmente el set se redujo hasta un total de 317 visitas, dentro de esas visitas, el sujeto con RID 2360 no tiene ninguna imagen procesada en el *baseline*. Finalmente el lote se redujo hasta un total de 316 visitas.

Gauss

Visitas localizadas en la máquina "Gauss":

- **102 visitas** (Ruta:/media/Elements/Gauss/sliebana/PacientesCompletados/): En este lote todas las imágenes se encontraban recogidas en *ADNIMERGE* y no se observó ningún error en su comprobación.
- **116 visitas** (Ruta:/media/6T/Copernico/cplatero/MCI/Long_aux/): En este lote todas las imágenes se encontraban recogidas en *ADNIMERGE* y no se observó ningún error en su comprobación.

- **148 visitas** (Ruta:/media/Elements/Copernico/Jaime/): En este lote 5 visitas fueron eliminadas. 4 de ellas fueron eliminadas al no encontrarse en ADNIMERGE. En las visitas restantes, el algoritmo consideraba que el sujeto con RID: 476 no tenía imagen en *baseline*, pero se pudo observar que dicha visita se encontraba duplicada. Se eligió la visita correcta para suprimir la errónea. El lote quedó reducido a 143 visitas.
- **209 visitas** (Ruta:/media/6T/Newton/jrojo/DEMO/): En este lote todas las imágenes se encontraban recogidas en ADNIMERGE y no se observó ningún error en su comprobación.
- **343 visitas** (Ruta:/media/Elements/Gauss/ywu/Eskilsen/): En este lote 1 visita fue eliminada, el sujeto con RID: 449 se consideraba que no tenía imagen en *baseline* al no tener ninguna visita con el campo *years* a 0 pero se encontró la visita real correspondiente y se suprimió la otra visita. El lote quedó reducido a 342 visitas.
- **554 visitas** (Ruta:/media/6T/Copernico/cplatero/MCI/Long/): En este lote una imagen fue suprimida al no encontrarse reflejada en ADNIMERGE. El lote quedó reducido a 553 visitas.

Análisis de las visitas

Antes de incluir las visitas procedentes de los lotes expuestos se realizó la comprobación de la correspondencia entre el nombre de los archivos .nii en relación con los archivos .xml. Para rectificar la que no hubiera errores se recurrió al script *fix_XML_MCI* que fue explicado en el anterior capítulo (algoritmo 3). El algoritmo comprobó cada lote de visitas devolviendo los siguientes resultados:

- **554 visitas:** Un total de 20 visitas tenían un archivo .xml con el nombre incorrecto, por lo que fueron nuevamente descargados.
- **413 visitas:** Ninguna visita tenía un archivo .xml con el nombre incorrecto.
- **343 visitas:** Un total de 8 visitas tenían un archivo .xml con el nombre incorrecto, por lo que fueron nuevamente descargados.
- **148 visitas:** Un total de 2 visitas tenían un archivo .xml con el nombre incorrecto, por lo que fueron nuevamente descargados.
- **116 visitas:** Un total de 5 visitas tenían un archivo .xml con el nombre incorrecto, por lo que fueron nuevamente descargados.
- **106 visitas:** Ninguna visita tenía un archivo .xml con el nombre incorrecto.

Entre lotes había un total de 45 visitas repetidas que fueron suprimidas. Dichas visitas se encontraban localizadas entre los lotes de 343 visitas, 554 visitas y 148 visitas. En el lote de 413 visitas, un total de 96 visitas no coincidían en VISCODE con la tabla de ADNIMERGE y fueron suprimidas. El resto de lotes no presentó ningún problema.

También fueron suprimidas las visitas de sujetos que no cumplían las reglas de inclusión al estar diagnosticados como sujetos control en *baseline*. Se eliminaron 52 visitas de 14 sujetos.

A partir de las imágenes procesadas se obtuvieron dos tablas. La primera tabla es el *Tresults* reducido, es decir, una tabla que contenía todas las visitas procesadas. La segunda tabla es el *Tresults* extendido o "*Tresults_new*". En él se encuentran todas las visitas de los sujetos con al menos una imagen procesada.

Los resultados obtenidos en dichas tablas se expresan a continuación:

- **Tresults:** Con un total de 1791 visitas con imágenes procesadas de 486 sujetos.
- **Tresults extendido:** Con un total de 3226 visitas (incluyendo visitas con imágenes procesadas, sin procesar y visitas sin imagen) de los mismos 486 sujetos.

Se puede ver de manera clara las visitas restantes de todos los lotes mencionados anteriormente en la figura 5.2

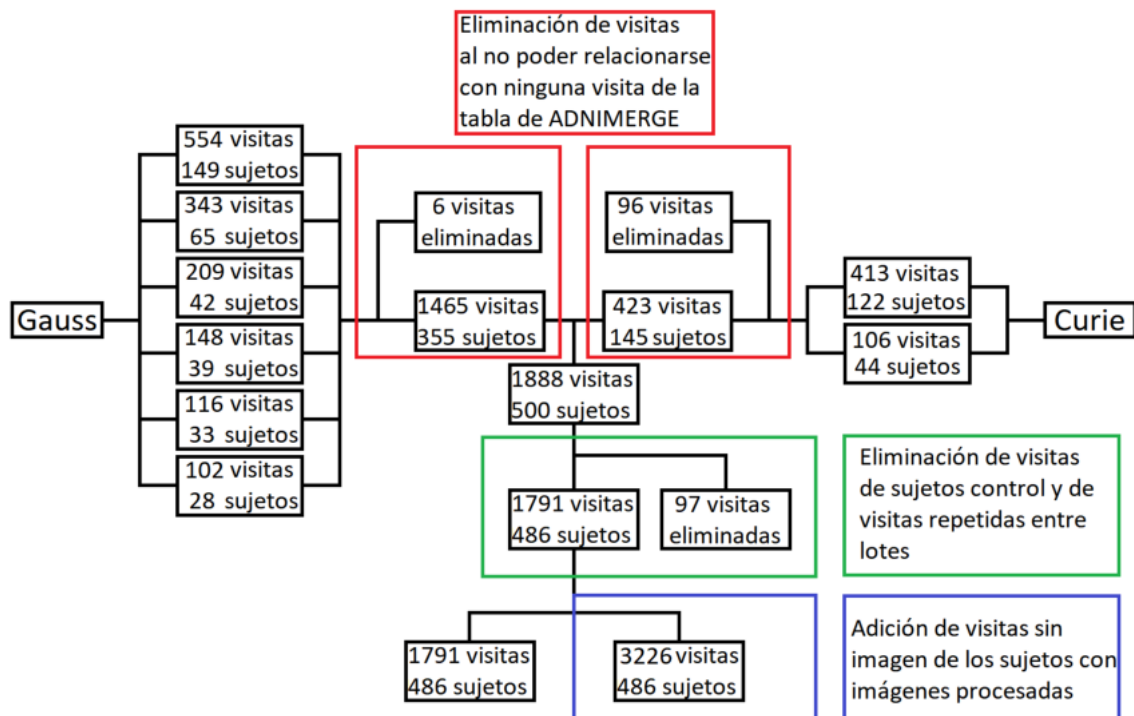


Figura 5.2: Visitas de estudios previos utilizadas en el trabajo.

5.1.2. Población añadida

La elección de estas nuevas imágenes a procesar se realizó a partir de la tabla de ADNIMERGE, mediante el uso de filtros ajustados siguiendo los criterios expuestos en las reglas de inclusión y exclusión localizadas en el capítulo anterior. Se añadió un nuevo criterio para la elección de sujetos, teniendo que ser sujetos con tiempos de seguimiento iguales o superiores a dos años.

Estas imágenes fueron procesadas haciendo uso del superordenador Magerit-3 descrito en el capítulo 3. Un total de 1349 imágenes de 302 sujetos cumplieron los criterios descritos. Estas imágenes se dividieron en cuatro lotes de sujetos según diagnóstico. Se dividieron en dos lotes de sujetos sMCI, un lote de sujetos pMCI y un lote de sujetos AD. Las visitas se encontraban distribuidas en los lotes de la siguiente manera:

- **sMCI (1):** El primer lote de sujetos sMCI estaba compuesto por 244 visitas de 59 sujetos.
- **sMCI (2):** El segundo lote de sujetos sMCI estaba compuesto por 672 visitas de 141 sujetos.
- **pMCI:** El lote de sujetos pMCI estaba compuesto por 350 visitas de 80 sujetos.
- **AD:** El lote de sujetos AD estaba compuesto por 83 visitas de 22 sujetos.

Procesamiento de nuevas imágenes

La división de las visitas en lotes se realizó para facilitar su procesamiento, ya que lotes de procesamiento muy grandes requieren tiempos de procesamiento muy elevados y nos encontrábamos limitados por las 160 horas como máximo que proporcionaba Magerit-3. Una vez procesadas, los resultados del procesamiento así como las imágenes procesadas fueron transferidas al ordenador "Curie". A continuación desgloso todas las visitas en sus correspondientes lotes, explicando los motivos por los que algunas visitas tuvieron que ser excluidas:

- **244 visitas (sMCI (1))** (Ruta:/home/gillana/Demo/Procesamiento/sMCI_244v_59s/Long/): En este lote, 3 imágenes de un mismo sujeto no se pudieron procesar. Se decidió suprimir al sujeto entero. El lote quedó reducido a 240 visitas.
- **672 visitas (sMCI (2))** (Ruta:/home/gillana/Demo/Procesamiento/sMCI_672v_141s/Long/): En este lote 238 imágenes presentaron errores al finalizar el procesamiento. Algunas imágenes no tenían datos de volumetría o de espesores corticales así que se decidió suprimir todas las imágenes con el procesamiento incompleto. En total se eliminaron 238 visitas de 34 sujetos. El lote quedó reducido a 434 visitas.
- **350 visitas (pMCI)** (Ruta:/home/gillana/Demo/Procesamiento/pMCI_350v_80s/Long/): En este lote todas las imágenes se encontraban recogidas en *AD-NIMERGE* y no se observó ningún error en su comprobación.
- **83 visitas (AD)** (Ruta:/home/gillana/Demo/Procesamiento/AD_83v_22s/Long/): En este lote todas las imágenes se encontraban recogidas en *ADNIMERGE* y no se observó ningún error en su comprobación.

A partir de las imágenes procesadas se obtuvieron las dos tablas mencionadas anteriormente. Los resultados obtenidos en dichas tablas se expresa a continuación:

- **Tresults:** Con un total de 1107 visitas con imágenes procesadas de 267 sujetos.

- **Results extendido:** Con un total de 1657 visitas (incluyendo visitas con imágenes procesadas, sin procesar y visitas sin imagen) de los mismos 267 sujetos.

5.1.3. Población final del estudio

Para la realización del estudio se unieron las dos poblaciones previamente descritas. La población procedente de estudios realizados anteriormente y las nuevas imágenes procesadas. Los datos de la población total según las dos tablas son los siguientes:

- **Results:** Con un total de 2898 visitas con imágenes procesadas de 753 sujetos.
- **Results extendido:** Con un total de 4883 visitas (incluyendo visitas con imágenes procesadas, sin procesar y visitas sin imagen) de los mismos 753 sujetos.

La composición final de la población del estudio se puede observar en la figura

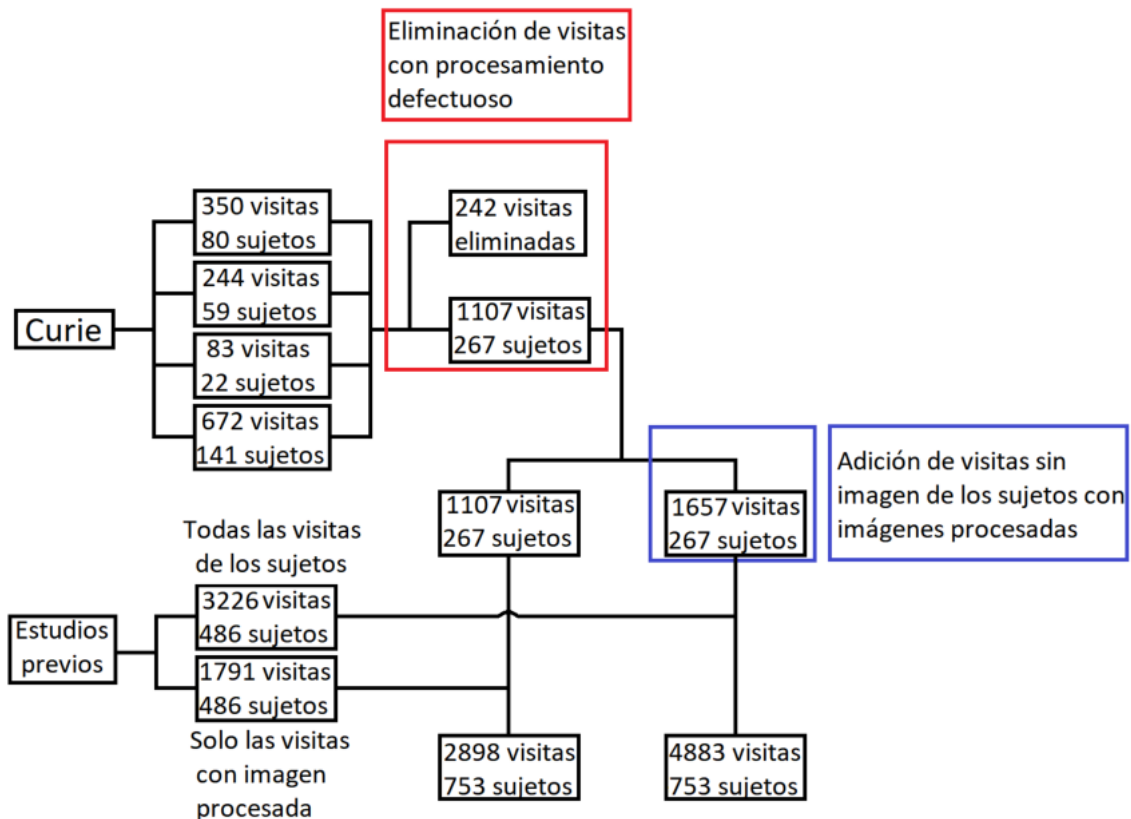


Figura 5.3: Población total utilizada en el trabajo.

5.2. Control de calidad

Se realizó un control de calidad de todas las imágenes procesadas pero se separaron las poblaciones que habían sido previamente procesadas y las poblaciones

añadidas.

5.2.1. Control de calidad de la población procedentes de estudios previos

A continuación se presenta el control de calidad de las 1791 imágenes procesadas previamente de 486 sujetos. Estas imágenes han sido obtenidas mediante tecnología de 1.5 Teslas y 3 Teslas, produciendo diferencias en medidas de volumetría que serán expuestas más adelante.

Análisis de correlación

En este control se evalúan los coeficientes de correlación de Pearson y los índices de Sørensen-Dice mínimos entre pares de visitas. Como se ha explicado en el artículo anterior, el coeficiente de correlación de Pearson mide la linealidad en la variación de las medidas de cada sujeto y los índices de Sørensen-Dice obtienen el grado de similitud entre imágenes a través de datos de la segmentación de las mismas. Estos valores se muestran en una gráfica de dispersión de dichos valores en las medidas del volumen hipocampal y del volumen de la corteza cerebral. En las gráficas se muestran los valores de todos los grupos clínicos (sMCI, pMCI y demencia).

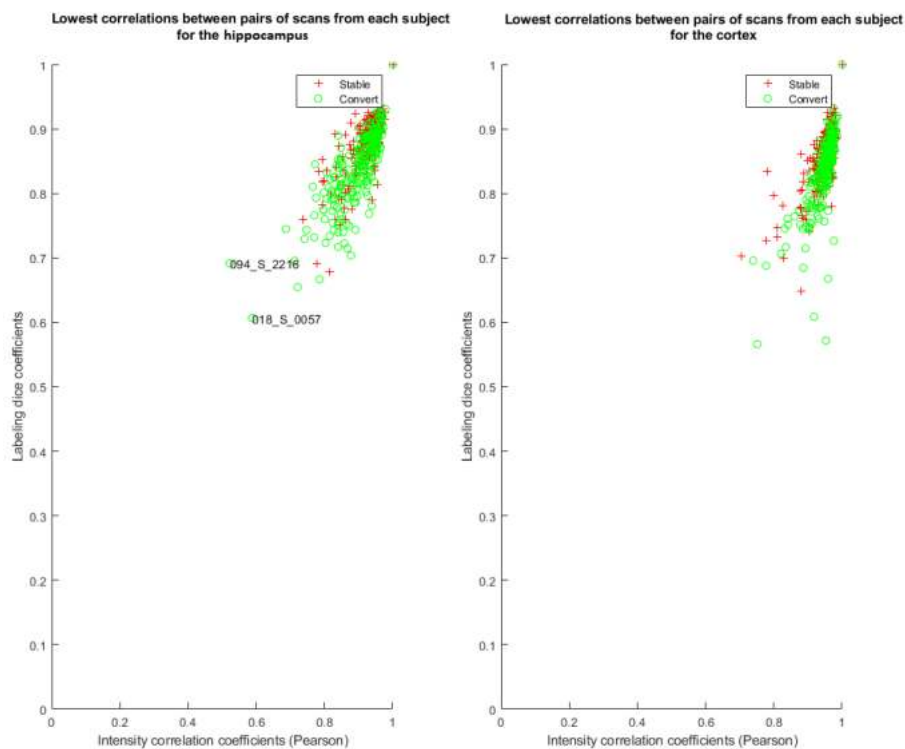


Figura 5.4: Gráficas de dispersión de los valores mínimos del coeficiente de correlación de Pearson (eje de abscisas) e índices de Sørensen-Dice (eje de ordenadas) de cada sujeto. A la izquierda se muestran los valores para el volumen hipocampal y a la derecha los valores para el espesor de la corteza cerebral.

En la figura 5.4 se puede ver como en todos los casos los coeficientes de correlación

de Pearson en las medidas de cada sujeto son elevados y cercanos al 1 (indicando un procesamiento realizado de manera satisfactoria). A nivel general, todos los sujetos se encuentran por encima del 0.7 tanto en los datos del volumen hipocampal como de la corteza cerebral excepto dos sujetos (094_S_2216 y 018_S_0057) que tienen un valor entre 0.5 y 0.6 en sus datos de volumen hipocampal. Pero no fueron suprimidos del estudio al ser valores no muy alejados del 1 y tratarse de sujetos pMCI, que son menos numerosos. Respecto a los índices de Sørensen-Dice, todos los valores se encuentran por encima del 0.6 en las medidas del volumen hipocampal y superiores al 0.5 en las medidas del volumen del espesor cortical, por lo que son valores aceptables.

En la figura 5.5 se representa la correlación entre los volúmenes obtenidos mediante la segmentación y parcelación realizada con FreeSurfer y los calculados en este control de calidad a partir de la suma de los vóxeles pertenecientes a la máscara de la región evaluada. En ambas regiones se observa una alta correlación, especialmente en el volumen hipocampal de ambos hemisferios.

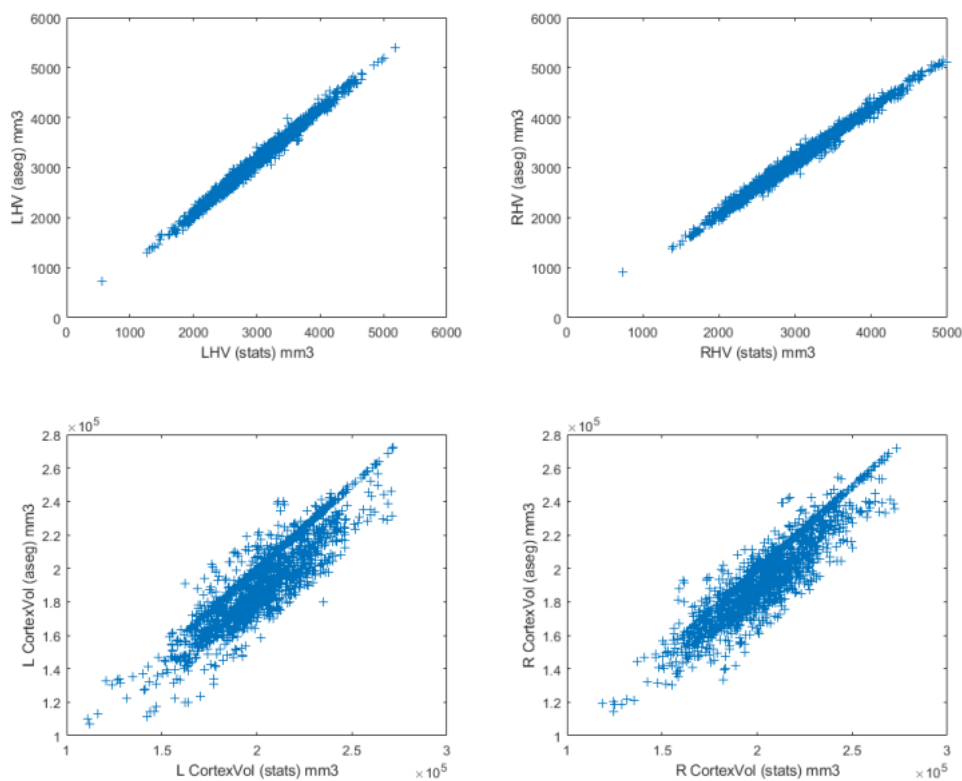


Figura 5.5: Comparación entre los valores del volumen del hipocampo (arriba) y el volumen de la corteza cerebral (abajo) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer (stats) y los calculados por la máscara del control de calidad (aseg). Se muestran las comparaciones para el hemisferio izquierdo (izquierda) y el derecho (derecha).

Comparación entre procesamiento Cross y Long

Posteriormente se realiza un control de calidad entre el procesamiento longitudinal realizado y los datos de procesamiento transversal disponibles en la tabla de ADNIMERGE obtenidos mediante el procesamiento transversal realizado por FreeSurfer 4.4. Se comparan los valores del volumen hipocampal, volumen intracraneal y volumen ventricular obtenidos mediante ambos tipos de procesamiento. En la figura 5.6 se observa como la correlación entre volúmenes del hipocampo e intracraneal es muy elevada. Al igual que la correlación en la medida del volumen ventricular (figura 5.7)

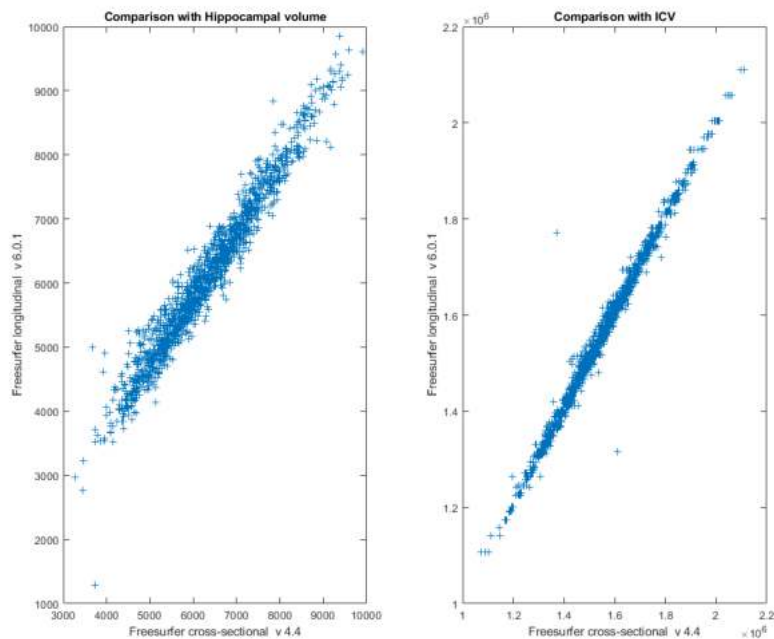


Figura 5.6: Comparación entre el los valores del volumen del hipocampo (izquierda) y el volumen intracraneal (derecha) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos mediante FreeSurfer 4.4 (datos incluidos en la tabla de ADNIMERGE).

Comparación con los datos de Bernal

Finalmente se realiza una comparación específica entre los datos del estudio de Bernal Rusiel et al. [18] y los propios obtenidos en el procesamiento de las imágenes. Se comparan por un lado las trayectorias medias suavizadas de los volúmenes hipocampales normalizados y la trayectoria media suavizada del grosor de la corteza entorrinal en milímetros (mm) y, por otro, las distribuciones muestrales de los niveles de atrofia con el tiempo de estos marcadores. En ambos casos se compararán todos los grupos del estudio (sMCI, pMCI y demencia).

En la figura 5.8 se observan las trayectorias medias suavizadas de ambas medidas. Respecto a las trayectorias de los volúmenes hipocampales normalizados se puede observar como las trayectorias de los sujetos sMCI propios siguen aproximadamente

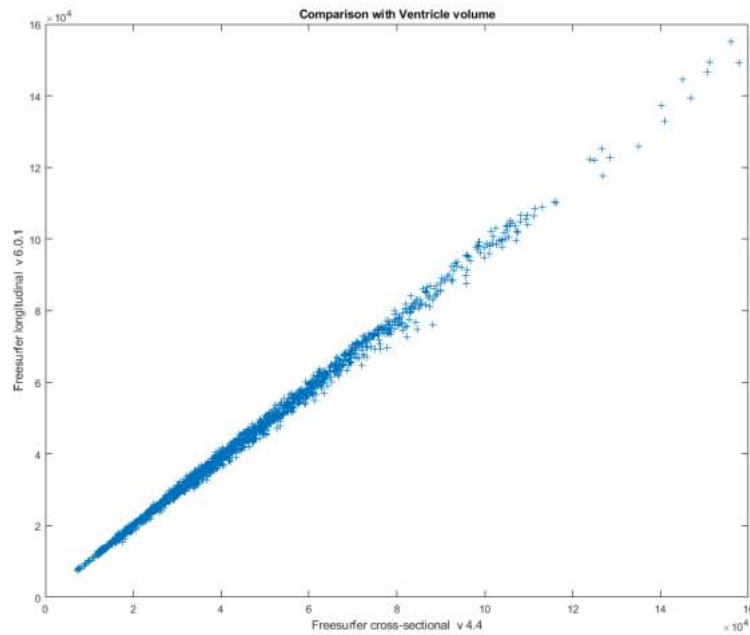


Figura 5.7: Comparación de los valores del volumen ventricular obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos mediante FreeSurfer 4.4 (datos incluidos en la tabla de ADNIMERGE).

la misma trayectoria que los sujetos de Bernal durante el primer año, a partir del primer año y en adelante las medidas de Bernal siguen la misma trayectoria descendente mientras que las propias ascienden de golpe. Esto debe a la falta de sujetos con un seguimiento superior a dos años, produciendo un sesgo en la interpolación de los datos.

Observando las trayectorias de los sujetos pMCI se puede verificar como ambas trayectorias (propias y las procedentes del estudio de Bernal Rusiel et al. [18]) tienen aproximadamente la misma pendiente que permanece estable durante toda la duración del estudio (4 años en ambos grupos).

Finalmente, en los sujetos AD (diagnosticados con demencia), la dirección que siguen ambos es prácticamente la misma con la diferencia de que los sujetos AD de Bernal presentan valores mucho más bajos que los sujetos propios. Una posible explicación para este fenómeno es la diferencia en los valores de volumen intracraneal obtenido mediante tecnología de 1.5 Teslas y 3 Teslas. Esta diferencia en las medidas ha sido estudiada por Heinen et al. [28], llegando a la conclusión de que las medidas de volumen intracraneal obtenidas con tecnología de 1.5 Teslas eran muy superiores a las obtenidas con una tecnología de 3 Teslas, produciendo que los valores de volumen hipocampal normalizado sean anormalmente grandes.

Y respecto a los valores del espesor cortical entorrinal, al no ser valores normalizados no se observa el fenómeno descrito previamente y los valores de todos los grupos clínicos siguen prácticamente la misma trayectoria con aproximadamente los mismos valores excepto en el grupo sMCI donde se vuelve a observar la trayectoria ascendente a partir del primer año fruto de la diferencia de años de seguimiento en

sujetos sMCI, produciendo el mismo sesgo que se observó en la medida del volumen hipocampal normalizado.

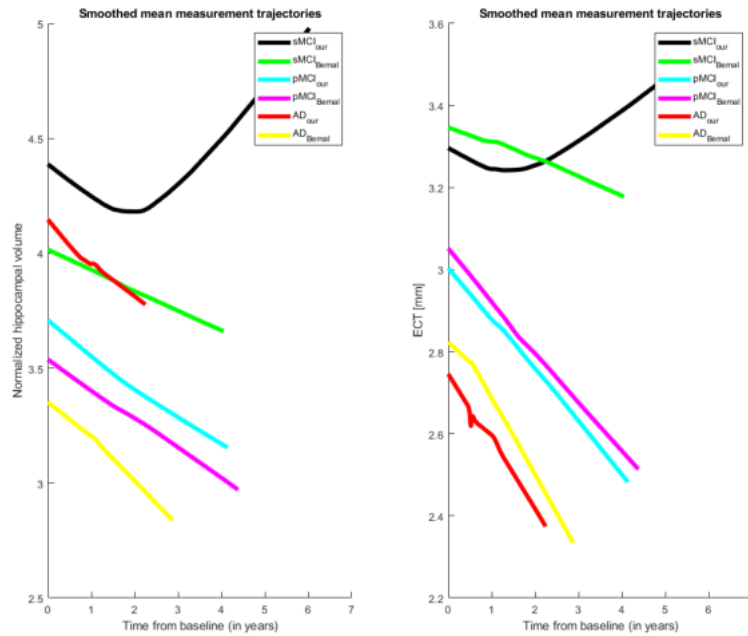


Figura 5.8: Trayectorias medias suavizadas del volumen del hipocampo normalizado (izquierda) y del espesor de la corteza entorrinal (derecha) en la población procedente de estudios previos. Se comparan las trayectorias de los grupos clínicos estudiados con las obtenidas en el estudio de Bernal Rusiel et al. [18].

En las figuras 5.9, 5.10 y 5.11 se muestran las distribuciones muestrales de los valores de atrofia del volumen hipocampal y del espesor cortical entorrinal. En azul se muestran los datos del estudio de Bernal Rusiel et al. [18] y en naranja los valores propios de este trabajo. Se puede observar como las distribuciones son similares en los grupos clínicos sMCI y pMCI en todas las medidas del espesor cortical entorrinal mientras que los sujetos AD presentan valores muy inferiores a los valores de Bernal, tanto en *baseline* como en el nivel de atrofia. En cambio, en las medidas del volumen hipocampal normalizado, las distribuciones son relativamente similares exceptuando las medidas en *baseline* de los grupos clínicos sMCI y AD, que se encuentran desfasados ambos en 1 año aproximadamente, mientras que el grupo pMCI sigue la misma distribución en *baseline* pero con valores mucho más elevados.

5.2.2. Control de calidad de la población añadida

A continuación se presenta el control de calidad de las 1107 imágenes procesadas en este trabajo de un total de 267 sujetos. Estas imágenes han sido obtenidas mediante tecnología de 3 Teslas, por lo que presentan valores volumetría más uniforme entre grupos clínicos.

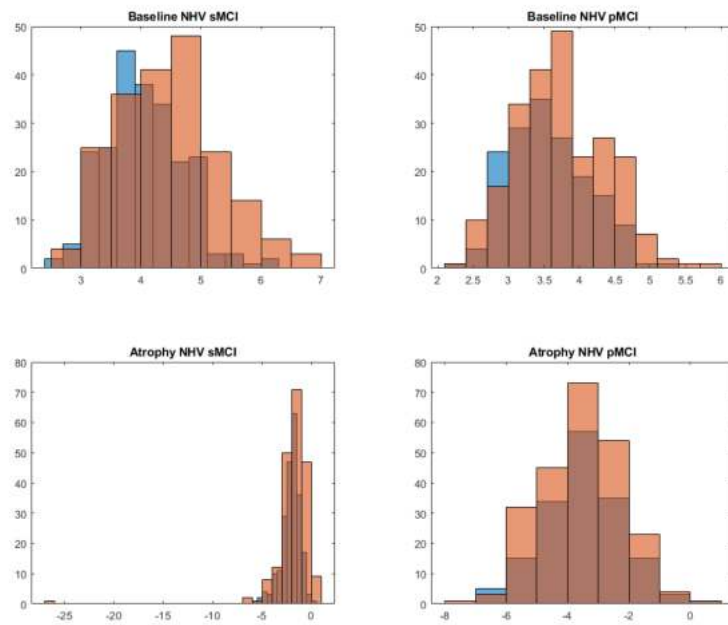


Figura 5.9: Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia.

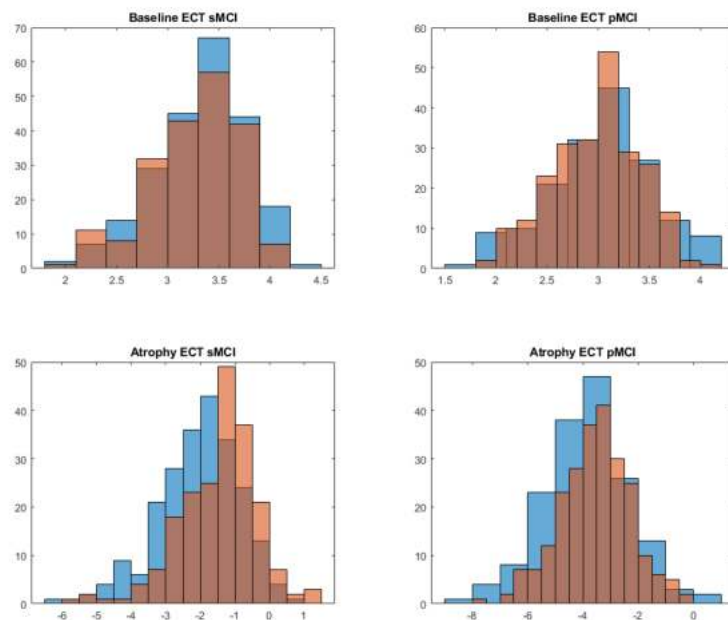


Figura 5.10: Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia.

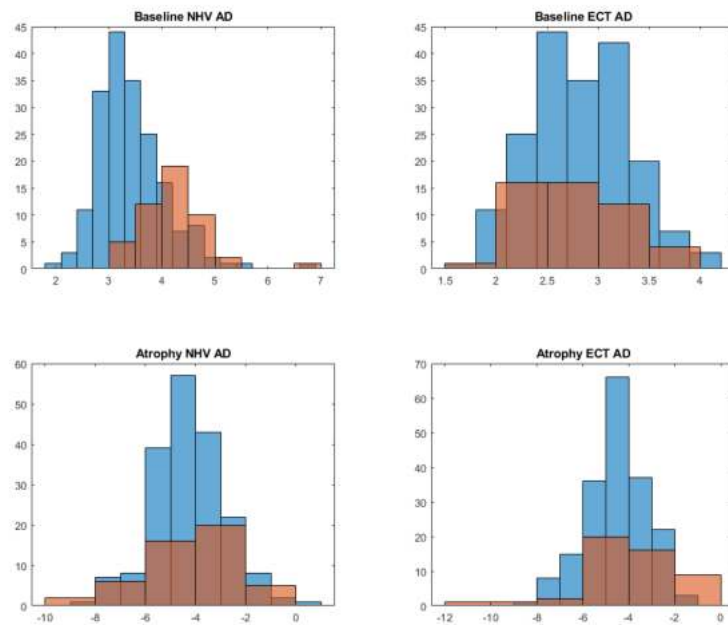


Figura 5.11: Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de anual del volumen hipocámpal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia.

Análisis de correlación

En la figura 5.12 se puede ver como en la mayoría de los casos los coeficientes de correlación de Pearson en las medidas de cada sujeto son elevados y cercanos al 1 (indicando un procesamiento realizado de manera satisfactoria). A nivel general, todos los sujetos se encuentran por encima del 0.6 en los datos del volumen hipocámpal y por encima del 0.7 en las medidas del volumen de la corteza cerebral excepto un pequeño grupo de sujetos. Dichos sujetos presentan valores del coeficiente de Pearson entre 0.5 y 0.6. Pero, del mismo modo que en la población anterior, no fueron suprimidos del estudio al ser valores no muy alejados del 1 y ser sujetos pMCI. Respecto a los índices de Sørensen-Dice, todos los valores se encuentran por encima del 0.6, incluyendo el grupo de sujetos mencionado anteriormente, en las medidas del volumen hipocámpal y superiores al 0.7 en las medidas del espesor cortical, por lo que son valores aceptables. En esta población hay un mayor nivel de dispersión que en la población anterior, especialmente en los coeficientes de correlación de Pearson. Esto es debido al gran número de imágenes procesadas con datos incompletos de volumetría o de medidas de espesores, que fueron eliminadas. Esto produjo que algunas imágenes de sujetos hayan sido suprimidas y se produzca un "salto" entre visitas, disminuyendo la correlación entre las mismas.

En la figura 5.13 se representa la correlación entre los volúmenes obtenidos mediante la segmentación y parcelación realizada con FreeSurfer y los calculados en este control de calidad a partir de la suma de los vóxeles pertenecientes a la máscara de la región evaluada. En ambas regiones se observa una alta correlación, superior a la correlación observada en la población anterior.

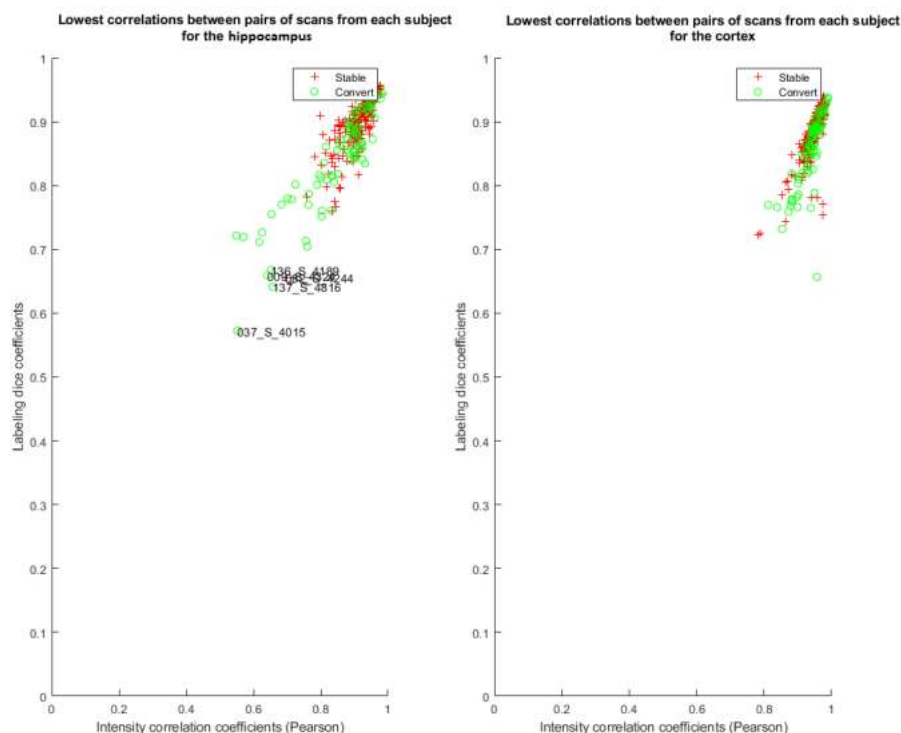


Figura 5.12: Gráficas de dispersión de los valores mínimos del coeficiente de correlación de Pearson (eje de abcisas) e índices de Sørensen-Dice (eje de ordenadas) de cada sujeto. A la izquierda se muestran los valores para el volumen hipocampal y a la derecha los valores para el espesor de la corteza cerebral.

Comparación entre procesamiento Cross y Long

Posteriormente se realiza el control de calidad entre el procesamiento longitudinal realizado y los datos de procesamiento transversal disponibles en la tabla de ADNIMERGE. En la figura 5.14 se observa como la correlación entre volúmenes del hipocampo e intracraneal es muy elevada. Al igual que la correlación en la medida del volumen ventricular (figura 5.15)

Comparación con los datos de Bernal

En la figura 5.16 se observan las trayectorias medias suavizadas de ambas medidas. Como esta nueva población sólo incluye sujetos cuyas imágenes de resonancia magnética han sido realizadas utilizando tecnología de 3 Teslas, se pueden observar unas trayectorias mucho más estables. Respecto a las trayectorias de los volúmenes hipocampales normalizados, se puede observar como las trayectorias de los sujetos sMCI propios siguen una trayectoria mucho más estable que los sujetos de Bernal Rusiel et al. [18], aunque vuelve a ocurrir que el valor del volumen normalizado aumenta ligeramente a partir del segundo-tercer año en la población propia por los mismos motivos que en la población anterior. En el resto de grupos clínicos se puede ver como todas las trayectorias tienen aproximadamente la misma pendiente y la misma tendencia a lo largo del tiempo. La única diferencia se observa en el des-

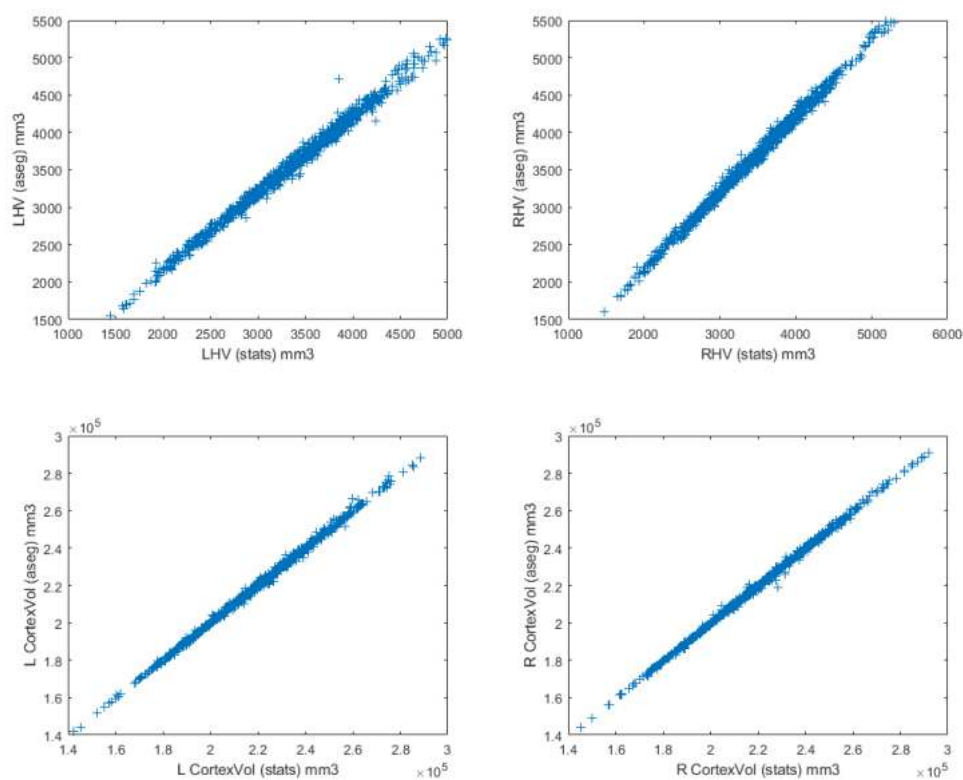


Figura 5.13: Comparación entre los valores del volumen del hipocampo (arriba) y el volumen de la corteza cerebral (abajo) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer (stats) y los calculados por la máscara del control de calidad (aseg). Se muestran las comparaciones para el hemisferio izquierdo (izquierda) y el derecho (derecha).

fase que se produce en los grupos clínicos entre ambas poblaciones, dicho desfase está producido por la diferencia de tecnología en la obtención de las imágenes ya que las imágenes de Bernal Rusiel et al. [18] fueron obtenidas con tecnología de 1.5 Teslas mientras que las imágenes propias fueron obtenidas utilizando 3 Teslas. Se puede observar como las medidas propias siempre tienen valores superiores a las de Bernal Rusiel et al. [18].

Y respecto a los valores del espesor cortical entorrinal, al no ser valores normalizados no se observa el fenómeno descrito previamente y los valores de todos los grupos clínicos siguen prácticamente la misma trayectoria con aproximadamente los mismos valores excepto en el grupo sMCI donde se vuelve a observar la trayectoria ascendente a partir del primer año fruto de la diferencia de años de seguimiento en sujetos sMCI, produciendo el mismo sesgo que se observó en la medida del volumen hipocampal normalizado.

En las figuras 5.17, 5.18 y 5.19 se muestran las distribuciones muestrales de los valores de atrofia del volumen hipocampal y del espesor cortical entorrinal. Se puede ver como las distribuciones son bastante diferentes en todos los grupos clínicos, medidas de volumen hipocampal y espesor cortical y en las medidas de la progresión de la atrofia y en *baseline*. Estas discrepancias pueden ser explicadas por la diferencia

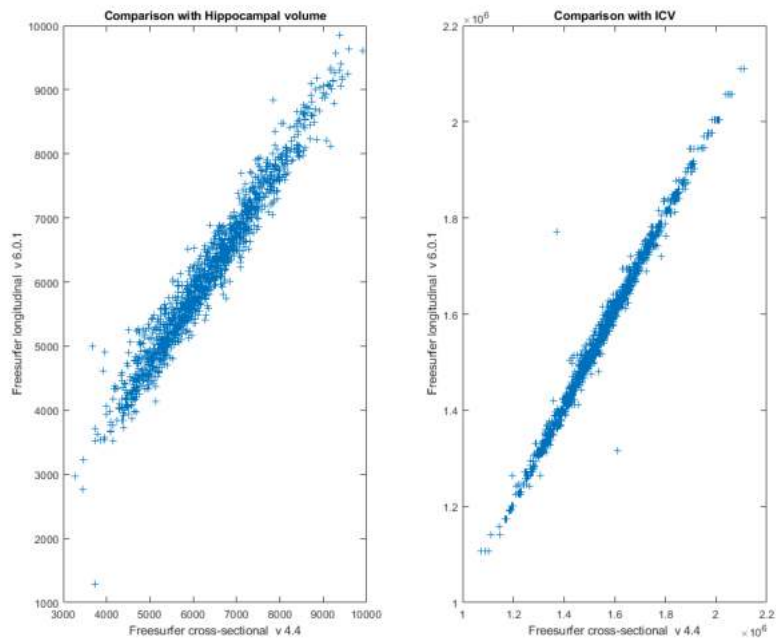


Figura 5.14: Comparación entre los valores del volumen del hipocampo (izquierda) y el volumen intracraneal (derecha) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos mediante FreeSurfer 4.4 (datos incluidos en la tabla de ADNIMERGE).

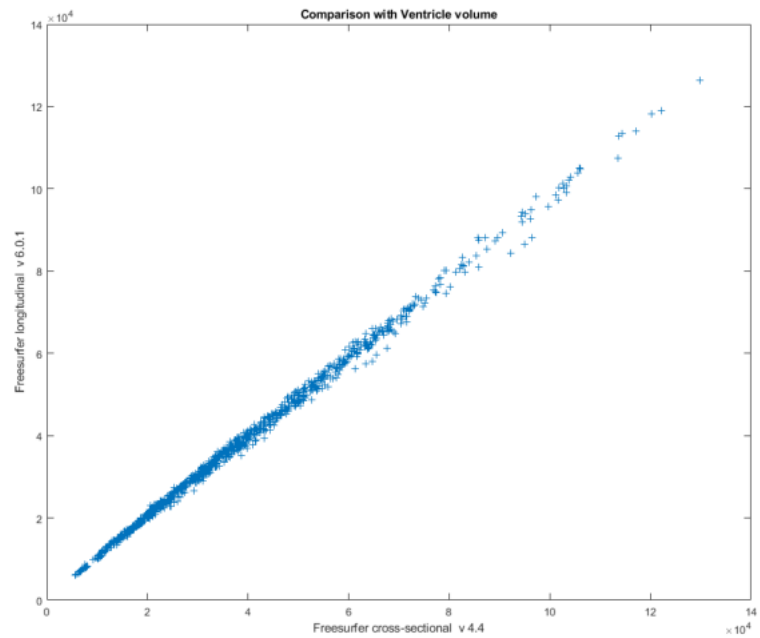


Figura 5.15: Comparación de los valores del volumen ventricular obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos mediante FreeSurfer 4.4 (datos incluidos en la tabla de ADNIMERGE).

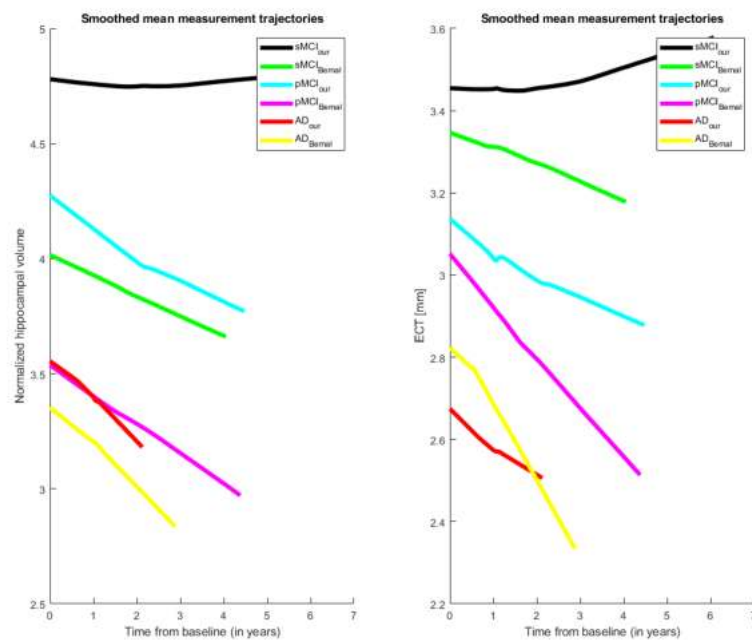


Figura 5.16: Trayectorias medias suavizadas del volumen del hipocampo normalizado (izquierda) y del espesor de la corteza entorrinal (derecha) en la población añadida. Se comparan las trayectorias de los grupos clínicos estudiados con las obtenidas en el estudio de Bernal Rusiel et al. [18].

de tecnologías en la obtención de los datos.

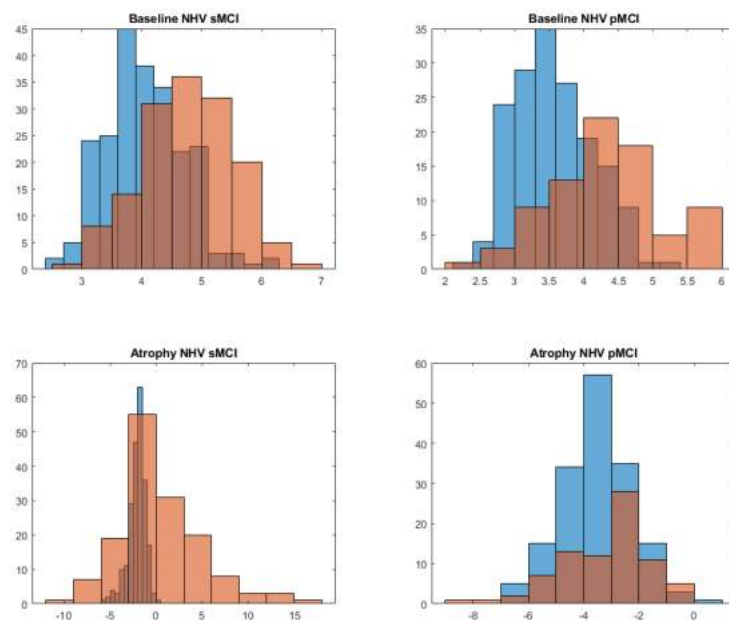


Figura 5.17: Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia.

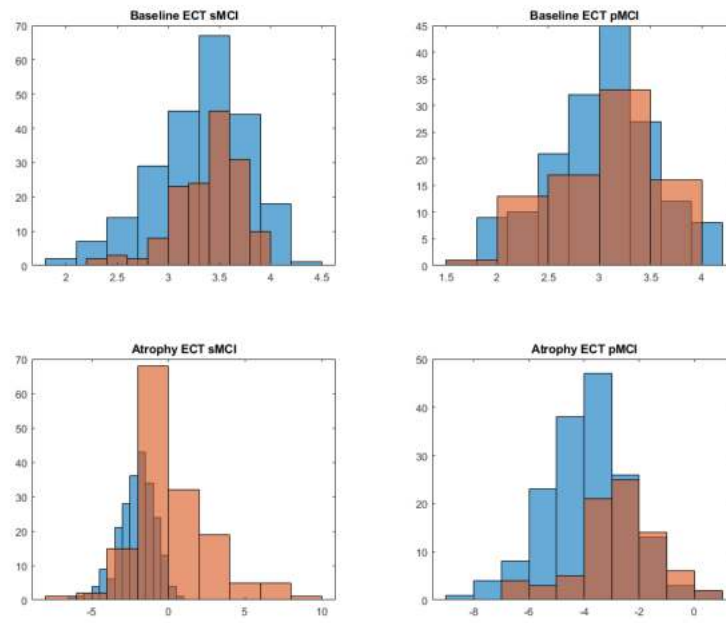


Figura 5.18: Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia.

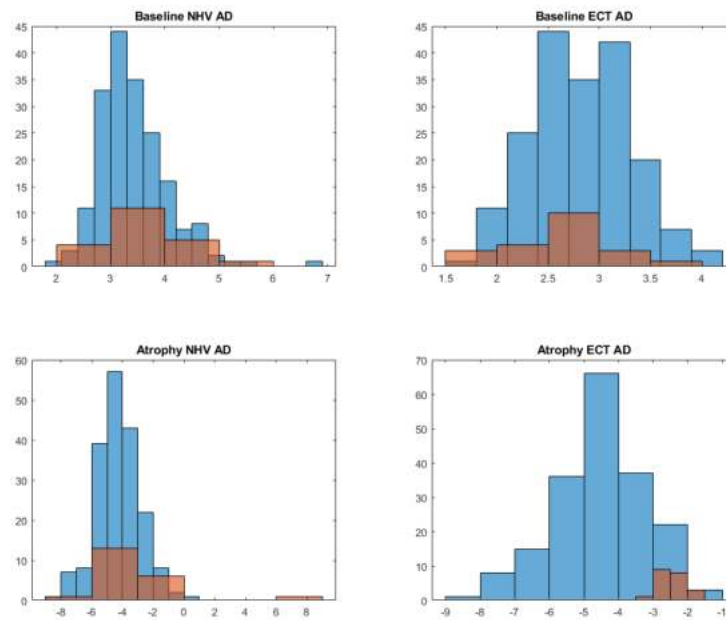


Figura 5.19: Histogramas de la distribución de grupo de los valores al principio del estudio y del ratio de anual del volumen hipocampal. En azul se muestra la población de Bernal y en naranja la propia.

5.2.3. Comparación con los datos de procesamiento longitudinal de ADNI

También se realizó un nuevo control de calidad de las imágenes procesadas de manera longitudinal por FreeSurfer comparándolas con el procesamiento longitudinal realizado por ADNI mediante el mismo software aunque diferente versión.

Obtención de los datos de ADNI

Los datos obtenidos mediante el análisis longitudinal de las imágenes de ADNI se obtuvo mediante el paquete de R de ADNI. Los comandos utilizados (*data(ucsffresfr)* y *data(ucsffsx51final)*) permitieron el acceso a las bases de datos de sujetos con imágenes procesadas de manera longitudinal. El código para la comprobación de los datos se encuentra disponible en la carpeta del control de calidad dentro de la carpeta Demo (*Curie/gillana/Demo/QC*). El script utilizado es *comparative_Long_R*.

ucsffresfr

Se trata de un conjunto de 1675 visitas procesadas de manera longitudinal mediante FreeSurfer (versión 4.4) de 686 sujetos procedentes de ADNI-1. Del total de visitas coincidieron 622 visitas de 309 sujetos procesados. Dichas visitas fueron las que se compararon. Los resultados son los siguientes:

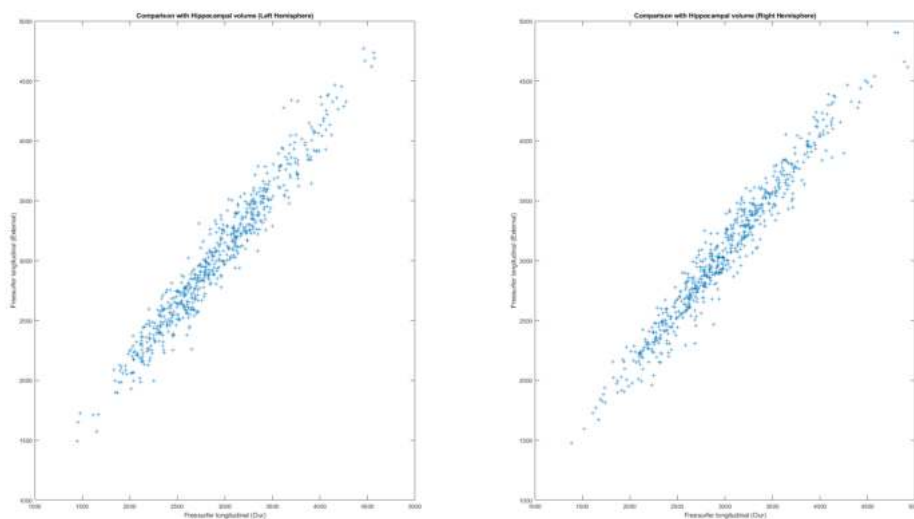


Figura 5.20: Comparación del volumen hipocampal en cada hemisferio

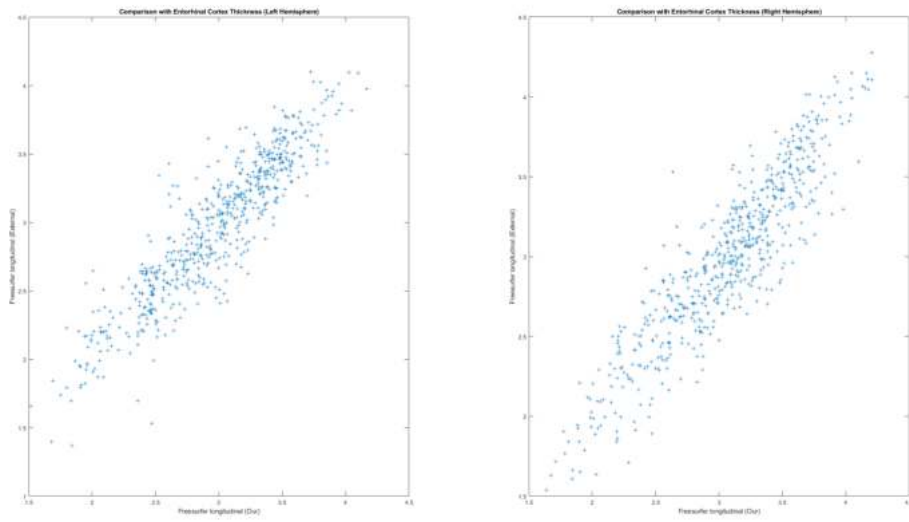


Figura 5.21: Comparación del grosor de la corteza entorrinal en cada hemisferio

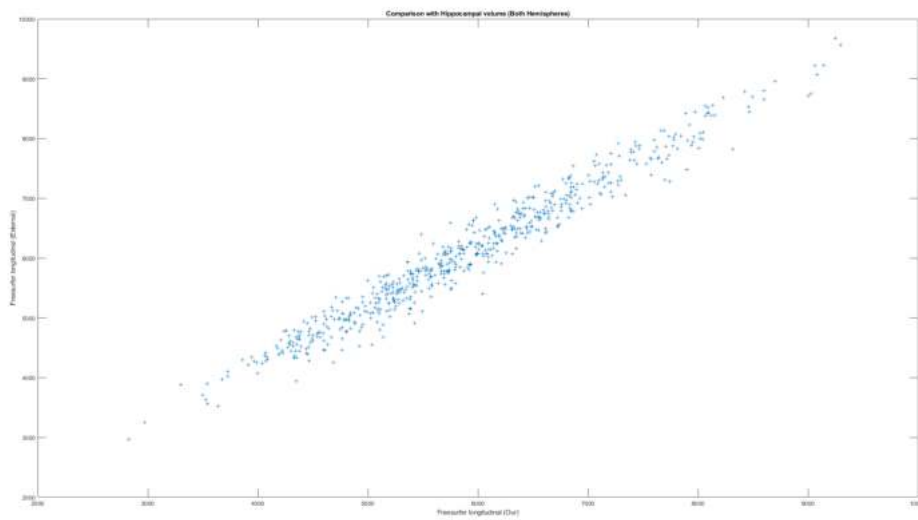


Figura 5.22: Comparación del volumen hipocámpal en ambos hemisferios

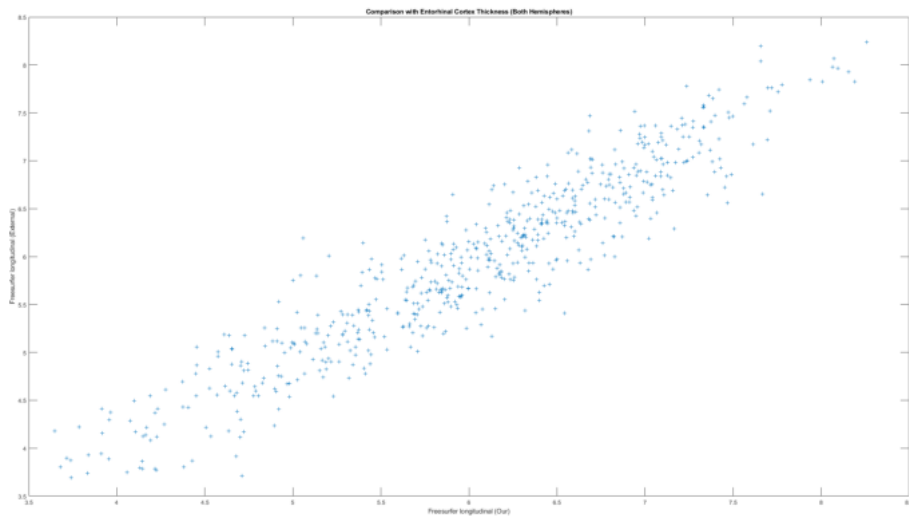


Figura 5.23: Comparación del grosor de la corteza entorrinal en ambos hemisferios

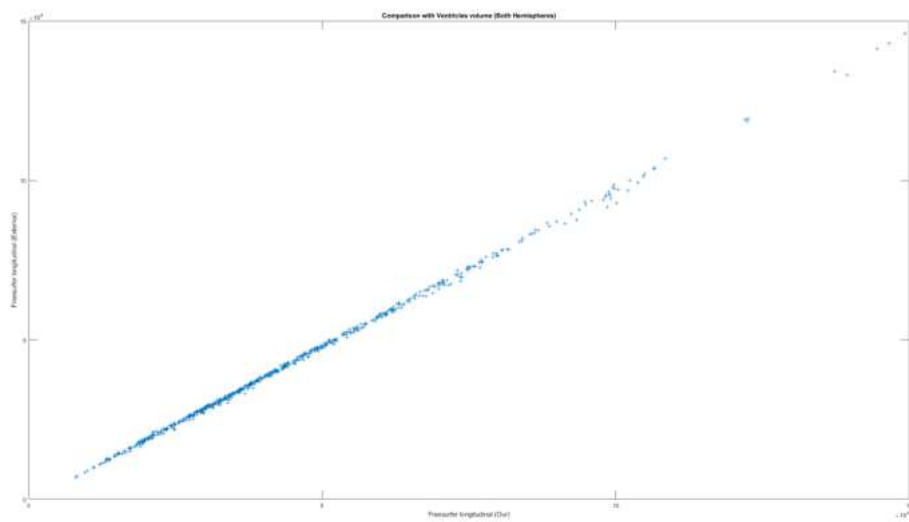


Figura 5.24: Comparación del volumen ventricular lateral en ambos hemisferios

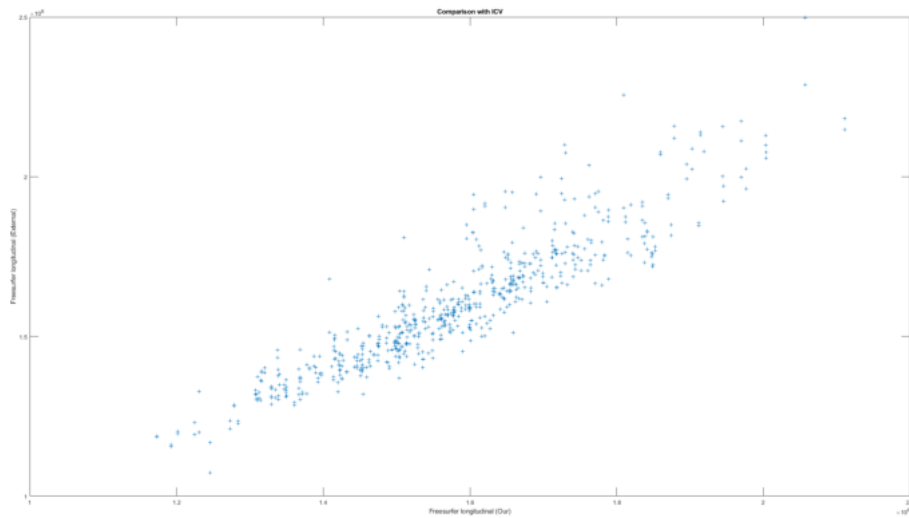


Figura 5.25: Comparación del volumen intracraneal total

ucffsx51final

Se trata de un conjunto de 3312 visitas procesadas de manera longitudinal mediante FreeSurfer (versión 5.1) de 689 sujetos procedentes de ADNI-1, ADNI-GO y ADNI-2. Del total de visitas coincidieron 879 visitas de 256 sujetos procesados. Dichas visitas fueron las que se compararon. Los resultados son los siguientes:

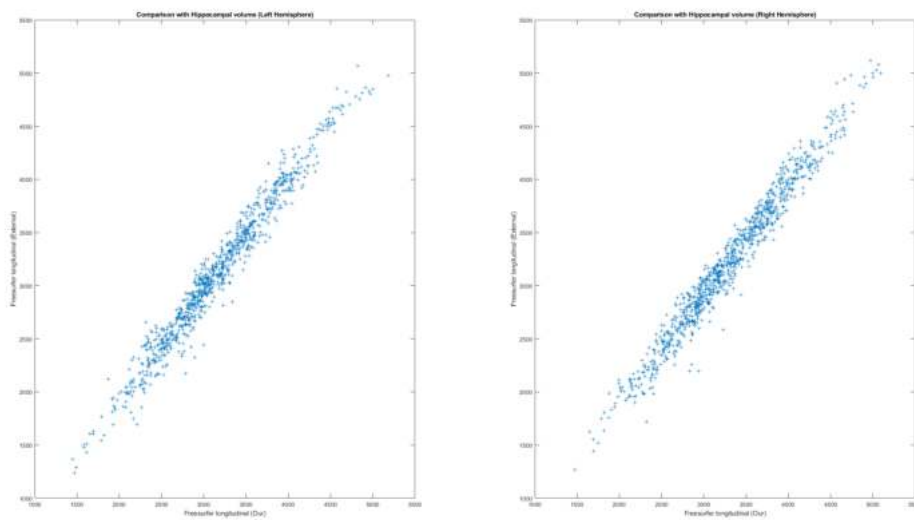


Figura 5.26: Comparación del volumen hipocampal en cada hemisferio

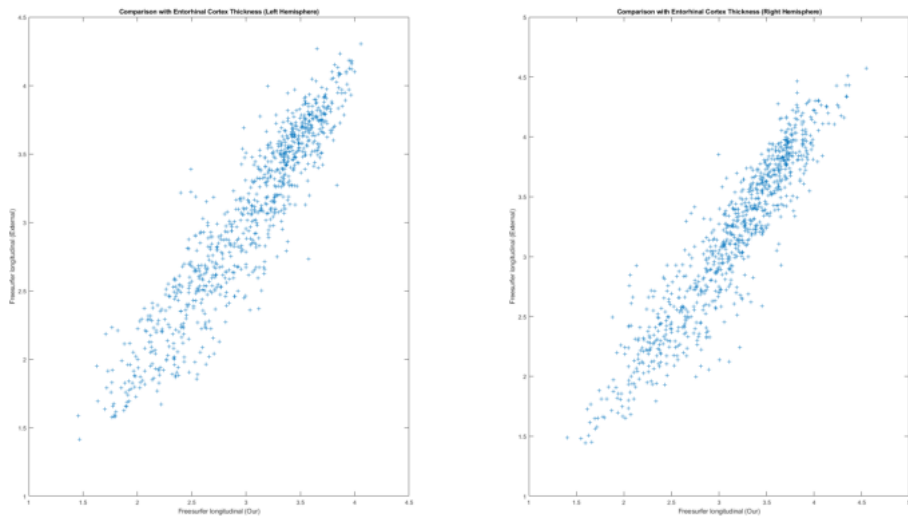


Figura 5.27: Comparación del grosor de la corteza entorrinal en cada hemisferio

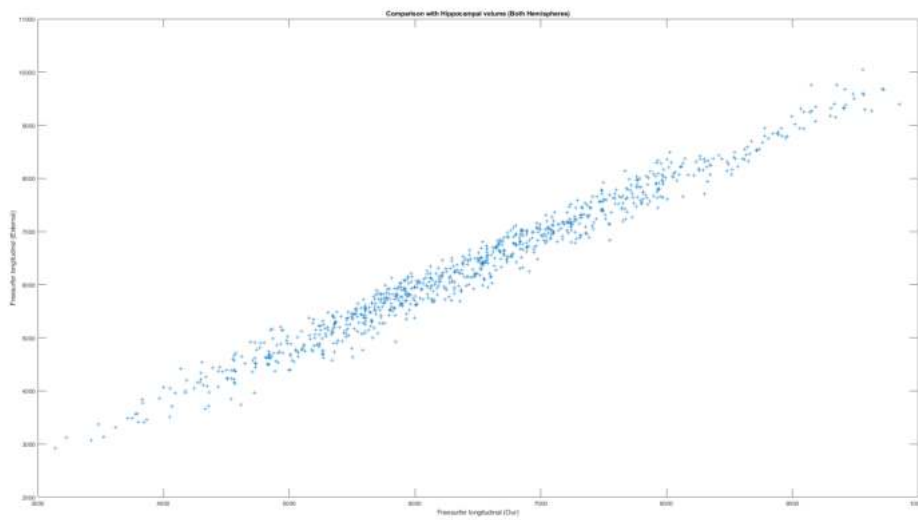


Figura 5.28: Comparación del volumen hipocámpal en ambos hemisferios

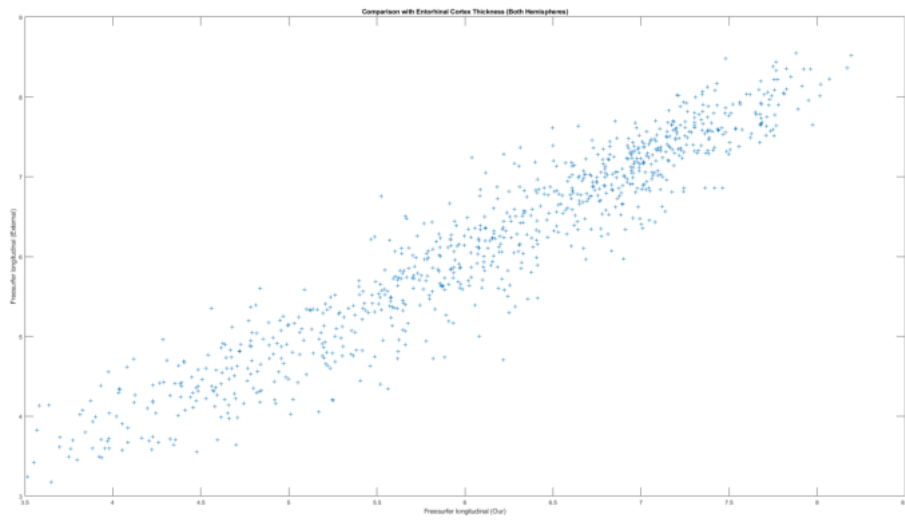


Figura 5.29: Comparación del grosor de la corteza entorrinal en ambos hemisferios

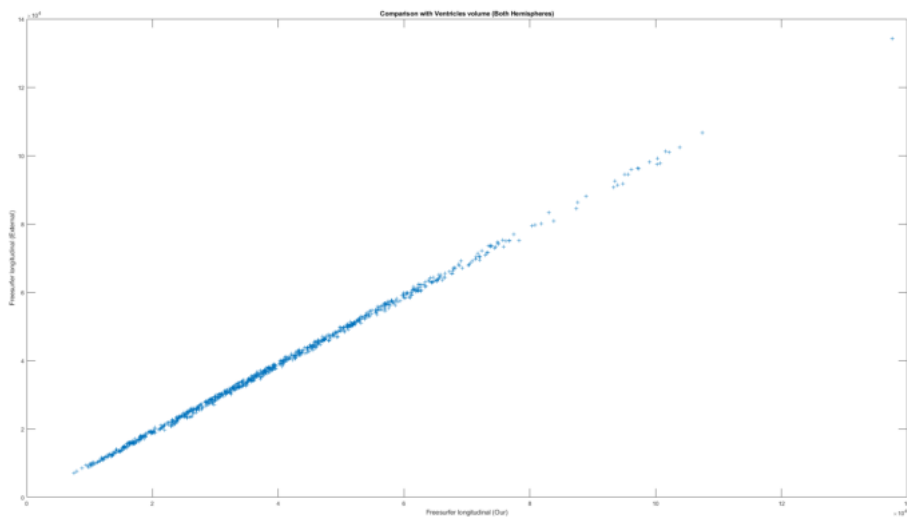


Figura 5.30: Comparación del volumen ventricular lateral en ambos hemisferios

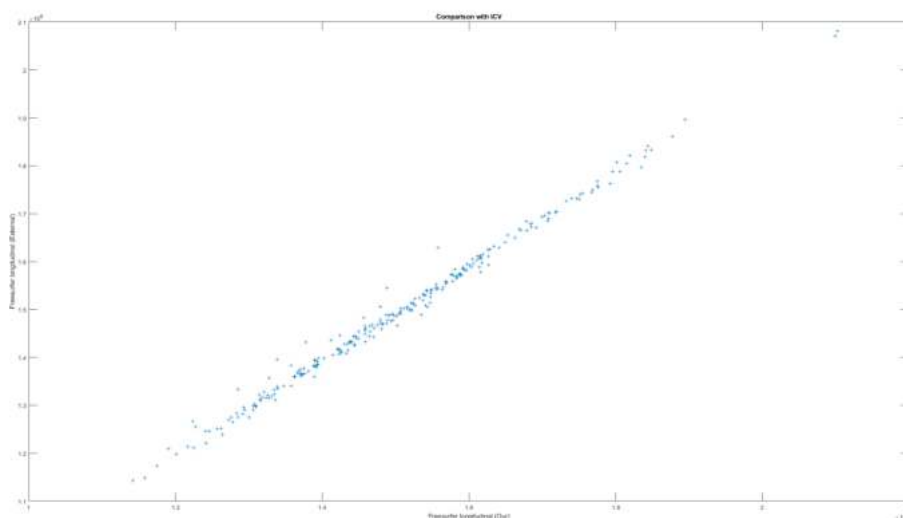


Figura 5.31: Comparación del volumen intracraneal total

Análisis de resultados

En ambos conjuntos de datos se observa una alta correlación entre los datos obtenidos mediante el procesamiento de las imágenes en FreeSurfer y los datos procedentes del estudio longitudinal de ADNI. Se debe destacar que en la comparación del volumen intracraneal total se observa una nube relativamente dispersa en el primer conjunto de imágenes mientras que en el segundo conjunto la correlación es alta. Esto puede ser debido por la tecnología empleada para la toma de imágenes, siendo de 1.5 Teslas en el primer conjunto y 3 Teslas en el segundo. También existe la posibilidad de que los resultados estén afectados por la versión de FreeSurfer empleada, ya que los datos procedentes de ADNI fueron obtenidos mediante FreeSurfer versión 4.4 y los propios mediante FreeSurfer 6.0.

5.3. Análisis masivo

En esta sección se muestran los resultados del análisis masivo del espesor cortical realizado siguiendo el artículo escrito por Bernal-Rusiel et al. [19] que describe el procedimiento seguido. La visualización de datos se realiza superponiendo el mapa FDR (mapas que muestran el menos logaritmo en base decimal del q-valor) obtenido como resultado del procesamiento sobre la superficie pial del sujeto *fsaverage*. Para la obtención de las zonas de la superficie cerebral se elige un atlas cerebral para obtener los nombres de las zonas. El atlas utilizado es el *h.aparc.a2009s.annot*, conocido como atlas Destrioux. Este archivo se encuentra dentro del directorio *label* del sujeto *fsaverage*.

Se ha realizado el análisis masivo de dos poblaciones, para dividir la población principal (tomando únicamente visitas con imágenes) se utilizaron todas las visitas con imagen en una población, y en la otra se siguió el criterio descrito por Hansson et al. [27], dando los umbrales de las medidas CSF para un diagnóstico positivo de

AD.

Las dos poblaciones estaban formadas por los siguientes sujetos:

- **Población siguiendo el criterio clínico:** Utilizando todas las imágenes disponibles que hayan sido procesadas, ya sea en estudios previos o las incorporadas en este trabajo. Esta población estaba compuesta por 2616 visitas con imagen de 644 sujetos.
- **Población siguiendo el criterio amiloide:** A partir de todas las imágenes disponibles que hayan sido procesadas, ya sea en estudios previos o las añadidas en este trabajo, se eligen aquellos sujetos con medidas CSF y/o PET que sobrepasen el valor umbral para ser considerados amiloide-positivos [27]. Esta población estaba compuesta por 1390 visitas con imagen de 353 sujetos.

Se puede observar como se ha reducido el número de sujetos de 753 sujetos a 644 sujetos en la población realizada siguiendo el criterio clínico y de 411 sujetos a 353 sujetos en la población realizada siguiendo el criterio amiloide. Esta discrepancia nace del problema detectado en el procesamiento de las 672 visitas sMCI, ya que algunas visitas suprimidas fueron las visitas iniciales de los sujetos. Al no haber visita inicial, no podía realizarse el modelado ST-LME de las imágenes, imposibilitando el análisis masivo de las mismas. Como solución, se optó por suprimir todas las imágenes procedentes de sujetos sin visita en *baseline* fueron suprimidas. Del mismo modo, también fueron suprimidos todos los sujetos con diagnóstico de demencia producida por posible Alzheimer en *baseline* al ser una comparación puramente entre sujetos sMCI y pMCI.

5.3.1. Población siguiendo el criterio clínico

En las figuras 5.32 y 5.33 se encuentran los resultados del análisis masivo en la población realizada siguiendo el criterio clínico. En la figura 5.32 se muestra el efecto del grupo al inicio del estudio *baseline* y en la figura 5.33 se muestra el efecto del grupo y su progresión a lo largo del tiempo. Las áreas de color amarillo-rojo muestran las zonas en las que se observa atrofia y las azules son regiones que presentan inflamación. En esta población se observó un nivel de atrofia muy elevado, hasta tal punto que se decidió aumentar el umbral de muestra de atrofia a $-\log(q)=3$ (q -valor = 0.001) hasta $-\log(q)=4$ (q -valor = 0.0001) al obtener q -valores con un valor muy bajo. Mostrando color rojo en los datos del p -valor = 3 y progresando según el nivel de atrofia hasta el color amarillo (p -valor = 4).

Los nombres de las regiones observadas en la figura 5.32 en las que se observa atrofia entre los grupos analizados son los siguientes:

- Hemisferio izquierdo:
 1. G_temporal_inf, G_temporal_middle, S_temporal_sup, G_temp_sup-Lateral y Pole_temporal
 2. G_pariet_inf-Angular y S_intrapariet_and_P_trans
 3. G_precentral y G_and_S_paracentral

4. G_cingul-Post_dorsal y G_precuneus
 5. G_oc-temp_med-Lingual y G_precuneus
 6. S_suborbital y G_front_sup
 7. G_front_sup
- Hemisferio derecho:
 1. G_oc-temp_med-Parahip, G_oc-temp_med-Lingual, S_oc-temp_med_and_Lingual.
 2. G_occipital_sup, G_occipital_middle, G_pariet_inf-Angular, S_parieto_occipital y G_precuneus.
 3. G_and_S_paracentral y G_precentral.
 4. G_front-sup y S_front-sup.
 5. G_temp_sup-Lateral, G_pariet_inf-Angular, G_pariet_inf-Supramar y G_temp_sup-Plan_tempo.
 6. G_postcentral.

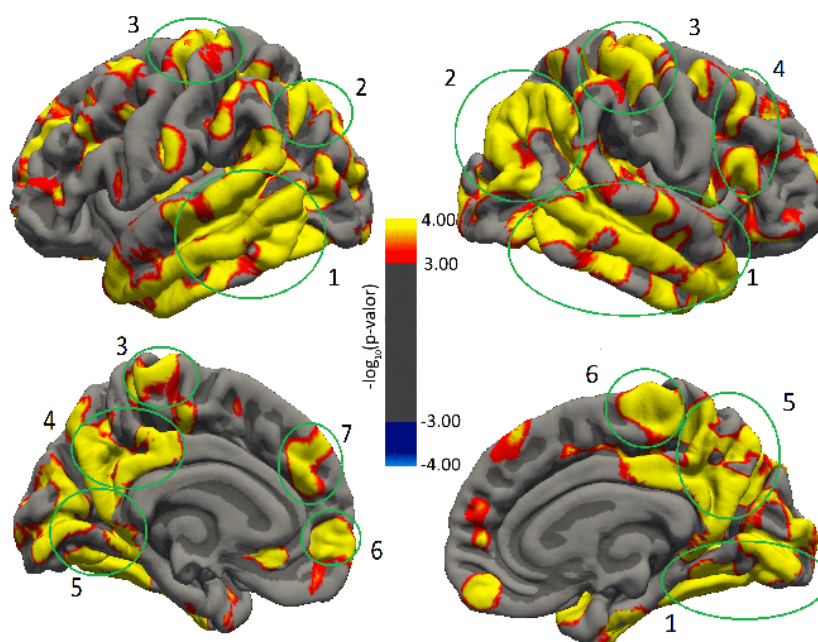


Figura 5.32: Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo en la población estudiada con criterio clínico. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo)

Los nombres de las regiones observadas en la figura 5.33 en las que se observa la evolución de la atrofia entre los grupos analizados son los siguientes:

- Hemisferio izquierdo:
 1. G_temporal_inf, G_temp_sup-Lateral, G_temporal_middle, G_temporal_inf, G_oc-temp_med-Parahip, G_oc-temp_lat-fusifor y Pole_temporal.
 2. G_occipital_middle, G_pariet_inf-Angular
 3. G_pariet_inf-Supramar y S_temporal_sup

4. G_orbital
 5. S_suborbital, G_and_S_cingul-Ant, G_subcallosal y S_pericallosal
 6. G_front_sup
 7. G_cingul-Post-dorsal
 8. G_precuneus
- Hemisferio derecho:
 1. G_oc_temp_med-Parahip, G_oc_temp_med-Lingual, S_oc-temp_med.and.Lingual.
 2. G_occipital_sup, Pole_occipital, G_cuneus y S_parieto_occipital.
 3. S_front_middle y S_front_inf

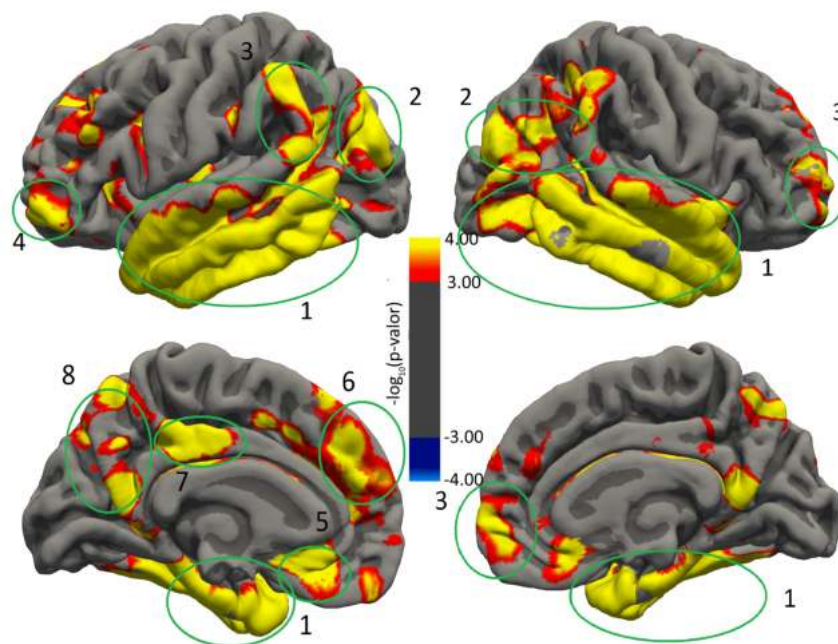


Figura 5.33: Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo con el paso del tiempo en la población estudiada con criterio clínico. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo)

5.3.2. Población siguiendo el criterio amiloide

En las figuras 5.34 y 5.35 se encuentran los resultados del análisis masivo en la población realizada siguiendo el criterio amiloide descrito anteriormente. En la figura 5.34 se muestra el efecto del grupo al inicio del estudio *baseline* y en la figura 5.35 se muestra el efecto del grupo y su progresión a lo largo del tiempo.

Los nombres de las regiones observadas en la figura 5.34 en las que se detecta atrofia entre los grupos analizados son los siguientes:

- Hemisferio izquierdo:
 1. G_temporal_middle.

2. G_cuneus.
 3. G_and_S_paracentral.
- Hemisferio derecho:
 1. G_occipital_sup.
 2. G_oc-temp_med-Lingual.
 3. G_and_S_paracentral.
 4. G_oc-temp_med-Parahip, Pole_temporal y S_collat_transv_ant.
 5. G_temp_sum-Lateral.
 6. S_temporal_sup, G_temporal_middle y S_occipital_ant
 7. G_pariet_inf-Angular y S_interm_prim-jensen

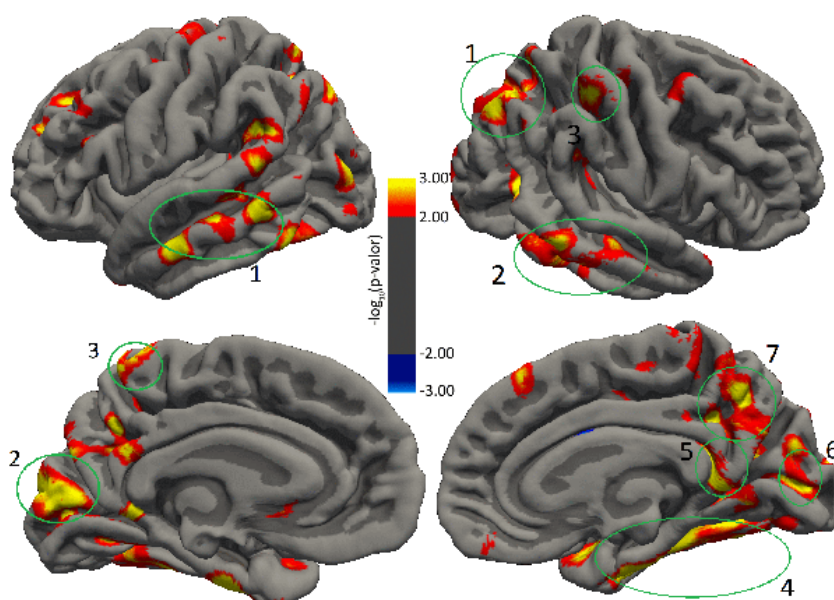


Figura 5.34: Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo en la población estudiada con criterio amiloide. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo)

Los nombres de las regiones que figuran en la figura 5.35 en las que se observa la evolución de la atrofia entre los grupos analizados son los siguientes:

- Hemisferio izquierdo:
 1. Pole_temporal, G_temporal_inf, S_temporal_inf, G_temporal_middle, S_temporal_sup, G_temp_sup-Lateral, G_oc-temp_lat-fusifor y G_oc-temp_med-Parahip.
 2. S_orbital_lateral, G_orbital y G_and_S_frontomargin.
 3. G_pariet_inf-Angular y G_occipital_middle.
 4. G_pariet_inf-Supramar.
 5. G_precuneus.
 6. G_cingul-Post_dorsal y S_pericalloral.

■ Hemisferio derecho:

1. G_oc_temp_med-Parahip, S_oc-temp_med_and_Lingual, G_oc-temp_med-Lingual, S_calcarine, Pole_temporal, G_temporal_inf y S_collar_transv-ant
2. Pole_occipital, G_cuneus, G_occipital_sup, S_parieto_occipital y G_parietal_sup.
3. G_and_S_frontomargin, S_front_middle, G_front_middle y S_front_sup.
4. G_temp_sup-Plan_tempo, G_temp_sup-Lateral, S_temporal_sup y G_pariet_inf-Supramar

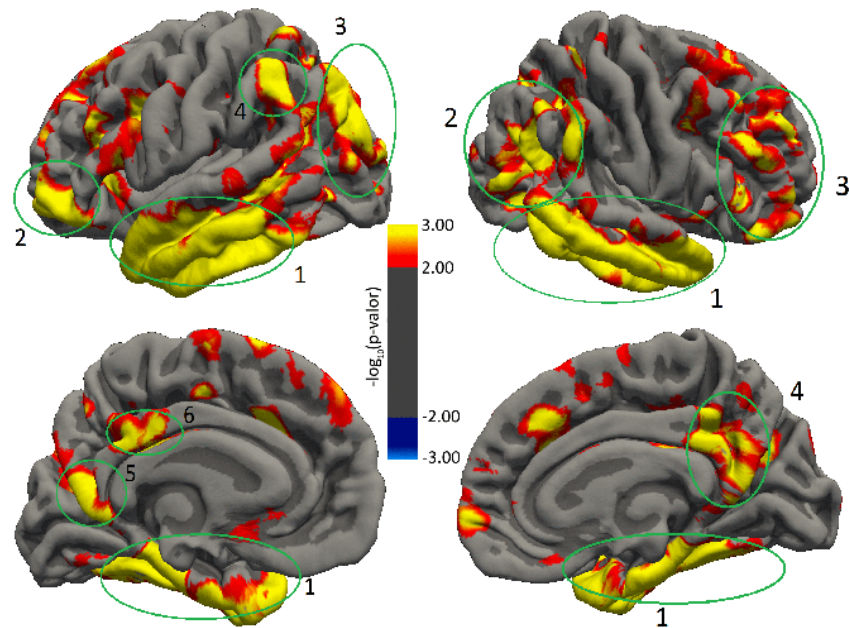


Figura 5.35: Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo con el paso del tiempo en la población estudiada con criterio amiloide. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo)

5.4. Análisis multivariante

Como parte final del trabajo se realiza un análisis multivariante en el que se analiza la capacidad discriminatoria de varios conjuntos de características entre sujetos pertenecientes al grupo sMCI y sujetos pMCI mediante la elaboración de modelos predictivos. También se realiza un modelado de la progresión de la enfermedad, evaluando su capacidad de realizar una estimación de los tiempos de progresión a AD. Dicha estimación se realiza a través del modelo de la progresión de la enfermedad propuesto por Donohue et al. [24] que, mediante la ordenación de trayectorias con media 0, permite clasificar a los sujetos según su localización en el modelo realizado.

5.4.1. Modelos predictivos

En esta sección se desarrollan los resultados obtenidos en la creación de modelos predictivos para la clasificación de sujetos entre los grupos clínicos sMCI y pMCI (los sujetos diagnosticados con AD al inicio del estudio son suprimidos).

Para la evaluación de los modelos predictivos se utilizaron dos poblaciones, que a su vez fueron divididas en tres poblaciones, cada una según el tipo de medidas disponibles en cada sujeto, quedando divididas en un total de seis poblaciones diferentes. Las poblaciones procedían de la tabla de resultados propia del presente trabajo (tabla Tresults_new) al contener datos de tests neuropsicológicos y de otras pruebas esenciales para la evaluación de los modelos y de la tabla de ADNIMERGE, donde se realizó un estudio utilizando todas las medidas disponibles en dicha tabla.

Para la correcta evaluación de los modelos se eliminaron las visitas de sujetos diagnosticados con AD en su primera visita (*baseline*) al no ser de utilidad para esta parte del trabajo.

En la realización del estudio se quiso evaluar el rendimiento de las 6 poblaciones, que se evaluaron según el tipo de medidas disponibles y también según el tipo de análisis previo realizado. Las poblaciones fueron las siguientes:

- Población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes. Esta población estaba compuesta por 4647 visitas de 682 sujetos.
- Población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes (realizado por ADNI). Esta población estaba compuesta por 5288 visitas de 850 sujetos.
- Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebroespinal o PET. Esta población estaba compuesta por 3443 visitas de 515 sujetos.
- Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes (realizado por ADNI) y medidas de fluido cerebroespinal o PET. Esta población estaba compuesta por 3923 visitas de 629 sujetos.
- Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebroespinal o PET con un diagnóstico positivo en AD según el criterio propuesto por Hansson et al. [27]. Esta población estaba compuesta por 2385 visitas de 353 sujetos.

- Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes (realizado por ADNI) y medidas de fluido cerebroespinal o PET con un diagnóstico positivo en AD según el criterio propuesto por Hansson et al. [27]. Esta población estaba compuesta por 2579 visitas de 409 sujetos.

Para la visualización de los resultados obtenidos en la creación de los modelos se realiza una tabla con las columnas indicadas a continuación:

- **Modelo:** Indica el modelo construido.
- **SEN:** Representa la sensibilidad del modelo. Mide la capacidad del mismo para detectar sujetos MCI progresivos (pMCI)
- **SPE:** Representa la especificidad del modelo. Mide la capacidad del mismo para detectar sujetos MCI estables (sMCI)
- **ACC:** Representa la precisión del modelo. Mide la capacidad del mismo para clasificar correctamente cada sujeto en un grupo clínico.
- **AUC:** Representa el área bajo la curva ROC del modelo. Mide la relación entre la sensibilidad y especificidad.
- **Frecuencia:** Número mínimo y máximo de veces que el conjunto de características expuesto ha sido evaluado.
- **Características:** Se indican los 5 conjuntos de características propuestos en cada modelo ordenados de mayor a menor frecuencia. Se resalta el conjunto con mejor rendimiento.

Para la presentación de los resultados se realiza una tabla de resultados en la que las columnas AUC, ACC, SEN y SPE muestran los valores de las características del modelo formado únicamente por el conjunto de características con mejor rendimiento. La columna de frecuencia indicará el valor mínimo y máximo de veces que han aparecido los conjuntos de características estudiados.

Para la elaboración de los modelos se ha realizado el análisis de supervivencia propuesto por Cox [23] en el modelo al inicio del estudio (*baseline*). En los modelos de los meses 12 y 24 antes de la realización del análisis de supervivencia se realiza un modelado LME siguiendo el método propuesto por Bernal Rusiel et al. [18] de las características a estudiar. Posteriormente se realiza el análisis de supervivencia y la elaboración de los modelos predictivos.

También se han elaborado los modelos predictivos de toda la población presente en la tabla de ADNIMERGE para comprobar los resultados obtenidos. Los criterios para la división de la población han sido los mismos que en la población propia.

Población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes

En la tabla 5.1 se pueden observar los resultados de la realización de los modelos predictivos tanto en la población propia como en toda la población presente en la tabla de ADNIMERGE utilizando como marcadores medidas de tests neuropsicológicos y datos de MRI.

Modelo	SEN (%)	SPE (%)	ACC (%)	AUC	Frecuencia	Características
FS_{bl}^{ROICAM}	78.5 (78.1 78.9)	80.4 (80.1 80.8)	79.5 (79.2 79.8)	86.7 (86.5 87.0)	1130-1630	A_V I_E RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP H _V A _V I _E RI RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP A _V A11 FAQ CDR AQ4 ESP H _V A _V I _E RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP H _V A _V RI RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP
A_{bl}^{ROICAM}	76.5 (76.1 76.8)	74.8 (74.5 75.1)	75.5 (75.2 75.7)	83.4 (83.2 83.6)	1372-2723	M_V E_V RI A13 FAQ CDR AQ4 ESP F _V M _V E _V RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP F _V E _V RPF A13 FAQ CDR ESP M _V E _V RI A13 FAQ CDR ESP H _V M _V E _V RI RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP
FS_{m12}^{ROICAM}	73.0 (72.2 73.7)	82.8 (82.3 83.4)	79.2 (78.8 79.6)	87.4 (87.0 87.8)	1087-1810	A_V I_E RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP H _V A _V I _E RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP H _V I _E RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP A _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP A _V M _E RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP
A_{m12}^{ROICAM}	70.3 (69.4 71.2)	86.2 (85.8 86.6)	81.9 (81.5 82.3)	87.1 (86.7 87.5)	1126-1951	F_V M_V E_V RPF A13 FAQ CDR AQ4 MOCA ESP H _V M _V E _V RPF A13 FAQ CDR AQ4 MOCA ESP F _V M _V E _V RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP M _V E _V A13 FAQ ESP M _V E _V RI A13 FAQ CDR AQ4 ESP
FS_{m24}^{ROICAM}	76.4 (75.7 77.1)	87.3 (86.9 87.7)	83.6 (83.2 83.9)	89.8 (89.4 90.1)	1079-3997	H_V A_V RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP A _V A11 FAQ AQ4 ESP H _V A11 FAQ CDR AQ4 ESP A _V RPF A13 FAQ ESP A _V RPF A13 FAQ CDR ESP
A_{m24}^{ROICAM}	76.0 (75.1 76.9)	90.2 (89.8 90.6)	86.1 (85.7 86.5)	91.1 (90.8 91.5)	1288-2618	F_V M_V E_V RI A13 FAQ CDR AQ4 ESP M _V E _V RI A13 FAQ CDR AQ4 ESP F _V E _V RPF A13 FAQ CDR ESP F _V M _V E _V RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP M _V E _V RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP

Tabla 5.1: Resultados de la realización de los modelos predictivos en la diferenciación entre sujetos con deterioro cognitivo leve estable (sMCI) y sujetos que convierten a demencia producida por el AD (pMCI) en *baseline* (bl), mes 12 (m12) y mes 24 (m24) con biomarcadores procedentes de tests neuropsicológicos y datos obtenidos de imágenes MRI. La notación de las medidas MRI vienen dada por un acrónimo de la estructura del cerebro. El subíndice indica el tipo de medida siendo V = Volumen y E = Espesor. Y para el resto de acrónimos será: H = Hipocampo, A = Amígdala, I = Lóbulo parietal inferior, M = Lóbulo temporal medio, F = Giro fusiforme, E = Corteza Entorrinal. Los acrónimos de los tests neuropsicológicos son los siguientes: A11 = ADAS11, A13 = ADAS13, AQ4 = ADASQ4, FAQ = Functional Activities Questionnaire, CDR = Clinical Dementia Rating, RI = RAVLT immediate, RPF = RAVLT percentile forgetting, ESP = Everyday Cognition Study Partner Report. Los acrónimos de los subíndices de los modelos son los siguientes: m24 = Mes 24, m12 = Mes 12, bl = *baseline*. Los acrónimos de los superíndices son: ROICAM = test neuropsicológicos + datos de MRI. Los acrónimos de los modelos son: FS = Población propia, A = Tabla de ADNIMERGE.

Respecto a las medidas de MRI, en la población propia, se puede observar como aparece la medida del volumen hipocampal normalizado (H_V) en varios conjuntos de características, pero únicamente aparece en el conjunto con mejor resultado en el estudio del mes 24. En cambio, la medida del volumen de la amígdala (A_V) aparece en prácticamente todos los conjuntos de características y en todos los conjuntos con mejor rendimiento, prácticamente igual que la medida del espesor de la corteza del lóbulo parietal inferior (I_E) que también aparece en todos los mejores conjuntos de características excepto en el mes 24. En la población de ADNIMERGE se puede observar como apenas coincide ninguna medida con la otra población, siendo las medidas más comunes el volumen del lóbulo temporal medio (M_V), el volumen de la corteza entorrinal (E_V) y el volumen del giro fusiforme (F_V), no hay medidas de espesores al no estar disponibles en la tabla de ADNIMERGE.

Respecto a las medidas de test neuropsicológicos sí se observa mayor concordancia entre la población de ADNIMERGE y la propia, destacando las medidas de RAVLT

Percent Forgetting y RAVLT Immediate (RPF y RI), ADAS13, ADAS11 y ADASQ4 (A13, A11 y AQ4), Functional Activities Questionnaire (FAQ), Clinical Dementia Rating (CDR) y Everyday Cognition Study Partner Report (ESP), destacando por encima del resto por el elevado número de veces que aparecen en el conjunto con mejor rendimiento.

Y finalmente, teniendo en cuenta los valores que indican el rendimiento del modelo (sensibilidad, especificidad, precisión, área bajo la curva) se puede observar como la sensibilidad (SEN) es siempre mejor en la población propia (FS). Esto puede ocurrir por la contribución que aportan las medidas de volumetría y espesores corticales no incluidas en la tabla de ADNIMERGE. En cambio, la especificidad en el modelo en *baseline* (bl) es más elevada en la población FS, pero peor que la población de ADNIMERGE en el resto de puntos temporales, que se debe a la mayor cantidad de sujetos incluidos en la población de ADNIMERGE, ocurriendo lo mismo al evaluar la precisión del modelo. Finalmente, teniendo en cuenta el área bajo la curva (AUC), es mejor en *baseline* (bl) y en el mes 12 (m12) en la población FS que en ADNI por el mayor número de medidas, pero en el mes 24 (m24) se impone el efecto producido por el mayor número de sujetos.

Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebroespinal o PET

En la tabla 5.2 se pueden observar los resultados de la realización de los modelos predictivos tanto en la población propia como en toda la población presente en la tabla de ADNIMERGE utilizando como marcadores medidas de tests neuropsicológicos, datos de MRI y datos de CSF/PET.

Respecto a las medidas de MRI, en la población propia se puede observar como únicamente figura un marcador de volumetría en todos los conjuntos de características. Vuelve a aparecer la medida del volumen hipocampal normalizado (H_V) en varios conjuntos de características, pero únicamente lo hace en el conjunto con mejor resultado en el estudio del mes 12. En cambio, la medida del volumen de la amígdala (A_V) aparece en todos los conjuntos que no presentan el volumen hipocampal, por lo que parece que son excluyentes en esta población. Está en todos los conjuntos con mejor rendimiento exceptuando el mes 12. En esta población no se observa ninguna medida de espesor. En la población de ADNIMERGE se puede observar como vuelve a ocurrir que apenas coincide ninguna medida con la otra población, siendo las medidas más comunes el volumen del hipocampo (H_V) y el volumen del giro fusiforme (F_V). Curiosamente no aparecen las medidas del volumen del lóbulo temporal medio ni el volumen de la corteza entorrinal, siendo reemplazadas por las medidas expuestas previamente. También se puede observar como en esta población también se reduce el número de marcadores de MRI en los conjuntos de características, limitándose a 1 o 2 (en muy pocos casos) marcadores por conjunto.

Respecto a las medidas de test neuropsicológicos vuelve a observarse una mayor concordancia entre la población de ADNIMERGE y la propia, aunque con un número más reducido de marcadores. La aparición de las medidas de RAVLT Percent Forgetting (RPF) sigue siendo común pero desaparecen las medidas de RAVLT Immediate (RI). El resto de tests neuropsicológicos (ADAS13, ADAS11 y ADASQ4 (A13, A11 y AQ4)), Functional Activities Questionnaire (FAQ), Clinical Dementia

Modelo	SEN(%)	SPE(%)	ACC(%)	AUC	Frecuencia	Características
FS_{bl}^{CSF}	79.8 (79.3 80.2)	80.9 (80.5 81.3)	80.5 (80.2 80.7)	88.5 (88.3 88.8)	1008-2592	A_V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP PT TAB A _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP AB PT PTAB A _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP AB PT TAB A _V RPF A11 FAQ AQ4 ESP TAB A _V A11 FAQ AQ4 ESP PTAB
A_{bl}^{CSF}	76.7 (76.3 77.2)	77.8 (77.4 78.1)	77.4 (77.1 77.6)	85.6 (85.4 85.9)	1078-1938	F_V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP AB TAB H _V F _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP TAB F _V FAQ AQ4 ESP TAB H _V F _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP AB TAB F _V A11 CDR AQ4 ESP TAB
FS_{m12}^{CSF}	80.2 (79.4 81.0)	64.3 (62.8 65.8)	75.1 (74.5 75.8)	76.7 (75.7 77.6)	1097-1884	H_V FAQ CDR AQ4 TAB A _V RPF FAQ AQ4 TAB H _V RPF FAQ AQ4 PTAB H _V RPF FAQ AQ4 TAB H _V RPF FAQ CDR AQ4 TAB
A_{m12}^{CSF}	83.1 (81.8 84.3)	63.1 (60.9 65.3)	76.3 (75.3 77.4)	74.9 (73.3 76.5)	618-893	F_V A11 CDR AQ4 ESP TAB F _V A11 FAQ AQ4 ESP TAB H _V A13 CDR ESP TAB F _V A13 FAQ ESP TAB F _V RPF FAQ AQ4 TAB
FS_{m24}^{CSF}	83.2 (82.3 84.1)	83.9 (83.1 84.7)	83.5 (82.9 84.1)	90.7 (90.2 91.2)	1138-1889	A_V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP PT TAB A _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP TAB A _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP AB PT PTAB A _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP AB PT TAB H _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP PT TAB H _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP TAB
A_{m24}^{CSF}	83.9 (83.0 84.8)	86.4 (85.8 87.0)	85.5 (85.1 85.9)	92.1 (91.7 92.5)	1072-2212	F_V A11 FAQ CDR AQ4 ESP TAB H _V F _V A11 FAQ CDR AQ4 ESP TAB F _V A11 FAQ AQ4 ESP TAB H _V F _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP TAB F _V RPF A11 FAQ CDR AQ4 ESP AB TAB

Tabla 5.2: Resultados de la realización de los modelos predictivos en la diferenciación entre sujetos con deterioro cognitivo leve estable (sMCI) y sujetos que convierten a demencia producida por el AD (pMCI) en *baseline* (bl), mes 12 (m12) y mes 24 (m24) con biomarcadores procedentes de tests neuropsicológicos, datos obtenidos de imágenes MRI y datos de CSF y/o PET. La notación de las medidas MRI vienen dada por un acrónimo de la estructura del cerebro. El subíndice indica el tipo de medida siendo V = Volumen y E = Espesor. Y para el resto de acrónimos será: H = Hipocampo, A = Amígdala, F = Giro fusiforme, E = Corteza Entorrinal. Los acrónimos de los tests neuropsicológicos son los siguientes: A11 = ADAS11, A13 = ADAS13, AQ4 = ADASQ4, FAQ = Functional Activities Questionnaire, CDR = Clinical Dementia Rating, RI = RAVLT immediate, RPF = RAVLT percentile forgetting, ESP = Everyday Cognition Study Partner Report. Los acrónimos de las medidas de CSF son los siguientes: AB = β -amiloide, TAU = Proteína Tau, PT = Proteína Tau fosforilada, TAB = Proteína Tau/ β -amiloide, PTAB = Proteína Tau fosforilada/ β -amiloide. Los acrónimos de los subíndices de los modelos son los siguientes: m24 = Mes 24, m12 = Mes 12, bl = *baseline*. Los acrónimos de los superíndices son: CSF = test neuropsicológicos + datos de MRI + medidas de CSF/PET. Los acrónimos de los modelos son: FS = Población propia, A = Tabla de ADNIMERGE.

Rating (CDR) y Everyday Cognition Study Partner Report (ESP)) se mantienen tanto en la población FS como la de ADNIMERGE.

En esta población de estudio se añaden los marcadores de medidas CSF/PET al únicamente incluir sujetos con dichas medidas. En todos los conjuntos de características aparece alguna de estas medidas, siendo especialmente común la relación entre proteína Tau y la medida de β -amiloide que aparece en todos los conjuntos de marcadores con mejor rendimiento, tanto de la población propia como la de ADNIMERGE.

Y finalmente, teniendo en cuenta los valores que indican el rendimiento del modelo, se puede observar como la población de ADNIMERGE en el mes 24 (m24) ofrece los mejores resultados en todos los aspectos (SEN, SPE, ACC y AUC), seguido de cerca por la población propia en ese mismo punto temporal. También se puede ver

como todos los modelos realizados en el mes 12 presentan rendimientos peores que en el resto de puntos temporales (incluyendo *baseline*). Esto puede deberse por la falta de toma de datos en el mes 12, que a su vez produce valores de frecuencia en la población de ADNIMERGE muy bajos (menores que 1000).

Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebrospinal o PET con un diagnóstico positivo en AD según medidas de CSF o PET

Modelo	SEN(%)	SPE(%)	ACC(%)	AUC	Frecuencia	Características
FS_{bl}^{ABETA}	73.0 (72.5 73.6)	75.5 (74.8 76.1)	74.0 (73.6 74.4)	83.3 (82.9 83.8)	1121-2078	A_V RPF A13 CDR ESP TAB FDG A _V RPF A13 CDR ESP PTAB FDG A _V RPF A13 FAQ CDR ESP TAB A _V RPF A13 FAQ ESP PTAB A _V RI RPF A13 FAQ CDR ESP TAB
A_{bl}^{ABETA}	71.5 (71.1 72.0)	71.2 (70.6 71.7)	71.4 (71.1 71.8)	80.0 (79.6 80.3)	1016-1945	F_V E_V RPF A13 CDR ESP TAU F _V E _V RI RPF A13 CDR ESP TAU F _V E _V RI RPF A13 FAQ CDR ESP TAB FDG F _V E _V RI RPF A13 FAQ CDR ESP TAU F _V E _V RPF A13 FAQ CDR ESP TAB
FS_{m12}^{ABETA}	76.3 (75.6 77.0)	63.5 (62.1 64.8)	73.5 (73.0 74.1)	74.8 (73.9 75.7)	1101-4316	A_V RPF A13 CDR ESP RPF A13 CDR TAB FDG A _V RPF A13 CDR TAB A _V RPF A13 CDR ESP PTAB A _V RPF A13 CDR PTAB
A_{m12}^{ABETA}	75.4 (74.4 76.4)	71.6 (70.2 73.0)	74.7 (74.0 75.4)	81.4 (80.5 82.3)	1027-5466	F_V RPF A13 CDR ESP TAB F _V RPF A13 CDR TAB F _V E _V RPF A13 CDR ESP F _V RPF A11 CDR ESP F _V RPF A13 CDR ESP
FS_{m24}^{ABETA}	82.8 (81.1 83.3)	87.8 (86.7 88.9)	84.2 (83.4 85.0)	92.5 (91.8 93.2)	1128-2436	A_V RPF A13 CDR ESP TAB FDG A _V RI RPF A13 CDR ESP TAB FDG A _V RPF A13 CDR ESP PTAB FDG A _V RI RPF A13 FAQ CDR ESP TAB FDG A _V RI RPF A13 FAQ CDR AQ4 ESP TAB FDG
A_{m24}^{ABETA}	86.4 (85.7 87.1)	88.5 (87.8 89.2)	87.3 (86.8 87.7)	94.4 (94.0 94.7)	1272-3199	F_V E_V RPF A13 CDR ESP TAB F _V E _V RI RPF A13 CDR ESP TAB F _V E _V RI RPF A13 CDR ESP PTAB F _V E _V RPF A13 CDR ESP TAU F _V E _V RI RPF A13 FAQ CDR ESP TAU

Tabla 5.3: Resultados de la realización de los modelos predictivos en la diferenciación entre sujetos con deterioro cognitivo leve estable (sMCI) y sujetos que convierten a demencia producida por el AD (pMCI) en *baseline* (bl), mes 12 (m12) y mes 24 (m24) con biomarcadores procedentes de tests neuropsicológicos, datos obtenidos de imágenes MRI y datos de CSF y/o PET. La notación de las medidas MRI vienen dada por un acrónimo de la estructura del cerebro. El subíndice indica el tipo de medida siendo V = Volumen y E = Espesor. Y para el resto de acrónimos será: H = Hipocampo, A = Amígdala, F = Giro fusiforme, E = Corteza Entorrinal. Los acrónimos de los tests neuropsicológicos son los siguientes: A11 = ADAS11, A13 = ADAS13, AQ4 = ADASQ4, FAQ = Functional Activities Questionnaire, CDR = Clinical Dementia Rating, RI = RAVLT immediate, RPF = RAVLT percentile forgetting, ESP = Everyday Cognition Study Partner Report. Los acrónimos de las medidas de CSF y PET son los siguientes: AB = β -amiloide, TAU = Proteína Tau, PTAU = Proteína Tau fosforilada, TAB = Proteína Tau/ β -amiloide, PTAB = Proteína Tau fosforilada/ β -amiloide, FDG = PET de Fluorodeoxiglucosa. Los acrónimos de los subíndices de los modelos son los siguientes: m24 = Mes 24, m12 = Mes 12, bl = *baseline*. Los acrónimos de los superíndices son: ABETA = test neuropsicológicos + datos de MRI + medidas de CSF/PET en sujetos con amiloide positivo. Los acrónimos de los modelos son: FS = Población propia, A = Tabla de ADNIMERGE.

En la tabla 5.3 se pueden observar los resultados de la realización de los modelos predictivos tanto a la población propia como a toda la población presente en la tabla de ADNIMERGE utilizando como marcadores medidas de tests neuropsicológicos,

datos de MRI y datos de CSF/PET en sujetos por encima de los valores umbral descritos por Hansson et al. [27].

Respecto a las medidas de MRI, en la población propia se puede observar como únicamente aparece un marcador de volumetría o ninguno en los conjuntos de características. Y en este caso desaparece la medida del volumen hipocampal normalizado (H_V) y únicamente aparece la medida del volumen de la amígdala (A_V) que se aprecia prácticamente en todos los conjuntos, apareciendo siempre en los conjuntos con mejor rendimiento. En esta población vuelve a no figurar ninguna medida de espesor. En la población de ADNIMERGE se puede observar como vuelve a ocurrir que apenas coincide ninguna medida con la otra población, siendo las medidas más comunes el volumen del giro fusiforme (F_V) y el volumen de la corteza entorrinal (E_V). En la población de ADNIMERGE también desaparecen las medidas de volumen hipocampal (H_V) En esta población también se reduce el número de marcadores de MRI en los conjuntos de características, limitándose a 1 ó 2 marcadores por conjunto en ADNIMERGE.

Respecto a las medidas de test neuropsicológicos vuelve a observarse una mayor concordancia entre la población de ADNIMERGE y la propia. La aparición de las medidas de RAVLT Percent Forgetting (RPF) sigue siendo común en prácticamente todos los conjuntos de características evaluados. Del mismo modo aparecen de manera muy frecuente los marcadores de ADAS13, (A13), Functional Activities Questionnaire (FAQ), Clinical Dementia Rating (CDR) y Everyday Cognition Study Partner Report (ESP)), que se mantienen tanto en la población propia como la de ADNIMERGE.

En esta población de estudio también se encuentran los marcadores de medidas CSF/PET al únicamente incluir sujetos con dichas medidas. En todos los conjuntos de características aparece alguna de estas medidas, aunque de manera diferente a la observada en la anterior población de estudio. En la población FS aparece la medida del PET de Fluorodeoxiglucosa en dos de los tres conjuntos de características con mejores resultados, que suele ir acompañado de medidas CSF como la relación Proteína Tau/ β -amiloide o Proteína Tau fosforilada/ β -amiloide. En la población A, las medidas de PET no son comunes, siendo las medidas más comunes el valor de la proteína Tau en solitario así como las relaciones de proteína Tau y Tau fosforilada con β -amiloide.

Y finalmente, teniendo en cuenta los valores que indican el rendimiento del modelo, se puede observar como la población de ADNIMERGE en el mes 24 (m24) ofrece los mejores resultados en todos los aspectos (SEN, SPE, ACC y AUC), seguido de cerca por la población propia en ese mismo punto temporal. en el modelo realizado en *baseline* todas las medidas de rendimiento excepto la sensibilidad son superiores en la población propia, ocurriendo lo contrario en el modelo realizado con datos hasta el mes 12, donde ocurre lo mismo que en la anterior población, con rendimientos inferiores a los observados en *baseline*.

5.4.2. Modelado de la progresión de la enfermedad (GRACE)

Finalmente, para finalizar el trabajo, se realiza un análisis para la obtención del conjunto de características que mejor definen la progresión de la enfermedad

mediante su modelado. Esta parte del trabajo se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Donohue et al. [24] en su artículo *Estimating long-term multivariate progression from short-term data*.

El conjunto de características elegido puede o no ser uno de los conjuntos con mayor rendimiento evaluados en los modelos predictivos. El conjunto de marcadores debe permitir el trazado de una trayectoria general a largo plazo (*long-term*) a partir de las trayectorias individuales de los marcadores en cada sujeto (*short-term*), calculando el tiempo relativo de evolución de la enfermedad (γ) en cada sujeto.

Al finalizar el modelado, el modelo obtenido permite ordenar a los sujetos según la etapa temporal de la enfermedad en la que se encuentren y una posterior evaluación del rendimiento de la clasificación realizada a partir de los valores obtenidos en la ejecución del modelo, obteniendo los valores de sensibilidad, especificidad y coeficiente de correlación de Pearson entre los tiempos de conversión conocidos y los estimados mediante GRACE.

Una vez preparados los datos siguiendo el procedimiento descrito en el capítulo anterior, se realiza la búsqueda del conjunto de características que ofrezca mejores resultados. Los resultados obtenidos tras la realización del modelado de la enfermedad son los siguientes:

- **Coficiente de correlación:** Mide el coeficiente de correlación de Pearson entre los tiempos de conversión conocidos y los estimados mediante GRACE.
- **Sensibilidad en *baseline*:** Mide el porcentaje de sujetos MCI progresivos (pMCI) que en *baseline* no han convertido a demencia, es decir, que $(\gamma_i + t_{bl,i}) < 0$ respecto al total de sujetos pMCI.
- **Sensibilidad al final del estudio:** Mide el porcentaje de sujetos MCI progresivos MCI progresivos (pMCI) que han convertido a demencia antes de su última visita documentada, es decir, que $(\gamma_i + t_{end,i}) > 0$ respecto al total de sujetos pMCI.
- **Especificidad:** Mide el porcentaje de sujetos MCI estables (sMCI) que en su última visita, tienen tiempos negativos, es decir, $(\gamma_i + t_{end,i}) < 0$ respecto al total de sujetos sMCI.

Para poder observar el efecto de la población en el modelado de la progresión de la enfermedad se eligió el vector de características con mejores resultados a nivel general y se realizó el modelado de la enfermedad utilizando tres poblaciones diferentes:

- **MRI+NM:** Población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes. Esta población estaba compuesta por 4883 visitas de 753 sujetos.
- **MRI+NM+CSF:** Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebroespinal o PET. Esta población estaba compuesta por 3651 visitas de 577 sujetos.
- **MRI+NM+CSF(+):** Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebroespinal o PET con

un diagnóstico positivo en AD según el criterio propuesto por Hansson et al. [27]. Esta población estaba compuesta por 2578 visitas de 411 sujetos.

La presentación de los resultados se realizará de la siguiente manera:

- Matrices de correlación del intercepto y de la pendiente en el conjunto de características evaluado en cada población. Las matrices de correlación del intercepto y de la pendiente muestran la correlación entre medidas. Se buscan valores de correlación bajos para la inclusión de marcadores poco correlacionados que permitan el modelado de diferentes aspectos de la enfermedad.
- Tabla con los valores del error medio absoluto (MAE, *Mean Absolute Error*) en cada característica estudiada, indicando su error medio y su desviación estándar.
- Tabla con los valores de correlación y precisiones de clasificación del conjunto de características elegido en cada población. En esta tabla se tuvieron en cuenta dos valores de tiempo umbral de conversión para la distinción entre sujetos sMCI y pMCI, este valor umbral fue utilizado para el cálculo de los parámetros anteriores. El primer valor umbral fue obtenido mediante GRACE directamente, el segundo fue obtenido de manera iterativa, buscando el valor umbral con mayores valores de sensibilidad y especificidad.
- Trayectorias longitudinales individuales ordenadas en función de $t + \gamma$, junto con la trayectoria *long-term* por cada marcador del conjunto elegido.

Conjunto de marcadores

Se realizó el modelado de la progresión de la enfermedad con dos objetivos:

1. Encontrar el mejor conjunto de marcadores para obtener un mayor coeficiente de correlación.
2. Encontrar el mejor conjunto de marcadores para obtener un mayor rendimiento en la clasificación de sujetos.

En la primera parte se realiza la elección de marcadores según la correlación obtenida. Posteriormente se busca el conjunto de marcadores para obtener los mejores valores de sensibilidad y especificidad en el modelo.

En la primera parte se eligió un conjunto de marcadores común a las tres poblaciones, aunque en las poblaciones con medidas de CSF/PET disponibles se introdujo una medida de ese tipo al conjunto. Para la obtención del conjunto de características con mejores marcadores de rendimiento se fue probando con diferentes conjuntos de marcadores hasta que se dio con el conjunto de marcadores en cuestión. Los marcadores elegidos comunes a las tres poblaciones fueron los siguientes:

- Rey Auditory Verbal Learning Test Immediate (RAVLT_immediate)
- Everyday Cognition - Study Partner Report (EcogSP)

- Alzheimer's Disease Assessment Scale 13-item cognitive subscale (ADAS13)
- Functional Activities Questionnaire (FAQ)
- Mini-Mental State Examination (MMSE)
- Clinical Dementia Rating Sum of Box score (CDRSB)

Se puede observar como ninguno de los marcadores presentados procede del análisis de imágenes MRI. Este tipo de marcadores no han sido incluidos en el conjunto de características estudiado al empeorar siempre el rendimiento del conjunto cuando eran añadidos. En las poblaciones con medidas de CSF/PET se añadió el marcador de CSF o PET que ofreciera mejores resultados en el modelado de la enfermedad.

Las trayectorias de todos los marcadores utilizados, antes de ser procesados por GRACE, fueron ajustadas mediante un modelado lineal de efectos mixtos (LME) utilizando como covariable la edad. Este modelado se realizó al comprobar que su realización provocaba el aumento del rendimiento del modelado en aproximadamente un 10 %, valor lo suficientemente alto como para considerar el modelado LME como una clara mejora de cara al modelado de la enfermedad.

A continuación se presentan los resultados de los conjuntos evaluados para la maximización del valor de correlación de Pearson entre los tiempos de conversión conocidos y los estimados mediante GRACE.

Población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes (Correlación)

Los resultados fueron obtenidos utilizando el conjunto de marcadores definido anteriormente en esta población. La matriz de correlación con los valores del intercepto se puede observar en la figura 5.36, y la matriz de correlación con los valores de pendiente se puede ver en la figura 5.37.

En ambas matrices se observan valores relativamente elevados en el intercepto, mientras que en la pendiente los valores se encuentran rondando al 0.5. Se puede observar correlación entre medidas al aplicar LME, pero, al producir resultados buenos en el modelado, no se tuvieron muy en cuenta los elevados valores de dichas correlaciones.

Una vez realizado el modelado, se obtiene la distribución de la población según el estadio de la enfermedad en el que se encuentre. La distribución de la población estudiada se puede observar en la figura 5.38, donde se puede apreciar como el grupo con el mayor número de sujetos es el grupo clínico pMCI, seguido de sMCI y finalmente AD. Los grupos clínicos se encuentran ordenados en el tiempo de manera satisfactoria, con el grupo sMCI entre los años -10 y 0, pMCI entre -5 y +5 y AD entre 0 y +5, siendo esta la progresión normal de la enfermedad.

Los valores de MAE en cada marcador utilizado una vez aplicado el modelado GRACE se pueden observar en la tabla 5.4.

Se puede apreciar como los valores de error son relativamente pequeños, ninguno llegando a un valor superior o igual a 0.1. El valor máximo de error se puede observar en el marcador MMSE, siendo el menor en el marcador CDRSB.

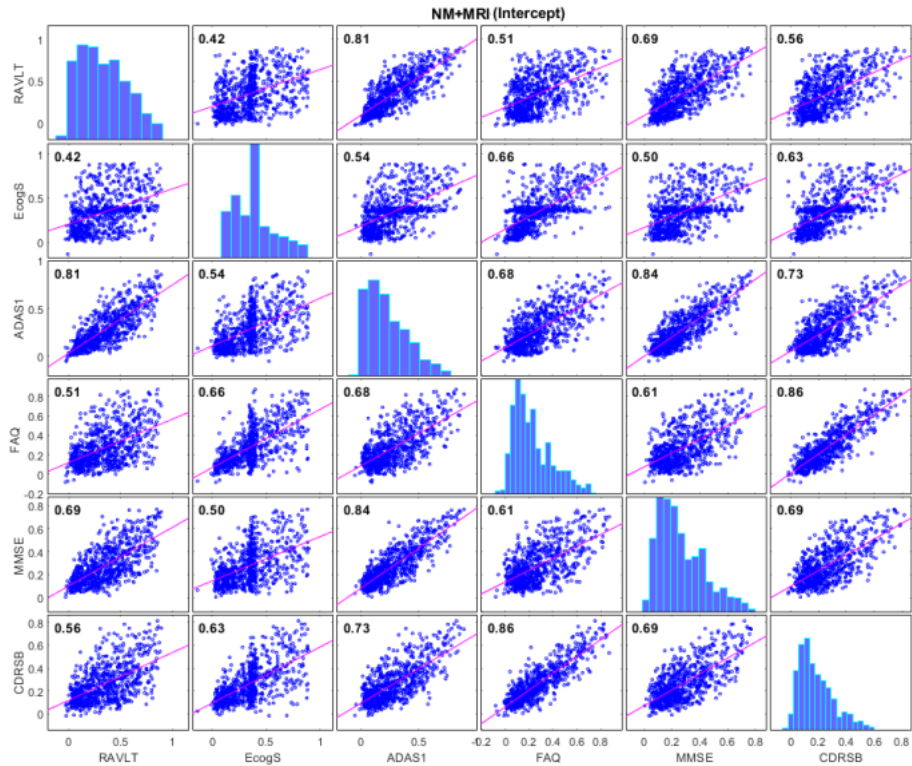


Figura 5.36: Matriz de correlación del intercepto del conjunto evaluado en la población MRI+NM.

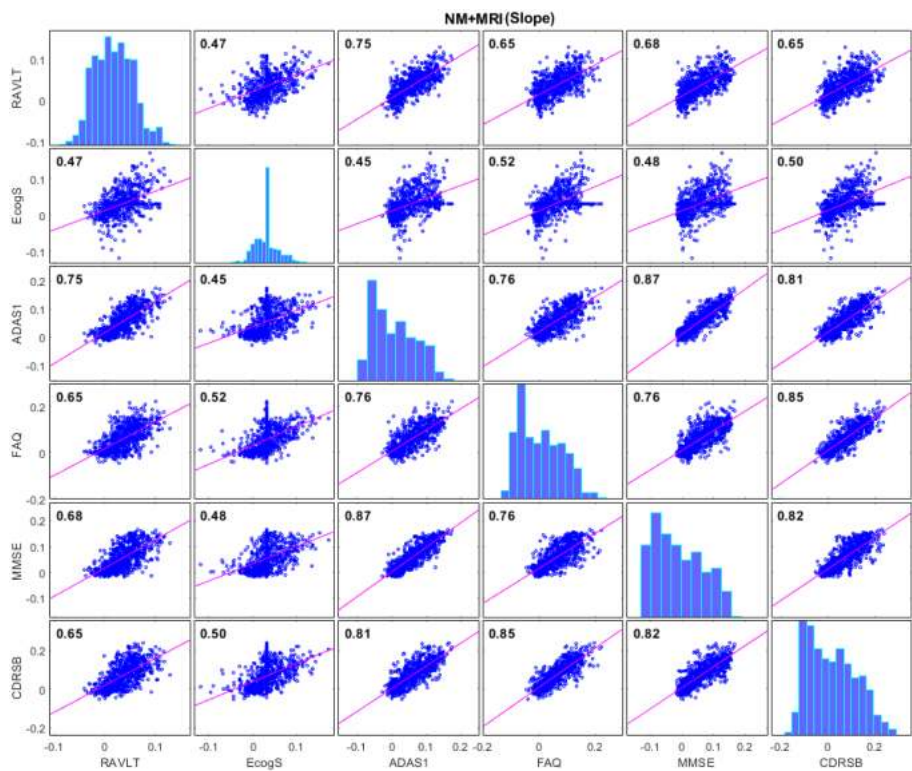


Figura 5.37: Matriz de correlación de la pendiente del conjunto evaluado en la población MRI+NM.

A continuación se realiza la comprobación final del rendimiento del modelado

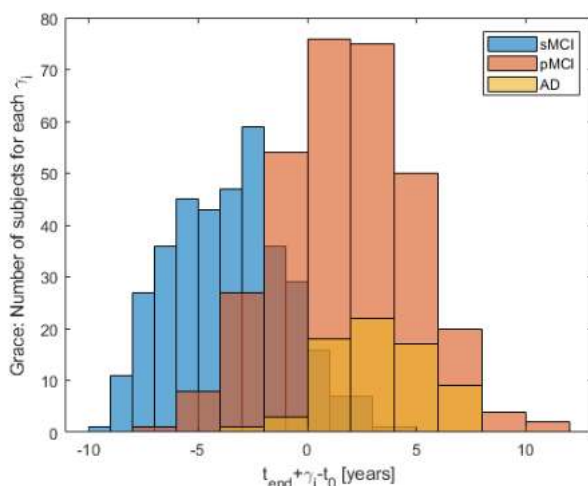


Figura 5.38: Distribución de los sujetos una vez se ha realizado el modelado en la población MRI+NM.

Población	Marcadores	MAE	SD
MRI+NM	RAVLT_immediate	0.0763	0.0647
	EcogSP	0.0572	0.0538
	ADAS13	0.0583	0.0511
	FAQ	0.0574	0.0550
	MMSE	0.0842	0.0691
	CDRSB	0.00624	0.0564

Tabla 5.4: Valores del error medio procedentes del modelado en la población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes.

desarrollado midiendo los valores de precisión en la detección de sujetos pMCI (sensibilidad), sMCI (especificidad) y la correlación de Pearson entre los tiempo de conversión estimados mediante los resultados de GRACE y el tiempo de conversión calculado a partir de los datos contenidos en la tabla de ADNIMERGE.

Cálculo del umbral de tiempo	Umbral de tiempo	Correlación	Sensibilidad (<i>baseline</i>)(%)	Sensibilidad (final)	Especificidad(%)
GRACE	2.90	0.70	80.44	71.61	91.26
De forma iterativa	2.60	0.70	76.97	75.08	89.62

Tabla 5.5: Valores del rendimiento del conjunto de características elegido en la población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes.

En la tabla 5.5 se observan unos valores de correlación y precisión en la clasificación de los sujetos entre los grupos clínicos sMCI y pMCI bueno, con unos valores de precisión por encima del 70 % en ambos puntos temporales. También se observa una alta correlación en ambos valores de tiempo umbral definidos. Por lo que se puede deducir que el modelado ha sido realizado de manera satisfactoria.

Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebroespinal o PET (Correlación)

En esta población, al disponer de medidas CSF y PET se decidió añadir la medida del marcador obtenido mediante la tomografía por emisión de positrones-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) que, aunque no mejoraba el índice de correlación de Pearson, aumentaba la precisión en la clasificación de sujetos, siendo el único marcador de CSF/PET que ofrecía una mejora en los resultados.

Los resultados fueron obtenidos utilizando el conjunto de marcadores definido anteriormente, añadiendo el marcador FDG. La matriz de correlación con los valores del intercepto se puede observar en la figura 5.39, y la matriz de correlación con los valores de pendiente se puede ver en la figura 5.40.

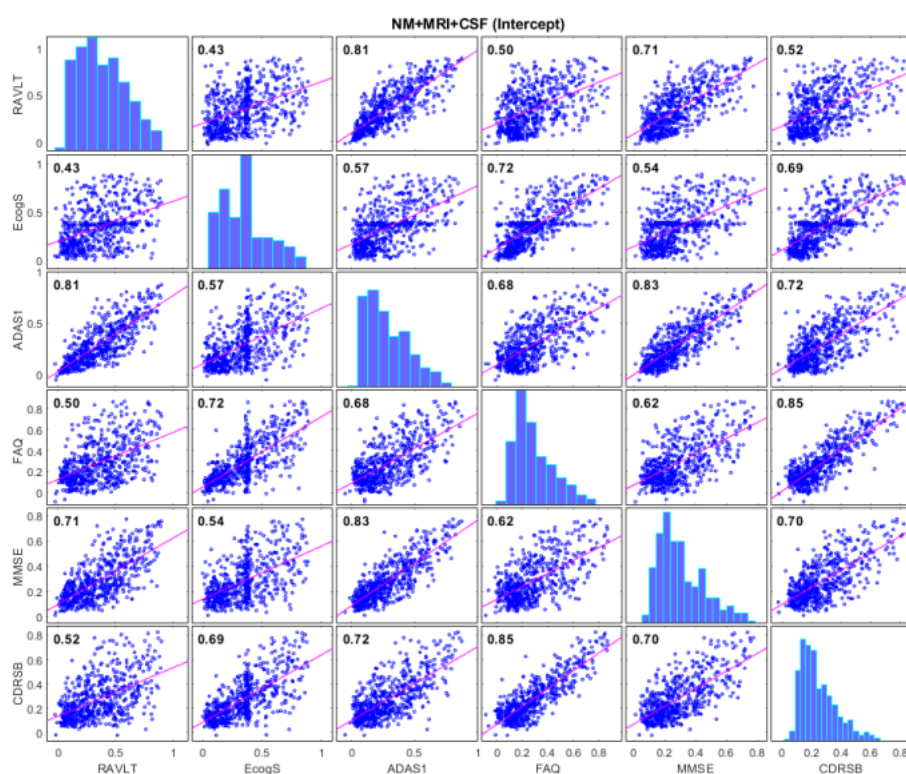


Figura 5.39: Matriz de correlación del intercepto del conjunto evaluado en la población MRI+NM+CSF.

En ambas matrices se observan valores relativamente elevados en el intercepto, mientras que en la pendiente los valores se encuentran rondando al 0.5. Se puede observar correlación entre medidas al aplicar LME, pero, al producir resultados buenos en el modelado, no se tuvieron en cuenta los elevados valores de dichas correlaciones.

Una vez realizado el modelado, se obtiene la distribución de la población según el estadio de la enfermedad en el que se encuentre. La distribución de la población estudiada se puede observar en la figura 5.41, donde se puede apreciar como el grupo con el mayor número de sujetos es el grupo clínico pMCI, seguido de sMCI y finalmente AD. Se observa un menor número de sujetos en esta población por la restricción de las medidas disponibles de CSF/PET en los sujetos. También es

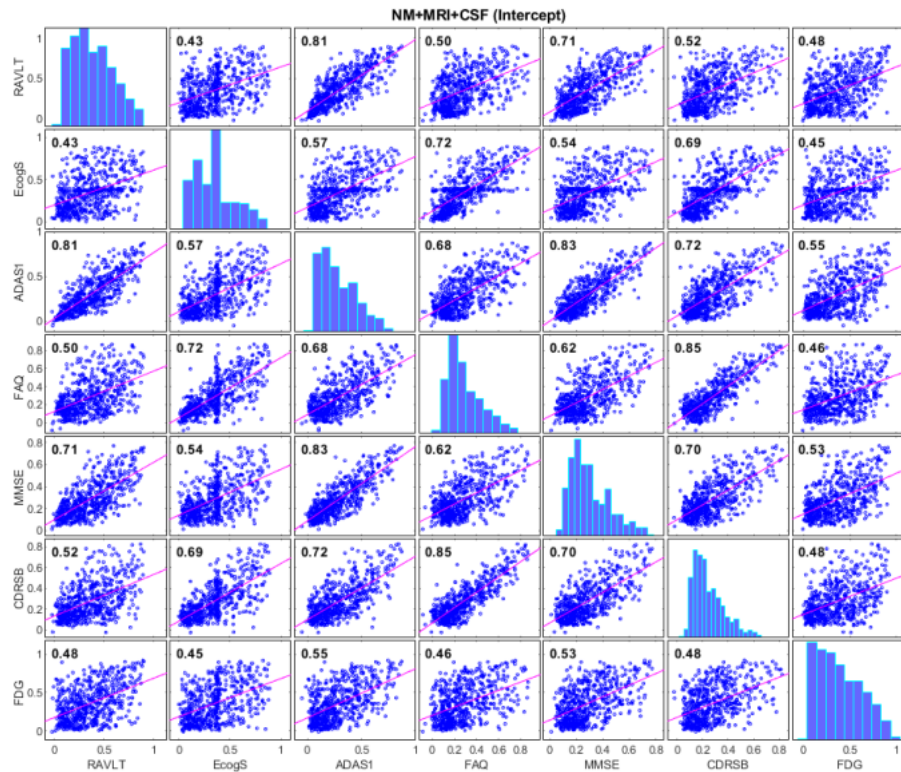


Figura 5.40: Matriz de correlación de la pendiente del conjunto evaluado en la población MRI+NM+CSF.

una población más equilibrada, con prácticamente el mismo número de sujetos en sMCI y pMCI. Los grupos clínicos se encuentran ordenados en el tiempo de manera satisfactoria, con el grupo sMCI entre los años -10 y 0, pMCI entre -4 y +6 y AD entre 0 y +8, siendo ésta la progresión normal de la enfermedad.

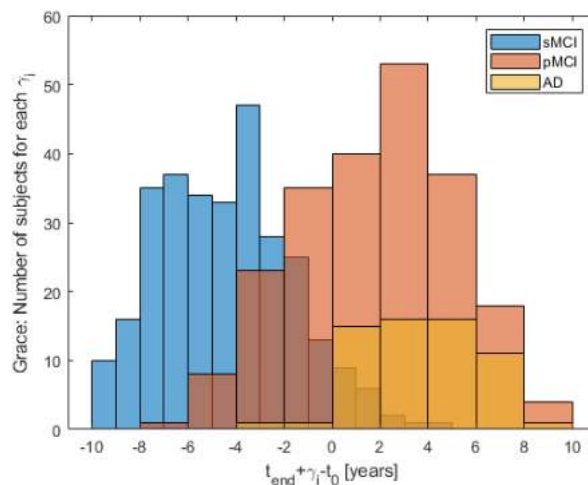


Figura 5.41: Distribución de los sujetos una vez se ha realizado el modelado en la población MRI+NM+CSF.

Los valores de MAE en cada marcador utilizado una vez aplicado el modelado GRACE se pueden observar en la tabla 5.6.

Población	Marcadores	MAE	SD
MRI+NM	RAVLT_immediate	0.0752	0.0643
	EcogSP	0.0598	0.0548
	ADAS13	0.0574	0.0498
	FAQ	0.0546	0.0530
	MMSE	0.0863	0.0702
	CDRSB	0.0584	0.0526
	FDG	0.0427	0.0367

Tabla 5.6: Valores del error medio procedentes del modelado en la población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y valores de medidas CSF/TAU.

Se constata como los valores de error son relativamente pequeños, volviendo a ser inferiores a 0.1. El valor máximo de error se puede observar de nuevo en el marcador MMSE, siendo el menor en esta población el marcador FDG añadido.

A continuación se realiza la comprobación final del rendimiento del modelado realizado midiendo los valores de precisión en la detección de sujetos pMCI (sensibilidad), sMCI (especificidad) y la correlación de Pearson entre los tiempos de conversión estimados mediante los resultados de GRACE y el tiempo de conversión calculado a partir de los datos contenidos en la tabla de ADNIMERGE. En este caso, se decidió realizar una comparación del rendimiento entre el conjunto utilizado en la población anterior y del mismo conjunto añadiendo el marcador FDG.

Marcadores	Cálculo del umbral de tiempo	Umbral de tiempo	Correlación	Sensibilidad (<i>baseline</i>)(%)	Sensibilidad (final)(%)	Especificidad (%)
sin FDG	GRACE De forma iterativa	3.40	0.65	80.37	69.41	93.6
con FDG	GRACE	3.3	0.65	79.45	70.78	93.27
	De forma iterativa	3.2	0.65	78.54	71.69	92.93

Tabla 5.7: Valores del rendimiento del conjunto de características elegido en la población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas CSF.

Como se puede ver en la tabla 5.7 se observan unos valores de correlación y precisión en la clasificación de los sujetos entre los grupos clínicos sMCI y pMCI. Se puede ver como la adición del marcador FDG disminuyó ligeramente la sensibilidad en *baseline* y la especificidad, pero aumentando la sensibilidad en el punto final del estudio. En esta población (incluyendo ambos conjuntos de marcadores) se observan valores de precisión inferiores. También se observa una correlación inferior (0.65) en ambos valores de tiempo umbral definidos y en ambos conjuntos. Estos valores inferiores a los obtenidos en la anterior población se pueden deber al menor número de sujetos que forman parte de esta población. Ya que entre la población anterior y la presente, se eliminan 176 sujetos.

Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebroespinal o PET con un diagnóstico positivo en AD según medidas de CSF o PET (Correlación)

Finalmente, se evalúa una nueva población obtenida a partir de la población anterior, pero eliminando los sujetos con un diagnóstico negativo de amiloide según Hansson et al. [27]. En esta población, al volver a disponer de medidas CSF y PET, se decidió añadir de nuevo la medida del marcador FDG que, aunque empeoraba ligeramente el índice de correlación de Pearson, aumentaba en gran medida la precisión de la clasificación de sujetos, siendo el único marcador de CSF/PET que ofrecía una mejora en los resultados.

Los resultados fueron obtenidos utilizando el conjunto de marcadores definido anteriormente, añadiendo el marcador FDG. La matriz de correlación con los valores del intercepto se puede observar en la figura 5.42, y la matriz de correlación con los valores de pendiente se puede ver en la figura 5.43.

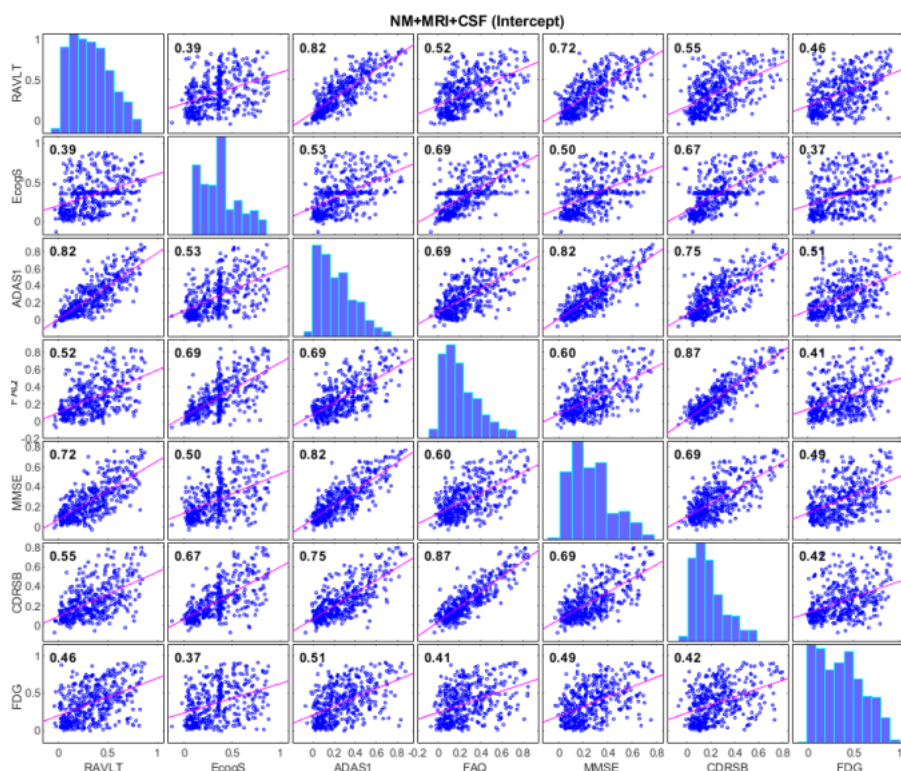


Figura 5.42: Matriz de correlación del intercepto del conjunto evaluado en la población MRI+NM+CSF(+).

En ambas matrices se observan valores relativamente elevados en el intercepto, mientras que en la pendiente los valores se encuentran rondando el 0.5. Se puede observar correlación entre medidas al aplicar LME, pero, al producir buenos resultados en el modelado, no se tuvieron en cuenta los elevados valores de dichas correlaciones.

Una vez realizado el modelado, se obtiene la distribución de la población según el estadio de la enfermedad en el que se encuentre. La distribución de la población estudiada se puede observar en la figura 5.44, donde se puede apreciar como el grupo con el mayor número de sujetos es el grupo clínico pMCI, seguido de sMCI y

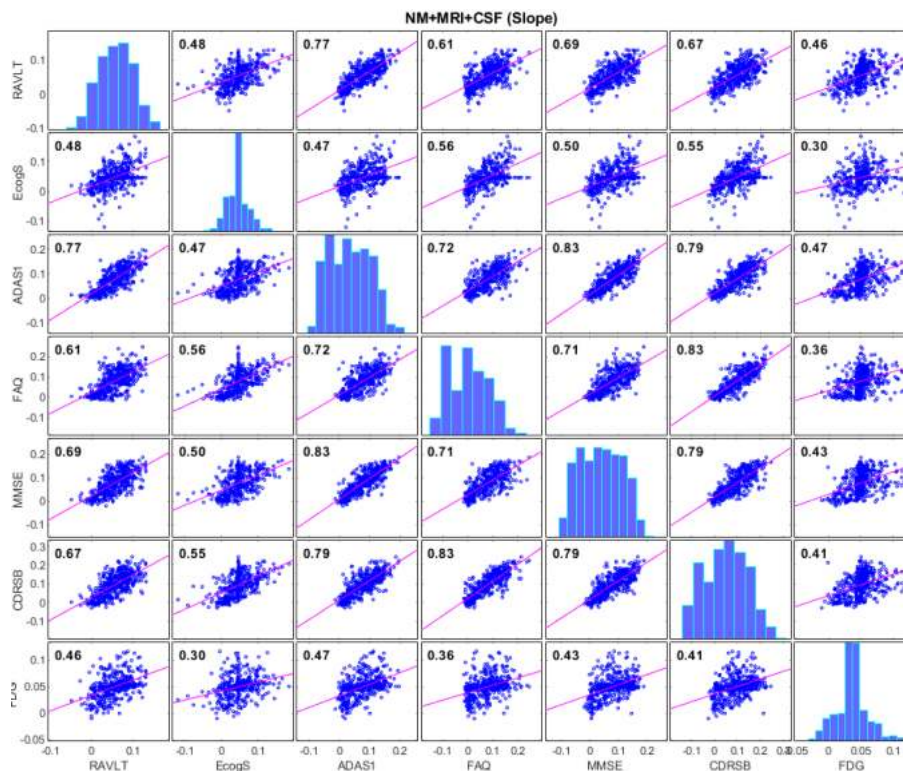


Figura 5.43: Matriz de correlación de la pendiente del conjunto evaluado en la población MRI+NM+CSF(+).

finalmente AD. En esta población destaca especialmente el número de sujetos pMCI por encima de sMCI y AD. Esta división tan grande puede deberse al hecho de haber utilizado sujetos amiloide-positivos, sujetos que convertirán a demencia y que, por lo tanto, los sujetos que aún no han convertido sean minoría. Los grupos clínicos se encuentran ordenados en el tiempo de manera satisfactoria, con el grupo sMCI entre los años -6 y 0, pMCI entre -4 y +6 y AD entre 0 y +6, siendo ésta la progresión normal de la enfermedad.

Los valores de MAE de cada marcador utilizado una vez aplicado el modelado GRACE se pueden ver en la tabla 5.8.

Población	Marcadores	MAE	SD
MRI+NM	RAVLT_immediate	0.0819	0.0679
	EcogSP	0.0624	0.0626
	ADAS13	0.0641	0.0579
	FAQ	0.0597	0.0551
	MMSE	0.0886	0.0733
	CDRSB	0.0655	0.0597
	FDG	0.0423	0.0367

Tabla 5.8: Valores del error medio procedentes del modelado en la población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y valores de medidas CSF/TAU en sujetos con diagnóstico positivo de amiloide.

Se observa como los valores de error aumentan respecto a las poblaciones anteriores. Esto puede deberse a la reducción de sujetos en esta población. Aun así, los

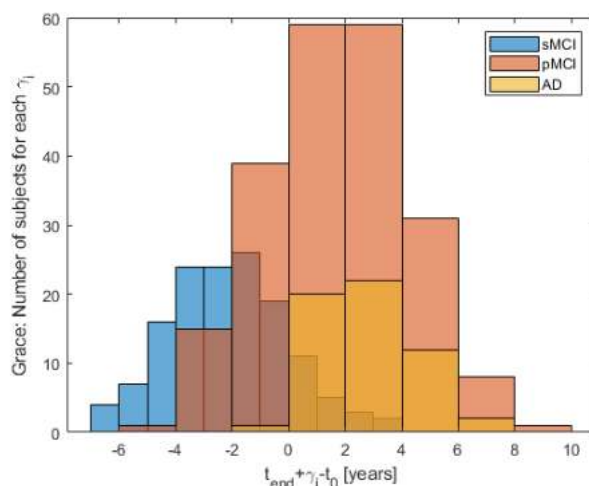


Figura 5.44: Distribución de los sujetos una vez se ha realizado el modelado en la población MRI+NM+CSF(+).

valores de error siguen siendo inferiores a 0.1. El valor máximo de error medio se puede observar de nuevo en el marcador MMSE, siendo el menor en esta población el marcador FDG.

A continuación se realiza la comprobación final del rendimiento del modelado realizado midiendo los valores de precisión en la detección de sujetos pMCI (sensibilidad), sMCI (especificidad) y la correlación de Pearson entre el tiempo de conversión estimado mediante los resultados de GRACE y el tiempo de conversión calculado a partir de los datos contenidos en la tabla de ADNIMERGE. Al igual que en la población anterior, se comparan los vectores de características con y sin la medida de PET FDG.

Marcadores	Cálculo del umbral de tiempo	Umbral de tiempo	Correlación	Sensibilidad (<i>baseline</i>)(%)	Sensibilidad (final)	Especificidad (%)
sin FDG	GRACE	1.50	0.73	89.20	74.18	85.11
	De forma iterativa	0.80	0.73	79.34	83.10	77.30
con FDG	GRACE	1.5	0.72	85.92	74.18	83.69
	De forma iterativa	1.6	0.72	91.55	70.89	86.52

Tabla 5.9: Valores del rendimiento del conjunto de características elegido en la población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de CSF/PET en sujetos con diagnóstico amiloide positivo.

En la tabla 5.9 se observan los mejores valores de correlación y precisión en la clasificación de los sujetos entre todas las poblaciones estudiadas. En esta población los valores de tiempo umbrales son muy diferentes según el método de cálculo en el conjunto sin FDG, en cambio, en el otro conjunto los valores umbral de tiempo son exactamente los mismos.

En el primer conjunto, la diferencia entre los valores umbral de tiempo provoca que los valores de sensibilidad y especificidad sean muy dispares. Con el umbral de 1.5, se puede observar un mayor valor de sensibilidad al inicio del estudio, pero un valor de sensibilidad al final inferior, aunque con un valor de especificidad alto.

En cambio, con el umbral de 0.8, la sensibilidad al inicio del estudio es menor, aumentando en gran medida en el cálculo de la sensibilidad al final del estudio. Con este umbral, la especificidad empeora en gran medida.

En el segundo conjunto, los valores umbrales de tiempo son prácticamente los mismos, pero con valores de sensibilidad diferentes, siendo mejores en *baseline* con el valor umbral de tiempo calculado, del mismo modo, los valores de sensibilidad al final del estudio son mejores en el valor umbral de GRACE. Respecto a la especificidad, el mayor valor se observa en el umbral calculado de manera iterativa, superando en aproximadamente 3 puntos a la calculada según GRACE.

También se observa una correlación mayor en las correlaciones de las poblaciones anteriores en ambos valores de tiempo umbral definidos en ambos conjuntos, aunque ligeramente inferiores cuando se añade FDG. Estos valores son mejores que en la anterior población, independientemente del valor umbral elegido. Esta mejora puede deberse porque, aunque disminuya el número de sujetos respecto a las poblaciones anteriores (411 sujetos frente a 577 y 753 sujetos), los sujetos incluidos en la población son sujetos con biomarcadores que indican AD. En cambio, algunos de los sujetos de las poblaciones anteriores pueden estar diagnosticados como AD sin serlo, produciendo peores valores en el modelado de la enfermedad.

Finalmente, se muestran las trayectorias *short_term* y *long_term* de los marcadores elegidos. Estas trayectorias se pueden observar en la figura 5.47.

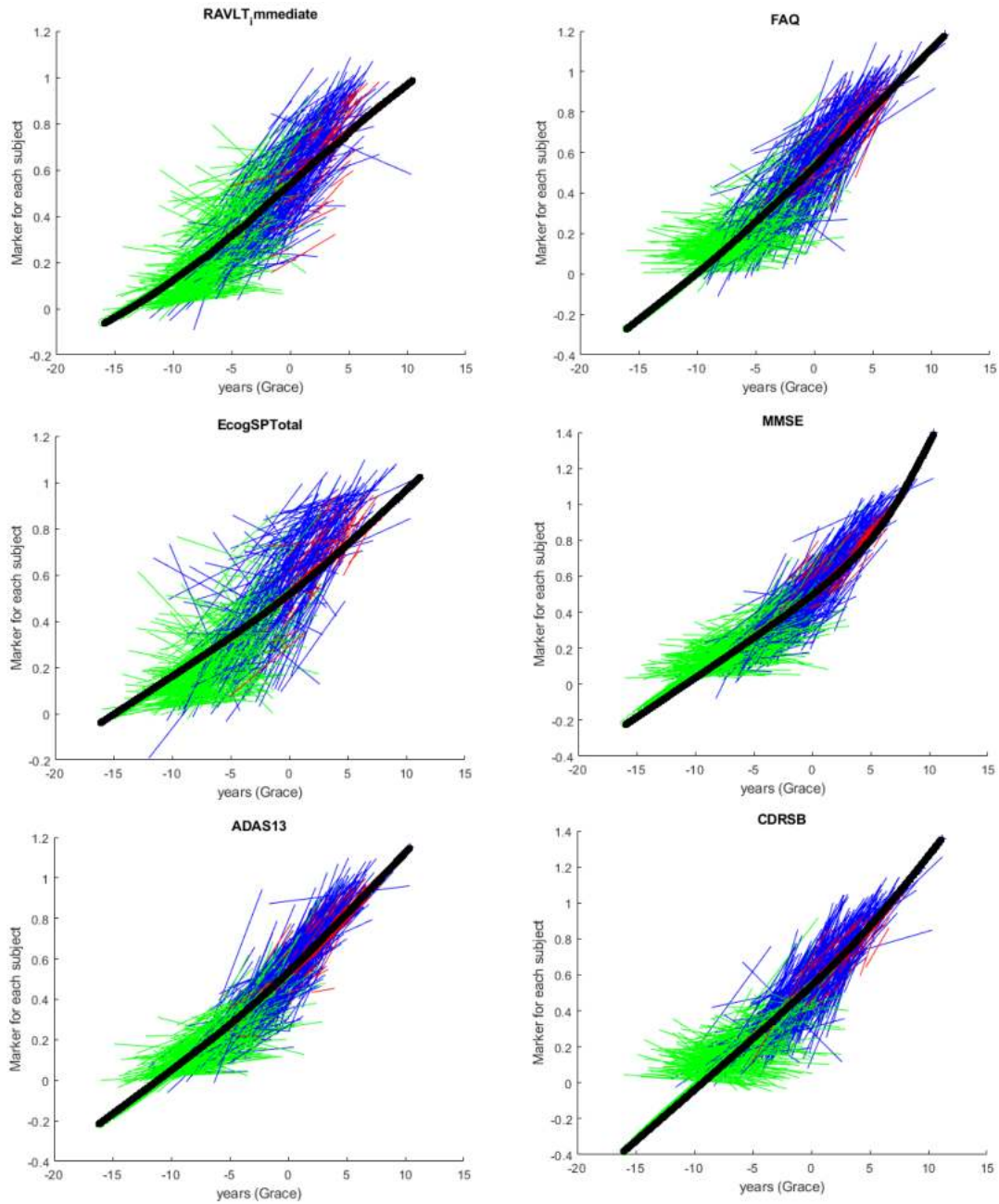


Figura 5.45: Trayectorias *short_term* (en color verde los sujetos sMCI, azul los sujetos pMCI y rojo los sujetos AD) y *long_term* (en negro) de los marcadores elegidos (RAVLT, EcogSP, ADAS13, FAQ, MMSE, CDR) en la población MRI+NM.

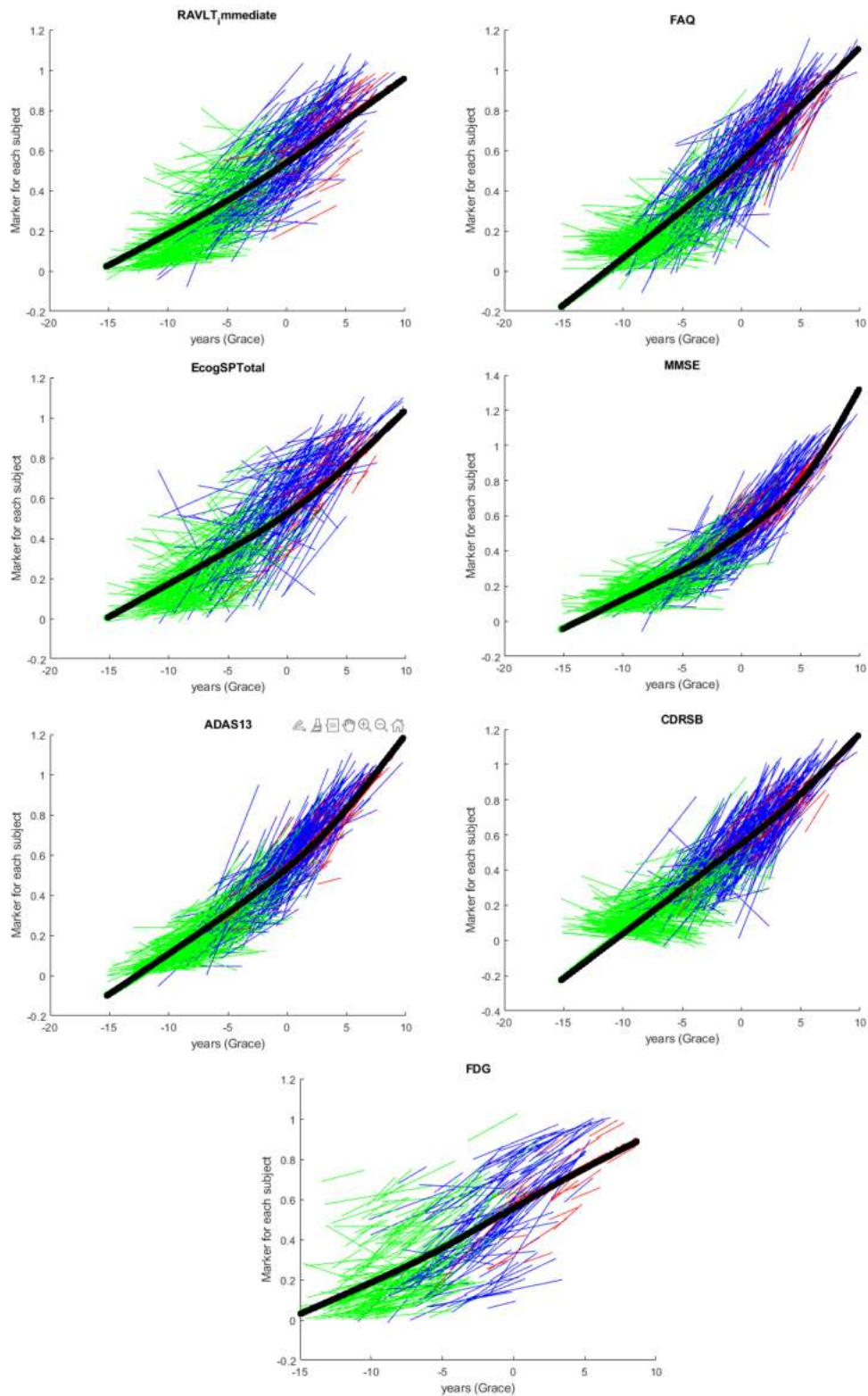


Figura 5.46: Trayectorias *short_term* (en color verde los sujetos sMCI, azul los sujetos pMCI y rojo los sujetos AD) y *long_term* (en negro) de los marcadores elegidos (RAVLT, EcogSP, ADAS13, FAQ, MMSE, CDR, FDG) en la población MRI+NM+CSF.

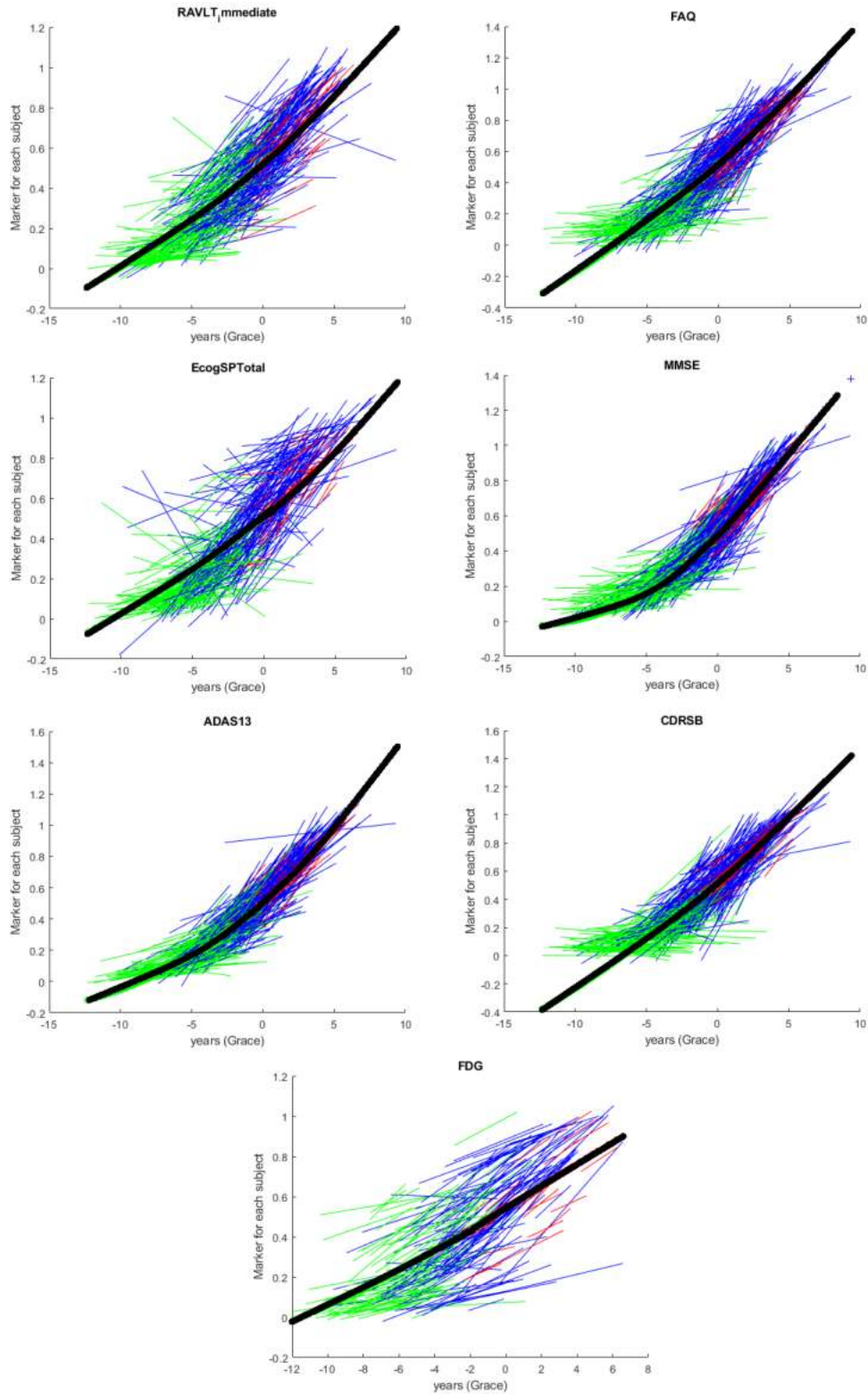


Figura 5.47: Trayectorias *short_term* (en color verde los sujetos sMCI, azul los sujetos pMCI y rojo los sujetos AD) y *long_term* (en negro) de los marcadores elegidos (RAVLT, EcogSP, ADAS13, FAQ, MMSE, CDR) en la población MRI+NM+CSF(+).

Comparación entre los modelados realizados de las poblaciones con criterio clínico y criterio amiloide en el conjunto de marcadores evaluado para obtener el mayor índice de correlación

Uno de los objetivos principales del presente trabajo era la comparación entre la población diagnosticada con AD siguiendo el criterio clínico (realizado de una manera relativamente subjetiva) y la población que presenta los biomarcadores descritos por Jack Jr. et al. [31], superando los valores umbral para un diagnóstico positivo propuestos por Hansson et al. [27]. Esta población se denomina amiloide-positiva.

Para la comparación entre ambas poblaciones se decidió comparar las trayectorias a corto (*short-term*) y largo plazo (*long-term*) de cada uno de los marcadores comunes utilizados en el modelado de la progresión de la enfermedad en ambas poblaciones. Esta comparación se puede observar en la figura 5.48 y en la figura 5.49.

En la comparación entre poblaciones (ver figura 5.49) se puede observar de manera clara, como en los marcadores de la población amiloide-positiva, las trayectorias individuales de cada sujeto se encuentran mucho más próximas a la trayectoria a largo plazo del marcador modelada en GRACE, demostrando como la supresión de los sujetos sin diagnóstico amiloide-positivo genera un modelado de la enfermedad mucho más ajustado a la progresión real de los marcadores a lo largo del tiempo, reflejando así la progresión real de la enfermedad. Esto se puede deber a la existencia de sujetos con un diagnóstico de falso AD en la población cuyo diagnóstico únicamente se basa en el criterio clínico, provocando que las trayectorias de los marcadores medidos en dichos sujetos no reflejen el progreso de la enfermedad, limitando el rendimiento del modelo.

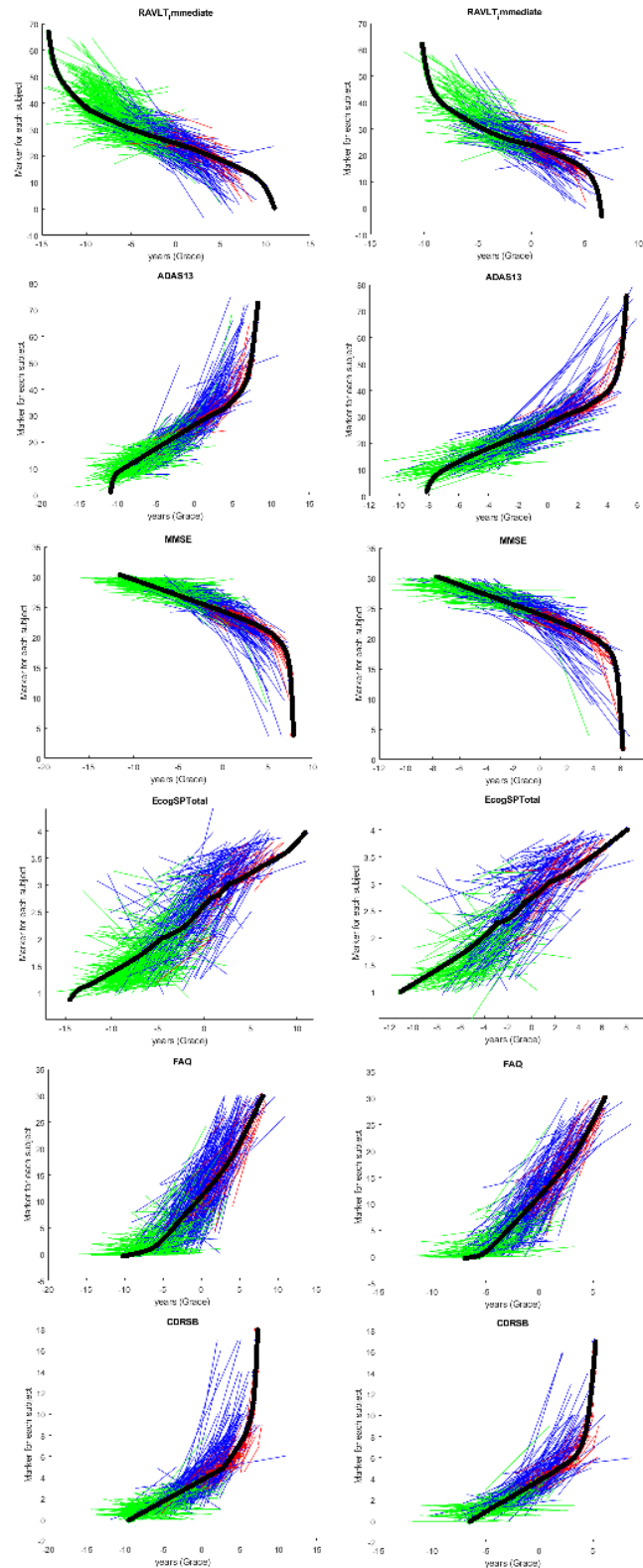


Figura 5.48: Comparación entre las trayectorias originales de los marcadores comunes entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha).

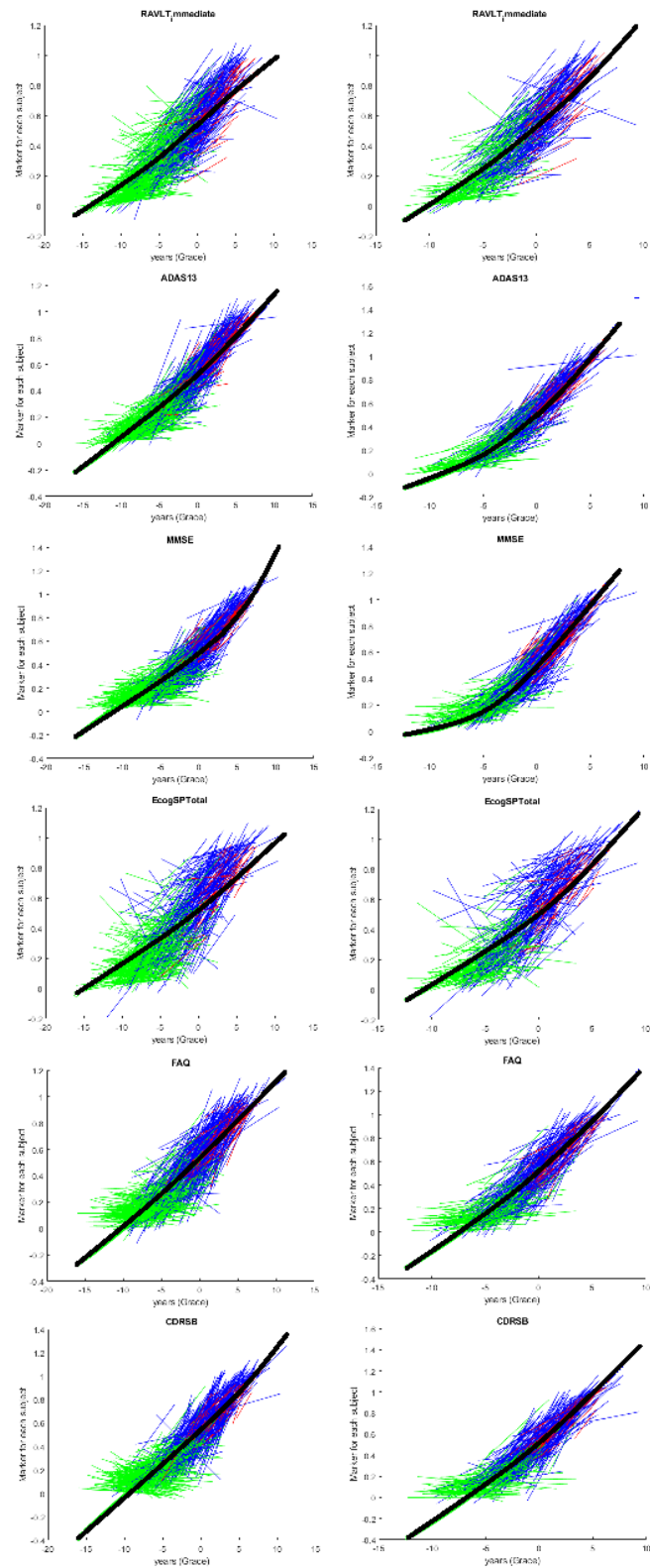


Figura 5.49: Comparación entre las trayectorias convertidas a percentiles de los marcadores comunes entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha).

Nuevos conjuntos de marcadores a evaluar buscando el mayor rendimiento en la clasificación de sujetos

Una vez obtenido el conjunto de marcadores que ofrecían el mejor rendimiento respecto al índice de correlación de Pearson en el modelado de la enfermedad en cada población, se realiza el análisis de varios conjuntos de marcadores (incluyendo los conjuntos evaluados anteriormente), con el objetivo de obtener un rendimiento elevado en la clasificación de sujetos según su grupo clínico. Este análisis se realizará únicamente en las poblaciones compuestas por sujetos diagnosticados siguiendo el criterio clínico y con medidas de tests neuropsicológicos y datos de imágenes MRI (MRI+NM) y la población amiloide-positiva compuesta por sujetos que cumplen el criterio de Hansson et al. [27] (MRI+NM+CSF(+)).

Al tratarse de un gran número de vectores de marcadores, únicamente se mostrará su rendimiento en la clasificación de los sujetos según su grupo clínico y el valor de tiempo umbral utilizado para dicha clasificación.

Para la obtención de los nuevos conjuntos de marcadores se utilizaron también los conjuntos de marcadores con mejor rendimiento obtenidos en la generación de los modelos predictivos en cada población para comparar su rendimiento en la clasificación con los conjuntos de marcadores. Finalmente, se crearán 6 vectores de marcadores nuevos en cada población siguiendo el siguiente criterio:

- Una medida de volumetría.
- Una medida de espesor cortical.
- Varias medidas cognitivas.
- Medidas funcionales.
- Una medida metabólica/CSF (en la población amiloide-positiva).

Población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes (Clasificación)

En la tabla 5.10, se pueden observar los marcadores de rendimiento del modelado de la enfermedad utilizando los conjuntos de marcadores obtenidos en los modelos predictivos, los nuevos conjuntos evaluados siguiendo el criterio expuesto previamente y los conjuntos utilizados para la obtención del mayor valor de correlación. Puede observarse una correlación relativamente baja en todos los conjuntos procedentes de los modelos predictivos, en contraste con los conjuntos utilizados previamente, que no presentan valores de correlación inferiores a 0.7. También son reseñables los altos valores de sensibilidad y especificidad en la clasificación de los sujetos sMCI y pMCI, siendo el conjunto con mayor rendimiento el utilizado previamente (RAVLT_immediate, EcogSP, ADAS13, FAQ, MMSE y CDRSB).

Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebrospinal o PET con un diagnóstico positivo en AD según medidas de CSF o PET (Clasificación)

En la tabla 5.11, se pueden observar los marcadores de rendimiento del modelado de la enfermedad utilizando los conjuntos de marcadores obtenidos en los modelos predictivos, los nuevos conjuntos evaluados siguiendo el criterio expuesto previamente y los conjuntos utilizados para la obtención del mayor valor de correlación. Puede observarse una correlación un poco más elevada respecto al caso anterior aunque en ningún caso supera el 0.75. También se puede observar como los valores de sensibilidad y especificidad en la clasificación de los sujetos sMCI y pMCI son más elevados a nivel general en esta población, aunque el conjunto de marcadores con un mayor rendimiento general sigue siendo el conjunto utilizado previamente con la adición del marcador de PET FDG (RAVLT_immediate, EcogSP, ADAS13, FAQ, MMSE, CDRSB Y FDG).

Comparación entre ambas poblaciones

Se debe tener en cuenta que previamente, al utilizar únicamente medidas de tests neuropsicológicos para maximizar el índice de correlación de Pearson, las matrices de correlación presentan resultados muy elevados al ser medidas fuertemente relacionadas entre sí. Los conjuntos de marcadores obtenidos en los modelos predictivos en el mes 24 (m24) son más variados, con valores de correlación entre medidas muy inferiores (ver figuras 5.50 y 5.51), especialmente en la población amiloide-positiva (MRI+NM+CSF(+)), con valores casi siempre inferiores al 0.5, indicando una baja correlación entre las medidas.

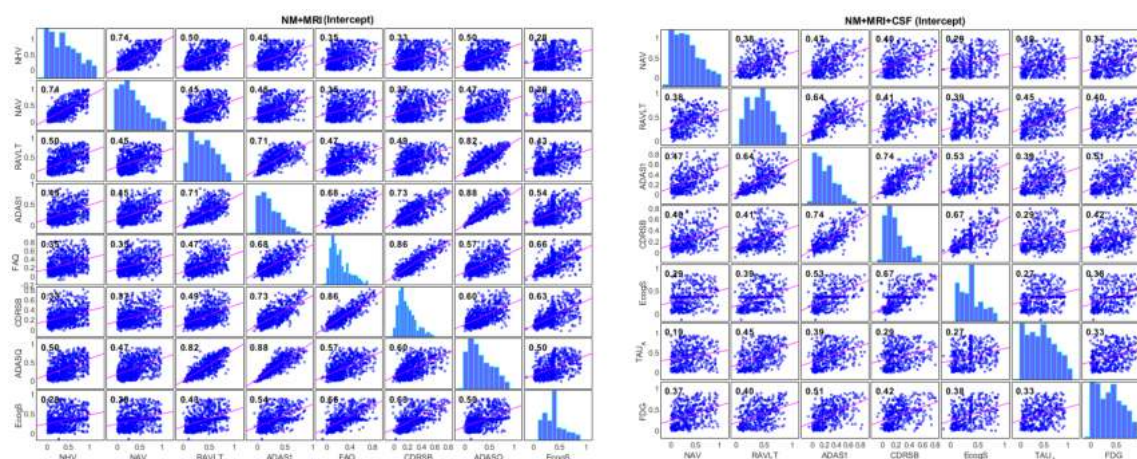


Figura 5.50: Comparación entre las matrices de correlación (intercepto) del conjunto de marcadores con mejor rendimiento obtenido en el mes 24 (m24) entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha).

También se realiza un análisis de las diferencias observadas en las trayectorias de los marcadores procedentes de los modelos predictivos en la población con criterio clínico y con criterio amiloide. Se realiza una comparación entre los marcadores comunes en los conjuntos de marcadores obtenidas en ambos modelos predictivos en el mes 24 (m24). Estas trayectorias se pueden observar en las figuras 5.52 y 5.53. En

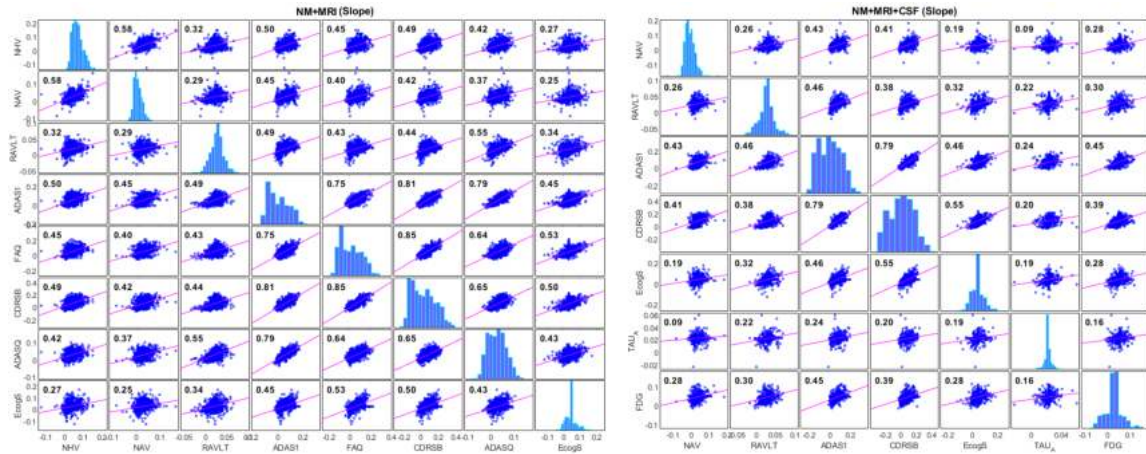


Figura 5.51: Comparación entre las matrices de correlación (pendiente) del conjunto de marcadores con mejor rendimiento obtenido en el mes 24 (m24) entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha).

estas figuras se puede volver a ver como la población amiloide-positiva presenta unas trayectorias *short-term* más próximas a la trayectoria *long-term* de cada marcador estudiado.

Población	Modelo	Marcadores	Umbral de tiempo	Correlación	Sensibilidad (baseline)(%)	Sensibilidad (final)(%)	Especificidad (%)
MRI+NM	bl	NAV IPT RAVLT_perc_forgetting	3.1	0.6	75.71	70.98	92.35
		ADAS13 FAQ CDRSB ADASQ4 EcogSPTotal	2.6	0.6	72.56	76.34	87.98
	m12	NAV IPT RAVLT_perc_forgetting	3.1	0.6	75.71	70.98	92.35
		ADAS13 FAQ CDRSB ADASQ4 EcogSPTotal	2.6	0.6	72.56	76.34	87.98
	m24	NHV NAV RAVLT_perc_forgetting	3.1	0.57	75.39	67.82	89.89
		ADAS13 FAQ CDRSB ADASQ4 EcogSPTotal	3.0	0.57	75.08	70.03	89.07
	Correlación	RAVLT_immediate	2.9	0.70	80.44	71.61	91.26
		EcogSP ADAS13 FAQ MMSE CDRSB	2.6	0.70	76.97	75.08	89.62
	Vector 1	NAV IPT RAVLT_perc_forgetting	3.0	0.57	74.45	70.35	87.70
		ADAS13 FAQ EcogSP	2.6	0.57	70.66	75.08	84.15
	Vector 2	NHV IPT RAVLT_perc_forgetting	3.3	0.59	75.39	67.82	93.17
		ADAS13 FAQ EcogSP	3.8	0.59	79.81	62.46	95.08
	Vector 3	NAV IPT RAVLT_perc_forgetting	3.2	0.54	73.50	68.77	90.71
ADASQ4 FAQ EcogSP		2.4	0.54	66.56	76.34	84.15	
Vector 4	NAV IPT RAVLT_immediate	3.4	0.58	74.45	68.77	90.44	
	ADASQ4 FAQ EcogSP	3.2	0.58	72.87	70.66	89.89	
Vector 5	NAV ECT RAVLT_immediate	3.2	0.56	71.92	70.35	90.16	
	ADASQ4 FAQ EcogSP	3.2	0.56	71.61	70.98	90.16	
Vector 6	NHV ECT RAVLT_immediate	3.5	0.58	72.56	67.19	90.71	
	ADASQ4 FAQ EcogSP	3.2	0.58	70.66	69.72	89.62	

Tabla 5.10: Valores de rendimiento del conjunto de características obtenido en los modelos predictivos (bl, m12 y m24), los conjuntos utilizados para el modelado de la progresión de la enfermedad (Correlación) y vectores siguiendo el criterio establecido en la población compuesta por sujetos siguiendo el criterio clínico (MRI+NM).

Población	Modelo	Marcadores	Umbral de tiempo	Correlación	Sensibilidad (baseline)(%)	Sensibilidad (final)(%)	Especificidad (%)
MRI+NM+CSF(+)	bl	NAV RAVLT_perc_forgetting	1.7	0.61	82.63	73.71	83.69
		ADAS13 CDRSB EcogSPTotal TAU_AB FDG	1.8	0.61	84.51	73.71	85.82
	m12	NAV RAVLT_perc_forgetting	1.7	0.61	84.51	71.83	85.82
		ADAS13 CDRSB EcogSPTotal	2.4	0.61	90.61	65.26	92.20
	m24	NAV RAVLT_perc_forgetting	1.7	0.61	82.63	73.71	83.69
		ADAS13 CDRSB EcogSPTotal TAU_AB FDG	1.8	0.61	84.51	73.71	85.82
	Correlación	RAVLT_immediate EcogSP	1.5	0.73	89.20	74.18	85.11
		ADAS13 FAQ MMSE CDR	0.8	0.73	79.34	83.10	77.30
	Correlación	RAVLT_immediate EcogSP	1.5	0.72	85.92	74.18	83.69
		ADAS13 FAQ MMSE CDRSB FDG	1.6	0.72	91.55	70.89	86.52
	Vector 1	NAV IPT RAVLT_perc_forgetting	1.4	0.58	76.53	75.12	81.56
		ADASQ4 FAQ EcogSP FDG	2.2	0.58	84.98	68.08	92.91
	Vector 2	NAV IPT RAVLT_perc_forgetting	1.4	0.62	78.87	74.65	80.85
		ADAS13 FAQ EcogSP FDG	2.4	0.62	90.14	65.73	92.91
	Vector 3	NAV IPT RAVLT_immediate	1.4	0.65	83.10	74.65	79.43
		ADAS13 FAQ EcogSP FDG	1.2	0.65	82.16	76.06	78.72
	Vector 4	NAV ECT RAVLT_perc_forgetting	1.5	0.60	78.40	76.53	82.98
		ADAS13 FAQ EcogSP FDG	1.8	0.60	83.57	73.24	86.52
Vector 5	NAV ECT RAVLT_perc_forgetting	1.7	0.61	81.69	73.71	82.27	
	ADAS13 FAQ EcogSP TAU_AB	1.4	0.61	80.75	76.06	80.14	
Vector 6	NHV IPT RAVLT_perc_forgetting	1.4	0.62	78.87	76.53	80.14	
	ADAS13 FAQ EcogSP FDG	1.6	0.62	81.69	75.59	82.27	

Tabla 5.11: Valores de rendimiento del conjunto de características obtenido en los modelos predictivos (bl, m12 y m24), los conjuntos utilizados para el modelado de la progresión de la enfermedad (Correlación) y vectores siguiendo el criterio establecido en la población compuesta por sujetos siguiendo el criterio amiloide (MRI+NM+CSF(+)).

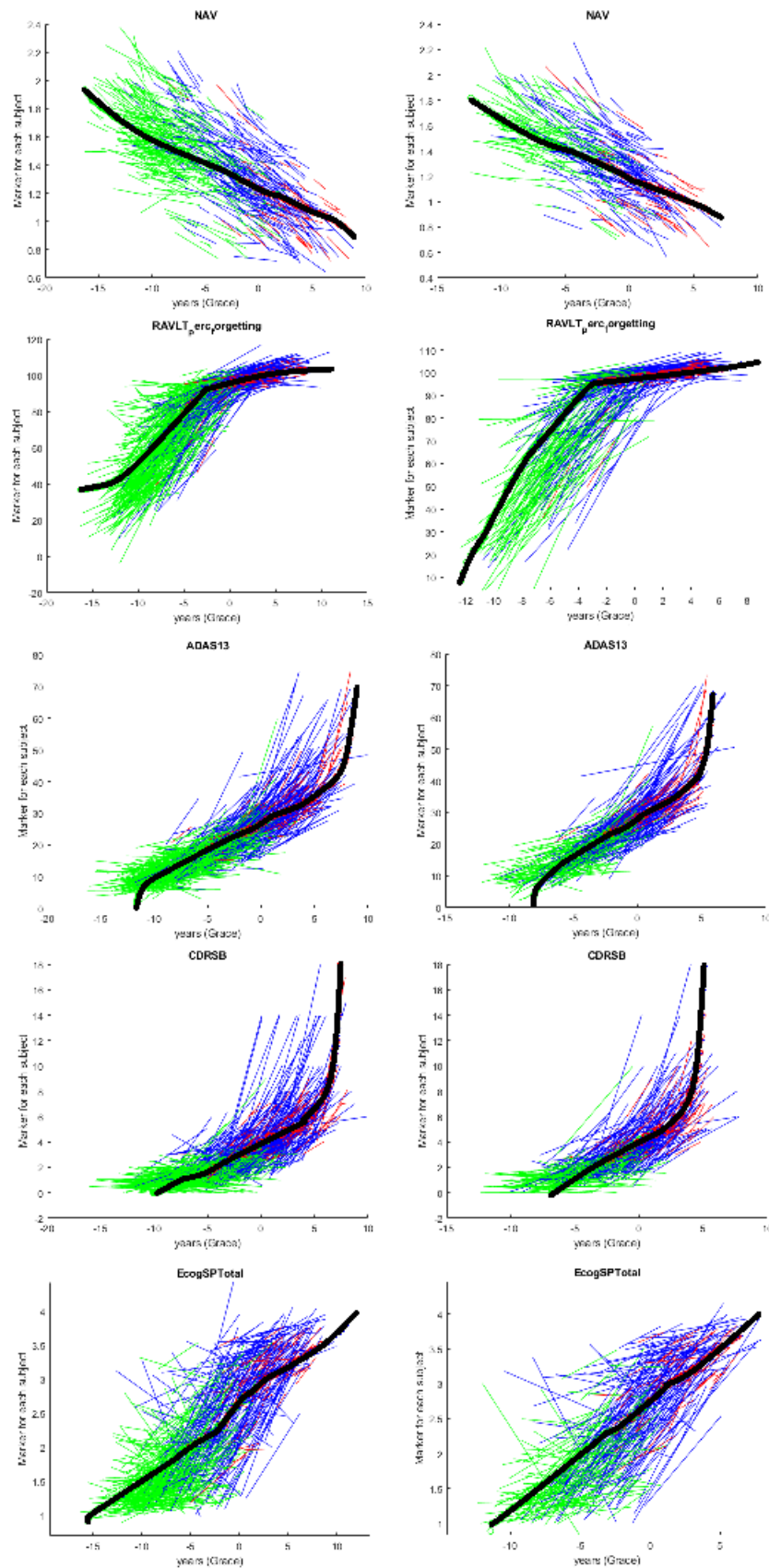


Figura 5.52: Comparación entre las trayectorias originales de los marcadores comunes entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha) obtenidos en los modelos predictivos realizados en el mes 24 (m24).

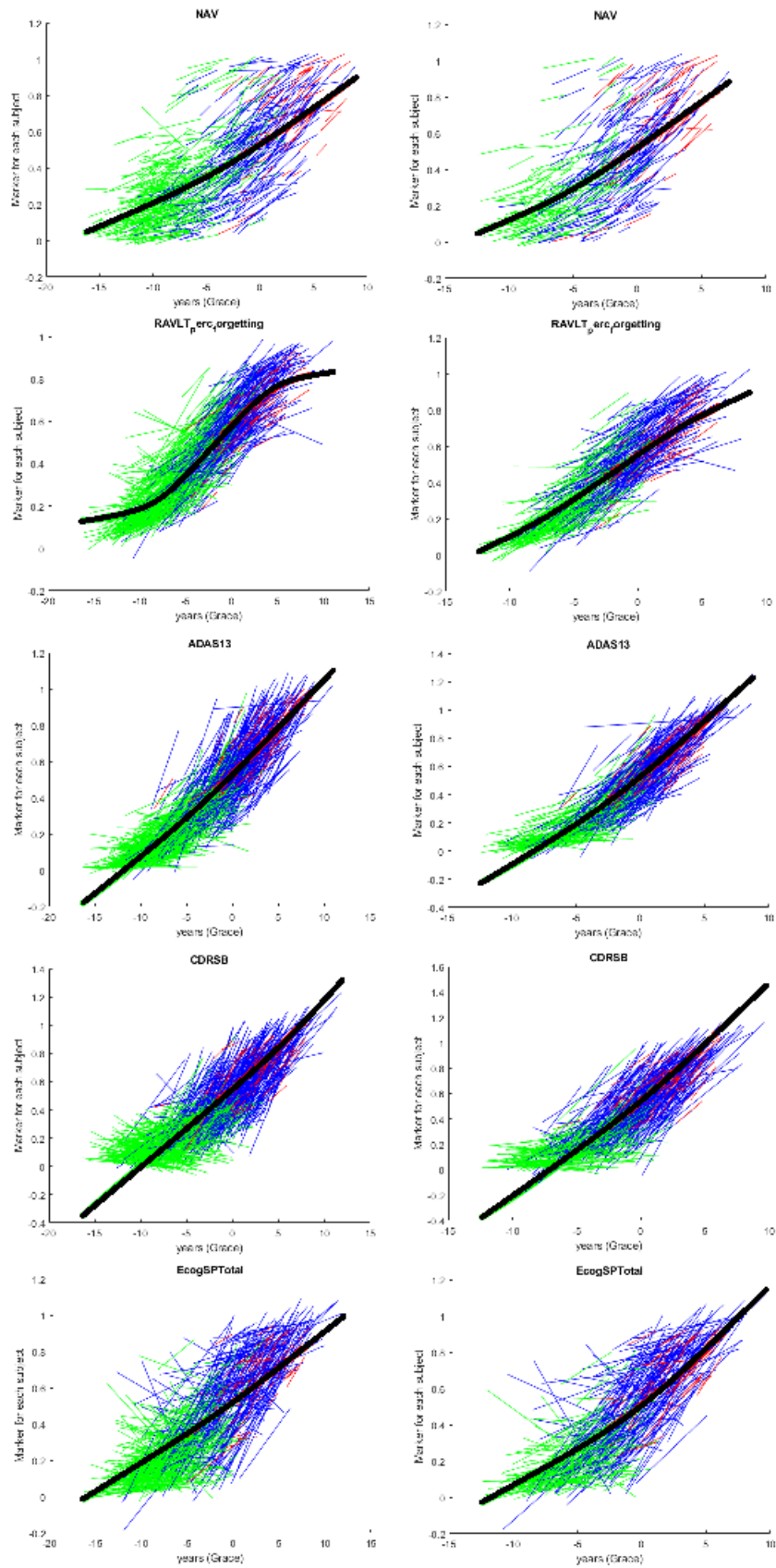


Figura 5.53: Comparación entre las trayectorias convertidas a percentiles de los marcadores comunes entre la población MRI+NM (izquierda) y la población MRI+NM+CSF(+) (derecha) obtenidos en los modelos predictivos realizados en el mes 24 (m24).

Capítulo 6

Discusiones y conclusiones

Este capítulo marca el final del trabajo realizado. En él se encuentran las conclusiones de obtenidas del mismo, tanto a nivel de resultados como los obtenidos de la propia experiencia en la realización del estudio.

6.1. Resultados obtenidos, discusiones y conclusiones

A continuación se presentan las discusiones derivadas de la observación y análisis de todos los resultados obtenidos en cada fase del estudio. Las conclusiones se van a presentar por el orden de aparición de los resultados en el capítulo anterior. Separándose en secciones y con una conclusión final en relación de los resultados expuestos.

6.1.1. Análisis masivo

La primera parte del estudio consiste en la realización de un análisis masivo de las imágenes MRI mediante el método propuesto por Bernal-Rusiel et al. [19], que realiza el análisis de agrupaciones de vóxeles o vértices con la misma estructura de covarianza temporal. Este estudio permite la obtención de regiones de interés (ROI, *Regions Of Interest*) cerebrales que presenten atrofia o inflamación y así poder evaluar el estado de los sujetos según los valores de espesores corticales que presente cada sujeto a lo largo del tiempo y según el grupo al que pertenezca.

En la realización del análisis masivo de la corteza cerebral se observó como en la población dividida según el criterio clínico, las diferencias entre grupos clínicos es muy grande, con zonas de atrofia grandes, especialmente el lóbulo temporal, parietal y precúneo en el hemisferio izquierdo y lóbulo temporal, occipital y parietal en el hemisferio derecho. Teniendo en cuenta las diferencias de grupo a lo largo del tiempo, los clústeres de atrofia están mucho más delimitados, observándose como los lóbulos temporal, parietal y corteza orbitofrontal son los clústeres principales para discernir entre grupos en el hemisferio izquierdo y los lóbulos temporal, occipital y frontal en el hemisferio derecho.

En la población realizada siguiendo el criterio amiloide, los clústeres son mucho

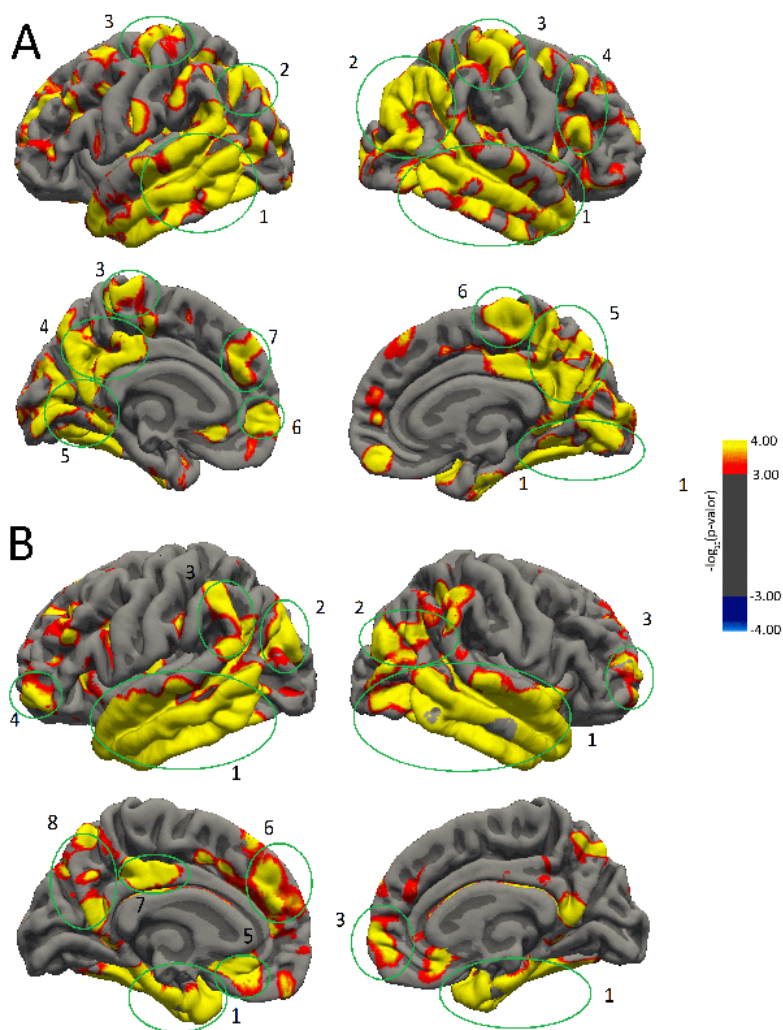


Figura 6.1: Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo (A) y el efecto del paso del tiempo (B) en la población estudiada con criterio clínico. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo).

más pequeños en la distinción entre grupos, aunque la localización de las zonas es prácticamente la misma, en el hemisferio izquierdo los lóbulos temporal, parietal y el cíneo y en el derecho los lóbulos temporal, parietal y occipital. Al observar las diferencias entre los grupos a lo largo del tiempo puede observarse como los clústeres se encuentran mucho más delimitados. Siendo las zonas con mayor atrofia en el hemisferio izquierdo el lóbulo temporal, parietal, precúneo y corteza orbitofrontal, mientras que en el hemisferio derecho son los lóbulos temporal, occipital, parietal y frontal.

Conclusión de la realización del análisis masivo

Se puede observar en la figura 6.1 que las regiones donde los q-valores superan el valor umbral son muy grandes. Para su disminución, se aumentó el valor umbral del q-valor mostrado en color amarillo-rojo para una mayor discriminación entre clústeres. Estos clústeres de áreas tan grandes pueden deberse al gran tamaño de

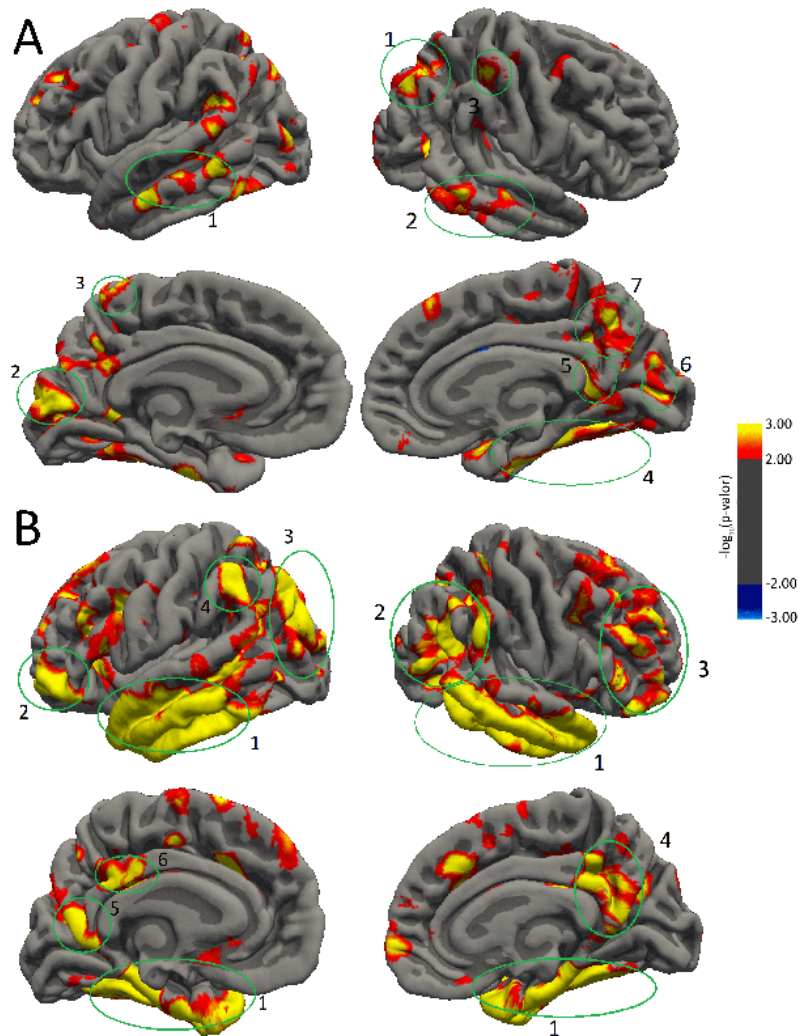


Figura 6.2: Resultados del análisis masivo (mapa FDR) evaluando el efecto de grupo (A) y el efecto del paso del tiempo (B) en la población estudiada con criterio amiloide. Se muestran los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho (derecha) y la parte frontal (arriba) y anterior (abajo).

la población, o a la diferencia de tecnología en la toma de las imágenes, aportando una gran variabilidad en las medidas del espesor cortical, tanto en la comparación entre grupos como en la evaluación a lo largo del tiempo.

Respecto al segundo grupo (figura 6.2), los clústeres se encuentran mucho más delimitados, siendo las regiones que forman los clústeres similares a las encontradas en trabajos anteriores [46]. En ambas poblaciones, se observan clústeres comunes, que permiten distinguir entre grupos clínicos. Estas regiones de interés son los lóbulos temporal, parietal y cúneo/precúneo en el hemisferio izquierdo. En el hemisferio derecho los lóbulos temporal, parietal y occipital. Estas regiones cerebrales siempre están presentes en el análisis y pueden ser analizadas para la distinción entre sujetos SMCI y pMCI.

Se observan regiones comunes entre las dos poblaciones que permiten el análisis de la progresión de la enfermedad. Estas regiones de interés en el hemisferio izquierdo son los lóbulos temporal y parietal y en el hemisferio derecho, los lóbulos temporal,

occipital y frontal. Estas regiones son las que más atrofia presentan con el avance de la enfermedad, pudiendo estudiar la progresión de la enfermedad con el tiempo analizando el grosor de la corteza cerebral en estas regiones de interés. También es reseñable como en la población de sujetos amiloide-positivos, los clústeres se encuentran mucho más delimitados y con valores de atrofia más limitados, representando de manera más "real" la progresión de la enfermedad en dicha población.

6.1.2. Modelos predictivos

En la realización de los modelos predictivos se obtuvieron un total de 18 conjuntos de características incluyendo únicamente los conjuntos de marcadores con mejor rendimiento. Estos conjuntos de marcadores permiten la clasificación de nuevos sujetos según los valores observados en sus marcadores de tests neuropsicológicos, datos MRI y/o medidas CSF/PET.

En estos conjuntos de marcadores con mayor rendimiento solía haber dos, uno o ningún marcador de volumetría o espesores corticales. También se encontraron diferencias en los marcadores de volumetría según la población. En la población propia, con un mayor número de marcadores procedentes de imágenes al realizar el procesamiento de las imágenes, los marcadores de medidas procedentes de imágenes más comunes eran H_V (volumen hipocampal) y A_V (volumen de la amígdala). En la población de ADNIMERGE, las medidas de volumetría más comunes eran H_V (volumen hipocampal), F_V (volumen del giro fusiforme), E_V (volumen de la corteza entorrinal) y M_V (volumen del lóbulo temporal medio). Se puede observar como el único marcador común entre ambas poblaciones es el volumen hipocampal, marcador muy habitual en el estudio de la progresión de la enfermedad. La discrepancia entre medidas puede producirse por la diferencia de medidas disponibles en ambas poblaciones, ya que en la población procesada en el trabajo tiene un mayor número de marcadores disponibles que la población procedente de la tabla de ADNIMERGE, con un número muy limitado de marcadores y únicamente de medidas de volumetría.

Respecto a los marcadores de tests neuropsicológicos, había una mayor relación entre los marcadores en la población de ADNIMERGE y la propia, siendo especialmente comunes el Rey Auditory Verbal Learning Test Immediate (RI), Rey Auditory Verbal Learning Test perc fergetting (RPF), Alzheimer's Disease Assessment Scale (A13, A11 y AQ4), Functional Activities Questionnaire (FAQ), Everyday Cognition - Study Partner Report (ESP) y Clinical Dementia Rating Sum of Box score (CDR). Analizando la frecuencia con la que aparecen dichos marcadores se puede asegurar que estos marcadores de tests neuropsicológicos son los más adecuados para el estudio de la progresión de la enfermedad.

Finalmente, en las poblaciones con medidas de CSF/PET aparecieron como marcadores de CSF todas las medidas que contenían la proteína Tau, en solitario (TAU), Tau fosforilada (PT) o junto a las medidas de β -amiloide Tau/ β -amiloide (TAB) y PTau/ β -amiloide (PTAB). Aunque el marcador dominante fue Tau/ β -amiloide (TAB), apareciendo en todos los conjuntos de marcadores que ofrecían mejores características en la población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebrospinal o PET. Como marcador PET únicamente apareció el PET de Fluorodeoxiglucosa (FDG) en la población

propia con sujetos amiloide-positivos. Se puede ver como en todas las poblaciones con marcadores de CSF disponibles, siempre están incluidos en los conjuntos con mejor rendimiento. Lo que demuestra la importancia de estas medidas en el estudio de la progresión de la enfermedad.

Conclusión de la elaboración de los modelos predictivos

Observando los marcadores de rendimiento en los modelos predictivos, se puede realizar el análisis para obtener el conjunto de características generales de la población para obtener una mejor predicción de la progresión de la enfermedad en cada punto temporal:

- En *baseline*, la población que ofrece un mejor rendimiento es la población con medidas de tests neuropsicológicos, datos de MRI y medidas CSF/TAU. Con una sensibilidad media entre las dos poblaciones evaluadas del 78.25 %, una especificidad media del 79.35 %, una precisión media del 78.95 % y un área bajo la curva media de 87.05 %.
- En el mes 12 (m12), la población que ofrece un mejor rendimiento es la población con medidas de tests neuropsicológicos y datos de MRI. Con una sensibilidad media entre las dos poblaciones evaluadas del 71.65 %, una especificidad media del 84.5 %, una precisión media del 80.55 % y un área bajo la curva media de 87.25 %.
- En el mes 24 (m24), la población que ofrece un mejor rendimiento es la población con medidas de tests neuropsicológicos, datos de MRI y medidas CSF/TAU formada únicamente por sujetos amiloide-positivos. Con una sensibilidad media entre las dos poblaciones evaluadas del 84.6 %, una especificidad media del 88.15 %, una precisión media del 85.75 % y un área bajo la curva media de 93.45 %. Siendo esta última, la población con mejores resultados a nivel general.

6.1.3. Modelado de la progresión de la enfermedad (GRACE)

El funcionamiento de GRACE viene descrito en el estudio realizado por Donohue et al. [24], dado un conjunto de marcadores de la población de estudio, el método GRACE muestra la trayectoria natural del AD ordenando las trayectorias *short-term* de los sujetos en una trayectoria *long-term* de cada marcador utilizado. Los sujetos que forman la población de estudio se encuentran en diferentes etapas de la enfermedad, lo que permite un estudio completo de la evolución de la enfermedad desde el diagnóstico de deterioro cognitivo leve (MCI) hasta demencia producida por AD. Se realiza una estimación del tiempo de progresión de la enfermedad, que debe ser validado. El tiempo 0 se estima a partir de la clasificación clínica de los pacientes.

Valores de los marcadores en el tiempo umbral

Para una comprobación de que los valores umbrales de tiempo entre poblaciones habían sido calculados de manera satisfactoria y de que el modelado realizado re-

flejaba de manera fiel el progreso real de la enfermedad, se realizó una comparación entre los valores de cada marcador en el valor de tiempo umbral calculado en cada población y el valor umbral de dichos marcadores para la distinción entre sujetos MCI y sujetos con demencia, de modo que se pudiera demostrar que el cálculo del tiempo de conversión es correcto. Los resultados se encuentran expuestos en la tabla 6.1.

Población	Tiempo umbral	FDG	CDRSB	MMSE	FAQ	ADAS13	EcogSP	RAVLT_immediate
MRI+NM	2.9	-	5	22.2	16.1	31.7	3.05	21.1
	2.6	-	5	22.7	15.9	31.2	3.02	21.5
MRI+NM+CSF	3.3	1.08	5	22.5	16.1	31.8	3.06	21.1
	3.2	1.08	5	22.5	16.1	31.8	3.06	21.5
MRI+NM+CSF(+)	1.5	1.07	5	22.9	15	31	3	21
	1.8	1.07	5	22	16	32	3	21
Análisis estadístico	-	1.075 (0.006) (1.07 1.08)	5 (0) (5 5)	22.467 (0.327) (22 22.9)	5.8667 (0.432) (15 16.1)	31.5833 (0.392) (31 32)	3.032 (0.029) (3 3.06)	21.2 (0.237) (21 21.5)
Valores umbral	-	-	>2.5	<23	>6	>26.8	>2.158	<26.94

Tabla 6.1: Comparación de los valores de los marcadores en tiempo umbral con los umbrales obtenidos en otros estudios. MRI+NM = Población con medidas neuropsicológicas y datos procedentes del análisis de imágenes, MRI+NM+CSF = Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebroespinal o PET, MRI+NM+CSF(+) = Población con medidas neuropsicológicas, datos procedentes del análisis de imágenes y medidas de fluido cerebroespinal o PET con un diagnóstico positivo en AD según el criterio propuesto por Hansson et al. [27].

Los valores umbral de cada marcador han sido obtenidos a partir de artículos que analizan la progresión de MCI hacia AD y su clasificación mediante alguno de los marcadores estudiados en este trabajo.

La obtención del valor umbral en el marcador del test Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores (CDRSB) se obtiene a partir del estudio realizado por O'Bryant et al. [38], donde mantiene que un buen valor umbral para distinguir entre sujetos con MCI y AD es de 2.5, con una sensibilidad del 74 % y una especificidad del 81 % obtenidas en el estudio previamente mencionado. En todas las poblaciones estudiadas el valor del CDRSB es de 5, superior al valor umbral y, por lo tanto, clasificado correctamente.

El valor umbral marcador del test Mini-Mental State Exam (MMSE) se obtuvo a través de la página del DementiaCareCentral [4], una asociación que proporciona información a cuidadores y/o familiares de personas con demencia. Esta asociación mantiene que un valor de este marcador por debajo de 23 es demencia moderada, por debajo de 18 demencia moderada y por debajo de 9 es demencia severa. En todas las poblaciones estudiadas el valor del MMSE es inferior a 23, que es un valor ligeramente alto al ser considerado demencia moderada pero sigue siendo un valor correcto.

El valor umbral del marcador del test Functional Activities Questionnaire (FAQ) fue obtenido a partir del artículo realizado por Teng et al. [48], donde se analiza el valor umbral de dicho marcador para conseguir un mejor rendimiento en la clasificación de sujetos entre MCI y AD. Se establece que el mejor valor umbral se encuentra entre 5 y 6, con una sensibilidad del 82.9 % y una especificidad del 83.9 % en el estudio previamente mencionado. Por lo que se considera un valor umbral de 6, estando todas las medidas obtenidas en el estudio muy por encima de dicho valor, siendo el valor umbral muy bajo para la población estudiada en el presente trabajo.

El valor umbral del marcador Alzheimer's Disease Assessment Scale 13-item cognitive subscale (ADAS13) fue obtenido a partir del estudio del modelado de la progresión del AD mediante biomarcadores realizado por Cho et al. [22]. En este estudio se realiza un modelado de la progresión de la enfermedad obteniendo un valor umbral del marcador ADAS13 de 26.8. En el modelado realizado en el presente trabajo, todos los valores están ligeramente por encima de dicho valor (31 - 32), por lo que se puede argumentar que el presente modelado de la enfermedad ofrece unos resultados muy similares (en este biomarcador) a los de Cho et al. [22].

El valor umbral del marcador Everyday Cognition - Study Partner Report (EcogSP) fue obtenido a partir del estudio analítico realizado por Thabtah et al. [49]. En este estudio se hace un análisis del valor del EcogSP entre sujetos MCI que permanecen estables (sMCI) y los sujetos que progresan a AD (pMCI), como valor umbral se utilizó el valor inicial que presentaron los sujetos pMCI antes de su diagnóstico de AD. El valor medio de los sujetos pMCI al inicio del estudio era de 2.158, progresando con el tiempo hasta valores más elevados. Para el caso a estudiar en este trabajo se decidió mantener ese valor como valor umbral del marcador EcogSP. Este valor fue superado por todas las poblaciones analizadas, por lo que corresponde con lo descrito en el artículo [49].

En el marcador Rey Auditory Verbal Learning Test Immediate (RAVLT_immediate), el procedimiento seguido para la obtención del valor umbral es el mismo que ha sido descrito en el marcador EcogSP. Se utilizó el estudio realizado por Moradi et al. [37], donde analiza el valor inicial de RI al inicio del estudio en pacientes pMCI y su disminución a lo largo del tiempo. El valor umbral elegido fue de 26.94, siendo superado por todas las poblaciones, por lo que el modelado de la progresión de este marcador es correcta. En el artículo también describe como la trayectoria del marcador Rey Auditory Verbal Learning Test percent forgetting (RAVLT_perc_forgetting) en sujetos pMCI no evoluciona tan rápidamente como RAVLT_immediate, lo que provoca que sea un mejor marcador para el estudio de la progresión de la enfermedad y explica el por qué RAVLT_immediate generaba un modelo con mejor rendimiento que usando RAVLT_perc_forgetting.

Finalmente, en el estudio del marcador FDG PET, no se encontraron valores umbrales relativamente "universales", por lo que no se pudo realizar la comparación de los valores obtenidos con los valores umbral propuestos en otro estudio. El artículo realizado por Smailagic et al. [47] presenta el problema del valor umbral en el uso de este marcador, ya que los valores utilizados son diferentes en cada artículo analizado.

Evaluación del rendimiento en la clasificación de sujetos según su grupo clínico

Al evaluar diferentes conjuntos de marcadores para la evaluación del rendimiento en la clasificación de los sujetos se evaluó el conjunto de marcadores "ideales", incluyendo medidas diversas (volumetría, espesores corticales, tests neuropsicológicos y medidas de PET/CSF).

En la población compuesta por sujetos diagnosticados siguiendo el criterio clínico, el vector de características con mejor rendimiento es el mismo vector utilizado previamente, compuesto únicamente por medidas de tests neuropsicológicos (RAVLT_immediate, EcogSP, ADAS13, FAQ, MMSE y CDRSB), con una sensibi-

lidad en *baseline* de 76.97%, una sensibilidad al final del estudio de 75.08% y una especificidad de 89.62%. Si analizamos cada medida del rendimiento de manera individual, el mejor resultado de sensibilidad en *baseline* es un 80.44%, producido por el mismo conjunto de marcadores pero con un umbral de tiempo diferente. Respecto a la sensibilidad al final del estudio, el valor máximo es 76.34%, y es producido por un conjunto de marcadores variados incluyendo medidas de volumetría y espesor cortical (NAV, IPT, RAVLT_immediate, ADASQ4, FAQ y EcogSP). Finalmente, el máximo valor de especificidad es un 95.08%, producido el conjunto de marcadores NHV, IPT, RAVLT_perc_forgetting, ADAS13, FAQ y EcogSP. Se puede observar como los conjuntos de marcadores de orígenes variados generan mejores valores de sensibilidad al final del estudio y de especificidad, con valores relativamente elevados. Mientras que los vectores con únicamente medidas procedentes de tests neuropsicológicos genera mejores resultados de sensibilidad al inicio del estudio.

En la población compuesta por sujetos diagnosticados siguiendo el criterio amiloide, el vector de características con mejor rendimiento es el mismo vector utilizado previamente, compuesto únicamente por medidas de tests neuropsicológicos añadiendo la medida de PET FDG (RAVLT_immediate, EcogSP, ADAS13, FAQ, MMSE, CDRSB y FDG), con una sensibilidad en *baseline* de 91.55%, una sensibilidad al final del estudio de 70.89% y una especificidad de 86.52%. Si analizamos cada medida del rendimiento de manera individual, el mejor resultado de sensibilidad en *baseline* es un 91.55%, producido por el mismo conjunto de marcadores. Respecto a la sensibilidad al final del estudio, el valor máximo es 83.10%, y es producido por el mismo conjunto de marcadores eliminando la medida del FDG (RAVLT_immediate, EcogSP, ADAS13, FAQ, MMSE y CDRSB). Finalmente, el máximo valor de especificidad es un 92.91%, producido el conjunto de marcadores NAV, IPT, RAVLT_immediate, ADAS13, FAQ, EcogSP y FDG. Se puede observar como los conjuntos de marcadores de orígenes variados generan mejores valores de especificidad, con valores relativamente elevados. Mientras que los vectores con únicamente medidas procedentes de tests neuropsicológicos genera mejores resultados de sensibilidad tanto al inicio como al final del estudio.

Como conclusión, se puede señalar como en la población realizada aplicando el criterio amiloide propuesto por Hansson et al. [27], los resultados en conjunto del vector con mejores características son mejores que los resultados en la población realizada siguiendo el criterio clínico. Pero, teniendo en cuenta cada marcador de rendimiento de manera individual, la población realizada siguiendo el criterio clínico ofrece mejores resultados de manera general. Esto puede deberse al mayor número de sujetos en la población clínica, generando un modelo más entrenado, mientras que la población amiloide ofrece mejores resultados a nivel general por la eliminación de sujetos diagnosticados de manera errónea con AD, eliminando posibles errores en el modelado. También se puede apreciar como en ambas poblaciones los conjuntos de marcadores con únicamente medidas de tests neuropsicológicos ofrecen mejor rendimiento que los vectores de marcadores variados, aunque con diferencias mínimas entre vectores.

Comparación entre las tres poblaciones

La tercera población es la que ofrece mejores valores de sensibilidad y especificidad. Este mejor modelado de la enfermedad se aprecia en la figura 5.47, donde todas las trayectorias *short-term* se encuentran mucho más contenidas y más próximas a la trayectoria que sigue la línea negra (trayectoria *long-term*), lo que hace que su correlación sea muy superior y demuestre el efecto de las medidas de β -amiloide en el estudio de la enfermedad, separando sujetos en el *Alzheimer's continuum* y aquellos con deterioro cognitivo producido por otra u otras enfermedades.

Finalmente, se muestran las trayectorias *short-term* y *long-term* de los marcadores elegidos en las tres poblaciones. Estas trayectorias se pueden observar en las figuras 5.45, 5.46 y 5.47.

Al observar las figuras que representan las trayectorias, se puede ver como las trayectorias en las dos primeras poblaciones (MRI+NM y MRI+NM+CSF) son prácticamente iguales (exceptuando la adición del marcador FDG). En cambio, en la última población (MRI+NM+CSF(+)), se puede ver claramente como las trayectorias *short-term* se encuentran mucho más cercanas a la trayectoria longitudinal en todos los marcadores, demostrando como la supresión de sujetos sin marcadores positivos de amiloide provoca un mejor modelado de la enfermedad.

Comparación entre trayectorias longitudinales de marcadores en la población realizada siguiendo el criterio clínico y la realizada según el criterio amiloide

Para realizar un análisis más relevante de las trayectorias a largo plazo de los marcadores, se realiza una comparación directa entre los sujetos diagnosticados siguiendo el criterio clínico y aquellos diagnosticados siguiendo el criterio amiloide en un conjunto de marcadores de procedencia variada. Esto permite un estudio de diferentes áreas (medidas de volumetría, medidas de espesores corticales, tests cognitivos, tests funcionales y medidas metabólicas) que se ven alteradas en el avance de la enfermedad. Para la realización de la comparación se realizó un modelado de la progresión de la enfermedad utilizando un vector con los mismos marcadores en ambas poblaciones, utilizando el vector número 2 en la población clínica (ver tabla 5.10) y el vector número 6 en la población amiloide (ver tabla 5.11). Este vector estaba compuesto por una medida de volumetría (NHV), una medida de espesor cortical (IPT), resultados de tests cognitivos (RAVLT_perc_forgetting, ADAS13 y EcogSP) y el resultado de un test funcional (FAQ). En la población amiloide también se añade un marcador de PET (FDG), que no se tendrá en cuenta en la comparación entre poblaciones.

En las figuras 6.3 y 6.4 se puede observar la evolución de las trayectorias de los marcadores elegidos a lo largo de 20 años en una escala común para poder obtener conclusiones sobre el orden temporal que muestra cada marcador.

Se observa como en ambas poblaciones la trayectoria de los marcadores es prácticamente lineal exceptuando la trayectoria del marcador RAVLT_perc_forgetting, que muestra una trayectoria sigmoidal y los marcadores IPT, NHV y EcogSP (únicamente en la población amiloide-positiva), que siguen trayectorias parabólicas. Diez años antes del tiempo de *onset* (tiempo 0), se puede ver como en la población rea-

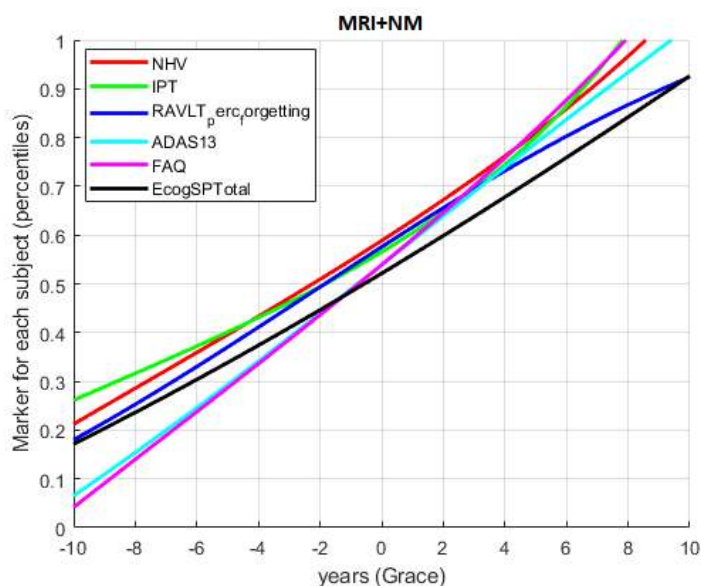


Figura 6.3: Trayectoria longitudinal de cada uno de los marcadores analizados en el modelado de la progresión de la enfermedad del vector 2 (NHV, IPT, RAVLT_perc_forgetting, ADAS13, FAQ y EcogSPTotal) de la población realizada siguiendo el criterio clínico (MRI+NM).

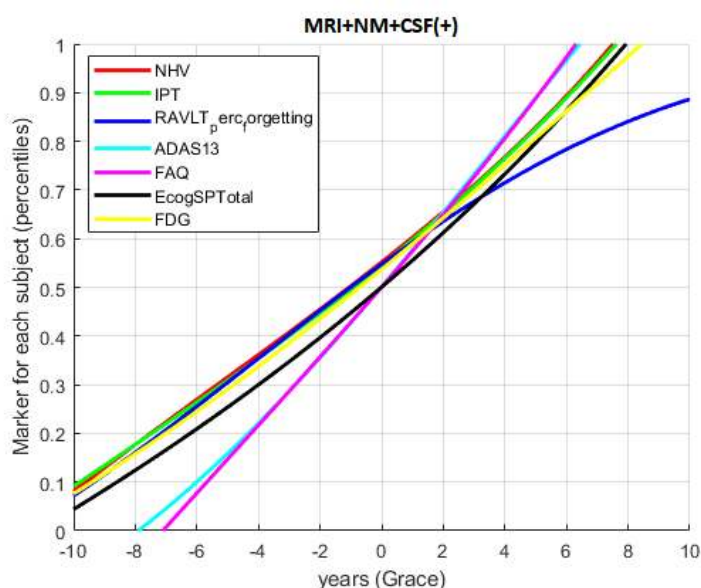


Figura 6.4: Trayectoria longitudinal de cada uno de los marcadores analizados en el modelado de la progresión de la enfermedad del vector 6 (NHV, IPT, RAVLT_perc_forgetting, ADAS13, FAQ, EcogSPTotal y FDG) de la población realizada siguiendo el criterio amiloide (MRI+NM+CSF(+)).

lizada siguiendo el criterio clínico, los marcadores obtenidos a través de imágenes MRI (NHV e IPT) son los marcadores con mayor valor, con valores cercanos al 30 % en el caso del espesor del lóbulo parietal inferior y ligeramente superior al 20 % en el caso del volumen hipocampal. Los tests cognitivos RAVLT_perc_forgetting y EcogSPTotal se encuentran con valores inferiores al 20 % y finalmente, los marcadores con menor valor son ADAS13 y FAQ, con valores cercanos al 5 %. Respecto a la población amiloide-positiva, los valores en el mismo punto temporal son bas-

tante diferentes, los marcadores IPT, NHV, RAVLT_perc_forgetting y FDG son los marcadores con valores cercanos al 10 %, con el test cognitivo EcogSPTotal con un valor ligeramente inferior (5 %). Los marcadores ADAS13 y FAQ se encuentran con un valor nulo hasta 8 y 7 años antes del tiempo de *onset* respectivamente.

A nivel general, los marcadores en la población realizada siguiendo el criterio clínico tienen una pendiente inferior a los mismos marcadores en la población amiloide-positiva. En la población clínica, las medidas que siguen una trayectoria prácticamente lineal (FAQ, ADAS13 y EcogSP) tienen pendientes de 5 %/año, 6 %/año y 2 %/año respectivamente, mientras que en la población amiloide-positiva, los marcadores FAQ y ADAS13 tienen pendientes de 8 %/año y 6 %/año respectivamente.

Los marcadores con mayor variación a lo largo del tiempo en ambas poblaciones son FAQ, NHV, IPT y ADAS13, siendo éstos los marcadores que permiten una mayor distinción entre grupos clínicos.

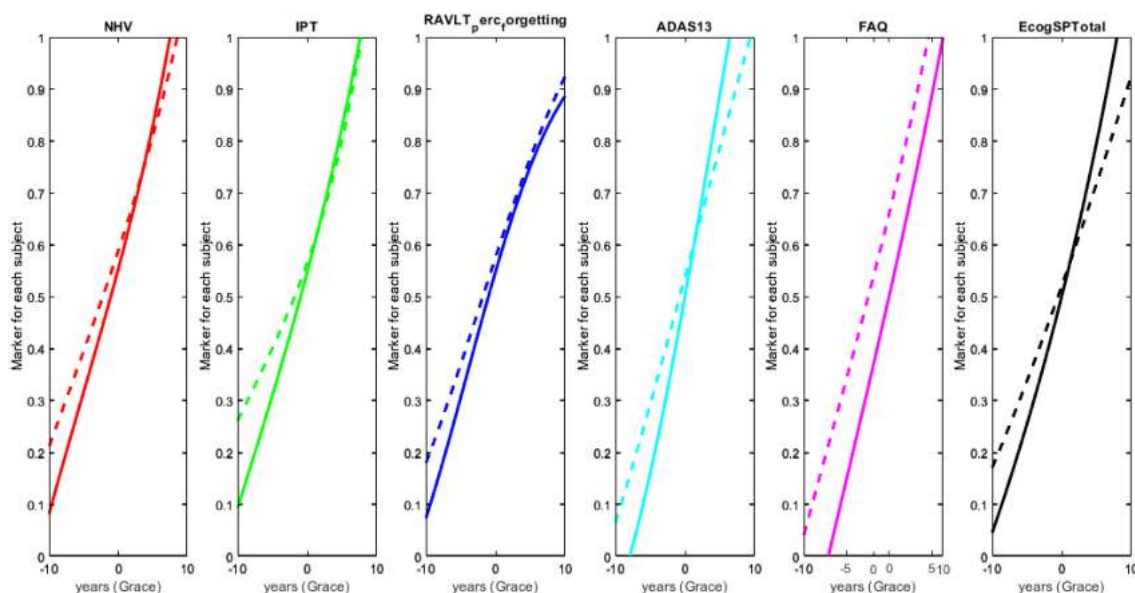


Figura 6.5: Comparación de las trayectorias longitudinales de los marcadores comunes entre la población realizada siguiendo el criterio clínico (línea discontinua) y la población realizada siguiendo el criterio amiloide (línea continua).

En la figura 6.5, se realiza la comparación de las trayectorias de los marcadores comunes entre las dos poblaciones estudiadas. En todos los marcadores se puede observar como su trayectoria tiene una mayor pendiente en la población amiloide-positiva, con valores inferiores al inicio del modelado (-10 años) pero con un valor superior (exceptuando RAVLT_perc_forgetting y FAQ) al final (+10 años). El cambio más pronunciado en los marcadores se puede atribuir a una población sin sujetos diagnosticados con falso AD, demostrando que la progresión real de los marcadores es más pronunciada en sujetos amiloide-positivos, es decir, sujetos dentro del *Alzheimer's continuum*.

6.2. Discusión de la experiencia de la realización del trabajo

A continuación se presentan las conclusiones obtenidas a nivel general a lo largo del desarrollo de todas las etapas de la realización del trabajo, tanto a nivel de investigación como a nivel personal.

La enfermedad de Alzheimer es responsable de entre un 60 y 80 por ciento de los casos de demencia [9]. 1 de cada 14 personas con edad mayor a 65 años padece Alzheimer, sucediendo lo mismo en 1 de cada 6 personas por encima de 80 años. El Alzheimer es la sexta principal causa de muerte en Estados Unidos [9]. Las personas con Alzheimer viven un promedio de ocho años después de que los síntomas se vuelven evidentes. Teniendo en cuenta estos datos, resulta incuestionable la necesidad de investigación para el descubrimiento de nuevos tratamientos más efectivos o la búsqueda de métodos para la detección precoz o previsión de la progresión de la enfermedad.

En este trabajo se han realizado tres análisis diferentes con el objetivo de encontrar los marcadores individuales, conjuntos de marcadores o ROIs que mejor permitan el análisis de la progresión de la enfermedad, lo que permitió poder distinguir entre sujetos con deterioro cognitivo leve estables y sujetos que convierten a demencia producida por AD, así como el modelado de la progresión de la enfermedad.

A pesar de la fuerte carga de trabajo que ha supuesto la realización de este trabajo, la realización del mismo ha supuesto para mí la adquisición de una gran cantidad de conocimientos gracias al estudio y aplicación de la metodología descrita en diversos artículos que reflejan el estado actual en el estudio de las diferentes ramas de investigación de la enfermedad de Alzheimer.

Este trabajo me ha permitido adquirir un conocimiento más profundo de la enfermedad de Alzheimer y de sus consecuencias, tanto a nivel personal, como a nivel social y económico. El desarrollo de técnicas para la predicción de la progresión de la enfermedad así como su diagnóstico cada vez más temprano de la misma, permitirá una mejor calidad de vida en los pacientes, facilitando la elección de un medicamento adecuado según el estadio de la enfermedad en el que se encuentre cada sujeto, permitiendo una medicina personalizada y mucho más efectiva.

El estudio de la enfermedad de Alzheimer ha crecido en importancia en los últimos años teniendo en cuenta el aumento de la esperanza de vida. Este aumento ha llevado a tomar conciencia de la existencia de enfermedades que antes no se manifestaban por la corta esperanza de vida del ser humano, por lo que es una rama de investigación relativamente nueva y con mucha proyección de futuro, tanto en la investigación de diagnósticos como de tratamientos.

En este trabajo se ha profundizado en aspectos que no había estudiado previamente, tales como la obtención de datos a partir de imágenes mediante visión artificial, o el uso de técnicas de *machine learning* para el posterior análisis de esos datos, junto con otros tipos de datos incorporados posteriormente para la creación de modelos de inteligencia artificial.

6.3. Limitaciones

La población utilizada en este trabajo si bien era muy extensa, presentaba la dificultad de ser también muy desequilibrada, ya que no todos los sujetos tenían medidas de CSF/PET. Y asimismo, el cambio de tecnología en la toma de imágenes mediante resonancia magnética ha supuesto otro inconveniente, provocando un desequilibrio muy pronunciado entre sujetos o incluso dentro del mismo sujeto.

La principal limitación de este estudio es la subjetividad en el diagnóstico clínico de la enfermedad utilizado en la población de ADNI. El considerar el diagnóstico de probable AD como verdad absoluta puede ocasionar problemas en la elaboración de modelos, por la posible adición de sujetos sin AD. De este modo, un modelo sólo puede ser tan preciso como el diagnóstico clínico. La solución de este problema se encuentra en el uso de marcadores de β -amiloide y proteína Tau como herramienta para el diagnóstico totalmente objetivo. Pero, no deja de ser dependiente del criterio clínico para el estudio de la progresión de MCI a demencia (aunque en menor medida al haber suprimido los sujetos sin biomarcadores de AD), la población se ve reducida, limitando la precisión potencial a la que podría llegar el modelo.

6.4. Posibles desarrollos futuros

Finalmente, con el objetivo de mejorar y completar los procesos de este estudio y abrir puertas a nuevas ramas en el desarrollo del estudio, se proponen una serie de posibles líneas de desarrollo futuras:

- Ampliación de la población amiloide positiva, para una mayor variedad en la población y unos mejores resultados en los modelos realizados a partir de dicha población.
- Profundización en la rama del modelado de la progresión de la enfermedad. En el presente estudio se hizo uso del trabajo realizado por Donohue et al. [24], pero existen otros artículos como el escrito por Lorenzi et al. [35], que presenta nuevas técnicas de modelado de la enfermedad con buenos resultados.
- Adición de nuevas ramas de estudio, por ejemplo, el estudio del efecto de la Apolipoproteína E4 (APOE4) en la progresión de la enfermedad [51].

Apéndice A

Estadística

A.1. Estadística inferencial

La inferencia estadística se encarga de la estimación, predicción o toma de decisiones de un parámetro poblacional. Este tipo de estadística es utilizado cuando no es posible analizar a cada miembro de una población entera, utilizando una muestra aleatoria de datos de la población objeto de estudio.

Los métodos para hacer inferencias acerca de parámetros poblacionales pueden dividirse en dos categorías [36]:

- Estimación o predicción de parámetros.
- Pruebas de hipótesis, tomando decisiones sobre el valor de un parámetro en base a una idea preconcebida sobre su valor.

En este trabajo, si bien se hace uso de ambas categorías, se va a desarrollar más en profundidad la segunda en la siguiente sección.

A.1.1. Pruebas de hipótesis

El contraste de hipótesis es el procedimiento llevado a cabo para la aceptación o rechazo de una hipótesis definida previamente según el análisis llevado a cabo de los datos de la población. Una prueba de hipótesis parte de dos supuestos diferentes:

- **Hipótesis nula (H_0):** Es una suposición que se hace al comienzo de la investigación que se utiliza para negar o afirmar un suceso en relación a algún o algunos parámetros de una población o muestra. Un resultado favorable en la realización de un análisis estadístico es la supresión de la hipótesis nula.
- **Hipótesis alternativa (H_1):** Del mismo modo, es una conjetura utilizada para negar o afirmar un suceso en relación a algún o algunos parámetros de una población o muestra. Es la hipótesis que se desea afirmar.

En el comienzo de la investigación estadística, se supone que la hipótesis nula (H_0) es verdadera. Y mediante el uso de los datos muestrales se decide si la evidencia favorece más a la hipótesis nula o a la hipótesis alternativa (H_1).

El método del contraste de hipótesis sigue las siguientes etapas:

1. Definición de las hipótesis ((H_0) y (H_1)).
2. Contraste de la hipótesis nula con los resultados del estudio realizado en la población.
3. Cálculo de la probabilidad de que los resultados se encuentren más distanciados de lo esperado de la hipótesis nula.
4. Llega a una de las posibles conclusiones:
 - Rechaza (H_0) y concluye que (H_1) es verdadera.
 - Acepta (H_0) como hipótesis verdadera.

Para la decisión de rechazo o aceptación de la hipótesis nula se hace uso de información contenida en una muestra extraída de la población. Esta información puede encontrarse de las siguientes maneras:

- **Estadística de prueba:** Un único número calculado a partir de los datos muestrales.
- **p-valor:** Probabilidad calculada usando la prueba estadística. Se define como la probabilidad de que los resultados obtenidos sean al menos tan favorables como los observados si se cumple la hipótesis nula.

En el presente trabajo se realiza el análisis del p-valor, permitiendo la evaluación de la hipótesis alternativa según los p-valores observados en la hipótesis nula. Esto se traduce de manera que cuanto menor sea el p-valor, menor probabilidad hay de que los resultados obtenidos se hayan dado si la hipótesis nula resulta cierta, es decir, a menor p-valor, mayor certeza de que la hipótesis alternativa es cierta. Se suele considerar como valor umbral para el rechazo de la hipótesis nula un p-valor < 0.05 .

Para el análisis de resultados en el contraste de hipótesis y para tener en cuenta las 4 posibilidades que pueden ocurrir, se hace uso de la matriz de confusión:

		Predicción	
		Positivos	Negativos
Observación	Positivos	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Negativos (FN)
	Negativos	Falsos Positivos (FP)	Verdaderos Negativos (VN)

Figura A.1: Matriz de confusión.

Siendo:

- **Falsos negativos (FN):** Cantidad de positivos que fueron clasificados incorrectamente como negativos por el modelo. Estos errores son considerados errores de tipo I, rechazo de la hipótesis nula cuando es en realidad cierta. La probabilidad de cometer este error viene reflejada por α (nivel de significancia).
- **Falsos positivos (FP):** Cantidad de negativos que fueron clasificados incorrectamente como positivos por el modelo. Estos errores son considerados errores de tipo II, aceptación de la hipótesis nula cuando es en realidad falsa. La probabilidad de cometer este error viene reflejada por β .
- **Verdaderos positivos (VP):** Cantidad de positivos que fueron clasificados correctamente como positivos por el modelo. La probabilidad de un verdadero positivo viene dada por $1 - \alpha$.
- **Verdaderos negativos (VN):** Cantidad de negativos que fueron clasificados correctamente como negativos por el modelo. La probabilidad de un verdadero negativo viene dada por $1 - \beta$.

A partir de los valores verdaderos de la matriz de confusión se puede realizar el estudio de la calidad de los resultados obtenidos en los modelos predictivos mediante los siguientes marcadores de rendimiento:

- **Sensibilidad (SEN):** Mide la capacidad del modelo de detectar verdaderos positivos entre el total de éstos. En el caso de estudio del presente trabajo, se podría definir como la capacidad de detectar sujetos MCI que progresan a demencia (pMCI) entre todos los sujetos MCI (sMCI y pMCI). Queda definido de manera matemática como:

$$SEN = \frac{VP}{VP + FN} \quad (A.1)$$

- **Especificidad (SPE):** Mide la capacidad del modelo de detectar verdaderos negativos entre el total de éstos. En el caso de estudio del presente trabajo, se podría definir como la capacidad de detectar sujetos MCI que no progresan a demencia (sMCI) entre todos los sujetos MCI (sMCI y pMCI). Queda definido de manera matemática como:

$$SPE = \frac{VN}{VN + FP} \quad (A.2)$$

- **Precisión (ACC):** Mide el total de detecciones realizadas de manera correcta entre el total de predicciones. En el caso de estudio del presente trabajo, se podría definir como la capacidad del modelo de detectar sujetos MCI conversores y no conversores entre el total de éstos. Queda definido de manera matemática como:

$$ACC = \frac{VP + VN}{N + P} \quad (A.3)$$

Siendo N el total de sujetos no convertidores (sMCI) y P el total de sujetos convertidores (pMCI).

En los modelos predictivos interesa que los valores de sensibilidad y especificidad sean cercanos a la unidad. Para el análisis de la relación entre ambos valores se hace uso de las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), que son gráficos que representan la sensibilidad en función de los falsos positivos (complementario de especificidad). La variable de interés es el área bajo la curva representada (AUC, *Area Under the Curve*). A mayor área representada, mayor poder de predicción tendrá el modelo. En la figura A.2 se muestran varias curvas ROC. El valor máximo que pueden tomar estas curvas es de 1.

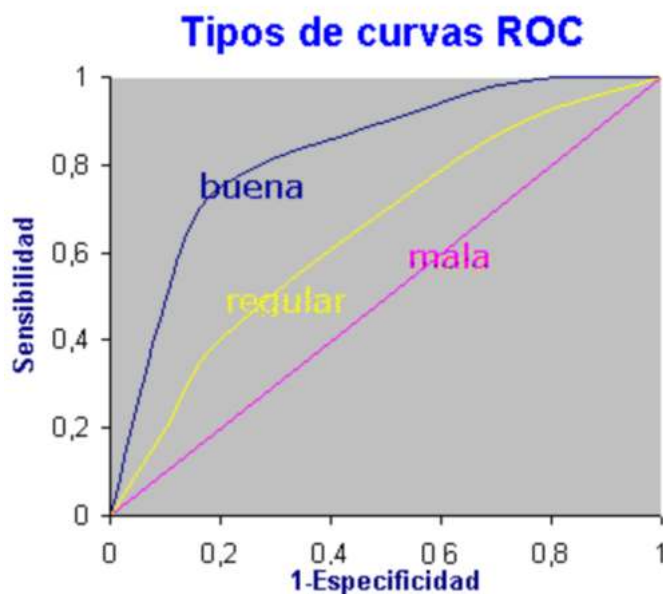


Figura A.2: Curvas ROC. Fuente: *Hospital universitario Ramón y Cajal*

A.2. Modelado de efectos lineales mixtos

A.2.1. Características de datos longitudinales

En un estudio longitudinal las variables son medidas de manera repetida en una misma cohorte de individuos, en múltiples puntos en el tiempo. Se busca caracterizar cambios en las medidas de los individuos a lo largo del tiempo y su asociación con factores clínicos, biológicos o experimentales. Los estudios longitudinales permiten comparación directa de los cambios en cada sujeto en diferentes puntos de tiempo, libre de cualquier variabilidad entre sujetos. Las variaciones que se producen en la medida de la media en el tiempo pueden ser estimados con mayor precisión y sin efectos de confusión en la cohorte. De igual manera se pueden hacer predicciones de las medidas individuales de cada sujeto, a través del conjunto de datos de la población.

Los datos longitudinales presentan características distintivas:

- Se encuentran ordenados en el tiempo en un proceso continuo.

- Normalmente, las medidas obtenidas de un sujeto están relacionadas entre sí, lo que es debido a la trayectoria "suave" que siguen los procesos biológicos.
- La varianza entre sujetos no suele ser constante a lo largo del estudio.
- La falta de datos o periodos de tiempo no uniformes son muy comunes en estudios longitudinales.

A.2.2. Modelado Lineal de Efectos Mixtos (LME) para datos longitudinales

Los modelos LME usan el paradigma de la regresión lineal para describir la media de las medidas y su trayectoria temporal. La media de la medida se expresa como una combinación lineal de un set de variables independientes. La trayectoria se obtiene observando los aportes del tiempo o de variables dependientes del mismo al modelo. Una ventaja es que los sujetos pueden no tener visitas en los mismos puntos en el tiempo.

Normalmente hay 3 fuentes de variabilidad que influyen en la estructura de la correlación en datos longitudinales:

- Variación entre sujetos (refleja variaciones naturales en la trayectoria de las medidas).
- Cambio inherente dentro del sujeto (modela variaciones biológicas entre sujetos).
- Posibles errores en la toma de las medidas.

El modelado mediante LME impone una estructura en la covarianza a través de la introducción de efectos aleatorios, aportando modelos flexibles para la covarianza y funciona especialmente bien con datos tomados en puntos irregulares en el tiempo. Una característica única de estos modelos es que permiten el análisis de fuentes de variabilidad entre sujetos y en un mismo sujeto.

La ecuación que rige el modelo LME es la siguiente:

$$Y_i = X_i\beta + Z_ib_i + e_i, \quad (\text{A.4})$$

Donde Y_i ($n_i \times 1$) es el vector de medidas del sujeto i , n_i es el número de medidas, X_i ($n_i \times p$) es la matriz de diseño del sujeto para los efectos fijos, β ($p \times 1$) es un vector de coeficientes de regresión de efectos fijos desconocidos, Z_i ($n_i \times q$, $q \leq p$) es la matriz de diseño para los efectos aleatorios, b_i ($q \times 1$) es el vector de efectos aleatorios y e_i ($n_i \times 1$) es un vector de errores de medida. Z_i Hace de enlace entre b y Y_i permitiendo que cualquier componente de β puede variar de manera aleatoria añadiendo la columna de X_i en Z_i .

Al modelar los errores de medida y los efectos aleatorios se realizan las siguientes suposiciones:

$$b_i \sim N(0, D), \quad (\text{A.5})$$

$$e_i \sim N(0, \sigma^2 I_{n_i}), \quad (\text{A.6})$$

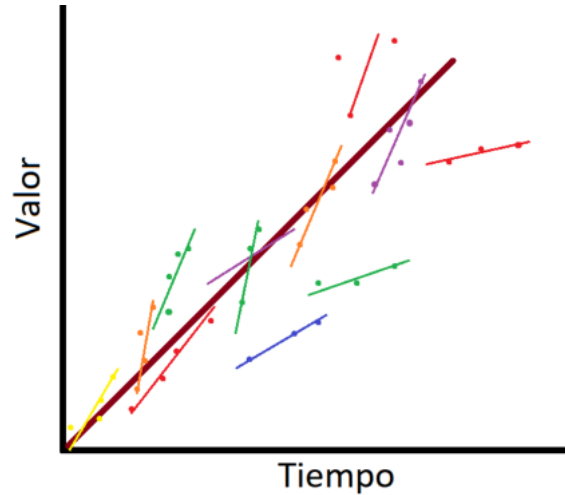


Figura A.3: Representación del modelado de efectos lineales mixtos. En los diferentes colores se muestran las trayectorias individuales en cada sujeto que sigue el marcador en cuestión a lo largo del tiempo. En color marrón se muestra la trayectoria grupal de los sujetos que contempla los efectos fijos.

Ambos siguen una distribución Gaussiana con media en 0, I_{n_i} ($n_i \times n_i$) representa la matriz identidad y b_i es independiente del número de sujetos. Los componentes de b_i reflejan como el subconjunto de parámetros del sujeto i th se desvían de la población. Los componentes de e reflejan los errores en la toma de medidas.

El modelo LME aporta una importante distinción entre las medias condicionales y marginales de Y_i , la media condicional (específica del sujeto) es

$$E(Y_i|b_i) = X_i\beta + Z_ib_i, \quad (\text{A.7})$$

Y la media marginal (de la población) es

$$E(Y_i) = X_i\beta, \quad (\text{A.8})$$

En el modelo LME el vector de parámetros de regresión β se considera el mismo para todos los sujetos del estudio. En cambio, el vector b_i forma coeficientes de regresión específicos para cada sujeto.

También se puede distinguir entre la covarianza condicional

$$\text{Cov}(Y_i|b_i) = \text{Cov}(e_i) = \sigma^2 I_{n_i}, \quad (\text{A.9})$$

y la covarianza marginal

$$\text{Cov}(Y_i) = \text{Cov}(Z_ib_i) + \text{Cov}(e_i) = Z_i D Z_i^T + \sigma^2 I_{n_i} \quad (\text{A.10})$$

Introduciendo efectos aleatorios, la correlación entre los miembros de Y_i puede ser modelada. La covarianza marginal de Y_i es expresada como una función de los efectos aleatorios dependientes del tiempo, que de manera común incluyen una medida del tiempo como tal.

Gracias a la introducción de efectos aleatorios las correlaciones sobre los componentes de Y_i pueden ser modelados. Se ha podido ver como el modelo permite un análisis explícito de la variabilidad entre sujetos (D) e intrasujetos (σ^2).

A.2.3. Estimación de los parámetros

En relación con el cálculo de parámetros β se realiza una estimación de ML (*Maximum Likelihood*) a través de la siguiente ecuación:

$$\hat{\beta} = \left(\sum_{i=1}^m X_i^T \Sigma_i^{-1} X_i \right)^{-1} \sum_{i=1}^m X_i^T \Sigma_i^{-1} y_i \quad (\text{A.11})$$

Pruebas de hipótesis

En pruebas de hipótesis consecutivas se utilizaron $\hat{\sigma}$ y su matriz de covarianza asintótica estimada.

En general, para una matriz de contraste dada L , las dos hipótesis a considerar son:

$$H_0 : L\beta \quad \text{and} \quad H_1 : L\beta \neq 0 \quad (\text{A.12})$$

A.3. Mínima redundancia máxima relevancia (mRMR)

El algoritmo de mínima redundancia máxima relevancia se utiliza para la selección de características con una gran correlación con el valor de salida del modelo y una baja correlación entre ellas. A partir de entonces, las características se seleccionan una por una, aplicando una búsqueda ávida para maximizar la función objetivo. Para los datos temporales, el enfoque de selección de características de mRMR requiere algunas técnicas de preprocesamiento que aplanan los datos temporales en una sola matriz de manera previa a la aplicación del algoritmo. Esto puede resultar en una pérdida de información entre los datos temporales (como la información de orden temporal) [44].

El procedimiento de la selección de características presenta ciertas ventajas frente a otros métodos:

- Reducción del tamaño del vector de características inicial para así reducir el coste computacional.
- Reducción de la información irrelevante para mejora de la precisión en la clasificación.
- Características mucho más interpretables.

La aplicación del algoritmo se basa en los siguientes conceptos [40]:

- **Máxima dependencia:** El criterio de máxima dependencia es difícil de implementar, una alternativa es la selección de características según el criterio de máxima relevancia. La máxima relevancia consiste en la búsqueda de características que satisfagan la maximización de la siguiente expresión:

$$D = \frac{1}{|S|} \sum_{x_i \in S} I(x_i; c) \quad (\text{A.13})$$

Es probable que las características seleccionadas de acuerdo con la máxima relevancia pudieran ser redundantes, es decir, la dependencia entre estas características podría ser elevada. Para ello se añade la condición de mínima redundancia.

- **Mínima redundancia:** Se añade la siguiente condición para la selección de características mutuamente excluyentes. Se busca el valor mínimo de la siguiente expresión:

$$R = \frac{1}{|S|^2} \sum_{x_i, x_j \in S} I(x_i, x_j) \quad (\text{A.14})$$

El criterio que combina las dos restricciones anteriores es denominado mínima-redundancia-máxima-relevancia (mRMR). Definimos el operador Φ , que combina D y R y realiza la optimización simultánea de D y R mediante la siguiente expresión:

$$\max \Phi(D, R), \Phi = D - R \quad (\text{A.15})$$

A.4. Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia engloba un conjunto de técnicas para el análisis de datos de seguimiento procedentes de pacientes durante un periodo de tiempo limitado. El final de este tiempo lo marca la ocurrencia de un evento (en este caso la conversión a demencia) o el fin del seguimiento sin que ocurra el evento.

Como el presente trabajo analiza la evolución de la enfermedad en una población y no en sujetos de manera individual, no se alcanza el evento en todos los sujetos de la población. Esto puede deberse porque el estudio finalice antes de que se produzca el evento o que se pierda el seguimiento del individuo.

La población debe dividirse entre sujetos en los que se produce el evento (sujetos pMCI) y sujetos en los que no ha ocurrido (sMCI). Al utilizar la información de los sujetos hasta cierto punto temporal, se hace uso de dos conceptos referidos al tiempo:

- **Tiempo de conversión:** Tiempo pasado desde el inicio del estudio (*baseline*) hasta que se produce el evento.
- **Tiempo de censura:** Tiempo pasado desde el último punto temporal del que se tienen datos sin haber ocurrido el evento.

A.4.1. Modelo de Cox

El modelo de riesgos proporcionales de Cox es un modelo de regresión matemático utilizado para la investigación de la asociación entre el tiempo de supervivencia de varios pacientes y uno o varios valores predictivos. Cox [23] propuso un modelo de riesgos proporcionales para análisis de datos por supervivencia, la relación entre la función del riesgo de que suceda un determinado evento en un sujeto con

características X en un tiempo t es:

$$h(t, X) = h(t, X_1, \dots, X_p) = h_o(t) \exp \left(\sum_{j=1}^p \alpha_j X_j \right) \quad (\text{A.16})$$

Donde X es el vector de las j variables de estudio independientes del tiempo, h_o es la función de riesgo empleada como referencia. Indica el riesgo de un sujeto cuando todas las variables toman el valor 0 y α_j es el vector de coeficientes de regresión de cada variable.

El modelo de Cox es un modelo semiparamétrico, es decir, incluye una parte paramétrica y una parte no paramétrica que se corresponde con la función de riesgo empleada como referencia (h_o). En el presente trabajo se suprime la parte no paramétrica al hacer uso de la relación de riesgo (HR, *Hazard Rate*), que cuantifica el riesgo de conversión de un sujeto X_S respecto a un sujeto referencia representado por X_R en la siguiente ecuación:

$$HR(X_S, X_R) = \frac{h(t, X_S)}{h(t, X_R)} = \exp \left(\sum_{k=1}^p \alpha_k (X_{S,k} - X_{R,k}) \right). \quad (\text{A.17})$$

Cuando $HR > 1$ indica que la probabilidad de conversión del sujeto es alta mientras que si $HR < 1$ el riesgo de conversión es menor.

El sujeto de referencia (X_R) se calcula a partir del subconjunto de la población dividido para el entrenamiento del modelo. Sus componentes son definidos como los valores medios de este subconjunto escalado mediante la desviación estándar de las medidas.

El modelo de Cox puede ser extendido a variables dependientes o independientes del tiempo mediante la siguiente reformulación del modelo:

$$h(t, X) = h_o(t) \exp \left(\sum_{k=1}^{p_1} \gamma_k \cdot X_k + \sum_{l=1}^{p_2} \delta_l \cdot Y_l(t) \right). \quad (\text{A.18})$$

El primer término incluye los efectos de las p_1 variables independientes del tiempo o proporcionales a él. Las variables se encuentran almacenadas en el vector X_k , mientras que los coeficientes de regresión de cada variable se encuentran almacenados en γ_k . El segundo término incluye los efectos de las p_2 variables dependientes del tiempo que se encuentran almacenadas en el vector $Y_l(t)$. Los coeficientes de regresión asociados a cada variable se encuentran en δ_l .

Para el cálculo de los coeficientes de regresión γ y δ se hace uso de la función de probabilidad parcial expuesta por Cox [23]:

$$L = \prod_{m=1}^M L_m(\alpha) \quad (\text{A.19})$$

Siendo $L_m(\alpha)$:

$$L_m(\alpha) = \frac{h(t_m, X_m)}{\sum_{r \in R_m} h(t_m, X_r)} \quad (\text{A.20})$$

Donde m representa el conjunto de sujetos convertidores siendo M el número total de sujetos convertidores, R_m es el conjunto de riesgo que incluye todos los sujetos que no han convertido en el momento t_m , α representa los parámetros de regresión.

Una vez obtenido el parámetro L se procede al cálculo de los coeficientes α haciendo uso del método de maximización de probabilidad parcial, dando lugar a un conjunto de ecuaciones que pueden despejarse para obtener cada uno de los parámetros.

A.5. Tasa de falsos descubrimientos (FDR, *False Discovery Rate*)

Cuando se lleva a cabo un contraste de hipótesis se obtiene un estadístico y un p-valor. Para la determinación de que dicho p-valor es lo suficientemente bajo o no (aceptando o rechazando la hipótesis nula) se fija un valor crítico (α) a partir del cual se rechazará dicha hipótesis. Para controlar este efecto, se hace uso de los procedimientos de comparación múltiple (MCP, *Multiple Comparison Procedures*), que tienen como objetivo el control de la probabilidad de cometer cualquier error de tipo I en familias de comparaciones bajo consideración simultánea. La definición de esta tasa de error familiar (FWER, *Family-Wise Error Rate*) es la probabilidad de obtener al menos un falso positivo sobre el total de hipótesis realizadas. El control de esta tasa de error familiar es de realización prácticamente obligatoria bajo todas las configuraciones de hipótesis verdaderas y falsas probadas [17].

Considerando el problema de probar de manera simultánea m hipótesis nulas, de las cuales m_o son verdad, tomando R como el número de hipótesis rechazadas. Se asume que se conoce el número de hipótesis (m), R es una variable observable aleatoria, U , V , S y T son variables no observables aleatorias. Si cada hipótesis es analizada a nivel individual comparándose con un valor α , entonces $R = R(\alpha)$ se ve incrementado en α .

Dentro de estas variables aleatorias, la probabilidad de error por comparación (PCER, *Per Comparison Error Rate*) es $E(V/m)$ y el FWER es $P(V \geq 1)$. La prueba de cada hipótesis a un valor α garantiza que $E(V/m) \leq \alpha$ y que $P(V \geq 1) \leq \alpha$.

Definición del FDR

La tasa de falsos descubrimientos o FDR es un método para el control del FWER. Este método se centra en los contrastes que han resultado significativos (p -valor $\leq \alpha$), y controla la tasa de falsos positivos, expresándolos como una parte del total de "descubrimientos". Se establece un q-valor para el control del FDR. Por ejemplo, un q-valor de 0.1 es equivalente a una FDR del 10%, es decir, del total de las comparaciones significativas, se desea que un 10% sean considerados falsos positivos. El q-valor se podría describir como la proporción de falsos positivos esperada en la realización del contraste de hipótesis sobre todas aquellas comparaciones iguales o más extremas (mayor p-valor que la observada).

La proporción de los errores cometidos por el falso rechazo de hipótesis nulas

puede verse a través de la variable aleatoria $Q = V/(V + S)$ —la proporción de las hipótesis nulas rechazadas de forma errónea. Se define $Q = 0$ cuando $V + S = 0$, cuando no puede cometerse error de rechazo incorrecto. Q es una variable aleatoria desconocida y como no se conoce el valor de V o S , se define el FDR Q_e como el valor que se espera obtener de Q [17]:

$$Q_e = E(Q) = EV/(V + S) = E(V/R) \quad (\text{A.21})$$

Para la aplicación del FDR se siguen los siguientes pasos [17]:

1. Ordenar los p-valores obtenidos de menor a mayor.
2. Encontrar el p-valor más grande de manera que $p - valor_i < q \frac{i}{m}$, siendo i la posición del p-valor en la lista ordenada y q el q-valor elegido para el experimento.
3. Todos los p-valores por debajo del obtenido se considerarán significativos.

Apéndice B

Índice de siglas

- **ACC.** *Accuracy* (Precisión).
- **AD.** *Alzheimer's Disease* (Enfermedad de Alzheimer).
- **ADAS-Cog.** *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale.*
- **ADNI.** *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.*
- **AUC.** *Area Under Curve* (Área debajo de la curva)
- **CDR-SB.** *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes.*
- **CSF.** *CerbroSpinal Fluid* (Líquido cefalorraquídeo).
- **CV.** *Cross Validation* (Validación cruzada).
- **FAQ.** *Functional Activities Questionnaire.*
- **FDR.** *False Discovery Rate* (Relación de falso descubrimiento).
- **FTP.** *File Transfer Protocol.*
- **GDS.** *Global Deteriorating Scale.*
- **GRACE.** *Growth models by Alternating Conditional Expectation.*
- **HR.** *Hazard Rate* (Probabilidad de riesgo).
- **IDE.** *Integrated Development Environment* (Entorno de desarrollo).
- **LDA.** *Linear Discriminant Analysis* (Análisis discriminante Lineal).
- **LME.** *Lineal Mixed Effects* (Efectos lineales mixtos).
- **MCI.** *Mild Cognitive Impairment* (Deterioro cognitivo leve).
- **MMSE.** *Mini-Mental State Examination.*
- **MRI.** *Magnetic Resonance Imaging* (Imagen por resonancia magnética).
- **mRMR.** *Minimum Redundancy Maximum Relevance* (Mínima redundancia máxima relevancia).
- **NM.** *Neuropsychological Measurements* (Medidas de tests neuropsicológicos).

- **RAVLT.** *Rey Auditory Verbal Learning Test.*
- **PET.** *Positron Emission Tomography* (Imagen por tomografía de emisión de positrones).
- **pMCI.** *progressive Mild Cognitive Impairment* (Deterioro cognitivo leve progresivo).
- **ROI.** *Region Of Interest* (Región de interés).
- **SEN.** *Sensitivity* (Sensibilidad).
- **sMCI.** *stable Mild Cognitive Impairment* (Deterioro cognitivo leve estable).
- **SPE.** *Specificity* (Especificidad).
- **SSH.** *Secure Shell.*

B.1. Marcadores de MRI

Los marcadores de MRI son descritos en el capítulo 3.

Marcadores de volumetría

Las medidas de volumetría procedentes del procesamiento realizado por FreeSurfer son las siguientes:

- **NHV.** Volumen hipocampal normalizado.
- **NAV.** Volumen amígdala cerebral normalizado.
- **NPV.** Volumen putamen normalizado.
- **NCV.** Volumen caudete normalizado.
- **NPaV.** Volumen globo pálido normalizado.
- **NVEN.** Volumen ventrículo lateral normalizado.

Las medidas de volumetría procedentes de la tabla de ADNIMERGE son las siguientes:

- **NHV.** Volumen hipocampal normalizado.
- **NVV.** Volumen ventricular normalizado.
- **NFV.** Volumen del giro fusiforme normalizado.
- **NMV.** Volumen del lóbulo temporal medial normalizado.
- **NEV.** Volumen de la corteza entorrinal normalizado.

Marcadores de espesores corticales

Las medidas de espesores corticales son las siguientes:

- **ECT.** Espesor de la corteza entorrinal.
- **IPT.** Espesor del lóbulo parietal inferior.
- **ITT.** Espesor del lóbulo temporal inferior.
- **MTT.** Espesor del lóbulo temporal medial.
- **PCT.** Espesor de la corteza cingulada posterior.
- **PRT.** Espesor del precúneo.
- **SPT.** Espesor del lóbulo parietal superior.
- **TPT.** Espesor del polo temporal.
- **MeT.** Suma de todos los espesores.

Bibliografía

- [1] User guide. <https://rcc.uchicago.edu/docs/software/environments/matlab/>.
- [2] Freesurfer system requirements. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/SystemRequirements>.
- [3] Geriatric depression scale. <https://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/geriatric-depression>.
- [4] Mini-mental state exam (mmse) alzheimer?s / dementia test: Administration, accuracy and scoring. <https://www.dementiacarecentral.com/mini-mental-state-exam/>.
- [5] Magerit-3. <https://www.cesvima.upm.es/services/hpc/magerit>.
- [6] Moca test. <https://www.mocatest.org/about/>.
- [7] Rey auditory verbal learning test. <https://bi.cibersam.es/busqueda-de-instrumentos/ficha?Id=189>.
- [8] Xming. <http://www.straightrunning.com/XmingNotes/>.
- [9] What is alzheimer’s disease? <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>.
- [10] Guia del usuario hpc. <https://docs.cesvima.upm.es/docs/magerit/es/latest/>.
- [11] Freesurfer wiki. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>.
- [12] Matlab. <https://www.mathworks.com/products/matlab.html>, .
- [13] Matlab forums. <https://www.mathworks.com/matlabcentral/answers/index>, .
- [14] Alzheimer’s disease. <https://www.nhs.uk/conditions/alzheimers-disease/>.
- [15] Stack overflow. <https://stackoverflow.com/questions/tagged/matlab>.
- [16] tmux. <http://www.sromero.org/wiki/linux/aplicaciones/tmux>.

- [17] Y. Benjamini and Y. Hochberg. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1):289–300, 2021/06/28/ 1995. ISSN 00359246. URL <http://www.jstor.org/stable/2346101>. Full publication date: 1995.
- [18] J. L. Bernal Rusiel, D. Greve, M. Reuter, B. Fischl, and M. Sabuncu. Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with linear mixed effects models. *NeuroImage*, 66, 10 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.065.
- [19] J. L. Bernal-Rusiel, M. Reuter, D. N. Greve, B. Fischl, and M. R. Sabuncu. Spatiotemporal linear mixed effects modeling for the mass-univariate analysis of longitudinal neuroimage data. *NeuroImage*, 81:358–370, 2013. ISSN 1053-8119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.049>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913005430>.
- [20] K. Blennow and H. Hampel. Csf markers for incipient alzheimer’s disease. *The Lancet Neurology*, 2(10):605–613, 2003. ISSN 1474-4422. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00530-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00530-1). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442203005301>.
- [21] M. C. T. Carlos Platero, Lin Lin. Longitudinal neuroimaging hippocampal markers for diagnosing alzheimer’s disease. *Neuroinformatics*, 17:43–61, 1 2019. doi: 10.1007/s12021-018-9380-2.
- [22] S. H. Cho, S. Woo, C. Kim, H. J. Kim, H. Jang, B. C. Kim, S. E. Kim, S. J. Kim, J. P. Kim, Y. H. Jung, S. Lockhart, R. Ossenkoppele, S. Landau, D. L. Na, M. Weiner, S. Kim, and S. W. Seo. Disease progression modelling from preclinical alzheimer’s disease (ad) to ad dementia. *Scientific Reports*, 11(1): 4168, Feb 2021. ISSN 2045-2322. doi: 10.1038/s41598-021-83585-3. URL <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83585-3>.
- [23] D. R. Cox. Partial likelihood. *Biometrika*, 62(2):269–276, 08 1975. ISSN 0006-3444. doi: 10.1093/biomet/62.2.269. URL <https://doi.org/10.1093/biomet/62.2.269>.
- [24] M. C. Donohue, H. Jacqmin-Gadda, M. Le Goff, R. G. Thomas, R. Raman, A. C. Gamst, L. A. Beckett, C. R. Jack Jr., M. W. Weiner, J.-F. Dartigues, and P. S. Aisen. Estimating long-term multivariate progression from short-term data. *Alzheimer’s & Dementia*, 10(5S):S400–S410, 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.10.003>. URL <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.jalz.2013.10.003>.
- [25] M. F. Folstein, S. E. Folstein, and P. R. McHugh. ?mini-mental state?: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3):189–198, 1975. ISSN 0022-3956. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022395675900266>.
- [26] O. Hansson and S. Palmqvist. Swedish biofinder study. <https://biofinder.se/>.

- [27] O. Hansson, J. Seibyl, E. Stomrud, H. Zetterberg, J. Q. Trojanowski, T. Bittner, V. Lifke, V. Corradini, U. Eichenlaub, R. Batrla, K. Buck, K. Zink, C. Rabe, K. Blennow, L. M. Shaw, for the Swedish BioFINDER study group, and A. D. N. Initiative. Csf biomarkers of alzheimer's disease concord with amyloid- β pet and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in biofinder and adni cohorts. *Alzheimer's & Dementia*, 14(11):1470–1481, 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.010>. URL <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.jalz.2018.01.010>.
- [28] R. Heinen, W. H. Bouvy, A. M. Mendrik, M. A. Viergeever, G. J. Biessels, and J. de Bresser. Robustness of automated methods for brain volume measurements across different mri field strengths. *PLOS ONE*, 11(10):1–16, 10 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0165719. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165719>.
- [29] C. P. Hughes, L. Berg, W. Danziger, L. A. Coben, and R. L. Martin. A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140(6):566–572, 1982. doi: 10.1192/bjp.140.6.566.
- [30] C. R. Jack, D. S. Knopman, W. J. Jagust, R. C. Petersen, M. W. Weiner, P. S. Aisen, L. M. Shaw, P. Vemuri, H. J. Wiste, S. D. Weigand, T. G. Lesnick, V. S. Pankratz, M. C. Donohue, and J. Q. Trojanowski. Tracking pathophysiological processes in alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, 12(2):207–216, 2013. ISSN 1474-4422. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442212702910>.
- [31] C. R. Jack Jr., D. A. Bennett, K. Blennow, M. C. Carrillo, B. Dunn, S. B. Haeberlein, D. M. Holtzman, W. Jagust, F. Jessen, J. Karlawish, E. Liu, J. L. Molinuevo, T. Montine, C. Phelps, K. P. Rankin, C. C. Rowe, P. Scheltens, E. Siemers, H. M. Snyder, R. Sperling, Contributors, C. Elliott, E. Masliah, L. Ryan, and N. Silverberg. Nia-aa research framework: Toward a biological definition of alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4):535–562, 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>. URL <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
- [32] T. Khan. Chapter 2 - clinical diagnosis of alzheimer's disease. In T. Khan, editor, *Biomarkers in Alzheimer's Disease*, pages 27–48. Academic Press, 2016. ISBN 978-0-12-804832-0. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804832-0.00002-X>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012804832000002X>.
- [33] S. M. . M.-O. M. Kueper, J. K. The alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (adas-cog): Modifications and responsiveness in pre-dementia populations. a narrative review. *Journal of Alzheimer's disease*, 63:423–444, 2 2018. doi: 10.3233/JAD-170991.
- [34] N. Laird, N. Lange, and D. Stram. Maximum likelihood computations with repeated measures: application of the em algorithm. *Journal of the American Statistical Association*, 82:97–105, 1987.

- [35] M. Lorenzi, M. Filippone, G. B. Frisoni, D. C. Alexander, and S. Ourselin. Probabilistic disease progression modeling to characterize diagnostic uncertainty: Application to staging and prediction in alzheimer's disease. *NeuroImage*, 190:56–68, 2019. ISSN 1053-8119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.08.059>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917307061>. Mapping diseased brains.
- [36] R. J. B. y. B. M. B. Mendenhall, William. *Introducció a la probabilitat y estadística*. Brooks/Cole, 13 edition, 2010. ISBN 978-607-481-466-8.
- [37] E. Moradi, I. Hallikainen, T. Hanninen, and J. Tohka. Rey's auditory verbal learning test scores can be predicted from whole brain mri in alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 13:415–427, 2017. ISSN 2213-1582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.011>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158216302480>.
- [38] S. E. O'Bryant, S. C. Waring, C. M. Cullum, J. Hall, L. Lacritz, P. J. Massman, P. J. Lupo, J. S. Reisch, R. Doody, and T. A. R. Consortium. Staging Dementia Using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores: A Texas Alzheimer's Research Consortium Study. *Archives of Neurology*, 65(8):1091–1095, 08 2008. ISSN 0003-9942. doi: [10.1001/archneur.65.8.1091](https://doi.org/10.1001/archneur.65.8.1091). URL <https://doi.org/10.1001/archneur.65.8.1091>.
- [39] L. M. N. M. K. Ondrej Bezdicek, Hana Stepankova. Toward the processing speed theory of activities of daily living in healthy aging: normative data of the functional activities questionnaire. *Aging Clinical and Experimental Research*, 28(3):239–247, 04 2016. doi: [10.1007/s40520-015-0413-5](https://doi.org/10.1007/s40520-015-0413-5). URL <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0413-5>.
- [40] H. Peng, F. Long, and C. Ding. Feature selection based on mutual information criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 27(8):1226–1238, 2005. doi: [10.1109/TPAMI.2005.159](https://doi.org/10.1109/TPAMI.2005.159).
- [41] A. Petrosian, D. Prokhorov, W. Lajara-Nanson, and R. Schiffer. Recurrent neural network-based approach for early recognition of alzheimer's disease in eeg. *Clinical Neurophysiology*, 112(8):1378–1387, 2001. ISSN 1388-2457. doi: [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00579-X](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00579-X). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138824570100579X>.
- [42] R. I. Pfeffer, T. T. Kurosaki, J. Harrah, C. H., J. M. Chance, and S. Filos. Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community1. *Journal of Gerontology*, 37(3):323–329, 05 1982. ISSN 0022-1422. doi: [10.1093/geronj/37.3.323](https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.323). URL <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.323>.
- [43] C. Platero and M. C. Tobar. Longitudinal survival analysis and two-group comparison for predicting the progression of mild cognitive impairment to alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Methods*, 341:108698, 2020. ISSN 0165-0270. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108698>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027020301217>.

- [44] M. Radovic, M. Ghalwash, N. Filipovic, and Z. Obradovic. Minimum redundancy maximum relevance feature selection approach for temporal gene expression data. *BMC Bioinformatics*, 18(1):9, Jan 2017. ISSN 1471-2105. doi: 10.1186/s12859-016-1423-9. URL <https://doi.org/10.1186/s12859-016-1423-9>.
- [45] M. Reuter, N. J. Schmansky, H. D. Rosas, and B. Fischl. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61(4):1402–1418, 2012. ISSN 1053-8119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912002765>.
- [46] M. B. Sánchez. Estimación del tiempo de progresión a alzheimer de sujetos con deterioro cognitivo leve mediante un estudio longitudinal con medidas neuropsicológicas, imagen de resonancia magnética e imagen de tensor de difusión. 2020.
- [47] N. Smailagic, L. Lafortune, S. Kelly, C. Hyde, and C. Brayne. 18f-fdg pet for prediction of conversion to alzheimer’s disease dementia in people with mild cognitive impairment: An updated systematic review of test accuracy. *Journal of Alzheimer’s disease : JAD*, 64(4):1175–1194, 2018. ISSN 1875-8908. doi: 10.3233/JAD-171125. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30010119>. 30010119[pmid].
- [48] E. Teng, B. W. Becker, E. Woo, D. S. Knopman, J. L. Cummings, and P. H. Lu. Utility of the functional activities questionnaire for distinguishing mild cognitive impairment from very mild alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 24(4):348–353, 2010. ISSN 1546-4156. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181e2fc84. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592580>. 20592580[pmid].
- [49] F. Thabtah, R. Spencer, and Y. Ye. The correlation of everyday cognition test scores and the progression of alzheimer’s disease: a data analytics study. *Health Information Science and Systems*, 8(1):24, Jul 2020. ISSN 2047-2501. doi: 10.1007/s13755-020-00114-8. URL <https://doi.org/10.1007/s13755-020-00114-8>.
- [50] S. Tomaszewski Farias, D. Mungas, D. J. Harvey, A. Simmons, B. R. Reed, and C. DeCarli. The measurement of everyday cognition: Development and validation of a short form of the everyday cognition scales. *Alzheimer’s & Dementia*, 7(6):593–601, 2011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.02.007>. URL <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.jalz.2011.02.007>.
- [51] M. S. Uddin, M. T. Kabir, A. Al Mamun, M. M. Abdel-Daim, G. E. Barreto, and G. M. Ashraf. Apoe and alzheimer’s disease: Evidence mounts that targeting apoe4 may combat alzheimer’s pathogenesis. *Molecular Neurobiology*, 56(4):2450–2465, Apr 2019. ISSN 1559-1182. doi: 10.1007/s12035-018-1237-z. URL <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1237-z>.
- [52] E. van den Berg, J. Poos, L. Jiskoot, L. Heijnen, S. Franzen, R. Steketee, R. Meijboom, F. de Jong, H. Seelaar, J. van Swieten, and et al. Differences

in discriminability and response bias on rey auditory verbal learning test delayed recognition in behavioral variant frontotemporal dementia and alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 26(9):918-926, 2020. doi: 10.1017/S1355617720000375.

- [53] J. Whitwell, W. Crum, H. Watt, and N. Fox. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative mr imaging. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 22(8):1483-1489, September 2001. ISSN 0195-6108. URL <http://intl.ajnr.org/cgi/content/full/22/8/1483>.