



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica y Automática Industrial

TRABAJO FIN DE GRADO

ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE
BIOMARCADORES Y NEUROIMAGEN DEL
DECLIVE COGNITIVO EN PACIENTES CON
PARKINSON

Miguel Lerín Alonso.

Tutor: Carlos Platero Dueñas.

Departamento: Ingeniería Eléctrica, Electrónica, Automática y Física Aplicada.

Madrid, Julio, 2021



POLITÉCNICA



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica y Automática Industrial

TRABAJO FIN DE GRADO

**ANÁLISIS LONGITUDINAL
MEDIANTE BIOMARCADORES
Y NEUROIMAGEN DEL
DECLIVE COGNITIVO EN
PACIENTES CON PARKINSON**

Firma Autor

Firma Tutor

Copyright ©2021. Miguel Lerín Alonso.

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: Análisis longitudinal mediante biomarcadores y neuroimagen del declive cognitivo en pacientes con Parkinson

Autor: Miguel Lerín Alonso

Tutor: Carlos Platero Dueñas

Cotutor: No aplica

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

A mis padres. Porque confiáis en mí y siempre me habéis inculcado los valores del sentido del deber, el tesón, el respeto por los demás y esas ganas de luchar por lo que quiero.

A mi hermano Javier. Porque siempre estás ahí para sacarme una sonrisa y eres el que mejor aguanta mi carácter.

A mis abuelos. Porque me queréis y me ponéis los pies en la tierra allá donde estéis. Después de todo, sois unos luchadores de los que estoy orgulloso.

A mis tíos. Por tratarme como uno más, especialmente a Paco y a Julián. Uno por ser mi referente ingenieril, el otro por el interés que siempre ha mostrado en mi carrera y los dos por sus consejos.

A todos mis amigos. Porque con vosotros siempre aprendo algo nuevo y véis que si lo necesito, me apoyáis sin condición.

Y por último, pero no menos importante, a mi tutor Carlos. Por su enorme paciencia, por su orientación, por sus enseñanzas, por la gran oportunidad que me ha brindado en este tiempo y por introducirme al mundo de la inteligencia artificial y el análisis de datos.

A todos vosotros con todo lo que tengo, que es mi corazón, os digo sinceramente:
Gracias.

Resumen

La enfermedad de Parkinson es uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes y que más deterioran la calidad de vida del paciente y aquellos que le rodean. El objetivo de este proyecto es el análisis de los diferentes conjuntos de biomarcadores utilizados para la elaboración de modelos predictivos de diagnóstico de la enfermedad. En concreto, se busca sintetizar un modelo que aproxime de forma precisa y defina el tránsito del paciente al estadio de declive cognitivo leve (MCI).

Dada la lenta progresión de la enfermedad y la influencia de multitud de factores en su evolución, se utilizan datos provenientes de diversas fuentes como las imágenes de resonancia magnética (MRI), el déficit de transporte de dopamina (DAT) o los resultados de pruebas neuropsicológicas de distinta índole. El uso de diferentes técnicas de análisis para la elaboración de modelos de progreso de la enfermedad (DPM) arroja una perspectiva más amplia del comportamiento de la patología. Este enfoque ofrece la posibilidad de realizar un diagnóstico más temprano que mejore el tratamiento del enfermo y ralentice la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, MCI, MRI, Modelo Predictivo, Estudio Longitudinal, DPM.

Abstract

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative disorders and one of those which most deteriorates life standards of the patients and those around them. The aim of this project is to analyze the different biomarkers used for the development of predictive diagnosis models for the illness. More specifically, the main purpose is the synthesis of a model able to accurately approximate patient's transition to Mild Cognitive Impairment (MCI) stage.

Given the disease's slow progression and the influence of a multitude of factors on its evolution, data from various sources such as Magnetic Resonance Imaging (MRI), dopamine transporter (DAT) or neuropsychological test are used. The deployment of different analysis techniques for the development of Disease Progression Models (DPM) provides a broader perspective of the pathology's behaviour. This approach offers the possibility of making an earlier diagnosis that improves the treatment of the patient and slows down the advance of the disease.

Keywords: Parkinson's Disease, MCI, MRI, Predictive model, Longitudinal study, DPM.

Índice general

Agradecimientos	IX
Resumen	XI
Abstract	XIII
Índice	XX
1. Introducción	1
1.1. Introducción a la enfermedad de Parkinson.	1
1.1.1. Síntomas [22].	2
1.1.2. Factores de riesgo.	4
1.1.3. Diagnóstico.	5
1.1.4. Tratamiento.	6
1.1.5. Impacto económico y social.	7
1.2. Naturaleza del estudio.	8
1.3. Objetivos del estudio.	9
1.4. Estructura del documento	10
2. Estado del arte.	11
2.1. Cortical atrophy patterns in early Parkinson’s disease patients using hierarchical cluster analysis. [104] (Uribe2018)	11
2.1.1. Introducción.	11
2.1.2. Métodos empleados.	12
2.1.3. Resultados y discusión.	13
2.2. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson’s disease: a cohort study. [97] (Schrag2017)	15
2.2.1. Introducción.	15

2.2.2.	Métodos empleados.	15
2.2.3.	Resultados y discusión.	18
2.3.	Brain Amyloid Contribution to Cognitive Dysfunction in Early-Stage Parkinson's Disease: The PPMI Dataset. [40] (Fiorenzato2018)	20
2.3.1.	Introducción.	20
2.3.2.	Métodos empleados.	21
2.3.3.	Resultados y discusión.	24
2.4.	Multiple modality biomarker prediction of cognitive impairment in prospectively followed de novo Parkinson disease. [24] (Caspell2017) .	26
2.4.1.	Introducción.	26
2.4.2.	Métodos empleados.	27
2.4.3.	Resultados y discusión.	32
2.5.	Spatiotemporal linear mixed effects modeling for the mass-univariate analysis of longitudinal neuroimage data [19] (Bernal2013b)	35
2.5.1.	Introducción	35
2.5.2.	Métodos empleados	36
2.5.3.	Resultados y discusión	38
2.6.	Longitudinal survival analysis and two-group comparison for predicting the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [83] (Platero2020)	40
2.6.1.	Introducción	40
2.6.2.	Métodos empleados	41
2.6.3.	Resultados y discusión	45
2.7.	Estimating long-term multivariate progression from short-term data [33] (Donohue2014)	47
2.7.1.	Introducción	47
2.7.2.	Métodos empleados	48
2.7.3.	Modelo propuesto	49
2.7.4.	Resultados y discusión	50
2.8.	Conclusión del capítulo.	51
3.	Datos empleados, herramientas y materiales	55
3.1.	Introducción	55
3.2.	Iniciativa PPMI	55
3.2.1.	Datos de la población de estudio	56
3.2.2.	Datos clínicos y biomarcadores	58

3.2.3.	Introducción a la interfaz de PPMI	62
3.2.4.	Búsqueda de imágenes ponderadas en T1.	63
3.3.	Herramientas empleadas	67
3.3.1.	MATLAB	67
3.3.2.	FreeSurfer	68
3.3.3.	LaTeX	68
3.3.4.	PuTTY.	69
3.3.5.	Xming.	69
3.3.6.	Filezilla.	70
3.3.7.	Mendeley.	70
3.3.8.	R	70
3.3.9.	tmux	71
3.3.10.	Magerit-3	71
4.	Métodos	73
4.1.	Introducción	73
4.2.	Selección de sujetos	73
4.2.1.	Criterios	74
4.2.2.	Proceso de clasificación empleado.	76
4.3.	Selección de visitas. Obtención de imágenes MRI	78
4.3.1.	Consideraciones previas	79
4.3.2.	Cotejo de tablas	80
4.3.3.	Búsqueda de visitas en la base de datos PPMI	82
4.3.4.	Clasificación de imágenes provenientes de PPMI según protocolo de adquisición	82
4.3.5.	Cotejo entre visitas propuestas y procesadas	84
4.4.	Organización de la información	85
4.5.	Procesamiento de imágenes	87
4.5.1.	Preparación de lote de procesamiento	88
4.5.2.	Fases de procesamiento	88
4.6.	Estructuración de la información	91
4.6.1.	Obtención de <i>Clinical Data</i> , <i>Aseg</i> y <i>Aparc</i> ¹	91
4.6.2.	Adición de nuevas visitas a Tresults ²	92
4.7.	Control de calidad	93

¹Ficheros de código fuente utilizados disponibles en el directorio *demo/getAsegAparcPPMI/*

²Ficheros de código fuente utilizados disponibles en el directorio *demo/JoinPPMIApr20/*

4.7.1.	Correlación de medidas	93
4.7.2.	Comparación con Bernal[16]	94
4.8.	Análisis masivo	95
4.8.1.	Obtención de espesor cortical	96
4.8.2.	Unión de datos	96
4.8.3.	Modelado LME masivo	96
4.8.4.	Obtención de q-valores	98
4.8.5.	Generación de clústeres y agrupación de datos	99
4.9.	Análisis multivariante	99
4.9.1.	Construcción de modelos predictivos	100
4.9.2.	Modelado con GRACE	102
4.10.	Sistemas de computación	104
4.10.1.	Utilización de tmux	104
4.10.2.	Empleo de Magerit-3	107
5.	Resultados	115
5.1.	Introducción	115
5.2.	Selección de sujetos	115
5.3.	Control de calidad	117
5.3.1.	Correlación de medidas	117
5.3.2.	Comparación con Bernal[16]	119
5.4.	Análisis masivo	121
5.4.1.	Mapas según el criterio <i>cogstate</i>	122
5.4.2.	Mapas según el criterio <i>MCI_testscore</i>	125
5.5.	Análisis multivariante	128
5.5.1.	Consideraciones previas sobre las poblaciones de estudio . . .	128
5.5.2.	Modelos predictivos	129
5.5.3.	Modelado de progresión con GRACE	134
6.	Discusión y conclusiones	147
6.1.	Discusión	147
6.1.1.	Análisis masivo	147
6.1.2.	Modelos predictivos	150
6.1.3.	Modelado de progresión de la enfermedad con GRACE	152
6.2.	Conclusión	159

6.2.1.	Análisis general del proyecto	159
6.2.2.	Aportes	161
6.2.3.	Limitaciones	162
6.2.4.	Experiencia personal	162
6.3.	Desarrollos futuros	163
A.	Análisis estadístico aplicado a ciencias de la salud.	165
A.1.	Introducción.	165
A.2.	Conceptos básicos.	165
A.2.1.	Inferencia estadística.	165
A.2.2.	Pruebas de hipótesis.	166
A.2.3.	Estadísticos y p-valor.	167
A.2.4.	Tratamiento de errores.	168
A.2.5.	FDR y q-valores	168
A.2.6.	Calidad del experimento	169
A.3.	Modelos de análisis de la varianza.	170
A.4.	Métodos no paramétricos.	172
A.4.1.	Prueba U de Mann-Whitney.	172
A.4.2.	Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.	173
A.5.	Modelo de efectos lineales mixtos	174
A.5.1.	Definición	174
A.5.2.	Ecuación general	175
A.5.3.	Estimación de parámetros	176
A.5.4.	Prueba de hipótesis	177
A.6.	Análisis de supervivencia	177
A.6.1.	Modelo de Cox	177
B.	Introducción a la neuroimagen	179
B.1.	Diagnóstico de la PD y técnicas MRI	179
B.2.	Funcionamiento de equipo MRI	179
B.3.	Fundamento físico	180
B.3.1.	Tiempos T1 y T2	181
C.	Procesamiento de neuroimagen MRI con FreeSurfer	183
C.1.	recon-all	183

C.1.1. autorecon1 [89, Secciones 5.1 a 5.5]	184
C.1.2. autorecon2 [89, Secciones 5.6 a 5.23]	184
C.1.3. autorecon3 [89, Secciones 5.6 a 5.23]	186
C.1.4. recon-all -base	188
C.2. recon-all -long	188
C.3. Introducción a FreeView.	190
D. Ubicación de los datos empleados	191
D.1. Máquina virtual Gauss	191
D.1.1. Visitas procesadas por Marina Ruiz [95]	191
D.1.2. Visitas procesadas por Álvaro Fernández [39]	192
D.1.3. Lotes procesados en este estudio	194
E. Siglas y acrónimos	197
Bibliografía	203

Índice de figuras

1.1.	Cuerpo de Lewy en tejido neuronal.	2
1.2.	Algunos síntomas motores de la PD.	3
1.3.	Progresión de síntomas de la PD con el transcurso del tiempo [56]. . .	4
1.4.	Escala de Hoehn-Yard ampliada.	6
1.5.	Impacto económico de la PD en Estados Unidos. Tendencia proyectada entre los años 2017 y 2037. [110]	8
1.6.	Ramas del campo de la Inteligencia Artificial.	9
2.1.	Patrones de atrofia cortical encontrados [104].	14
2.2.	Secciones cerebrales en el espacio MNI [78].	30
2.3.	Potencia estadística de cada prueba según FDR (izquierda) y tamaño de la muestra (derecha)	39
2.4.	Doble bucle anidado de validación cruzada empleado	45
2.5.	Dinámica propuesta por Jack et al.	48
2.6.	Trayectorias y modelos ensayados para las dos poblaciones estudiadas	51
3.1.	Descargas mundiales de datos PPMI en el año 2018. [64]	56
3.2.	Logotipo de PPMI.	56
3.3.	Resumen de los lotes de imágenes y visitas que se incluyen en el estudio. En este estudio solamente se toman visitas de sujetos PD, por lo que los sujetos sanos presentes en otros lotes son filtrados y eliminados. Aquellas visitas repetidas aparecen marcadas en color rojo.	57
3.4.	Ejemplo de prueba MoCA [70]	60
3.5.	Creación de usuario en PPMI.	62
3.6.	Credenciales de registro PPMI.	63
3.7.	Interfaz para las descargas.	64
3.8.	Interfaz de búsqueda <i>Search</i>	65
3.9.	Interfaz de búsqueda <i>Advanced Search</i>	66
3.10.	Creación de una nueva colección de imágenes.	66

3.11. Descarga de colecciones.	67
3.12. Ejemplos de aplicaciones de MATLAB.	67
3.13. Logotipo de FreeSurfer.	68
3.14. Logotipo de <i>The LaTeX Project</i>	68
3.15. Logotipo de PuTTY.	69
3.16. Logotipo de Xming.	69
3.17. Logotipo de Filezilla.	70
3.18. Logotipo de Mendeley.	70
3.19. Logotipo de R	71
3.20.	71
3.21.	72
4.1. Imagen MPRAGE frente a SPGR [96].	80
4.2. Criterios de búsqueda de imágenes MRI en la base de datos de PPMI	82
4.3. Imágenes encontradas en la base de datos de PPMI	82
4.4. Nueva sesión iniciada.	105
4.5. Ejemplo de terminal con tmux	106
4.6. Ejemplo de sesiones listadas.	107
5.1. Tiempos de conversión para cada prueba.	116
5.2. Tiempos de censura para cada prueba.	116
5.3. Comparación entre coeficientes de Dice y Pearson para el hipocampo y el cortex.	118
5.4. Comparación de medidas de volumen de hipocampo y cortex entorri- nal entre ambos hemisferios	118
5.5. Trayectorias medias de pérdida de NHV y ECT para sujetos de control y diagnóstico de declive cognitivo leve	119
5.6. Distribución de valores de NHV al comienzo del estudio y atrofia.	120
5.7. Distribución de valores de ECT al comienzo del estudio y atrofia.	121
5.8. Análisis masivo para criterio <i>cogstate</i> tomando en cuenta el efecto del grupo al comienzo del estudio. Se muestran las vistas de los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho(derecha)	123
5.9. Análisis masivo para criterio <i>cogstate</i> tomando en cuenta la interacción del grupo con el tiempo transcurrido. Se muestran las vistas de los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho(derecha)	124
5.10. Análisis masivo para criterio <i>MCI_testscore</i> tomando en cuenta el efecto del grupo al comienzo del estudio. Se muestran las vistas de los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho(derecha)	126

5.11. Análisis masivo para criterio *MCI_testscores* tomando en cuenta el efecto del grupo con el tiempo transcurrido. Se muestran las vistas de los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho(derecha) 127

5.12. Trayectorias *long-term* y *sort-term* obtenidas a través del criterio *cogstate*. Color rojo para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁺, verde para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁻ y negro para trayectoria *long-term* 136

5.13. Funciones monótonas $g(t + \gamma_i)$ para criterio *cogstate* 136

5.14. Matriz de correlación del intercepto según el criterio *cogstate*. Se evalúa el vector [REM HVLTRDLY SFT MEANPUT MEANCAU AbetaTAU BSV Age] 137

5.15. Matriz de correlación de la pendiente según el criterio *cogstate*. Se evalúa el vector [REM HVLTRDLY SFT MEANPUT MEANCAU AbetaTAU BSV Age] 137

5.16. Distribución temporal de la población seleccionada con criterio *cogstate* en función de su tiempo de evolución γ_i 137

5.17. Trayectorias *long-term* y *sort-term* obtenidas a partir del criterio *MCI_testscores*. Color rojo para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁺, verde para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁻ y negro para trayectoria *long-term* 139

5.18. Funciones monótonas $g(t + \gamma_i)$ para criterio *MCI_testscores* 139

5.19. Matriz de correlación de el intercepto según el criterio *MCI_testscores*. Se evalúa el vector [MOCA REM JLO INMEDIATE HVLTRDLY ECT INT] 140

5.20. Matriz de correlación de la pendiente según el criterio *MCI_testscores*. Se evalúa el vector [MOCA REM JLO INMEDIATE HVLTRDLY ECT INT] 140

5.21. Distribución temporal de la población seleccionada con criterio *MCI_testscores* en función de su tiempo de evolución γ_i 141

5.22. Trayectorias *long-term* y *sort-term* obtenidas a partir del criterio *MCI_testscores* para la población general PD. Color rojo para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁺, verde para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁻ y negro para trayectoria *long-term* 142

5.23. Funciones monótonas $g(t + \gamma_i)$ para criterio *MCI_testscores* 142

5.24. Matriz de correlación de el intercepto según el criterio *cogstate*. Se evalúa el vector [MOCA LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU Age] para la población general PD 143

5.25. Matriz de correlación de la pendiente según el criterio *cogstate*. Se evalúa el vector [MOCA LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU Age] para la población general PD 143

5.26. Distribución temporal de la población seleccionada con criterio *MCI_testscores* en función de su tiempo de evolución γ_i 144

5.27. Trayectorias <i>long-term</i> y <i>short-term</i> obtenidas a partir del criterio <i>MCI_testscores</i> para la población general	145
5.28. Funciones monótonas $g(t + \gamma_i)$ para criterio <i>MCI_testscores</i>	145
5.29. Matriz de correlación de el intercepto según el criterio <i>MCI_testscores</i> . Se evalúa el vector [GDS REM SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY] para la población general PD	146
5.30. Matriz de correlación de la pendiente según el criterio <i>MCI_testscores</i> . Se evalúa el vector [GDS REM SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY] para la población general PD	146
5.31. Distribución temporal de la población seleccionada con criterio <i>MCI_testscores</i> en función de su tiempo de evolución γ_i	146
6.1. Comparación entre criterios según efecto del grupo. Criterio <i>cogstate</i> en la parte superior y criterio <i>MCI_testscores</i> en la inferior	148
6.2. Comparación entre criterios según interacción con el tiempo. Criterio <i>cogstate</i> en la parte superior y criterio <i>MCI_testscores</i> en la inferior	149
6.3. Tiempos de conversión para cada prueba.	149
6.4. Trayectorias <i>long-term</i> para las dos poblaciones según criterio <i>cogstate</i>	156
6.5. Trayectorias <i>long-term</i> para las dos poblaciones según criterio <i>MCI_testscores</i>	157
6.6. Trayectorias <i>long-term</i> para marcadores comunes entre las dos po- blaciones	158
A.1. Correspondencia entre tipos de hipótesis y pruebas de una o dos colas	167
A.2. Ejemplo de rechazo de hipótesis.	168
A.3. Definición de indicadores de calidad.	169
A.4. Curvas ROC de calidades <i>Perfecta</i> , <i>Buena</i> y <i>Mala</i> respectivamente.	170
A.5. Partes de un diagrama de cajas.	171
A.6. Correspondencia entre diagramas de cajas y bigotes y distribuciones normales de igual varianza.	172
B.1. Sistema de bobinas en equipo MRI.	180
B.2. Esquema de movimiento de precesión de núcleos de hidrógeno exci- tados ante campos magnéticos.	181
B.3. Comportamiento de magnetización longitudinal de las imágenes T1 (izquierda) frente al propio de la magnetización transversal de las imágenes T2 (derecha).	182
C.1. Operación QSphere	186
C.2. Parcelación cortical	187
C.3. Etapas de recon-all. Esquema simplificado	187

C.4. Ejemplo de uso de FreeView 190

Índice de tablas

2.1. Evaluaciones neuropsicológicas y motoras.	13
3.1. Datos pertenecientes a sujetos con y sin declive cognitivo leve	57
3.2. Visitas pertenecientes a sujetos con y sin declive cognitivo leve según fecha de visita. Clave: BL= <i>baseline</i> , V04=año 1, V06=año 2, V08=año3, V10=año4, V12=año5, ST= <i>Symptomatic Therapy Visit</i>	58
3.3. Datos provenientes de neuroimagen MRI ponderada en T1 de volumetría y espesor cortical en la visita <i>baseline</i>	58
3.4. Datos clínicos, demográficos, cognitivos, motores y neuroimagen de los sujetos de estudio en la visita <i>baseline</i>	59
4.1. Estudio transversal frente a longitudinal	87
4.2. tablas de datos clínicos, aseg y aparc resultantes de los lotes 72v_72s y 62v_18s	92
5.1. Distribución de sujetos MCI según criterio de diagnóstico	115
5.2. Resultados de modelos predictivos con análisis de supervivencia de Cox para la población con visitas T1. Las letras CS indican que la población ha sido separada según el criterio <i>cogstate</i> mientras que las MT son las referentes al criterio <i>MCI_testscores</i> . Significado de las siglas disponible en el apéndice E	130
5.3. Resultados de modelos predictivos con análisis de supervivencia de Cox para la población general PD. Las letras CS indican que la población ha sido separada según el criterio <i>cogstate</i> mientras que las MT son las referentes al criterio <i>MCI_testscores</i> . Significado de las siglas disponible en el apéndice E	133
5.4. Resultados de pruebas GRACE para criterio <i>cogstate</i> . Acrónimos disponibles en el apéndice E	135
5.5. Resultados de pruebas GRACE para criterio <i>MCI_testscores</i> . Acrónimos disponibles en el apéndice E	138
5.6. Resultados de pruebas GRACE con criterio <i>cogstate</i> para la población general PD. Acrónimos disponibles en el apéndice E	141

- 5.7. Resultados de pruebas GRACE con criterio *MCI_testscores* para la población general PD. Acrónimos disponibles en el apéndice E 144

- 6.1. Comparación. Correlaciones obtenidas para vectores de características del modelado GRACE en la población general con criterio *cogstate* (ver tabla 5.6). Aplicación sobre ambas poblaciones 154
- 6.2. Valores de tiempo umbral, SEN, SPE y correlación obtenida con el tiempo de conversión para la población general PD sin datos de visitas MRI. Los resultados con el criterio *cogstate* incluyen como covariable la edad 154
- 6.3. Valores de tiempo umbral, SEN, SPE y correlación obtenida con el tiempo de conversión para la población con datos de visitas MRI. Los resultados con el criterio *cogstate* incluyen como covariable la edad . . 154

Capítulo 1

Introducción

1.1. Introducción a la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (*Parkinson's Disease* o PD) es uno de los trastornos neurológicos más comunes. Esta patología consiste en un desorden neurológico progresivo cuyos síntomas más característicos son la reducción paulatina de capacidad motora y la pérdida de eficiencia en los mecanismos de secreción de *dopamina*, el neurotransmisor responsable de la coordinación y movimiento del aparato locomotor. [112]

Su principal causa es el desgaste de las células dopaminérgicas localizadas en la sustancia nigra del cerebro. Esta muerte temprana de células ocasiona un déficit en la cantidad de dopamina requerida para habilitar un determinada señal de activación muscular. Dicho déficit afecta directamente a los *ganglios basales*, agrupaciones esféricas de neuronas conectadas directamente a la corteza cerebral y responsables del control de actos motores repetitivos y automatizados como saltar, caminar, manejar los cubiertos o utilizar los pedales del coche.

Este déficit dopaminérgico encuentra su principal causa en la acumulación de placas de proteínas α -sinucleína y beta-amiloide ($A\beta$) en las neuronas motoras. Si bien, ambas proteínas están íntimamente asociadas con el desarrollo de la PD, es característica la forma en la que se acumula esta primera, en los conocidos como *Cuerpos de Lewy* (figura 1.1). Los mismos patrones de acumulación de α -sinucleína en el cerebro también han sido observados no sólo en modelos humanos, sino también en modelos animales de roedores y primates no humanos [27].



Figura 1.1: Cuerpo de Lewy en tejido neuronal.

1.1.1. Síntomas [22].

La PD es una enfermedad neurodegenerativa conocida sobre todo por su característico temblor asimétrico en el reposo. Sin embargo, el cuadro clínico de esta patología es mucho más amplio, pues incluye también numerosos síntomas tanto motores como no motores. La intención de esta sección es ofrecer una breve descripción de éstos según puedan afectar directamente al sistema motor o no.

Síntomas motores.

1. Bradiquinesia.

Es la lentitud y pérdida de agilidad o espontaneidad en los movimientos cotidianos y automáticos. Al principio se da de forma intermitente y va empeorando con el transcurso de la enfermedad. Es fácil de detectar, basta con observar detenidamente la agilidad motriz del paciente a la hora de realizar movimientos simples y cotidianos como escribir, manejar los cubiertos para comer o atarse los cordones de los zapatos.

2. Temblor asimétrico en reposo.

Es el síntoma más conocido de la enfermedad. Es más notorio en posiciones de reposo y desaparece durante el periodo de sueño o realizando movimientos voluntarios. Si bien este síntoma puede darse en cualquier región del organismo, en la mayoría de los casos comienza únicamente en un lateral y de forma localizada en manos, pies, piernas o mandíbula. Es muy común que a partir de estas dos primeras ubicaciones se extienda al resto del cuerpo de forma paulatina.

3. Rigidez.

Estado en el que los músculos permanecen contraídos y extendidos sin posibilidad de ser movidos fácilmente, bien sea de manera voluntaria o no. La rigidez de los músculos puede producir dolores derivados de la postura adoptada y la propia resistencia al movimiento. Estas molestias ocasionan que el paciente más avanzado tienda a adoptar posturas de *signo de Pisa*, como la de la figura 1.2a, que compensen o mitiguen el dolor.

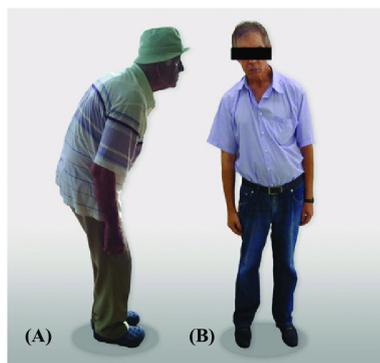
4. Postura inestable.

Aparece de forma gradual y tardía. Al paciente le cuesta cada vez más mantener el equilibrio y ve como menguan sus reflejos gradualmente, pudiendo quedar paralizado en cualquier instante. Los pacientes de PD para mantener el equilibrio se suelen ver obligados a caminar con pasos rápidos y pequeños, una forma

de andar conocida como *festinación* que puede ser vista en la figura 1.2b.

5. Otros síntomas motores.

Conforme avanza la enfermedad de Parkinson en el paciente, no es extraño que aparezcan otros síntomas motores como dificultad para deglutir (disfagia), atragantamientos y salivaciones continuas. Destacan también el hormigueo de piernas durante el sueño con necesidad involuntaria de caminar, conocido como *Síndrome de las piernas inquietas*, o las alteraciones en el lenguaje oral y escrito.



(a) Pacientes Parkinson en signo de Pisa.



(b) VIDEO: Rigidez y paso festinado [102].

Figura 1.2: Algunos síntomas motores de la PD.

Síntomas no motores.

1. Trastornos neuropsiquiátricos.

En estadios más avanzados de la PD es usual que los pacientes experimenten cambios de humor repentinos derivados de estados de depresión, ansiedad o apatía. Capacidades cognitivas como la memoria, la capacidad de atención o el autocontrol emocional también se ven afectados por esta enfermedad.

2. Trastornos de sueño.

El Parkinson está íntimamente relacionado con alteraciones en la fase REM del sueño, llegando a afectar una proporción del 33% al 46% de los pacientes diagnosticados [55]. Este tipo de problemas suelen manifestarse como cuadros de insomnio o sueño fragmentado. En etapas tardías de la enfermedad los cuadros clínicos se vuelven más severos, pues es el momento en el que se le unen alucinaciones y delirios consecuencia del paso a declive cognitivo.

3. Trastornos sensoriales.

Un síntoma característico de enfermedades neurológicas como la PD es la pérdida de olfato o *anosmia*. También es posible notar cambios en la visualización espacial, distinción de texturas o pérdida del gusto.

4. Otros síntomas no motores.

La PD también está ligada a problemas relacionados con el aparato digestivo y excretor. En el primer caso es posible tratar con pacientes que muestran cuadros estreñimiento, falta de apetito o incluso cambios repentinos de peso corporal. En el caso del aparato excretor, los sujetos diagnosticados con PD en un estado

avanzado pueden mostrar signos de incontinencia urinaria y sudoración deficiente, acarreado esta última acumulación de sebo cutáneo en regiones como nariz, frente o cuero cabelludo [74].

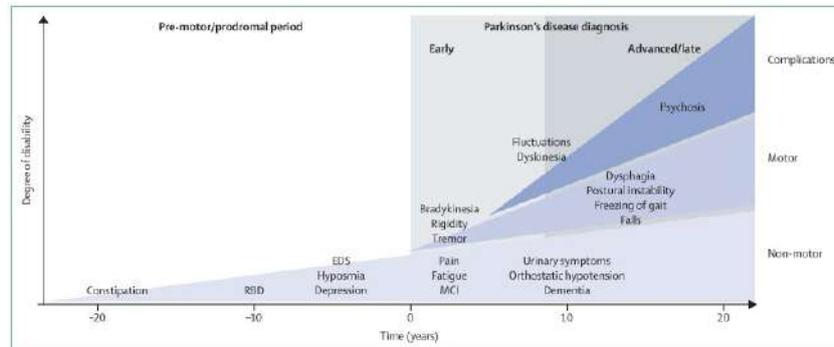


Figura 1.3: Progresión de síntomas de la PD con el transcurso del tiempo [56].

1.1.2. Factores de riesgo.

En su mayoría, la mayor parte de los diagnósticos PD son casos esporádicos que suelen presentar una evolución dinámica y condicionada por multitud de factores [106]. No obstante, se ha visto que aquellos factores de riesgo más influyentes en el futuro desarrollo de la enfermedad pueden ser divididos en modificables y no modificables.

Factores de riesgo no modificables.

Son aquellos factores que son inherentes al propio sujeto. Es decir, están condicionados desde su nacimiento. En la PD los más influyentes son:

- **Edad.**

El proceso de envejecimiento celular está relacionado directamente con el déficit dopaminérgico causante de la PD a través de mecanismos como la presencia de deficiencias en la respiración celular o la degradación descontrolada de proteínas en la sustancia nigra [87]. Resultando de este modo un factor de riesgo crítico para el desarrollo y evolución de la enfermedad en cada paciente.

- **Genética.**

Éste es, junto a la edad, el factor de mayor riesgo en el desarrollo de la enfermedad. Existen dos genes cuyas mutaciones son un buen indicador del desarrollo de PD: parkin y LRRK2. El gen parkin es responsable de una transmisión hereditaria dominante de la PD en la mitad de los casos con antecedentes familiares[69]. Mientras tanto, el gen LRRK2 actúa con una transmisión hereditaria recesiva. Las mutaciones de este último gen están íntimamente ligadas a la acumulación de α -sinucleína [94].

El análisis genético también ha abierto un nuevo camino en la investigación de la enfermedad, ya que la PD comparte algunos genes mutados con la enfermedad de Alzheimer. Un ejemplo es la proteína APOE ϵ 4 [36], que se considera de gran influencia en el desarrollo de demencia en enfermedades de este tipo.

- **Sexo.**

La PD es un patología que suele afectar mayormente a hombres. Siendo la proporción de enfermos en varones frente a hembras de 3:2 [86], ha sido observado que la progresión del declive motor es superior en los primeros mientras que la progresión en declive cognitivo ha seguido un ritmo similar en ambos géneros.

- **Etnia.**

Si bien la PD es una enfermedad que afecta a individuos de todas las partes del mundo, la etnia caucasica es la posee la mayor parte de diagnósticos Parkinson realizados. El motivo de este suceso todavía no está claro y existen tanto opiniones que apuntan hacia una clara injerencia de este factor en el diagnóstico [105] como informes que señalan la influencia de otros factores como el conjunto de datos disponibles, el nivel socio-económico o incluso las diferencias entre sistemas sanitarios de distintos países [15].

Factores de riesgo modificables.

Son aquellos factores de riesgo que están asociados a hábitos y comportamientos del sujeto. Por lo que pueden ser objetivo de acciones de prevención y tratamiento paliativo. Aquellos que se ha visto que poseen mayor relevancia son:

- **Alimentación y actividad física.**

Un estilo de vida saludable, capaz de incorporar una dieta equilibrada y ejercicio físico habitual y de intensidad moderada ha demostrado ser un factor preventivo para el desarrollo de declive motor y cognitivo de esta enfermedad [14]. La adquisición de este tipo de hábitos saludables está recomendada como una estrategia de gran importancia en cuanto al retraso de la aparición de síntomas en pacientes diagnosticados con Parkinson, favoreciendo aspectos mentales como la flexibilidad, la concentración y la memoria [45].

- **Actividad cognitiva.**

De forma similar a la actividad física, está considerado que aquellos sujetos con mayor nivel de estudios y/o mayor cantidad de tiempo dedicada a tareas que requieren cierto esfuerzo mental, son menos proclives al desarrollo de demencia en PD [57][21].

- **Factores ambientales.**

Diversos estudios han demostrado que la exposición rutinaria a sustancias tóxicas provenientes de fuentes como pesticidas, partículas diésel o aguas contaminadas incrementa de forma notoria las posibilidades de contraer esta enfermedad [48][44].

- **Traumatismos craneoencefálicos.**

Existen estudios que muestran la evidencia de un incremento abrupto en la probabilidad de padecer Parkinson en aquellos sujetos que con daño previo en la estructura cerebral [76].

1.1.3. Diagnóstico.

La única manera de proporcionar un diagnóstico totalmente fiable para la PD es la autopsia. Sin embargo, años de investigación han logrado ofrecer técnicas de

diagnóstico que, si bien no tienen la certeza total, han mostrado resultados muy buenos. La clave de estas técnicas es el uso de *biomarcadores*. Los biomarcadores son medidas de sustancias, volúmenes, flujos o comportamientos biológicos que, con la adecuada interpretación, ayudan a elaborar un diagnóstico.

Sin embargo, el mal de Parkinson es una enfermedad con una evolución dinámica y síntomas similares a los de otros trastornos neurológicos, motivo por el no existe un gran número de biomarcadores eficaces. Esta situación hace de su diagnóstico tarea complicada hasta para los médicos más experimentados, por lo que es usual emplear numerosas medidas provenientes de pruebas distintas para elaborar un seguimiento del paciente lo más completo posible.

Algunas pruebas que facilitan esta tarea son las SPECT (Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica) o las PET (Tomografía de Emisión de Positrones), las cuales ayudan a discernir los distintos niveles de degeneración dopaminérgica. Para facilitar el seguimiento de los pacientes, también se ha extendido el uso de escalas como la de Hoehn-Yard (figura 1.4) [47]. Esta escala es ampliamente utilizada como una clasificación de los estadios neurológicos por los que pasa un paciente Parkinson.

Estadio 0	Sin signos de enfermedad
Estadio 1	Síntomas y signos unilaterales
Estadio 1,5	Síntomas y signos unilaterales más afectación axial
Estadio 2	Afectación bilateral y axial
Estadio 2,5	Afectación bilateral y axial con leve recuperación en test del empujón
Estadio 3	Afectación bilateral y axial moderada con inestabilidad postural
Estadio 4	Incapacidad importante. Capaz de sostenerse y andar sin ayuda
Estadio 5	Confinado en cama o sillón. Dependencia total

Figura 1.4: Escala de Hoehn-Yard ampliada.

1.1.4. Tratamiento.

Todavía no existe una cura para el Parkinson, aunque se han desarrollado diversos tratamientos que permiten retrasar la evolución de la patología y mitigar sus síntomas. Así se busca que el paciente pueda conservar un nivel de calidad de vida lo más normal posible.

Algunos de los tratamientos farmacológicos paliativos de más éxito son:

1. Levodopa.

Es un medicamento que, administrado en etapas muy tempranas de la enfermedad, permite retrasar el avance de muchos síntomas motores por varios años en un 75 % de los casos probados. No obstante, la levodopa no se comporta de manera homogénea para todos los síntomas. Es especialmente efectiva para la

bradiquinesia y la rigidez, pero no para los temblores o la pérdida de equilibrio.

2. **Bromocriptina y pergolida.**

Son sustancias que no suelen ser tan empleadas como la levodopa, dado que pueden acarrear efectos secundarios como el desarrollo de trastornos paranoides, ilusiones, pesadillas, vómitos y náuseas.

3. **Selegilina.**

Es un fármaco que permite retrasar el uso de la levodopa. De hecho, en una aplicación conjunta a la levodopa ha mostrado aumentar la duración de sus efectos.

La investigación farmacológica en la enfermedad de Parkinson es un campo muy atractivo, y recientemente han aparecido nuevas líneas de investigación como una intervención quirúrgica conocida como *palitodomía*. La palitodomía es una estimulación cerebral profunda (ECP) que permite mejorar algunos síntomas motores [60] a través de la inserción de electrodos en regiones concretas del cerebro. También se ha logrado realizar de forma exitosa trasplantes de células nerviosas o cutáneas de función análoga a las dopaminérgicas [13].

Entre las estrategias no farmacológicas más empleadas para tratar el Parkinson aparecen la implementación de rutinas de ejercicio físico y las terapias de ayuda emocional y psicológica. Las rutinas más empleadas son aquellas basadas en ejercicios aeróbicos y de resistencia, que resultan ideales para el trabajo de capacidades motoras desgastadas. Entre las sesiones psicológicas que mejores resultados aportan es posible encontrar las terapias ocupacionales y afectivas, y las sesiones rutinarias de logopedia y musicoterapia [34].

1.1.5. **Impacto económico y social.**

La PD es la segunda enfermedad neurológica más común en todo el mundo. Afecta a cerca del 3% de la población mayor de 65 años de edad y daña de forma irreversible su calidad de vida. Conforme avanza la enfermedad, un paciente Parkinson se hará más dependiente tanto desde una perspectiva motriz como desde una perspectiva emocional y psicológica.

Esta enfermedad genera tanto costes directos como indirectos. Los costes directos son aquellos relacionados directamente con el cuidado, tratamiento y asistencia de los pacientes enfermos. Los costes indirectos están asociados a otros campos como la pérdida de fuerza de trabajo, la disminución en la calidad de vida o la investigación en la enfermedad.

Con el envejecimiento de la población en los países desarrollados, la incidencia de esta enfermedad muestra una clara tendencia a aumentar notablemente en los próximos 20 años. Se prevee que esta tendencia conlleve un aumento significativo en el gasto por parte de entidades sanitarias enfocado hacia su tratamiento y diagnóstico. Por ejemplo, existen previsiones que indican que tan solo para un país como Estados

Unidos, es posible que la inversión total en personal, equipos e instituciones relacionadas con el tratamiento de la PD pase de los 51.9 mil millones de dólares en 2017 a más de 79 mil millones en torno a al año 2037 [110].

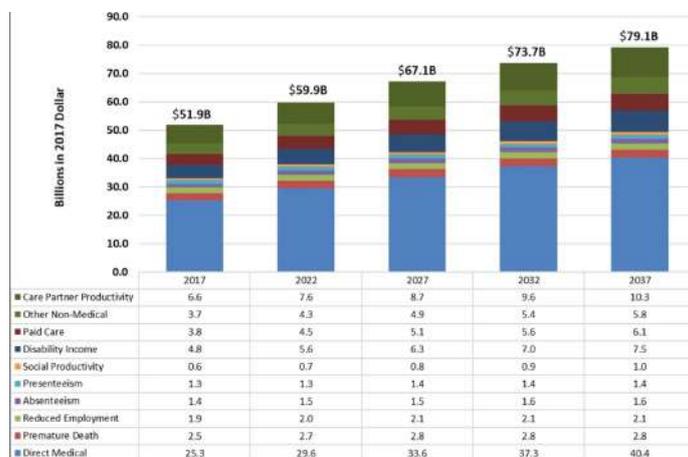


Figura 1.5: Impacto económico de la PD en Estados Unidos. Tendencia proyectada entre los años 2017 y 2037. [110]

En la Unión Europea, y en España en concreto, se sigue esta misma tendencia. Desde 2016, en España existen estimaciones que indican la presencia de aproximadamente 300.000 pacientes Parkinson en tratamiento, con hasta un nuevo diagnosticado por cada 10.000 habitantes al año. En España los costes de diagnóstico, tratamiento, revisiones o ayudas a la discapacidad pueden suponer un gasto superior a los 17.000 € por paciente cada año [43].

1.2. Naturaleza del estudio.

El Parkinson es una enfermedad caracterizada por una evolución flexible y dinámica, en otras palabras, su diagnóstico está influenciado por multitud de factores y es una tarea compleja hasta para los más experimentados profesionales.

No obstante, esta patología muestra un avance irrefrenable con el tiempo hacia situaciones de discapacidad y demencia, dañando en el proceso la calidad de vida del paciente y su entorno familiar. Es decir, junto a la existencia de tratamientos paliativos, la estrategia más efectiva por el momento es el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Para ayudar en esta tarea, la entrada en juego de modelos de diagnóstico predictivo ha supuesto una baza importante en la lucha frente a esta patología. Estos modelos se sirven de la combinación de conocimientos clínicos y datos de neuroimagen, biomarcadores y pruebas clínicas para mejorar la calidad de vida del paciente, ralentizando lo máximo posible el avance de la PD [49].

La finalidad de este trabajo es conseguir un diagnóstico preclínico de la enfermedad de Parkinson procesando datos de biomarcadores y neuroimagen a través de un algoritmo de clasificación y control de calidad. El fundamento teórico de este trabajo está en el campo de la inteligencia artificial, concretamente en las técnicas de *Machine Learning* (figura 1.6).

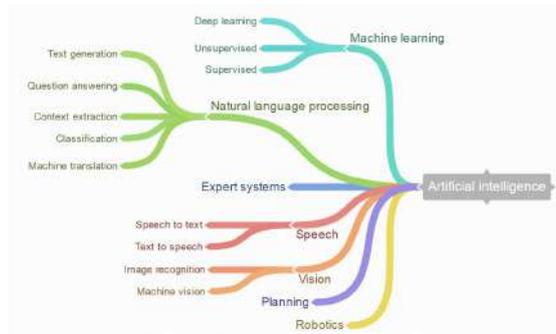


Figura 1.6: Ramas del campo de la Inteligencia Artificial.

1.3. Objetivos del estudio.

Los objetivos del presente estudio pueden ser divididos en dos grupos diferentes: aquellos relacionados con la obtención de un diagnóstico predictivo de la PD y aquellos enfocados al desarrollo formativo del autor, como alumno de ingeniería.

Entre los objetivos enfocados al desarrollo de un diagnóstico predictivo eficaz cabe mencionar:

- Estudiar y analizar modelos tanto univariantes como multivariantes destinados a la distinción de sujetos sanos y sujetos acaecidos de declive cognitivo.
- Demostrar la superioridad de los estudios longitudinales frente a los estudios transversales, al aportar una evolución temporal de gran utilidad para la predicción de futuros estadios de la enfermedad en el paciente.
- Aumentar la precisión de los modelos empleados para la detección de declive cognitivo en Parkinson.
- Analizar y coordinar adecuadamente análisis multivariantes que combinen datos de distinto tipo.
- Obtener un modelo capaz de arrojar una estimación del tiempo de conversión a MCI lo más precisa posible.

Y entre los objetivos de desarrollo personal, se señalan:

- Conocer y trabajar en un campo novedoso y avanzado como es el manejo de datos y la inteligencia artificial.
- Introducirse en el conocimiento de la neurociencia como una rama del saber científico multidisciplinar y en constante cambio e innovación.

- Fomentar la capacidad personal de disciplina, esfuerzo y superación.
- Sentar una base para el desarrollo de futuros trabajos. Tanto desde una perspectiva enfocada a la neurociencia y la inteligencia artificial, como desde una perspectiva más práctica. Esta última apunta hacia el análisis crítico de datos, hipótesis, ventajas e inconvenientes de distintas técnicas y metodologías.

1.4. Estructura del documento

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

- En el capítulo 1 se realiza una introducción al proyecto. El objetivo es ofrecer una pequeña descripción de la enfermedad de Parkinson en el contexto actual y mencionando la naturaleza e intención del estudio.
- En el capítulo 2 se hace un repaso al estado del arte. En él se explica de forma profunda los artículos de mayor referencia para este trabajo mencionando sus pros, contras y aspectos con los que han contribuido.
- En el capítulo 3 son mencionadas las características de la población estudiada. También es ofrecida una pequeña introducción a las bases de datos y principales herramientas software utilizadas en este proyecto.
- En el capítulo 4 se describen los procedimientos y criterios empleados para la selección de sujetos, análisis de biomarcadores y poblaciones de estudio, y síntesis de modelos.
- En el capítulo 5 son mostrados los resultados obtenidos de este proceso.
- En el capítulo 6 son analizados y discutidos los resultados obtenidos. El objetivo es valorar las aportaciones positivas, considerar posibles puntos débiles de este trabajo y proponer futuras soluciones y líneas de investigación.

Capítulo 2

Estado del arte.

En este capítulo se mostrarán de forma resumida aquellos artículos que han sido utilizados como referencia para la elaboración de este proyecto.

2.1. Cortical atrophy patterns in early Parkinson’s disease patients using hierarchical cluster analysis. [104] (Uribe2018)

2.1.1. Introducción.

En estados avanzados de la PD), es común encontrar pacientes que han comenzado un proceso paulatino de atrofia en la corteza cerebral. Es más, un rasgo típico de los pacientes diagnosticados con Parkinson en un estadio de deterioro cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment* o MCI), es la presencia de este proceso, que afecta a campos como la memoria, la orientación o la visión espacial.

Para este tipo de pacientes es suficiente con efectuar una serie de imágenes de resonancia magnética (MRI) que permitan ponderar la implicación que tiene este deterioro en la evolución de su enfermedad. Sin embargo, para pacientes que han sido recién diagnosticados y no han tomado anteriormente ningún tipo de medicamento relacionado, también conocidos como pacientes *de novo*, no se ha logrado obtener un método lo suficientemente claro y preciso.

De este modo, el trabajo aquí presente trata de elaborar una serie de pautas que permitan identificar distintos patrones de deterioro cortical que puedan aplicarse para evaluar el transcurso de la enfermedad de cada paciente. Para ello se han empleado datos clínicos ofrecidos por la base PPMI. Estos datos consisten en una serie de exámenes motores y neuropsicológicos correspondientes a 77 pacientes de novo y 55 sujetos sanos.

De esta forma se han constituido hasta tres grupos:

- Sujetos con atrofia temporal y parietal.

- Sujetos con atrofia orbitofrontal y occipital, los cuales además presentan una transición a MCI más temprana.
- Sujetos en los que no se aprecian signos claros de atrofia cortical.

2.1.2. Métodos empleados.

Participantes y diseño del estudio.

Como se ha indicado anteriormente, los datos corresponden a los exámenes motores y neuropsicológicos de 77 pacientes de novo y 55 sujetos sanos.

Los criterios de inclusión que se emplearon son:

- Diagnóstico reciente de PD con temblor asimétrico en reposo.
- Ausencia de tratamiento farmacológico previo para la PD.
- Muestras de neuroimágenes con falta de dopamina significativa.
- MRI ponderadas en T1 con un escáner Siemens de 3 Teslas.
- Edad igual o superior a los 50 años.

Los criterios de exclusión que se emplearon son:

- Diagnóstico previo de demencia.
- Disfunción neurológica y/o psiquiátrica significativa.
- Presencia en el árbol genealógico de un familiar de primer grado con Parkinson ya diagnosticado.
- Imágenes MRI de calidad insuficiente debido a factores como lesiones cerebrales, distorsiones en las medidas o una intensidad no homogénea.

Los test y evaluaciones realizados aparecen reflejados en la tabla 2.1.

Análisis estadístico.

Los z-valores obtenidos de estas pruebas fueron posteriormente ajustados de acuerdo con factores como la edad, el sexo o el nivel educativo. Estos mismos z-valores fueron calculados en función de las medias y desviaciones estándar de cada grupo de control.

Para el diagnóstico MCI se utilizaron criterios de nivel I provenientes de otros estudios [59], como pueden ser una puntuación inferior a 26 en el test MoCA [31] o un z-valor perteneciente a una prueba dada al menos 1,5 veces inferior al esperado en otras dos pruebas realizadas.

Test	Dominio evaluado
Unied Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III)	Aspectos motores
Montreal Cognitive Assesment (MoCA)	Deterioro cognitivo
Modied Schwab and <i>Activities of Daily Living Scale</i> (ADL)	Autonomía en actividades cotidianas.
Geriatric Depression Scale (GDS-15)	Depresión
Hopckins Verbal Learning Test-Revised (HVLTL-R)	Memoria
Benton Judgement of Line Orientation	Visión y orientación en el espacio.
Symbol Digit Modalities Score (SDM)	Atención
Letter-Number Sequencing	Memoria
Phonemic fluenty	Capacidad fonética
Semantic fluenty	Capacidad semántica

Tabla 2.1: Evaluaciones neuropsicológicas y motoras.

Mediante diversos scripts de MATLAB se han analizado los grosores corticales de los 77 pacientes PD, estableciendo una jerarquía entre los mismos. Las claves de este tipo de análisis han sido:

1. **Uso de ratios distancia-similitud:** Para aumentar el rendimiento del modelo y reducir su dimensión.
2. **Normalización de vértices mediante espesor medio bilateral:** Se trata de un proceso enfocado al control de las variaciones en la atrofia global del conjunto de pacientes Parkinson.
3. **Enlace de clústeres mediante el método de Ward:** Su objetivo es minimizar los errores medios y cuadráticos.

Con estas herramientas se logró separar a los pacientes PD en dos grupos, de manera que los datos de cada paciente fueron comparados individualmente con los miembros de su mismo grupo y con los miembros del grupo de sujetos sanos. Para estas comparaciones se empleó un modelo lineal general vértice-a-vértice de Free-Surfer, en el que la variable independiente era el grupo del sujeto y la variable dependiente su grosor cortical. Este procesamiento utilizó una simulación de Monte Carlo con 10000 iteraciones y una evaluación de la hipótesis de dos colas con un p-valor igual o inferior a 0,05.

Los datos de índole clínica, neurológica o estadística fueron obtenidos a partir del software *IBM SPSS Statistics*. Estas variables fueron comparadas en distintos grupos de pacientes PD y HC mediante pruebas como la de Kruskal-Walls, Mann-Whitney o la t-Student.

2.1.3. Resultados y discusión.

Los 77 pacientes diagnosticados con Parkinson se dividieron en dos grupos diferentes. El primer grupo se caracteriza por un patrón de adelgazamiento del córtex en la región orbitofrontal bilateral, en el cíngulo anterior y en el temporal anterior, tanto lateral como medial. El segundo grupo posee un patrón de adelgazamiento

ubicado en el giro postcentral, en el parietal posterior superior, en el cúneo y en el giro occipital. Los diferentes grosores corticales comparados pueden ser vistos en la figura 2.1.

Ambos patrones poseían circunstancias demográficas similares a los HC y, de hecho, en pruebas cognitivas generales no se llegó a apreciar diferencias significativas entre ambos. No obstante, aquellos pacientes PD pertenecientes al segundo grupo sí que obtuvieron unos peores resultados en los test MoCA y unos síntomas motores más severos que sus compañeros del primer grupo. De igual modo, estos mismos también obtuvieron una puntuación superior a los sujetos HC en la escala GDS-15. Ambos grupos mostraron también una gran dificultad en el desarrollo de actividades cotidianas junto una discapacidad cognitiva superior a los sujetos de control.

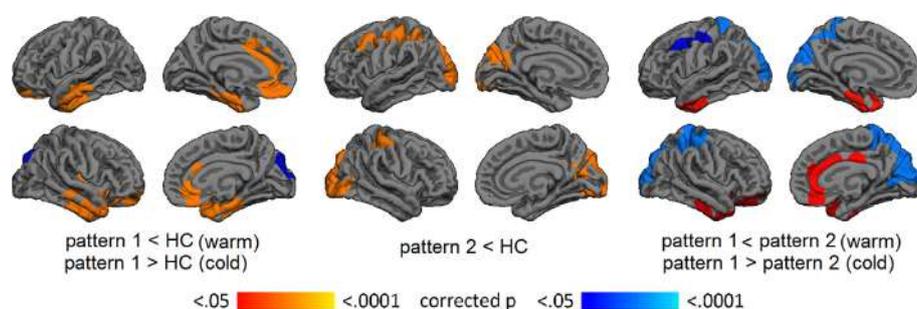


Figura 2.1: Patrones de atrofia cortical encontrados [104].

A partir de estos resultados se han podido extraer una serie de conclusiones acerca de la evolución de la enfermedad de Parkinson en el ser humano, encontrando nuevos biomarcadores y dejando el camino abierto para la investigación en otros frentes relacionados.

En cuanto a los posibles biomarcadores, se ha comprobado que el adelgazamiento en la corteza occipital primaria podría ser esencial en el déficit de color de los pacientes PD. De igual manera, los bajos resultados en pruebas de identificación de símbolos están fuertemente relacionados con el adelgazamiento de las regiones temporal y parietal, lo cual puede servir como una útil indicación de un pronto progreso a estadio MCI del sujeto.

Cabe señalar que el segundo grupo plantea una serie de características comunes que pueden resultar interesantes de cara a futuras investigaciones sobre biomarcadores en la enfermedad de Parkinson. Entre ellas se puede mencionar una posible relación entre la memoria semántica y el adelgazamiento del córtex posterior o una relación entre el reconocimiento facial y la reducción de materia gris. Como se ha mencionado anteriormente, los pacientes que sufren del segundo patrón de atrofia cortical padecen de peores condiciones motoras que los del primero, destacando síntomas como una bradikinesia más lenta y benigna; o un estadio de PIGD que lleva asociado un declive cognitivo más rápido.

2.2. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. [97] (Schrag2017)

2.2.1. Introducción.

Está demostrado que los pacientes de Parkinson en deterioro cognitivo leve acabarán pasando en su mayoría a un estadio de demencia. El estudio e identificación de este tipo de pacientes puede ayudar a la clasificación de poblaciones, elaboración de pronósticos más certeros y a un entendimiento más profundo de la enfermedad.

El estudio de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer ha demostrado la coexistencia de la acumulación de cuerpos de Lewy con la de placas de proteínas $A\beta$ y tTau [28]. Los cuerpos de Lewy son característicos de la PD mientras que la acumulación de proteínas $A\beta$ y tTau es típica de la AD. De hecho, los déficit dopaminérgicos se asocian con los sistemas capaces de prevenir el deterioro cognitivo en etapas tempranas de la patología, en las que se pueden administrar dosis de levodopa. Esta hipótesis se ve reforzada a través de los estudios de neuroimagen, que muestran una relación entre el caudal de dopamina transportado en caudado y putamen con la atrofia cognitiva en pacientes de Parkinson [98].

Factores como una edad avanzada, el sexo del paciente, pocos años de educación, trastornos de sueño en la fase REM o síntomas motores severos se han empleado como marcadores predictivos del deterioro cognitivo leve en el Parkinson. Sin embargo, los estudios de imágenes DAT han logrado asociar un transporte débil de dopamina con un deterioro cognitivo leve. De forma análoga ha ocurrido lo mismo con el análisis de $A\beta$, tTau, pTau y APOE en las extracciones de fluido cerebroespinal.

Este estudio trabaja sobre la hipótesis de que el estudio combinado de estos tres análisis permitirá ofrecer predicciones más acertadas sobre el paso del estadio *de Novo* a MCI en un periodo cercano a los dos años.

2.2.2. Métodos empleados.

Participantes y diseño del estudio.

Entre mayo de 2010 y junio de 2013 fueron tomados desde PPMI datos de pacientes PD en etapas tempranas de la enfermedad. Se evaluaron características motoras y no motoras, datos de extracción de CSF e imágenes DAT tomadas a partir de tomografías SPECT y DATSCAN.

Para el grupo de control fueron reclutados sujetos sanos de edades y ubicaciones similares que no poseyeran parientes de primer grado con la enfermedad de Parkinson y no mostrasen relación de edad o sexo.

En cuanto a los pacientes PD, los criterios de inclusión empleados fueron:

- Disponibilidad de seguimiento por al menos dos años.
- Al menos dos o tres signos de síntomas motores como bradiquinesia, rigidez o temblor asimétrico.
- Diagnóstico reciente con pertenencia a los estadios 1 o 2 de la escala Hoehn-Yard. (figura 1.4).
- Ausencia de medicación PD en los 60 días anteriores y en los 6 meses posteriores al inicio del estudio.
- Edad igual o superior a 30 años.
- Disponibilidad de imágenes DAT sin muestras de injerencia por medicación.
- Disponibilidad de datos de extracción de CSF sin muestras de injerencia por medicación.

Los criterios de exclusión empleados fueron:

- Presencia de desorden neurológico severo.
- Puntuación en test MoCA igual o inferior a 26 puntos.
- Consumo de medicación capaz de distorsionar los resultados de imágenes DAT y extracción de CSF, en los 60 días previos a la primera toma de datos.

Datos empleados.

De acuerdo a los protocolos PPMI se evaluó el declive cognitivo observando los cambios en test MoCA con un seguimiento de 2 años de duración a través de los test *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (HVLTR) para la memoria, *Benton Judgment of Line Orientation* (BJLO) para la orientación espacial y temporal, *REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire* (RBDSQ) para el comportamiento del cerebro durante el sueño o el *Symbol-Digit Modalities Test* (SDMT) para la capacidad de trabajo y atención. De este modo se clasificó a los sujetos como *normales*, de *deterioro cognitivo leve* o MCI y *dementes*.

El deterioro cognitivo leve se definió de acuerdo a una puntuación igual o superior a 2 en los test HVLTR y BJLO; y con un resultado igual o superior al margen entre 1 y 5 puntos de desviación estándar en la prueba SDMT. Un diagnóstico preciso de la demencia requería evidencias de discapacidad funcional en tareas cotidianas que pudiese ser atribuida al desgaste cognitivo.

También se incluyeron datos relativos a factores de riesgo como el sexo del paciente, su edad, años de educación, pérdida del olfato o síntomas de temblor, rigidez y bradiquinesia. Tampoco debe olvidarse la inserción de datos de niveles de $A\beta$, tTau, α -sinucleína o APOE. Éstos son datos provenientes de la extracción de líquido cerebroespinal y de imágenes DAT.

Análisis estadístico.

Para el análisis de estos datos se han empleado las pruebas χ^2 y t-Student para las distribuciones normales. Para los datos no parametrizados se utilizó una distribución Mann-Whitney. No se mostraron signos de sesgo considerable en las regresiones lineales empleadas.

Con los resultados MoCA y sus cambios a lo largo de dos años, se realizaron regresiones lineales y análisis de una y varias variables, siendo éstos las variables dependientes. En los modelos univariantes, todas las variables con un p-valor inferior a 0.2 fueron descartadas. Las variables descartadas se incluyeron previamente en un proceso de eliminación caracterizado por un p-valor menor que 0.1. Si estas variables al final resultaban estar altamente relacionadas entre sí, se tomaba como variable independiente aquella con el p-valor más pequeño.

Para evitar que el mismo término apareciese a ambos términos de la ecuación, no se incluyeron las puntuaciones MoCA en sus propias regresiones multivariantes. Estas regresiones se caracterizaban por el valor predictivo de su propia tasa de cambio. En aquellos modelos que miraban hacia los dos años anteriores al fin del seguimiento, sí que se incluyeron. En cambio, las regresiones univariantes se hicieron con el fin de identificar posibles factores de riesgo MCI a los 2 años.

También se contó con varios modelos de regresión multivariante que tomaron como variable dependiente el deterioro durante el seguimiento de 2 años. Estos modelos podían depender de la edad del paciente o de binomios como el edad-sexo, edad-variables clínicas, edad-DAT, edad-CSF y DAT-CSF. Estos binomios solamente fueron incluidos como variables independientes si su coeficiente de relación era inferior a 0.5 con un p-valor menor de 0.05. Dicho de otro modo, casi no podía existir correlación entre ambos. Este proceso de modelado se repitió hasta mil veces para alcanzar un modelo final usando validaciones cruzadas de hasta diez iteraciones.

El arranque del modelo replica la toma y validación de muestras dividiéndolas en k subgrupos. Cada vez que se examinaba un subgrupo, los $k-1$ grupos restantes se unían y configuraban un set de entrenamiento. La discriminación de modelos se realizó ponderando el área bajo la curva de operación de cada uno, su capacidad de predicción con los índices R2 de Nagelker y su calibrado mediante el test de Hasmer-Lemeshow.

Para predecir el riesgo de transición a estadio de deterioro cognitivo de cada paciente se empleó el siguiente modelo:

$$R(x) = \frac{e^x}{1 + e^x} \quad \text{donde} \quad x = a_0 + \sum_{i=1}^N a_i b_i \quad (2.1)$$

En el modelo presentado por la ecuación 2.1, la expresión x es el modelo de regresión lineal de N variables de predicción. En él los valores de a_i son los corres-

pondientes a cada variable de predicción y los valores de b_i son los coeficientes de los marcadores de influencia en el riesgo. El término a_0 representa una ponderación de las interferencias en el modelo.

2.2.3. Resultados y discusión.

Resultados.

Entre los resultados del análisis llevado a cabo por este estudio sobresalen:

- Los individuos con y sin seguimiento parecieron no mostrar en un primer momento grandes diferencias, salvo por una leve asimetría en el caudado. La asimetría era superior en los individuos sin seguimiento.
- Los análisis multivariable capaces de predecir cambios cognitivos revelaron que la edad afecta fuertemente a los resultados de los test MoCA. Así como también la ratio $A\beta/T$ -tau, la puntuación UPSIT o los niveles de APOE.
- En los sujetos sanos de control, los cambios en la puntuación MoCA estaban asociados con la edad, el sexo del paciente y sus niveles de $A\beta$. En estos mismos sujetos también se observó que el declive en los test MoCA guardaba relación con factores como la edad, el género, los niveles de $A\beta$ y la puntuación inicial.
- En los pacientes Parkinson con seguimiento, los cambios en MoCA se asociaron con la edad, la ratio $A\beta/T$ -tau y la referencia a las puntuaciones MoCA y UPSIT al comienzo del seguimiento.
- De los 314 participantes con Parkinson ya diagnosticado, el 16 % clasificó como pacientes MCI al finalizar el seguimiento, un 1 % poseía demencia y el 83 % restante figuró como sujetos sanos cognitivamente.
- Sólo el 1 % de los 178 sujetos de control pasó a un estadio de deterioro cognitivo leve (MCI) al final el seguimiento. Ninguno de ellos mostró signos de demencia.
- A los dos años de terminar con el seguimiento, el 83 % de los 262 sujetos sin deterioro cognitivo y el 92 % de los que sí lo poseían acabaron por tratarse contra el Parkinson.
- Los sujetos con seguimiento que acabaron clasificados como sujetos con deterioro cognitivo, a los dos años de finalizar el seguimiento mostraron niveles inferiores de $A\beta$ y de ratio $A\beta/T$ -tau que los sujetos sin seguimiento. Así como también menor asimetría en el caudado y mejores resultados en los test UPSIT.
- Las regresiones lineales que emplearon como variables independientes la edad y los datos clínicos, lograron predecir el deterioro cognitivo a los dos años con una precisión superior a la que sólo empleaba la edad. Lo mismo ocurría con el binomio edad-DAT.
- El modelo que integraba como variables independientes la edad, la puntuación en test UPSIT y RBDSQ, los niveles de $A\beta$ en CSF y los niveles de atrofia en el caudado fue el que mejores resultados ofreció.

Discusión de los resultados.

En este estudio se han logrado identificar nuevos biomarcadores y variables clínicas capaces de predecir el deterioro cognitivo en los dos años posteriores a un diagnóstico temprano de Parkinson.

El deterioro cognitivo temprano ha logrado ser asociado con la demencia en Parkinson relacionándolo con el número de variables clínicas empleadas. Estas variables deben contar en su proceso de selección con test cognitivos detallados y el asesoramiento de investigadores.

Se encontraron evidencias de que la presencia del genotipo APOE puede modificar considerablemente los resultados obtenidos en las pruebas MoCA de los pacientes de Parkinson. Una baja puntuación en pruebas MoCA también parece deberse a una ratio baja de proteínas $A\beta$ /T-tau. Por otro lado, las imágenes DAT han mostrado el papel indispensable que tiene un caudado asimétrico y reducido en la predicción del salto al deterioro cognitivo.

La edad también ha demostrado ser el factor de riesgo más influyente. Otros factores de riesgo clásicos del Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas como pueden ser pertenecer al género masculino o disponer de pocos años de educación, no han mostrado un aporte significativo a los resultados arrojados por los análisis multivariados empleados.

Los pacientes con síntomas motores más fuertes y mayor tendencia a la depresión presentaron en este estudio mayores posibilidades de clasificarse como pacientes con deterioro cognitivo leve. Tal y como figura en la línea de otros estudios [109] que mencionaban la influencia de estos dos factores en el avance del deterioro cognitivo.

A partir de los datos de prueba UPSIT y RBDSQ, se ha postulado que la pérdida de olfato es un reflejo claro del desgaste del proceso de transporte de dopamina tanto en la PD como en la enfermedad de Alzheimer. Sugiriendo así que el bulbo olfativo es de las primeras áreas del cerebro en verse afectada.

Los resultados de RBDSQ han asociado también la pérdida de volumen y funcionalidad en caudado y putamen con un deterioro cognitivo gradual. También cabe mencionar su posible influencia en la pérdida de olfato.

De forma similar al Alzheimer, los resultados indican que la acumulación de proteína $A\beta$ también está relacionada con la neurodegeneración en el Parkinson. Sin embargo, todavía no se conoce lo suficientemente bien el límite entre la contribución de la $A\beta$ y la contribución de la α -sinucleína. En ambos casos se aprecia que esta contribución es más fuerte en etapas previas de la enfermedad.

La inclusión de marcadores clínicos, factores de riesgo y biomarcadores en modelos predictivos ha conseguido arrojar resultados altamente satisfactorios. La ventaja

principal de este protocolo es su capacidad para discriminar las distorsiones que pueden darse en modelos univariantes, principalmente en aquellos relacionados con la edad del paciente.

El empleo de estos modelos desde una perspectiva médica resulta ser un gran avance, pues se logra reducir el riesgo de error desde un margen de 13% a 34%, hasta unos máximos del 5% en valoraciones predictivas.

El modelo final empleado posee sus inconvenientes, dado que sólo puede operar de forma óptima en los aproximadamente dos años inmediatamente posteriores al diagnóstico de Parkinson, siempre y cuando éste se encuentre en fases de desarrollo tempranas. De igual modo, los datos actuales apuntan a que el proceso de declive cognitivo es producido también por otros factores que en este estudio no se han tenido en cuenta. Como por ejemplo los mecanismos de muerte celular.

Tampoco se han logrado establecer diferencias dopaminérgicas en otras zonas del cerebro más allá del caudado y el putamen, pues la PD es una enfermedad que no sólo tiene síntomas motores. También puede afectar a campos como el lenguaje, la concentración, los cambios de humor o incluso la ingesta de alimentos.

Más allá de estas limitaciones, todo apunta a que el declive cognitivo comienza a forjarse desde las etapas más tempranas de la enfermedad. Por lo que al no disponer de datos que informen sobre la velocidad a la que avanza este proceso antes de realizar ciertas pruebas, el diagnóstico temprano es transcendental para la salud y calidad de vida del paciente.

Este tipo de tácticas para identificar el riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo pueden tener aplicaciones relacionadas con el estudio y estratificación de grupos de pacientes, la elaboración de exámenes más precisos o el trazado de estrategias para combatir la aparición de futuros nuevos síntomas en el paciente.

2.3. Brain Amyloid Contribution to Cognitive Dysfunction in Early-Stage Parkinson's Disease: The PPMI Dataset. [40] (Fiorenzato2018)

2.3.1. Introducción.

El deterioro cognitivo es un síntoma no motor del mal de Parkinson que llega a afectar a cerca del 30% de los pacientes. Conforme transcurre el tiempo y la patología evoluciona, es común en estos casos que el sujeto pueda evolucionar a un estado de demencia [37].

El deterioro cognitivo en esta enfermedad es consecuencia de la aparición de cuerpos de Lewy en la corteza y el sistema límbico, del desgaste de las neuronas de la región anterior del cerebro, de un déficit dopaminérgico en las neuronas de la sus-

tancia nigra y de la acumulación de placas de proteína β -amiloide y tTau. Algunos métodos que han sido propuestos como biomarcadores de demencia en la enfermedad de Parkinson han sido la medida de niveles de $A\beta$ en líquido CSF y el análisis de la expansión de las placas de esta proteína a través de la corteza. La herramienta más recomendada para este último procedimiento es la *Tomografía por Emisión de Positrones* (PET).

Estas patologías se muestran íntimamente relacionadas con la pérdida de capacidad cognitiva en el individuo. Es más, cerca de la mitad de los pacientes Parkinson con demencia asociada a la acumulación de cuerpos de Lewy, han mostrado en diagnósticos *post-mortem* niveles de acumulación de proteínas $A\beta$ y tTau similares a los de sujetos enfermos de Alzheimer (AD) [29]. Tales niveles sugieren la presencia de un trastorno AD asociado, que aceleraría el deterioro físico y cognitivo.

Por el momento, la contribución de los niveles acumulados de β -amiloide al deterioro cognitivo en sujetos PD tiene escasas evidencias. Estas evidencias son debidas sobre todo a los estudios sobre líquido CSF y tomografías PET. Éstos últimos no dejan de ser una medida indirecta condicionada por diversos factores como la condición del paciente, la herramienta empleada o la calidad del diagnóstico.

Por estos motivos, el objetivo de este estudio es analizar la distribución y evolución de las placas de $A\beta$ en la corteza cerebral a través de pruebas de tomografía PET. Las PET empleadas utilizan como radiotrazador de diagnóstico el *Florbetaben* (18F). La hipótesis de trabajo ha sido que el incremento en los niveles de proteína $A\beta$ es capaz de modular tanto la evolución del deterioro cognitivo como las capacidades motrices y psíquicas en un paciente temprano de PD.

2.3.2. Métodos empleados.

Participantes y diseño del estudio.

Para este estudio se ha tenido acceso a una cohorte de datos referentes a 87 pacientes de la iniciativa PPMI. Los datos empleados fueron tomados en el año 2018 de un conjunto de pacientes que habían sido sometidos a pruebas de tomografías PET. Para la correcta visualización de las imágenes PET, éstas debían emplear el *Florbetaben* (18F) como principal radiotrazador.

De los 87 participantes originales se excluyeron 14 Sujeto sano de control (*Healthy Control*) (HC), 16 sujetos con PD prodrómico y 9 sujetos sin afección. Así la cohorte de trabajo se redujo a un total de 48 sujetos PD con clara sintomatología. Las variables neuropsicológicas y referentes a la extracción de CSF de estos 48 sujetos también fueron incluidas.

Datos empleados.

Una vez realizado el filtrado de la cohorte original de sujetos, se pasó al análisis de las principales variables de estudio. Estas variables fueron verificadas de acuerdo a los protocolos PPMI. Las variables de estudio empleadas pueden agruparse como:

- Referentes a características neurológicas y físicas.
- Referentes a la extracción de fluido CSF.
- Referentes al procesamiento de imágenes PET.

Algunas variables correspondientes a condiciones neurológicas y motoras fueron datos demográficos, evaluaciones de síntomas motores de temblor asimétrico en reposo o inestabilidad postural entre otras; y puntuaciones en test de declive cognitivo y autonomía del individuo; como pueden ser los test MoCA, SDMT, BJLO o HVLTR. Los datos demográficos utilizados para el estudio estaban centrados en campos como la edad del paciente, su sexo o el nivel educativo.

Sin embargo, también se tuvieron en cuenta factores como la duración de la enfermedad, la dosis equivalente de levodopa empleada en caso de tratamiento PD, la cantidad de agonista de dopamina empleado, o una ponderación de la severidad de la patología a través del test *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS III). Hubo también pacientes clasificados según poseían claros indicios de temblor asimétrico en el reposo, inestabilidad postural o fenotipo proclive al parkinsonismo.

El test empleado para el análisis global de deterioro cognitivo fue el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), cuyas puntuaciones fueron obtenidas al mismo tiempo que el procesamiento de tomografías PET. Las funcionalidades cognitivas más específicas fueron analizadas a través de pruebas especializadas como la *Benton Judgment of Line Orientation* (BJLO) para la capacidad visual y espacial; la *Symbol-Digit Modalities Test* (SDMT) para la velocidad motriz, la atención y la memoria visual; la *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (HVLTR) para la memoria a corto y medio-largo plazo; y la *Letter Number Sequencing Score* (LNS) para la atención y la fluidez en tareas de comunicación verbal.

Otros aspectos como la tendencia a estadios de depresión y la independencia en tareas cotidianas fueron evaluados a través de las escalas *Geriatric Depression Scale* (GDS) y *Activities of Daily Living Scale* (ADL) respectivamente. Es importante destacar que la muestra empleada no contenía sujetos con demencia diagnosticada, es decir, una puntuación ADL inferior al 80 % [46].

En cuanto a las variables obtenidas de la extracción de CSF, de una muestra de trabajo secundaria de 44 participantes, 10 de ellos poseían depósitos de β -amiloide, en otras palabras, eran sujetos *PDA β +*. La extracción de CSF fue realizada a través de una punción lumbar que debía poseer una primera visita entorno a los 2.5 años posteriores. Para el análisis de los niveles totales de proteínas A β , tTau y pTau

fue empleado el inmunoensayo automatizado de Roche Elecsys. Este tipo de inmunoensayo está caracterizado por disminuir la variabilidad de resultados CSF entre distintos laboratorios [20]. Los niveles de proteína α -sinucleína fueron medidos con ayuda de un equipo comercial de pruebas enzimáticas inmunoabsorventes de la compañía BioLegend, de acuerdo con los procedimientos descritos por PPMI.

De acuerdo a los protocolos estándares empleados por PPMI, las imágenes de tomografías PET fueron procesadas mediante el software *PMOD Biomedical Image Quantification Software* de la empresa suiza PMOD Technologies. Los protocolos de control de calidad de las imágenes a procesar fueron los utilizados por el *Institute for Neurodegenerative Disorders* de New Haven en EEUU. Para el modelado tridimensional de las imágenes PET obtenidas y su corrección, se tomaron los valores medios de las distintas secciones que crean un único volumen que fue normalizado conforme a los criterios del *Montreal Neurologic Institute* (MNI). De este volumen normalizado se seleccionaron distintas regiones de interés, y de forma coherente a ciertos valores de absorción estándar (SUV), se redimensionaron estas mismas regiones de interés para corregir defectos debidos al solapamiento de imágenes PET durante la creación del volumen.

Utilizando la corteza del cerebelo como región de referencia, las ratios de los valores de absorción estándar de cada región fueron obtenidas a partir de medidas semicuantitativas como el SUV medio por voxel examinado en cada paciente. De agrupar estas ratios por región, surge un ratio compuesto propio de cada paciente. Los valores de ratio compuesto (SUVR) superiores a 1,43 indican niveles de acumulación de $A\beta$ similares a los de un paciente AD. Estos niveles fueron usados como criterio para identificar pacientes *PDA β +*.

Análisis estadístico.

La distribución de la muestra es de naturaleza no normal, por lo que se han empleado estadísticos descriptivos y no paramétricos como las pruebas U de Mann-Whitney. Estas pruebas están enfocadas al análisis de datos de índole demográfica, clínica y referente a las tomografías. Las variables de categoría fueron comparadas a través de los test Fisher, y para establecer una asociación entre el nivel cognitivo y los depósitos de $A\beta$ fueron empleadas correlaciones de rango de Spearman.

El análisis estadístico ha sido realizado a través del software *IBM SPSS* con un intervalo de confianza del 95 %. Para corregir los errores derivados de múltiples comparaciones (errores de tipo I) también se ha empleado el análisis a través de tasa de descubrimiento falso.

2.3.3. Resultados y discusión.

Resultados.

De los 48 sujetos PD de trabajo, 10 de ellos mostraron un SUVR superior al 1,43 ($PDA\beta+$). Es decir, aproximadamente el 21% de los participantes en el estudio mostraron niveles de depósito $A\beta$ similares a los de un enfermo de Alzheimer.

Los pacientes $PDA\beta+$ mostraron un desempeño en los test MoCA y SDMT inferior a los pacientes $PDA\beta-$. Esta diferencia entre niveles de proteína β -amiloide también afecta a los ratios $Ttau/A\beta$ y $Ptau/A\beta$ provenientes de la extracción de CSF. También en los sujetos $PDA\beta+$ fue observado un incremento superior del desgaste producido por la enfermedad en regiones de la corteza y del núcleo subcortical, destacando en este último el putamen y el tálamo.

En cuanto a la correlación entre la acumulación de β -amiloide mostrada por las imágenes PET con radiotrazador 18F y las puntuaciones de los test cognitivos, se ha observado una correlación negativa entre la puntuación en pruebas MoCA-SDMT y el crecimiento de los depósitos de $A\beta$. En otras palabras, la acumulación de proteína β -amiloide está relacionada con un peor desempeño en pruebas de capacidad cognitiva general, atención, procesado de tareas y razonamiento visual-espacial.

Discusión de los resultados.

En torno al 21% de los pacientes PD en etapa temprana, han mostrado un empeoramiento de la acumulación de proteína β -amiloide en diversas zonas de la neocorteza y subcorteza. No obstante, de acuerdo con la mayor parte de los estudios relacionados, este fenómeno es común, por lo que se puede inferir en que la propia enfermedad de Parkinson no supone por sí misma una causa directa del crecimiento de estos depósitos [53][92].

Por otro lado, los resultados arrojaron que la expansión de dichos depósitos sí estaba directamente relacionada con el aumento de los ratios $Ttau/A\beta$ y $Ptau/A\beta$. Los incrementos experimentados por pacientes enfermos de Alzheimer fueron similares a los que también poseen acumulación de $A\beta$. Sin embargo, estos resultados han de ser tomados con cautela por el pequeño tamaño de la muestra de trabajo (48 sujetos en total). Por lo que es aconsejable realizar un nuevo estudio con una muestra mucho mayor con el fin de observar un comportamiento parecido.

También se observó una correlación negativa moderada entre el desempeño en los test cognitivos globales MoCA y las ratios $Ttau/A\beta$ y $Ptau/A\beta$ en los sujetos $PDA\beta+$. Es decir, a mayor densidad de $A\beta$ acumulada, menores capacidades cognitivas relacionadas con la atención, la realización de tareas o la ubicación visual-espacial. Estos resultados siguen el camino abierto por Schrag et al.[97]. El presente estudio añade además la importancia de la observación de la carga de β -amiloide

en regiones de la corteza y subcorteza, ya que este biomarcador está íntimamente relacionado con el deterioro cognitivo sufrido en etapas tempranas de la PD.

Análogamente, existe un comportamiento similar en los test para la velocidad y atención motriz SDMT. Los resultados arrojan un especial crecimiento de la acumulación de proteína $A\beta$ en las regiones corticales frontal, cingulada posterior, temporal y occipital. Estos resultados muestran una correspondencia con las imágenes PET y MRI empleadas, en las que se observa una activación de estas regiones durante la realización de pruebas SDMT en Sujeto sano de control (*Healthy Control*) (HC).

De esta forma, es mostrado que otras competencias cognitivas más allá de la memoria a corto y largo plazo pueden verse directamente afectadas por la acumulación de proteína β -amiloide. Este fenómeno es fácilmente observable en sujetos que no han sido sometidos a ningún tipo de tratamiento farmacológico. También se corresponde con los patrones mostrados por sujetos $PDA\beta+$. Además este tipo de sujetos mostraron un patrón de desgaste cortical desproporcionado en regiones con una menor concentración de cuerpos de Lewy, un esquema diferente al de los pacientes AD. De todos modos, para estudiar más a fondo este comportamiento se requeriría un nuevo estudio específicamente enfocado y con una muestra de neuroimágenes de mayor tamaño.

Los déficit de atención y de velocidad de ejecución parecen indicar una fuerte unión entre la carga de $A\beta$ y de α -sinucleína sufrida en estadios tempranos. Tanto en los sujetos no medicados como en los sujetos $PDA\beta+$. Esto es, los resultados de pruebas cognitivas MoCA y SDMT podrían ser considerados unos buenos indicadores para identificar el riesgo de declive cognitivo leve en diagnóstico PD tempranos.

De acuerdo a las neuroimágenes empleadas, la proporción de sujetos $PDA\beta+$ respecto a la población de estudio general no muestra claramente que la propia PD sea un factor que influya en la distribución y evolución de depósitos de $A\beta$. De manera particular, los pacientes con presencia de acumulación de $A\beta$ sin declive cognitivo representan un 30 % del margen de edad comprendido entre los 65 y 70 años, y un 41 % en franjas superiores a los 80 años. De hecho, pese a que los individuos con $PDA\beta-$ poseen un riesgo de desarrollo de demencia tres veces superior a los sujetos sanos de control, los sujetos $PDA\beta+$ tienen un riesgo hasta 9 veces más grande.

Los resultados del florbetaben indican un ratio de detección de pacientes $PDA\beta+$ similar. En otras palabras, para distintos métodos de medida, la proporción de sujetos con acumulación de β -amiloide es muy parecida. No obstante, estos resultados todavía no deben ser ratificados a causa de las diferencias entre distintos métodos de medida.

Un aspecto a tomar en cuenta, es que tanto los sujetos $PDA\beta+$ como los $PDA\beta-$ muestran diferencias en las ratios $A\beta/\tau$, pero no en los niveles individuales de $A\beta$ provenientes de la extracción de CSF. Los valores superiores de los cocientes $A\beta/\tau$ son una prueba clara de que ambas proteínas, en conjunto, tienen un papel clave en

el proceso neurodegenerativo. Es más, la media de valores de muestras CSF tomadas con los equipos de inmunoensayo realiza una separación entre pacientes $PDA\beta+$ y $PDA\beta-$ coherente con la que suele ser realizada en enfermos de Alzheimer.

El presente estudio reconoce ciertas limitaciones. Por ejemplo, no se ha tomado en cuenta que la presencia significativa de proteína amiloide pudiera afectar a los resultados de las pruebas UPDRS, impidiendo una distinción más clara entre síntomas motores y no motores. De igual modo, los resultados pueden haberse visto distorsionados desde una perspectiva estadística. Esto es debido a que el número de sujetos $PDA\beta+$ sobre el total era mucho más grande que el número de sujetos $PDA\beta-$ sobre el total. Además, cerca de la tercera parte de las muestras no fueron recolectadas con una diferencia aproximada de 2,5 años, lo que podría haber ayudado a realizar estudios con variables más estables en el tiempo.

Otras limitaciones han sido descartar la influencia de la presencia de alelos APOE $\epsilon 4$ en la evolución del declive cognitivo, pues tan sólo 24 paciente de la cohorte de trabajo poseían información al respecto. Tampoco se ha ahondado en la contribución de los cuerpos de Lewy al declive cognitivo, de forma que resulta muy difícil definir unos mecanismos claros en etapas tempranas de la PD.

No obstante, los resultados del estudio coinciden con el patrón típico de progresión de la PD. Demostrando que la acumulación de proteína $A\beta$ es un factor de riesgo en cuanto a degeneración y declive cognitivo en esta patología. Existiendo una marcada correlación entre la concentración de proteínas $A\beta$ y α -sinucleína y el avance de la enfermedad hacia una situación más severa.

Algunas futuras líneas de investigación pueden estar centradas en estudios longitudinales capaces de identificar la acumulación de $A\beta$ en sujetos PD convertidores a demencia, con el fin de realizar terapias preventivas en sujetos con unos criterios de selección más específicos. Otra línea puede ser la elaboración de un modelo predictivo capaz de elaborar una hoja de ruta a partir de los datos de acumulación de *beta*-amiloide y α -sinucleína. Este modelo estaría destinado a aquellos pacientes PD en riesgo de una demencia de Alzheimer concurrente con su estado actual.

2.4. Multiple modality biomarker prediction of cognitive impairment in prospectively followed de novo Parkinson disease. [24] (Caspell2017)

2.4.1. Introducción.

El fin del estudio es caracterizar aquellos biomarcadores más efectivos para el diagnóstico temprano del declive cognitivo en Parkinson. Para ello han sido empleados datos provenientes de la iniciativa PPMI. Entre ellos es posible encontrar: tomografías SPECT, imágenes MRI, extracción de CSF y análisis genético.

El desgaste cognitivo es un hecho común a la mayor parte de los pacientes Parkinson (cerca del 80 % varios años después del primer diagnóstico [12]). De los enfermos sin demencia, aproximadamente una cuarta parte se ven afectados por deterioro cognitivo leve (PD-MCI⁺), siendo éste un factor de riesgo para el desarrollo de demencia en el futuro [11].

Existe una variedad de indicadores y factores de riesgo relacionados con la aparición del deterioro cognitivo. Algunos ejemplos son la edad avanzada, los años transcurridos desde el primer diagnóstico, ser varón, síntomas motores como inestabilidad postural o temblor asimétrico en reposo, y síntomas no motores como la pérdida del olfato o desórdenes de sueño en la fase REM.

En el mal de Parkinson, la principal causa del avance del declive cognitivo es la acumulación de proteína α -sinucleína en forma de los denominados *cuerpos de Lewy*. No obstante, muchos pacientes presentan un factor de comorbilidad con el Alzheimer. De modo que no es extraño encontrar cuadros de diagnóstico PD con síntomas de pérdida de memoria o falta leve-moderada de comprensión del lenguaje verbal. También están implicados desórdenes relacionados con un funcionamiento defectuoso de los mecanismos dopaminérgicos o factores genéticos como la manifestación de ciertos genes.

2.4.2. Métodos empleados.

Participantes y diseño del estudio.

La cohorte empleada está constituida por hasta 423 pacientes con PD ideopático recién diagnosticado entre junio de 2010 y mayo de 2013. Estos 423 pacientes son aquellos pacientes sin tratamientos provenientes de una cohorte original de 489 sujetos.

Los criterios de inclusión de los pacientes en sus primeras visitas (*baseline*) debían ser:

- Diagnóstico de PD ideopático reciente.
- No haber sido puesto en tratamiento de ningún trastorno neurológico de forma previa al estudio.
- Disponibilidad de imágenes DAT que muestren claramente déficit de transporte de dopamina.
- Ausencia de diagnóstico previo de demencia.

El estudio ha sido realizado siguiendo la normativa y protocolos PPMI. Además, cuenta con la aprobación del equipo de revisión de la Universidad de Rochester, los equipos de los respectivos centros de investigación dueños de los datos utilizados y

el beneplácito documentado de los participantes.

Es importante tener en cuenta que esta investigación trabaja con un 9% de participantes que no continuaron con el estudio longitudinal. Es decir, en el momento de descarga de los datos, 38 pacientes PD de los pertenecientes a la cohorte de trabajo no tenían todas la pruebas requeridas inicialmente.

Datos empleados.

Todas las capacidades cognitivas trabajadas fueron evaluadas en la primera visita y en las posteriores, con intervalo de un año. La capacidad cognitiva global fue evaluada con las pruebas MoCA, la memoria fue el campo de los test HVLTR, la función visual-espacial fue responsabilidad del examen BJLO, el test SDMT fue el encargado de evaluar la capacidad de atención y las pruebas LNS fueron las indicadas para la independencia en tareas cotidianas y lingüística verbal.

El declive cognitivo fue definido de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión:

- Puntuación en test MoCA inferior a 26 puntos.
- Al menos dos pruebas de las restantes debían poseer una desviación estándar inferior a la puntuación media estandarizada.
- La puntuación media estandarizada debía ser superior a 1,5. Para todos los test fueron generadas unas puntuaciones únicas, salvo para los HVLTR.
- Cada centro de investigación proveyó de forma anual, una tabla de diagnóstico de pacientes con declive cognitivo (bien fueran PD-MCI⁺ o PDD) frente a pacientes sin declive cognitivo. Estos datos fueron introducidos al estudio una vez que los centros de investigación hubiesen corroborado la existencia de visitas de *baseline* y de año 1.

En una segunda fase del estudio se procedió al análisis de la incidencia del declive cognitivo en todos los pacientes. Tanto para aquellos que hubieran cumplido los criterios de inclusión como los que no. Para esta labor fueron utilizadas varias herramientas como tomografías SPECT, neuroimagen MRI o datos de extracción de fluido CSF.

1. Tomografías SPECT.

Sirvieron para evaluar la distribución del déficit de dopamina en la corteza cerebral y fueron focalizadas en caudado y putamen de forma ipsilateral (síntomas motores localizados en el mismo lado que el hemisferio evaluado) y contralateral (síntomas motores localizados en el lado opuesto al hemisferio evaluado). Estas tomografías fueron analizadas anualmente desde la primera visita.

2. Datos CSF.

Formados por extracciones provenientes de la visita *baseline*, a los 6 meses de la primera visita, al año y de forma anual posteriormente. Se trabajó con los niveles de proteína α -sinucleína, $A\beta$, pTau y tTau. También fue requerido el análisis de la magnitud de los ratios tau/ $A\beta$.

Estos biomarcadores fueron evaluados a través de inmunoensayos *xMAP INNO-BIA AlzBio3* de la empresa belga de biotecnología Fujirebio en los laboratorio de investigación de la Universidad de Pennsylvania, y mediante los kits comerciales ELISA de la estadounidense *Covance Laboratory*.

3. Imágenes estructurales MRI .

Las imágenes de resonancia magnética empleadas provenían de las visitas *baseline*. Existía un pequeño grupo de aproximadamente 150 pacientes con imágenes ya disponibles de forma previa. Se emplearon máquinas Siemens de 3T para el procesamiento con FreeSurfer 5.1 de las imágenes corticales y subcorticales.

La versión utilizada de FreeSurfer se basa en un estudio longitudinal que de forma previa procesa un modelo estimado imparcial de la morfología del cerebro y, posteriormente, añade las deformaciones acaecidas por trastornos neurológicos. Este procedimiento reduce las variaciones aleatorias y proporciona un análisis más robusto.

Pese a que todas las MRI utilizadas en el estudio fueron revisadas mediante una plantilla de tests previos y un control de calidad de expertos entrenados para esta tarea, cerca del 15% de las imágenes mostraron errores parciales en la división de las regiones del cerebro. Dado que los errores no parecían estar directamente relacionados con el procedimiento MRI, las imágenes con errores fueron finalmente incluidas, aunque no evaluadas.

4. Imágenes DTI.

Las imágenes DTI provenientes de los aparatos MRI tan sólo poseían resultados para 151 sujetos, aquellos con MRI estructural también. El resto tuvieron que ser excluidos por no poseer imágenes de la suficiente calidad. Los principales datos empleados en hasta 61 zonas del cerebro, fueron la difusividad media (MD) y la anisotropía fraccional (AF). Ambos conjuntos fueron promediados respecto a los valores presentados por los hemisferios izquierdo y derecho del cerebro. En una primera iteración, las imágenes fueron procesadas de forma visual por un especialista, para posteriormente pasar a un código de procesamiento automatizado especialmente diseñado para esta labor.

Este código primero corrigió las distorsiones en las imágenes debidas a corrientes de Foucault, movimientos de cabeza y factores relacionados con el propio equipo MRI. El siguiente paso fue modelar mapas escalares de los tensores de difusión radial, difusión axial y anisotropía fraccional a partir de datos de imágenes T1 y T2 de la primera visita. De acuerdo a los protocolos DARTEL

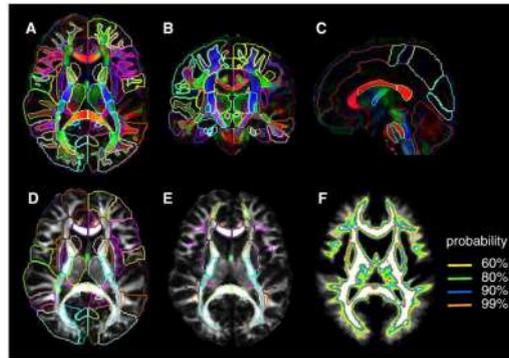


Figura 2.2: Secciones cerebrales en el espacio MNI [78].

[38], también fue realizado un registro de las imágenes de los sujetos. Este registro incluye un procedimiento de segmentación de imágenes, un paso a través de un algoritmo de diferenciación entre participantes y una normalización de las imágenes registradas. Esta normalización separa el cerebro en distintas parcelas coherentes con el espacio MNI definido por JHU-DTI-MNI [78], Un ejemplo puede ser visto en la figura 2.2.

Para reducir el sesgo hacia un grupo concreto de pruebas, se creó una plantilla que promediaba los resultados de todos los pacientes en el espacio MNI. De este modo fue establecida una correspondencia entre los mapas del espacio MNI y las regiones de interés (ROI) de cada paciente. Así fue posible extraer fácilmente los datos DTI de una zona concreta, correspondiente cada vez a un sujeto diferente. Estos resultados estaban disponibles de una forma automatizada y sencilla de procesar para software como FreeSurfer.

5. Datos genéticos.

El análisis de genotipo fue realizado con *NeuroX* [72]. *NeuroX* es un plataforma de genotipado planteada especialmente para enfermedades neurológicas que cuenta con aproximadamente 240.000 variantes, de las cuales la décima parte son exclusivamente destinadas a este tipo de trastornos. Se examinaron formas polimórficas de nucleótidos simples (SNPs) relacionados previamente con el deterioro cognitivo en la PD [73]. Algunos ejemplos son la APOE $\epsilon 4$, la α -sinucleína o la proteína tau.

Análisis estadístico.

Para el tratamiento de los marcadores de carácter predictivo fueron empleadas técnicas de análisis longitudinal o de efectos mixtos. Estas variables eran dependientes del tiempo y estaban sujetas a un periodo de hasta tres años. También fueron consideradas covariables como el sexo, la edad, el nivel educativo, la dosis equivalente de levodopa o resultados de test motores (UPDRS), depresivos (GDS) y de sueño en fase REM (RBDSQ).

Para encontrar el modelo que mejor se ajustase a las covariables utilizadas en cada sujeto, se optó por emplear una combinación de criterios informativos de Akaike (AIC) y análisis de p-valores univariables. Los estadísticos AIC también se emplearon para determinar qué variables debían ser mejor incluidas como efectos aleatorios distorsionadores. Este proceso fue repetido para cada conjunto de sujetos.

Asimismo, también fueron incluidos modelos capaces de examinar los datos DTI de sustancia blanca. Estos modelos están ajustados por zona del cerebro y proceden de MRI. Otras neuroimágenes empleadas fueron aquellas referidas al análisis de volumen intracraneal total.

El siguiente paso fue lanzar distintos análisis univariables de cada biomarcador para predecir el declive cognitivo en los próximos tres años. Ante un número de posibles predictores tan elevado, se eligió emplear una Tasa de falso descubrimiento (*False Discovery Rate*) (FDR) de valor 0.2 para seleccionar aquellos biomarcadores que podrían resultar útiles en una fase de análisis multivariable.

Con esta selección realizada, a través de un proceso de regresión inversa se fueron eliminando las variables que menos contribuían a los resultados de los modelos multivariante. Para evitar la colinealidad de los biomarcadores se emplearon además los siguientes criterios de inclusión:

- Si las medidas de caudado y putamen eran significativas en análisis univariante, debían ser consideradas en análisis multivariante.
- En caso contrario se recurría a los resultados de ipsilateralidad en caudado y putamen. Si éstos eran significativos en análisis univariable, debían ser introducidos en los análisis multivariable.
- El procedimiento para la inclusión de biomarcadores individuales provenientes de extracción CSF es el mismo que para los dos anteriores casos.
- La inclusión de biomarcadores CSF combinados, como las ratios $\tau/A\beta$ por ejemplo, tan sólo podía ser realizada si su influencia no era significativa en el análisis univariante.

Puesto que las imágenes MRI y de análisis DTI tan solo estaban disponibles para algunos pacientes, se tuvo que analizar el declive cognitivo en dos poblaciones diferenciadas.

1. Población compuesta por participantes con imágenes DTI y datos de biomarcadores disponibles.
2. Población formada por sujetos que únicamente disponen de resultados de análisis de biomarcadores.

Ambas poblaciones fueron puestas a prueba para los análisis estadísticos referentes al conjunto de todos los biomarcadores de *baseline* y a las imágenes en los años 1 y 2. El software empleado fue SAS 9.4 [6].

2.4.3. Resultados y discusión.

Resultados.

Las características clínicas y demográficas de los 423 participantes PD fueron la edad, el sexo, la etnia, los años de educación, la duración de la enfermedad y los resultados en test motores UPDRS y test de tendencia a depresión GDS. El perfil de cerca del 60 % de esta población es descrito como un varón caucásico, con estudios superiores y que ronda los 61 años. Este perfil se repite también para el caso de los 160 participantes PD con MRI disponibles.

El número de valoraciones cognitivas disponibles mostró una caída del 10 % anual desde la primera visita hasta la visita del año 3. Este fenómeno es principalmente debido a que cuando el estudio fue realizado, muchos participantes todavía no disponían de datos del tercer año. Durante los tres años de ensayo, las puntuaciones MoCA descendieron una media de un punto por año. A finales del periodo de estudio, la proporción de sujetos con muestras de deterioro cognitivo había pasado del 22 % al 37 %. Los síntomas de demencia también mostraron un aumento de hasta el 6 %

De acuerdo con los resultados de las pruebas neuropsicológicas efectuadas, el declive cognitivo había crecido desde el 11 % al 15 %. El análisis de las bases de datos de diagnóstico de los investigadores también reveló un crecimiento en las proporciones de pacientes PD-MCI⁺ y pacientes PDD, con una transición del 9 % al 21 % y del 0 % al 3 % respectivamente.

El papel de los biomarcadores de carácter predictivo en el desgaste cognitivo debe ser explicado de forma más detallada:

- **Declive cognitivo global.**

Este parámetro ha sido evaluado principalmente a través de las pruebas MoCA. Para ser incluido como paciente PD-MCI⁺ el sujeto debía mostrar unos resultados inferiores a 26 puntos en estos test. Los resultados arrojados por estudios basados en MRI, DAT, DTI, extracción de CSF y nucleótidos SNP no han sido capaces de predecir el descenso de las puntuaciones MoCA (puntuación inferior a 26) a los tres años de estudio.

Aquellos pacientes que disponían de imágenes MRI mostraron que el descenso del volumen en la corteza entorrinal y el lóbulo temporal superior estaban asociados con un decremento MoCA más acusado en el tiempo. De igual modo, si bien los resultados DAT no lograron predecir el descenso por debajo de 26 puntos MoCA, las imágenes MRI disponibles mostraron que se tendía a una disminución por debajo de esta marca para un tiempo de ensayo superior.

- **Pruebas neuropsicológicas.**

Los resultados de la primera visita de extracción CSF, imágenes DAT, tomografías DTI y resultados de volumen y grosor cortical MRI no lograron predecir un declive cognitivo en el tiempo ensayado. Lo mismo ocurrió con las MRI y

los valores DAT posteriores.

▪ **Diagnóstico aportado.**

Los menores resultados DAT y de proteína $A\beta$, desde una perspectiva ipsilateral, indican que es posible predecir el deterioro cognitivo para una combinación de valores corregidos de análisis multivariable. En estos análisis multivariante, el factor clave ha sido la disminución del volumen de regiones como la occipital y la orbitofrontal lateral, y la de la difusividad media DTI en el pedúnculo cerebelar inferior.

En los análisis multivariados que incluyeron datos de déficit dopaminérgico contralateral, se observó que su incremento en el tiempo estaba relacionado con el declive cognitivo. Para este tipo de análisis, la disminución de volumen en lóbulo temporal, y de grosor en el cíngulo anterior también mostraron estar relacionados con el avance del desgaste cognitivo a lo largo del tiempo.

El análisis de los predictores de la cohorte completa y de la cohorte con únicamente pacientes sin declive en la visita *baseline* muestra que la incidencia del deterioro cognitivo fue más baja en aquellos pacientes con unos niveles pequeños de proteína $A\beta$ y déficit dopaminérgico ipsilateral en el caudado. Es así como se tomó el descenso de niveles de DAT como biomarcador de incidencia de declive cognitivo.

Discusión de los resultados.

Los biomarcadores que mostraron efectos significativos en los modelos multivariante fueron:

- Déficit de transporte de dopamina.
- Reducción de volumen y grosor cortical. Generalmente extendido por varias regiones.
- Anomalías y distorsiones en el trazo de la materia blanca del cerebro.
- Presencia de posible comorbilidad AD.
- Efectos de distintos nucleótidos SNP como la APOE $\epsilon 4$.

A los tres años del diagnóstico PD y dependiendo del criterio, los pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo estaban entre el 15-37% del total. Habiendo sufrido un incremento del 50% al 200%. Estos datos eran coherentes con los de otros estudios [108] [111], que reportaban un incremento de la frecuencia y de la severidad de la patología con el transcurso del tiempo.

Por su parte, los biomarcadores basados en test neuropsicológicos no mostraron un diagnóstico predictivo de declive cognitivo. Una explicación a este fenómeno puede deberse a que tan solo el 15% de los pacientes cumplieron este tipo de criterios de diagnóstico. Esta proporción es muy pequeña comparada con la aportada por otros criterios (24-37%). No obstante, los datos de diagnóstico de los centros de

investigación acabaron reportando declive cognitivo temprano en esta población.

La deficiencia de DAT tanto en caudado como putamen funcionaba como un buen predictor del declive cognitivo, tanto en etapas tempranas de la PD como años después del diagnóstico. Es decir, en etapas tempranas de la PD, el refuerzo del transporte dopaminérgico podría realzar ciertas funciones cognitivas, o al menos atenuar su erosión. Estos resultados han sido obtenidos de datos provenientes de imágenes DAT, los cuales han demostrado tener una capacidad predictiva importante en el diagnóstico temprano de deterioro cognitivo.

Los bajos niveles de $A\beta$ parecen ser un síntoma característico de la presencia de un trastorno de Alzheimer comórbil fuertemente ligado a la pérdida de memoria en pacientes PD recién diagnosticados o *de novo*. Este desgaste de la memoria puede evolucionar a un declive cognitivo leve en el paciente en cuestión. Los efectos del AD comórbil se ven acentuados con el envejecimiento del participante, aunque la comparación de los niveles de proteína $A\beta$ en la primera visita y posteriores parece indicar que el salto de mayor magnitud se da, principalmente, en los primeros años de la enfermedad como un paso previo al desarrollo de demencia. Este proceso parece darse en la mayoría de los diagnósticos PD-MCI⁺.

Otro buen predictor del deterioro cognitivo ha resultado ser la extensión de la pérdida de volumen y grosor de la corteza cerebral en regiones de interés como los lóbulos parietal, frontal, occipital y lateral. Esta atrofia sigue la senda marcada por los mecanismos de acumulación de placas de $A\beta$ y α -sinucleína observadas en MRI estructural, los cuales están fuertemente unidos a cambios neurodegenerativos tanto en trastornos tempranos tanto PD como AD (individuales o interrelacionados).

También ha sido observado que el declive en zonas como el lateral occipital, el lateral orbitofrontal o la corteza entorrinal está relacionado con la pérdida de funciones cognitivas. Estas funciones son el reconocimiento de objetos y la capacidad visual; habilidades motoras finas y capacidad memorística respectivamente.

El análisis de la difusividad media (MD) y de la anisotropía fraccional (AF) no ha resultado ser un buen biomarcador para predecir el deterioro cognitivo. Pese a la existencia de investigaciones previas [35] que relacionaban su aumento con el desempeño en ciertas pruebas cognitivas en pacientes *de novo*, los análisis llevados a cabo por este estudio han demostrado lo contrario. Cabe destacar que estos análisis poseen unos criterios de inclusión más estrictos que los realizados previamente, por lo que las diferencias entre estudios pueden ser debidas más bien a la elección de normas.

Los niveles de APOE $\epsilon 4$ no han demostrado una intervención clara en el desgaste cognitivo de los sujetos de la cohorte. Los resultados arrojados por parte de la APOE4 pueden ser debidos a que la muestra PPMI con la que se ha trabajado es, en este caso, relativamente más joven y más sana que la empleada en otros estudios [?]. Los resultados relacionados con la MAPT no tienen una lectura tan clara, dado

que existen multitud de estudios soportando una hipótesis u otra. Para una interpretación más detallada de estos resultados, se requeriría estudio longitudinal de mayor duración con la misma cohorte.

Este estudio cuenta con fortalezas como la inclusión de una muestra de gran tamaño y de distintos lugares del globo, así como el empleo de un gran número de biomarcadores que poseían datos tanto en la visita *baseline* como en las últimas visitas. De igual modo destaca la importancia del análisis estadístico llevado a través de distintos pasos y con poblaciones con una proporción significativa de pacientes con síntomas ya diagnosticados y definidos.

En cuanto a sus debilidades, destaca la presencia de un perfil concreto en aproximadamente dos tercios de las muestras: un varón caucásico con estudios superiores que ronda los 60 años. Es decir, la inclusión de otros perfiles podría haber arrojado resultados más generalizados. Del mismo modo, tan solo unos pocos sujetos poseían todos los datos empleados para el análisis. A la mayoría de ellos le podían faltar imágenes MRI de la calidad suficiente o no poseían datos de extracción de CSF de todos los biomarcadores o no habían completado todas las visitas requeridas para el estudio. También destaca la falta de sujetos sanos de control que, a modo de comparación, pudiesen matizar ciertos síntomas de la enfermedad y su especificidad.

En conclusión, el desgaste cognitivo en pacientes tempranos de la PD puede ser diagnosticado a través de varios conjuntos de biomarcadores. Algunos ejemplos pueden estar relacionados con los déficits de transporte de dopamina, la extensión de la atrofia cortical o la posibilidad de comorbilidad con mal de Alzheimer. Ante esta variedad de biomarcadores, los modelos multivariable que logren armonizar los efectos de la mayor parte, serán capaces de predecir con mayor certeza el riesgo de declive cognitivo del paciente PD.

2.5. Spatiotemporal linear mixed effects modeling for the mass-univariate analysis of longitudinal neuroimage data [19] (Bernal2013b)

2.5.1. Introducción

En los últimos años, los estudios longitudinales han ido ganando relevancia en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas. El Modelo de efectos lineales mixtos (*Linear Mixed Effects*) (LME) se presenta en el trabajo previo de Bernal y sus compañeros [17] como una potente herramienta. Ya que en el contraste de hipótesis ofrece mejores resultados en sensibilidad y especificidad que otras pruebas clásicas computacionalmente más pesadas como el análisis ANOVA o la validación cruzada.

Si bien el LME ha resultado un éxito en estudios recientes, la adición de un manejo de datos espaciotemporales provenientes de neuroimagen puede volver al LME

una herramienta todavía más poderosa. Esto se debe a que la inclusión de este nuevo tipo de datos permitiría identificar y definir de forma masiva las variaciones en el tiempo de grosor y volumen cortical. Esta nueva expansión del LME toma por nombre Modelo de efectos lineales mixtos espacio-temporal (*Spatiotemporal Linear Mixed Effects*) (ST-LME).

El estudio en profundidad parte, según sus propios autores, de la aplicación del LME en distintos trabajos, desvela la existencia de al menos una de las siguientes vulnerabilidades en método:

- **Cálculo de vértices siempre individual**

Es decir, se realiza un número elevado de mediciones, lo que permite perder eficacia estadística en el momento de comparar imágenes y sujetos.

- **No se aprovecha la distribución espaciotemporal de los datos de neuroimagen**

Dado que cada vértice ha sido calculado de manera individualizada y no como parte de un conjunto mayor, la covarianza se calcula independientemente para cada uno. De este modo, al no contar con la variación espaciotemporal de las medidas corticales repartida en una región homogénea, los estadísticos asignados a cada extensión cortical pierden eficacia.

La labor del ST-LME pasa por solventar estas debilidades, aunque también tiene por objetivo resolver las siguientes problemáticas en otros modelos de análisis masivo espaciotemporal:

- No se toma en cuenta la posible variación drástica de la magnitud y distribución temporal de las medidas para un mismo sujeto.
- Los sujetos incluidos en este tipo de estudios normalmente disponen de un número reducido de imágenes. Al disponer de un volumen de datos pequeño se requieren procesos de cálculo de covarianzas, jerarquización de vértices y trazado de ROI más complejos de lo necesario en muchas ocasiones. Esto repercute directamente en la cantidad de efectos aleatorios a incluir en el modelado LME.
- En ocasiones se trabaja asumiendo condiciones de variación espaciotemporal de las medidas que no se acaban cumpliendo y terminan distorsionando los resultados de análisis. Por ejemplo, es común asumir que todos los vértices comparten la misma matriz de correlación sin tener en cuenta su posición espacial o el cambio de su magnitud con el tiempo.

2.5.2. Métodos empleados

Consideraciones previas

Este estudio continúa la labor realizada en la introducción previa del LME [19], artículo en el cual se describe por primera vez el LME y sus principales componentes. En el apéndice A.5 se incluye una breve explicación del LME, por lo que se recomienda su lectura para comprender los conceptos que se amplían en las siguientes

líneas .

Modelo ST-LME

La aplicación del ST-LME supone que la estructura de covarianza en función del tiempo o covarianza temporal se comparte entre vértices y permite generar ROI homogéneas. Este planteamiento implica el modelado de la dependencia espacial entre vértices y la elaboración de un algoritmo responsable de la parcelación de las imágenes en regiones uniformes de covarianza similar. El fundamento teórico de dichos procesos se explica en la siguientes líneas.

■ Modelo de dependencia espacial

Se plantea un vector de medidas corticales Y_{ig} tal como el que figura en 2.2. Dicho vector representa las medidas corticales del sujeto i tomadas en el vértice v_g perteneciente a la región cortical g .

$$Y_{ig} = \begin{bmatrix} Y_{ig1} \\ Y_{ig2} \\ \vdots \\ Y_{igv_g} \end{bmatrix} \quad (2.2)$$

La covarianza para cada una de estas medidas resulta de la aplicación lineal entre la matriz de correlación espacial entre vértices G_g (cuya dimensión es $v_g \times v_g$) y la matriz de covarianza temporal Σ_{ig} de las medidas del sujeto i . En la ecuación 2.3 se expone el modelo matemático de la varianza, en la que el operador \otimes representa el producto tensorial de Kronecker entre dos matrices.

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

El vector Y_{ig} sigue una distribución normal de la forma indicada por la ecuación 2.4. En ella, las matriz X_{ig} y el vector β_{ig} denotan la aplicación de la matriz de efectos fijos X_i y del vector de coeficientes de regresión de efectos fijos β_i a la región g . Esta operación se realiza a través del producto tensorial de Kronecker entre cada elemento y la identidad I_{v_g} de dimensión $v_g \times v_g$.

$$Y_{ig} \sim N(X_{ig}\beta_{ig}, W_{ig}) \quad (2.4)$$

■ Segmentación de la imagen en ROI homogéneas

Para este proceso se plantea que la neuroimagen de estudio puede interpretarse como un gran conjunto R que se puede fragmentar en conjuntos más pequeños (R_1, R_2, \dots, R_r). Los subconjuntos R_i deben cumplir las siguientes condiciones para ser considerados como tal:

- Su unión debe cubrir toda la región R en su totalidad.
- No deben solaparse unos con otros.
- Cada uno es homogéneo por sí mismo y tiene su propio nivel de covarianza homogénea. Es decir, no pueden existir transiciones entre un subconjunto y otro.

El algoritmo de parcelación utilizado sigue dos etapas principales:

- Fragmentar la región R recursivamente hasta que todas las regiones R_i sean homogéneas por sí mismas según una condición preestablecida.
- Agrupar las regiones R_i en una de mayor tamaño según vecindad y grado de homogeneidad. Dicho grado viene definido por las siguientes condiciones:
 1. El 95 % de los vértices de la región vecina debe desviar menos de K veces la media del atributo de la región examinada.
 2. La correlación entre vértices debe ser igual o superior a 0.5. Es decir, la región crece disminuyendo los residuos presentes en su interior.

El parámetro K es responsable de determinar el grado de similitud entre covarianzas de un conjunto de vértices. Cuanto mayor sea su valor, mayor será el tamaño de las regiones formadas. No obstante, el crecimiento descontrolado de las mismas implica una mayor probabilidad de aparición de errores de tipo I.

Debido a este fenómeno, una de las principales aportaciones de Bernal y sus compañeros en este artículo es la obtención de un intervalo de valores para K en los que la probabilidad de aparición de dicho tipo de error es moderadamente baja y controlable.

2.5.3. Resultados y discusión

Resultados

El enfoque aportado por el ST-LME ha sido comparado con otros dos métodos: el Modelo de efectos lineales mixtos en vértices (*Vertex Lineal Mixed Effects*) (V-LME) y el XSlope. El primero es la aplicación del LME al cálculo de vértices individualizado, mientras que el segundo es un análisis de supervivencia efectuado sobre las medidas de espesor cortical de los sujetos.

Para el cálculo de trayectorias de variación, la pendiente se ha estimado según el GLM y se han desestimado aquellos sujetos que únicamente poseían una sola visita para evitar distorsiones en el modelo XSlope. Para la comparación de los tres marcos teóricos, se han elaborados diferentes subconjuntos de sujetos HC y Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Disease*) (AD) de forma aleatorizada. No obstante dichos subconjuntos deben mantener siempre el mismo número de muestras en la misma proporción.

Como una medida de la sensibilidad y de la repetibilidad de sendas pruebas, en la figura 2.3 se aprecia la medida de su potencia estadística como una función del tamaño de la muestra. Dicho cálculo ha sido obtenido a partir del trazado de mapas de FDR. Los resultados aportados por el ST-LME son comparativamente muy superiores a los del V-LME o el XSlope. No obstante, se observa que conforme crece el valor del q-valor ensayado o del tamaño de la muestra la potencia estadística decelera.

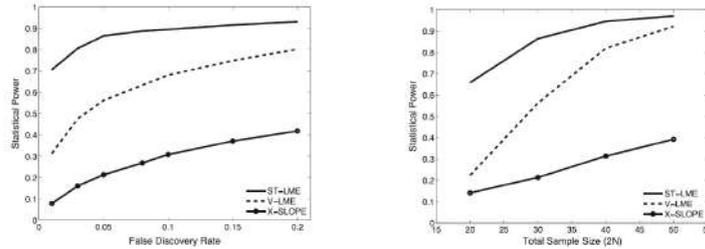


Figura 2.3: Potencia estadística de cada prueba según FDR (izquierda) y tamaño de la muestra (derecha)

Puesto que se observa que el ST-LME permite la segmentación independiente de cada imagen, la sensibilidad de la prueba también es examinada según el valor K de agrupación de regiones R_i . Los resultados indican que si bien la potencia estadística aumenta drásticamente según lo hace el valor de K , también lo hace la probabilidad de error de tipo uno.

Discusión de los resultados.

Los resultados obtenidos aportan evidencia de la hipótesis de partida, es decir, que el ST-LME es una herramienta que funciona mucho mejor y con estadísticos más potentes que otros métodos de análisis masivo univariante como el V-LME o el XSlope.

Esta eficiencia se ve acrecentada en tamaños de muestra medios, en los que la sensibilidad de la prueba es notablemente superior. Algo similar ocurre para la medida de potencia estadística y el control de errores de tipo I, aunque en este caso se debe acotar el valor de la variable K responsable de tales operaciones. Las sucesivas pruebas realizadas por los autores acaban indicando que para un control adecuado de dicha probabilidad de error, K debe oscilar en un intervalo comprendido entre 1 y 2.

En conclusión, el ST-LME demuestra ser un nuevo modelo de análisis masivo univariante que, a diferencia de otros más antiguos, es capaz de:

- Manejar bien grandes variaciones de covarianza temporal en distintas regiones cerebrales.

- Homogeneizar grupos de datos con grandes diferencias en el número de imágenes por sujeto.
- Trabajar con lotes pequeños sin recurrir a modelados complejos o suposiciones que pueden no verse cumplidas.

2.6. Longitudinal survival analysis and two-group comparison for predicting the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [83] (Platero2020)

2.6.1. Introducción

La AD es junto al Parkinson una de las enfermedades neurodegenerativas más diagnosticadas alrededor del mundo. Con el envejecimiento de la población en los países más desarrollados y el incremento en la esperanza media de vida, se prevee que el número de casos diagnosticados crezca rápidamente en los próximos años.

Ambas enfermedades comparten ciertos síntomas, factores de riesgo, tratamientos e incluso evolución cognitiva. Es decir, al igual que en la PD, aquellos sujetos aquejados de la enfermedad de Alzheimer pueden transitar a un estadio Declive cognitivo leve (Mild Cognitive Impairment) (MCI) previo al de demencia y dicho paso de un estado a otro puede ser objeto de un modelo de diagnóstico predictivo. Lo que supone una gran mejoría en el tratamiento de la patología y en el retraso de su avance.

El objetivo del trabajo de Platero et al. es la comparación entre dos posibles enfoques de modelos predictivos de diagnóstico MCI en sujetos ya diagnosticados con la AD. Con la intención de elaborar un estudio longitudinal, se emplean hasta dos tipos de datos provenientes de la base de datos Initiative de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) (ADNI): las medidas de neuroimagen MRI y las provenientes de pruebas neuropsicológicas (NM). Dichos datos debían tener un seguimiento mínimo de tres años en los que se incluyese la primera visita o *baseline* junto a otras medidas realizadas en intervalos regulares de tiempo.

El primer método está enfocado a la comparación entre dos grupos clínicos configurados a partir de los datos anteriores:

- Individuos con AD diagnosticado que progresan a MCI (pMCI).
- Individuos con diagnóstico AD positivo pero que permanecen estables y no progresan a MCI (sMCI).

El segundo procedimiento elabora modelos predictivos a partir de modelos de análisis de supervivencia. Este tipo de análisis se realiza tomando el modelo desarrollado por Cox et al. [30] y solamente toma un único grupo clínico a partir del cual estima sus tiempos de conversión y censura.

Si bien ambas metodologías poseen puntos comunes como el empleo de análisis masivo LME para la estimación de las trayectorias temporales o la combinación de datos de pruebas NM y de pequeños lotes de imagen MRI, los resultados revelaron un desempeño superior por parte del modelo de análisis de supervivencia. La mayor eficiencia del modelo de análisis de supervivencia se fundamenta en la presentación de resultados más precisos a partir del segundo año de estudio y en el mejor balance entre Sensibilidad (*Sensibility*) (SEN) y Especificidad (*Specifity*) (SPE) con el transcurso del tiempo.

2.6.2. Métodos empleados

Descripción general

Para estimar la conversión a declive cognitivo leve, se procedió con el siguiente método dividido en tres etapas:

1. Extraer los datos característicos de medidas MRI y NM.
2. Seleccionar las características más relevantes mediante un algoritmo mRMR con la intención de obtener subconjuntos de marcadores de diagnóstico más óptimos.
3. Clasificar longitudinalmente los resultados de ambos métodos utilizando validación cruzada.

Las regiones de medida de volumen y grosor cortical en las imágenes MRI que se seleccionaron para su estudio fueron la corteza entorrinal, el polo temporal, el giro temporal inferior y medio, la corteza parietal superior e inferior, el precúnea y la corteza del cíngulo posterior. Las pruebas neuropsicológicas evaluadas fueron *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-Cog), Mini Prueba del Estado Mental (*Mini Mental State Examination*) (MMSE), *Clinical Dementia Rating* (CDR) y *Functional Activities Questionary* (FAQ).

Clasificación longitudinal

El modelo de análisis de riesgo propuesto es el definido por Cox et al. en [30]. En él se expresa la relación entre la función de riesgo $h(t, X)$ para un sujeto en un tiempo t a través de un vector explicativo X , una función de riesgo base $h_o(t)$ y un vector de coeficientes de regresión α .

$$h(t, X) = h_o(t) \exp \left(\sum_{k=1}^p \alpha_k X_k \right) \quad (2.5)$$

En el caso del trabajo de Platero et al., la ecuación 2.5 estima el riesgo de paso a demencia desde el declive cognitivo leve tomando como riesgo base una combinación

lineal de distintas variables medidas en la visita *baseline*.

Por otra parte, la razón de riesgo HR (ecuación 2.6) cuantifica la probabilidad de un sujeto X_S de pasar a estadio de demencia desde el estadio MCI en referencia a la información de otro sujeto modelo X_R . Una razón superior a la unidad indica que las probabilidades de transición del sujeto X_S son superiores a las del de referencia X_R . Una razón inferior a la unidad marca un descenso en el riesgo de conversión del sujeto examinado.

$$HR(X_S, X_R) = \frac{h(t, X_x)}{h(t, X_R)} = \exp\left(\sum_{k=1}^p \alpha_k (X_{S,k} - X_{R,k})\right) \quad (2.6)$$

El cálculo de coeficientes del vector α se realiza mediante un método de maximización de probabilidad parcial como el propuesto por la ecuación 2.7. Donde L_m representa la función de probabilidad del vector α en el evento de medida de tiempo de conversión m .

$$L = \prod_{m=1}^M L_m(\alpha) \quad L_m(\alpha) = \frac{h(t_m, X_m)}{\sum_{r=1}^{R_m} h(t_m, X_r)} \quad (2.7)$$

El modelo de Cox puede extenderse para variables dependientes del tiempo como la edad y para variables independientes del tiempo como el sexo o los años de educación. Tal como puede verse en la ecuación 2.8, en el término exponencial de la función de riesgo ahora se incluyen los efectos de las variables dependientes del tiempo a través del vector $Y(t)$ y sus coeficientes representados por el vector δ . Los coeficientes de los vectores γ y δ son estimados mediante un algoritmo mRMR.

$$h(t, X) = h_o(t) \exp\left(\sum_{k=1}^{p_1} \gamma_k X_k + \sum_{l=1}^{p_2} \delta_l Y(t)_l\right) \quad (2.8)$$

Dado que es común encontrar discontinuidades en el número de visitas por sujeto o en su distribución temporal, se emplean las medidas de trayectorias longitudinales medias extraídas a través de un análisis LME. Dicho modelo fue presentado por primera vez por Bernal et al. en [17] y ampliado en [19] (en el apéndice A.5 se explica su fundamento teórico, por lo que para una mejor comprensión se recomienda su lectura). En el caso de este estudio se incluyeron como efectos aleatorios para la construcción de las trayectorias longitudinales medias las medidas del intercepto y la pendiente.

Los mejores resultados predictivos que se obtuvieron fueron aquellos que incluían en el modelado LME características demográficas como el sexo, la edad o los años de educación. Para el método de comparación entre grupos clínicos (ecuación 2.9), la inclusión de un conjunto de pacientes u otro fue modelado mediante la variable booleana $Group_i$. También se introdujo información correspondiente a la interacción del grupo clínico con el tiempo t_{ij} transcurrido desde la primera visita junto a la

relacionada con los efectos del intercepto $\beta_r = [\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5]^T$ y de la pendiente $\beta_s = [\beta_6, \beta_7]^T$

$$y_{ij} = (\beta_1 + \beta_2 \text{Group}_i + \beta_3 \text{Age}_i + \beta_4 \text{Education}_i + \beta_5 \text{Sex}_i + b_{ri}) + (\beta_6 + \beta_7 \text{Group}_i + b_{si})t_{ij} + e_{ij} \quad (2.9)$$

En la ecuación 2.9 se considera que el sujeto i progresa a AD en el instante temporal j cuando la variable Group_i es verdadera. En caso contrario, se considera que permanece estable.

Por otra parte, el modelo de análisis de supervivencia no consideró en el LME la influencia del grupo clínico. Por lo que su modelado matemático quedó descrito por la ecuación 2.10

$$y_{ij} = (\beta_1 + \beta_2 \text{Age}_i + \beta_3 \text{Education}_i + \beta_4 \text{Sex}_i + b_{ri}) + (\beta_5 + b_{si})t_{ij} + e_{ij} \quad (2.10)$$

Modelo predictivo de comparación de grupos

La clasificación de sujetos entre sMCI y pMCI se realizó comparando la tendencia longitudinal de una característica. El entrenamiento de ambos grupos fue llevado a cabo utilizando un modelo LME en el que las diferencias entre trayectorias de ambos conjuntos se describen según los vectores b_i y e_i de la ecuación A.10.

$$l_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - (Z_i)_j - j\beta) \quad (2.11)$$

En la ecuación 2.11 se muestra el cálculo del residuo de la trayectoria longitudinal. En ella $(Z_i)_j$ es la j -ésima fila de la matriz de diseño Z_i que se activa mediante la variable booleana Group_i , es decir, toma en cuenta el grupo clínico pMCI. Las muestras incluidas en el grupo pMCI siguen una distribución normal de media cero y varianza dependiente de los vectores b_i y e_i , mientras que aquellas no incluidas siguen una distribución normal de media desplazada respecto al origen e idéntica varianza.

Los residuos marginales obtenidos de la ecuación ?? se emplearon para entrenar y clasificar a la población según un Análisis Linear Discriminante (*Linear Discriminant Analysis*) (LDA). Esta operación se hizo considerando que todos los residuos eran independientes y habían sido validados experimentalmente [82].

Modelo predictivo según análisis de supervivencia

La predicción del tiempo de conversión y el valor de biomarcadores de una población de sujetos MCI parte de un modelo LME que utiliza como covariantes el sexo, la edad y los años de educación del sujeto. En el caso de aquellos sujetos con demencia ya diagnosticada, el tiempo calculado era el medido a partir de la visita

baseline, mientras que para los sujetos con declive cognitivo estable directamente se utilizaba su propio tiempo de censura.

El modelo de Cox utilizado se aplicó sobre cuatro puntos temporales diferenciados: la visita *baseline* y los tres años siguientes. En cada punto se calculaba la razón de riesgo según la ecuación A.22 y su probabilidad de tránsito a demencia según la regresión indicada por 2.12, donde el subíndice v marca la visita evaluada.

$$p(X_{S,v}) = \frac{1}{1 + \frac{1}{HR_v(X_{S,v}, X_{R,v})}} \quad (2.12)$$

La razón de riesgo $HR_v(X_{S,v}, X_{R,v})$ se construyó mediante un modelo de Cox extendido como el de la ecuación 2.8 que incluía un análisis LME. El sujeto referencia $X_{R,v}$ se calculó mediante subconjuntos de entrenamiento aleatorizados para cada visita v con el mismo número de sujetos progresores (pMCI) y estables (sMCI).

De este modo, la probabilidad de conversión a demencia en la visita V era superior a 0.5 cuando la razón de riesgo en dicha visita era mayor que la unidad, y viceversa.

Selección de características y construcción de modelos

Para esta tarea se empleó un método de doble bucle anidado de Validación cruzada (*Cross Validation*) (CV). Es decir, existe un primer nivel responsable de la obtención de características óptimas para el subconjunto de visitas evaluado y un segundo nivel que obtiene la potencia estadística de dicho grupo de características mediante un método de selección mRMR.

Tal como se muestra en la figura 2.4, la CV empleada se aplicaba sobre un valor k fijado a 10 de manera experimental. Destaca cómo en el bucle interno se toma a modo de validación posterior un 10% de los datos originales.

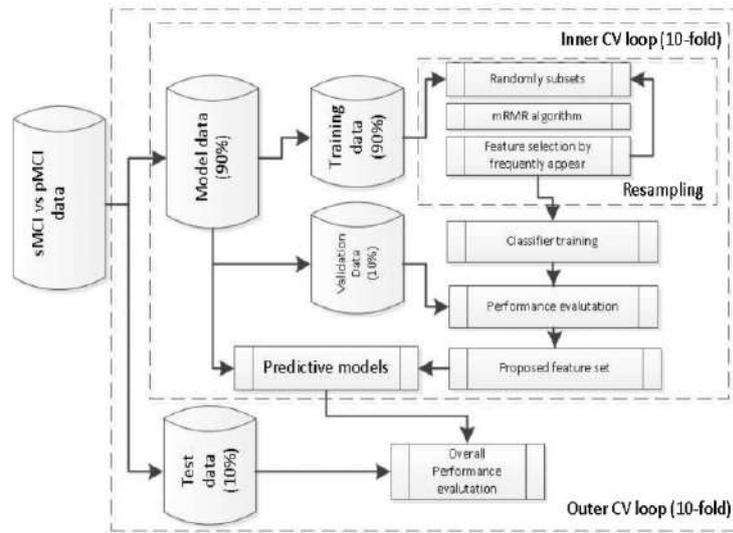


Figura 2.4: Doble bucle anidado de validación cruzada empleado

Los modelos que finalmente se seleccionaron fueron aquellos que poseían un mejor balance SEN-SPE, un Área bajo la curva (*Area Under the Curve*) más grande y una frecuencia más elevada de ciertos biomarcadores.

2.6.3. Resultados y discusión

Resultados

En este artículo se procesaron un total de 1330 visitas MRI correspondientes a 321 sujetos con diagnóstico de AD. Las medidas longitudinales de volumen y grosor cortical se obtuvieron a partir del empleo del *software* FreeSurfer aplicando previamente los correspondientes controles de calidad de imagen y segmentación.

Con estos datos se obtuvieron hasta 40 biomarcadores de predicción basados en el análisis de las ROI de neuroimagen MRI. A partir de pruebas NM se obtuvieron 11 biomarcadores que sumados a los provenientes de medidas corticales, daban un total de 51 características a examinar mediante análisis uni y multivariante. Los resultados de tales análisis se emplearon para la construcción de los diferentes modelos predictivos.

El análisis univariante se realizó siguiendo las hipótesis propuestas por 2.13. En ellas, β representa los parámetros estimados de los efectos del intercepto y la pendiente presentes en ?? mientras que C es la matriz de contraste dada. La hipótesis nula sigue una distribución F de Snedecor cuyos grados de libertad quedan definidos por la matriz de contraste [17].

$$H_0 : C\beta = 0 \quad \text{and} \quad h_A : C\beta \neq 0 \quad (2.13)$$

A partir de esta información se examinaron los resultados de los modelos predictivos elaborados. Aquellos modelos que únicamente incluían biomarcadores de MRI solían combinar medidas de volumetría en el hipocampo y en el pálido con medidas de grosor en la corteza, en el parietal superior y en el lóbulo temporal inferior. Al incluir un elevado número de visitas MRI, se observó que este tipo de modelos mostraban un crecimiento significativo en la precisión y en la AUC que otros modelos que incluyesen también resultados de pruebas NM. Es más, se estimó que los vectores de medidas MRI que mejores resultados aportaban debían contar con entre 2 y 5 elementos en los que se debían incluir medidas de alguna de las regiones antes mencionadas.

No obstante, algunos de los modelos que se sirvieron de una combinación de medidas MRI y NM aportaron resultados de eficacia similar. Estos modelos poseían puntos en común con los anteriores como la presencia de medidas de grosor en el lóbulo parietal inferior y medio temporal o de volumetría en el hipocampo y el pálido. La aportación por parte de los pruebas NM corría a cargo del uso combinado de los resultados aportados por ADAS-Cog, RAVLT y FAQ. De este modo, se estimó una longitud del vector de medidas comprendida entre los 5 y 7 elementos.

Por su parte, los modelos de análisis de supervivencia de Cox mostraron un mejor equilibrio SPE-SEN, donde a partir del segundo año de estudio se mantienen unos resultados superiores a los aportados por su contraparte comparativa. También destaca cómo la sensibilidad de este enfoque se mantiene cerca del 74 % durante prácticamente toda la duración del estudio.

En cuanto al análisis de correlación de medidas provenientes de puntuaciones NM, destaca que la inclusión del ADAS-Cog a las medidas MRI permite definir una separación entre sujetos sMCI y pMCI más precisa. La interacción entre estos dos tipos de medidas arrojó modelos predictivos que si bien mantenían un AUC similar a aquellos de empleaban exclusivamente medidas MRI (entre el 70 % y el 75 % durante todo el estudio), poseían valores de sensibilidad y especificidad muy superiores.

Vistos los buenos resultados obtenidos por este análisis, la correlación entre el valor predictivo de estos modelos y los valores del test ADAS-Cog se verificó a lo largo de todo el periodo de estudio. La correlación evaluada mostraba un comportamiento lineal que crecía con el transcurrir del tiempo, especialmente en aquellos modelos que incluían una mayoría de medidas MRI en las características de análisis.

Discusión de los resultados

Si bien tanto la población pMCI como la sMCI mostraron ciertas problemáticas en cuanto a la heterogeneidad de visitas y la ausencia de datos posteriores a la última visita, los modelos predictivos que combinaron el LME con el análisis de supervivencia de Cox pudieron solventar estas desventajas. La fuerza de este método

se encuentra en su capacidad para homogeneizar las medidas, estimar las medidas dependientes del tiempo y aproximar la relación entre el tiempo de conversión y los biomarcadores empleados.

Tomando como referencia el modelo de comparación de grupos clínicos, el análisis de supervivencia mostraba un mejor balance entre sensibilidad, especificidad y AUC. De hecho, pese a estar equiparados en las etapas anteriores, el análisis de supervivencia devolvía resultados superiores a su contraparte a partir del segundo año del estudio.

En cuanto a la selección de biomarcadores, se observó que ambos tipos de enfoques acabaron por emplear características similares y con puntuaciones muy parecidas. Aquellos conjuntos de características que mejores resultados predictivos aportaban se definían por:

- Combinar medidas MRI y resultados de test NM.
- Aumentar su precisión con el crecimiento del tamaño de la población de estudio.
- Definir vectores de características de entre 2 y 5 elementos para conjuntos que solo poseen medidas MRI, y de 5 a 7 elementos para aquellos que además añadían los resultados NM

En conclusión, el empleo de modelos que combinen la CV de datos de distintas fuentes, el modelado LME y el análisis de supervivencia de Cox es un herramienta poderosa para el diagnóstico predictivo de enfermedades como la AD o la PD. Esto se debe a que entre sus principales ventajas es posible mencionar:

- La fácil inclusión de vectores de características que utilicen una mezcla de datos de medidas MRI y resultados de test de medidas neuropsicológicas.
- El mejor balance entre sensibilidad, especificidad y área bajo la curva. Sobre todo en etapas medias y tardías desde el diagnóstico de la enfermedad.
- La mejora en la precisión de las predicciones al conseguir asumir la información de las visitas *baseline* como parte de análisis transversales y longitudinales.

2.7. Estimating long-term multivariate progression from short-term data [33] (Donohue2014)

2.7.1. Introducción

Pese a que existen distintos modelos que han logrado estimar la progresión de sujetos en enfermedades neurodegenerativas de larga duración como la AD, la mayoría de ellos tan solo trabaja con aquellas medidas obtenidas en intervalos cortos de tiempo. La opción más utilizada en el momento de situar los distintos tipos de sujetos y visitas en un espectro temporal es el modelo ST-LME. Sin embargo, el tratar con poblaciones muy heterogéneas puede adulterar los resultados finales obtenidos

al no tomar en cuenta la variación en los intervalos entre visitas o la información disponible antes de la visita *baseline*.

El trabajo de Donohue et al. [33] propone un modelo matemático capaz de estimar la evolución de la enfermedad de Alzheimer a partir de medidas tomadas en un corto periodo de tiempo. De este modo, es posible ordenar temporalmente los eventos de conversión de los sujetos estudiados y aquellos síntomas que los pueden anticipar. En el caso de este artículo se toma como referencia a la AD, ya que se ha demostrado que puede comenzar a desarrollarse décadas antes de la aparición de los primeros síntomas.

Para la evaluación del modelo propuesto se tomó una batería de datos de diversa índole de sujetos provenientes de ADNI. Entre los sujetos que conforman la cohorte de estudio es posible encontrar sujetos con diagnóstico Cognición normal (*Cognitively Normal*) (CN), Declive cognitivo leve temprano (*Early Mild Cognitive Impairment*) (EMCI), Declive cognitivo leve tardío (*Late Mild Cognitive Impairment*) (LMCI) y demencia AD. La información analizada incluye medidas MRI, PET, acumulación de proteína $A\beta$, resultados de diferentes pruebas cognitivas y otras medidas.

2.7.2. Métodos empleados

Consideraciones previas

El trabajo desarrollado en este ensayo se inspira en los estudios de Jack et al. en el desarrollo de modelos patológicos de la AD [52][51]. En ellos se lanza la hipótesis de que es posible estimar una trayectoria temporal de un conjunto de biomarcadores clave en los diez años anteriores a la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad, tal como se muestra en la figura 2.5.

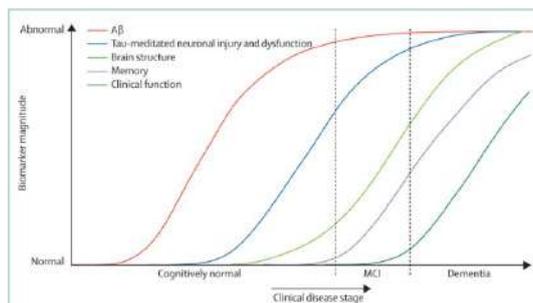


Figura 2.5: Dinámica propuesta por Jack et al.

De este modo y con el conjunto de sujetos que progresan a demencia AD, se puede elaborar un modelo que trace las trayectorias *long-term* de ciertos biomarcadores. Una vez obtenido dicho modelo se considerará éste como aquel que define la progresión a largo plazo de los biomarcadores utilizados.

Donohue et al. se sirve de un modelo de Regresión automodelada (*SElf MOdeling regression*) (SEMOR) para aproximar aquellas curvas que mejor encajen con la progresión a largo plazo de los biomarcadores más relevantes. En este caso, se utiliza una variante del mismo capaz de modelar las características a largo plazo mediante de la aplicación de sucesivas regresiones lineales. Estas regresiones lineales toman una curva predefinida como referencia y, de manera adaptativa, va suavizando su trazo mientras *acomoda* los diferentes parámetros de escala y salida temporal del modelo.

2.7.3. Modelo propuesto

El modelo propuesto se rige por la ecuación 2.14. En ella se define $Y_{ij}(t)$ como el vector de resultados de la medida j del sujeto i en un tiempo t . $g_j(t + \gamma_i)$ es descrita como una función monótona responsable del trazado de la progresión a largo plazo del biomarcador y varía en función del tiempo t y el desfase temporal γ_i . Los efectos aleatorios independientes del tiempo se representan gracias al vector α_{0ij} mientras que aquellos dependientes del tiempo están a cargo de α_{1ij} . El error residual es responsabilidad del término $\epsilon_{ij}(t)$.

$$Y_{ij} = g_j(t + \gamma_i) + \alpha_{0ij} + \alpha_{1ij}t + \epsilon_{ij}(t) \quad (2.14)$$

Se considera que la función $g_j(t + \gamma_i)$ es una función monótona diferenciable. Además, el desplazamiento γ_i debe ser específico para cada sujeto y seguir una distribución de media nula y varianza $\sigma^2(\alpha_{0ij}, \alpha_{1ij})$.

Con estos supuestos ya conocidos la siguiente tarea es la estimación de los parámetros $g_j(t + \gamma_i)$, α y γ_i . Para ello se emplea un algoritmo Suma de cuadrados residual (*Residual Sum of Squares*) (RSS) como el del algoritmo 1. Los residuos parciales son estimados gracias al vector $(R_{ij}^g(t), R_{ij}^\gamma(t), R_{ij}^\alpha(t))$, cuyas ecuaciones de cálculo deben ser establecidas con anterioridad.

Algoritmo 1 Algoritmo de GRACE**Entrada:** Definición de cálculo de residuos parciales**Salida:** Estimación de parámetros g_i , γ_i y α

- 1: Inicializar γ_i a cero.
- 2: Igualar parámetros α a cero.
- 3: **mientras** NO CONVERJAN $R_{ij}^g(t)$ y $R_{ij}^\alpha(t)$ **hacer**
- 4: Estimar g_j suavizando el residuo parcial $R_{ij}^g(t)$
- 5: Estimar α a partir del LME de $R_{ij}^\alpha(t)$
- 6: Comprobar convergencia de $R_{ij}^g(t)$ y $R_{ij}^\alpha(t)$
- 7: **fin mientras**
- 8: **mientras** NO CONVERJAN $R_{ij}^g(t)$, $R_{ij}^\alpha(t)$ y $R_{ij}^\gamma(t)$ **hacer**
- 9: **mientras** NO CONVERJAN $R_{ij}^g(t)$ y $R_{ij}^\alpha(t)$ **hacer**
- 10: Estimar g_j suavizando el residuo parcial $R_{ij}^g(t)$
- 11: Estimar α a partir del LME de $R_{ij}^\alpha(t)$
- 12: Comprobar convergencia de $R_{ij}^g(t)$ y $R_{ij}^\alpha(t)$
- 13: **fin mientras**
- 14: Tomar estimación de g_j .
- 15: Igualar a cero los parámetros α y el error $\epsilon_{ij}(t)$.
- 16: Estimar $R_{ij}^\gamma(t)$ para todo tiempo e instante.
- 17: Comprobar convergencia de los tres residuos
- 18: **fin mientras**
- 19: Asumir el valor de los parámetros g_i , γ_i y α equivalente a los resultados de las estimaciones de los residuos.

Este y otros algoritmos empleados se encuentran disponibles en el repositorio *GRrowth models via Alternating Conditional Expectation* (GRACE) proporcionado por el propio Donohue y sus compañeros [32] en la dirección: <https://bitbucket.org/mdonohue/grace/src/master/>

2.7.4. Resultados y discusión

Debido a la disparidad de escalas existente entre las diferentes medidas ADNI, antes de introducirlas al algoritmo se realizó una conversión a percentiles que pudiera homogeneizar los resultados aportados por cada grupo de estudio mediante una ECDF. En esta escala se considera el 0 como el valor observado menos severo y el 100 como el que más.

La base de datos ADNI incluye una cantidad considerable de sujetos CN, MCI y algunos con demencia AD ya diagnosticada. Sin embargo, éstos últimos no disponen de ciertos datos accesibles al público general, por lo que se optó por eliminarlos del estudio. Por tanto, al final el algoritmo se acabó aplicando a una cohorte compuesta de 388 sujetos que mostraban alguna evidencia de acumulación de proteína $A\beta$, PiBPET y [^{18}F] PET. Además también se confeccionó una segunda subpoblación de 570 sujetos con alelo APOE $\epsilon 4$.

La figura 2.6 muestra a su izquierda las trayectorias obtenidas para la población positiva en acumulación de $A\beta$. A su derecha expone las obtenidas gracias a la población APOE $\epsilon 4$. La finalidad de estas poblaciones es minimizar la distorsión que pueden sufrir las curvas a causa de la inserción de posibles sujetos que jamás

sufren conversión a demencia AD. Estas curvas son monótonas y altamente flexibles, lo que propicia la aparición de trayectorias similares de alto grado de linealidad.

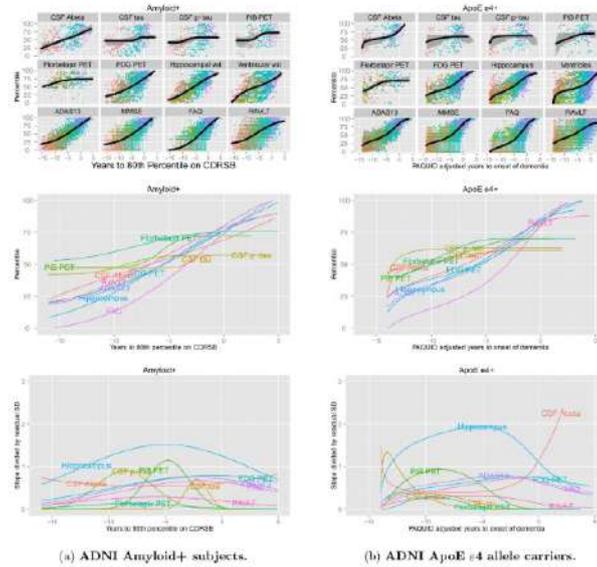


Figura 2.6: Trayectorias y modelos ensayados para las dos poblaciones estudiadas

Para la estimación del *tiempo cero* o *umbral* de transición a demencia se han empleado medidas Mini Prueba del Estado Mental (*Mini Mental State Examination*) (MMSE) disponibles gracias a la población APOEε4 y provenientes de la base de datos *Personnes Agees Quid* (PAQUID). La inclusión de estas medidas permite situar el tiempo umbral de las trayectorias en la transición a demencia AD.

Para una correcta transformación temporal de los resultados evaluados se aplicó el operador $g^{-1}[f(t)]$. Este operador adapta los valores temporales de la curva MMSE de ADNI (representados por $f(t)$) a la escala temporal proveída por PAQUID (representado por g)

El análisis de estas curvas sugiere que el primer biomarcador en mostrar niveles de acumulación anormales es el $[^{18}\text{F}]$ PET. Le siguen medidas de extracción CSF como los niveles de proteínas $A\beta$ y pTau. Los últimos resultados en aparecer son aquellos referentes a test cognitivos como RAVLT, MMSE, FAQ o ADAS13; y niveles de atrofia en el hipocampo mediante un descenso del Volumen hipocampal (*Hippocampal Volume*) (HV). En concreto, este último es el marcador que mejores resultados aporta.

2.8. Conclusión del capítulo.

El objetivo de esta sección es ofrecer una descripción resumida de aquellos aspectos más relevantes que cada uno de los anteriores artículos ha aportado a la

realización de este trabajo.

■ **Uribe et al. [104]**

Los criterios de inclusión y exclusión empleados en este trabajo han sido los provenientes de este artículo. Si bien no todos los artículos consultados siguen exactamente los mismos criterios, el trabajo de Uribe et al. sirve como una buena referencia en el análisis de otras poblaciones participantes.

■ **Schrag et al. [97]**

Este artículo ha servido como una guía conceptual para la elaboración de modelos predictivos para el diagnóstico temprano del Parkinson. Por una parte, los biomarcadores y procedimientos estadísticos utilizados en él establecen una base desde la que comenzar a trabajar. Y por otra parte, Schrag y su equipo muestran la superioridad del empleo de modelos multivariantes capaces de combinar datos de distinto tipo, pues ofrecen resultados mucho más precisos.

■ **Fiorenzato et al. [40]**

La principal contribución de este artículo es el análisis realizado en torno a la concentración de $A\beta$ en la corteza cerebral. Este trabajo muestra que si bien este proceso se da en todo el periodo de vida de la enfermedad, los primeros años son los más determinantes en su futuro desarrollo. La búsqueda de biomarcadores que ofrezcan diagnósticos efectivos en este lapso del tiempo, puede evitar la aparición de futuros síntomas psicológicos más severos. Siendo un ejemplo de claros candidatos los test responsables de este tipo de evaluaciones.

■ **Caspell et al. [24]**

Este estudio posee dos puntos importantes. El primer punto es la presencia en muchos casos de un Alzheimer comórbil al presente Parkinson. Dicho AD es responsable del declive cognitivo leve en una gran parte de los casos recién diagnosticados y además, parece poseer un fuerte componente genético. El segundo punto es la inclusión de nuevos biomarcadores y factores de riesgo que afectan de forma directa al desarrollo del declive cognitivo en los primeros años de la PD.

■ **Bernal et al. [19]**

Este proyecto y su antecesor [17] sirven como presentación y guía para la consecución del análisis masivo univariante llevado a cabo en la sección 4.8. Este análisis masivo caracteriza los diferentes grupos cognitivos según sus variaciones de volumen y espesor cortical en diferentes ROI. De igual modo, los resultados obtenidos en este estudio sirven como una referencia en cuanto al control de calidad de la población del estudio llevado a cabo en el apartado 4.7.2.

■ **Platero et al. [83]**

Por un lado, de este artículo se puede extraer una introducción al análisis de supervivencia combinado con LME como una mejor respuesta a la elaboración de modelos de diagnóstico predictivo. Por el otro, la comparación entre métodos predictivos y clasificación de sujetos permite definir unas guías para la inclusión de características clínicas en el diagnóstico predictivo. En concreto, la combinación de ciertas medidas MRI con resultados de determinadas pruebas neuromotoras ofrece un modelo más equilibrado y extendido en el tiempo.

- **Donohue et al. [33]**

El trabajo de Donohue et al. se utiliza como guía para la elaboración de modelos de progresión de la enfermedad mediante el paquete GRACE. Su trabajo muestra una referencia de la interpretación de los resultados aportados por este código fuente ejecutado en R en la sección 4.9.2.

De igual manera, este artículo define de forma precisa conceptos de gran importancia para la caracterización de las diferentes etapas de la enfermedad como el tiempo umbral, las trayectorias *long-term* o el orden de actuación de diferentes marcadores. Una información de gran importancia para caracterizar de forma más precisa la etapa en la que se encuentra el paciente y la evolución cognitiva que puede sufrir.

Capítulo 3

Datos empleados, herramientas y materiales

3.1. Introducción

El objetivo de este capítulo es explicar los datos, herramientas y materiales con los que este estudio ha sido realizado. En primer lugar se describen brevemente los datos más relevantes de las poblaciones escogidas para el mismo prosiguiendo con una introducción a las bases de datos de las que provienen. Finalmente, se explican las principales herramientas software empleadas, indicando los motivos que han llevado a su elección.

3.2. Iniciativa PPMI

La Iniciativa de Marcadores de Progresión del Parkinson (*Parkinson's Progression Markers Initiative*) (PPMI) [84] es una institución clínica de prestigio enfocada en la recopilación y análisis de grupos y biomarcadores de interés.

PPMI lleva a cabo sus estudios y recopilación de datos en diversos países con centros clínicos especializados en el tratamiento y la investigación de enfermedades neurológicas. Los países como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Italia o la República Popular China son los participantes que más datos descargan para futuros proyectos (veáse figura 3.1).

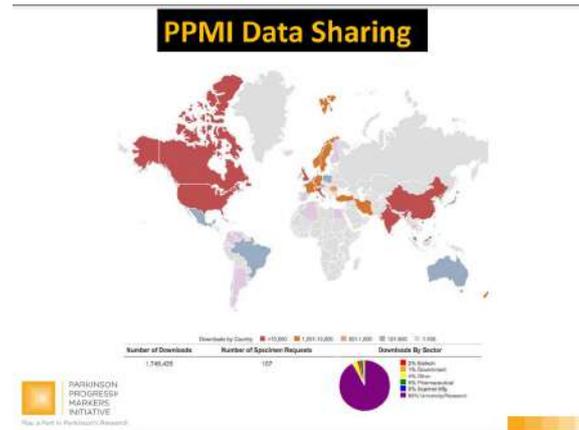


Figura 3.1: Descargas mundiales de datos PPMI en el año 2018. [64]

Las técnicas que más se emplean son:

- **Imágenes MRI.** Dichas imágenes pueden estar ponderadas en T1 y en T2.
- **Muestras biológicas.** Algunos ejemplos son ratios $A\beta/Ttau$ o niveles de α -sinucleína obtenidos a través de extracción de CSF.
- **Medidas clínicas.** Como pruebas MoCA, UPDRS o test de temblor asimétrico. También se incluyen covariables como el sexo, la edad, la etnia o el nivel educativo del individuo.



Figura 3.2: Logotipo de PPMI.

Los datos aportados por los voluntarios son guardados por PPMI y están a disposición de entidades investigadoras de cualquier parte del mundo de forma anónima y segura. De este modo ha sido posible crear un potente biorepositorio con su propia base de datos integrada.

3.2.1. Datos de la población de estudio

Este estudio contempla un ensayo con una población compuesta de pacientes PPMI con la PD ya diagnosticada. Los datos disponibles de esta población pueden ser clasificados como datos clínicos, datos de test motores y datos de medidas realizadas a partir de neuroimágenes MRI.

La elaboración de este proyecto supone la búsqueda en la base de datos de nuevas neuroimágenes disponibles en PPMI y su adición a las imágenes ya procesadas por estudios anteriores [39][79][95]. En la figura 3.3 se muestra un desglose de todos los

datos clínicos incluidos en este estudio. En él aparece el número de visitas, sujetos e imágenes MRI tanto de los lotes ya procesados como de los recién incluidos. El cómputo global de visitas, sujetos PD de estudio y MRI analizados arroja un total de 1762 visitas pertenecientes a 337 sujetos. De estas 1762 visitas, 689 corresponden a imágenes de resonancia magnética.

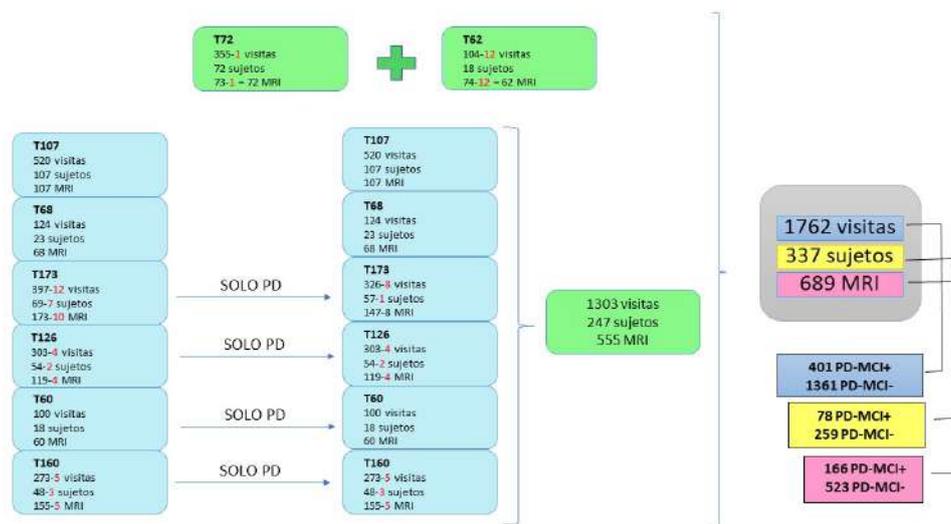


Figura 3.3: Resumen de los lotes de imágenes y visitas que se incluyen en el estudio. En este estudio solamente se toman visitas de sujetos PD, por lo que los sujetos sanos presentes en otros lotes son filtrados y eliminados. Aquellas visitas repetidas aparecen marcadas en color rojo.

La discriminación de datos entre sujetos PD con y sin declive cognitivo diagnosticado (PD-MCI⁺ y PD-MCI⁻ respectivamente) ha sido realizada a través del criterio *Cogstate* -o diagnóstico MCI por parte del investigador responsable-. La aplicación de este criterio sobre la población total de estudio reveló la siguiente composición mostrada por la tabla 3.1.

	Sujetos PD-MCI ⁺	Sujetos PD-MCI ⁻
Visitas	401	1361
Sujetos	78	259
Imágenes MRI	166	523

Tabla 3.1: Datos pertenecientes a sujetos con y sin declive cognitivo leve

A su vez, en la tabla 3.2 se ofrece una distribución temporal de las visitas incluidas en el estudio según el diagnóstico de declive cognitivo del sujeto.

	Sujetos PD-MCI ⁺	Sujetos PD-MCI ⁻
BL	78	259
V04	73	238
V06	71	227
V08	67	220
V10	60	212
V12	49	230
ST	3	2
Total	401	1361

Tabla 3.2: Visitas pertenecientes a sujetos con y sin declive cognitivo leve según fecha de visita. Clave: BL=*baseline*, V04=año 1, V06=año 2, V08=año3, V10=año4, V12=año5, ST=*Symptomatic Therapy Visit*

3.2.2. Datos clínicos y biomarcadores

En la tabla 3.4, para una mejor caracterización de la población de estudio en su inicio se muestran los valores medios de diferentes datos provenientes de PPMI en la primera visita o *baseline*. Esta tabla incluye datos clínicos, demográficos, de extracción de CSF y resultantes de test motores y psicológicos. En todos los campos se incluye el valor medio de la población junto a su desviación típica entre paréntesis, salvo en el sexo y los marcadores APOE- ϵ 4 (se marca el porcentaje sobre el total de sujetos indicados); y la duración de la enfermedad y la puntuación GDS -se indica el intervalo de variación-.

Con la misma intención que la tabla 3.4, la tabla 3.3 incluye los datos pertenecientes a biomarcadores relacionados con el análisis de volumetría y espesor cortical de las imágenes MRI examinadas.

Sujetos	78 PD-MCI ⁺	259 PD-MCI ⁻
Marcadores de volumetría (mm³)		
NHV	4.8 (0.6)	5.1 (0.6)
NAV	2.0 (0.3)	2.1 (0.3)
CerV	65.5 (7.4)	67.4 (7.0)
BSV	13.6 (1.2)	14.0 (1.2)
WM	2.7 (3.8)	3.9 (9.1)
CCCV	0.3 (0.1)	0.3 (0.1)
CCMAV	0.3 (0.1)	0.3 (0.1)
Marcadores de espesor de corteza (mm)		
ECT	5.9 (0.5)	6.1 (0.6)
IPT	4.9 (0.4)	4.9 (0.5)
ITT	4.7 (0.3)	4.7 (0.4)
MTT	5.8 (0.5)	6.0 (0.6)
PCT	4.4 (0.4)	4.3 (0.5)
PRT	4.4 (0.3)	4.5 (0.4)
SPT	4.5 (0.3)	4.6 (0.4)
TPT	5.0 (0.4)	5.0 (0.5)
PHT	5.4 (0.4)	5.5 (0.6)
INT	5.3 (0.5)	5.4 (0.5)
MeT	50.3 (0.4)	51.0 (0.5)

Tabla 3.3: Datos provenientes de neuroimagen MRI ponderada en T1 de volumetría y espesor cortical en la visita *baseline*

Sujetos	78 PD-MCI ⁺	259 PD-MCI ⁻
Características clínicas y demográficas		
Edad	67.0 (7.1)	59.7 (9.8)
Sexo (% masculino)	57.0 (73.1)	159.0 (61.4)
Años de educación	14.9 (3.3)	15.6 (2.8)
Duración de la enfermedad (meses)	6.7 (5.4 - 8.3)	6.6 (5.9 - 7.4)
Funciones cognitivas y neuropsicológicas		
Puntuación MoCA	26.6 (2.9)	27.3 (2.1)
Puntuación GDS	2.9 (2.4 - 3.5)	2.2 (1.9 - 2.5)
Puntuación UPSIT	19.1 (8.7)	23.7 (7.9)
Puntuación RBDSQ	4.9 (2.9)	3.9 (2.6)
Puntuación LNS	9.1 (2.8)	11.0 (2.5)
Puntuación BJLO	11.9 (2.5)	12.9 (2.0)
Puntuación SDMT	35.8 (10.4)	43.5 (8.8)
Puntuación INMEDIATE	21.9 (4.9)	25.3 (4.8)
Puntuación HVLTRDLY	7.1 (2.7)	8.8 (2.3)
Puntuación SFT	42.6 (9.1)	50.7 (11.1)
Puntuación ADL	92.4 (5.6)	92.9 (5.9)
Puntuación SCOPA	11.4 (7.1)	8.8 (5.6)
Medidas motoras		
Temblor asimétrico	4.7 (3.6)	4.0 (3.0)
Puntuación UPDRSTOT	35.1 (13.2)	31.6 (13.0)
Puntuación UPDRSTOTON	35.1 (13.2)	31.6 (13.0)
Puntuación UPDRS1	6.4 (4.2)	5.3 (3.9)
Puntuación UPDRS2	6.6 (4.2)	5.7 (4.1)
Puntuación UPDRS3	22.2 (8.8)	20.5 (8.8)
Puntuación UPDRS3 ON	22.2 (8.8)	20.5 (8.8)
Datos DAT		
Captación media en putamen	0.8 (0.3)	0.9 (0.3)
Captación media en caudado	1.8 (0.5)	2.1 (0.5)
Asimetría en putamen	32.8 (23.2)	39.3 (25.8)
Asimetría en caudado	19.0 (15.7)	18.7 (12.0)
Marcadores de APOE-ϵ4		
APOE- ϵ 4 Heterocigótica	0.8 (0.3 %)	0.9 (0.3 %)
APOE- ϵ 4 Homocigótica	2.0 (2.6 %)	6.0 (2.3 %)
Extracción de CSF		
A β	765.7 (333.4)	939.3 (418.9)
α -sinucleína	1411.5 (575.6)	1523.7 (695.8)
tTau	172.3 (62.7)	166.9 (55.4)
pTau	15.7 (5.9)	14.6 (5.1)
Ratio tau/A β	0.2 (0.1)	0.2 (0.1)

Tabla 3.4: Datos clínicos, demográficos, cognitivos, motores y neuroimagen de los sujetos de estudio en la visita *baseline*

A continuación se exponen los diferentes test cognitivos empleados en la consecución de este trabajo que aparecen mencionados en la tabla 3.4. La descripción de estas pruebas puede encontrarse en el manual general de operación de PPMI [81, págs 44-90].

Pruebas de función cognitiva y neuropsicológica

Se emplean para la evaluación de capacidades psíquicas relacionadas con aspectos como la memoria, la distribución espacial, la orientación, la capacidad de atención o la habilidad lingüística.

■ Evaluación Cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment*) (MoCA)

Es la prueba responsable de la evaluación de la capacidad cognitiva global del paciente. Consiste en un cuestionario de unos 10 minutos de duración en las que el paciente debe responder un total de 30 preguntas relacionadas con habilidades cognitivas como:

- Capacidad visual/espacial y ejecutiva
- Identificación de figuras
- Memoria
- Atención
- Fluidez lingüística
- Abstracción de conceptos
- Recuerdo diferido
- Orientación temporal y espacial

Se considera como desarrollo cognitivo normal cualquier puntuación igual o superior a 26.

El formulario muestra la estructura de la prueba MoCA, incluyendo secciones como 'MOCA-1: Clock Drawing', 'MOCA-2: Animal Naming', 'MOCA-3: Attention', 'MOCA-4: Delayed Recall', 'MOCA-5: Language', 'MOCA-6: Orientation', 'MOCA-7: Visuospatial', 'MOCA-8: Abstraction', 'MOCA-9: Executive Function', 'MOCA-10: Memory', 'MOCA-11: Orientation', 'MOCA-12: Attention', 'MOCA-13: Delayed Recall', 'MOCA-14: Language', 'MOCA-15: Orientation', 'MOCA-16: Attention', 'MOCA-17: Delayed Recall', 'MOCA-18: Language', 'MOCA-19: Orientation', 'MOCA-20: Attention', 'MOCA-21: Delayed Recall', 'MOCA-22: Language', 'MOCA-23: Orientation', 'MOCA-24: Attention', 'MOCA-25: Delayed Recall', 'MOCA-26: Language', 'MOCA-27: Orientation', 'MOCA-28: Attention', 'MOCA-29: Delayed Recall', 'MOCA-30: Language'. La tabla de puntuación tiene columnas para 'Raw score' y 'Max score'.

Figura 3.4: Ejemplo de prueba MoCA [70]

■ *Geriatric Depression Scale (GDS)*

Cuestionario de 30 preguntas de sí/no con funcionalidad de cribado. En combinación con otras pruebas, está considerado como un examen de gran utilidad. Se considera como desarrollo leve de depresión cualquier puntuación igual o superior a 11 puntos.

■ *University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)*

Test de olfato que cuenta con hasta 40 pruebas de olor. Estas pruebas se basan en un sistema de elección forzada entre cuatro posibles opciones ponderadas.

- ***Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)***
 Evalúa los trastornos de comportamiento del sujeto a través de 10 secuencias de preguntas dicotómicas cortas en las que el propio paciente debe evaluar su calidad de sueño durante el periodo de fase REM.
- ***Letter Number Sequencing Score (LNS)***
 Prueba responsable de la medición de la memoria de trabajo. Se procede al enunciado de tres series de letras y números. Se pide que paciente ordene las letras en orden alfabético y los números de mayor a menor.
- ***Benton Judgment of Line Orientation (BJLO)***
 La prueba mide la capacidad del paciente para asociar las formas angulares de varios conjuntos de líneas. Con este procedimiento se evalúa su habilidad visual y espacial.
- ***Symbol-Digit Modalities Test (SDMT)***
 Test responsable de la evaluación de capacidades como la atención, la agudeza visual o la psicomotricidad fina. Se establece un conjunto de símbolos con una asociación numérica, el sujeto debe completar en una hoja de papel la mayoría de asociaciones antes de finalizar un periodo de 90 segundos.
- ***Hopkins Verbal Learning Test Immediate (INMEDIATE) y Hopkins Verbal Learning Test Delayed Recall (HVLTRDLY)***
 Son dos pruebas pertenecientes a la familia de test *Hopkins Verbal Learning Test (HVLTL)*. De forma general para todas ellas, se centran en el examen del proceso de memorización y aprendizaje de lenguaje verbal a través de series de preguntas cortas dicotómicas y memorización de listas de palabras relacionadas semánticamente.
- ***Activities of Daily Living Scale (ADL)***
 Escala de hasta 128 puntos fundamentada en una batería de 32 preguntas que incluyen campos como la autopercepción, el sueño, la actividad física, retención urinaria o rol social. Cuanto más alta sea la puntuación en la escala, mayor calidad de vida se considera.
- ***Scales for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA)***
 Cuestionario de 26 preguntas responsable de la evaluación de la autonomía en funciones como el control urinario, la actividad gástrica, circulación sanguínea, sudor o funciones sexuales.

Medidas motoras

Su función es la ponderación del grado de movilidad presentado por el paciente en distintas actividades rutinarias.

- **Temblor asimétrico**
 Conjunto pruebas estructurado en distintas sesiones en las que se solicita al paciente la realización de acciones simples como caminar erguido, elevar los brazos o sujetar un vaso con agua. Se mide la frecuencia y tiempo del temblor, así como también posibles incidencias relacionadas con dolor muscular y fatiga.

■ Pruebas de la familia UPDRS

Familia de pruebas responsable de la etiquetación del estado cognitivo del sujeto de acuerdo con la escala de Hoenn-Yard. En ellas se evalúan campos como:

- Estado anímico y psicológico del paciente
- Grado de dependencia en actividades rutinarias relacionadas con la alimentación, el aseo personal, el desplazamiento, el sueño o el lenguaje verbal.
- Movilidad y rigidez en expresiones faciales, articulaciones, posturas adoptadas o desplazamiento propio.

3.2.3. Introducción a la interfaz de PPMI

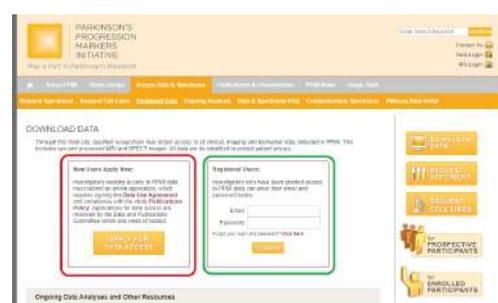
Registro y acceso a PPMI

PPMI posee sus propios centros autorizados y protocolos de verificación que aseguran un tratamiento anónimo de los datos aportados. De este modo, es posible que centros de investigación de todo el mundo puedan disponer de un acceso sencillo y seguro a su base de datos.

Para acceder a PPMI es necesario solicitar la creación de una cuenta con su nombre de usuario y contraseña. Para ello es necesario registrarse accediendo al siguiente enlace: <https://www.ppmi-info.org>. En dicha página web será necesario pulsar sobre el botón **DOWNLOAD DATA** (figura 3.5a). Dicho botón llevará al nuevo usuario a una página de inicio de sesión como la de la figura 3.5b. En este caso, como se trata de la creación de una nueva cuenta se debe hacer clic en el botón **APPLY FOR DATA ACCESS** (cuadro rojo en la figura 3.5b). Cuando la cuenta ya esté creada y validada se podrá acceder a PPMI con el usuario y la contraseña desde esta misma dirección rellenando las credenciales del marco verde de la figura 3.5b.



(a) Página inicial de PPMI.



(b) Acceso a descarga de datos PPMI.

Figura 3.5: Creación de usuario en PPMI.

Después de pulsar el botón **APPLY FOR DATA ACCESS** se accederá a una nueva dirección web en la que se mostrarán los términos y condiciones de uso de los datos PPMI. El nuevo solicitante debe aceptarlos y dar una dirección de correo electrónico para poder acceder al sistema de verificación de usuarios. Dicho sistema consistirá en un link enviado al correo electrónico proporcionado que llevará al aplicante a una

pantalla donde debe completar credenciales como sus datos personales, la institución académica que lo avala y la intención de su acceso a PPMI. En la figura 3.6 se muestra una captura de dicha sección.

The screenshot shows a web form for PPMI registration. It includes several sections:

- Personal Information:** Fields for Name, Last Name, and a dropdown for Gender (Male, Female, Other).
- Institutional Information:** Fields for Institution Name, Department, and a dropdown for Country.
- Study Purpose:** A large text area for describing the study's objective.
- Supervisor Information:** Fields for Supervisor Name and Institution.
- Additional Information:** Fields for Country, State/Province, and Postal Code.
- Registration Details:** A large empty box for registration details.

Figura 3.6: Credenciales de registro PPMI.

Es recomendable que en la intención del estudio figure de forma clara y concisa:

1. Objetivo del estudio.
2. Institución académica o investigadora que lo avala.
3. Nombre del tutor responsable.

Con estos datos, de no existir ningún error, al cabo de aproximadamente un par de semanas PPMI mandará un mensaje al solicitante informando que su solicitud ha sido correctamente validada y puede acceder a la base de datos.

3.2.4. Búsqueda de imágenes ponderadas en T1.

Una vez se ha accedido a PPMI se debe hacer clic en la pestaña **Access Data & Specimens** y en la sección **Download Data**. El sistema redireccionará al usuario a una interfaz similar a la presentada en la figura 3.7. Esta interfaz posee hasta tres opciones:

- **Study Data:** Todo el compendio de datos provenientes de pruebas clínicas y referentes a covariables como edad, sexo, etnia o años de estudio.
- **Image Collections:** Para la descarga de tomografías MRI.
- **Genetic Data:** Para datos de carácter genético y biológico como por ejemplo la presencia de apolipoproteína APOE $\epsilon 4$.

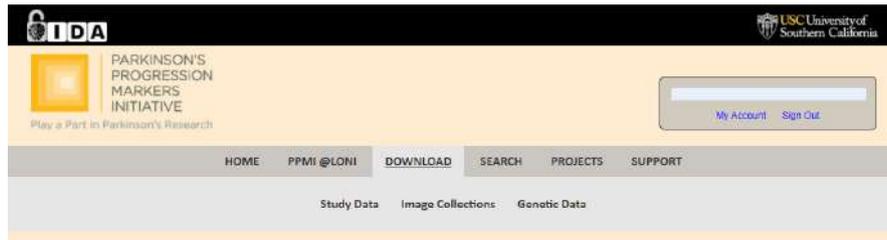


Figura 3.7: Interfaz para las descargas.

Dado que los datos deseados son imágenes MRI ponderadas en T1 se debe pulsar sobre la opción **Image Collections**. Esta opción abre una nueva interfaz de búsqueda y descarga de imágenes que ofrece hasta dos posibilidades. Éstas son:

1. Search

Es la forma de búsqueda más sencilla ya que las credenciales ofrecidas como criterios de búsqueda se encuentran separados entre aquellas referentes al sujeto y aquellas referentes a la imagen. Su interfaz aparece en la figura 3.8.

Los criterios de búsqueda referentes al sujeto más importantes incluyen:

- **Subject ID:** Número de identificación del sujeto.
- **Research Group:** Grupo de búsqueda del sujeto. Los grupos están organizados según los siguientes criterios:
 - *Control:* Correspondiente a los sujetos sanos de control.
 - *GenCohort PD:* Son pacientes con diagnóstico PD igual o inferior a los siete años que presentan como mínimo dos de los siguientes síntomas: rigidez, bradikinesia, temblor asimétrico en el reposo.
 - *GenCohort Unaff:* Sujetos de al menos 30 años que presentan una mutación en el gen LRRK2 o en el gen SNCA. También son válidos aquellos con parientes de primer o segundo grado que presenten dichas mutaciones.
 - *GenRef PD/Unaff:* Individuos de cualquier edad que presentan al menos una mutación en los genes LRRK2, GBA o SNCA. También se aplica en caso de pariente de primer grado con dicha mutación.
 - *PD:* Paciente con diagnóstico PD, ya sea por cumplir con los protocolos PPMI o por indicación del centro responsable de su evaluación.
 - *Prodromal:* Sujetos con PD prodromático. Es decir, sujetos con diagnóstico PD que todavía no han desarrollado los síntomas definitorios de la enfermedad o que éstos se encuentran en un estado muy temprano de la enfermedad.
 - *SWEDD:* Sujetos PD que no han mostrado evidencia de déficit de dopamina.
- **Sexo.**
- **Edad.**

Los criterios de búsqueda referentes a las imágenes más importantes son:

- **Modality:** Tipo de imagen que se desea encontrar. Entre sus opciones es posible encontrar imágenes MRI, fMRI, PET, SPECT y DTI.

- **Weighting:** Busca imágenes ponderadas en T1 y T2.
- **Slice Thickness:** Estipula la distancia entre capas a lo largo de un eje.
- **Acquisition Plane:** Plano de adquisición de las tomografías. Dicho plano puede ser axial, coronal o sagital.

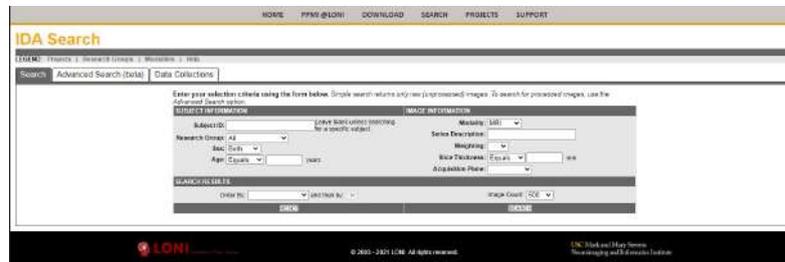


Figura 3.8: Interfaz de búsqueda *Search*.

2. Advanced Search.

Es la versión más avanzada de la interfaz *Search*. Esta nueva interfaz (figura 3.9) todavía está en desarrollo pero posee características que la hacen más efectiva para búsquedas grandes, rápidas y concretas; otorgándole cierta ventaja sobre su antecesora. Algunas características más importantes son:

- Búsqueda de varios sujetos en una misma iteración. El método más sencillo es introduciendo los identificadores de los sujetos deseados en el campo *Subject ID* separados por comas. (figura 3.9. Cuadro verde). Hereda de la interfaz *Search* el resto de parámetros referentes a la selección de sujetos.
- Distinción entre imágenes provenientes de diferentes proyectos como ADNI, PPMI, NIAD, etc a través de la sección *PROJECT/PHASE*.
- La elección directa de visitas es posible en el campo *STUDY/VISIT*. Con ella es posible indicar que tan solo sean buscadas las visitas correspondientes a una determinada fecha u orden temporal.
- La sección *IMAGE* permite, de forma análoga a la sección *SUBJECT*, escoger imágenes de un tipo concreto a partir de su identificador. Es posible introducir varios identificadores en la misma iteración separándolos por comas en el campo *Image ID*.
- Descripción de las imágenes MRI requeridas por el usuario. Es decir, puede separarlas según el plano de adquisición, la marca del equipo MRI, el modelo, el grosor entre capas o su ponderación.

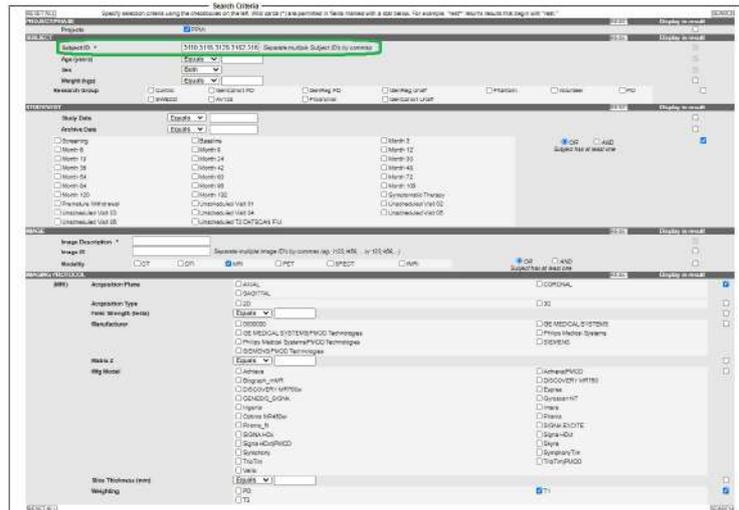


Figura 3.9: Interfaz de búsqueda *Advanced Search*.

Manejo de colecciones y descarga de imágenes.

Los resultados de la búsqueda aparecerán en la pestaña *Advanced Search Results*. En esta pestaña se muestran datos relevantes de las visitas como por ejemplo el sujeto al que pertenecen, el plano de adquisición o el tipo de imagen. El usuario puede cotejar esta tabla de resultados y seleccionar aquellos sujetos y/o visitas que considere de mayor interés.

Una vez seleccionadas las visitas, es posible almacenarlas en una *colección*. Dicho de otro modo, el sistema ofrecido por PPMI permite asociar las visitas seleccionadas a un directorio interno al que el usuario dispone acceso para descargar o modificar. Tal como muestra la figura 3.10, aparecerá una pequeña ventana en la que es posible crear una nueva colección dándole nombre y un comentario descriptivo.

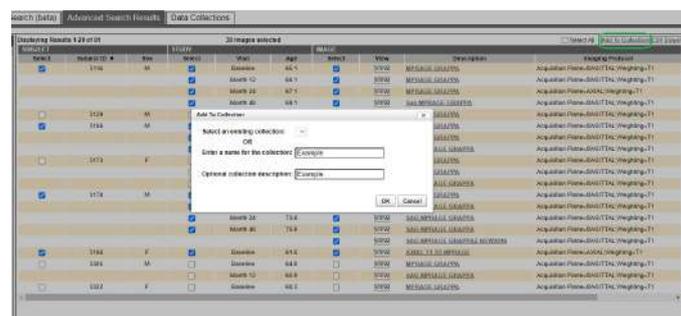


Figura 3.10: Creación de una nueva colección de imágenes.

En la pestaña *Data Collections* es posible acceder a las colecciones creadas por el usuario (figura 3.11a). Estas colecciones pueden ser descargadas total o parcialmente como ficheros *.nii* o *.xml*. Como muestra la figura 3.11b, para descargar los ficheros *.nii* es necesario hacer clic en el botón *1-CLICK DOWNLOAD* y en la ventana que sea abierta a continuación, seleccionar la opción *Download ZIP File*. En caso de que

se deseen descargar los ficheros .zip se debe seleccionar en esta misma ventana la opción *Download Metadata*.

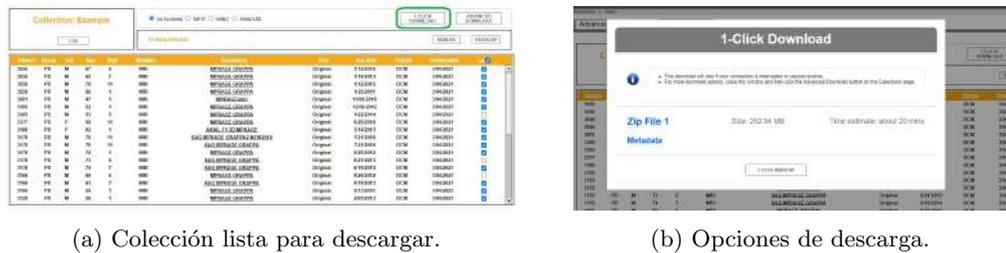


Figura 3.11: Descarga de colecciones.

3.3. Herramientas empleadas

3.3.1. MATLAB

MATrix LABORatory (MATLAB) es un sistema de cómputo numérico con su propio entorno de desarrollo incorporado. El sistema es propiedad de la empresa MathWorks [66] y además cuenta con su propio lenguaje de programación similar a C, denominado *lenguaje M*. MATLAB también puede ser compatible con programas y *scripts* escritos en lenguajes como C, C++, Java, Fortran o Python.

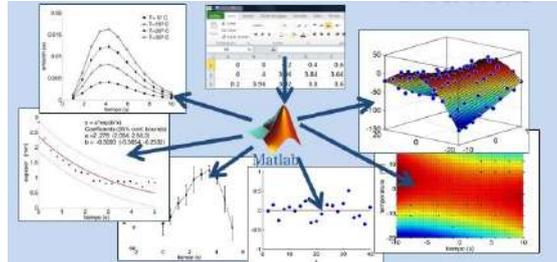


Figura 3.12: Ejemplos de aplicaciones de MATLAB.

Este sistema trabaja a través de la manipulación de matrices y vectores de distintos tipos de datos y niveles de abstracción. Para por ejemplo: implementar algoritmos, realizar cálculos complejos, trazar figuras o implementar interfaces gráficas de usuario (GUI).

Por estas características MATLAB es ampliamente utilizado en el ámbito científico y técnico, de forma que con el paso del tiempo ha ido creciendo un entorno abierto con multitud de paquetes de librerías especializados. Estos paquetes son los llamados *Toolboxes* y se encuentran con soporte y mejora constante por parte de Mathworks y la propia comunidad

3.3.2. FreeSurfer

FreeSurfer es un paquete software de herramientas destinadas al procesamiento neuroimágenes estructurales y funcionales. La licencia es libre y está desarrollado por el Laboratorio de Neuroimagen Computacional en el Centro Athinoula A. Martinos para Imágenes Biomédicas [2].



Figura 3.13: Logotipo de FreeSurfer.

FreeSurfer cuenta a su disposición con multitud de herramientas para el análisis de datos de neuroimagen. De este modo, el software ofrece la posibilidad de cuantificar las propiedades estructurales, de conexión y de funcionalidad del cerebro humano. Algunos ejemplos de estas funcionalidades son la segmentación de estructuras macroscópicas o la clasificación de patrones corticales [41].

3.3.3. LaTeX

LaTeX es un sistema de composición de textos planteado esencialmente para documentos que requieran una tipografía de gran calidad. Este sistema está compuesto por multitud de macros de comandos TeX ideados por Leslie Lamport en 1986, lenguaje de composición tipográfica creado por Donald Knuth en 1978, que se hacen responsables de la correcta ubicación y composición espacial del texto escrito. De este modo, el autor puede enfocarse plenamente en el contenido y los conceptos tratados en sus escritos [58].



Figura 3.14: Logotipo de *The LaTeX Project*.

Otra de las principales ventajas de LaTeX es que se trata de un potente software libre con gran facilidad de uso y código abierto. De forma que con el paso del tiempo, la propia comunidad de usuarios ha ido creando paquetes de bibliotecas para operaciones como la inserción de ecuaciones, imágenes, caracteres especiales, referencias bibliográficas, etc. Por estos motivos, actualmente LaTeX está ampliamente

extendido en el mundo de las publicaciones técnicas y científicas del más alto nivel, constituyendo *de facto* su propio estándar para la comunicación y publicación de este tipo de documentos.

3.3.4. PuTTY.

PuTTY [85] es un cliente de *software* libre para conexión remota especialmente pensado para los protocolos SSH [5], Telnet, rlogin y TCP Raw. Actualmente, PuTTY se encuentra disponible tanto para sistemas operativos Windows como para plataformas Mac y Unix. PuTTY está escrito por Simon Tatham, quien además es el principal responsable de su mantenimiento con una política de código abierto.



Figura 3.15: Logotipo de PuTTY.

En este trabajo PuTTY ha sido empleado para una conexión en remoto desde una máquina Windows al servidor GNU/Linux desde el cual FreeSurfer procesa y descarga las neuroimágenes requeridas. Este procesamiento será explicado en capítulos posteriores.

3.3.5. Xming.

Xming [26] se trata de una implementación portátil del sistema de ventanas X para máquinas con sistema operativo Windows. Xming es utilizado en clientes de conexiones remotas SSH como PuTTY, dotando al usuario de una terminal y entorno gráfico listo para la conexión remota.



Figura 3.16: Logotipo de Xming.

De este modo, en el momento de emplear una conexión remota a una máquina con sistema operativa basado en Unix es posible emplear Xming como una terminal para navegar por el árbol de directorios y ejecutar los distintos programas. En el caso de este trabajo es posible emplear *Nautilus*, la propia interfaz gráfica proporcionada por la máquina GNU/Linux.

3.3.6. Filezilla.

Filezilla es un cliente multiplataforma de código abierto y software libre destinado a la transferencia de archivos por protocolo FTP (*File Transfer Protocol*). En este trabajo Filezilla es empleado para la transferencia de scripts y datos de neuroimagen entre la máquina local y el servidor remoto [1].



Figura 3.17: Logotipo de Filezilla.

3.3.7. Mendeley.

Mendeley es un gestor de referencias bibliográficas desarrollado por la editorial Elsevier [7]. Si bien la licencia de software es propietaria, la aplicación es gratuita tanto en su versión web como escritorio en sistemas Windows, Mac y GNU/Linux.



Figura 3.18: Logotipo de Mendeley.

Mendeley cuenta con una extensión disponible en la mayoría de navegadores web destinada a la recopilación de metadatos de páginas web, libros, artículos científicos o incluso buscadores especializados como Google Scholar o PubMed. A su vez, también puede recolectar estos mismos metadatos del propio fichero PDF. Con esta información la aplicación elabora en cuestión de segundos una referencia bibliográfica en diferentes formatos exportables a Word, LibreOffice o incluso LaTeX.

3.3.8. R

R es un lenguaje de programación pensado especialmente para el análisis estadístico de datos y su procesamiento. Es uno de los lenguajes de programación más empelados en investigación científica, *machine learning*, ingeniería biomédica o matemáticas financieras. El lenguaje está disponible bajo una licencia GNU/GPL y está disponible para sistemas operativos Windows, MacOS o basado en GNU/Linux.

La implementación del lenguaje R en este proyecto se realiza con la finalidad de llevar a cabo un análisis estadístico de aquellos conjuntos de biomarcadores más efectivos. Para ello se emplea el paquete GRACE desarrollado por Donohue et al[?]. Este paquete se encuentra disponible en repositorio <https://bitbucket.org/mdonohue/grace/src/master/>



Figura 3.19: Logotipo de R

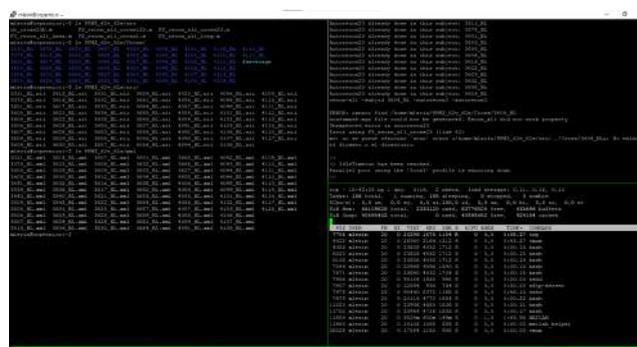
El desarrollo y ejecución de la librería GRACE ha sido posible gracias a RStudio, un entorno de desarrollo especializado en lenguaje R con capacidad para editar *script*, manejar terminales o gestionar hilos de procesamiento con R.

3.3.9. tmux

tmux es un multiplexor de terminales para sistemas operativos tipo Unix capaz de dividir una misma consola en áreas y sesiones independientes [3]. El uso de tmux permite dejar corriendo paralelamente varias sesiones remotas, cada una con sus propios procesos en ejecución (figura 3.20b).



(a) Logotipo de tmux.



(b) Ejemplo de uso de tmux

Figura 3.20

3.3.10. Magerit-3

Magerit-3 es un supercomputador propiedad del Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid (CeSViMa) de la Universidad Politécnica de Madrid (UPM). Magerit es el clúster utilizado para Computación de altas prestaciones (*High Performance Computing*) (HPC). Dicho clúster se encuentra compuesto por hasta 68 nodos. Cada nodo posee un procesador Intel Xeon Gold 6230 (20 cores @ 2.1 GHz y 40 hilos), 192 GB de memoria RAM y un disco de memoria SSD de 480

GB. El uso coordinado de estas entidades proporciona a Magerit una potencia de procesamiento pico cercana a los 180 TFLOPS [4].



(a) Logotipo de CeSViMa.



(b) Algunos nodos que conforman Magerit

Figura 3.21

El acceso a los recursos de cómputo ofrecidos por Magerit se reserva para tres posibles casos:

- Proyectos de investigación competitivos.
- Tesis doctorales.
- Formación de investigadores.

Para operaciones largas y complejas que pueden requerir una gran cantidad de recursos de cómputo, como por ejemplo el procesamiento de MRI, a veces no es suficiente con los recursos aportados por las máquinas disponibles en la Escuela Técnica Superior de Ingeniería y Diseño Industrial (ETSIDI). Si bien, en la mayoría de las ocasiones, estos computadores pueden llevar a cabo dichas operaciones sin mostrar problemas de ningún tipo, aunque el tiempo de procesamiento puede alargarse hasta varias semanas.

Normalmente, la solución escogida para encontrar un equilibrio entre un aprovechamiento óptimo de los recursos de cálculo y un tiempo de procesamiento relativamente corto es utilizar un equipo con mayores recursos de cálculo. Por este motivo se optó por solicitar acceso al clúster Magerit-3.

Capítulo 4

Métodos

4.1. Introducción

El objetivo de este capítulo es recopilar los métodos utilizados para recopilar y procesar los datos de los sujetos participantes en este estudio.

Este trabajo sigue la senda marcada por otros proyectos anteriores en cuanto a la labor de la detección temprana de la PD [79] [39] [95]. Por lo que se ha optado por emplear y depurar el código proveniente de estos proyectos. No obstante, la principal labor ha sido buscar algoritmos más eficientes que se pudiesen adaptar a las distintas etapas de la enfermedad y sirvieran de base para estudios futuros.

La estructura del capítulo consiste en una primera parte referente a la descarga y estructuración de los datos de neuroimagen empleados y de tipo clínico. La siguiente parte es la referente al análisis estadístico, realizando una pequeña introducción al análisis de la varianza ANOVA.

4.2. Selección de sujetos

En este estudio han sido empleados dos tipos principales de sujetos. Por un lado están los sujetos Diagnóstico de Parkinson con deterioro cognitivo leve (PD-MCI⁺), por el otro lado están los sujetos Diagnóstico de Parkinson sin deterioro cognitivo leve (PD-MCI⁻). Aunque esta discriminación de sujetos ha sido la principal con la que se ha trabajado, no ha sido la única.

El paso previo para la clasificación de sujetos parkinsonianos según su diagnóstico de declive cognitivo ha sido la separación de sujetos totales entre sujetos con diagnóstico de Parkinson y sujetos sanos de control (HC). Todos estos sujetos PD son considerados pacientes de Novo, en otras palabras, su diagnóstico ha sido temprano y no se les ha sido administrado ningún tratamiento farmacológico de forma previa.

Dentro de los sujetos PD existe otra división, responsable de separarlos entre sujetos PD con declive cognitivo leve (PD-MCI⁺) y sujetos sin declive cognitivo leve (PD-MCI⁻).

4.2.1. Criterios

En el diseño del experimento, es necesario elaborar un paquete de *criterios de inclusión* y un paquete de *criterios de exclusión*. Los criterios de inclusión son aquellas cualidades que un sujeto debe cumplir para poder ser introducido en el estudio.

Sin embargo, es posible que existan sujetos que pese a cumplir los criterios de inclusión, posean otras cualidades que puedan distorsionar los resultados del estudio. Por este motivo existen los de exclusión, que permiten descartar este tipo de sujetos y actúan de forma complementaria y correctiva a los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión de sujetos PD

Para este proyecto se ha optado por el empleo de criterios provenientes de la base de datos PPMI[84], al ser ésta la base de datos de la que se ha extraído la totalidad de nuevas imágenes incluidas [64].

- Diagnóstico PD reciente con dos años de antigüedad como máximo.
- Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: Temblor en el reposo, rigidez y bradiquinesia.
- Existencia de neuroimágenes MRI con déficit dopaminérgico significativo (DAT). Se requiere ponderación en T1 con escáner Siemens de 3 Teslas o equivalente.
- Estadio I o II en la escala Hoehn-Yahr en la primera visita.
- Ausencia de medicación frente a la PD durante todo el periodo anterior a los 6 meses previos a la primera visita.
- Edad igual o superior a 30 años.

Criterios de exclusión de sujetos PD

Al igual que los criterios de inclusión de la sección 4.2.1, estas pautas de clasificación provienen de la base de datos PPMI [64].

- Presencia de tratamiento farmacológico presente o en al menos 60 días anteriores a la primera visita.
- Tratamientos o condiciones clínicas que pueden interferir en un punción lumbar adecuada: Empleo de anticoagulantes, problemas lumbares, intervención quirúrgica previa, etc.
- Diagnóstico de demencia anterior a la primera visita.

- Presencia de disfunciones neurológicas y/o psiquiátricas significativas.
- Paquete de imágenes MRI de calidad insuficiente. Se consideran motivos suficientes para la exclusión:
 - Lesiones cerebrales.
 - Distorsión en las medidas.
 - Interferencia documentada durante el proceso.
 - Intensidad de imagen no homogénea.

Criterios de diagnóstico MCI

Los criterios empleados para la inclusión de pacientes PD como pacientes PD-MCI⁺ han sido:

- **Diagnóstico previo de estado cognitivo como MCI⁺.**
La variable PPMI responsable de la identificación de este estado es *cogstate*, que para este caso debe tener un valor de 2. De acuerdo a la definición empleada por PPMI, esta variable es la referente al diagnóstico previo de la condición del paciente por parte del investigador.
- **Puntuar en los test de declive cognitivo leve como MCI⁺.**
Este criterio se fundamenta en una ponderación de las puntuaciones en diversos test cognitivos. Para que los datos de un paciente en las pruebas cognitivas sean admitidos por esta norma, deben existir resultados de al menos dos test cuya desviación estándar sea 1,5 veces superior inferior a la media estandarizada. *Su comprobación requiere la consulta del valor de la variable PPMI MCI_testscores*, que debe ser igual a 1.
- **Puntuación en test UPDRS de declive cognitivo superior a uno.**
Representada por la variable PPMI *NP1COG*, que es un reflejo de la interpretación de los resultados de la prueba MDS-UPDRS I de declive cognitivo.

Para la inclusión de pacientes PD como pacientes PD-MCI⁻ se han empleado las mismas variables de clasificación. Aunque para este caso los valores utilizados son diferentes:

- **Diagnóstico previo de estado cognitivo como MCI⁻.**
La variable PPMI encargada es *cogstate*. Debe tener un valor de 1.
- **Puntuar en los test de declive cognitivo leve como 'Condición normal'.**
El valor de la variable PPMI *MCI_testscores* debe ser inferior a 1.
- **Puntuación en test UPDRS de declive cognitivo inferior a uno**
Representada por la variable PPMI *NP1COG*.

4.2.2. Proceso de clasificación empleado.

En la discriminación de pacientes parkinson el método más común consiste en evaluar la última visita. En caso de que el paciente resulte PD-MCI⁺, la primera visita de evaluación positiva se define como *tiempo de conversión* (*Convert Time*). Para pacientes que resultan PD-MCI⁻, se define como *tiempo de censura* (*Censuring Time*) el tiempo transcurrido hasta la última visita.

El empleo de distintos criterios de diagnóstico MCI conlleva la presencia de variaciones en la determinación de las poblaciones de estudio. Dado que la intención de este trabajo pasa por evaluar aquellos criterios que en el corto y medio plazo dan mejores resultados en el diagnóstico de declive cognitivo para sujetos PD, el análisis de los tiempos de conversión y censura de cada uno se convierte en una herramienta fundamental para determinar la composición de la población de estudio.

Para separar los pacientes PD-MCI⁺ y PD-MCI⁻ se ha elaborado el código de MATLAB `MCI_HC-Sort_v4`. Este código toma un fichero `.mat` de datos PPMI. En este fichero de datos, las filas corresponden a las visitas de los sujetos y las columnas a los datos de cada visita. El algoritmo empleado en su totalidad se encuentra dentro del directorio `demo/clasificar_PD_MCI` y se expresa de forma más detallada a través del algoritmo 2. Este algoritmo tan sólo clasifica sujetos PD-MCI⁺ y PD-MCI⁻. Otros tipos de sujetos como los PDD o los sujetos sin diagnóstico, son descartados.

En cuanto al funcionamiento general del algoritmo 2, el primer paso es seleccionar todo el conjunto de visitas correspondientes a un participante PD (variable de control $APPRDX = 1$) A continuación, se toma nota de los números de identificación de cada participante del estudio y de la fila de la tabla correspondiente a su primera visita o *baseline*.

Con estos pasos previos realizados se procede a efectuar un bucle *for* en el que para cada sujeto, se toman todas las visitas con su mismo número de identificación. De poseer éstos datos, se aplican los correspondientes criterios de la subsección 4.2.1 por separado a la última visita. En caso de dar positivo en estos exámenes, se almacena su correspondiente *tiempo de conversión* para cada examen. En caso de dar negativo es guardado el *tiempo de censura* respectivo. Los resultados de las últimas visitas en cada test son guardados en una variable específica propia de cada sujeto. Dichas variables son `cogstate_end`, `nplcog_end` y `MCItestscores_end`.

En pos de minimizar esfuerzos de cómputo, han sido creadas otras tres variables responsables de informar si el sujeto es PD-MCI⁺ en cualquiera de estas pruebas. Dichas variables son `MCIcogstate_state`, `MCIinplcog_state` y `MCItestscores_state`. Cuando el sujeto SÍ es PD-MCI⁺ la casilla de su visita de referencia será marcada con la palabra *yes*. En caso de ser PD-MCI⁻ para esa prueba, la casilla de su visita de referencia será marcada con la palabra *no*. El resto de visitas almacenan un valor `< missing >`.

Algoritmo 2 Separación de pacientes PD-MCI⁻ y PD-MCI⁺.

Entrada: Fichero .mat con datos de sujetos PPMI tabulados.**Salida:** Número de pacientes PD-MCI⁺ y número de pacientes PD-MCI⁻ para cada tipo de evaluación.

Tabla modificada con inclusión de datos de diagnóstico MCI.

```

1: Seleccionar visitas de sujetos PD. (APPDRX=1)
2: para indice = 1 hasta indice = numero de IDs hacer
3:   si visita completa entonces
4:     Guardar valor de última evaluación de estado cognitivo.
5:     si Estado cognitivo ultima visita = MCI entonces
6:       Guardar tiempo primera visita (Cogstate Convert Time).
7:     si no
8:       Guardar tiempo última visita (Cogstate Censuring Time).
9:     fin si
10:  si no
11:    Guardar como visita incompleta por estado cognitivo.
12:    Notificar visita incompleta por estado cognitivo.
13:  fin si
14:  si visita completa entonces
15:    Guardar valor de última evaluación de declive cognitivo.
16:    si Declive cognitivo ultima visita > 1 entonces
17:      Guardar tiempo primera visita (NP1COG Convert Time).
18:    si no
19:      Guardar tiempo última visita (NP1COG Censuring Time).
20:    fin si
21:  si no
22:    Guardar como visita incompleta por declive cognitivo.
23:    Notificar visita incompleta por declive cognitivo.
24:  fin si
25:  si visita completa entonces
26:    Guardar valor de última evaluación de test MCI
27:    si PuntuacionesMCI ultima visita son 1 entonces
28:      Guardar tiempo primera visita (MCI testscores Convert Time).
29:    si no
30:      Guardar tiempo última visita (MCI testscores Censuring Time).
31:    fin si
32:  si no
33:    Guardar como visita incompleta por puntuación MCI.
34:    Notificar visita incompleta por Puntuación MCI.
35:  fin si
36: fin para

```

Algoritmo 3 Separación de pacientes PD-MCI⁻ y PD-MCI⁺. Continuación.

```

1: para indice = 1 hasta indice = numero de IDs hacer
2:   si Estado cognitivo visita referencia = MCI entonces
3:     Contador cogstate= contador cogstate +1
4:     Marcar sujeto como MCI+ por estado cognitivo (cogstate).
5:   si no
6:     Marcar sujeto como MCI- por estado cognitivo (cogstate).
7:   fin si

8:   si Declive cognitivo visita de referencia > 1 entonces
9:     Contador NP1COG= contador NP1COG +1
10:    Marcar sujeto como MCI+ por declive cognitivo (np1cog).
11:   si no
12:     Marcar sujeto como MCI- por declive cognitivo (np1cog).
13:   fin si

14:   si Puntuacion MCI visita de referencia son 1 entonces
15:     Contador MCItestscores= contador MCItestscores +1
16:     Marcar sujeto como MCI+ por puntuación MCI (MCItestscores).
17:   si no
18:     Marcar sujeto como MCI- por declive puntuación MCI (MCItestscores).
19:   fin si
20: fin para

21: Pacientes MCI+ por estado cognitivo= Contador cogstate .
22: Pacientes MCI+ por declive cognitivo= Contador np1cog.
23: Pacientes MCI+ por puntuaciones MCI= Contador MCItestscores.

24: Pacientes MCI- por estado cognitivo= Sujetos totales- Contador cogstate.
25: Pacientes MCI- por declive cognitivo= Sujetos totales- Contador np1cog.
26: Pacientes MCI- por puntuaciones MCI= Sujetos totales- Contador MCItestscores.
27: devolver Pacientes PD-MCI+ y pacientes PD-MCI- por cada una de las pruebas.

```

Dado que anteriormente se habían guardado los resultados de los exámenes de diagnóstico para todas las visitas de cada sujeto, la ventaja de este procedimiento radica en que para acceder al análisis por sujetos tan solo es requerido acceder a la información relevante de la visita de referencia. Esta ventaja será de gran ayuda en el análisis de los tiempos de censura y conversión por sujetos que se encuentran en líneas posteriores de este documento.

4.3. Selección de visitas. Obtención de imágenes MRI

Para la realización de este proyecto se necesita descargar imágenes MRI provenientes de la base de datos PPMI. En un comienzo se contaba con una población de estudio compuesta por 1303 visitas de 247 sujetos PD y que contaba con un total de 555 visitas MRI ponderadas en T1. Este conjunto de visitas original era el resultado de ampliaciones realizadas a lo largo del tiempo por otros proyectos anteriores [95][39][61] y el aumento de la precisión de los modelos predictivos de detección MCI requería de una población más grande. Es decir, era necesario buscar en PPMI nuevas visitas MRI de sujetos PD que aún no hubiesen sido procesados.

Conforme crece el número de visitas PPMI ya procesadas, la búsqueda y selección de nuevas vistas se vuelve una tarea cada vez más compleja y tediosa. Una búsqueda manual de nuevas vistas puede conllevar el procesamiento inconsciente de neuroimágenes que ya hubiesen sido procesadas en algún momento anterior, implicando esta operación una considerable pérdida de tiempo, recursos computacionales y dinero. El objetivo de los algoritmos expuestos en los siguientes apartados es la automatización del proceso de selección de nuevas visitas MCI de forma que se evite de forma preventiva la inclusión en la cola de procesamiento de imágenes MRI que ya han sido analizadas.

Tanto los algoritmos de selección y cotejo de datos como los resultados de su ejecución se encuentran disponibles en el directorio *demo/search_new_visits*.

4.3.1. Consideraciones previas

Todas las imágenes MRI que se desean incluir en el estudio provienen de la base de datos PPMI. Esta base de datos cuenta con diversas herramientas que facilitan las búsqueda y filtrado de neuroimágenes disponibles como pueden ser la inclusión de interfaces de búsqueda avanzada o la posibilidad de seleccionar distintos conjuntos de imágenes y guardar sus datos más relevantes en ficheros *.csv* .

A modo de primer acercamiento a la tarea de selección de visitas y dada la naturaleza del estudio en el que se está trabajando, se desea incluir imágenes MRI que:

- No se hayan procesado anteriormente
- Pertenezcan a sujetos PD
- Estén ponderadas en T1

El paquete software que se utiliza para el procesamiento de estas imágenes es FreeSurfer. De acuerdo a su propia documentación, FreeSurfer está especializado en imágenes MRI que hayan sido tomadas utilizando tecnologías de la familia MP-RAGE, desarrollados por la empresa alemana SIEMENS. El uso de imágenes adquiridas con tecnologías MP-RAGE está recomendado principalmente por ser éste el primer protocolo de adquisición que se trabajó con FreeSurfer, por tanto, se considera que el paquete está especialmente optimizado para este tipo de neuroimágenes [42, pág 1].

A lo largo del tiempo se han desarrollado otras técnicas de adquisición de imágenes MRI que han podido ser adaptadas a FreeSurfer. Actualmente el procesamiento con FreeSurfer también admite imágenes adquiridas con protocolos propios de empresas como Philips Healthcare y GE Healthcare [42, pág 3].

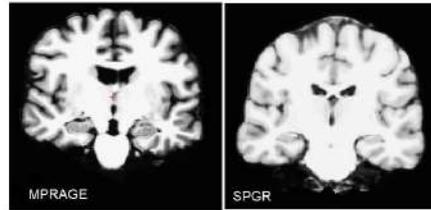


Figura 4.1: Imagen MPRAGE frente a SPGR [96].

En caso de no contar con imágenes de la familia MPRAGE, la propia guía de inicio de FreeSurfer recomienda utilizar protocolos SPGR-BRAVO o derivados. Estos protocolos son los empleados por GE Healthcare y (pese a no aportar en ocasiones imágenes procesadas con un contraste entre materia gris y blanca tan bueno como las MPRAGE, figura 4.1)- se considera que su calidad suele ser buena para su análisis posterior [96].

En conclusión, las nuevas imágenes a incluir en la cohorte de estudio deben cumplir las siguientes condiciones:

- Pertenecer a sujetos PD.
- Ser tomadas utilizando una ponderación en T1.
- No poseer procesamiento previo.
- Estar adquiridas mediante protocolos de la familia MPRAGE, o en su defecto, de la familia SPGR.

4.3.2. Cotejo de tablas

Con estos criterios de búsqueda de imágenes MRI ya estipulados, el primer paso es la evaluación del número de sujetos PD con y sin procesamiento ya realizado. La información necesaria para llevar a cabo esta operación se encuentra distribuida entre dos tablas:

- **Tabla PPMIApr20_5Years**
Esta tabla contiene la información relativa a todas las visitas disponibles en PPMI independientemente de si están procesadas o no. En ella se incluyen datos de interés en cuanto a la clasificación de sujetos y visitas como el identificador del sujeto, la fecha y tipo de la visita o el estadio cognitivo. Actualmente, esta tabla contiene 2223 visitas pertenecientes a un máximo de 423 sujetos PD.
- **Tabla Tresults_1303v_247s**
Es la tabla que incluye tanto datos provenientes de la tabla PPMIApr20_5Years como provenientes del procesamiento de las visitas. Como dice su propio nombre, actualmente cuenta con 1303 visitas pertenecientes a 247 sujetos PD distintos.

Para la obtención de las características de las visitas de los sujetos PD sin procesar se ha elaborado el *script* de MATLAB *compare_subjects.m*. Este código fue-

te es responsable de la obtención de una serie de tablas que recogen los resultados de todas las visitas pertenecientes a los sujetos PPMI por procesar. Estas tablas se almacenan en el directorio *demo/search_new_visits/Results/PPMIApr20/*. Dicho directorio también guarda en su interior un fichero de texto denominado *PPMIApr20_NewVisitsSummary.txt* que ha sido generado por el propio código fuente a modo de resumen.

Como nota informativa, en el fichero *PPMIApr20_NewVisitsSummary.txt* se puede encontrar un desglose de las visitas presentes en la tabla Tresults junto el número de sujetos a los que pertenecen, una clasificación según el evento de las visitas PD sin procesar provenientes de la tabla de PPMIApr20 y una cadena de caracteres con los identificadores de los sujetos a los que corresponden estas últimas visitas. Esta cadena se utilizará de forma posterior para la búsqueda de dichas visitas en la base de datos de PPMI.

La funcionalidad de este código fuente está definida por el algoritmo 4.

Algoritmo 4 Búsqueda de nuevas visitas de sujetos PD sin procesar.

Entrada: Tablas con la información de las visitas disponibles en PPMI y con la estructura de datos Tresults.

Salida: Tablas con la información disponible en PPMI de las visitas de los sujetos PD sin procesar y resumen de las visitas encontradas.

- 1: Seleccionar visitas de todos los sujetos PD disponibles en PPMI. (APPDRX=1)
 - 2: Obtener identificadores de los sujetos PD disponibles en PPMI o ID totales.
 - 3: Seleccionar visitas ya procesadas de la estructura Tresults.
 - 4: Obtener identificadores de los sujetos de visitas ya procesadas en Tresults o ID procesados.
 - 5: Conseguir ID de sujetos sin visitas procesadas disponibles en PPMI. {Los ID sin procesar serán la diferencia entre los totales y los ya procesados.}
 - 6: Crear una máscara con un vector de ceros (o *false*) para obtener las visitas de sujetos sin procesar. Su tamaño debe ser igual al número de visitas PD totales disponibles en PPMI.
 - 7: **para** $i = 1$ hasta $i = \text{numeroVisitasPDTotalesenPPMI}$ **hacer**
 - 8: **para** $j = 1$ hasta $j = \text{numeroSujetosPDSinProcesar}$ **hacer**
 - 9: **si** COINCIDE $IDSujetoVisita.Examinada$ CON
 $IDSujetoPDNoProcesado.Examinado$ **entonces**
 - 10: Elemento $i - \text{esimo}$ de la máscara es igual a 1 o *true*.
 - 11: **fin si**
 - 12: **fin para**
 - 13: **fin para**
 - 14: Aplicar la máscara a las visitas PD disponibles en PPMI. Se obtiene la tabla con todas las visitas de los sujetos PD sin procesar.
 - 15: Guardar la tabla con todas las visitas de los sujetos PD sin procesar.
 - 16: Obtener las tablas según el tipo de visita a partir de la tabla con todas las visitas PD de sujetos sin procesar.
 - 17: Guardar dichas tablas.
 - 18: Abrir fichero de texto resumen.
 - 19: Imprimir desglosadas las visitas procesadas provenientes de Tresults.
 - 20: Imprimir desglosadas las visitas de sujetos PD sin procesar.
 - 21: Imprimir cadena con ID de sujetos PD sin vistas procesadas.
 - 22: Cerrar fichero
-

4.3.3. Búsqueda de visitas en la base de datos PPMI

Con la información obtenida de la ejecución del algoritmo 4, se procede a utilizar la interfaz de búsqueda avanzada de la base de datos PPMI. Con el fin de obtener el mayor número de visitas referentes a los sujetos PD sin procesar, se copia la cadena de texto con sus identificadores en la opción *Subject ID*, se selecciona la opción de búsqueda de sujetos PD, se indica que se muestre el protocolo de adquisición seguido y se indica la preferencia por imágenes MRI ponderadas en T1 tal como muestra la imagen 4.2. También se indican las fechas de visitas referentes a la *baseline* y los primeros cinco años.

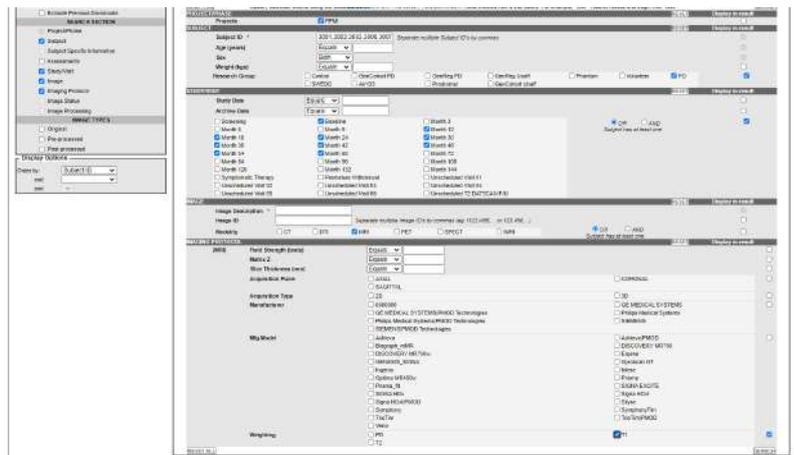


Figura 4.2: Criterios de búsqueda de imágenes MRI en la base de datos de PPMI

El sistema de búsqueda obtendrá aquellas imágenes que cumplan con los criterios introducidos, mostrando una lista de características como la de la figura 4.3. Es posible descargar esta lista como un archivo *.csv*.

Image ID	Image Name	Image Type	Image Date	Subject ID	Visit Type	Image Date	Image Name	Image Type	Image Date
000001	000001	T1	2001-01-01	000001	Baseline	2001-01-01	000001	T1	2001-01-01
000002	000002	T1	2001-01-01	000001	Visit 1	2001-01-01	000002	T1	2001-01-01
000003	000003	T1	2001-01-01	000001	Visit 2	2001-01-01	000003	T1	2001-01-01
000004	000004	T1	2001-01-01	000001	Visit 3	2001-01-01	000004	T1	2001-01-01
000005	000005	T1	2001-01-01	000001	Visit 4	2001-01-01	000005	T1	2001-01-01
000006	000006	T1	2001-01-01	000001	Visit 5	2001-01-01	000006	T1	2001-01-01
000007	000007	T1	2001-01-01	000001	Visit 6	2001-01-01	000007	T1	2001-01-01
000008	000008	T1	2001-01-01	000001	Visit 7	2001-01-01	000008	T1	2001-01-01
000009	000009	T1	2001-01-01	000001	Visit 8	2001-01-01	000009	T1	2001-01-01
000010	000010	T1	2001-01-01	000001	Visit 9	2001-01-01	000010	T1	2001-01-01
000011	000011	T1	2001-01-01	000001	Visit 10	2001-01-01	000011	T1	2001-01-01

Figura 4.3: Imágenes encontradas en la base de datos de PPMI

4.3.4. Clasificación de imágenes provenientes de PPMI según protocolo de adquisición

Con los datos de las imágenes disponibles en PPMI en formato CSV se debe evaluar cuáles poseen unos protocolos de adquisición aptos para el procesamiento en FreeSurfer. Estos son los protocolos de la familia MPRAGE y de la familia SPGR.

Para la clasificación de visitas encontradas en PPMI se ha elaborado el código fuente de MATLAB denominado como *type_image.m*. Este *script* recibe como argumentos de entrada la tabla CSV con las visitas encontradas en la base de datos PPMI y un fichero de texto -denominado *protocol_keyword.txt*- que contiene las palabras clave necesarias para identificar los protocolos de adquisición deseados.

De forma análoga a *compare_subjects.m*, se obtendrá una tabla con todas las visitas a descargar que cumplan los criterios de tipo y los protocolos de adquisición, junto a un archivo de texto que resuma el número de sujetos válidos, las visitas adecuadas disponibles y el número de visitas repetidas sobre el total de visitas aptas.

En este caso, cabe destacar la presencia de visitas repetidas por la posibilidad de existir ocasiones en las, que por un motivo u otro, una misma sesión de adquisición ha sido realizada con protocolos diferentes pero igual de válidos. Para este caso en la tabla de resultados se añade una nueva columna que indica si la visita se encuentra repetida o no y en qué línea se haya la primera copia detectada.

Todos los resultados de la ejecución de este código se hallan almacenados en la carpeta *demo/search_new_visits/Results/PPMIDatabase*. En el algoritmo 5 se expone de forma más detallada la funcionalidad de esta operación.

Algoritmo 5 Selección de nuevas visitas provenientes de PPMI según protocolo de adquisición.

Entrada: Tablas CSV con las visitas encontradas en la base de datos PPMI, fichero con las palabras clave de búsqueda de protocolos de adquisición.

Salida: Tablas de las visitas con protocolos de adquisición aptos para el procesamiento con FreeSurfer, resumen de las visitas evaluadas.

- 1: Leer la tabla CSV y adaptarla a un formato apto para operar con ella.
 - 2: Leer las palabras clave para detectar los protocolos de adquisición deseados.
 - 3: Crear una máscara con un vector de ceros (o *false*) cuyo tamaño sea igual al número de visitas totales disponibles en la tabla de entrada.
 - 4: **para** $i = 1$ hasta $i = \text{numeroVisitasTotales}$ **hacer**
 - 5: **para** $j = 1$ hasta $j = \text{numeroPalabrasClaveProtocolos}$ **hacer**
 - 6: **si** la descripción de la visita i -ésima contiene la palabra clave evaluada. **entonces**
 - 7: Elemento i -ésimo de la máscara es igual a 1 o *true*.
 - 8: **si** la descripción de la visita contiene alguna mención a una ponderación en T2. **entonces**
 - 9: Elemento i -ésimo de la máscara es igual a 0 o *false*.
 - 10: **fin si**
 - 11: **fin si**
 - 12: **fin para**
 - 13: **fin para**
 - 14: Aplicar la máscara a la tabla de entrada. Se obtiene la tabla de salida con todas las visitas aptas para procesamiento con FreeSurfer.
 - 15: Anotar las visitas duplicadas en la tabla de salida con las visitas aptas totales.
 - 16: Guardar la tabla de salida con las visitas aptas totales.
 - 17: Crear una tabla de idénticas características para cada tipo de visita.
 - 18: Guardar las tablas.
 - 19: Abrir fichero resumen.
 - 20: Imprimir desglosadas las visitas disponibles en la base de datos PPMI.
 - 21: Imprimir una cadena con los ID de los sujetos a los que pertenecen dichas visitas.
 - 22: Imprimir una lista de todos los sujetos aptos para el procesamiento con sus correspondientes visitas.
 - 23: Cerrar fichero resumen.
-

4.3.5. Cotejo entre visitas propuestas y procesadas

Las visitas PD ponderadas en T1 que ya han sido procesadas se encuentran dentro de la estructura de datos *Tresults*. Para corroborar que las imágenes referentes a las visitas propuestas no han sido procesadas anteriormente se debe comprobar que no pertenecen a la tabla *Tresults*. El código fuente de MATLAB responsable de ello es *check_processed_packs.m* y su funcionamiento se encuentra descrito por el algoritmo 6.

Algoritmo 6 Cotejo de visitas descargadas con visitas procesadas

Entrada: Ruta en la que se almacenan las imágenes .nii propuestas y estructura de datos `Tresults`.

Salida: Lista de visitas visitas propuestas ya procesadas, lista de visitas propuestas sin procesar, tabla de pertenencia a las visitas procesadas.

- 1: Seleccionar las visitas ya procesadas pertenecientes a la estructura `Tresults`
- 2: Obtener un vector con sus claves de identificación.
- 3: Obtener un vector con las claves de identificación de las visitas propuestas.
- 4: Elaborar un vector de ceros -a modo de máscara de pertenencia- con tantos elementos como visitas propuestas.
- 5: **para** $i = 1$ hasta $i = \text{numeroVisitasProcesadas}$ **hacer**
- 6: **para** $j = 1$ hasta $j = \text{numeroVisitasPropuestas}$ **hacer**
- 7: **si** COINCIDE identificador de la visita propuesta CON identificador de visita procesada **entonces**
- 8: Elemento j -ésimo de la máscara es igual a 1 o *true*.
- 9: **fin si**
- 10: **fin para**
- 11: **fin para**
- 12: Aplicar la máscara a las visitas procesadas para obtener las visitas propuestas ya procesadas.
- 13: Aplicar la máscara negada a las visitas procesadas para obtener las visitas propuestas sin procesar

4.4. Organización de la información

Con las nuevas imágenes ya descargadas, se requiere organizarlas de forma adecuada para lanzar el procesamiento en FreeSurfer. Los lotes de procesamiento vienen denominados según la clave *PPML_NVisitas_v_NSujetos* y se encuentran dentro del directorio *demo*.

Los dos tipos de archivos que se van a organizar son:

- **Imágenes MRI**

Estas imágenes vienen codificadas en formato *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* (NifTI), un formato de archivo de neuroimagen MRI abierto [75]. Este tipo de ficheros vienen identificados a través de la extensión *.nii*.

- **Ficheros XML**

Este tipo de archivos contienen en su interior los datos de reconocimiento de cada visita y neuroimagen MRI como pueden ser el identificador del sujeto, la fecha de la visita o su código de realización. Se identifican gracias a la extensión de fichero *.xml*.

A través de los códigos fuentes de MATLAB disponibles en el directorio *demo/organizacion_datos/* es posible reagrupar los datos NifTI y XML según un código de trabajo de la forma *IDSujeto_IDVisita*. Este código de organización de datos ha sido perfeccionado a lo largo de trabajos anteriores [79][39] y es responsable de agrupar las neuroimágenes NifTI dentro de un directorio denominado */nii* y los ficheros de datos XML dentro de una carpeta que tiene por nombre */xml*.

La clasificación de archivos XML corrió a cargo del algoritmo *Order_xml*. Este

algoritmo no ha requerido ningún tipo de modificación y se sirve de la versión más reciente, desarrollada por Álvaro Fernández Calleja en su Proyecto de Fin de Grado [39, capítulo 4, algoritmo 9].

Por otra parte, ante la inclusión de nuevos descriptores de imagen MRI y la necesidad de ejecutar algoritmos de selección más flexibles y que minimicen el coste computacional, se ha optado por realizar modificaciones en el algoritmo de clasificación de archivos *.nii Order.Images* [39, capítulo 4, algoritmo 8]. Estas modificaciones permiten la reducción del tiempo de cálculo y la inclusión rápida en código fuente de nuevos descriptores de imagen.

La nueva versión del algoritmo *Order.Images* ha dividido su funcionalidad en dos operaciones diferenciadas:

- **Clasificación de ficheros *.nii***

Los nuevos descriptores de imagen son incluidos dentro de una lista que es repasada a través de bucles. De este modo se evitan saltos condicionales que consumen memoria, recursos de computación y tiempo de modificación de código fuente. Esta operación viene descrita a través del algoritmo 7.

- **Obtención del año y ruta de visita**

Esta operación se invoca dentro del algoritmo 7 y es responsable de la elaboración de la nueva clave de visita y la creación del nuevo directorio que la aloje. Dado que esta operación se repetía de forma constante y no constituía un coste computacional tan elevado, se optó por dejarla como una operación recursiva y secundaria por sí misma. Su funcionamiento viene descrito por el algoritmo 8.

Algoritmo 7 Clasificación de ficheros *.nii*.

Entrada: Ruta de las imágenes a ordenar.

Salida: Directorio con imágenes ordenadas y clasificadas.

{El vector de descripciones de imagen se considera una variable interna. El código se deja abierto y libre para la modificación de este mismo.}

- 1: **para** $i = 3$ hasta $i = \text{numero_de_directorios_a_ordenar}$ **hacer**
 - 2: Reservar las visitas del paciente según su ID.
 - 3: Buscar y ordenar imágenes del paciente según su descriptor.
 - 4: **para** $p = 1$ hasta $p = \text{numero_de_descriptores_de_imagen}$ **hacer**
 - 5: Obtener la ruta de la carpeta del sujeto con la descripción de imagen indicada.
 - 6: Obtener años y rutas de ficheros como vectores separados. (Algoritmo 8).
 - 7: Concatenar vector de años actuales con vector obtenidos.
 - 8: Concatenar vector de rutas de imagen actuales con vector de las obtenidas.
 - 9: **fin para**
 - 10: **para** $m = 1$ hasta $m = \text{longitud_vector}$ **hacer**
 - 11: Copiar la imagen en el directorio de salida con su nombre designado.
 - 12: **fin para**
 - 13: **fin para**
-

Algoritmo 8 Obtención de año y ruta de la visita.

Entrada: Ruta de las imágenes a ordenar con ID de sujeto y tipo de imagen especificado.

Salida: Vector de años y vector de rutas.

```

1: si Existe la carpeta del tipo de imagen entonces
2:   Buscar carpetas que comiencen por 2.
3:   Crear vector de ceros para almacenar años. Tamaño igual de carpetas que comiencen por 2.
4:   Crear vector de ceros para almacenar rutas. Tamaño igual de carpetas que comiencen por 2.
5:   para  $i = 1$  hasta  $i = \text{numero\_de\_carpetas\_que\_comienzan\_por\_2}$  hacer
6:     Convertir a string el año del directorio y guardarlo en vector de años.
7:     Guardar ruta en vector de rutas.
8:   fin para
9: si no
10:  Crear vector de años vacío.
11:  Crear vector de rutas vacío.
12: fin si

```

4.5. Procesamiento de imágenes

Para la realización de este proyecto se desea plantear dos estudios desde perspectivas distintas. El primer estudio es de carácter *transversal*, es decir, está centrado en el análisis de las características de la población de estudio y sus relaciones en un punto concreto del tiempo. El segundo estudio es de tipo *longitudinal*, por lo que se encuentra enfocado en evaluar la evolución temporal de unas variables concretas que definen la población de estudio.

En la tabla 4.1 se muestran algunos rasgos definitorios de ambos tipos de estudio.

Estudio transversal	Estudio longitudinal
Necesitan poco tiempo (días, semanas o meses)	Requieren mucho más tiempo (años o décadas)
Conducido en un espacio temporal concreto	Conducido en intervalos de tiempo diferentes
No pueden ofrecer relaciones causa-efecto	Ofrecen relaciones causa-efecto
Permite analizar diferentes variables	Sólo se centra en una única variable
Permite observar varias variables en un mismo momento	Sólo se puede estudiar la evolución de una variable
Su realización suele ser barata	Puede incluir costes económicos elevados

Tabla 4.1: Estudio transversal frente a longitudinal

La obtención de medidas de biomarcadores a partir de datos de visitas MRI utiliza FreeSurfer. A partir de este paquete *software* es posible obtener las diferentes volumetrías y espesores corticales que se requieren para ambos tipos de estudio.

El objetivo de esta sección es describir y referenciar los pasos seguidos para obtener datos de procesamiento transversal y longitudinal correspondientes a los paquetes de nuevas imágenes incluidas. El procedimiento seguido utiliza las pautas disponibles en la guía de usuario de FreeSurfer elaborada por Reuter et al [90][89][88]. Para una descripción más profunda de los distintos pasos y código de FreeSurfer

utilizado, se recomienda la lectura del apéndice C.

4.5.1. Preparación de lote de procesamiento

Estructura de directorios

Para un correcto procesamiento con FreeSurfer se recomienda seguir una estructura de directorios que contenga las siguientes carpetas:

- **nii:** Carpeta en la que se almacenan los archivos de MRI .nii o .nii.gz
- **xml:** Directorio responsable de almacenar los ficheros de datos de imagen en formato XML
- **src:** Carpeta contenedora de los archivos de código fuente -MATLAB en el caso de este proyecto- requeridos para la ejecución del procesamiento con FreeSurfer
- **Error:** Carpeta destino de las imágenes no procesadas correctamente
- **Cross:** Carpeta destino de las imágenes de procesamiento transversal
- **Base:** Directorio destino de las plantillas de imagen de cada sujeto procesado
- **Long:** Carpeta destino de las imágenes resultantes de un procesamiento longitudinal

Variables ambiente

Antes de lanzar cualquier tipo de procesamiento con FreeSurfer, es necesario estipular dónde se localizan las MRI que se desean estudiar. El inicio de las variables ambiente de FreeSurfer se realiza según el ejemplo 4.1.

Listing 4.1: Arranque de variables ambiente en FreeSurfer

```
export FREESURFER_HOME=/usr/local/freesurfer
source /usr/local/freesurfer/SetUpFreeSurfer.sh
export SUBJECTS_DIR=<path to images packs>
```

4.5.2. Fases de procesamiento

El procesamiento de MRI con FreeSurfer necesita emplear la opción **recon-all**. Esta opción es responsable de realizar un proceso de reconstrucción cortical sobre la totalidad de la imagen (superficie subcortical incluida) [89, Sección 3.3].

Procesamiento *Cross*

Es el procesamiento correspondiente al análisis transversal y se divide en dos etapas descritas por los algoritmos 9 y 10. En la fase referente al algoritmo 9 se utiliza el *flag* **-autorecon1**, es decir, se corrigen errores producidos por el movimiento

de la cabeza y desviaciones de intensidad de imagen y se realiza una normalización de la imagen [89, Secciones 5.1 a 5.5].

Algoritmo 9 FS_recon_all_cross1

Entrada: Configuración de variables de entorno FreeSurfer

Ruta de directorios *nii*, *xml*, *Cross* y *Error*.

Salida: Procesamiento transversal de imágenes MRI.

```

1: para  $i = 1$  hasta  $i = \text{NumeroVisitas}$  hacer
2:   Descomprimir fichero .nii
3:   si No existe directorio brainmask.mgz en la carpeta de la visita entonces
4:     Crear nuevo directorio para la visita.
5:     Convertir el fichero .nii a un archivo .mgz de volumetría.
6:     Efectuar operación autorecon1 sobre la imagen.
7:     si No existe directorio brainmask.mgz en la nueva carpeta creada entonces
8:       Mover directorio de visita a la carpeta Error
9:     fin si
10:  si no
11:    Indicar que ya se ha efectuado la operación autorecon1 sobre la visita inspeccionada.
12:  fin si
13: fin para

```

En la fase definida por el algoritmo 10 se utilizan los *flags* *-autorecon2* y *-autorecon3*. El primero es responsable de tareas como la segmentación subcortical automática, la segmentación de materia blanca en el cerebro o el arreglo de diferencias topológicas ocurridas durante la minimización de distorsiones de volumen [89, Secciones 5.6 a 5.23]. El segundo es responsable del registro de datos de superficies en formato ipsi y contralateral y el trazado de un mapa de la curvatura media del cerebro examinado [89, Secciones 5.24 a 5.31].

Algoritmo 10 FS_recon_all_cross23

Entrada: Configuración de variables de entorno FreeSurfer

Ruta de directorios *nii*, *xml*, *Cross* y *Error*.

Salida: Procesamiento transversal de imágenes MRI.

```

1: para  $i = 1$  hasta  $i = \text{NumeroVisitas}$  hacer
2:   Descomprimir fichero .nii
3:   si No existe directorio stats en la carpeta de la visita entonces
4:     Convertir el fichero .nii a un archivo .mgz de volumetría.
5:     Efectuar las operaciones autorecon2 y autorecon3 sobre la imagen.
6:     si No existe directorio stats en la carpeta de la visita entonces
7:       Mover directorio de visita a la carpeta Error
8:       Notificar error en operaciones autorecon2 y autorecon3.
9:     fin si
10:  si no
11:    Indicar que ya se ha efectuado las operaciones autorecon2 y autorecon3 sobre la visita inspeccionada.
12:  fin si
13:   Comprimir la nueva imagen .nii
14: fin para

```

Procesamiento *Base*

La finalidad de esta fase es preparar una plantilla para cada sujeto a partir de todas sus imágenes que hayan pasado por el procesamiento *Cross*. Esta plantilla llamada `norm.template.mgz`, contiene un modelo con la media de todos los volúmenes normalizados (archivos `norm.mgz`) para dicho sujeto y se utilizará como referencia en el momento de efectuar un procesamiento longitudinal sobre las imágenes del sujeto inspeccionado.

El funcionamiento de este procedimiento viene descrito por el algoritmo 11. La inclusión del *flag -base* permite la ejecución de operaciones responsables de la inicialización de la plantilla, la normalización de volúmenes y superficies, el registro EM en regiones críticas del cerebro y el comprobación de la correcta creación de la plantilla a través de una normalización CA [88, Sección 4].

Algoritmo 11 FS_recon_all_base

Entrada: Configuración de variables de entorno FreeSurfer

Ruta de directorio *Cross*.

Salida: Plantilla de cada sujeto.

- 1: **para** $i = 1$ hasta $i = \text{NumeroVisitas}$ en *Cross* **hacer**
 - 2: **si** Carpeta de visita i -ésima NO es *Base* NI *Long* **entonces**
 - 3: Elaborar un directorio nuevo para alojar los resultados del *Long* de la visita.
 - 4: **si** EXISTE archivo `aseg.stats` en la carpeta de la visita **entonces**
 - 5: Indicar que ya se ha efectuado la operación *long* sobre la visita inspeccionada.
 - 6: **si no**
 - 7: Aplicar operación *long* con ayuda de la plantilla correspondiente al sujeto
 - 8: **fin si**
 - 9: **fin si**
 - 10: **fin para**
 - 11: **para** $i = 1$ hasta $i = \text{NumeroVisitas}$ en *Cross* **hacer**
 - 12: Mover carpeta de la plantilla del sujeto al directorio *Base*.
 - 13: Mover la carpeta del procesamiento longitudinal de la visita al directorio *Long*.
 - 14: **fin para**
 - 15: Imprimir la orden con todas las imágenes del sujeto.
 - 16: Efectuar operación *base* sobre las imágenes de la orden.
-

Procesamiento *Long*

Este procesamiento es responsable de llevar a cabo el análisis longitudinal. Las imágenes obtenidas a partir de la ejecución del algoritmo 12 indican la evolución que ha sufrido el paciente a lo largo del tiempo en cada visita. El procesamiento *Long* se sirve de la plantilla elaborada durante el procesamiento **Base**, por tanto a la entrada del algoritmo se deben incluir las rutas de acceso de los directorios **Base** y **Long**.

El *flag -long* marca un conjunto de 38 operaciones responsables de tareas relacionadas con la corrección de intensidad de imagen, segmentación cortical, normalización CA, segmentación de la materia blanca o inflado y parcelado cortical [88, Sección 5].

Algoritmo 12 FS_recon_all_long**Entrada:** Configuración de variables de entorno FreeSurferRuta de directorio *Cross*Ruta de directorio *Base*Ruta de directorio *Long***Salida:** Imágenes de procesamiento longitudinal.

- 1: Crear plantilla base.
- 2: Asociar según respectivos identificadores, visitas y sujetos.
- 3: **para** $i = 1$ hasta $i = \text{NumeroSujetos}$ **hacer**
- 4: Vector vacío de cadenas con los órdenes **base** para el i -ésimo sujeto.
- 5: **para** $j = 1$ hasta NumeroVisitas en *Cross* **hacer**
- 6: **si** COINCIDE número de identificador de la j -ésima visita CON identificador del i -ésimo sujeto **entonces**
- 7: Elaborar cadena de orden **base** para la j -ésima visita.
- 8: Concatenar la orden al vector.
- 9: **fin si**
- 10: **fin para**
- 11: Imprimir la orden con todas las imágenes del sujeto.
- 12: Efectuar operación **base** sobre las imágenes de la orden.
- 13: **fin para**

4.6. Estructuración de la información

El procesamiento de lotes MRI con FreeSurfer arroja la información estadística de cada región del cerebro requerida para estudios estadísticos longitudinales y transversales. Toda esta información acaba suponiendo un volumen de datos complejo que requiere una estructuración de datos eficiente en forma de tabla.

Se elabora una tabla que aúna los datos de cada sujeto disponibles en PPMI con los provenientes del procesamiento software de las neuroimágenes. Esta tabla se llama *Tresults* y el objetivo de esta sección es describir los pasos seguidos para incluir la información de los nuevos lotes de procesamiento a la de los lotes anteriores.

4.6.1. Obtención de *Clinical Data*, *Aseg* y *Aparc*¹

El primer paso para el análisis de datos provenientes del procesamiento con FreeSurfer consiste en la obtención de datos clínicos de cada sujeto y visita MRI, así como sus datos GDS. Para ello se ha dispuesto del código fuente MATLAB *Qdec-Table.m*, el cuál es responsable de condensar toda esta información en una tabla de la forma *clinicaldata.tipoProcesamiento_NVisitasv_NSujetos.dat*.

Este código fuente se incluye dentro de un algoritmo de obtención de datos más grande conocido como *getAsegAparc* [39, capítulo 4, algoritmo 11]. Dicho algoritmo es responsable de la obtención de datos referentes a edad, sexo, test neuropsicológicos o información estadística cortical y subcortical de las ROI del cerebro.

¹Ficheros de código fuente utilizados disponibles en el directorio *demo/getAsegAparcPPMI/*

La información obtenida se reparte entre tres tablas diferentes:

- **Tabla Aseg**

Recoge los datos de la segmentación de volúmenes corticales. Su nombre es de la forma *aseg_tipoProcesamiento.clinicaldata_tipoProcesamiento_NVisitasv_NSujetoss.dat*.

- **Tabla Aparc_rh**

Agrupar los datos provenientes del proceso de parcelación cortical efectuado sobre el hemisferio cerebral derecho. Su nombre es de la forma *aparc_tipoProcesamiento_rh.clinicaldata_tipoProcesamiento_NVisitasv_NSujetoss.dat*.

- **Tabla Aparc_lh**

La funcionalidad de esta tabla consiste en juntar los datos provenientes del proceso de parcelación cortical efectuado sobre el hemisferio cerebral izquierdo.

Su nombre es de la forma

aparc_tipoProcesamiento_lh.clinicaldata_tipoProcesamiento_NVisitasv_NSujetoss.dat.

A modo de ejemplo, a partir de los nuevos lotes de procesamiento propuestos (T72 y T62, figura 3.3) se obtienen las siguientes estructuras indicadas en la tabla 4.2.

72v_72s	62v_18s
clinicaldata_cross_72v_72s.dat	clinicaldata_long_62v_18s.dat
aseg_cross.clinicaldata_cross_72v_72s.dat	aseg_long.clinicaldata_long_62v_18s.dat
aparc_cross_rh.clinicaldata_cross_72v_72s.dat	aparc_long_rh.clinicaldata_long_62v_18s.dat
aparc_cross_lh.clinicaldata_cross_72v_72s.dat	aparc_long_lh.clinicaldata_long_62v_18s.dat

Tabla 4.2: tablas de datos clínicos, aseg y aparc resultantes de los lotes 72v_72s y 62v_18s

Su unión se efectúa a través del algoritmo *asegAparc2Table* [39, capítulo 4, algoritmo 12].

4.6.2. Adición de nuevas visitas a *Tresults* ²

Con ayuda del algoritmo *joinAsegAparcPPMI* es posible guardar en una misma tabla *Tresults* los datos provenientes de los ficheros XML de cada visita MRI, el procesamiento con FreeSurfer y los datos disponibles PPMI de todas las visitas. Éstos últimos se encuentran en la tabla *PPMIApr20_5years* y están constituidos por datos de tipo demográfico, clínico, de test motor y de test cognitivo.

El algoritmo 13 sirve como una breve explicación de la tarea llevada a cabo por *joinAsegAparcPPMI*.

²Ficheros de código fuente utilizados disponibles en el directorio *demo/JoinPPMIApr20/*

Algoritmo 13 joinAsegAparcPPMI

Entrada: Ruta en la que se almacenan las tablas *clinical*, *aseg* y *aparc* de cada lote de procesamiento. Tabla *PPMIApr20_5years*.

Salida: Tabla *Tresults* definitiva con sólo sujetos PD.

- 1: Obtener una tabla de datos *clinical*, *aseg* y *aparc* para cada lote invocando al algoritmo *asegAparc2Table*.
 - 2: Concatenar las tablas obtenidas de todos los lotes en una tabla *Tresults* previa.
 - 3: Elaborar un vector con los identificadores de los sujetos que aparecen en las tablas *clinical*, *aseg* y *aparc*.
 - 4: Extraer de *PPMIApr20_5years* las visitas de dichos sujetos en una tabla llamada *TMarkers*.
 - 5: Buscar en *TMarkers* aquellas visitas que no tienen imagen MRI, es decir que no pertenecen a la tabla *Tresults* previa, y marcarlas con un valor Dato no numérico *Not a Number* (NaN) por sus siglas en inglés).
 - 6: Concatenar la tabla *TMarkers* con la tabla *Tresults* previa para construir la tabla *Tresults* final.
 - 7: Filtrar la tabla *Tresults* final por sujetos PD (*APPRDX=1*).
 - 8: Guardar la tabla *Tresults* final indicando el total de visitas y sujetos en su nombre.
-

4.7. Control de calidad

Una tarea común en el análisis de datos consiste en la comprobación del correcto desempeño del flujo de trabajo llevado a cabo hasta el momento. Es decir, se debe realizar un control de calidad de los datos de neuroimagen MRI procesados hasta ahora.

En el presente trabajo, un correcto control de calidad supondrá la consecución de los siguientes objetivos:

- Estudiar la correlación de valores de medidas MRI realizadas en la corteza y el hipocampo a través de los coeficientes de relación de Pearson y Sorensen-Dice entre pares de sujetos.
- Comparar los resultados obtenidos con otros trabajos de referencia en el campo como puede ser, por ejemplo, el de Bernal et al [16].

El control de calidad de los datos empleados ha sido realizado sobre un total de 1762 visitas pertenecientes hasta un total de 337 sujetos PD. En este caso, de estas 1762 visitas, 689 son imágenes MRI. Es decir, la correlación de medidas y la comparación con datos de referencia ha empleado 689 visitas MRI de hasta 337 sujetos diferentes.

4.7.1. Correlación de medidas

La primera fase del control de calidad pasa por efectuar un análisis de correlación mínima entre pares de visitas y sujetos. Es decir, se debe analizar con qué fuerza y en qué dirección varían los datos de las medidas realizadas sobre las nuevas visitas MRI añadidas al estudio. En línea con trabajos anteriores [61][39][95] se ha optado

por el análisis a través de los coeficientes de Pearson y Sorensen-Dice.

En este caso, el cálculo de los coeficientes de correlación ha sido realizado sobre medidas de volumen y espesor cortical. El algoritmo 14 es responsable del cálculo tabulado de estas medidas a partir de los datos de intensidad y segmentación de cada imagen MRI disponibles en su respectivo directorio `aseg`.

Algoritmo 14 QC_FS_PMMI

Entrada: Ruta en la que se almacenan los resultados del procesamiento del lote MRI propuesto.

Salida: Coeficientes de correlación. Datos de volumetría y espesor cortical tabulados.

- 1: Obtener una estructura de directorios correspondiente a las visitas y sujetos contenidos en la ruta de entrada.
 - 2: Obtener número de imágenes MRI que componen el lote.
 - 3: Obtener número de sujetos presentes en el lote.
 - 4: **para** $i = 1$ hasta $i = \text{NumeroMRI}$ **hacer**
 - 5: Obtener datos de volumetría y espesor cortical.
 - 6: **para** $j = 1$ hasta $j = \text{NumeroSujetos}$ **hacer**
 - 7: Obtener datos de correlación. {Coeficientes de Pearson y Sorensen-Dice.}
 - 8: **fin para**
 - 9: **fin para**
 - 10: Elaborar una tabla con datos de volumetría y espesor cortical según visitas.
 - 11: Elaborar una tabla con datos de correlación según sujetos.
-

Con los datos obtenidos de la ejecución del algoritmo 14 junto a los presentes en la estructura `Tresults` es posible obtener dos tipos de gráficos diferentes: los gráficos de correlación y los gráficos de medidas MRI.

- **Gráficos de correlación**

Sirven para indicar el grado de linealidad en la variación de las medidas MRI (coeficiente de Pearson) y el grado de similitud entre las imágenes examinadas (Coeficiente de Sorensen-Dice). El cálculo ha sido realizado a través comparación de pares de imágenes.

- **Gráficos de medidas MRI**

Se comparan las medidas adquiridas a través de la ejecución del algoritmo 14 con aquellas obtenidas directamente del procesamiento de imágenes.

4.7.2. Comparación con Bernal[16]

El objetivo de esta parte del control de calidad es observar si los datos aportados por la cohorte de visitas propuestas sigue el camino marcado por estudios de referencia anteriores como el realizado por Bernal [16]. El estudio de Bernal se sirve de un total de 3177 vistas de distintos tipos de sujetos.

En este caso, se ha optado por utilizar a sujetos de control Parkinson estables (sHC) y sujetos PD estables con declive cognitivo leve (sMCI). En el caso de Bernal, los pacientes utilizados padecen la enfermedad de Alzheimer. Es decir, los grupos

indicados son una adaptación de su trabajo.

Las comparaciones realizadas utilizan tanto sujetos de este estudio como provenientes del trabajo de Bernal et al. Independientemente de su procedencia, se constituyen dos tipos diferentes de sujetos:

- **Sujetos de control:** Este grupo está conformado por sujetos sin declive cognitivo detectado como los sujetos PD-MCI⁻ de este estudio o aquellos sujetos sHC de Bernal. Para una mejor comprensión, en las gráficas de resultados aparecerán indicados como Control_{our} y Control_{Bernal} respectivamente.
- **Sujetos con declive cognitivo leve y estable:** Grupo compuesto por sujetos de estudio con deterioro cognitivo leve detectado -o PD-MCI⁺- y sujetos de Bernal de tipo sMCI. En los resultados, estos sujetos serán denotados por los acrónimos sMCI_{our} y sMCI_{Bernal} de forma correspondiente.

El código fuente comparative_BernalData_PPMI.m es el responsable de tomar los datos de volumen hipocampal normalizado (NHV) y de grosor del cortex entorrinal (ECT) para compararlos y obtener dos tipos de gráficos distintos:

- **Trayectorias medias**
Este tipo de gráficos muestran la evolución temporal en años, desde la primera visita de un biomarcador concreto. Ante la existencia de ligeras disparidades entre los datos aportados por cada sujeto y visita, las trayectorias dibujadas marcan el promedio de las visitas analizadas de cada grupo clínico de estudio.
- **Histogramas de distribución muestral**
La labor de estos gráficos consiste en ofrecer una comparación entre la distribución de los valores de NHV y ECT al comienzo del estudio y a su finalización.

4.8. Análisis masivo

El procesamiento masivo está responsabilizado de la obtención y análisis de las ROI de mayor atrofia o inflamación cortical y sigue las pautas indicadas por Bernal et al. en [19].

Para un correcto análisis masivo se requiere utilizar los datos de espesor cortical entre vértices provenientes del procesamiento con FreeSurfer a través de la instrucción recon-all (sección 4.5.2). El análisis estadístico de los datos provenientes de las ROI arroja una serie de regiones de gran importancia en cuanto a la discriminación entre sujetos PD-MCI⁺ y PD-MCI⁻ denominadas clústeres. Los clústeres son áreas en las que se ha detectado una variación del grosor y volumen de la corteza cerebral estadísticamente muy superior al resto del cerebro.

El propósito de esta sección es la descripción de los pasos seguidos para la obtención de los datos de espesor cortical necesarios para construir un análisis univariante. Dado que para este tipo de análisis se ha empleado un modelado LME, se recomienda

la lectura del apéndice A.5 para una mejor comprensión conceptual. Todo el código empleado se encuentra disponible en el directorio *demo/CT/*.

4.8.1. Obtención de espesor cortical

A partir de los datos del procesamiento *long*, gracias al código fuente *mass_get_Thickness.m* se calcula el espesor cortical, se aúnan los datos en una única estructura y se almacena la información en dos ficheros representativos de cada hemisferio cerebral.

Algoritmo 15 *mass_get_Thickness*

Entrada: Configuración de variables de entorno FreeSurfer

Ruta de directorio *Long*

Tabla de datos clínicos

Salida: Ficheros de cálculo de espesor cortical.

- 1: Realizar enlace simbólico a directorio de visitas *Long*
 - 2: Invocar a la función *mris_preproc*
 - 3: Invocar a la función *mris_surf2surf*
-

Tal como se aprecia en el algoritmo 15, la ejecución de dicho *script* implica el uso de dos funcionalidades de FreeSurfer responsables de unir los datos en un mismo espacio y suavizar las superficies de cálculo. En las siguientes líneas se da una breve descripción funcional de los mismos:

- **mris_preproc**

Esta función toma todas las medidas de los vértices obtenidos del procesamiento longitudinal y las transforma a un sujeto promedio denominado como *fsaverage*. Este sujeto promedio es el punto común de todas las visitas examinadas y a partir de él se construye un fichero de almacén para cada hemisferio. Arroja como resultados los ficheros *rh.thickness.mgh* y *lh.thickness.mgh*.

- **mri_surf2surf**

Toma las medidas promediadas para sendos hemisferios y, tomando como referencia los vértices del sujeto *fsaverage*, suaviza las superficies de cálculo. Los resultados se guardan en dos archivos de la forma *lh.nombreGrupo-sm10_fs* y *rh.nombreGrupo-sm10_fs*.

4.8.2. Unión de datos

El siguiente paso es agrupar los resultados del algoritmo 15 con los resultados ya procesados en otros trabajos. Para ello se utiliza el código fuente *mass_joint_CTdata_PPMI*. La descripción funcional de dicho *script* puede encontrarse en [39, capítulo 4 algoritmo 13] y su ejecución permite obtener las matrices de datos clínicos (*Tdec*) y de corticales (*Y_lh* e *Y_rh*).

4.8.3. Modelado LME masivo

A continuación pasa a construirse el Modelo de efectos lineales mixtos espacio-temporal (*Spatiotemporal Linear Mixed Effects*) (ST-LME) tal como se indica en el

trabajo de Bernal et al [19]. El algoritmo 16 está encargado de la definición de las matrices de efectos fijos (X) y efectos aleatorios (Z).

En el caso de este proyecto, la matriz de efectos fijos se construye a partir del tiempo de estudio, el grupo clínico, el tiempo según el diagnóstico MCI, la edad al comienzo del estudio y el intercepto. En cambio, la matriz de efectos aleatorios se elabora a partir de los datos del intercepto y del tiempo de estudio.

Para el correcto funcionamiento del algoritmo 16 se requiere la introducción de un sistema de coordenadas esférico que sirva como referencia en el momento de la construcción de las superficies de análisis. Dicho sistema viene representado por los ficheros *lh_sphere_cortex_label_fs* Y *rh_sphere_cortex_label_fs* y será introducido invocando a la función *getMassLme*.

Algoritmo 16 *mass.buildMassLmeModels*

Entrada: Matriz de datos clínicos *Tdec*

Matrices de datos corticales *Y_lh* e *Y_rh*

Sistema de coordenadas esféricas de referencia {ficheros *lh_sphere_cortex_label_fs* Y *rh_sphere_cortex_label_fs*}

Tabla Tresults más reciente

Salida: Modelos ST-LME y sus p-valores

- 1: Obtener los datos para la construcción de la matriz de efectos fijos.
 - 2: Construir la matriz de efectos fijos.
 - 3: Cargar las coordenadas esféricas modelo.
 - 4: Definir el número N de modelos a obtener
 - 5: **para** $i = 1$ hasta $i = N$ **hacer**
 - 6: Dividir los sujetos totales entre grupo de entrenamiento (75 %) y grupo de población (25 %).
 - 7: Construir las superficies de análisis ST-LME a partir de los sujetos de entrenamiento según el sistema de coordenadas de referencia en el hemisferio izquierdo invocando a *getMassLme*.
 - 8: Construir las superficies de análisis ST-LME a partir de los sujetos de entrenamiento según el sistema de coordenadas de referencia en el hemisferio derecho invocando a *getMassLme* .
 - 9: Unir los datos de ambos hemisferios en una única estructura.
 - 10: Guardar el modelo de la estructura i -ésima.
 - 11: **fin para**
-

La función *getMassLme* está encargada de adaptar los datos de los vértices de análisis de cada sujeto del grupo introducido a las coordenadas de referencia disponibles y de construir las superficies de análisis ST-LME. En el algoritmo 17 se incluye su descripción funcional.

Algoritmo 17 getMassLme

Entrada: Matriz de efectos fijos

Matriz de datos corticales

Grupo de sujetos

Sistema de coordenadas esféricas de referencia

Salida: Modelo ST-LME

Proyección esférica

p-valores del grupo

- 1: Estimar la covarianza temporal del modelo LME vértice a vértice.
 - 2: Segmentar la imagen en regiones homogéneas con igual covarianza temporal.
 - 3: Adaptar la segmentación efectuada a las coordenadas de referencia.
 - 4: Obtener el modelo ST-LME.
 - 5: Obtener los p-valores utilizando el estadístico F de Snedecor.
-

En este trabajo se ha optado por obtener hasta 8 ST-LME diferentes. Es decir, cada vértice calculado dispondrá de 8 conjuntos de p-valores diferentes. La obtención de los p-valores será el material necesario para la construcción de clústeres mediante el cálculo de q-valores.

4.8.4. Obtención de q-valores

Con los resultados del paso anterior se procede al cálculo de los q-valores a través del *script* mass_saveThicknessPvalueMap.m. Dicha operación viene descrita por el algoritmo disponible en [39, capítulo 4, algoritmo 16] y mediante la función *getFDRMaps* traza un mapa Tasa de falso descubrimiento (*False Discovery Rate*) (FDR) de q-valores sobre el cerebro modelo de cada conjunto de sujetos.

Los mapas trazados se almacenan en ficheros .mgh para su visualización a través de la herramienta FreeView de FreeSurfer (para más información se recomienda consultar el apéndice C.3). Estos mapas han sido dibujados filtrando q-valores inferiores a 0.01.

Para una mejor comprensión del trazado de mapas FDR, en el algoritmo 18 se describe la función *getFDRMaps*.

Algoritmo 18 getFDRMaps

Entrada: Ruta de almacén de los modelos ST-LME

Tipo de grupo

Salida: q-valores del grupo con su signo

- 1: Cargar los datos de los modelos ST-LME.
 - 2: Elaborar una máscara para el valor y los signos de los p-valores de cada hemisferio.
 - 3: Obtener los p-valores y su signo para cada hemisferio a partir de los resultados del estadístico F de Snedecor en cada vértice.
 - 4: Calcular la FDR por cada vértice a partir de sus p-valores.
 - 5: Transformar los p-valores a q-valores.
-

4.8.5. Generación de clústeres y agrupación de datos

Los clústeres se calculan a partir del mapa de q-valores gracias al *script* `mass_generate_Clusters.m` que ejecuta la función de FreeSurfer `mri_surfcluster`. Esta función de FreeSurfer está encargada de analizar aquellas regiones de la corteza donde se producen variaciones de grosor y volumen significativas entre sujetos.

Los clústeres no dejan de ser regiones que presentan una acumulación importante de vértices cuyo q-valor es inferior al umbral de 0.01 establecido en el paso anterior. Es decir, para que un clúster sea considerado como relevante debe poseer un área mínima de acumulación de q-valores igual o inferiores a 0.01. En este caso, se considera que un clúster es relevante para el estudio siempre y cuando su superficie sea igual o superior a 100 mm².

La ejecución del algoritmo disponible en [39, capítulo 4, algoritmo 18] implica el uso de un sujeto promedio de la forma *fsaverage* que se encuentre disponible en el directorio de obtención de datos. Como salida se obtienen los ficheros `lh_Tot_clusters.mgh` y `rh_Tot_clusters.mgh`, a partir de los cuales se procede a la unión de datos gracias al código fuente `mass_cluster2table.m`.

Dicho código fuente se encuentra representado por el algoritmo 19 y está encargado de la unión de datos del análisis de clústeres con los disponibles en la estructura *Tresults* más reciente.

Algoritmo 19 `mass_cluster2table`

Entrada: Ruta de almacén de los ficheros de cálculo de clústeres.

matrices de datos clínicos (*Tdec*) y de medidas corticales (*Y_lh* e *Y_rh*)

Tabla *Tresults* más reciente.

Salida: Tabla de unión de clústeres más *Tresults*

- 1: Cargar las matrices de datos clínicos (*Tdec*) y de medidas corticales (*Y_lh* e *Y_rh*).
 - 2: Promediar el valor de los clústeres representativos de cada hemisferio en sus respectivas matrices. Se utilizan las matrices de medidas corticales y los ficheros de cálculo de clústeres.
 - 3: Concatenar la matriz de datos clínicos con las matrices de clúster promediado de cada hemisferio en una única tabla de nombre *Tmass*.
 - 4: Ordenar por identificador de visita las tablas *Tresults* y *Tmass*.
 - 5: Obtener las variables presentes en *Tmass* que no están presentes en *Tresults* y concatenarlas a esta segunda.
 - 6: Guardar la concatenación como la tabla *Tmassive*.
-

4.9. Análisis multivariante

La finalidad de esta sección es explicar los pasos seguidos para la elaboración de los modelos predictivos resultantes de este proyecto. El primer paso se fundamenta en los estudios de Platero et al. [83] y ha consistido en la realización de un análisis de supervivencia masivo capaz obtener, en forma de vector, aquellos conjuntos de marcadores de diagnóstico MCI más efectivos. El segundo paso sigue las guías marcadas por Donohue et al. [33] y elabora un modelo predictivo a partir de los datos

de la población de estudio definiendo en el proceso aquellas características clínicas que puedan describir la progresión de la enfermedad de una forma más concreta.

Todos los ficheros de código fuente empleados para la consecución del primer paso se encuentran disponibles en el directorio *demo/modelos_predictivos*. Los correspondientes al segundo paso están disponibles en la carpeta *demo/GRACE*.

4.9.1. Construcción de modelos predictivos

La primera etapa del análisis multivariante se realiza siguiendo las directrices aportadas por Platero et al. en [83]. En dicho estudio se comparan dos modelos predictivos: uno basado en la comparación de sujetos y otro que se sirve del análisis de supervivencia desarrollado por Cox et al. en [30]. La explicación teórica de este tipo de análisis se encuentra disponible en el apéndice A.6, por lo que se recomienda su lectura para una mejor comprensión del fundamento teórico aplicado en los siguientes algoritmos.

La construcción de modelos predictivos basados en el análisis de supervivencia se ha realizado a través del *script* `builtPredictiveModels_PDtoPD_fast_v2.m`. La descripción funcional de este código fuente está disponible en el algoritmo 20, aunque en la siguientes líneas se matizan ciertos aspectos de su articulación.

Algoritmo 20 `builtPredictiveModels_PDtoPD_fast_v2`

Entrada: Tabla `Tresults` más reciente

Salida: Grupos de características de mayor eficacia estadística

- 1: Seleccionar la configuración de elaboración de modelos predictivos.
 - 2: Obtener los datos de la estructura `Tresults`
 - 3: Definir matriz de efectos fijos para lote de entrenamiento
 - 4: **si** Se elige modelado LME **entonces**
 - 5: **si** Análisis de supervivencia elegido **entonces**
 - 6: Obtener matriz de características de análisis de supervivencia.
 - 7: **si no**
 - 8: Obtener matriz de características de análisis de supervivencia
 - 9: **fin si**
 - 10: **si no**
 - 11: No utilizar matriz de características
 - 12: **fin si**
 - 13: **para** $i = 1$ hasta $i = \text{totales del bucle externo}$ **hacer**
 - 14: **para** $i = 1$ hasta $i = \text{totales del bucle interno}$ **hacer**
 - 15: Dividir la población total entre el lote de entrenamiento y el de test buscando el conjunto más óptimo.
 - 16: Entrenar el modelo.
 - 17: **fin para**
 - 18: Estimar el rendimiento del modelo entrenado tomando como referencia el lote de entrenamiento.
 - 19: **fin para**
 - 20: Guardar vectores de características de rendimiento óptimo.
-

La construcción de modelos predictivos basados en la combinación de LME y análisis de Cox se realiza el doble bucle anidado indicado por Platero et al. [83]. Este bucle puede ser dividido en dos niveles:

- **Bucle interior**

Bucle responsable de la selección de sujeto y visitas para conformar el lote de entrenamiento de características óptimas. El proceso se realiza en una primera etapa de CV que reparte la población total entre un lote de entrenamiento (90 %) y un lote de test (10 %) que valida la selección de características. A continuación se recurre a un algoritmo mRMR que selecciona aquellos conjuntos de características que aparecen con más frecuencia en los modelos predictivos elaborados.

- **Bucle exterior**

El bucle vuelve a repartir aleatoriamente la población total entre un lote de entrenamiento (90 %) y uno de test (10 %). En este caso el lote test se encarga de evaluar el rendimiento de los modelos predictivos obtenidos a partir del bucle interno.

Para la configuración de los modelos predictivos a obtener, en el *script* representado por el algoritmo 20 existen diferentes parámetros de configuración como:

- **n_Approach**

Variable responsable de la selección del método de elaboración del modelo predictivo. Existen tres posibilidades: utilizar únicamente el modelo de Cox extendido (ecuación A.24), servirse de un modelado exclusivo de LME o combinar el modelo de Cox extendido con el análisis LME

- **n_Cov**

Número de covariables que se emplearán en la construcción del modelo predictivo. Existen tres opciones:

- **Edad como única covariable**

El empleo de esta opción conlleva la elaboración de una matriz de efectos fijos en el LME que sólo utilice la edad y el campo magnético de la MRI.

- **Edad, sexo y nivel educativo**

En los efectos fijos del LME figurarán estas tres covariables más el campo magnético de la neuroimagen.

- **Ninguna**

Por defecto, el modelado LME se servirá de la edad y el campo magnético de la imagen como efectos fijos.

- **n_typeFeat**

Variable encargada de definir el tipo de características utilizadas para entrenar los modelos. Entre sus opciones se encuentran:

- Región de Interés (*Region Of Interest*) (ROI)
 - Resultados de test neuropsicológicos
 - Combinación de Región de Interés (*Region Of Interest*) (ROI) y test neuropsicológicos

- Combinación de ROI, test neuropsicológicos, medidas CSF y resultados PET.
- n_Population
Población de entrenamiento del modelo.

Con los modelos predictivos ya obtenidos se recurre al *script* representado por el algoritmo 21 para seleccionar los vectores de características de mejor rendimiento, sensibilidad, especificidad, AUC y frecuencia de aparición.

Algoritmo 21 analysis_withSavedData_Mux_PPMI

Entrada: Modelos predictivos obtenidos desde el algoritmo 20

Salida: Características con mejor rendimiento

- 1: Seleccionar la configuración de elaboración de modelos predictivos.
 - 2: **si** NO EXISTE fichero con mejores características **entonces**
 - 3: Obtener rendimientos de cada vector de características.
 - 4: Guardar resultados en una tabla MATLAB.
 - 5: **si no**
 - 6: Cargar el fichero.
 - 7: Imprimir por pantalla los vectores de características óptimas.
 - 8: **fin si**
-

4.9.2. Modelado con GRACE

A continuación se procede a modelar la trayectoria temporal de la progresión de la patología. Para ello se recurre al procedimiento descrito por Donohue et al en [33] con la intención de conseguir aquel conjunto de características que ofrezca una descripción más definida de la evolución temporal del promedio de sujetos.

El método empleado se denomina *Growth models via Alternating Conditional Expectation* (GRACE) y se especializa en la estimación de curvas de crecimiento multivariantes en periodos prolongados de tiempo. Para el uso de esta metodología es posible acceder al propio repositorio de código fuente publicado por Donohue et al. [33] en la dirección <https://bitbucket.org/mdonohue/grace/src/master/> [32].

Fundamento teórico del modelo

El modelo GRACE permite el trazado de trayectorias generales en el largo plazo (o *long-term*) a partir del análisis de las trayectorias individuales de cada sujeto (trayectorias *short-term*). El análisis de las trayectorias *short-term* emplea como medida característica el tiempo γ relativo a la evolución de la enfermedad.

$$Y_{ij} = g_j(t + \gamma_i) + \alpha_{0ij} + \alpha_{1ij}t + \epsilon_{ij}(t) \quad (4.1)$$

El modelado matemático viene descrito por la ecuación 4.1. En ella se considera Y_{ij} como el vector de resultados del sujeto i en el tiempo de medida j . g_j es una función diferenciable dependiente del tiempo de observación del estudio t y que incluye

para cada sujeto un desfase temporal γ_i . Los efectos aleatorios independientes del tiempo vienen representados por el vector α_{0ij} mientras que aquellos dependientes del tiempo son referidos por el vector α_{1ij} . El error residual corre a cargo del término $\epsilon_{ij}(t)$.

Para la aplicación práctica de la ecuación 4.1 se utiliza el algoritmo 22. Este algoritmo estima el valor de parámetros g_i, γ_i y α a partir de otros parámetros mediante un método de convergencia de residuos parciales. Los residuos parciales son estimados gracias al vector $(R_{ij}^g(t), R_{ij}^\gamma(t), R_{ij}^\alpha(t))$, cuyas ecuaciones de cálculo deben ser establecidas con anterioridad.

Algoritmo 22 Algoritmo de GRACE

Entrada: Definición de cálculo de residuos parciales

Salida: Estimación de parámetros g_i, γ_i y α

- 1: Inicializar γ_i a cero.
 - 2: Igualar parámetros α a cero.
 - 3: **mientras** NO CONVERJAN $R_{ij}^g(t)$ y $R_{ij}^\alpha(t)$ **hacer**
 - 4: Estimar g_j suavizando el residuo parcial $R_{ij}^g(t)$
 - 5: Estimar α a partir del LME de $R_{ij}^\alpha(t)$
 - 6: Comprobar convergencia de $R_{ij}^g(t)$ y $R_{ij}^\alpha(t)$
 - 7: **fin mientras**
 - 8: **mientras** NO CONVERJAN $R_{ij}^g(t), R_{ij}^\alpha(t)$ y $R_{ij}^\gamma(t)$ **hacer**
 - 9: **mientras** NO CONVERJAN $R_{ij}^g(t)$ y $R_{ij}^\alpha(t)$ **hacer**
 - 10: Estimar g_j suavizando el residuo parcial $R_{ij}^g(t)$
 - 11: Estimar α a partir del LME de $R_{ij}^\alpha(t)$
 - 12: Comprobar convergencia de $R_{ij}^g(t)$ y $R_{ij}^\alpha(t)$
 - 13: **fin mientras**
 - 14: Tomar estimación de g_j .
 - 15: Igualar a cero los parámetros α y el error $\epsilon_{ij}(t)$.
 - 16: Estimar $R_{ij}^\gamma(t)$ para todo tiempo e instante.
 - 17: Comprobar convergencia de los tres residuos
 - 18: **fin mientras**
 - 19: Asumir el valor de los parámetros g_i, γ_i y α equivalente a los resultados de las estimaciones de los residuos.
-

Computación del método

El cálculo computacional del método GRACE es responsabilidad de tres ficheros de código fuente. A partir de su aplicación, se puede extraer el Modelo de Progresión de Enfermedad (*Disease Progression Model*) (DPM) tal como se propone en el trabajo de Donohue et al. [33]. La intención de las siguientes líneas es la descripción de los pasos seguidos y llevados a cabo por cada *script*.

El primer paso es la generación de una tabla EXCEL que aúne los siguientes datos mediante el *script* MATLAB tableGracePPMI.m.

- **Tiempo normalizado t :** La medida de este tiempo toma como referencia el momento de medida del marcador examinado.
- **Y:** Vector de marcadores expresados como percentiles.
- **raw:** Marcadores sin cambios.
- **Outcome:** Número de identificación del marcador.

- **id:** Número de identificación del sujeto.
- **Convert:** Valor booleano que marca la conversión a MCI del sujeto.
- **Convert/Censuring Time:** Tiempos de conversión y censura del sujeto.
- **MCI:** Grupo clínico del sujeto (MCI o demencia).

En la creación de esta tabla el código fuente ha realizado las siguientes operaciones:

- Ajustar los datos a las restricciones estipuladas por GRACE.
- Establecer la media de los tiempos de visita de cada sujeto a cero.
- Corregir la edad del sujeto en cada visita.
- Transformar el valor de cada marcador a una escala percentil.

Con la tabla EXCEL creada por `tableGracePPMI.m` se invoca el entorno de trabajo RStudio para emplear el código fuente del repositorio proveído por Donohue y sus compañeros [32]. El fichero `grace_MCI.R` se responsabiliza del modelado de la enfermedad obteniendo en en proceso una nueva tabla con todos los parámetros de la ecuación 4.1 ya calculados.

La tabla generada por `grace_MCI.R` se utiliza como entrada del código `plot_gracePPMI.m`, que se encarga del trazado de las trayectorias *long-term* y *short-term* de la población de estudio. Los principales parámetros calculados son:

- Error Medio Absoluto (*Medium Absolute Error*) (MAE) de los residuos de estimación de trayectorias para cada marcador.
- Rendimiento del modelo entrenado según grupo clínico.
- Correlación entre el tiempo de conversión estimado por GRACE y el ya conocido. Se utiliza para estimar la validez y poder predictivo del modelo propuesto.
- Gráficos de las trayectorias.

4.10. Sistemas de computación

4.10.1. Utilización de tmux

Inicio de sesión

El uso de tmux requiere iniciar una sesión en la que se puedan guardar las operaciones y procesos requeridos por el usuario. Para iniciar una nueva sesión basta con introducir en la terminal de la máquina las líneas:

```
tmux new -s <nombre_sesion>
```

En ese momento tmux mostrará una nueva terminal caracterizada por poseer una barra inferior de color verde. Dicha barra ofrece una vista del nombre de la sesión entre corchetes, las ventanas relacionadas a dicha sesión y el nombre de la máquina en la que se encuentra abierta. En la figura 4.4 se muestra un ejemplo, su nombre es *ejemplo*, tiene tan solo abierta una ventana llamada *bash* y ha sido abierta en la máquina *copernico*.



Figura 4.4: Nueva sesión iniciada.

Atajos

Una de las principales ventajas de tmux es que su interfaz tan solo depende de atajos del teclado, es decir, permite aumentar la productividad evitando el tiempo destinado al uso del ratón. Todos los comandos empleados para manejar tmux siguen la estructura *prefijo+tecla*. Lo más común es encontrar que la forma de dicho prefijo es *ctrl+B*, sin embargo, es posible utilizar otras configuraciones. En las siguientes líneas se presentan algunos de los atajos más útiles para manejar internamente sesiones en tmux.

- **ctrl+B C** : Crear una nueva ventana dentro de la sesión. Las ventanas vienen numeradas con números naturales del cero en adelante. La ventana en la que se encuentra actualmente el usuario viene indicada en la barra inferior con un asterisco al lado de su nombre.
- **ctrl+B ,** : Renombrar la ventana. El nombre por defecto de cualquier ventana es *bash*.
- **ctrl+B numero_de_ventana** : Moverse a la ventana con el número indicado.
- **ctrl+B %** : Dividir verticalmente el panel actual de la ventana en la que se encuentra el usuario.
- **ctrl+B ”** : Dividir horizontalmente el panel actual de la ventana en la que se encuentra el usuario.
- **ctrl+B flecha_teclado** : Moverse entre los paneles de una misma ventana.
- **ctrl+B W** : Listar ventanas abiertas. En dicha lista se muestra el número de la ventana, su nombre, el número de paneles abiertos y la máquina a la que está asociada.

- **ctrl+B X** : Cerrar el panel o la ventana presente.
- **ctrl+B D** : Desenlazar la sesión actual.

A modo de ejemplo, en la figura 4.5 se muestra que el usuario tiene abierta en la máquina *copernico* una sesión llamada *procesamiento* con cuatro ventanas. En ese instante se encuentra en la ventana número 2 que tiene por nombre *62v_62s_cross23* y en la que ha abierto varios paneles con distintos procesos.

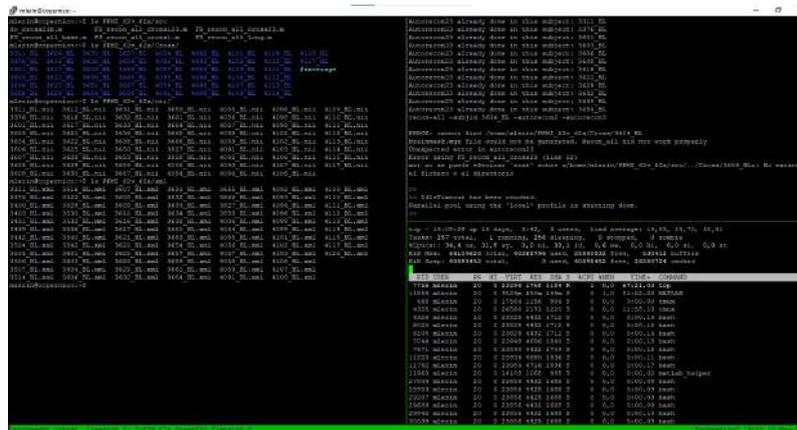


Figura 4.5: Ejemplo de terminal con tmux

Enlace de sesiones

La clave para que tmux pueda mantener sesiones abiertas de forma remota, sin que el usuario se encuentre conectado, está en su función para enlazar y desenlazar una sesión. Cuando una nueva sesión es creada en tmux, ésta se encuentra enlazada a su propia máquina y al usuario remoto. En caso de que la terminal remota cierre sin desenlazar la sesión tmux, el trabajo realizado no será guardado ni para el usuario remoto ni para la máquina hospedadora.

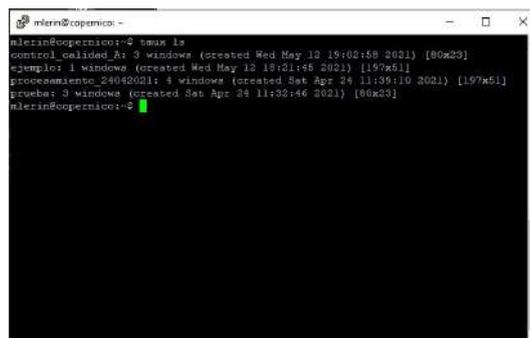
Para guardar el trabajo, y que la máquina continúe ejecutando las tareas encargadas de forma remota sin que el usuario esté conectado a la máquina, éste debe abandonar la sesión desenlazándose de ella a través del atajo **ctrl+B D**. En caso de que el usuario desee volver a dicha sesión, es suficiente con que inserte en la terminal el mandato:

```
tmux attach -t <nombre_sesion>
```

Es posible observar todas las sesiones abiertas haciendo uso del mandato de terminal:

```
tmux ls
```

En la figura 4.6 se muestra un ejemplo:



```

mizerin@copernico:~$ tmux ls
control_panel@: 3 windows (created Wed May 12 15:02:58 2021) [80x23]
ejemplo_1@: 1 windows (created Wed May 12 15:21:46 2021) [157x51]
procesamiento_24042021@: 4 windows (created Sat Apr 24 11:39:10 2021) [157x51]
prueba@: 3 windows (created Sat Apr 24 11:32:46 2021) [86x23]
mizerin@copernico:~$

```

Figura 4.6: Ejemplo de sesiones listadas.

Tareas en MATLAB

Para la ejecución de una tarea en MATLAB, una vez abierta la sesión en tmux basta con introducir el siguiente mandato para abrir en la terminal la ventana de comandos de MATLAB:

```
<path_to_matlab> -nodisplay -nodesktop
```

Otra posible forma para ejecutar un *script* MATLAB sin acceder directamente a la ventana de comandos es utilizar el mandato:

```
<path_to_matlab> -nodisplay -nodesktop -nosplash -r run "('path_to_MATLAB_function')"
```

Error típico. Parada repentina de tarea ejecutada

En ocasiones, el enlazado a sesiones de tmux con el sistema de ventanas X abierto puede parar repentinamente la ejecución de tareas remotas paralelizadas. Por este motivo se recomienda desactivar el gestor de ventanas X utilizado (como Xming en el caso de este proyecto) antes de enlazarse a una sesión de tmux. Lo mismo se aplica para el desenlace de sesiones. [103]

4.10.2. Empleo de Magerit-3

Registro y acceso a Magerit

El registro a Magerit requiere rellenar la solicitud disponible en <https://request.cesvima.upm.es/hpc/upm-learn/>. Una vez aceptada la solicitud, se proporcionará unas claves de proyecto, usuario y contraseña para el uso del clúster HPC.

El acceso a Magerit-3 se realiza de forma remota a través de protocolo SSH. Para ello se emplea la dirección `magerit.cesvima.upm.es`.

Introducción a SLURM

Las tareas a realizar se lanzan a Magerit a través de un fichero batch mediante las directivas *Simple Linux Utility for Resource Management* (SLURM). Es un sistema de gestión de tareas y recursos de computación de altas prestaciones, altamente escalable, de código abierto y con tolerancia a fallos. Es decir, su código fuente puede ser fácilmente estudiado para aplicarse a operaciones de distintas escalas y que no deban ser detenidas en caso de ausencia de algún dato [8].

Las funcionalidades de SLURM están enfocadas a tres objetivos esenciales.

- Asignar acceso a los usuarios a los nodos de cómputo teniendo en cuenta el tiempo estimado para las operaciones solicitadas.
- Otorgar un entorno de trabajo capaz de controlar y monitorizar el trabajo asignado en cada nodo.
- Administrar los recursos de cómputo utilizando un sistema de tareas en cola.

SLURM permite la conversión de ficheros batch escritos en sistemas DOS o Windows en ficheros bash planteados para sistemas Unix. En ambos tipos de ficheros se especifican los parámetros ejecución (número de núcleos, memoria por CPU, tareas, etc) y las aplicaciones o directrices a ejecutar a través del gestor de módulos Lmod.

Mandatos SLURM

La gestión de SLURM cuenta con una serie de mandatos que hacen posible la interacción entre la máquina y el usuario en cuanto al control y actualización de los trabajos encargados. Los mandatos más comunes son:

- **sbatch:** Envía el trabajo al sistema devolviendo su identificador.
- **squeue:** Lista todos los trabajos enviados al sistema por el usuario, tantos aquellos que están en ejecución como aquellos que están en espera.
- **scancel:** Cancela el trabajo encolado correspondiente al identificador introducido. En caso de encontrarse ejecutando dicho trabajo será abortado.
- **sstat:** Muestra las estadísticas del trabajo correspondiente al identificador introducido, siempre y cuando éste se encuentre en ejecución.
- **sacct:** Muestra la información de ejecución de un trabajo ya realizado.

Se pueden consultar otros mandatos de utilidad en el manual de usuario [8].

Carga de módulos

La ejecución de programas es realizada a través del gestor de módulos Lmod. La utilidad Lmod es responsable de preparar el entorno de ejecución y dependencias de la aplicación elegida. Para la carga de módulos basta con escribir en la terminal el comando:

```
module load <nombre_programa/version>
```

Una vez cargado el módulo del programa en cuestión, es posible lanzarlo y correrlo desde la terminal como si de una máquina GNU/Linux común se tratase. Otros mandatos interesantes relacionados con la carga y gestión de módulos son:

- **module avail:** Muestra las aplicaciones disponibles en el clúster.
- **module list:** Muestra las aplicaciones cargadas en la actual ejecución del trabajo.

Se pueden consultar otras operaciones disponibles para la carga y gestión de módulos en la guía de Lmod [4, Sección *Aplicaciones*]. En el ejemplo 4.2 se muestra la carga de MATLAB para la ejecución de comandos de FreeSurfer.

Listing 4.2: Carga de módulos de MATLAB y FreeSurfer

```
module load MATLAB/2020a
module load FreeSurfer/6.0.1-centos6 x86 64
export FREESURFER_HOME=/sw/software/FreeSurfer/6.0.1-centos6 x86 64
source /sw/software/FreeSurfer/6.0.1-centos6 x86 64/SetUpFreeSurfer.sh
export SUBJECTS_DIR=/home/<project_code>/<user_code>/<subjects>
export SCRATCH=/home/<project_code>/<user_code>/.matlab/local cluster jobs/R2020a"
```

Parámetros de ejecución

Su principal función es establecer la identificación del trabajo a realizar así como los recursos de cómputo que se desean reservar. Para una correcta identificación de los mismos por parte de SLURM, cada uno debe ir precedido por la palabra clave `#SBATCH`. Los más comunes son:

- **-job-name:** Nombre de trabajo. Finalidad informativa e identificadora.
- **-partition:** Partición a utilizar. Puede ser la partición *standard* (600 cores a distribuir en hasta 160 horas de ejecución) o *debug* (40 cores a distribuir en hasta 1 hora de ejecución).
- **-nodes:** Número de nodos solicitados.
- **-ntasks:** Número de tareas a realizar de forma que cada proceso pueda ejecutarse de forma paralela en un núcleo.
- **-ntasks-per-node:** Tareas asignadas por nodo físico.
- **-cpus-per-task:** Número de núcleos asignados por tarea
- **-time:** Tiempo máximo de ejecución del trabajo.
- **-mem-per-cpu:** RAM solicitada por CPU en MB.
- **-mem:** RAM solicitada por nodo en MB.

- **-output:** Nombre del fichero en el que se almacenará la salida estándar del trabajo.
- **-error:** Nombre del fichero en el que se almacenarán la salida de error del trabajo.
- **-mail-user:** Dirección de correo electrónico a la que enviar las actualizaciones de estado de los trabajos.
- **-mail-type:** Tipo de eventos del trabajo de los que el usuario desea ser informado. Se aconseja utilizar el argumento **ALL** para recibir toda la información necesaria.
- **-chdir:** Directorio de trabajo.

En las siguientes líneas se muestra un ejemplo de la entrada de parámetros de ejecución para una tarea.

Listing 4.3: Ejemplo de carga de parámetros de ejecución

```
#!/bin/bash
##----- Start job description -----
#SBATCH --partition=standard
#SBATCH --job-name=<Name>
#SBATCH --mem-per-cpu=<memory in MB>
#SBATCH --cpus-per-task=<Core number per task>
#SBATCH --time=160:00:00
#SBATCH --nodes=1
#SBATCH --ntasks=<Parallelizations Number>
#SBATCH --mail-type=ALL,TIME_LIMIT_100
#SBATCH --mail-user=example@domainExample.com
#SBATCH --output=out-%j.log
#SBATCH --error=err-%j.log
#SBATCH --chdir=<path/to/execution/script>
##----- End job description -----
```

Directorio SCRATCH

Una buena práctica en la computación de altas prestaciones es la creación del directorio denominado como *SCRATCH*. Dicha carpeta es responsable de almacenar temporalmente los residuos producidos durante la ejecución del trabajo. Una vez terminado el trabajo, la carpeta *SCRATCH* deberá ser eliminada. La creación y destrucción de dicha carpeta sigue un esquema como el mostrado a continuación.

Listing 4.4: Modelo de uso de directorio SCRATCH

```
# Create a temporary directory on scratch
mkdir -p $SCRATCH/$SLURM_JOB_ID

<execution script>

# Cleanup local work directory
rm -rf $SCRATCH/$SLURM_JOB_ID
```

Paralelización de tareas

La Computación de altas prestaciones (*High Performance Computing*) (HPC) permite paralelizar trabajos y ahorrar tiempo, dinero y energía en procesamientos de elevado coste computacional. Dada la naturaleza de este trabajo, se está trabajando con neuroimágenes provenientes de resonancias magnéticas. Entre todos los módulos de los que dispone, Magerit cuenta con el paquete software de FreeSurfer para llevar a cabo el procesamiento de dichas imágenes.

La propia aplicación recomienda trabajar con una asignación de memoria RAM equivalente a 4 GB [10]. Es decir, se pueden emplear hasta 40 núcleos. El número de núcleos a emplear es el entero inmediatamente superior al producto entre los nodos que se desean utilizar y los núcleos que se asignan a cada tarea.

La paralelización de tareas dentro del código fuente de MATLAB puede llevarse a cabo a través de dos posibles métodos dependiendo de la situación:

- **Se requiere paralelizar el código fuente entero**

En este caso, dentro del *script* debe existir una instrucción `parfor` responsable del procesamiento en paralelo. Una vez se entre dentro de la instrucción `parfor` se ejecutarán las ramas del bucle en paralelo. Como modelo de configuración se observa la del ejemplo 4.3.

Es posible que en el interior del *script* no se encuentre una instrucción `parfor`. En este caso, se repetirán cada una de las instrucciones descritas por el código fuente `nTasks` veces seguidas.

- **Se requiere paralelizar únicamente una parte del código fuente**

En este caso se considera que tan solo existe una sola tarea a paralelizar, que es aquella representada por el conjunto de instrucciones dentro del `parfor`. Debido a esto, la estrategia más común es configurar el número de núcleos por tarea para que el trabajo paralelizado se divida en dos fases:

1. Empleo de todos los cores hasta la entrada a la instrucción `parfor`.
2. Entrada a la instrucción `parfor` y asignación automática de un núcleo por cada rama de paralelización.

Notificación de estado y redirección de salidas

Se puede introducir una dirección de correo electrónico para recibir notificaciones del estado del trabajo enviado a Magerit. Entre ellas es posible encontrar opciones referentes a la propia ejecución del trabajo como `BEGIN`, `END`, `FAIL` o `ALL`. También se pueden encontrar opciones referentes al tiempo de procesamiento utilizado como `TIME_LIMIT` (se ha consumido el 100 % del tiempo asignado), `TIME_LIMIT_80` o `TIME_LIMIT_50`.

Todo tipo de salida por texto efectuada por el *script* en procesamiento será guardado en el fichero `.log` indicado en el campo `output`. El fichero de error presente en

el campo `error` tiene un funcionamiento idéntico.

En el nombre del fichero de salida se pueden incluir tokens que informen al usuario de campos como el nodo en uso, la tarea en ejecución o el usuario responsable del procesamiento en ejecución. En el caso del ejemplo 4.3 el token `%j` será sustituido por el número de identificación del trabajo al crearse dicho fichero. La información relativa a cada token puede consultarse en el manual de usuario [4, Sección *Ejecución de trabajos*].

Ejecución de código fuente MATLAB

Para la ejecución de un *script* MATLAB a partir de un trabajo existen dos casos posibles:

1. El *script* no requiere de argumentos de entrada

Se ejecuta directamente a través de la siguiente instrucción:

```
matlab -nodisplay <path/to/script/myScript.m>
```

2. El *script* necesita argumentos de entrada

Debe ejecutarse la función contenida en `chdir`:

```
srunch matlab -nodisplay -nosplash -nodesktop -r "<function with arguments>".
```

En el comienzo del *script* deben añadirse las siguientes líneas de código responsables de la configuración del clúster y su entorno:

Listing 4.5: Configuración de cluster de script a ejecutar

```
% create a local cluster object
pc = parcluster('local')

% explicitly set the JobStorageLocation to the temp directory that was created in ...
% your sbatch script
pc.JobStorageLocation = strcat(getenv('SCRATCH'),'/', getenv('SLURM_JOB_ID'))

% start the matlabpool with maximum available workers
% control how many workers by setting ntasks in your sbatch script
parpool(pc, str2num(getenv('SLURM_CPUS_ON_NODE')))
```

Error típico. Detención abrupta de trabajo asignado

En ocasiones el procesamiento en paralelo puede detenerse abruptamente a causa de apagones del sistema, rebosamiento del espacio de memoria asignado al proyecto o incompatibilidades producidas por la propia *Toolbox* de paralelización. Si bien la configuración descrita por el ejemplo 4.5 evita en muchas ocasiones cualquier tipo

de fallo, se recomienda consultar las instrucciones de manejo de errores del propio equipo de *MathWorks* [67].

Error típico. Fallo en guardado de archivo por tarea paralelizada

La inclusión de bucles de procesamiento paralelo a través de la instrucción `parfor` puede mostrar incompatibilidades con otras instrucciones MATLAB que requieran un acceso directo al espacio de trabajo de las variables. Esta situación se da de forma usual durante la ejecución de trabajos que requieren tareas en paralelo con varios *scripts* MATLAB.

El caso en el que más se ha observado este tipo de fallo es al ejecutar la instrucción `save`. Este fallo se produce cuando las distintas ramas de procesamiento paralelo tratan de acceder a las variables guardadas en el espacio de trabajo MATLAB.

Al ser MATLAB el propio gestor de recursos, en este caso se produce un cuello de botella en el que no es posible asignar qué copia de qué variable debe guardar cada rama y se produce el colapso

Para solventar esta problemática se ha trabajado con dos posibles soluciones. Dependiendo de los recursos que se requieran solicitar se recomienda una u otra vía:

- **Inserción de la instrucción en una función interna**

Para trabajos que no necesiten el procesamiento de un volumen de datos muy elevado, es posible detectar manualmente la instrucción responsable del colapso del proceso. En este caso, dado el poco volumen de trabajo, es posible elaborar una función interna al *script* que ejecute dicha instrucción cuando cada rama paralela la llame. De este modo cada rama accede a su propio espacio de trabajo sin posibles confusiones tal como se muestra en el ejemplo 4.6 [101].

Listing 4.6: Ejemplo disponible en [101]

```
function mainFunction()
    parfor ii = 1:4
        x = rand(10,10);
        y = ones(1,3);
        parsave(sprintf('output%d.mat', ii), x, y);
    end

function parsave(fname, x,y)
    save(fname, 'x', 'y')
end
```

- **Ejecutar el *script* ignorando instrucciones de procesamiento en paralelo y delegar la gestión de recursos a MATLAB**

En este caso el propio MATLAB se responsabiliza de la gestión de recursos. Por ello, el código fuente que se necesite para la ejecución del trabajo no debe sufrir ningún tipo de modificación. Es decir, debe estar escrito como si fuera a

ser ejecutado con métodos computacionales comunes. Para este tipo de trabajo su descripción bash viene expuesta en el ejemplo 4.7.

Listing 4.7: Trabajo para tareas que únicamente requieren varios *scripts* MATLAB

```
#!/bin/bash
##----- Start job description -----
#SBATCH --partition=standard
#SBATCH --job-name=<Name>
#SBATCH --mem-per-cpu=<memory in MB>
#SBATCH --cpus-per-task=<Core number per task>
#SBATCH --time=160:00:00
#SBATCH --nodes=1
#SBATCH --ntasks=1
#SBATCH --cpus-per-task=40
#SBATCH --mail-type=ALL, TIME_LIMIT.100
#SBATCH --mail-user=example@domainExample.com
#SBATCH --output=out-%j.log
#SBATCH --error=err-%j.log
#SBATCH --chdir=<path/to/execution/script>
##----- End job description -----
```

El empleo de un número de tareas superior a 1 para trabajos que requieran más de un fichero de código fuente puede dar lugar a resultados no deseados en ramas paralelizadas que confluyen a un mismo conjunto de datos u operaciones. Por ello, pese a suponer un esfuerzo computacional ligeramente superior, ante la duda del tamaño o gestión del trabajo se recomienda emplear preferentemente esta solución.

Capítulo 5

Resultados

5.1. Introducción

En este capítulo se exponen los resultados obtenidos tras la ejecución del proyecto, dando una justificación de los mismos, en un marco coherente relacionado con el campo tratado.

5.2. Selección de sujetos

La selección de pacientes llevada a cabo por el algoritmo 2 trabajó con 337 sujetos PD diferentes. Aunque una parte significativa de ellos no poseía todas las visitas requeridas, se consideró la población como suficientemente uniforme para realizar un estudio adecuado.

Los estudios de estado cognitivo, aquellos que empleaban la variable *cogstate*, fueron los que arrojaron la tasa de detección más alta, con un 23,1%. No obstante, estos exámenes también fueron los únicos que arrojaron sujetos sin datos (13 pacientes). La inclusión en el algoritmo 2 del script *estimateCogstate.m* desarrollado en trabajos anteriores [95] ha permitido la clasificación de estos 13 sujetos como PD-MCI⁻.

Otras pruebas, como las puntuaciones MCI o los exámenes de declive cognitivo dieron resultados con tasas más moderadas. Con un 20.2% para el primero y un 12.5% para el segundo.

En la tabla 5.1 es posible observar los resultados obtenidos de estos exámenes.

Criterio	Pacientes PD-MCI ⁺	Pacientes PD-MCI ⁻
<code>cogstate</code>	78 (23.2%)	259 (76.8%)
<code>np1cog</code>	42 (12.5%)	295 (87.5%)
<code>MCI.testscore</code>	68 (20.2%)	269 (79.8%)
Sujetos PD totales: 337		

Tabla 5.1: Distribución de sujetos MCI según criterio de diagnóstico

Para el análisis de los tiempos de conversión y censura de cada test se han elaborado los histogramas representados por las figuras 5.1 y 5.2. Pese a que los tiempos de censura poseen un comportamiento homogéneo en las tres pruebas, los tiempos de conversión muestran grandes diferencias entre sí.

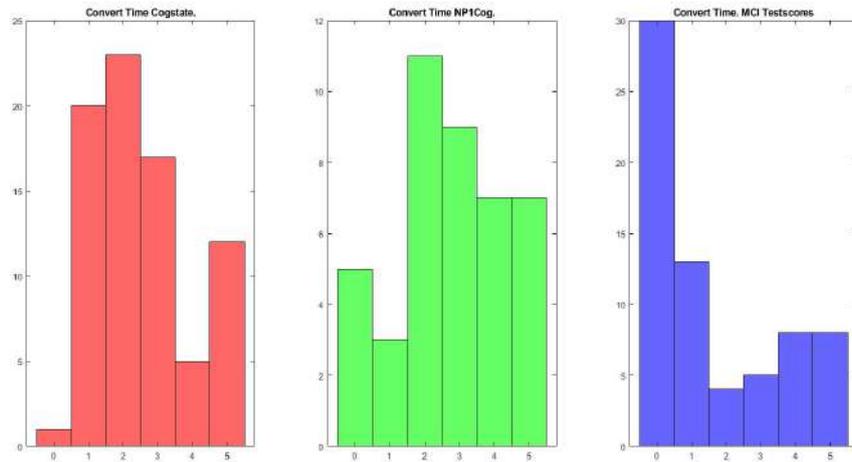


Figura 5.1: Tiempos de conversión para cada prueba.

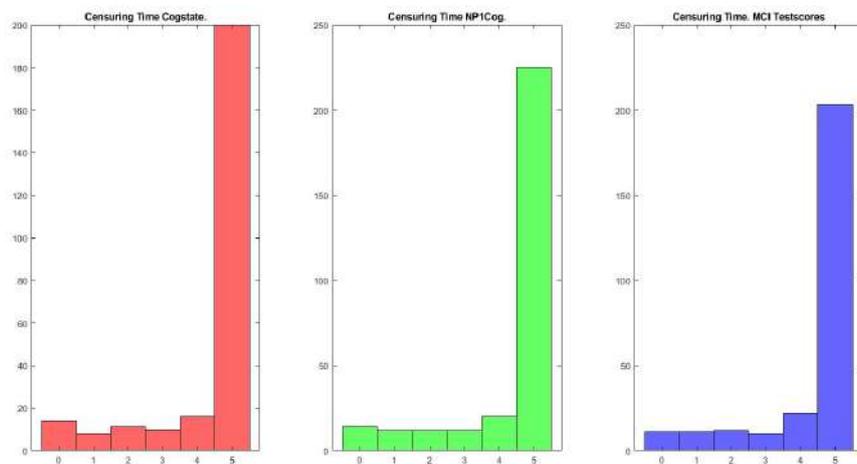


Figura 5.2: Tiempos de censura para cada prueba.

Los tiempos de conversión debidos al estado cognitivo (*cogstate*) suelen ser más eficaces entre el primer y tercer año de estudio. En la visita *baseline* y en el cuarto año la incidencia es comparativamente muy inferior, sin superar los diez sujetos por año. Es curioso el comportamiento en el último año, en el que parece haber un repunte de detecciones. Este fenómeno puede deberse a que en esta etapa de la enfermedad, el deterioro cognitivo ha avanzado lo suficiente como para ser detectado fácilmente.

Los tiempos de conversión debidos al estudio sobre el declive cognitivo (*np1cog*), parecen arrojar mejores resultados en detecciones de etapas medias o largas (del segundo al quinto año). Aunque en el corto plazo estas tasas son inferiores, no existe una diferencia tan significativa como con los otros dos indicadores.

El valor medio, visto desde una perspectiva longitudinal, rondaría una detección de diez sujetos por año. Por lo que este indicador podría ser útil para el diagnóstico y evaluación de la enfermedad en todo su recorrido. De todos modos, su incidencia media pese a tener un valor relativamente constante, no es muy elevada por lo que sería necesario una gran experiencia previa en el diagnóstico PD si se deseara emplear esta variable.

Tomando en cuenta que, el estado cognitivo (*cogstate*) es el único criterio de entre los tres examinados que no requiere de un seguimiento previo, y no muestra una caída fuerte en la detección de deterioro cognitivo durante los dos primeros años, se ha optado por considerarlo como criterio de diagnóstico MCI más eficaz.

5.3. Control de calidad

5.3.1. Correlación de medidas

En la figura 5.3 se aprecian los resultados del análisis de correlación entre los coeficientes de Pearson y Sorensen Dice. El objetivo de este análisis es evaluar la calidad del procesamiento de los datos provenientes de MRI, por lo que se busca un conjunto de imágenes de sujetos altamente similares entre sí y con medidas con un grado de linealidad elevado.

Es decir, los valores de los coeficientes de Pearson y Orensen-Dice deben ser muy parecidos y cercanos a la unidad. Por lo que se puede decir que, en este tipo de gráficos, un conjunto de MRI correctamente procesado mostrará la mayoría de sus componentes cercanos al punto cartesiano (1,1).

Las dos principales regiones del cerebro sobre las que ha sido efectuado este análisis han sido el hipocampo y la corteza. En este caso, la adición de nuevos sujetos a los lotes imágenes anteriores ha permitido seguir la línea de estudios anteriores [95], es decir, la mayor parte de los sujetos examinados se muestran cercanos al punto (1,1)

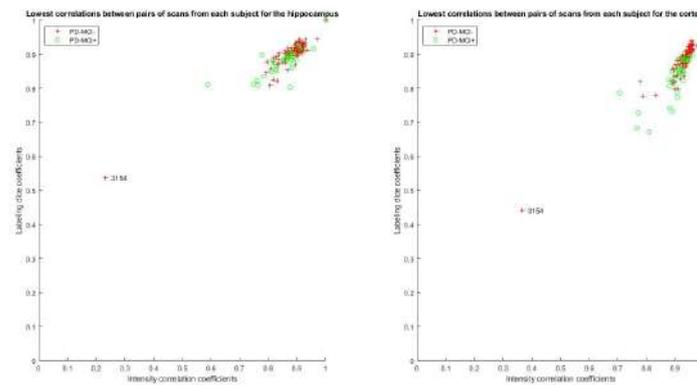


Figura 5.3: Comparación entre coeficientes de Dice y Pearson para el hipocampo y el cortex.

En la figura 5.4 se muestran las medidas de volumen del hipocampo y la corteza entorrinal efectuadas sobre ambos hemisferios cerebrales. Estas medidas provienen de dos fuentes diferentes. Por un lado, las medidas provenientes del procesamiento directo de los lotes de imágenes MRI, por el otro están las provenientes de la ejecución del algoritmo 14.

Un buen procesamiento de este tipo de datos implica que la similitud entre cada dato proveniente del procesamiento directo y su correspondiente del algoritmo 14 sea muy elevada. Es decir, se necesita que la nube de puntos adopte una forma similar a una recta que cruce el origen de coordenadas y su pendiente sea cercana a la unidad.

Los datos mostrados por la figura muestran el comportamiento descrito anteriormente. Destacan las medidas de volumen en el hipocampo que muestran un grado de dispersión notablemente inferior a las tomadas en la corteza.

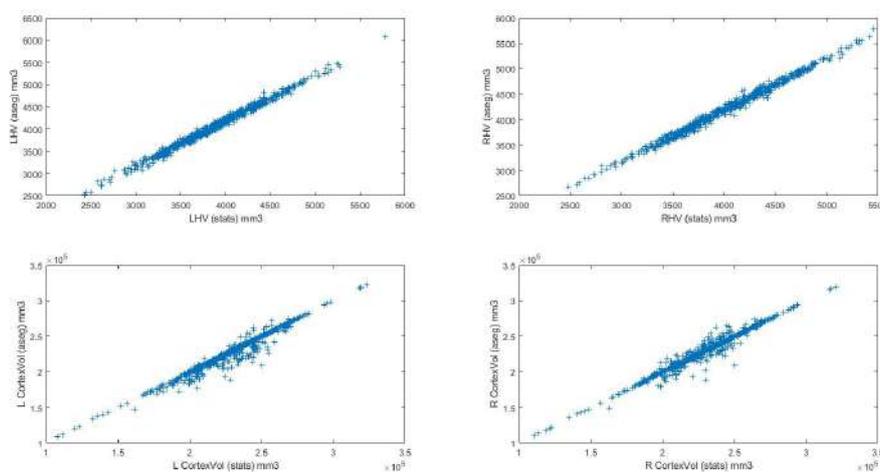


Figura 5.4: Comparación de medidas de volumen de hipocampo y corteza entorrinal entre ambos hemisferios

5.3.2. Comparación con Bernal[16]

En la figura 5.5 se muestran los resultados del análisis de trayectorias medias seguido por los diferentes grupos clínicos referidos a medidas de Volumen hipocampal normalizado (*Normalized Hippocampal Volume*) (NHV) y Grosor de corteza entorrinal (*Entorhinal Cortex Thickness*) (ECT).

Obsérvese cómo en cuanto a pérdida de NHV, ambos grupos de control muestran una trayectoria similar, mientras que los grupos de deterioro cognitivo difieren completamente en sus trayectorias. En este caso, se aprecia claramente que mientras el modelo propuesto por Bernal et al. [16] sigue una relación altamente lineal y decreciente con el paso del tiempo, el ofrecido por el presente estudio (sujetos $sMCI_{our}$) muestra un comportamiento dividido en dos fases.

La trayectoria mostrada por los sujetos $sMCI_{our}$ muestra una primera fase de pérdida de NHV lineal y mucho menos acelerada en el periodo que comprende desde la visita *baseline* hasta la del segundo año y una segunda fase, a partir de esta última visita. A partir de la visita del segundo año, se aprecia un cambio de tendencia hacia una pérdida de volumen constante pero más lenta que en visitas anteriores.

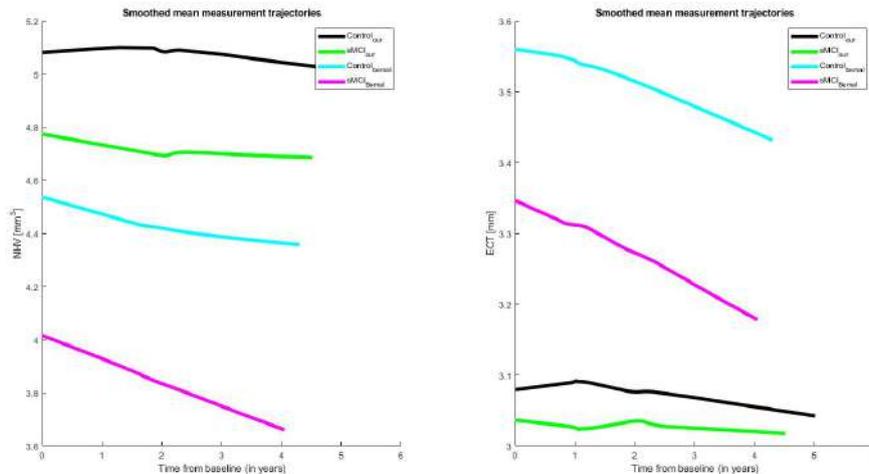


Figura 5.5: Trayectorias medias de pérdida de NHV y ECT para sujetos de control y diagnóstico de declive cognitivo leve

En cuanto al descenso de ECT, las principales diferencias parecen apreciarse en la proveniencia de los datos. Aunque las trayectorias aportadas por los sujetos de Bernal ($Control_{Bernal}$ y $sMCI_{Bernal}$) y las obtenidas a partir de los sujetos de este estudio ($Control_{our}$ y $sMCI_{our}$) muestran un comportamiento similar entre sí. En el momento de comparar según su origen, se aprecia que la disminución en el grosor de la corteza entorrinal es mucho más acuciada en los sujetos de Bernal independientemente del diagnóstico MCI.

En cambio, los datos aportados por este proyecto muestran que esta pérdida se da de una forma mucho más suave, con una pendiente media casi nula u horizontal. De manera similar al descenso de NHV, se aprecia un ligero cambio de tendencia entorno al segundo año desde la visita *baseline*.

En las figuras 5.6 y 5.7 aparecen los histogramas de distribución muestral.

La distribución de valores de NHV de la figura 5.6 muestra un comportamiento similar entre los grupos de control aunque con una precisión ligeramente superior en el caso de los sujetos provenientes de este trabajo. En cambio, las mayores diferencias se aprecian en la distribución de los grupos de deterioro cognitivo, existiendo una mayor frecuencia en el trabajo de Bernal.

Por su parte, los histogramas correspondientes a las medidas de ECT de la figura 5.7 muestran diferencias significativas entre los sujetos provenientes de ambas fuentes.

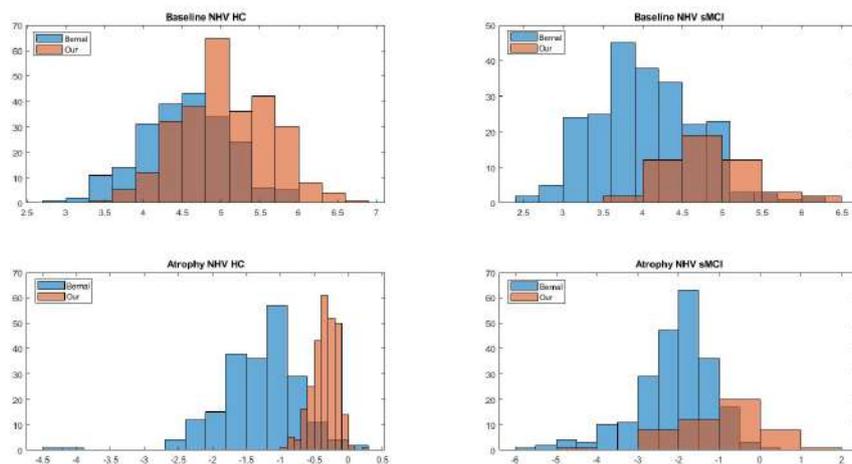


Figura 5.6: Distribución de valores de NHV al comienzo del estudio y atrofia.

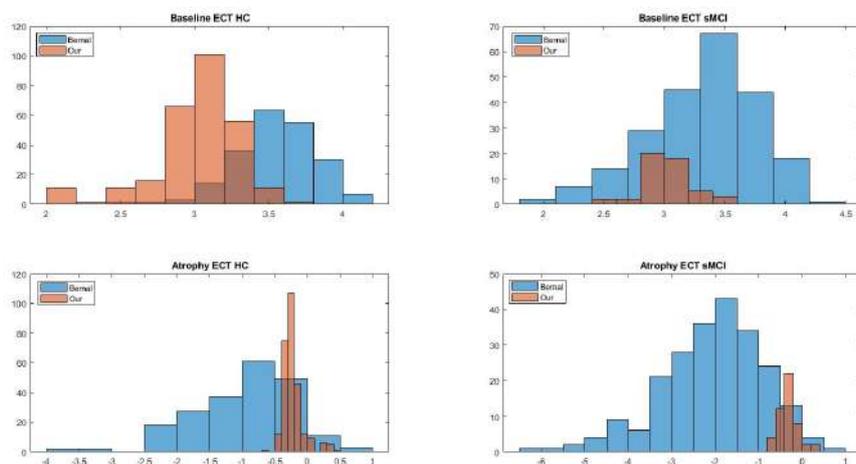


Figura 5.7: Distribución de valores de ECT al comienzo del estudio y atrofia.

5.4. Análisis masivo

A continuación se exponen los resultados obtenidos del análisis masivo univariante llevado a cabo en este proyecto. Para su consecución se ha empleado el modelo ST-LME (definido por Bernal et al. [19]) sobre los datos de medidas de espesor cortical.

Para una mejor comprensión el estudio de los resultados obtenidos a partir del análisis masivo se ha dividido en dos secciones principales. La primera sección se corresponde con los datos provenientes de las poblaciones PD-MCI⁺ diagnosticadas según el criterio *cogstate*. La segunda sección realiza la misma labor con las visitas de la población diagnosticada según el criterio *MCI_testscores*.

Interpretación de clústeres y mapas FDR

La visualización de q-valores se realiza superponiendo en la herramienta Freeview de FreeSurfer el mapa FDR obtenido a partir de la superficie pial del sujeto promedio *fsaverage* en cada hemisferio.

La interpretación de las regiones cerebrales parceladas sobre la superficie pial corre a cargo de un atlas disponible en un fichero de anotación de la forma *jhemisferioj.aparc.a2009s.annot* que se encuentra dentro del directorio label de la carpeta representativa del sujeto *fsaverage*. En este caso, el archivo mencionado representa el atlas de Destrioux.

Los resultados de medidas de espesor cortical se muestran en clave de temperatura de color. La medida de inflamación o atrofia cortical puede interpretarse a partir de la escala logarítmica que viene indicada en forma de barra de color en la parte superior derecha de cada imagen. Los colores fríos como el celeste o el azul marino

indican un aumento en el tiempo del grosor cortical, es decir, marcan una región en la que existe inflamación. En cambio, los colores cálidos como el rojo o el amarillo delimitan las regiones que han sufrido de atrofia.

Dado que el trazado del mapa FDR utiliza q-valores comprendidos entre 0.01 y 0.05, para su expresión en escala logarítmica de base 10 se ha utilizado como límites de medida sus logaritmos decimales. Es decir, la escala es simétrica y sus valores oscilan entre 1.3 y 2 para las medidas de atrofia y -2 y -1.3 para las medidas de inflamación. Obsérvese que $|\log(0,01)| = 2$ y que $|\log(0,05)| = 1,3$.

5.4.1. Mapas según el criterio *cogstate*

En las siguientes figuras aparece el trazado seguido a partir del criterio *cogstate* al inicio y al final del estudio.

Efecto del grupo al comienzo del estudio

Como se muestra en la figura 5.8, el mapa de grosor cortical al comienzo del estudio manifiesta la aparición de numerosos clústeres de inflamación. En el exterior del hemisferio derecho este tipo de clúster se encuentra extendido sobre todo por los lóbulos parietales y frontales, mientras que en su interior destacan las regiones correspondientes al surco central o el giro del cuerpo calloso. Por su parte, el exterior del hemisferio izquierdo encuentra una dispersión de las regiones de inflamación distribuidas sobre todo por los lóbulos frontal y parietal.

La atrofia en esta fase muestra poca presencia, encontrándose ubicada en pequeñas secciones de los lóbulos parietal y frontal; y en regiones más relevantes para futuros estudios como el lóbulo occipital inferior y en la frontera entre el tálamo e hipotálamo.

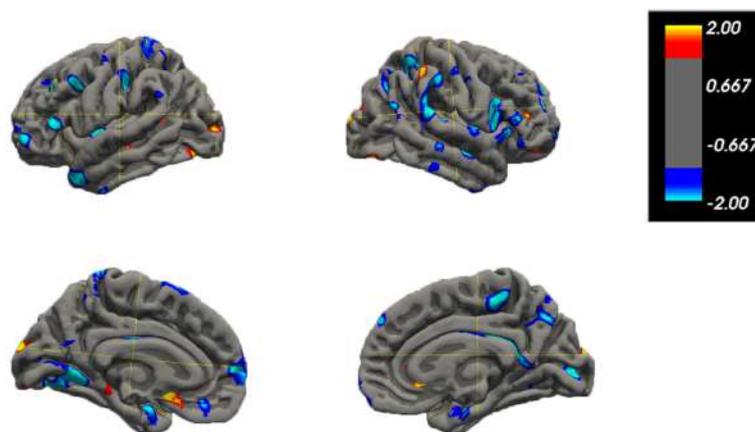


Figura 5.8: Análisis masivo para criterio *cogstate* tomando en cuenta el efecto del grupo al comienzo del estudio. Se muestran las vistas de los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho(derecha)

Según la plantilla empleada en este proyecto, las zonas contenidas dentro de los clústeres mencionados son:

- **Hemisferio izquierdo**

- **Regiones de inflamación**

- S_postcentral
 - G_temporal_middle
 - G_front_middle
 - Pole_temporal
 - G_orbital
 - G_and_S_paracentral
 - G_oct-temp_med-Lingual

- **Regiones de atrofia**

- Pole_occipital
 - S_oc_middle_and_Lunatus
 - G_and_S_occipital_inf
 - S_Suborbital

- **Hemisferio derecho**

- **Regiones de inflamación**

- G_parietal_sup
 - G_pariet_inf-Angular
 - G_front_inf + G_front_sup + G_front_middle
 - G_and_S_trans_frontopol
 - S_cingul_marginalis + G_cingul_postventral
 - G_precuneus
 - G_oc-temp_med-Parahip

- **Regiones de atrofia**
 - G_oc-temp_med-Lingual
 - G_pariet_inf-Supramar
 - G_and_S_occipital_inf
 - S_orbital

Efecto del grupo con el transcurso del tiempo

La figura 5.9 marca cómo la atrofia ha ido sustituyendo a la inflamación en numerosas regiones. El hemisferio derecho está salpicado por la parte inferior del lóbulo parietal y el lóbulo frontal anterior, así como también el lóbulo temporal medio. El hemisferio izquierdo, en cambio, se ve menos afectado por la atrofia cortical. Sus regiones más significativas son la parte media del lóbulo temporal y parte del surco calcarino.

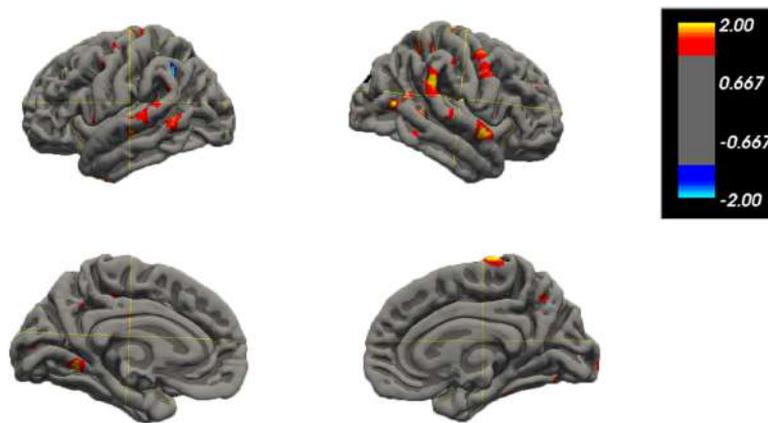


Figura 5.9: Análisis masivo para criterio *cogstate* tomando en cuenta la interacción del grupo con el tiempo transcurrido. Se muestran las vistas de los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho(derecha)

De acuerdo con la plantilla empleada en este proyecto, las zonas en las que se observa inflamación y atrofia en la figura 5.9 son las siguientes:

- **Hemisferio izquierdo**
 - **Regiones de inflamación**
 - S_interm_prim-Jensen
 - **Regiones de atrofia**
 - G_temporal_middle
 - G_temp_sup-Lateral
 - G_precentral
 - G_oc-temp_med-Lingual
 - S_temporal_sup

- **Hemisferio derecho**

- **Regiones de inflamación**

- Ninguna encontrada

- **Regiones de atrofia**

- G_temp_sup-Lateral
 - G_pariet_inf-Supramar + G_pariet_inf-Angular
 - S_occipital_ant
 - G_temporal_middle
 - G_precentral
 - S_parieto_occipital
 - G_precuneus

5.4.2. Mapas según el criterio *MCI_testscore*

A continuación se exponen los mapas trazados a partir del criterio de diagnóstico *MCI_testscores* al comienzo y al final del estudio.

Efecto del grupo al comienzo del estudio

En la figura 5.10 se muestra el efecto del grupo clínico al comienzo del estudio, es decir, en la visita *baseline*. Al igual que con el criterio *cogstate*, se ha utilizado una escala logarítmica en clave de temperatura de color que indica las regiones de atrofia en colores cálidos y las regiones de inflamación en tonos fríos.

Como se observa en la figura 5.10, el exterior del hemisferio derecho acaba poseyendo multitud de clústeres de atrofia dispersos por el frontal superior, el giro postcentral, la región parietal superior y la zona occipital. Su interior, en cambio tan solo posee un clúster de atrofia en el giro frontal superior y otro de inflamación en el giro occipital.

El hemisferio izquierdo se encuentra en una situación similar. Las inflamaciones exteriores se concentran en las partes superiores de las regiones occipital, temporal, central y frontal; mientras que la inflamación tan sólo se muestra en surcos como el del temporal superior. Mientras tanto, en su interior se repite la misma situación, es decir, existen pequeñas atrofias localizadas en las regiones superiores e inflamaciones en el interior del giro occipital.

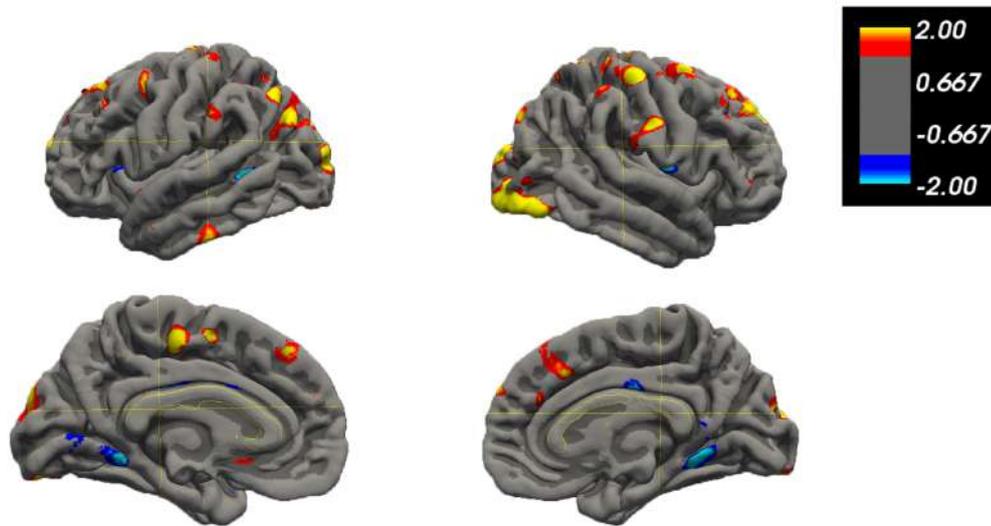


Figura 5.10: Análisis masivo para criterio *MCI_testscore* tomando en cuenta el efecto del grupo al comienzo del estudio. Se muestran las vistas de los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho(derecha)

De acuerdo con la plantilla empleada en este proyecto, las zonas contenidas en el interior de los clústeres mencionados son:

- **Hemisferio izquierdo**
 - **Regiones de inflamación**
 - G_oc-temp_med-Lingual
 - S_temporal_sup
 - **Regiones de atrofia**
 - G_front_sup
 - Pole_occipital
 - G_Pariet_inf-Angular
 - G_occipital_middle
 - G_Precentral
 - S_front_sup
 - G_temporal_inf
 - G_and_S_occipital_inf
- **Hemisferio derecho**
 - **Regiones de inflamación**
 - G_oc-temp_med-Lingual
 - G_and_S_cingul-Mid-Post
 - **Regiones de atrofia**
 - G_front_sup + G_front_middle
 - G_postcentral

- G_and_S_subcentral
- S_temporal_sup
- G_postcentral
- G_parietal_sup
- S_occipital_sup
- Pole_occipital
- G_and_S_ociipital_inf

Efecto del grupo con el transcurso del tiempo

La figura 5.11 expone los mapas de q-valores obtenidos a partir del análisis de la interacción de los grupos con el tiempo. En este caso, con el transcurso del estudio apenas se detectan regiones con variación de grosor cortical. En el hemisferio derecho, las únicas regiones en las que se puede observar algún tipo de inflamación se corresponden con clústeres pequeños ubicados en el polo frontal y en el interior del giro frontal superior.

El hemisferio izquierdo tampoco posee una gran cantidad de clústeres. En este caso, la inflamación se vuelve a localizar en el polo frontal, mientras que la atrofia se sitúa en el surco temporal superior.

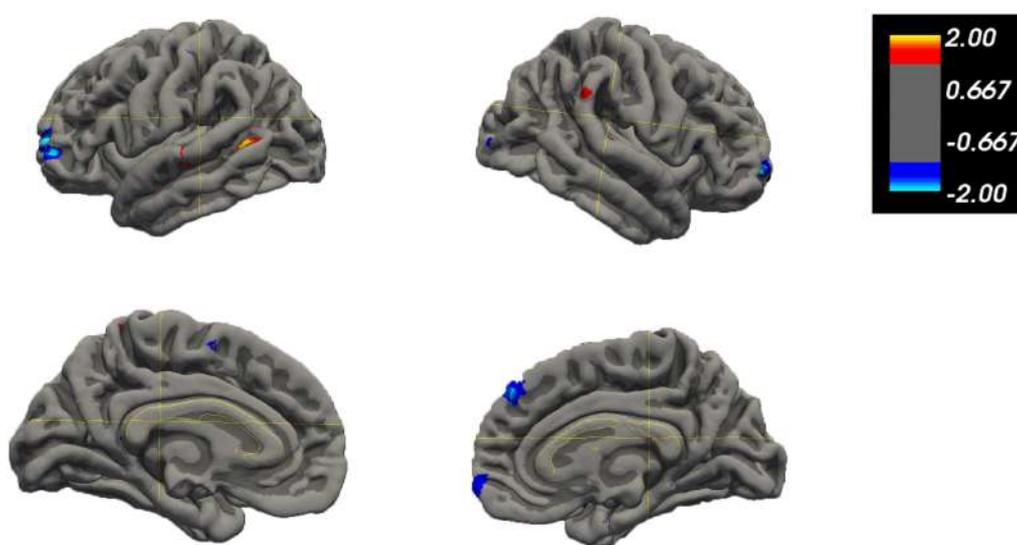


Figura 5.11: Análisis masivo para criterio *MCItestscores* tomando en cuenta el efecto del grupo con el tiempo transcurrido. Se muestran las vistas de los hemisferios izquierdo (izquierda) y derecho(derecha)

De acuerdo con la plantilla empleada en este proyecto, las zonas contenidas dentro de los clústeres mencionados son:

- **Hemisferio izquierdo**
 - **Regiones de inflamación**

- S_front_middle
- G_orbital
- **Regiones de atrofia**
 - S_temporal_sup
- **Hemisferio derecho**
 - **Regiones de inflamación**
 - G_and_S_frontomargin
 - **Regiones de atrofia**
 - G_pariet_inf-Supramar

5.5. Análisis multivariante

En esta sección se describen los resultados obtenidos a partir del análisis multivariante. El objetivo de este tipo de análisis ha sido la elaboración de modelos predictivos buscando aquella combinación de biomarcadores que ofrezca una mejor capacidad discriminatoria entre sujetos PD-MCI⁺ y PD-MCI⁻. Del mismo modo, utilizando GRACE se ha trazado un modelo que describe la progresión de la patología en el tiempo.

5.5.1. Consideraciones previas sobre las poblaciones de estudio

Los modelos predictivos se han aplicado sobre las dos poblaciones indicadas a continuación:

- **Población general PD:** 2223 visitas de 423 sujetos PD sin disponibilidad de imágenes MRI ponderadas en T1.
- **Población con visitas T1:** 1762 visitas totales pertenecientes a 337 sujetos PD. 689 de ellas son visitas MRI ponderadas en T1.

Todas las visitas empleadas provienen de la base de datos PPMI. Es más, las visitas y pertenecientes a la población con visitas T1 se encuentran incluidas dentro de la población general. Sin embargo, con la intención de evaluar el efecto que supone la inclusión de medidas provenientes de neuroimagen en el diagnóstico de sujetos PD-MCI⁺ y PD-MCI⁻ se considera que las visitas incluidas dentro de la población general no disponen de imágenes MRI.

Por este motivo, en las siguientes líneas será común encontrar tablas referentes a la población general PD con ausencia de medidas propias de imagen de resonancia magnética como ECT, MeT, CCCV o WM entre otros. Este hecho puede condicionar ciertos resultados que puedan requerir de una interpretación más profunda, relativos a la interpretación de correlación o trazado de trayectorias.

5.5.2. Modelos predictivos

En este proyecto se utiliza el análisis de supervivencia descrito por Cox et al. [30]. Se ha tratado de comparar los resultados de un análisis de supervivencia sin intervención de variables dependientes del tiempo (como el de la ecuación A.22) con un modelo extendido que toma en cuenta variaciones temporales de ciertas medidas (ecuación A.24). En el caso de este segundo, se han realizado medidas en las visitas correspondientes a la *baseline*, primer año y segundo año.

Los resultados de selección de marcadores óptimos aparecen en la tabla 5.2. En ella se indican las siguientes características:

- **Modelo empleado**
En él se indica el análisis seguido (*Cox* o *extCox*) con clave de criterio escogido (*cogstate* o *MCI_testscores*) y visita examinada (bl, m12, m24).
- **Sensibilidad (*Sensitivity*) (SEN)**
Ofrece una medida de los verdaderos positivos clasificados. En el caso de este proyecto se habla de los sujetos PD-MCI⁺ detectados.
- **Especificidad (*Specificity*) (SPE)**
Detecta los verdaderos negativos en las pruebas de clasificación, en este caso, los sujetos PD-MCI⁻.
- **Exactitud (*Accuracy*) (ACC)**
Exactitud de la prueba de clasificación.
- **Característica Operativa del Receptor (*Receiver Operating Characteristic*) (ROC)**
Representa la sensibilidad frente a la especificidad en un gráfico. La ROC de un análisis perfecto deben ser dos líneas perpendiculares cuyo vértice se sitúe en el punto (0,1). Es decir, donde SPE y SEN son del 100 %.
- **Frecuencia**
Muestra el número de veces que aparece un vector de características concreto durante el proceso de CV.
- **Vector de características**
Se resalta en negrita aquel que aporta mejores resultados.

La ponderación de los mejores vectores de características ha sido realizada tomando en cuenta su equilibrio SEN-SPE. Es decir, cuanto más altos y parejos sean sus valores más fiables serán los resultados aportados por el vector. En este caso se comparan para cada criterio de diagnóstico MCI los vectores obtenidos según el modelo de Cox y el de Cox extendido.

Población con visitas T1

La población con visitas T1 ha empleado como marcadores distintas combinaciones

de medidas de resonancia magnética, extracción de CSF y test neuropsicológicos. Esta población se compone de un total de 1762 visitas (689 de ellas visitas MRI) de 337 sujetos PD. Las visitas totales examinadas de esta población suponen la suma de las procesadas en este trabajo y las procesadas anteriormente en otros proyectos como el de Álvaro Fernández Calleja [39] y Marina Ruiz Pérez [95].

Dentro de esta población, se examinan dos modelos de diagnóstico diferentes: el modelo basado en la evaluación cognitiva previa por parte del investigador o *cogstate*, y el modelo fundamentado las puntuaciones ponderadas de diferentes pruebas cognitivas o *MCI_testscores*.

Los vectores de características óptimos aportados por cada criterio de diagnóstico se exponen en la tabla 5.2. En ella las letras *CS* hacen referencia al empleo del criterio *cogstate* para el diagnóstico de declive cognitivo leve, mientras que las letras *MT* cumplen la misma función referenciando al criterio *MCI_testscores*.

Modelo	SEN (%)	SPE (%)	ACC (%)	ROC (%)	Frecuencia	Vector de características
Cox.bl.CS	75.5(74.0 77.0)	68.8(68.0 69.5)	70.1(69.5 70.7)	80.9 (80.2 81.7)	542	LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU ABetaTAU MeT LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU ABetaTAU PHT LNS SDMT MEANCAU ABetaTAU PHT LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU NAV MeT LNS SDMT MEANCAU ABetaTAU MeT
extCox.bl.CS	74.3(73.1 75.6)	66.9(66.1 67.8)	68.7(68.0 69.4)	78.4(77.6 79.2)	521	LNS SDMT MEANCAU ABetaTAU MeT LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU NAV CCMaV PHT LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU ECT LNS SDMT MEANCAU ABetaTAU PHT LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU ABetaTAU PHT
extCox.m12.CS	78.6(76.6 80.6)	72.1(70.7 73.5)	73.6(72.6 74.7)	80.7(79.5 82.0)	520	LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU ABetaTAU PHT LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU PHT LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU NAV MeT LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU NAV PHT LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU PHT
extCox.m24.CS	77.0(75.1 78.9)	76.0(74.7 77.3)	75.5(74.4 76.6)	84.0(82.8 85.2)	612	LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU NAV MeT LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU PHT LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU NAV PHT LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT ABetaTAU NAV PHT LNS SDMT HVLTRDLY SFT ABetaTAU MeT
Cox.bl.MT	69.3(67.7 70.8)	76.6(75.9 77.2)	74.9(74.3 75.5)	82.3(81.5 83.1)	589	MOCA LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT WM CCCV INT MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT CCCV INT MOCA LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT CCCV INT MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT CCCV MeT MOCA SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT INT
extCox.bl.MT	72.0(70.6 73.4)	66.3(65.6 67.0)	67.4(66.8 68.0)	75.2(74.3 76.0)	620	MOCA SDMT JLO INMEDIATA WM SDMT JLO HVLTRDLY SFT INT MOCA SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY INT MOCA SDMT JLO INMEDIATA INT MOCA SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT INT
extCox.m12.MT	77.4(76.0 78.9)	73.0(72.2 73.9)	73.4(72.6 74.1)	83.0(82.1 83.9)	1046	MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT CCCV INT MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT PHT MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT WM GDS LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT WM MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT WM INT
extCox.m24.MT	80.4(78.9 82.0)	72.6(71.6 73.6)	73.6(72.7 74.4)	86.9(86.1 87.7)	778	MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT ABetaTAU INT MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT CCCV INT MOCA LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT ABetaTAU INT MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT GDS LNS SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY SFT PHT

Tabla 5.2: Resultados de modelos predictivos con análisis de supervivencia de Cox para la población con visitas T1. Las letras CS indican que la población ha sido separada según el criterio *cogstate* mientras que las MT son las referentes al criterio *MCI_testscores*. Significado de las siglas disponible en el apéndice E

Criterio *cogstate*

Los resultados aportados por el criterio *cogstate* muestran un buen diagnóstico en todas sus modalidades, ofreciendo en muchas ocasiones calidades del experimento superiores al 80% con una exactitud cercana al 75%. Aunque el análisis de Cox muestra un comportamiento adecuado y constante durante la medida de toda la trayectoria, aquel que se considera de mejor evolución es el análisis de Cox exten-

dido. Es decir, con el transcurso del tiempo, los resultados de este último son cada vez mejores.

Este comportamiento sigue la línea indicada por estudios realizados con anterioridad como el de Platero et al. [83]. En dicho trabajo se indicaba que la combinación de modelado LME con análisis de supervivencia Cox extendido, en comparación con su contraparte simple, aportaba resultados similares en el corto plazo pero muy superiores en el medio y largo plazo.

Para ilustrar esta mejoría obsérvese que en las cuatro primeras filas de la tabla 5.2, cómo todas las medidas en la visita *baseline* son parejas entre ambos modelos. Pero el transcurso del tiempo permite, en el modelo extendido, aumentar la especificidad de la prueba hasta un 10% más. Este fenómeno se traduce en un crecimiento de la capacidad para detectar falsos negativos (o sujetos PD-MCI⁻), lo que implica una mejor calidad del experimento y una mayor exactitud. Es más, en concordancia con la mejoría en especificidad tanto el ROC como la ACC son casi diez puntos porcentuales mayores al final del estudio que al comienzo.

Todos los conjuntos de características óptimos en este criterio siempre poseen una longitud comprendida entre los 5 y 7 elementos. En ellos se combinan medidas CSF con resultados de volumetría y espesor cortical y con test cognitivos. Resalta el hecho de que todos ellos siempre comparten marcadores como LNS, SDMT y ABetaTAU. Sin embargo, obsérvese cómo en muchos vectores los resultados de pruebas cognitivas toman especial relevancia suponiendo la mayoría de los marcadores.

Criterio *MCI_testscores*

Los resultados aportados por la separación mediante este criterio se comportan de manera parecida a los aportados por *cogstate*. Es decir, mientras que ambos enfoques del modelo de Cox parten desde condiciones similares, sólo la versión extendida mejora sus resultados con el transcurso del tiempo.

De nuevo, los vectores de características óptimos emplean combinaciones de medidas CSF, MRI y pruebas neuropsicológicas. Sin embargo, en este caso es notable cómo los resultados de las pruebas neuropsicológicas toman especial relevancia al conformar la mayoría de los elementos de cada vector óptimo. Por su parte, la aparición de medidas de CSF o volumen y grosor cortical es más escasa en este caso, limitándose a un par de elementos sobre el total.

También cabe mencionar cómo el número de elementos de los vectores óptimos crece repentinamente en el caso de la versión extendida del análisis de Cox. Mientras que en el modelo normal se han requerido cerca de una decena de medidas para el diagnóstico del declive cognitivo únicamente en la vista *baseline*, en el enfoque extendido tan sólo fueron necesarios la mitad de biomarcadores. No obstante, tras el transcurso de un año se empleó también una decena de marcadores.

Una hipótesis que explicaría este fenómeno puede ser la caída repentina del diagnóstico PD-MCI⁺ que ofrece este criterio, que se produce aproximadamente a partir del primer año transcurrido tras la primera visita (véase figura 5.1). La caída en el diagnóstico PD-MCI⁺ a partir de este momento puede suponer la introducción de un mayor número de medidas para compensar sus efectos y seguir la trayectoria indicada por el modelo de Cox independiente del tiempo.

Todos los vectores de características que emplean este criterio siempre utilizan los siguientes marcadores: MoCA, SDMT, BJLO e INMEDIATE. Entre los marcadores relacionados con medidas corticales más habituales se encuentran CCCV y WM. En cambio, el único marcador proveniente de la extracción de CSF que aparece en este tipo de modelos es el ABetaTAU, que aparece en la última etapa del modelo extendido de Cox.

Población general PD

En este caso, la población general PD no incluye datos provenientes de resonancia magnética, por lo que solamente se trabaja con marcadores de extracción CSF, DAT y test neuropsicológicos. Esta población se constituye de un total de 2223 visitas pertenecientes a 423 sujetos PD, todas ellas provenientes de la base de datos PPMI.

En la tabla 5.3 se exponen los resultados obtenidos para diferentes vectores de características ensayados. Al igual que en la tabla 5.3, las letras *CS* hacen referencia al empleo del criterio *cogstate* para el diagnóstico de declive cognitivo leve, mientras que las letras *MT* cumplen la misma función referenciando al criterio *MCI_testscores*.

Modelo	SEN (%)	SPE (%)	ACC (%)	ROC (%)	Frecuencia	Vector de características
Cox_bl_CS	75.6(74.7 76.6)	71.3(70.7 71.8)	72.3(71.8 72.7)	81.9(81.3 82.4)	881	MOCA LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU GDS REM LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU MOCA REM LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU GDS REM LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU MOCA REM LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU
extCox_bl_CS	73.5(72.6 74.3)	67.0(66.4 67.6)	68.5(68.0 69.0)	78.5(78.0 79.1)	899	REM LNS SDMT MEANCAU ABetaTAU REM LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU ABetaTAU MOCA REM LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU GDS REM LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU MOCA REM LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU
extCox_m12_CS	68.5(67.4 69.6)	69.2(68.7 69.8)	69.0(68.5 69.5)	77.7(77.1 78.2)	1128	REM LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU ABetaTAU MOCA GDS REM LNS SDMT JLO INMEDIATE SFT MEANCAU ABetaTAU GDS REM LNS SDMT INMEDIATE SFT MEANCAU ABetaTAU REM LNS SDMT INMEDIATE MEANCAU MOCA GDS REM LNS SDMT INMEDIATE HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU
extCox_m24_CS	72.5(71.6 73.4)	72.5(72.0 73.0)	72.3(71.9 72.7)	80.5(80.0 81.0)	1608	MOCA GDS REM LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU GDS REM LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU REM LNS SDMT MEANCAU ABetaTAU MOCA REM LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU MOCA REM LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU
Cox_bl_MT	69.1(68.1 70.1)	76.9(76.5 77.3)	75.4(75.0 75.8)	82.3(81.8 82.7)	1226	GDS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT ABetaTAU GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT MEANPUT GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT MEANPUT ABetaTAU GDS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT
extCox_bl_MT	69.2(68.4 70.0)	67.5(67.0 67.9)	67.8(67.5 68.2)	74.6(74.1 75.1)	1344	MOCA GDS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT ABetaTAU GDS SDMT JLO INMEDIATE SFT MOCA GDS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT GDS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT ABetaTAU GDS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT
extCox_m12_MT	68.1(67.2 69.0)	70.0(69.6 70.4)	69.6(69.2 70.0)	76.9(76.3 77.5)	1266	GDS LNS SDMT JLO HVLTRDLY GDS SDMT JLO HVLTRDLY SFT GDS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE GDS SDMT JLO INMEDIATE SFT
extCox_m24_MT	77.3(76.2 78.3)	74.7(74.3 75.2)	75.0(74.6 75.4)	81.4(80.8 82.0)	1172	GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY ABetaTAU MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT MEANPUT MEANCAU GDS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT ABetaTAU GDS REM LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU MOCA GDS REM LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT MEANCAU

Tabla 5.3: Resultados de modelos predictivos con análisis de supervivencia de Cox para la población general PD. Las letras CS indican que la población ha sido separada según el criterio *cogstate* mientras que las MT son las referentes al criterio *MCI_testscores*. Significado de las siglas disponible en el apéndice E

Criterio cogstate

Al igual que con la población con visitas T1, los resultados ofrecidos por este criterio aportan buenos resultados con experimentos de calidades cercanas al 80 %. En este caso, el análisis simple de Cox es el que acaba aportando mejores resultados. No obstante, este desempeño solo es ligeramente superior al mostrado por el modelo extendido de Cox realizado en el segundo año.

En el caso de la población general sin medidas MRI, el desempeño del modelo extendido de Cox en cuanto a sensibilidad y especificidad se muestra relativamente constante. Es decir, la capacidad de detección de sujetos PD-MCI⁺ y PD-MCI⁻ no crece y se mantiene oscilando valores cercanos al 72 %, siempre sin superar el umbral aportado por el modelo simple.

Los conjuntos de biomarcadores ensayados para estos modelos poseen una longitud variable. Es posible encontrar vectores de pequeño tamaño, como el empleado en el modelo extendido para la visita *baseline*, y vectores de una decena de biomarcadores, como el referente a la aplicación del modelo extendido de Cox en la última visita. Se observa que, ante la falta de marcadores de espesor y volumen cortical, el modelo extendido requiere una cantidad cada vez más grande de biomarcadores de otro tipo para mantener un desempeño similar durante todo el tiempo.

Entre los marcadores más comunes, destaca la presencia de test cognitivos como MoCA, LNS, SDMT o HVLTRDLY. También figuran siempre medidas de DAT

como Absorción media en caudado (MEANCAU) o de extracción de CSF como ABetaTAU.

Criterio *MCI.testscores*

Los resultados de este criterio siguen una línea diferente a los proveídos por *cogstate*. En este caso, el modelo extendido de Cox describe un comportamiento similar al visto para la población con visitas T1. Es decir, aunque al comienzo muestra un calidad del experimento y un equilibrio SEN-SPE ligeramente inferiores a los aportados por el modelo simple, el transcurso del tiempo le permite mejorar su desempeño pudiendo incluso superar al modelo simple.

Nuevamente, los biomarcadores más numerosos son aquellos provenientes de test NM como MoCA, LNS, BJLO, SDMT o HVLTRDLY. La presencia de la medida de niveles de proteínas $A\beta$ y tTau (biomarcador ABetaTAU), en cambio, no es tan notoria como en el criterio *cogstate*.

En el caso del criterio *MCI.testscores*, los vectores de características empleados por el modelo extendido de Cox muestran un crecimiento moderado con el paso del tiempo. Esto es, todos los conjuntos se constituyen por 5 o 7 elementos y no parecen requeridos nuevos biomarcadores con tal de mantener el desempeño del modelo en el tiempo.

5.5.3. Modelado de progresión con GRACE

La última etapa de este proyecto consiste en la elaboración de un modelo de progresión temporal de la enfermedad a partir del paquete R GRACE. Este paquete se define por primera vez en el trabajo de Donohue et al. *Estimating long-term multivariate progression from short-term data* [33], encontrándose abierto al público en su propio repositorio [32].

Como ya se ha explicado en la sección 4.9.2, el objetivo es la estimación las trayectorias *long-term* suavizando las trayectorias obtenidas a partir del LME. Lo primero que se debe hacer es estudiar cuáles son los vectores de características facilitados por los modelos predictivos que aportan mejores resultados.

Al igual que en la sección anterior, se comparan una población de sujetos PD que disponen de visitas MRI con una población general de sujetos PD que pueden disponer o no de dicho tipo de información. A través del modelado DPM aportado por GRACE, se evalúa la influencia de la inclusión de medidas MRI en los modelos de diagnóstico de declive cognitivo en la enfermedad de Parkinson.

Población con visitas T1

Para las visitas de sujetos PD que disponen de al menos una imagen MRI, se comparan los resultados ofrecidos por cada vector de características que aparece en la tabla 5.2. Dado que es posible que existan otras combinaciones de test neuropsicológicos, datos de extracción CSF o medidas MRI que ofrezcan trayectorias suaves y definidas, también se ensayan otras combinaciones de marcadores con el modelado GRACE. Este procedimiento se realiza tanto con el criterio *cogstate* como con el *MCI_testscores*.

Criterio *cogstate*

En la tabla 5.4 se exponen los resultados obtenidos para distintos vectores de características. En ella se recogen aspectos como la sensibilidad, especificidad, MAE y correlación.

En este caso, el vector seleccionado como más óptimo es el formado por los biomarcadores [REM HVLTRDLY SFT MEANPUT MEANCAU AbetaTAU BSV Age] (marcado en negrita en la tabla 5.4). Este vector se ha seleccionado por poseer una de las correlaciones más altas ensayadas, el valor de Error Medio Absoluto (*Medium Absolute Error*) (MAE) una buena relación SEN-SPE.

Modelo	Tiempo umbral (años)	SEN (%)	SPE (%)	Correlación	MAE	Marcadores
Cox_bl_CS	5.0	73.10	80.30	0.36	3.64	LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU AbetaTAU MeT
extCox_bl_CS	4.8	73.10	78.40	0.30	3.45	LNS SDMT MEANCAU AbetaTAU MeT
extCox_m12_CS	4.8	76.90	78.00	0.37	3.80	LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU AbetaTAU PHT
extCox_m24_CS	3.8	78.20	76.80	0.37	3.53	LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU AbetaTAU NAV MeT
GRACE	3.8	74.36	77.22	0.43	3.46	MOCA GDS REM INMEDIATE HVLTRDLY ECT
GRACE	3.6	73.08	74.13	0.44	3.02	REM HVLTRDLY SFT MEANPUT MEANCAU AbetaTAU BSV Age
GRACE	4.4	71.79	80.31	0.44	3.00	REM HVLTRDLY SFT MEANPUT MEANCAU AbetaTAU WM Age
GRACE	3.6	76.45	75.64	0.43	2.69	REM HVLTRDLY SFT MEANPUT MEANCAU AbetaTAU CCMPV Age

Tabla 5.4: Resultados de pruebas GRACE para criterio *cogstate*. Acrónimos disponibles en el apéndice E

Entre los test neuropsicológicos que aportan correlaciones más altas se encuentran Movimiento Rápido del Ojo (*Rapid Eye Movement*) (REM), *Hopkins Verbal Learning Test Delayed Recall* (HVLTRDLY) y *Semantic Fluency Total Score* (SFT). Las medidas MRI que han demostrado un desempeño superior han sido algunas como WM, CCMPV o BSV; ya que su inclusión mejora significativamente la correlación del conjunto.

También existen otros factores de gran influencia en el desempeño del modelo DPM, los cuales son la edad (denotada por el valor *Age*) y la ratio de proteínas $A\beta$ y tTau (denotada por el valor ABetaTAU). Es decir, este tipo de características también determinan el progreso de la patología de forma importante.

Las trayectorias trazadas por este conjunto de biomarcadores pueden apreciarse en la figura 5.12. En color rojo se indican las trayectorias *short-term* referentes a los sujetos PD-MCI⁺ y en color verde las correspondientes a los PD-MCI⁻. La trayectoria *long-term* se indica a través de la línea negra más gruesa.

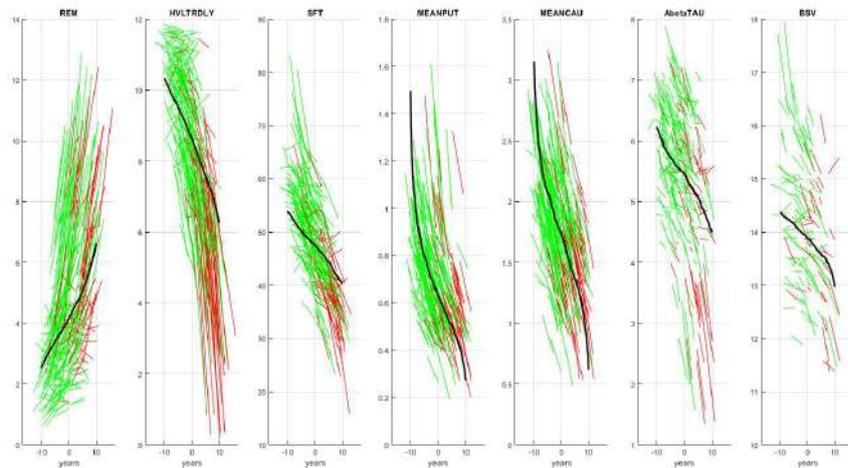


Figura 5.12: Trayectorias *long-term* y *sort-term* obtenidas a través del criterio *cogstate*. Color rojo para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁺, verde para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁻ y negro para trayectoria *long-term*

La representación de dichas trayectorias según la función monótona $g(t + \gamma_i)$ aparece en la figura 5.13. En ellas se observa que existe un fuerte acoplamiento entre los sujetos PD-MCI⁺ (rojo) y los PD-MCI⁻ en lamayoría de medidas. Además, existe un claro cambio de tendencia en torno a la mitad del estudio. Es decir, la mayoría de las transiciones a PD-MCI⁺ ya se han detectado a partir de la visita del primer año.

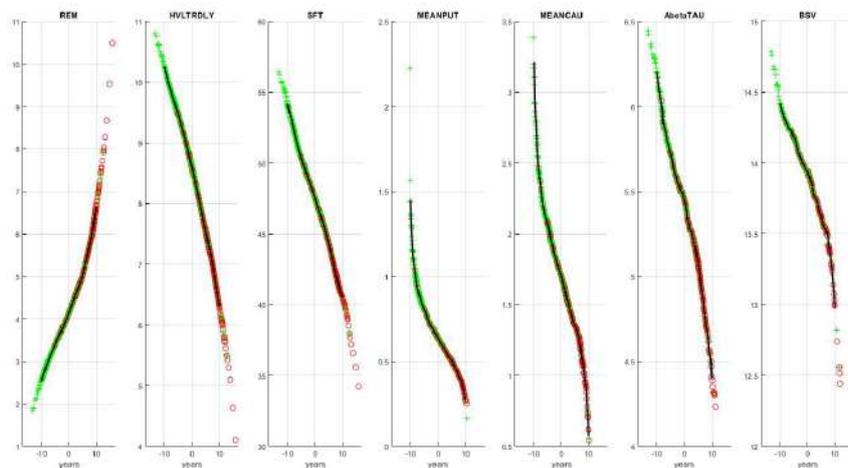


Figura 5.13: Funciones monótonas $g(t + \gamma_i)$ para criterio *cogstate*

En las figuras 5.14 y 5.15 se muestran graficadas las matrices de correlación para el intercepto y la pendiente respectivamente. La correlación más elevada se obtiene en la matriz del intercepto, en concreto, se trata de la existente entre las medidas medias de volumetría en caudado y putamen (MEANCAU y MEANPUT) con un valor de 0.8. Otra correlación destacable es la existente entre los interceptos de los

test SFT y HVLTRDLY, en este caso, con valor de 0.6.

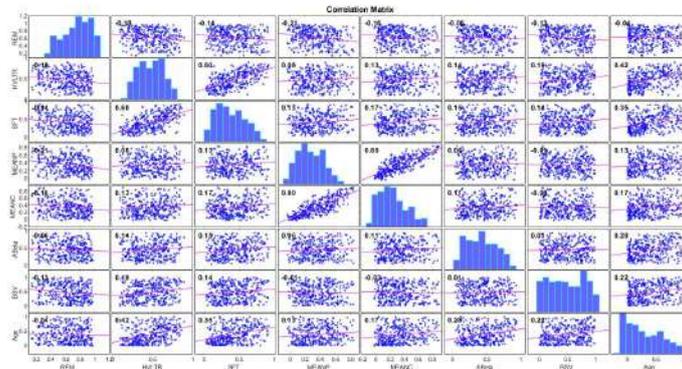


Figura 5.14: Matriz de correlación del intercepto según el criterio *cogstate*. Se evalúa el vector [REM HVLTRDLY SFT MEANPUT MEANCAU AbetaTAU BSV Age]

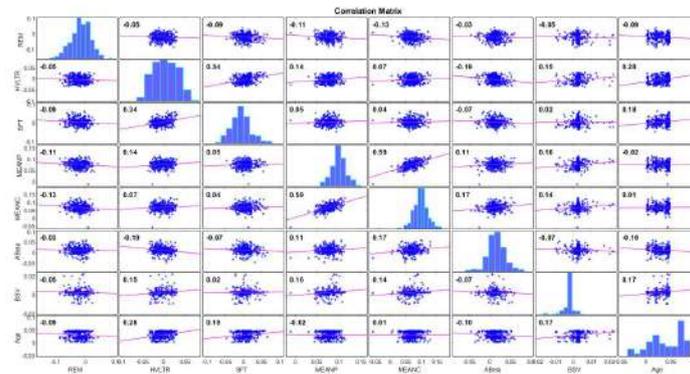


Figura 5.15: Matriz de correlación de la pendiente según el criterio *cogstate*. Se evalúa el vector [REM HVLTRDLY SFT MEANPUT MEANCAU AbetaTAU BSV Age]

El histograma de la figura se muestra la cantidad de sujetos examinados para cada punto temporal. Con tal de equiparar la evolución temporal del conjunto total de sujetos examinados, esta distribución se ha realizado tomando un tiempo de evolución normalizado $t_{end} - t_0 + \gamma_i$.

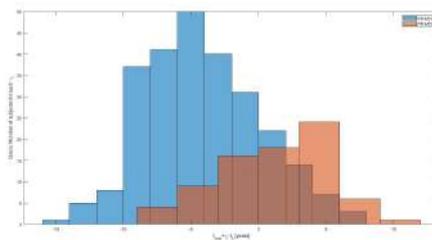


Figura 5.16: Distribución temporal de la población seleccionada con criterio *cogstate* en función de su tiempo de evolución γ_i

En el histograma se aprecia que existe un ligero desfase entre los pacientes PD-MCI⁺ y PD-MCI⁻. Dicho desfase es consecuencia de la intervención del tiempo de evolución γ_i en el tiempo común, lo que se traduce en una evolución de la patología más prolongada en el tiempo

Criterio *MCI_testscores*

La tabla 5.5 recoge los resultados de sensibilidad, especificidad, correlación y MAE para el vector de características óptimo obtenido de la ejecución de cada modelo predictivo que seguía el criterio *MCI_testscores*.

Modelo	Tiempo umbral (años)	SEN (%)	SPE (%)	Correlación	MAE	Marcadores
Cox_bl.MT	4.4	85.30	77.30	0.47	2.98	MOCA LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT WM CCCV INT
extCox_bl.MT	4.0	88.20	75.10	0.45	3.56	MOCA SDMT JLO INMEDIATE WM
extCox_m12.MT	4.6	79.40	79.20	0.46	3.05	MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT CCCV INT
extCox_m24.MT	4.2	77.90	77.32	0.48	3.06	MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT ABetaTAU INT
GRACE	4.3	76.47	78.44	0.58	2.38	MOCA REM INMEDIATE HVLTRDLY ECT
GRACE	4.6	80.88	78.81	0.61	2.66	REM JLO INMEDIATE HVLTRDLY ECT INT
GRACE	4.2	83.82	76.95	0.61	2.67	MOCA REM JLO INMEDIATE HVLTRDLY ECT INT
GRACE	4.0	77.94	77.70	0.60	2.44	REM JLO INMEDIATE HVLTRDLY ABetaTAU ECT INT
GRACE	4.2	76.47	76.58	0.61	2.56	MOCA REM JLO INMEDIATE HVLTRDLY ABetaTAU ECT INT

Tabla 5.5: Resultados de pruebas GRACE para criterio *MCI_testscores*. Acrónimos disponibles en el apéndice E

En este caso, el vector elegido ha sido [MOCA REM JLO INMEDIATE HVLTRDLY ECT INT]. Se ha optado por el empleo de este conjunto por ser aquel que posea una de las correlaciones más elevadas del ensayo (0.61), un MAE pequeño en comparación con otros modelos y la mejor relación SEN-SPE de todos los vectores.

Las trayectorias trazadas por este vector se ven reflejadas en la figura 5.17. Nótese que mientras los resultados de tests cognitivos muestran trayectorias agrupadas y definidas, las trayectorias provenientes de otras fuentes como las medidas MRI están mucho más distribuidas. Es decir, este tipo de medidas no parece aportar un buen desempeño al modelo que emplea este criterio.

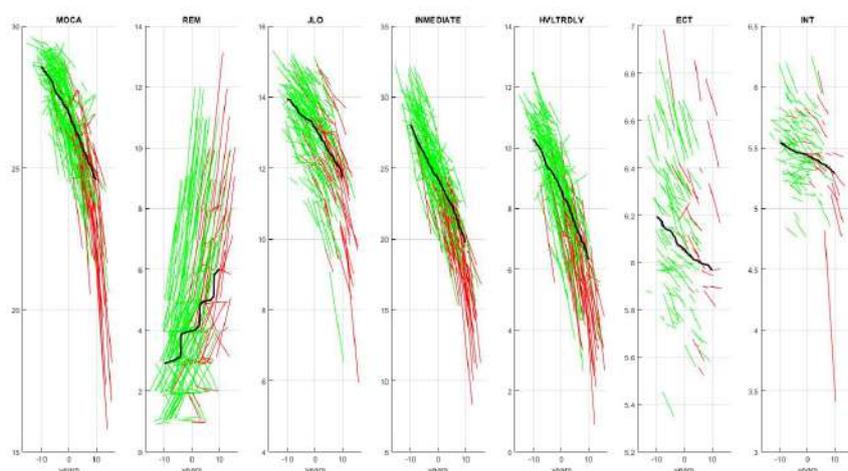


Figura 5.17: Trayectorias *long-term* y *short-term* obtenidas a partir del criterio $MCI_{testscores}$. Color rojo para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁺, verde para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁻ y negro para trayectoria *long-term*

La figura 5.18 representa las anteriores trayectorias según la función monótona $g_j(t + \gamma_i)$. A diferencia de las curvas trazadas en la figura 5.13, en este caso no existe un acoplamiento tan fuerte entre sujetos. Es más, las únicas medidas en las que se aprecia una curva relativamente suave y definida son las correspondientes a los test neuropsicológicos que mayor correlación guardan entre sí: MoCA, INMEDIATE y HVLTRDLY.

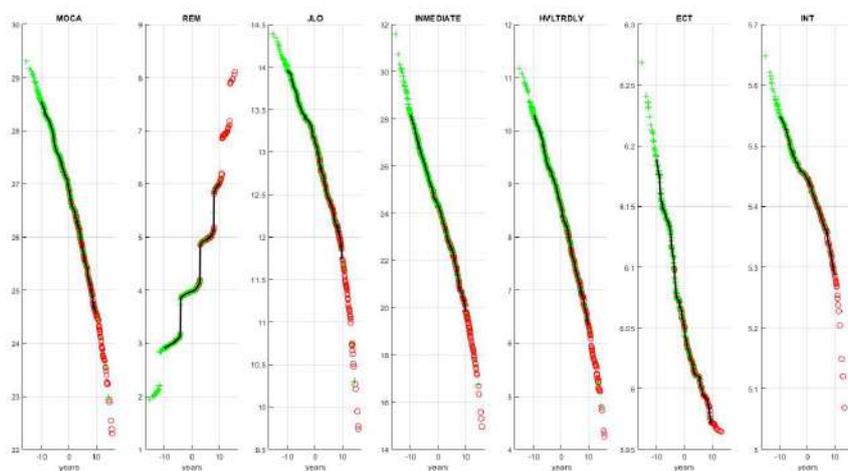


Figura 5.18: Funciones monótonas $g(t + \gamma_i)$ para criterio $MCI_{testscores}$

Las matrices de correlación de este vector aparecen en las figuras 5.19 y 5.20. La correlación más alta nuevamente se consigue en la matriz del intercepto con un valor 0.87 para la existente entre las medidas *Hopkins Verbal Learning Test Delayed Recall* (HVLTRDLY) e *Hopkins Verbal Learning Test Immediate* (INMEDIATE). En la matriz de la pendiente vuelve ocurrir lo mismo, es decir, la mayor correlación es

la existente entre estos dos test con 0.78.

No obstante, también se observa una buena interacción entre estas dos pruebas con los resultados MoCA. En sus respectivos interceptos, la interacción de cada prueba con el MoCA ha logrado aportar correlaciones de 0.61 y 0.62.

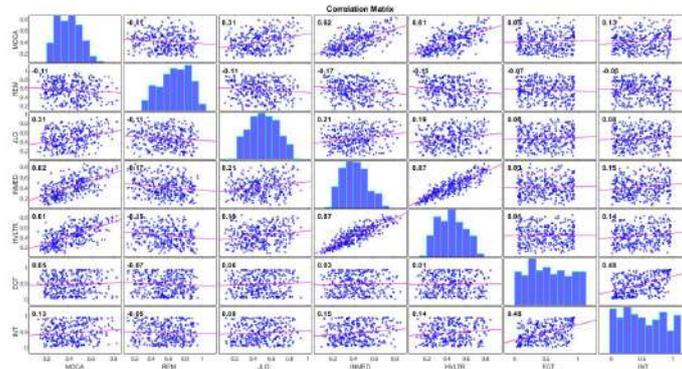


Figura 5.19: Matriz de correlación de el intercepto según el criterio $MCI_testscores$. Se evalúa el vector [MOCA REM JLO INMED HVLTRDLY ECT INT]

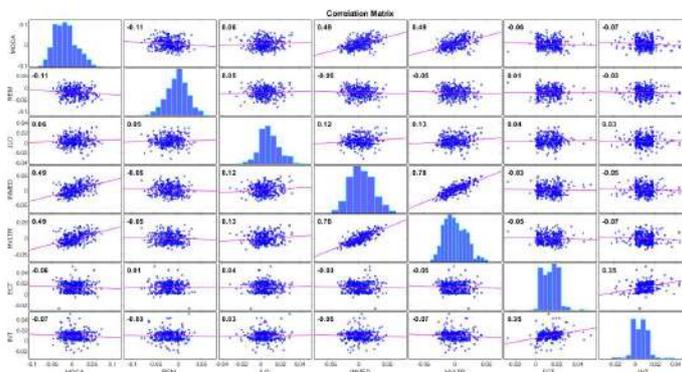


Figura 5.20: Matriz de correlación de la pendiente según el criterio $MCI_testscores$. Se evalúa el vector [MOCA REM JLO INMED HVLTRDLY ECT INT]

Nuevamente, el histograma 5.21 indica la distribución temporal normalizada de los sujetos PD según su diagnóstico MCI. Al igual que con el anterior histograma, la intervención del tiempo de evolución γ_i crea un desfase temporal entre los pacientes PD-MCI⁺ y los PD-MCI⁻.

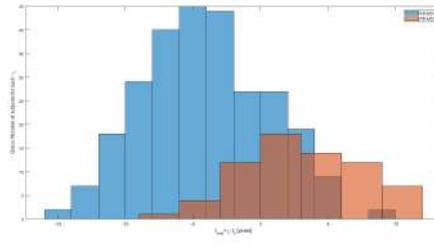


Figura 5.21: Distribución temporal de la población seleccionada con criterio $MCI_testscores$ en función de su tiempo de evolución γ_i

Población general PD

Utilizando ambos criterios, primero se ensaya el modelado DPM de la enfermedad con los vectores de características óptimos obtenidos de cada modelo predictivo. A continuación se procede a realizar esta misma operación proponiendo nuevas combinaciones de marcadores.

En el caso de esta población, al no considerarse la existencia de medidas MRI por parte de las visitas y sujetos que la constituyen, solamente se emplean datos provenientes de extracción CSF, DAT y pruebas NM.

criterio *cogstate*

En la tabla 5.6 aparecen los el tiempo umbral, la sensibilidad, especificidad, correlación y MAE obtenidos para el modelado GRACE de la población general PD según el criterio *cogstate*. Al igual que con la población con visitas T1, primero se han ensayado los vectores de características obtenidos a partir de los análisis de Cox y posteriormente se han ensayado otros vectores buscando siempre la mayor correlación.

Modelo	Tiempo umbral (años)	SEN (%)	SPE (%)	Correlación	MAE	Marcadores
Cox_b1CS	4,2	75,00	75,85	0,52	3,94	MOCA LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU Age
extCox_b1CS	4,0	76,00	74,61	0,46	3,26	REM LNS SDMT MEANCAU ABetaTAU Age
extCox_m12_CS	4,0	75,00	76,47	0,49	3,25	REM LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU ABetaTAU Age
extCox_m24_CS	3,8	76,00	76,47	0,50	3,50	MOCA GDS REM LNS SDMT JLO HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU Age
GRACE	4,2	75,00	76,16	0,47	3,40	REM LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU Age
GRACE	4,2	76,00	76,47	0,48	3,69	REM LNS SDMT HVLTRDLY ABetaTAU Age
GRACE	4,4	72,00	73,68	0,48	4,15	MOCA LNS SDMT HVLTRDLY ABetaTAU Age
GRACE	4,4	76,00	76,78	0,49	3,76	MOCA LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU ABetaTAU Age

Tabla 5.6: Resultados de pruebas GRACE con criterio *cogstate* para la población general PD. Acrónimos disponibles en el apéndice E

En este caso, el vector que mejores resultados aporta es el constituido por los bio-marcadores [MoCA LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU Age], ya que posee el valor de correlación mas elevado y uno de los mejores balances SEN-SPE. Este conjunto de marcadores, además proviene del ensayo realizado con el modelo simple de Cox.

En la figura 5.26 aparecen las trayectorias *long-term* y *short-term* ensayadas para este conjunto de marcadores. Se observa que aquellos marcadores que arrojan un trazado *long-term* más suavizado son las pruebas GDS, LNS y HVLTRDLY.

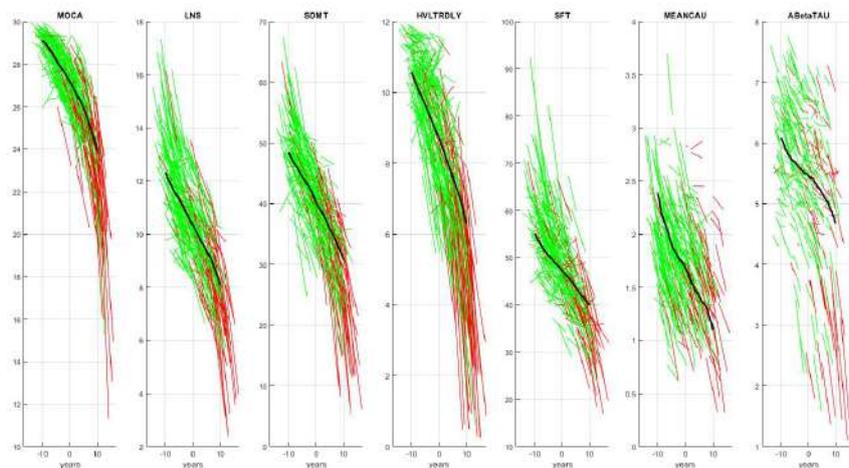


Figura 5.22: Trayectorias *long-term* y *short-term* obtenidas a partir del criterio $MCI_{testscores}$ para la población general PD. Color rojo para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁺, verde para trayectoria *short-term* de sujetos PD-MCI⁻ y negro para trayectoria *long-term*

La figura 5.23 muestra las anteriores trayectorias según la función monótona $g_j(t + \gamma_i)$. Los sujetos PD-MCI⁺ (rojo) y PD-MCI⁻ (verde) muestran un acoplamiento comparativamente más débil, siendo las únicas medidas un trazo relativamente suave y continuado los test SDMT, BJLO, INMEDIANTE y HVLTRDLY.

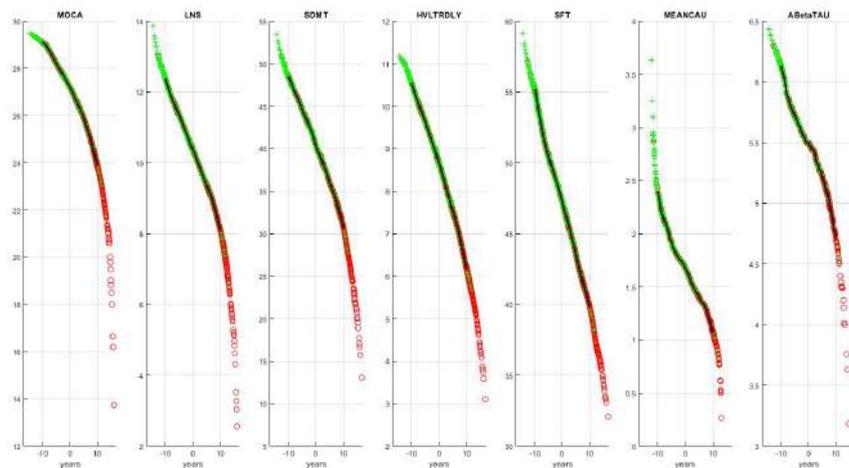


Figura 5.23: Funciones monótonas $g(t + \gamma_i)$ para criterio $MCI_{testscores}$

Las matrices de correlación se dibujan en las figuras 5.24 y 5.25. La correlación más grande es la existente entre los interceptos de los test SFT y HVLTRDLY

con un valor de 0.60. No obstante, existen otras correlaciones interesantes como las mostrada por la edad y las pruebas SDMT, MoCA y LNS; todas ellas positivas y superiores a 0.40.

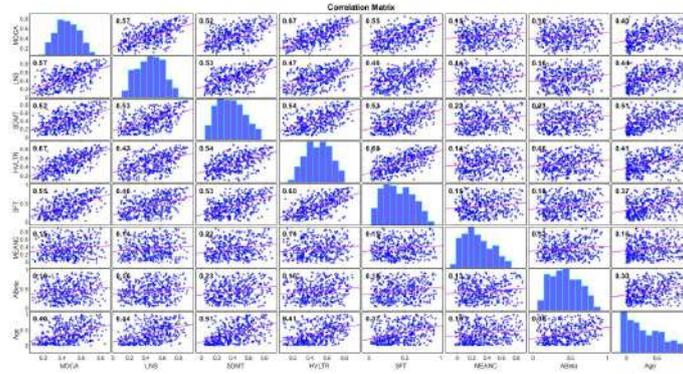


Figura 5.24: Matriz de correlación de el intercepto según el criterio *cogstate*. Se evalúa el vector [MOCA LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU Age] para la población general PD

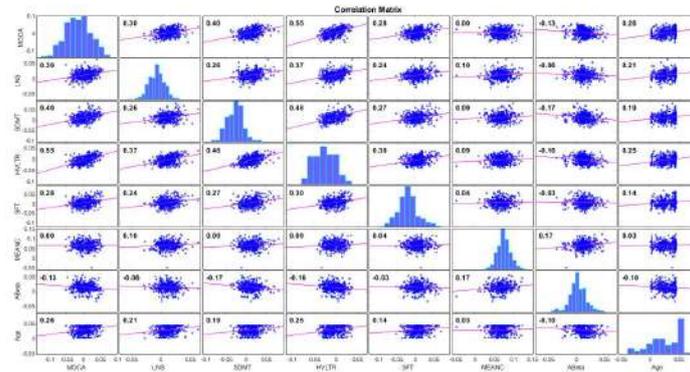


Figura 5.25: Matriz de correlación de la pendiente según el criterio *cogstate*. Se evalúa el vector [MOCA LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU Age] para la población general PD

El histograma 5.26 muestra el desfase temporal entre los sujetos PD según su diagnóstico MCI gracias a la influencia del tiempo de evolución γ_i .

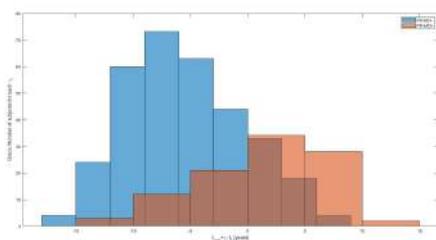


Figura 5.26: Distribución temporal de la población seleccionada con criterio $MCI.testscores$ en función de su tiempo de evolución γ_i

Criterio $MCI.testscores$

La tabla 5.7 exponen los resultados de sensibilidad, especificidad, correlación y Error Medio Absoluto (*Medium Absolute Error*) (MAE) obtenidos a partir del modelado GRACE para este criterio de diagnóstico.

Modelo	Tiempo umbral (años)	SEN (%)	SPE (%)	Correlación	MAE	Marcadores
Cox_bl_MT	4,8	69,41	77,51	0,35	3,86	GDS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT ABetaTAU
extCox_bl_MT	4,4	78,82	77,81	0,51	3,46	MOCA GDS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY SFT ABetaTAU
extCox_m12_MT	4,4	78,82	78,70	0,45	3,80	GDS LNS SDMT JLO HVLTRDLY
extCox_m24_MT	4,2	78,82	80,18	0,48	3,15	GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY ABetaTAU
GRACE	4,4	80,00	79,29	0,52	3,30	MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY
GRACE	4,8	77,65	78,40	0,48	3,23	MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE
GRACE	4,2	77,65	77,22	0,52	3,41	GDS REM SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY
GRACE	4,4	78,82	78,70	0,47	3,57	MOCA GDS LNS SDMT JLO INMEDIATE ABetaTAU

Tabla 5.7: Resultados de pruebas GRACE con criterio $MCI.testscores$ para la población general PD. Acrónimos disponibles en el apéndice E

En la tabla 5.7 se muestra resultado el vector de características que mejor correlación ofrece. En este caso se trata del vector [GDS REM SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY].

Aunque existen otros vectores que aportan resultados similares, se ha escogido este vector como el óptimo debido a que es el mejor equilibrio SEN-SPE (77,65% y 77,22% respectivamente) posee y de los que menos tiempo umbral muestra (4.4 años). Las trayectorias *long-term* y *short-term* se exponen en la figura 5.27.

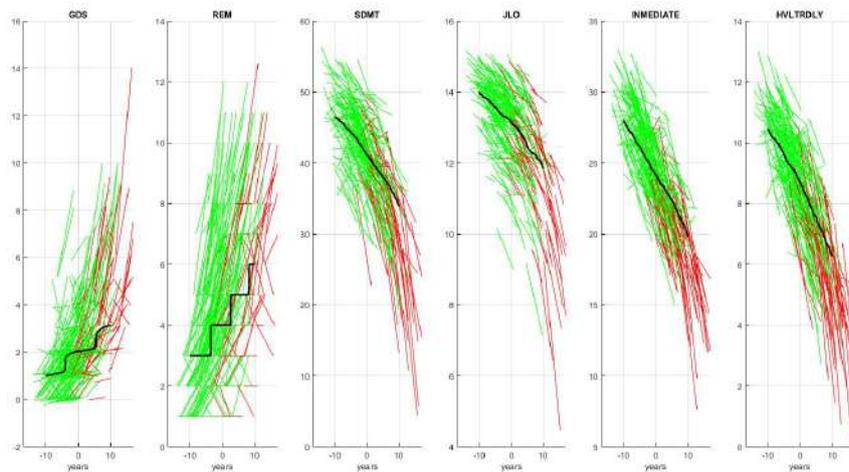


Figura 5.27: Trayectorias *long-term* y *sort-term* obtenidas a partir del criterio $MCI_testscores$ para la población general

La figura 5.28 muestra las anteriores trayectorias según la función monótona $g_j(t + \gamma_i)$. El acoplamiento entre los sujetos PD-MCI⁺ y PD-MCI⁻ en este caso es más débil, siendo las únicas medidas un trazo relativamente suave y continuado los test SDMT, BJLO, INMEDIATE y HVLTRDLY.

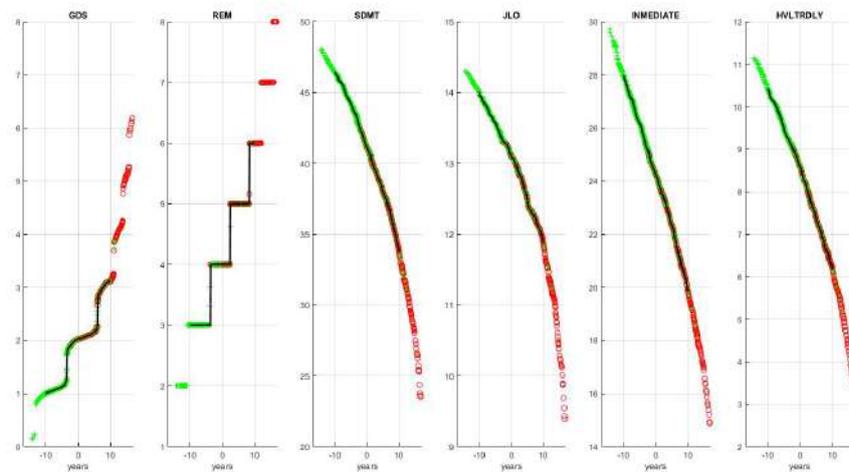


Figura 5.28: Funciones monótonas $g(t + \gamma_i)$ para criterio $MCI_testscores$

Las matrices de correlación se dibujan en las figuras 5.29 y 5.30. Al igual que en la población con visitas MRI, la correlación más alta se ubica en la matriz del intercepto con un valor 0.86 para la existente entre las medidas *Hopkins Verbal Learning Test Delayed Recall* (HVLTRDLY) e *Hopkins Verbal Learning Test Inmediate* (INMEDIATE). En la matriz de la pendiente se repiten los mismos resultados con un valor de 0.78.

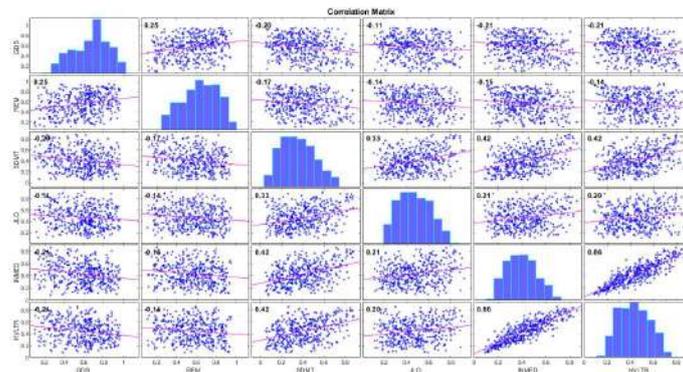


Figura 5.29: Matriz de correlación de el intercepto según el criterio *MCI_testscores*. Se evalúa el vector [GDS REM SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY] para la población general PD

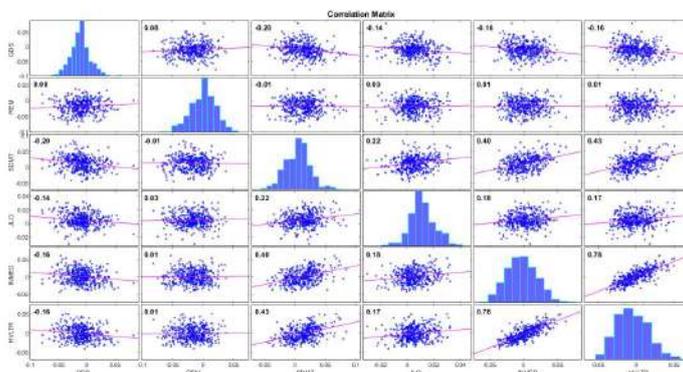


Figura 5.30: Matriz de correlación de la pendiente según el criterio *MCI_testscores*. Se evalúa el vector [GDS REM SDMT JLO INMEDIATE HVLTRDLY] para la población general PD

El histograma 5.31 está encargado de obtener la distribución temporal normalizada de los sujetos PD según su declive cognitivo. Pese a que la intervención del tiempo de evolución γ_i crea un desfase temporal entre los pacientes PD-MCI⁺ y los PD-MCI⁻, la cantidad de sujetos PD-MCI⁺ detectados es significativamente menor si se compara con el aportado por la población con visitas T1 (figura 5.21).

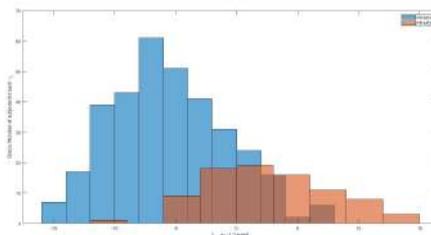


Figura 5.31: Distribución temporal de la población seleccionada con criterio *MCI_testscores* en función de su tiempo de evolución γ_i

Capítulo 6

Discusión y conclusiones

En este capítulo se presenta la discusión de los resultados de la consecución de este proyecto, las conclusiones finales de los estudios realizados, las limitaciones del proyecto y los posibles desarrollos futuros del mismo.

6.1. Discusión

El objetivo principal de este trabajo ha sido el análisis de la influencia que tienen distintos conjuntos de biomarcadores en al diagnosticar la transición a Declive cognitivo leve (Mild Cognitive Impairment) de un sujeto ~~sano de control~~ con la enfermedad de Parkinson ya diagnosticada.

Para ello, se debía examinar el comportamiento mostrado por la enfermedad durante los primeros años después del diagnóstico positivo de la PD. Las tareas de procesamiento de neuroimagen MRI, obtención de medidas cortical, análisis masivo y análisis multivariante están enfocadas específicamente a aproximar el periodo en el que se suele dar la transición a dicho estado.

En los siguientes apartados se analizan los diferentes procedimientos mencionados.

6.1.1. Análisis masivo

El análisis masivo desarrollado en la sección 4.8 se sirve de la *Toolbox* de MATLAB desarrollada por Bernal et al. en el artículo *Statistical analysis of longitudinal neuro-image data with Linear Mixed Effects models* [17]. Este paquete *software* implementa el modelo LME para facilitar la comparación entre grandes conjuntos de neuroimágenes a través del análisis de clústeres.

Para aprovechar la información relativa a la distribución espacial de los clústeres examinados y su evolución en el tiempo, el mismo código fuente se amplió presentando el modelo Modelo de efectos lineales mixtos espacio-temporal (*Spatiotemporal Linear Mixed Effects*) (ST-LME) [19]. Los mapas de atrofia e inflación cortical obte-

nidos gracias a la aplicación de este modelo muestran aquellas regiones más afectadas según se toma el efecto de un grupo clínico u otro, o incluso su evolución en el tiempo.

Los resultados aportados por la comparación tomando en cuenta el efecto del grupo en la primera visita, ofrecen resultados más parejos entre ambas poblaciones. La distribución espacial de los clústeres es similar en ambos casos, mostrándose dispersa sobre todo por la región temporal superior y parte del occipital. Aquí destaca el incremento de la atrofia para el criterio *MCI_testscores* y el crecimiento de la inflamación para el criterio *cogstate*.

En la figura 6.1 aparecen de forma comparativa los mapas aportados por ambos criterios para este tipo de efecto. Para el criterio *cogstate* existen regiones inflamación de especial interés como el temporal central derecho (1), el lóbulo parietal superior (2) o el lóbulo frontal (3). En el caso del criterio *MCI_testscores*, la atrofia parece seguir un patrón similar haciendo especial hincapié en el lóbulo occipital (4).

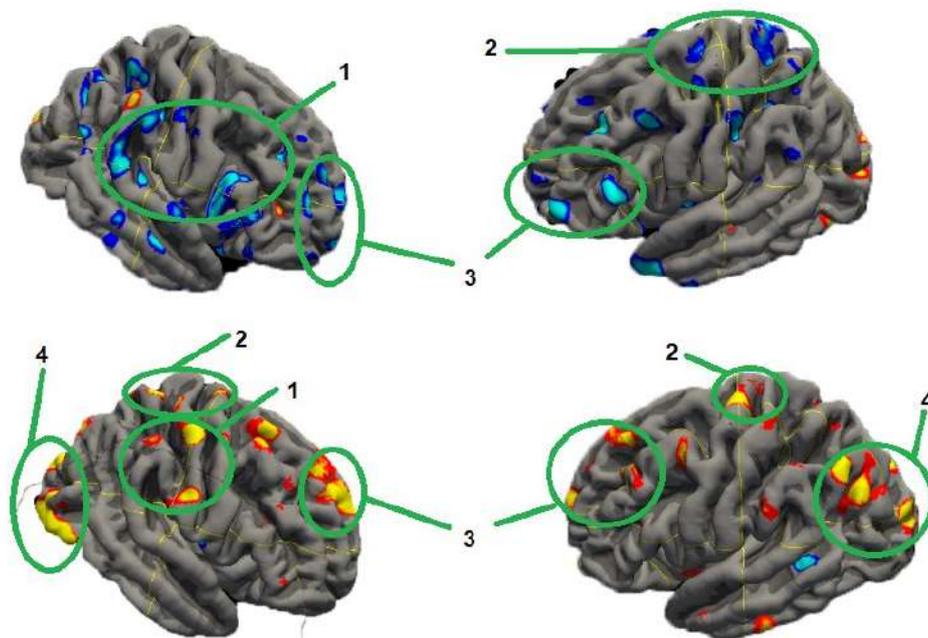


Figura 6.1: Comparación entre criterios según efecto del grupo. Criterio *cogstate* en la parte superior y criterio *MCI_testscores* en la inferior

Las interacciones del grupo con el tiempo difieren notoriamente en la cantidad de clústeres detectados según un criterio de diagnóstico u otro. Esto es, pese a que tanto el criterio *cogstate* como el *MCI_testscores* muestran más regiones de inflamación que de atrofia, el criterio *cogstate* muestra clústeres no solo más grandes o distribuidos, si no que también de mayor intensidad.

En el caso de la interacción del grupo *cogstate* con el tiempo, aquellas regiones donde aparecen la mayoría de clústeres vuelven a ser el lóbulo temporal-central (1) y el lóbulo parietal superior (2), aunque esta vez indicando atrofia. Por parte del grupo *MCI_testscores* apenas existen clústeres detectados. La región que detecta

mayor deterioro en este caso es el lóbulo frontal (3), aunque en este caso se indica inflamación.

En la figura 6.2 se muestra una comparación del efecto del tiempo en ambos grupos de diagnóstico.

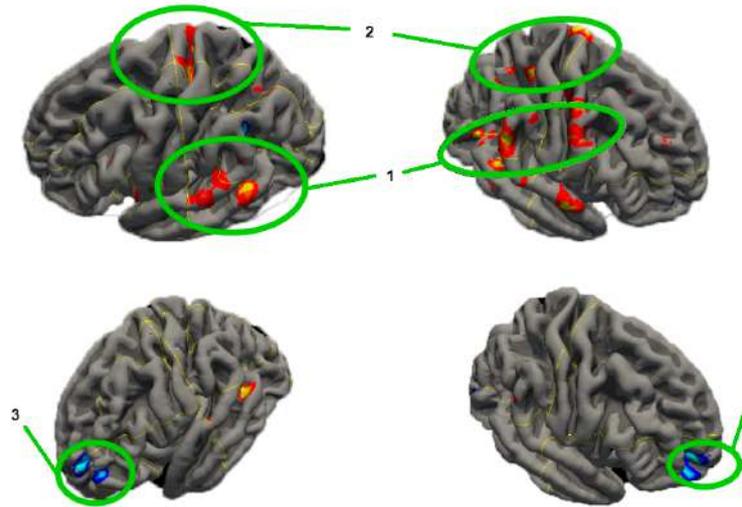


Figura 6.2: Comparación entre criterios según interacción con el tiempo. Criterio *cogstate* en la parte superior y criterio *MCI_testscores* en la inferior

Conclusión del análisis masivo

Los resultados de detección de atrofia siguen la línea indicada en el análisis de los tiempos de conversión (figura 6.3) estudiados para cada criterio. Es decir, el criterio *MCI_testscores* posee tasas de detección muy elevadas para las visitas *baseline* pero decaen rápidamente con el paso del tiempo ante la falta de seguimiento mediante formulación de pruebas neuropsicológicas. Lo que se traduce en una mejor detección de clústeres en la interacción del grupo clínico con las visitas *baseline* que con el tiempo total de estudio.

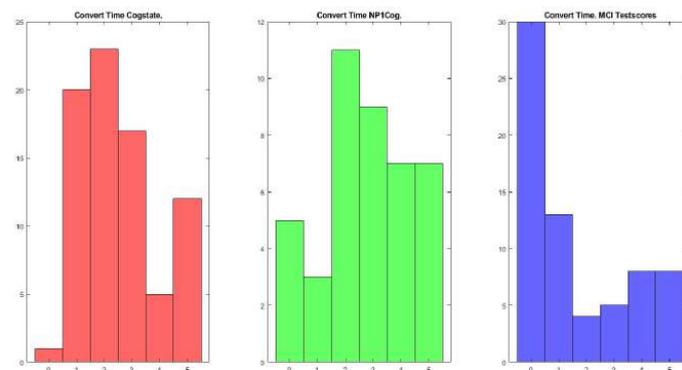


Figura 6.3: Tiempos de conversión para cada prueba.

Aquel criterio que mantiene unos niveles moderados en cuanto a detección de sujetos PD-MCI⁺ es el criterio *cogstate*. Como se aprecia en el histograma rojo de la figura 6.3, la distribución temporal de los sujetos PD-MCI⁺ detectados por este criterio no es totalmente uniforme, pero no muestra una caída tan severa en el cómputo del tiempo total transcurrido.

La consecuencia de este comportamiento se muestra en la detección de clústeres por parte del análisis masivo. Puesto que de los dos criterios examinados, es el único que aporta clústeres de tamaño y cantidad considerable para ambas interacciones.

6.1.2. Modelos predictivos

La aplicación del análisis de supervivencia de Cox, tanto en su versión simple como en la extendida, aporta una selección de 16 conjuntos óptimos de biomarcadores. Estos conjuntos se consideran los más efectivos en el diagnóstico MCI llevado a cabo sobre las dos poblaciones de estudio.

De manera general, todos los vectores de características ensayados con los modelos predictivos se desempeñan adecuadamente en esta tarea. No obstante, la inclusión de biomarcadores provenientes de imágenes de resonancia magnética marca la diferencia entre el desempeño del modelo extendido para una población u otra.

La población con visitas T1 muestra que la precisión y capacidad de diagnóstico del modelo extendido evoluciona positiva con el transcurso del tiempo. Es decir, mientras que el modelo simple tan solo arroja una perspectiva desde la visita *baseline* que siempre se mantiene constante, el modelo extendido evoluciona junto a la enfermedad permitiendo una separación cada vez mejor entre sujetos PD-MCI⁺ y PD-MCI⁻.

El comportamiento señalado se da en esta población de forma independiente al criterio escogido. No obstante, cada criterio matiza sus propias diferencias a través de la selección de biomarcadores.

Por una parte, el criterio *cogstate* muestra una mayor preponderancia de los test LNS, SDMT y HVLTRDLY. A los resultados de estos exámenes se le añaden medidas provenientes de DAT como Absorción media en caudado y de extracción CSF como la ratio $A\beta/tTau$. Estos resultados siguen la senda marcada por otros trabajos que relacionan la acumulación de estos dos tipos de biomarcadores con el declive cognitivo [50][97].

De hecho, estos dos biomarcadores se encuentran siempre presentes en todos los vectores característicos ensayados para este modelo. Los biomarcadores MRI que más relevancia toman son aquellos referentes al grosor cortical como ECT, MeT y PHT (aunque tal como se aprecia en la tabla 5.2 existan una pequeña cantidad de conjuntos que incluyan también medidas de volumen como NAV y CCMAY).

Por otra parte, el criterio *MCI_testscores* sigue una evolución similar. Para este modelo de diagnóstico apenas se encuentran biomarcadores de extracción de CSF, sin embargo, las medidas MRI toman una relevancia mayor. Destacan algunas medidas de grosor cortical como MeT, INT o PHT junto a medidas de volumetría como WM o CCCV. Los marcadores relacionados con test NM más dominantes pasan a ser INMEDIATE, BJLO, MoCA, SDMT y LNS.

Los resultados de la población general PD, en cambio, no muestran ningún tipo de evolución positiva o mejora en cuanto a sensibilidad, especificidad o calidad del experimento con el transcurrir del tiempo. Es decir, pese a que el modelo extendido de Cox mejora sus propios resultados con la sucesivas visitas, en ningún momento logra sobrepasar el aporte del modelo simple de Cox.

Tanto los vectores ensayados para el criterio *MCI_testscores* como para *cogstate* poseen una combinación de valores provenientes de CSF, DAT y exámenes neuropsicológicos. Sin embargo, los conjuntos de biomarcadores aportados por cada criterio difieren en su comportamiento.

El criterio *cogstate* aporta casi siempre las mismas medidas como base: las pruebas REM, LNS, SDMT y HVLTRDLY; el ratio de proteínas $A\beta$ /tTau y la absorción media en caudado. D e hecho, estos dos últimos marcadores son los únicos de origen CSF y DAT respectivamente, que se ensayan con éxito.

Los biomarcadores comunes a todos los ensayos con el criterio *MCI_testscores* son todos provenientes de exámenes neuropsicológicos. Destacan como aquellos de mayor eficacia GDS, LNS, BJLO e INMEDIATE. Pese a la obtención de algunos vectores de características con mediciones DAT (MEANCAU Y MEANPUT) y CSF (ABetaTAU), éstos suponen una minoría dentro del conjunto general y no aportan un diagnóstico PD-MCI⁺ con la misma eficacia.

Conclusión de los modelos predictivos elaborados

La inclusión de biomarcadores MRI provee un mejor desempeño en los modelos predictivos. Se observa que, por norma general, todos los modelos predictivos basados en el modelo extendido de Cox desarrollados poseen un comportamiento relativamente bueno. No obstante, solo aquellos correspondientes a la población con visitas T1 permiten que en las visitas posteriores a la visita *baseline* se superen los umbrales de precisión y calidad aportados originalmente por el modelo simple de Cox.

Todos los modelos ensayados con la población con visitas T1 combinaban medidas de exámenes cognitivos, extracción de CSF, medidas DAT y medidas MRI. En las siguientes líneas se analiza el desempeño entre ambas poblaciones según criterio de

diagnóstico y fecha de visita:

- En la visita *baseline* ambas poblaciones arrojan rendimientos similares para ambos criterios. En las dos poblaciones se observa un patrón similar: los resultados del modelo simple de Cox son ligeramente superiores a su equivalente en el modelo extendido con entre 3 y 5 puntos porcentuales más.

Con este modelo la sensibilidad, especificidad, precisión y ROC medias se sitúan para el criterio *cogstate* en valores de 75.55 %, 70.05 %, 72.10 % y 81.40 % respectivamente. Con el criterio *MCI_testscores* estos valores oscilan entorno a 69.2 % para la sensibilidad, 76.75 % para la especificidad, 75.15 % para la precisión y 82.3 % para la ROC. De este modo, se concluye es aquel entre los dos que aporta resultados ligeramente superiores.

- En la visita del primer año (m12), la población que ofrece un mejor rendimiento es aquella con visitas T1. Los resultados medios de SEN, SPE, ACC y ROC de esta población superan en algunos casos a los de la población general PD con más de 10 puntos porcentuales.

En concreto, aquel criterio que ofrece un desempeño más eficaz es *cogstate* por ser el que aporta un equilibrio más grande entre sensibilidad (78.60 %), especificidad (72.10 %), precisión (73.60 %) y un análisis ROC 80.70 %. Este equilibrio se debe parcialmente a la inclusión de una mayor variedad de biomarcadores. Es decir, es el único criterio de entre los dos que añade la razón ABetaTAU al modelo basado en la combinación de test NM, datos de DAT y medidas de volumen y grosor cortical.

- En la visita del segundo año (m24) la población con mejor rendimiento es la que incluye datos de visitas MRI. En este caso sus resultados llegar a superar los 4 o 5 puntos porcentuales.

Nuevamente, se considera que aunque ambos criterios muestran un buen comportamiento en la detección de sujetos PD-MCI⁺, el criterio *cogstate* se escoge por su mayor equilibrio entre biomarcadores. El desempeño de este criterio muestra una SEN del 77.00 %, una SPE del 76.00 %, una ACC 75.50 % y un análisis ROC del 84.00 %.

6.1.3. Modelado de progresión de la enfermedad con GRACE

A partir de un conjunto de biomarcadores de la población de estudio, el método propuesto por Donohue et al. [33] se hace responsable de su ordenación temporal. De este modo, se elabora una trayectoria que muestra la evolución con el transcurso del tiempo de los niveles de cada marcador, lo que permite conseguir una descripción de los procesos que condicionan el desarrollo de la enfermedad de Parkinson a partir del diagnóstico de la misma.

Puesto que las dos poblaciones de estudio poseen visitas de sujetos en distintas etapas de la patología, es posible conseguir trayectorias temporales que abarquen desde el primer diagnóstico PD hasta la finalización del estudio, de forma que se toma como evento de interés la transición a declive cognitivo leve. Es decir, en el caso del presente proyecto se busca analizar la influencia que posee la inclusión de las medidas de resonancia magnética en el dibujo de la trayectoria temporal de la enfermedad de sujetos PD-MCI⁺ y PD-MCI⁻.

Consideraciones previas entre las poblaciones de estudio

En este trabajo se han evaluado los resultados obtenidos por los criterios de diagnóstico *cogstate* y *MCI.testscores* sobre dos poblaciones diferenciadas: una población general de sujetos PD que no incluye información de visitas MRI y otra que sí las incluye.

La elaboración de modelos DPM con GRACE supone la búsqueda de aquellos vectores de características que ofrezcan ante todo una mejor correlación media entre sus componentes. No obstante, dependiendo de la población estudiada y de las fortalezas y debilidades del criterio de diagnóstico PD-MCI⁺ evaluado, es posible que los resultados entre una población y otra no concuerden con la hipótesis original (que la inclusión de medidas MRI mejora la precisión del diagnóstico de transición a MCI en un sujeto PD) aparentemente.

Es decir, la correlación obtenida por un conjunto de marcadores concreto a partir un modelo GRACE puede estar también condicionada a la población sobre el que se aplica. De modo que un mismo conjunto de biomarcadores puede mostrar desempeños diferentes para la población general PD sin datos visitas T1 y para la que sí los incluye.

Como ejemplo, se tiene la evaluación del deterioro cognitivo a través del criterio *cogstate*. Como se puede observar en las tablas 5.4 y 5.6, aparentemente las correlaciones de los vectores característicos ensayados en la población general son mayores que aquellas de la población con datos MRI. Sin embargo, el ensayo de estos mismos vectores en la población con datos de neuroimagen MRI desvela correlaciones significativamente inferiores a las aportadas por los vectores característicos en la tabla 5.4.

En la tabla se observan las correlaciones obtenidas de la aplicación sobre ambas poblaciones de los vectores GRACE aportados por la población general. Obsérvese cómo la aplicación del mismo vector de características sobre la población con visitas T1 muestra un peor desempeño de forma que se obtienen correlaciones más pequeñas que las aportadas por los vectores óptimos de la tabla 5.4. Es decir, en este tipo de población la ausencia de medidas MRI puede condicionar negativamente el comportamiento del modelo.

Vector de características	Población PD con datos de visitas T1	Población general PD sin datos de visitas T1
REM LNS SDMT HVLTRDLY MEANCAU Age	0,38	0,48
REM LNS SDMT HVLTRDLY ABetaTAU Age	0,35	0,48
MOCA LNS SDMT HVLTRDLY ABetaTAU Age	0,36	0,49
MOCA LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU Age	0,37	0,52

Tabla 6.1: Comparación. Correlaciones obtenidas para vectores de características del modelado GRACE en la población general con criterio *cogstate* (ver tabla 5.6). Aplicación sobre ambas poblaciones

Aunque la hipótesis de que la inclusión de medidas MRI en la elaboración de modelos predictivos mejora su desempeño general se acaba cumpliendo en las medidas de ambos criterios para las dos poblaciones, el caso particular del criterio *cogstate* es aquel que muestra una aparente incoherencia. Debido a esto, con fines aclaratorios se ha optado por mencionar dicho comportamiento.

Comparación entre poblaciones y criterios de diagnóstico MCI

Para la población general PD sin datos de visitas MRI se selecciona como vector óptimo el constituido por los biomarcadores [GDS REM SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY]. Este vector se corresponde con el criterio *MCI.testscores* y, los motivos de su selección han sido el poseer una de las correlaciones ensayadas más altas (0.52) y su buen equilibrio SEN-SPE (77.65 % y 77.2 % respectivamente).

Para la población con inclusión de visitas T1 se selecciona el vector [MoCA REM JLO INMEDIATA HVLTRDLY ECT INT]. Nuevamente, este vector es obtenido a partir del criterio *MCI.testscores* y se elige por su alta correlación con valor de 0.52 y sus buenos resultados en sensibilidad (83.82 %) y especificidad (77.70 %).

En las tablas 6.2 y 6.3 se aprecian los resultados en estos campos para los vectores óptimos seleccionados de cada población y criterio. Aquellos seleccionados como los mejores muestran sus biomarcadores resaltados.

Población general PD sin datos de visitas T1					
Vector de características	Criterio	Tiempo umbral (años)	SEN (%)	SPE (%)	Correlación
MOCA LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU	<i>Cogstate</i>	4,2	75,00	75,85	0,52
GDS REM SDMT JLO INMEDIATA HVLTRDLY	<i>MCI.testscores</i>	4,2	77,65	77,22	0,52

Tabla 6.2: Valores de tiempo umbral, SEN, SPE y correlación obtenida con el tiempo de conversión para la población general PD sin datos de visitas MRI. Los resultados con el criterio *cogstate* incluyen como covariable la edad

Población PD con datos de visitas T1					
Vector de características	Criterio	Tiempo umbral (años)	SEN (%)	SPE (%)	Correlación
REM HVLTRDLY SFT MEANPUT MEANCAU ABetaTAU BSV	<i>Cogstate</i>	3,6	73,08	74,13	0,44
MOCA REM JLO INMEDIATA HVLTRDLY ECT INT	<i>MCI.testscores</i>	4,2	83,82	76,95	0,61

Tabla 6.3: Valores de tiempo umbral, SEN, SPE y correlación obtenida con el tiempo de conversión para la población con datos de visitas MRI. Los resultados con el criterio *cogstate* incluyen como covariable la edad

De forma predominante, la población general aportó vectores de características

que contenían resultados de pruebas neuropsicológicas. Entre aquellas que más frecuentemente aparecieron se encuentran las pruebas LNS, SDMT, HVLTRDLY y BJLO. No obstante, dependiendo del criterio empleado se añadían otros marcadores al conjunto básico.

En concreto para el criterio *cogstate*, se añadieron los efectos proporcionados por los niveles de proteínas $A\beta$ y tTau (marcador ABetaTAU) junto a los obtenidos de análisis Déficit de transporte de dopamina (DAT) como la Absorción media en caudado (MEANCAU). Para el criterio *MCI_testscores*, los marcadores añadidos tenían que ver sobre todo con otras puntuaciones en pruebas NM. Algunos ejemplos son los test MoCA, GDS e INMEDIATE.

La población con información de visitas T1 incluye a la base desarrollada por la población general nuevos marcadores de grosor y volumetría cortical. Este nuevo tipo de biomarcadores aumenta la longitud promedio del vector de características de 5 a 8 elementos tal como se indican en otros trabajos [83].

El criterio *cogstate* destaca por la combinación de resultados de exámenes LNS, SDMT y HVLTRDLY junto a medidas DAT como MEANCAU y MEANPUT. Otra vez la acción de la acumulación de placas de proteínas $A\beta$ y tTau muestra un efecto potenciador de la correlación, lo que implica una fuerte influencia de este marcador en el diagnóstico del sujeto como PD-MCI⁺ según este criterio.

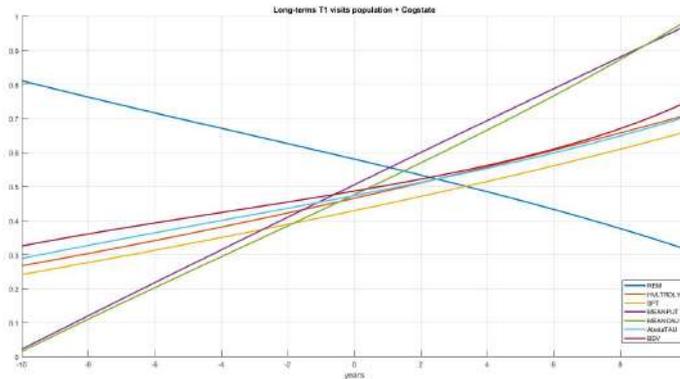
Siguiendo la línea de trabajos como el Fiorenzato et al. [40], la acción conjunta de los niveles de dichas proteínas y las medidas en grosor y volumen del córtex cerebral permite la obtención de correlaciones más altas, tiempos umbrales más cortos y errores medios absolutos (MAE) más contenidos. Algunas de las medidas de grosor que mejor diagnóstico aportan son ECT, MeT y PHT. Las volumetrías de mejor rendimiento son NAV, BSV, CCMPV y WM.

El criterio *MCI_testscores* sigue introduciendo resultados de pruebas como las mencionadas para la población general, aunque para esta nueva población las nuevas medidas MRI permiten un crecimiento en el desempeño del modelo muy notable. En este criterio, las medidas MRI preferidas son aquellas relacionadas con el grosor cortical como ECT o INT.

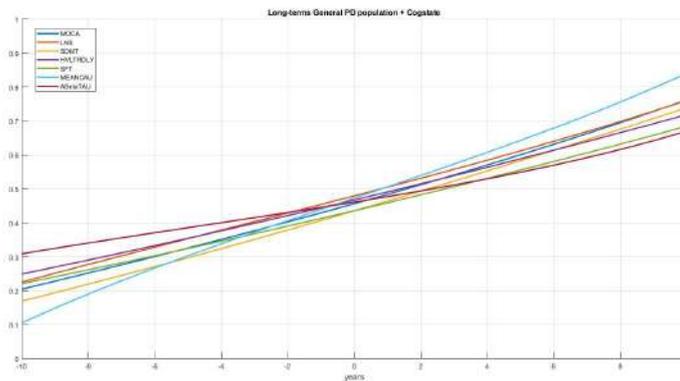
Pese a que aparecen también medidas de volumetría como WM o CCCV, su combinación con el modelo y su desempeño conjunto no logra aportar tan buenos resultados. De hecho, se observa que una adecuada combinación de test cognitivos, grosor cortical y medidas de proteínas $A\beta$ y tTau suele ser la más eficiente. Destaca además la buena correlación existente entre las medidas INT y ECT, cuya combinación ha proporcionado los modelos de mejor rendimiento con valores de SEN, SPE y correlación de 83.82 %, 76.95 % y 0.61 respectivamente.

Evaluación de trayectorias longitudinales

En las figuras 6.4b y 6.4a se muestran las trayectorias *long-term* de cada conjunto de biomarcadores en cada población según criterio *cogstate*. Los vectores de marcadores evaluados han sido [REM HVLTRDLY SFT MEANPUT MEANCAU ABetaTAU BSV] para la población con visitas T1 y [MoCA LNS SDMT HVLTRDLY SFT MEANCAU ABetaTAU] para la población general.



(a) Trayectorias para población con visitas T1



(b) Trayectorias para población general PD

Figura 6.4: Trayectorias *long-term* para las dos poblaciones según criterio *cogstate*

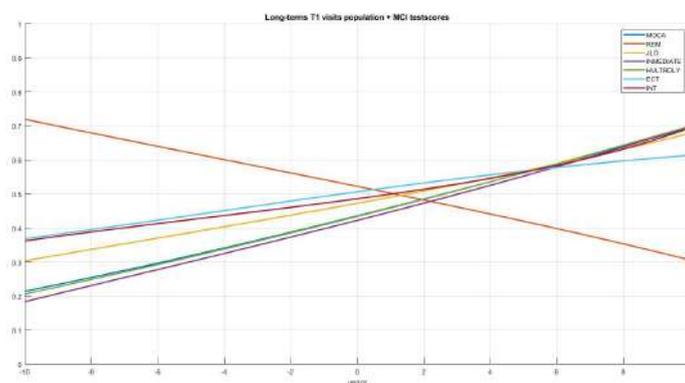
En el momento de comparar las trayectorias trazadas por ambas poblaciones, se observa que comunes a ambas poblaciones como los test NM HVLTRDLY o SFT o los niveles ABetaTAU siguen el mismo comportamiento en ambas poblaciones. Es decir, comienzan con valores que rondan un intervalo comprendido entre el 25 % y el 30 % de la población para finalizar el estudio entre el 55 % y el 60 % con una variación lineal positivo.

Las diferencias más significativas entre ambas poblaciones se aprecian en las medidas DAT y en la inclusión del test REM. Por un lado las medidas MEANCAU Y MEANPUT experimentan un incremento en la pendiente, es decir, la tasa de progreso a declive cognitivo en la población con visitas T1 es significativamente más

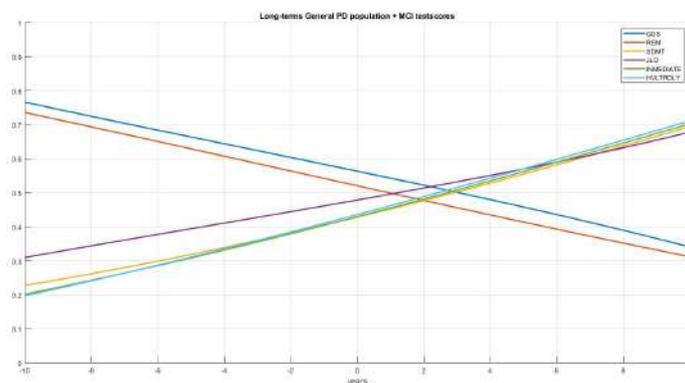
rápida. Se estima que el cambio en la pendiente de la población general a la población con visitas T1 es de, aproximadamente un 25 % más.

Por el otro lado, el descenso lineal y prolongado en el tiempo de resultados REM parece asociar una pérdida de calidad de sueño en esta fase del descanso. Es decir, el declive cognitivo parece poder relacionarse con la agudización de trastornos del sueño, tal como indican estudios de referencia como el de Caspell et al. [24].

En las figuras y se realiza el mismo análisis aplicado sobre el criterio *MCI_testscores*. Los vectores de marcadores evaluados han sido [MoCA REM BJLO INMEDIATE HVLTRDLY ECT INT] para la población con visitas T1 y [GDS REM SDMT BJLO INMEDIATE HVLTRDLY] para la población general.



(a) Trayectorias para población con visitas T1



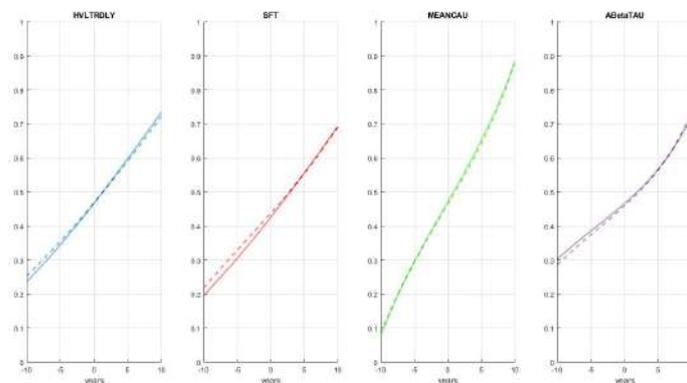
(b) Trayectorias para población general PD

Figura 6.5: Trayectorias *long-term* para las dos poblaciones según criterio *MCI_testscores*

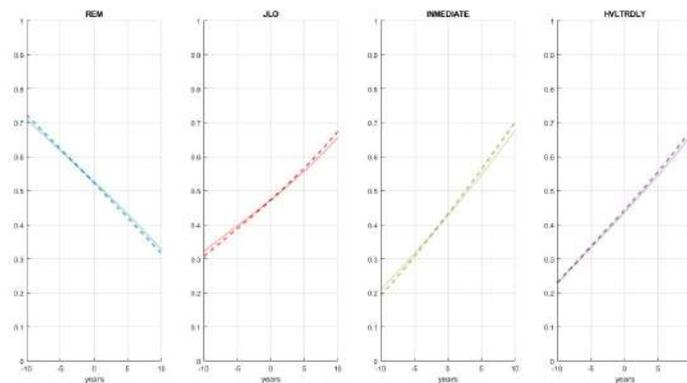
De nuevo, los biomarcadores comunes a ambas poblaciones como las pruebas REM, BJLO, INMEDIATE y HVLTRDLY muestran un comportamiento similar en las dos poblaciones. Las diferencias entre ambas poblaciones se encuentran en la inclusión de las medidas de grosor cortical ECT e INT.

En este caso se observa que aunque ambos marcadores muestran un trazado lineal muy parecido en las etapas de la enfermedad previas a la transición a MCI, a partir de dicho evento la tendencia del marcador INT comienza a despegar llegando a sobrepasarlo en torno al cuarto o quinto año transcurrido desde el evento. Esto es, se observa que el descenso en el Grosor de corteza entorrinal (*Entorhinal Cortex Thickness*) (ECT) sigue un ritmo similar durante toda la evolución de la enfermedad, mientras que el del Grosor de la corteza insular (*Insular lobe Thickness*) (INT) comienza a acelerar a partir de los 2 o 3 años del diagnóstico PD-MCI⁺.

En las figuras y se muestran superpuestas las curvas *long-term* para los biomarcadores comunes a cada población según el criterio examinado. Las curvas de la población con visitas T1 se dibujan en trazo continuo mientras que las de la población general PD lo hacen con línea discontinua.



(a) Trayectorias para marcadores comunes en criterio *cogstate*



(b) Trayectorias para marcadores comunes en criterio *MCI-testscores*

Figura 6.6: Trayectorias *long-term* para marcadores comunes entre las dos poblaciones

La comparación entre trayectorias de la figura indica que, independiente mente de la similitud entre curvas, la inclusión de medidas MRI tenderá a ofrecer curvas de progresión con un comportamiento más lineal. De este modo, el pronóstico ofrecido por estas medidas permite realizar cálculos de tiempo de progresión a MCI más rápidos y exactos.

Los ajustes más significativos, por norma general, son los producidos en el criterio *MCI_testscores*. Esto puede deberse a la propia naturaleza del criterio y a los marcadores que selecciona. Dicho de otro modo, puesto que el criterio *MCI_testscores* no suele incluir biomarcadores tan variados como el *cogstate* y prefieren centrarse en la ponderación de las pruebas NM, la acción correctora proporcionada por los marcadores MRI es mayor en él.

Por otro lado, dado que el criterio *cogstate* sí incluye más a menudo otras medidas provenientes de extracción CSF o déficit dopaminérgico, la interacción entre ellas es más variada y aporta de entrada a la población general curvas ya más linealizadas.

6.2. Conclusión

6.2.1. Análisis general del proyecto

El estudio llevado descrito en este documento supone la continuación de otros trabajos en la búsqueda de un método eficaz de diagnóstico de declive cognitivo leve en pacientes aquejados por la enfermedad de Parkinson. El incremento de la esperanza de vida en los países más desarrollados y el aumento de la población global supone un caldo de cultivo perfecto para un gran crecimiento en el número de casos diagnosticados de esta y otras enfermedades neurodegenerativas como la AD en las próximas décadas.

El desarrollo de nuevos tratamientos paliativos y sistemas de diagnóstico son la principal baza en la lucha contra esta enfermedad. La PD está íntimamente relacionada con el propio proceso de envejecimiento de los seres vivos y un avance descontrolado de la misma supone una rápida pérdida de calidad de vida en el paciente aquejado y en sus seres queridos. Por este motivo, tal como se ha visto a lo largo de este proyecto la búsqueda de modelos de diagnóstico cada vez más tempranos y eficaces supone una importante tarea, ya que ralentiza el avance de la propia patología.

Sin embargo, la PD es una enfermedad condicionada por multitud de factores de tipo genético, ambiental, demográfico o educativo. Esto es, su diagnóstico es una ardua tarea que requiere el manejo de grandes volúmenes de datos, esfuerzos computacionales y cierta pericia por parte del propio responsable del diagnóstico. Dicha tarea puede verse facilitada, al menos en una pequeña parte, gracias a la labor llevada a cabo en este y otros proyectos anteriores y futuros.

La construcción de nuevas poblaciones a partir de grandes volúmenes de datos, la selección de imágenes de calidad sin errores, el control de calidad de las poblaciones y los análisis LME y estadísticos han sido las principales tareas llevadas a cabo en este trabajo.

La inclusión de nuevas imágenes que cumplan previamente con los criterios de

calidad especificados permite el suavizado de trayectorias longitudinales y la homogenización de la población de estudio. Es decir, los nuevos métodos de búsqueda introducidos no solo permiten manejar nuevos lotes de imágenes MRI de más manera más sencilla, sino que también aseguran que éstas posean medidas de la calidad suficiente para no alterar significativamente los resultados de poblaciones anteriores.

Los modelos de análisis masivo, modelos predictivos y modelados de progresión de la enfermedad permiten conseguir información acerca de la evolución de la patología desde un punto de vista espacial y temporal. Es decir con el análisis masivo de MRI se obtienen aquellas regiones que pueden sufrir unos niveles superiores de atrofia o inflamación con el transcurso de la enfermedad, los modelos predictivos arrojan aquellos conjuntos de biomarcadores más eficientes en la tarea de diagnóstico de declive cognitivo y el modelado DPM con GRACE aporta información relativa al momento en el que se produce el empeoramiento de síntomas y la transición del paciente a MCI.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la inclusión de medidas provenientes de imágenes de resonancia magnética favorece la exactitud de los modelos predictivos elaborados. Esto es, el modelo de diagnóstico de declive cognitivo en pacientes PD ofrece una nueva perspectiva a la evolución de la enfermedad y mejora su especificidad, sensibilidad y exactitud con el transcurso del tiempo.

Este tipo de información toma relevancia en el momento de aplicación de medidas que evalúan el espesor y volumen de ciertas regiones del cerebro, ya que ofrece una ponderación temporal de aquellas regiones más afectadas por los distintos procesos de envejecimiento y atrofia neuronal. Los resultados aportados por este tipo de datos pueden relacionarse con el desempeño en otros marcadores relacionados con pruebas neuropsicológicas (los más comunes) y con datos de acumulación de proteínas $A\beta$ y t Tau, los cuales están íntimamente relacionados con el progreso del sujeto PD sin declive a dicho estadio.

Los biomarcadores de origen MRI que más éxito han mostrado han sido aquellos relacionados con medidas de espesor en el córtex como ECT, INT, PHT o MeT. De hecho, la combinación de los dos primeros la que ha aportado una mejora más significativa en uno de los criterios evaluados (MCI_testscores).

Otros marcadores que aportan buenos resultados son aquellos relacionados con diferentes medidas de volumetría como WM, CCCV, NAV o BSV. Tal como se observa en los resultados aportados por el criterio *cogstate*, el desempeño de las volumetrías mejora en combinación con medidas DAT como Absorción media en caudado (MEANCAU) y Absorción media en putamen (MEANPUT) y, sobre todo, con datos de extracción CSF referentes a la acumulación de proteínas $A\beta$ y t Tau.

La combinación de estos marcadores mencionados con algunos de los test neuropsicológicos más comunes ofrece un comportamiento de los modelos de progresión de la enfermedad DPM más fácil de predecir y con una capacidad de detección más

temprana. Esto se debe a que la inclusión de este tipo de marcadores relaciona campos relativamente alejados como los resultados de dichos exámenes con las medidas DAT o extracción CSF.

En otras palabras, la evaluación de variaciones de volumen y grosor cortical condiciona mutuamente los resultados de exámenes NM y de mediciones DAT y CSF. De este modo, las correlaciones aportadas por ambos tipos de criterios mejoran significativamente y ofrecen un tratamiento más lineal de las trayectorias temporales de dichos biomarcadores sobre el total de la población.

Después de todo, un tratamiento más tendiente hacia la linealidad en este tipo de casos, permite ofrecer predicciones más exactas acerca del tiempo de conversión de los sujetos PD-MCI⁺. Lo que facilita la labor de diagnóstico y permite una mejor evaluación de los síntomas en cada paciente.

6.2.2. Aportes

Aporte principal

El principal aporte de este proyecto es el análisis efectuado en la influencia que posee la inclusión de biomarcadores MRI en el diagnóstico predictivo del declive cognitivo de la PD.

Este tipo de análisis ha aportado ciertos conjuntos de marcadores que favorecen la eficiencia de los modelos empleados, además de permitir su mejora con el transcurso del tiempo sentando unas referencias para aquellos conjuntos más correlacionados entre sí. De este modo, la visión de la patología adquiere un nuevo enfoque en el que ya no solamente se evalúa la pérdida de facultades (exámenes NM), los factores de riesgo (consumo de tabaco, alimentación indebida o genética predispuesta entre otros) o los niveles de acumulación de proteínas $A\beta$, tTau y α -sinucléina.

Con la inclusión de marcadores MRI se facilita la caracterización de la enfermedad. Es decir, se definen de forma más precisa aquellas regiones en mayor riesgo de atrofia, los momentos críticos en la evolución de la patología y cómo estos cambios en la propia estructuración del cerebro pueden afectar a los resultados aportados por otros marcadores de diagnóstico.

Otros aportes

Otro aporte a destacar ha sido la comprobación de la importancia de otros marcadores en el diagnóstico de un paciente PD-MCI⁺. Por ejemplo, se ha visto que la combinación de niveles de proteína $A\beta$ con ciertos exámenes cognitivos y marcadores de volumetría mejora considerablemente el desempeño del diagnóstico en poblaciones constituidas enteramente por pacientes con diagnóstico PD positivo.

De igual modo, la ampliación del repositorio de neuroimágenes disponible con toda la información proveniente de ellas se considera una labor costosa e importante, pero que facilita el análisis de grandes poblaciones en periodos largos de tiempo. Los criterios de selección de neuroimágenes por procesar presentes en los algoritmos de las secciones 4.2 y 4.3 pueden suponer una ayuda si en el futuro se requieren buscar nuevas imágenes MRI o evaluar la composición de la población presente.

6.2.3. Limitaciones

Respecto a estudios anteriores [95][39][39] que han servido como referencia para este aquí presente, existen ciertas limitaciones que se han logrado solventar mientras que otras todavía pueden requerir de un estudio más profundo.

Una de las limitaciones más importantes en las primeras etapas de este proyecto ha sido el coste computacional requerido por el procesamiento de imágenes MRI. Dicha problemática ha podido ser resuelta gracias al uso de Computación de altas prestaciones (*High Performance Computing*) (HPC) mediante el clúster Magerit-3.

Otra ha sido el manejo de las población principal de estudio. En ocasiones aparecían visitas repetidas que solamente una vez procesadas, se apreciaba que toda su información había sido extraída o no eran de la calidad suficiente. De este modo, existía el riesgo de perder tiempo, dinero y energía en procesos computacionales no requeridos. La inclusión de nuevos algoritmos de selección de visitas y sujetos ha podido solucionar una parte de esta problemática, facilitando así la tarea de manejar un volumen de datos cada vez más grande.

Una limitación que no se ha podido solventar totalmente y que ocupa un lugar central, es la propia definición de la población de estudio. Esta población es un conjunto de visitas y sujetos que, aunque puede extenderse por periodos de tiempo prolongados, está desequilibrada. Es decir, el abandono de los sujetos de estudio favorece que exista un número mayor de visitas *baseline* que de otro tipo.

6.2.4. Experiencia personal

La consecución de este proyecto me ha permitido adquirir una serie de conocimientos de gran utilidad en los campos de la ciencia de datos y la inteligencia artificial.

En el ámbito puramente profesional, el manejo de grandes volúmenes de información así como el aprendizaje de nuevos algoritmos de clasificación inteligente o facultades de programación me ha permitido adquirir una valiosa experiencia que no podría haber obtenido de otra manera. Así mismo, estas tareas han acabado supo-

niendo un salto cuantitativo en mi propia capacidad de análisis de datos y síntesis de resultados, permitiéndome relacionar de forma rápida y precisa conceptos que resultan novedosos, complejos e innovadores.

La consecución de este proyecto también me ha permitido poder mejorar mi capacidad de trabajo y autoexigencia. Así mismo, sólo a base de leer líneas y líneas de código, documentación y distintos artículos científicos he podido mejorar mis propias habilidades.

Del mismo modo, este proyecto me ha aportado una nueva perspectiva de la importancia de la labor investigadora, más si cabe en campos con una dimensión humana tan grande como el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Con este trabajo he comprendido la importancia del contraste de fuentes, la elaboración de experimentos o el manejo de bases de datos de buena calidad que proporcionen información de manera desinteresada como PPMI. Ya que, ante la falta del presupuesto en muchas ocasiones, estas herramientas resultan vitales para avanzar en la lucha contra este tipo de enfermedades .

6.3. Desarrollos futuros

Entre los desarrollos futuros que se pueden implementar como mejoras de este proyecto o nuevas líneas de trabajo se pueden mencionar:

- Continuar aumentando la población de estudio y sus visitas, de forma que se obtengan más sujetos PD-MCI⁺ con series de visitas prolongadas en el tiempo.
- Incluir visitas y sujetos de otras bases de datos diferentes a PPMI como puede ser ADNI.
- Evaluar los efectos de la inclusión de sujetos enfermos de otras patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Al existir cierto grado de comorbilidad entre ambas enfermedades, se podría evaluar qué procesos de atrofia comparten y cómo afectan a su desarrollo.
- Añadir a la batería de modelos predictivos y DPM ya existente otros nuevos y evaluar su rendimiento.
- Mejorar el código desarrollado para hacerlo más eficiente

Apéndice A

Análisis estadístico aplicado a ciencias de la salud.

A.1. Introducción.

El análisis estadístico representa una disciplina clave en el estudio e investigación de cualquier ciencia experimental. En el ámbito de las ciencias de la salud, el crecimiento en la capacidad de procesamiento de las últimas tecnologías ha supuesto que esta disciplina esté más presente que nunca en los estudios clínicos de diversas patologías. Los campos actualmente más punteros pueden ser técnicas de diagnóstico de enfermedades, análisis epidemiológicos, elaboración de tratamientos, desarrollo de fármacos o evolución de cuadros clínicos.

Aunque aparentemente la causa más importante de estos avances sea el progreso en tecnologías de computación, en verdad existe otro factor igual de valioso como son las técnicas de análisis estadístico, tanto desde una perspectiva cualitativa o cuantitativa como desde una perspectiva longitudinal o transversal.

El objetivo de este apéndice es presentar una pequeña introducción a las pruebas y métodos estadísticos que han sido de utilidad para la consecución de este proyecto.

A.2. Conceptos básicos.

A.2.1. Inferencia estadística.

La estadística inferencial es una rama de la estadística responsable del desarrollo de métodos y criterios capaces de definir las propiedades de una población. Es muy utilizada en la toma de decisiones y en la valoración de predicciones.

Este tipo de estadística es la más recomendada para muestras difusas y de alta variabilidad, esto es, en muestras en las que no es posible contar con todos los datos

de todos los individuos. Por este motivo, para compensar este factor distorsionador se suele recurrir al empleo de muestras aleatorias.

La inferencia estadística utiliza principalmente dos herramientas: la estimación de parámetros y las pruebas de hipótesis.

A.2.2. Pruebas de hipótesis.

La prueba de hipótesis es una de las principales referencias en cuanto a estadística diferencial. Este procedimiento está basado en elaborar y verificar la evidencia de un enunciado que describa un aspecto de la población de estudio.

La prueba de hipótesis siempre trabaja con dos posibles tipos de hipótesis:

Hipótesis nula (H_0)

Indica que el valor numérico (X) que describe una determinada característica de la población, debe ser igual a un valor supuesto para ello (X_0).

Hipótesis alternativa (H_a)

El valor numérico que describe la característica de estudio (X) es distinto del propuesto por la hipótesis nula (X_0). Este valor puede ser mayor o menor que el planteado originalmente. La hipótesis alternativa puede ser unilateral o bilateral.

- La variante unilateral especifica si el parámetro de estudio es distinto del planteado en una única dirección. Es decir, tan sólo puede ocurrir una de las siguientes situaciones:
 1. $X < X_0$
 2. $X > X_0$
- En cambio, la variante bilateral busca especificar si el valor de estudio es mayor o menor que el propuesto. En otras palabras, únicamente puede manejar la situación $X \neq X_0$.

Una forma fácil y sencilla de ver en práctica estas variantes es gracias a las pruebas de colas (figura A.1). La hipótesis alternativa unilateral se correspondería a una *prueba de una cola* y la bilateral a una *prueba de dos colas*.

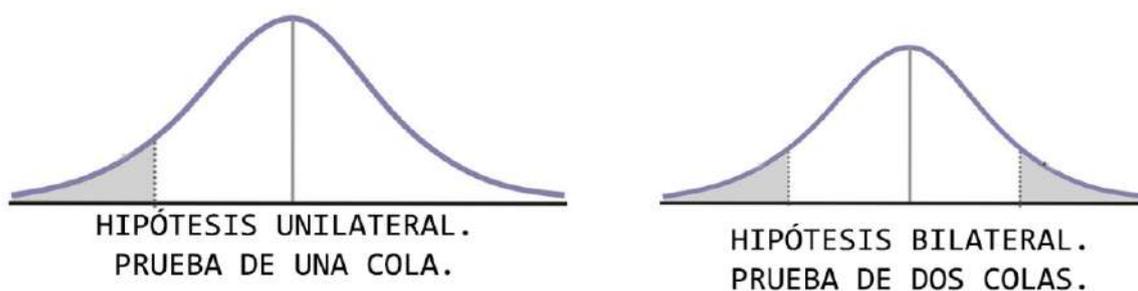


Figura A.1: Correspondencia entre tipos de hipótesis y pruebas de una o dos colas

A.2.3. Estadísticos y p-valor.

El contraste de hipótesis da lugar a los denominados *estadísticos*. Un estadístico es una parámetro de prueba cuyo valor proviene de los datos de la muestra y sigue una distribución probabilística definida.

Debido a que el valor del estadístico depende de una determinada distribución de probabilidad, es posible hablar de *la probabilidad con la que el estadístico puede alcanzar un valor determinado*. A esta probabilidad se la conoce como *p-valor* y puede variar entre cero y la unidad. Los p-valores suelen trabajar con la suposición de que la hipótesis nula es verdad. Es decir, los p-valores muy pequeños estarán tratando con un suceso muy poco probable y viceversa.

Los datos de entrada pueden ser descritos de múltiples formas. Es posible tratar con datos paramétricos, cualitativos, cuantitativos, continuos, discretos, etc. Por este motivo existen varios estadísticos, cada uno especializado en el tratamiento de un tipo concreto de datos. Algunos de los más famosos son la *T de Student*, la *F de Snedecor*, o la *distribución normal Z*.

Para determinar si una hipótesis es verdad o no, deben ser establecidas las denominadas *Regiones de rechazo*. Las regiones de rechazo son intervalos de la distribución en los cuales es posible asumir que la hipótesis nula es falsa. De esta forma, si el p-valor del estadístico pertenece a la región de rechazo la hipótesis nula será rechazada. Para definir las regiones de rechazo, lo más común es establecer un *nivel de significancia* (α). Si el p-valor ensayado es menor a este nivel de significancia, la hipótesis debe ser rechazada.

La dinámica de rechazo de hipótesis puede comprenderse mejor observando la figura A.2:

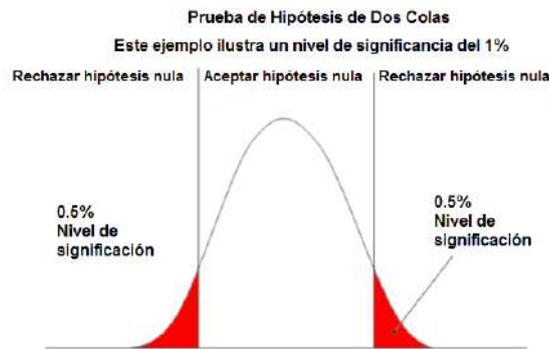


Figura A.2: Ejemplo de rechazo de hipótesis.

A.2.4. Tratamiento de errores.

No todos los experimentos parten con la hipótesis correcta ni pueden realizarse en las condiciones más ideales, por lo que en el diseño de experimentos siempre será necesario contar con un tratamiento de errores.

Otro concepto importante que debe ser definido es la *Potencia de la prueba* (β). La potencia de la prueba indica su capacidad para funcionar de la forma planteada con una probabilidad de valor $1 - \beta$. En otras palabras, una β de valor 0.05 indica que existe un 5 % de posibilidades de que la prueba realizada haya fallado.

En el diseño de un experimento, los errores relacionados con la hipótesis pueden ser:

- **Errores de Tipo 1:** La hipótesis nula es considerada falsa cuando en realidad es verdadera. La probabilidad de que este tipo de error ocurra es igual al valor del nivel de significancia (α). Es decir, un error de tipo I del 15 % implica que el experimento diseñado cuenta con un nivel de significancia $\alpha = 0,15$. Si este error es cometido, se dice que el test ha dado un *falso positivo*.
- **Errores de Tipo 2:** La hipótesis nula es considerada verdadera pero en realidad es falsa. La probabilidad de que este tipo de error se dé es igual al valor de la potencia de la prueba (β). Si este error es cometido, se dice que el test ha dado un *falso negativo*.

A.2.5. FDR y q-valores

El cálculo de los p-valores puede suponer la distorsión de los resultados finales cuando se analizan grandes volúmenes de datos provenientes de fuentes diferenciadas. Es decir, cuando se realizan numerosas pruebas de hipótesis que pueden originar errores de tipo I. La corrección de estos errores puede efectuarse recurriendo al cálculo de q-valores.

Un q-valor inferior a una determinada cantidad mide la FDR que se debería tomar si se acepta la prueba efectuada para un p-valor igual o inferior al utilizado.

Es decir, el q-valor indica el máximo error de tipo I que se puede cometer para un p-valor concreto.

Si bien el cálculo de p-valores ha sido la norma general durante mucho tiempo, gracias a los estudios de John D. Storey y Robert Tibshirani [99] se comenzó a extender el uso de q-valores al diseñar un método de aproximación rápido y efectivo para la conversión de valores p a q.

Para una comprensión conceptual más profunda de la FDR y los q-valores, se recomienda el estudio del ejemplo disponible en [54].

A.2.6. Calidad del experimento

La introducción de la veracidad de los resultados positivos y negativos conduce a elaborar indicadores que arrojen una idea de la fiabilidad del experimento y sus resultados. Estos indicadores son:

- **Sensibilidad (*Sensitivity*) (SEN)**

Son los verdaderos positivos entre el total de todos los positivos. Es decir, la suma de los verdaderos positivos y los falsos negativos (FN). En un estudio de modelos predictivos como el presente, la sensibilidad podría ser caracterizada como el ratio de sujetos MCI⁺ y de sujetos MCI totales. De forma más general, la sensibilidad puede ser definida como la probabilidad arrojada por un estimador para dar como casos positivos todos aquellos casos realmente enfermos.

- **Especificidad (*Specificity*) (SPE)**

Detecta los verdaderos negativos entre el total de los casos sanos. Dicho total de las muestras está formado por la suma de los verdaderos negativos y los falsos positivos. En otras palabras, es la probabilidad de que la prueba dé resultado negativo si la hipótesis de partida no se cumple.

- **Exactitud (*Accuracy*) (ACC)**

Detecta las muestras verdaderas sobre el total, compuesto por la suma de muestras positivas (P) y negativas (N). Se utiliza para indicar la cercanía del valor real respecto al obtenido por la prueba.

$$SEN = \frac{VP}{VP + FN} \quad SPE = \frac{VN}{VN + FP} \quad ACC = \frac{VP + VN}{N + P}$$

Figura A.3: Definición de indicadores de calidad.

Un buen análisis siempre buscará que tanto la sensibilidad como la especificidad tengan valores cercanos a la unidad, ya que ambos son complementarios. La relación entre ambos valores puede ser evaluada a través de las curvas ROC. Las curvas ROC representan la relación entre ambas variables, situando a la especificidad en el eje horizontal y a la sensibilidad en el vertical.

El parámetro clave para determinar la calidad de un análisis es el Área bajo la curva (*Area Under the Curve*) (AUC). En los diagramas de curvas ROC, cuanto más cercano sea este valor a la unidad, mayor será la calidad del experimento y del análisis. En la figura se aprecia varios ejemplos de curvas ROC de diferentes calidades.

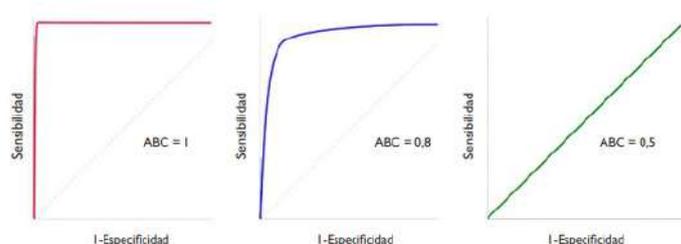


Figura A.4: Curvas ROC de calidades *Perfecta*, *Buena* y *Mala* respectivamente.

A.3. Modelos de análisis de la varianza.

El Análisis de Varianza (*ANalysis Of VAriance*) (ANOVA) es una herramienta enfocada al tratamiento de una de series de variables pertenecientes a distintos grupos. Es decir, su objetivo es evaluar en qué medida un sólo marcador estadístico permite discernir entre las distintas poblaciones de estudio.

El ANOVA es ampliamente utilizado en el diseño de experimentos y en el contraste de hipótesis. Dichos experimentos tienen por objetivo evaluar el efecto de la modificación de una variable en la variabilidad de una respuesta. Este tipo de análisis puede verse sometido a distintos condicionantes que pueden estar impuestos por la propia naturaleza del experimento o por las condiciones de diseño deseadas. Por este motivo en los análisis ANOVA es común oír hablar de:

- **Unidad experimental:** Objeto o magnitud de la que se toman medidas para su análisis.
- **Factor:** Variable *a priori* independiente que puede ser modificada a voluntad por el autor del experimento.
- **Nivel:** Variable que indica la intensidad de un factor.
- **Tratamiento:** Combinación concreta de los mismos niveles de un factor.
- **Respuesta:** Variable del experimento devuelta y medida.

Para acotar el poder discriminatorio que tiene una variable estadística, el análisis ANOVA utiliza una distribución *f de Fischer*. Es decir evalúa la correlación entre la variabilidad dentro de grupos y la variabilidad entre grupos. Para una correcta evaluación es necesario que, dentro de cada población, todas las observaciones de la variable de estudio siempre sigan una distribución normal con la misma varianza

(σ^2) .

La herramienta indispensable para representar gráficamente un análisis ANOVA son los *diagramas de cajas y bigotes*. Estos diagramas, como el de la figura ??, están compuestos por:

- **Línea central de mediana:** Línea situada en el valor central de las medidas ordenadas de menor a mayor. Dicha línea sitúa a cada lado la mitad de las medidas.
- **Líneas de cuartiles:** Son las líneas que cierran la caja por la parte superior y por la parte inferior. Dichas líneas representan la ubicación del primer y tercer cuartil, es decir, las que respectivamente dejan por detrás al 25 % y al 75 % de la población de estudio.
- **Extremos:** Son las líneas que representan los valores máximos y mínimos alcanzados por la variable de estudio. Dichas líneas se encuentran unidas a la caja por unas líneas perpendiculares denominadas *bigotes*.
- **Valores atípicos:** Son puntos alejados de los extremos. Representan valores fuera de lo esperado que no poseen una incidencia lo suficientemente elevada para ser tomados en cuenta.

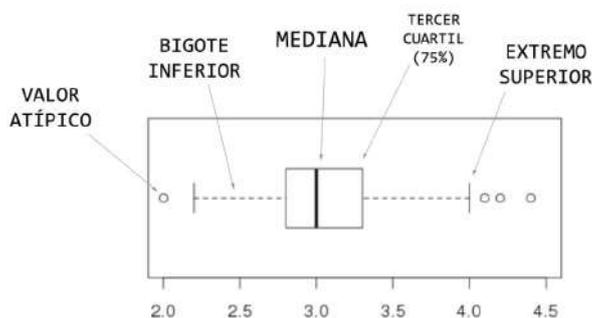


Figura A.5: Partes de un diagrama de cajas.

En la figura ?? es mostrada la correspondencia entre un diagrama de cajas y distintas distribuciones que cumplen las condiciones de evaluación.

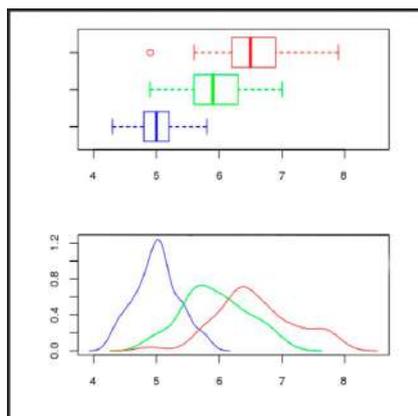


Figura A.6: Correspondencia entre diagramas de cajas y bigotes y distribuciones normales de igual varianza.

A.4. Métodos no paramétricos.

En ocasiones los experimentos realizados devuelven resultados que no pueden ser medidos directamente. Esto es, se requiere elaborar una escala numérica arbitraria que pueda indicar qué tan buenos o próximos son los valores medidos respecto a unos valores definidos como referencia. Los métodos estadísticos necesarios para llevar a cabo este tipo de experimentos son los conocidos como *Métodos estadísticos no paramétricos*.

Este tipo de métodos de forma general, más que analizar varianzas y medias poblacionales, discriminan entre las propias poblaciones de estudio. Es decir, definen a las distintas poblaciones por valores o cualidades generales y poco a poco diferencian los miembros pertenecientes a unas y a otras. Usualmente, este tipo de clasificación es realizada en base al incumplimiento de las suposiciones de partida.

A.4.1. Prueba U de Mann-Whitney.

Éste es un ensayo de tipo no paramétrico que suele ser aplicado para diferenciar y definir dos muestras mutuamente independientes. Fue diseñada en torno a 1945 por el químico y estadístico estadounidense Frank Wilcoxon [107] de forma que, inicialmente, sólo pudiera ser aplicada a muestras diferentes de tamaño igual o similar. No obstante, unos pocos años después los matemáticos Henry B. Mann y Donald R. Whitney probaron que este test podía ser extendido a muestras de tamaño arbitrario. [63]

La prueba U de Mann-Whitney es considerada como la versión no paramétrica del *test T de Student*, por lo que está planteada para discernir en qué grado dos distribuciones son homogéneas. Para ello es necesario que:

- Las observaciones de ambas distribuciones sean independientes.

- Las variables de trabajo sean continuas o en su defecto, ordinales.
- La distribución de ambos grupos tiene el mismo comportamiento para la hipótesis nula (H_0).
- De encontrarse en la hipótesis alternativa (H_1), los valores de una distribución deben mostrar una clara tendencia a ser superiores a los de la otra. Es decir, ambas distribuciones deben ser diferentes.

El estadístico más importante de esta prueba es el estadístico U , el cual proviene de efectuar el mínimo entre los valores U_1 y U_2 . En estas ecuaciones n_1 y n_2 son el número de observaciones de cada población, y R_1 y R_2 son los correspondientes rangos de cada observación.

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - \sum R_1 \quad (\text{A.1})$$

$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - \sum R_2 \quad (\text{A.2})$$

En caso de haber un número superior a 20 observaciones en cada muestra, se consideran ambas poblaciones como lo suficientemente grandes para aproximar su distribución por una distribución normal. En dicha distribución aproximada los valores de la media y de la desviación estándar son:

$$\bar{U} = \frac{n_1 n_2}{2} \quad (\text{A.3})$$

$$\sigma_U = \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}} \quad (\text{A.4})$$

Esta distribución normal viene definida por la ecuación:

$$z = \frac{U - \bar{U}}{\sigma_u} \quad (\text{A.5})$$

A.4.2. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

La prueba de rangos con signo de Wilcoxon es una de las alternativas para poblaciones cuyas distribuciones no pueden ser aproximadas a una distribución normal. Este tipo de test está especialmente planteado para experimentos que pueden establecer comparaciones entre pares de muestras.

Por su naturaleza, el test de rangos con signo de Wilcoxon es aconsejado para muestras de pequeño tamaño. En este tipo de muestras cualquier variación particular puede modificar enormemente el resultado global, por lo que si bien este test no es capaz de eliminar este defecto, sí puede mitigarlo. Para ello se requiere que el experimento:

- Permita la comprobación de que las dos poblaciones de trabajo no sigan una distribución normal. Dicha comprobación debe ser realizable a través de procedimientos gráficos o de contraste de hipótesis .
- Posea datos que sean de carácter ordinal y dependiente.
- Siga una distribución simétrica respecto de un valor definido. El tipo de distribución seguida no afecta a los resultados de la prueba.

En cuanto a la descripción de las hipótesis:

- La hipótesis nula (H_0) supone que la mediana de las diferencias entre pares de datos es siempre cero.
- La hipótesis alternativa (H_a) puede presentarse con un valor distinto de cero.

El estadístico que define esta prueba es el estadístico W . Dicho estadístico está definido como el máximo entre la suma de los rangos de signo positivo (W^+) y la suma de los rangos de signo negativo (W^-). Con este estadístico ya obtenido es posible calcular su probabilidad de alcanzar valores iguales a los observados.

Para un uso correcto del estadístico W es de gran importancia que se tenga en cuenta el tamaño de la muestra. Si dicha muestra es inferior a las 25 observaciones, es necesario comprobar en una tabla de Wilcoxon si el valor de W obtenido es igual al que figura en la tabla. De ser así se considera que las muestras no poseen diferencias significativas.

Para muestras con más de 25 observaciones, es posible aproximar su comportamiento por el de una normal definida por las ecuaciones A.9:

$$\bar{W} = \frac{n(n+1)}{4} \quad (\text{A.6})$$

$$\sigma_W = \sqrt{\frac{n(n_1+1)(n_2+1)}{12}} \quad (\text{A.7})$$

$$Z = \frac{W - \bar{W}}{\sigma_W} \quad (\text{A.8})$$

$$(\text{A.9})$$

A.5. Modelo de efectos lineales mixtos

A.5.1. Definición

El Modelo de efectos lineales mixtos (*Linear Mixed Effects*) (LME) es un algoritmo utilizado para el trazado y análisis de trayectorias temporales de diversos datos. Propuesto por primera vez por Bernal et al. en [17], este modelo estadístico se presenta como una adaptación del clásico modelo lineal a estudios de perspectiva

longitudinal. De igual modo, se introduce como una alternativa a otras herramientas de análisis longitudinal típicos como el análisis ANOVA.

Los datos empleados en un estudio longitudinal se caracterizan por:

- Estar ordenados en el tiempo de forma que se trace la trayectoria típica de un proceso biológico continuado.
- Disponer de mediciones obtenidas en serie y con correlación positiva para cada sujeto del grupo de trabajo. En el caso de este trabajo, al estudiarse un proceso biológico, la curva de trayectoria representada debe ser suave.
- Poseer una varianza entre sujetos sometida a cambios durante la consecución del estudio.
- Presentar discontinuidades. Es decir, es común encontrarse con conjuntos de datos no uniformes o ausentes para periodos concretos de tiempo.

A.5.2. Ecuación general

A partir de la *Toolbox* de MATLAB elaborada por el propio Bernal y sus compañeros [18][17][19][91], es posible minimizar la pérdida de datos de un conjunto de imágenes que ha pasado por un procesamiento longitudinal. La ecuación que define este proceso es:

$$Y_i = X_i\beta + Z_ib_i + e_i \quad (\text{A.10})$$

En la ecuación A.10:

- Y_i es el vector de n_i medidas del sujeto i .
- X_i es la matriz de dimensión $n_i \times p$ que agrupa los datos de los efectos fijos en las p visitas del sujeto i . Es decir, recoge la información del sexo, la edad, los años de educación o fenotipo del paciente en cada una de sus visitas.
- β es el vector de tamaño $p \times 1$ que agrupa los coeficientes de regresión de cada visita y se considera el mismo para todos sujetos del grupo de estudio.
- Z_i es la matriz de dimensión $n_i \times q$ (con $q \leq p$) que representa los efectos aleatorios de las medidas. Es decir, parámetros relacionados con las propias medidas como la intensidad de imagen, el tiempo entre medidas o el movimiento del cráneo entre otros.
- b_i es el vector de tamaño $q \times 1$ que introduce los coeficientes de regresión para la ponderación de los efectos aleatorios.
- e_i es el vector de tamaño $n_i \times 1$ responsable de los errores de medida.

A diferencia del vector β , los vectores b_i y e_i varían según el sujeto examinado. Cada uno de estos vectores sigue los valores aportados por las distribuciones normales A.11 y A.12 respectivamente

$$b_i \sim N(0, D) \quad (\text{A.11})$$

$$e_i \sim N(0, \sigma^2 I_{n_i}) \quad (\text{A.12})$$

En ellas, el término D representa la matriz de covarianza directamente aplicada sobre la población mientras que σ^2 produce el mismo efecto sobre el sujeto indicado por la matriz identidad I_{n_i} .

La ecuación A.10 puede verse afectada por variaciones en el tiempo. Para estos casos se prefiere emplear la ecuación A.13. En ella el subíndice j marca el número de medida realizada para el sujeto i en el instante de medida t_{ij} .

$$Y_{ij} = (\beta_1 + b_{11}) + (\beta_2 + b_{21})t_{ij} + e_{ij} \quad (\text{A.13})$$

Medias y covarianzas

El LME hace un fuerte distinción entre las medias condicionales y marginales. Para el LME la media condicional se efectúa sobre cada sujeto y depende de tanto los efectos fijos como los aleatorios, tal como indica la ecuación A.14.

$$E(Y_i|b_i) = X_i\beta + Z_ib_i \quad (\text{A.14})$$

En cambio, la media marginal se aplica sobre el conjunto de la población y tan solo depende de los efectos fijos de cada sujeto. Como puede verse en la ecuación A.15.

$$E(Y_i) = X_i\beta \quad (\text{A.15})$$

Nótese cómo la presencia de los efectos fijos en ambos tipos de media obliga a trabajar con una población homogénea en este campo, y por tanto, que todos los vectores β sean idénticos. Dicho de otro modo, la media condicionada para cada sujeto puede calcularse gracias a la inclusión de los efectos aleatorios en la ecuación A.14.

Con la covarianza condicional (ecuación A.16) y la covarianza marginal (ecuación A.17) ocurre un efecto similar. En este caso se sustituye la influencia de los efectos fijos por la de los errores de medida

$$Cov(Y_i|b_i) = Cov(e_i) = \sigma^2 I_n \quad (\text{A.16})$$

$$Cov(Y_i) = Cov(Z_ib_i) + Cov(e_i) = Z_i D Z_i^T + \sigma^2 I_{n_i} \quad (\text{A.17})$$

A.5.3. Estimación de parámetros

Para el cálculo de parámetros del vector β se realiza una Estimación de máxima probabilidad (*Maximum-Likelihood Estimation*) (MLE). La MLE es calculada gracias la siguiente ecuación:

$$\hat{\beta} = \left(\sum_{i=1}^m X_i^T \hat{\Sigma}_i^{-1} X_i \right) \sum_{i=1}^m X_i^T \hat{\Sigma}_i^{-1} y_i \quad (\text{A.18})$$

A.5.4. Prueba de hipótesis

Para una matriz de contraste L ya dada se trabaja sobre las hipótesis: $H_0 : L\beta = 0$ y $H_1 : L\beta \neq 0$

También se incluye la matriz de covarianza asintótica estimada de $\hat{\beta}$:

$$C\hat{\sigma}_{asymptotic}(\hat{\beta}) = \left(\sum_{i=1}^m X_i^T \hat{\Sigma}_i^{-1} X_i \right)^{-1} \quad (\text{A.19})$$

Así la potencia del método resulta coincidir con una distribución F de Snedecor, definida en este caso por la ecuación A.20.

$$F = \frac{\kappa(L\hat{\beta})^T (LC\hat{\sigma}_{asymptotic}(\hat{\beta})L^T)^{-1} L\hat{\beta}}{\text{rank}(L)} \quad (\text{A.20})$$

A.6. Análisis de supervivencia

En el análisis de datos en ocasiones es necesario realizar el seguimiento de un conjunto de variables durante un periodo de tiempo para evaluar la ocurrencia de un determinado suceso de estudio. En el campo de las ciencias de la salud, se dice que el análisis de supervivencia engloba a todas aquellas técnicas estadísticas que permiten evaluar la transición de un sujeto de un estado a otro, siendo dicha transición el finel tiempo de estudio para cada paciente.

En el caso de este proyecto, el análisis de supervivencia se efectúa sobre aquellos sujetos con diagnóstico PD positivo en los que se desea evaluar su tránsito a Declive cognitivo leve (Mild Cognitive Impairment). Es decir, el evento de estudio es el paso a declive cognitivo leve. Para la discriminación de este tipo de pacientes y la elaboración de un análisis de supervivencia se definen dos tiempos característicos:

- **Tiempo de conversión (*Convert Time*):** Tiempo transcurrido desde la primera visita del estudio o *baseline* hasta que se produce el evento de estudio.
- **Tiempo de censura (*Censuring Time*):** Tiempo transcurrido hasta la última visita examinada sin haberse producido el evento de estudio.

A.6.1. Modelo de Cox

El modelo de análisis de riesgo propuesto es el definido por Cox et al. en [30]. En él se expresa la relación entre la función de riesgo $h(t, X)$ para un sujeto en un tiempo t a través de un vector explicativo X , una función de riesgo base $h_o(t)$ y un vector de coeficientes de regresión α .

$$h(t, X) = h_o(t) \exp \left(\sum_{k=1}^p \alpha_k X_k \right) \quad (\text{A.21})$$

El modelo de Cox tiene un componente semiparamétrico definido por la función de riesgo de referencia $h_0(t)$. La utilización de esta componente no paramétrica puede evitarse recurriendo a la razón de riesgo HR .

La razón de riesgo HR (ecuación A.22) cuantifica la probabilidad de un sujeto X_S de sufrir el evento de estudio tomando como referencia la información de otro sujeto modelo X_R . Una razón $HR > 1$ indica que las probabilidades de transición del sujeto X_S son superiores a las del de referencia X_R . Una $HR < 1$ indica que el riesgo de conversión del sujeto examinado ha descendido.

$$HR(X_S, X_R) = \frac{h(t, X_S)}{h(t, X_R)} = \exp\left(\sum_{k=1}^p \alpha_k (X_{S,k} - X_{R,k})\right) \quad (\text{A.22})$$

El cálculo de coeficientes del vector α se realiza mediante un método de maximización de probabilidad parcial como el propuesto por la ecuación A.23. En ella, L_m representa la función de probabilidad del vector α en el evento de medida de tiempo de conversión m .

$$L = \prod_{m=1}^M L_m(\alpha) \quad L_m(\alpha) = \frac{h(t_m, X_m)}{\sum_{r=1}^{R_m} h(t_m, X_r)} \quad (\text{A.23})$$

El modelo de Cox puede extenderse para variables dependientes o independientes del tiempo. En la ecuación A.24, el término exponencial incluye los efectos de las variables dependientes del tiempo a través del vector $Y(t)$ y sus coeficientes representados por el vector δ . De manera usual, los coeficientes de los vectores α y δ son estimados mediante un algoritmo mRMR.

$$h(t, X) = h_0(t) \exp\left(\sum_{k=1}^{p_1} \alpha_k X_k + \sum_{l=1}^{p_2} \delta_l Y(t)_l\right) \quad (\text{A.24})$$

Apéndice B

Introducción a la neuroimagen

La finalidad de este anexo es ofrecer una descripción simplificada del funcionamiento de los equipos de imagen MRI, ya que las imágenes obtenidas a partir de esta técnica han sido de vital importancia para la realización de este trabajo.

B.1. Diagnóstico de la PD y técnicas MRI

El diagnóstico del Parkinson en etapas tempranas es una tarea difícil hasta para el médico más experimentado. Las principales causas son la similitud de síntomas de esta enfermedad con otros trastornos neurológicos de la misma familia y su evolución dinámica y condicionada a multitud de factores genéticos, ambientales o psicológicos.

Las técnicas basadas en la obtención de Imagen de Resonancia Magnética (*Magnetic Resonance Image*) (MRI) son de las más empleadas en el diagnóstico temprano de la PD. Se trata de métodos no invasivos que se sirven del fenómeno de resonancia magnética de los núcleos atómicos polares para producir imágenes tridimensionales con alto detalle. Cuando el cerebro es enfocado por este tipo de emisión, el contraste creado entre la respuesta de la sustancia blanca y la sustancia gris resulta ideal para estudios relacionados con trastorno neurológicos, exámenes tumorales, derrames cerebrales o fisuras musculares.

B.2. Funcionamiento de equipo MRI

Un equipo MRI trabaja con fuertes campos magnéticos estáticos creados por un par de imanes de alta potencia. Estos campos magnéticos suelen tener una magnitud de entre 0.5 y 3 Teslas, es decir, hasta 60000 veces superior a la propia radiación electromagnética del planeta Tierra.

Si bien la radiación emitida por un equipo MRI no es ionizante, es necesario disponer de ciertas normas de seguridad en su empleo e informar al paciente de los posibles efectos secundarios. Después de someterse a un escáner MRI, el paciente puede experimentar durante unos pocos minutos síntomas de mareo, vértigo y pérdi-

das de equilibrio por la excitación a la que se han visto sometidas las moléculas de su cerebro. Está demostrado que estos síntomas son pasajeros y de naturaleza no maligna en el medio y largo plazo.

Debido a la gran cantidad de potencia requerida para la emisión de un campo magnético fuerte y constante -con las menores pérdidas y distorsiones posibles- el diseño de los equipos MRI cuenta con hasta cuatro tipos distintos de bobinas. Las distintas bobinas empleadas pueden apreciarse en la figura B.1, éstas son:

- **Imanes.**
Generan un campo magnético B_0 constante de entre 1.5 T y 3 T en el eje vertical z .
- **Bobinas de gradiente.**
Son tres bobinas. Cada una está orientada en la dirección de uno de los ejes cartesianos y son las responsables de generar otro campo magnético que a través de superposición, pueda modificar la intensidad del campo B_0 de los imanes en su respectivo eje.
- **Bobinas de radiofrecuencia.**
Son los sistemas receptores-emisores de las radiofrecuencias enfocadas a los órganos objetivo.
- **Bobinas estabilizadoras.**
Mantienen un campo magnético neto B estático y homogéneo.

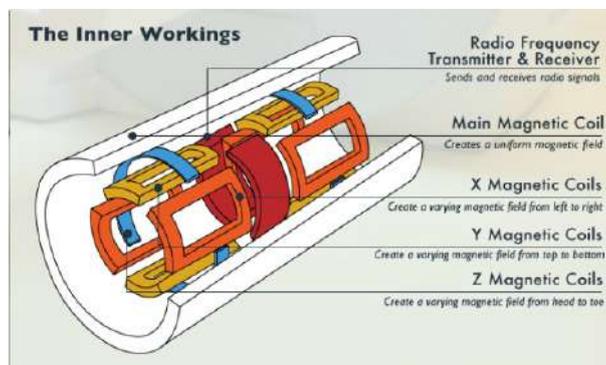


Figura B.1: Sistema de bobinas en equipo MRI.

Todos los equipos MRI disponen también de una unidad de control informatizada que se emplea para el adecuado control del sistema de bobinas y la toma y análisis de datos.

B.3. Fundamento físico

La clave de las imágenes MRI se encuentra en los núcleos de hidrógeno. Los átomos de este elemento tan solo poseen un único protón en rotación. El movimiento de rotación del protón del hidrógeno crea su propio campo magnético buscando siempre

la menor pérdida energética .

Cuando un átomo de hidrógeno es excitado por una radiación electromagnética, su eje de rotación tiende a alinearse en paralelo con la dirección de menor pérdida energética. Estas son las direcciones paralelas y antiparalelas a las líneas del campo magnético B_0 .

Una vez los protones se encuentran alineados, a través de la emisión de ondas de radiofrecuencia (RF) se aumenta su nivel energético. De este modo, no les queda más opción que alinearse en la dirección antiparalela al campo B_0 para minimizar las pérdidas de energía, lo que genera un vector de *magnetización longitudinal*.

Cuando el protón del átomo de hidrógeno está situado antiparalelamente al campo B_0 , se aplica un segundo pulso de RF que provoca que todos los protones afectados por él se muevan coordinados al unísono o *en fase*. De este modo se ha conseguido crear un vector de magnetización \vec{M} contenido en el plano XY. El vector \vec{M} es ideal para el control de la dirección del campo electromagnético a enfocar sobre el órgano objetivo. Este suceso es conocido como *magnetización transversal*.

Los núcleos de hidrógeno se encuentran tan excitados que la energía liberada por su movimiento de precesión atómica (figura B.2) induce una corriente variable en un segundo conjunto de bobinas. Este fenómeno solamente es posible si se da una resonancia entre la frecuencia de la señal RF y la frecuencia del movimiento de precesión del protón. La correcta captación y procesamiento de esta señal de corriente es lo que da lugar a las imágenes tridimensionales MRI.

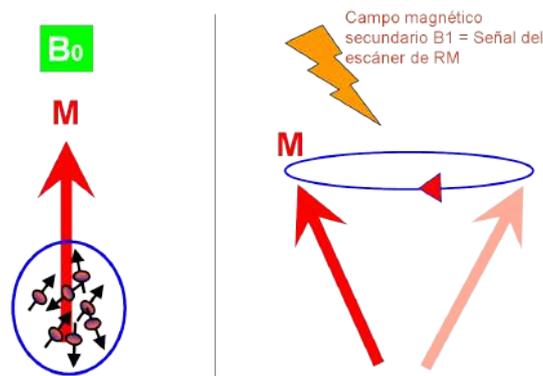


Figura B.2: Esquema de movimiento de precesión de núcleos de hidrógeno excitados ante campos magnéticos.

B.3.1. Tiempos T1 y T2

Después de un tiempo de excitación, los pulsos electromagnéticos son detenidos repentinamente. Así, los átomos excitados pasan a un estado de relajación en el que liberan la energía acumulada y retornan a los niveles energéticos originales. La energía acumulada por los átomos de hidrógeno puede ser representada a través de

las magnetizaciones longitudinal y transversal.

$$M_z(t) = M_z(0) \cdot (1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (\text{B.1})$$

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (\text{B.2})$$

La estabilización de las magnetizaciones transversal y longitudinal permite obtener imágenes MRI en dos periodos temporales diferentes. Estos son los tiempos de relajación longitudinal (T1) y transversal (T2) respectivamente. Dependiendo del tiempo a medir elegido, se habla de equipos MRI que toman imágenes en uno u otro periodo.

- **Relajación longitudinal o *Time 1* (T1).**

En esta fase se mide el tiempo en el que la magnetización longitudinal intrínseca de los átomos retorna a aproximadamente el 63% de su valor original. Es decir, el lapso de tiempo en el que los átomos de hidrógeno vuelven a tener la misma energía que al comienzo de la prueba.

Dicho comportamiento obedece a la ecuación B.1. Las imágenes T1 son las obtenidas a partir de representar los distintos tiempos de relajación longitudinal sufridas. Al contrario que las imágenes T2, los tejidos con más cantidad de fluidos mostrarán una tonalidad más oscura frente a aquellos con menos.

- **Relajación transversal o *Time 2* (T2).**

Es la desaparición lenta y progresiva de la magnetización transversal. En esta fase se mide el tiempo en el que la magnetización transversal pierde por lo menos hasta el 63% del valor máximo alcanzado en la fase de excitación. Es decir, el tiempo que tardan los átomos de hidrógeno en volver comportarse como un conjunto caótico y homogéneo. Este comportamiento obedece a la ecuación B.2.

Los tejidos con más fluidos, como por ejemplo los vasos sanguíneos o las vísceras, tardarán más tiempo y mostrarán una intensidad mayor. Los tejidos con menos fluidos, como los tejidos grasos o epiteliales, serán más rápidos y mostrarán unos contornos más oscuros.

En la figura B.3 es posible observar el comportamiento ideal de las magnetizaciones en la fase de relajación. Con la energía liberada en estas fases, es posible realizar una conversión a señales eléctricas que formen parte de un procesamiento informatizado. Dicho procesamiento de lugar a imágenes tridimensionales MRI.

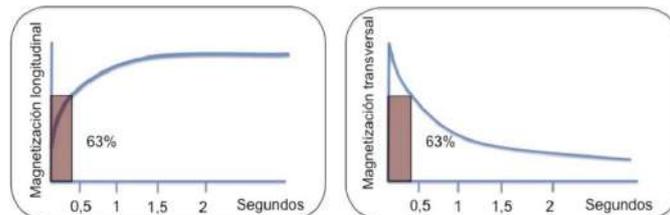


Figura B.3: Comportamiento de magnetización longitudinal de las imágenes T1 (izquierda) frente al propio de la magnetización transversal de las imágenes T2 (derecha).

Apéndice C

Procesamiento de neuroimagen MRI con FreeSurfer

La intención de este apéndice es ofrecer una descripción más detallada acerca de las principales funciones de FreeSurfer que han permitido del procesamiento de neuroimagen MRI en este proyecto.

Si bien en la sección 4.5 se mencionan los principales algoritmos MATLAB utilizados para la ejecución de ciertas funcionalidades de FreeSurfer, el contenido de este apéndice se centra más en describir de forma funcional todas aquellas operaciones mencionadas. Así como también hacer lo mismo con los distintos pasos que componen cada una de ellas.

Toda la información disponible en este apéndice es un resumen del manual redactado por Reuter et al. disponible en [90].

C.1. recon-all

Esta operación es responsable de tomar una neuroimagen ponderada en T1 y efectuar una reconstrucción cortical sobre una parte de ella o su totalidad. Este procedimiento supone un coste computacional elevado y con cierta tendencia a error, por lo que se recomienda utilizar imágenes que dispongan de un buen contraste entre materia gris y blanca para minimizar la aparición de fallos durante el procesamiento.

La operación **recon** permite analizar conjuntos de neuroimágenes desde una perspectiva transversal, es decir, se centra en la observación de un conjunto de características en un punto concreto del tiempo. El análisis de grandes conjuntos de datos en ubicaciones temporales específicas supone un coste computacional elevado y con largas operaciones. La inclusión del *flag -all* en la operación indica que la reconstrucción cortical ha de efectuarse sobre la totalidad de la masa cortical y subcortical, lo que hace crecer todavía más el esfuerzo computacional requerido.

Por estos motivos, la operación **recon** se ha dividido en tres operaciones secundarias más pequeñas: **autorecon1**, **autorecon2** y **autorecon3**. En las siguientes líneas se explican los distintos pasos seguidos para la consecución de estas tres suboperaciones. Estos pasos pueden consultarse con más profundidad en [89]

C.1.1. **autorecon1** [89, Secciones 5.1 a 5.5]

Esta fase es la responsable de efectuar correcciones de movimiento e intensidad en la imagen. También elimina aquellos datos relacionados con el cráneo del sujeto.

1. **Corrección de movimiento**

En caso de existir varios volúmenes de origen, se corrigen las pequeñas diferencias existentes entre ellos debido a movimientos durante el proceso de toma de imagen MRI a través de un promedio general entre ellos. Se toman como ficheros de entrada aquellos con extensión **.mgz** disponibles en un directorio interno a cada visita de la forma **mri/orig/XXX.mgz**. Como salida de este proceso se obtiene un directorio de volumen de la forma **mri/orig**.

2. **Corrección de intensidad**

Se emplea una normalización no uniforme N3 para la corrección de zonas de menor intensidad en la imagen examinada.

3. **Talairach**

Mediante la invocación de una función interna de FreeSurfer conocida como *talairach* se procede a una conversión de los volúmenes disponibles en el directorio **orig** al espacio MNI305. A partir de esta conversión a coordenadas del espacio MNI305 se podrán emplear otros programas para completar el procesamiento.

4. **Normalización**

Se normaliza la intensidad en el volumen cortical de origen disponible en **mri/T1.mgz**. Con esta información se corrigen fluctuaciones en la intensidad de la imagen que pueden dificultar la creación de vóxels. La intensidad de estos vóxels está escalada de forma que mantenga un valor medio cercano a 110 en aquellas zonas con materia blanca.

5. **Eliminación de cráneo**

Se procede a eliminar todas aquellas medidas de grosor y volumen cortical referentes al cráneo del paciente. Estos datos estarán disponibles en los ficheros **mri/brainmask.auto.mgz** y **mri/brainmask.mgz**.

C.1.2. **autorecon2** [89, Secciones 5.6 a 5.23]

En esta etapa se procede a la segmentación cortical del cerebro. Para unos resultados correctos también se requieren operaciones relacionadas con la normalización de las superficies segmentadas y la corrección de distorsiones en medidas de volumen de la materia blanca.

1. **Segmentación automática**

- **Registro lineal de GCA**
Alineamiento de medidas de volumen de acuerdo con el atlas GCA disponible en la carpeta *FREESURFER_HOME/average*. Se crea el fichero *mri/transforms/talairach.lta*.
 - **Normalización según modelo GCA**
Crea el fichero *mri/norm.mgz*.
 - **Registro CA**
Cálculo de transformación no lineal en concordancia con el espacio GCA creando en el proceso el archivo *mri/transform/talairach.m3z*.
 - **Eliminación de volumen del cuello en la imagen**
Durante la ejecución se crea el archivo *mri/nu noneck.mgz*.
 - **Registro con cráneo**
Alineación del volumen del cráneo en el espacio GCA con el del cuello.
 - **Etiqueta subcortical**
Etiqueta de estructuras subcorticales según el modelo GCA creando los archivos *mri/aseg.auto.mgz* y *mri/aseg.mgz*.
2. **Aseg Stats**
Cálculo estadístico de las estructuras subcorticales procedentes de la segmentación y disponibles en el fichero *mri/aseg.mgz*. Se crea como salida el fichero *stats/aseg.stats*.
 3. **Normalización 2**
Se vuelve a a realizar una nueva corrección de intensidad utilizando esta vez sólo el volumen del cerebro. En el proceso se crea un nuevo fichero de volumen *brain.mgz*.
 4. **Segmentación de materia blanca**
Se separa el volumen de la materia blanca del volumen total del cerebro . La copia de este cálculo se efectúa a través de las funciones *mri_segment*, *mri_edit_wm_with_aseg* y *mri_preless* y se guarda en el archivo *mri/wm.mgz*.
 5. **Corte y relleno**
Se crea la masa cortical para la elaboración de la superficie de origen, extrayendo en el proceso regiones como el mesencéfalo y separando ambos hemisferios. Como entrada se toma el fichero *mri/wm.mgz* y como salida se obtiene *mri_filled.mgz*.
 6. **Teselación**
A través de la función *mri_tesellate* se crea la superficie de análisis origen por proceso de triangulación.
 7. **Suavizado de superficie origen**
 8. **Inflado**
La superficie de origen es inflada minimizando la distorsión de medidas y manteniendo distancias y áreas.
 9. **QSphere**
Para la localización de defectos topológicos se transforma la superficie inflada

a una esfera cuasi-homeomórfica (ver figura C.1). Como resultado se obtiene el archivo `surf/?h.qsphere.nofix`.

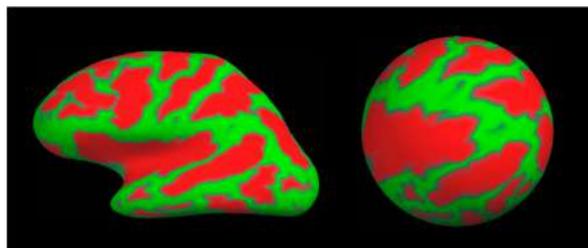


Figura C.1: Operación QSphere

10. Arreglo topológico automático

A partir del fichero `surf/?h.qsphere.nofix`

x se detectan defectos de topología en la imagen MRI, eliminándolos de la superficie original guardan el resultado en `surf/?h.orig`.

11. Superficie final

Se crean las superficies `?h.white` y `?h.pial`, el archivo de espesor `?h.thickness` y el de curvatura `?h.curv`. La superficie correspondiente blanca utilizando el gradiente de intensidad disponible en los ficheros de volumen. La superficie piel se crea expandiendo la superficie blanca y siguiendo el gradiente de intensidad hacia la materia gris y el CSF.

12. Máscara de cinta cortical

Para la definición de la cinta cortical en la imagen se crea una máscara binaria que se guarda como `?h.ribbon.mgz`

C.1.3. autorecon3 [89, Secciones 5.6 a 5.23]

Esta operación está encargada de registrar los datos de forma ipsi y contralateral para, eventualmente, trazar un mapa de la curvatura media de cada parcela examinada.

1. Inflado esférico

La superficie origen esférica se vuelve a inflar con el objetivo de minimizar distorsiones de medidas de volumen y grosor. Se genera el archivo `surf/?h.sphere`.

2. Registro de superficie ipsilateral

A partir de `surf/?h.sphere` en el atlas de perspectiva ipsilateral se registran las superficies de mayor grosor, se alinean los patrones a gran escala y luego a pequeña escala. A partir de la llamada a la función `mris_register` se genera el archivo almacén `surf/?h.shpere.reg`.

3. Registro de superficie contralateral

A partir de `surf/?h.sphere` en el atlas de perspectiva contralateral se registran las superficies de mayor grosor, se alinean los patrones a gran escala y luego a pequeña escala. A partir de la llamada a la función `mris_register` se genera el



Figura C.2: Parcelación cortical

archivo almacén surf/?h.shpere.reg.

La finalización de este paso implica el registro de los datos de ambas perspectivas en los ficheros lh.rh.sphere.reg y rh.lh.sphere.reg.

4. Curvatura media

Cálculo de curvatura media del sujeto tomando como referencia el modelo de los atlas.

5. Parcelación del cortex

De acuerdo a la información geométrica calculada y a convenios de nomenclatura neuroanatómica, se asigna un nombre y etiquetado a cada región de la superficie del cortex. Para ello se llama a la función *mri_ca_label* que guarda el resultado de esta operación en *label/?h.aparc.a2005s.annot*.

6. Parcelación estadística

Se crea una tabla con la información estadística de cada parcela cortical en la que se indica el nombre de la estructura, el número de vértices calculados, su superficie en mm^2 , el volumen de materia gris en mm^3 , el espesor medio de la corteza en mm, el error estándar en el cálculo del espesor medio, la curvatura media rectificadora, la curvatura media gaussiana. rectificadora, la curvatura intrínseca y el índice de plegado de la corteza.

En la figura C.3 se muestra un esquema simplificado de las etapas por las que pasa el recon-all.

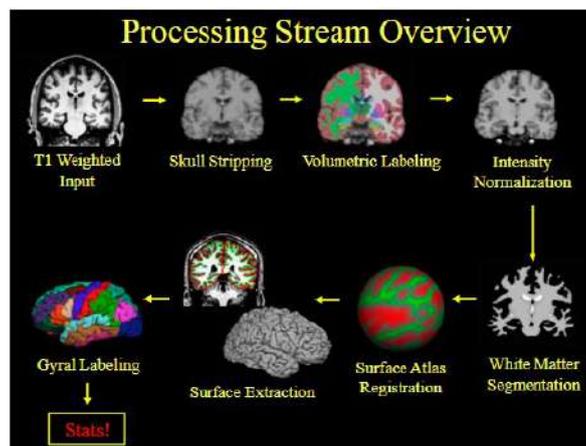


Figura C.3: Etapas de recon-all. Esquema simplificado

C.1.4. recon-all -base

Esta parte del procesamiento es responsable de agrupar todas las visitas de un mismo sujeto y, a partir de sus valores medios normalizados, elaborar una plantilla que se usará de forma comparativa en el procesamiento longitudinal. La plantilla puede construir una vez que en todos los puntos temporales del sujeto se encuentre un fichero `norm.mgz`.

Para la elaboración de la plantilla sigue los siguientes pasos, los cuales también están disponibles en [88, Sección 4].

1. Arranque de la plantilla

La plantilla inicial para cada sujeto se elabora gracias a la función `mri_robust_template`, la cual construye un volumen normalizado a partir de la media de las medidas. Dicho volumen está alineado con la transformación de cada visita y se encuentra representado por el archivo `norm_template.mgz`.

2. Normalización

Configura los puntos de control representados por `ctrl_vol.mgz` y el campo de variación `bias_vol.mgz`.

3. Extracción de cráneo

En `brainmask.mgz` se dibuja un mapa de medidas promediado a partir del procesamiento transversal.

4. Registro EM

Se realiza la transformación de Talairach a coordenadas del espacio MNI gracias al fichero `norm_template.mgz`.

5. Normalización CA

Normalización de intensidades de imagen a partir de los resultados del registro EM. Sirve como control de calidad del fichero `norm_template.mgz`.

C.2. recon-all -long

Este procesamiento es realiza un estudio longitudinal sobre las imágenes del lote seleccionado. El lote de entrada debe haber pasado previamente por un procesamiento `recon-all -base`, es decir, se debe contar con las plantillas de cada sujeto del lote.

En las siguientes líneas se explica desde una perspectiva funcional las diferentes operaciones secundarias que componen este tipo de procesamiento. Puesto que en muchas ocasiones este procesamiento comparte pasos con su equivalente longitudinal, ya descrito en la sección C.1, aquellos pasos que sean idénticos a los del procesamiento *Cross* se limitarán a ser enumerados. Toda la información presente en esta sección se encuentra ampliada en [88, Sección 5].

1. Inserción de imagen de entrada

Desde el directorio contenedor de las visitas *Cross* se toma el archivo `orig/00?.mgz`.

2. **Corrección de movimiento**

Se traza un mapa que pase `orig/00?.mgz` al espacio base y se promedian las medidas de la imagen para elaborar el fichero `orig.mgz`.

3. **Corrección de intensidad**

4. **Copia de Talairach de la plantilla**

Se utiliza el archivo `talairach.xfm`.

5. **Normalización**

Se traza un mapa a partir de los puntos de control del fichero `control.dat` (elaborado durante la instrucción `recon-all`).

6. **Borrado de cráneo**

Al igual que en el procesamiento transversal, se eliminan los datos de volumetría y grosor cortical relacionados con el cráneo.

7. **Registro EM**

Se copia el archivo contenedor de la transformación de Talairach de la plantilla denominado `talairach.lta`.

8. **Normalización CA**

Se arranca con el `aseg.mgz` de la plantilla copiada al punto temporal actual.

9. **Registro CA no lineal**

Se emplea el fichero `talairach.m3z` como plantilla de inicio.

10. **Registro CA no lineal inverso**

11. **Eliminación del cuello**

12. **Registro EM sin el cuello**

13. **Etiqueta CA**

Se copia a la plantilla la transformación lineal del instante temporal seleccionado. Durante el proceso se elabora un mapa de la información estadística y temporal de todas las visitas añadidas a la plantilla. Dicho mapa está representado por el fichero `aseg.fused.mgz`.

14. **Normalización 2**

15. **Máscara de la superficie final del cerebro**

16. **Segmentación de sustancia blanca**

17. **Corte y relleno**

18. **Superficie final**

Se inicializa el cálculo de superficies en el instante de tiempo examinado a partir de los ficheros `?h.white` y `?h.pial`.

19. **Cálculo de volumen de la superficie final**

20. **Suavizado**

21. Inflado
22. Aseg Stats
23. Inflado esférico
24. Registro de superficie ipsilateral
25. Cálculo de jacobiana
26. Cálculo de curvatura media
27. Parcelación cortical
28. Parcelación estadística
29. Parcelación cortical 2
30. Elaboración de máscara para la cinta cortical
31. Añadido de datos de parcelación a estructura de datos Aseg
32. Actualización de WMparc

C.3. Introducción a FreeView.

FreeView es la GUI disponible en FreeSurfer, y ha sido empleada para la visualización de las MRI procesadas. La interfaz de FreeView consta de dos áreas principales:

- **Área de control.**

Es la sección situada en la parte izquierda de la figura C.4. Esta parte de la interfaz es responsable de la carga de ficheros de neuroimagen y el manejo de los parámetros de visualización.

- **Área de visualización.**

Es la sección situada en la parte derecha de la figura C.4. Dicha sección está compuesta por cuatro cuadros encargados de mostrar las imágenes procesadas de acuerdo con los parámetros indicados en la sección de control. En el área de visualización pueden ser observados los cortes coronal, frontal, sagital derecho y sagital izquierdo de la neuroimagen cargada.

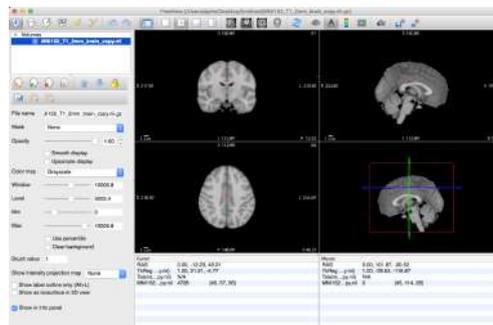


Figura C.4: Ejemplo de uso de FreeView

Apéndice D

Ubicación de los datos empleados

La población empleada en este estudio ha utilizado sujetos PD que poseían imágenes MRI procesadas en trabajos anteriores [95][39]. En el momento de realización del estudio, los lotes de imágenes MRI empleados se encuentran en las siguientes máquinas situadas en el centro de cálculo de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería y Diseño Industrial de la Universidad Politécnica de Madrid.

D.1. Máquina virtual Gauss

Dirección IP: 138.100.100.133

D.1.1. Visitas procesadas por Marina Ruiz [95]

Lote 68

Lote compuesto por 124 visitas totales pertenecientes a un total de 23 sujetos PD. De estas 128 visitas, 68 corresponden a imágenes MRI ponderadas en T1.

■ Procesamiento

Disponibles en la ruta: `/media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/m-ruiz/68v_23s/Long`.

- lh.V68_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
- rh.V68_long_mass_CT_sm10_fs.mgh

■ Aseg y Aparc

Disponibles en la carpeta: `/media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mruiz/68v_23s/getAsegAparcPPMI_200218`.

- clinicaldata_long_68V_23s.dat
- aseg_long.clinicaldata_long_68V_23s.dat
- aparc_long_rh.clinicaldata_long_68V_23s.dat
- aparc_long_lh.clinicaldata_long_68V_23s.dat

- **Control de calidad**

Disponibles en la ruta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mruiz/control calidad/data/FS

- QC_long_V68_S23.mat

Lote 107

Lote con un total de 520 visitas pertenecientes a 107 sujetos PD. De las 520 visitas totales, 107 son visitas de imagen MRI.

- **Procesamiento**

Disponibles en la carpeta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mruiz/1107v_107s/Cross.

- lh.V107_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
- rh.V107_long_mass_CT_sm10_fs.mgh

- **Aseg y Aparc**

Disponibles en el directorio: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mruiz/107v_107s/getAsegAparcPPMI_200218.

- clinicaldata_cross_107v_107s.dat
- aseg_long_clinicaldata_cross_107v_107s.dat
- aparc_long_rh_clinicaldata_cross_107v_107s.dat
- aparc_long_lh_clinicaldata_cross_107v_107s.dat

- **Control de calidad**

Disponibles en la ruta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mruiz/control calidad/data/FS

- QC_long_V107_S107.mat

D.1.2. Visitas procesadas por Álvaro Fernández [39]

En su trabajo fueron incluidos sujetos que disponían de diagnóstico PD positivo y sujetos de control. Por lo que en algunos lotes fue necesario efectuar un filtrado según tenían diagnosticada la enfermedad de Parkinson y/o disponían de datos repetidos.

Lote 173

Originalmente este lote contaba con un total de 397 visitas (173 de ellas de MRI) referentes a 69 sujetos. El filtrado de únicamente sujetos PD y la eliminación de visitas y datos repetidos da lugar a una configuración de 314 visitas totales correspondientes a 58 sujetos PD. De las 314 visitas totales, 139 son de imagen MRI.

- **Procesamiento, aseg y aparC**

Disponibles en el directorio: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mruiz/CT/data/V173.

- lh.V173_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
 - rh.V173_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
 - clinicaldata_long_V173.dat
 - aseg_long.clinicaldata_long_V173.dat
 - aparç_long_rh.clinicaldata_long_V173.dat
 - aparç_long_lh.clinicaldata_long_V173.dat
- **Control de calidad**
Disponibles en la ruta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/m-ruiz/control calidad/data/FS
- QC_long_V173_S69.mat

Lote 126

Este lote contaba en un principio con un total de 303 visitas (119 de ellas MRI) correspondientes a 54 sujetos. El filtrado por sujetos PD y la eliminación de visitas y datos repetidos da lugar a una configuración de 299 visitas totales (115 siendo MRI) referentes a 52 sujetos PD.

- **Procesamiento, aseg y aparç**
Disponibles en la ruta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/m-ruiz/CT/data/V126.
- lh.V173_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
 - rh.V173_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
 - clinicaldata_long_V173.dat
 - aseg_long.clinicaldata_long_V173.dat
 - aparç_long_rh.clinicaldata_long_V173.dat
 - aparç_long_lh.clinicaldata_long_V173.dat
- **Control de calidad**
Disponibles en la ruta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/m-ruiz/control calidad/data/FS
- QC_long_V173_S69.mat

Lote 60

Este lote dispone de un total de 100 visitas de 18 sujetos PD. De estas visitas, 60 eran MRI. El filtrado por pacientes PD y datos repetidos dejó el lote en idéntica situación.

- **Procesamiento, aseg y aparç**
Disponibles en la ruta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/m-ruiz/CT/data/V60.
- lh.V60_long_mass_CT_sm10_fs.mgh

- rh.V60_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
 - clinicaldata_long_conversores_precl_V60.dat
 - aseg_long.clinicaldata_long_conversores_precl_V60.dat
 - aparclong_rh.clinicaldata_long_conversores_precl_V60.dat
 - aparclong_lh.clinicaldata_long_conversores_precl_V60.dat
- **Control de calidad**
Disponibles en el directorio: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mruiz/control calidad/data/FS
- QC_long_V60.mat

Lote 160

Lote con 273 visitas totales pertenecientes a 48 sujetos. Dentro del lote de visitas totales, 155 son MRI. El filtrado por sujetos PD sin datos repetidos desvela una composición basada en 268 visitas totales (con 150 MRI) de 45 pacientes MRI.

- **Procesamiento, aseg y aparcl**
Disponibles en la carpeta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mruiz/CT/data/V60.
- lh.V160_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
 - rh.V160_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
 - clinicaldata_long_conversores_precl_V160.dat
 - aseg_long.clinicaldata_long_conversores_precl_V160.dat
 - aparclong_rh.clinicaldata_long_conversores_precl_V160.dat
 - aparclong_lh.clinicaldata_long_conversores_precl_V160.dat
- **Control de calidad**
Disponibles en la ruta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mruiz/control calidad/data/FS
- QC_long_V155.mat

D.1.3. Lotes procesados en este estudio

Lote 62

Paquete de datos de 18 pacientes PD. Este lote contiene en su interior un total de 104 visitas, de las cuales, 74 son MRI. El filtrado previo de visitas repetidas de sujetos PD efectuado por el algoritmo 6 revela una composición de 92 visitas totales referentes a 18 sujetos PD. De las 92 visitas totales, 62 son visitas de neuroimagen MRI.

- **Procesamiento**
Disponibles en la ruta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mruiz/PPMI.62v_18s/Long.

- lh.V62_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
- rh.V62_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
- **Aseg y Aparc**
Disponibles en la carpeta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mlerin/Join_PPMIApr20/data/62v_18s.
 - clinicaldata_long_62v_18s.dat
 - aseg_long.clinicaldata_long_62v_18s.dat
 - aparco_long_rh.clinicaldata_long_62v_18s.dat
 - aparco_long_lh.clinicaldata_long_62v_18s.dat
- **Control de calidad**
Disponibles en la ruta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mlerin/control_calidad/data/FS
 - QC_long_62v_18s.mat

Lote 72

Lote conformado por 355 visitas de todo tipo, de ellas, 73 se corresponden a visitas de neuroimagen MRI. Las visitas de este lote corresponden a 72 sujetos PD de las cuales, 74 son MRI. El filtrado previo de visitas repetidas de sujetos PD efectuado por el algoritmo 6 revela una composición de 354 visitas totales de 72 sujetos PD con 72 imágenes MRI.

- **Procesamiento**
Disponibles en la ruta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mlerin/PPMI_72v_72s/Cross.
 - lh.V72_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
 - rh.V72_long_mass_CT_sm10_fs.mgh
- **Aseg y Aparc**
Disponibles en la carpeta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mlerin/Join_PPMIApr20/data/72v_72s.
 - clinicaldata_cross_72v_72s.dat
 - aseg_long.clinicaldata_cross_72v_72s.dat
 - aparco_long_rh.clinicaldata_cross_72v_72s.dat
 - aparco_long_lh.clinicaldata_cross_72v_72s.dat
- **Control de calidad**
Disponibles en la ruta: /media/cplatero/Seagate Backup Plus Drive/personal/mlerin/control_calidad/data/FS
 - QC_long_72v_72s.mat

Apéndice E

Siglas y acrónimos

Siglas

PDA β + Parkinson diagnosticado con depósitos de *A* β . 22–26

PDA β – Parkinson diagnosticado sin depósitos de *A* β . 24–26

[¹⁸F] **PET** Florbetapir PET. 50, 51

A β beta-amiloide. 1, 15, 19, 21–25, 33, 34, 48, 50, 51, 59, 134, 135, 151, 155, 160, 161, 197

ABetaTAU Ratio *A* β /tTau. 131, 132, 134, 135, 141, 151, 152, 155, 156

ACC Exactitud (*Accuracy*). 129, 131, 152, 169

AD Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Disease*). 15, 21, 33, 34, 38, 40, 45, 47, 48, 50–52, 159

ADAS-Cog *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale*. 41, 46

ADL *Activities of Daily Living Scale*. 13, 22, 59, 61

ADNI Iniciativa de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*). 40, 48, 50, 51, 163

ANOVA Análisis de Varianza (*ANalysis Of VAriance*). 35, 73, 170, 171, 175

AUC Área bajo la curva (*Area Under the Curve*). 45–47, 102, 170

BJLO *Benton Judgment of Line Orientation*. 16, 22, 28, 59, 61, 132, 134, 142, 144, 151, 155, 157

BSV Volumen del tronco encefálico (*Brainstem Volume*). 58, 135, 155, 156, 160

CCCV Volumen del cuerpo calloso central (*Corpus Callosum Central Volume*). 58, 128, 132, 151, 155, 160

CCMAV Volumen del cuerpo calloso medio anterior (*Corpus Callosum Mid Anterior Volume*). 58, 150

- CDR** *Clinical Dementia Rating*. 41
- CerV** Volumen del cerebelo (*Cerebellum Volume*). 58
- CeSViMa** Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid. 71
- CN** Cognición normal (*Cognitively Normal*). 48, 50
- CSF** Líquido cefalorraquídeo (*Cerebrospinal fluid*). 15–18, 21, 22, 24, 26, 29, 31, 32, 35, 51, 56, 58, 59, 102, 130–132, 134, 135, 141, 150, 151, 159–161, 186
- CV** Validación cruzada (*Cross Validation*). 44, 47, 101, 129
- DAT** Déficit de transporte de dopamina. 74, 132, 133, 141, 150–152, 155, 156, 160, 161
- de Novo** Diagnóstico de Parkinson temprano sin medicación previa contra el mismo. 73
- DPM** Modelo de Progresión de Enfermedad (*Disease Progression Model*). 103, 134, 135, 141, 153, 160, 163
- DTI** Imagen de Tensor de Difusión (*Diffusion Tensor Image*). 29–33
- ECDF** Función de distribución acumulación empírica (*Empirical aCumulative Distribution Function*). 50
- ECT** Grosor de corteza entorrinal (*Entorhinal Cortex Thickness*). 58, 95, 119, 120, 128, 150, 154, 155, 157, 158, 160
- ELISA** Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*). 29
- EMCI** Declive cognitivo leve temprano (*Early Mild Cognitive Impairment*). 48
- ETSIDI** Escuela Técnica Superior de Ingeniería y Diseño Industrial. 72, 191
- FAQ** *Functional Activities Questionary*. 41, 46, 51
- FDR** Tasa de falso descubrimiento (*False Discovery Rate*). 31, 39, 98, 121, 122, 168, 169
- GCA** *Gaussian Classifier Atlas*. 185
- GDS** *Geriatric Depression Scale*. 13, 14, 22, 30, 32, 58–60, 91, 141, 142, 151, 154, 155, 157
- GLM** Modelo general lineal (*General Linear Model*). 38
- GRACE** *GRrowth models via Alternating Conditional Expectation*. 53, 71, 102, 104, 128, 134, 135, 141, 144, 153, 160
- GUI** Interfaz gráfica de usuario *Graphic User Interface*. 190
- HC** Sujeto sano de control (*Healthy Control*). 13, 14, 21, 25, 38, 73

- HPC** Computación de altas prestaciones (*High Performance Computing*). 71, 107, 111, 162
- HV** Volumen hipocampal (*Hippocampal Volume*). 51
- HVLT** *Hopkins Verbal Learning Test*. 61
- HVLT-R** *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*. 13, 16, 22, 28
- HVLTRDLY** *Hopkins Verbal Learning Test Delayed Recall*. 59, 61, 133–135, 137, 139, 141, 142, 144, 145, 150, 151, 154–157
- INMEDIATE** *Hopkins Verbal Learning Test Immediate*. 59, 61, 132, 139, 142, 144, 145, 151, 154, 155, 157
- INT** Grosor de la corteza insular (*Insular lobe Thickness*). 58, 151, 154, 155, 157, 158, 160
- IPT** Grosor cortical de la región parietal inferior (*Inferior Parietal Thickness*). 58
- ITT** Grosor cortical de la región temporal inferior (*Inferior Temporal Thickness*). 58
- LDA** Análisis Linear Discriminante (*Linear Discriminant Analysis*). 43
- LMCI** Declive cognitivo leve tardío (*Late Mild Cognitive Impairment*). 48
- LME** Modelo de efectos lineales mixtos (*Lineal Mixed Effects*). 35, 36, 38, 41–44, 46, 47, 52, 95, 101, 131, 134, 147, 159, 174, 176
- LNS** *Letter Number Sequencing Score*. 22, 28, 59, 61, 131, 133, 134, 141–143, 150, 151, 155, 156
- MAE** Error Medio Absoluto (*Medium Absolute Error*). 104, 135, 138, 141, 144, 155
- MATLAB** *MATrix LABoratory*. 67
- MCI** Declive cognitivo leve (Mild Cognitive Impairment). 11, 12, 14–16, 18, 40, 42, 50, 75, 76, 78, 79, 97, 99, 104, 117, 119, 129, 140, 143, 147, 150, 153, 158, 160, 177
- MEANCAU** Absorción media en caudado. 134, 136, 141, 150, 151, 155, 156, 160
- MEANPUT** Absorción media en putamen. 136, 151, 155, 156, 160
- MeT** Espesor medio de la corteza (*Median Thickness*). 58, 128, 150, 151, 155, 160
- MLE** Estimación de máxima probabilidad (*Maximum-Likelihood Estimation*). 176
- MMSE** Mini Prueba del Estado Mental (*Mini Mental State Examination*). 41, 51
- MoCA** Evaluación Cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment*). 16–19, 22, 24, 25, 28, 32, 56, 59, 60, 132–134, 139, 140, 143, 151, 154–157
- MPRAGE** *Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo*. 79, 82

- MRI** Imagen de Resonancia Magnética (*Magnetic Resonance Image*). 11, 12, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 34, 40, 41, 45–48, 56, 57, 72, 74, 75, 78, 79, 82, 85, 86, 88, 93, 101, 117, 128, 131, 135, 138, 141, 150, 151, 153, 155, 158, 160, 161, 179, 182–184, 190–192, 194, 195
- mRMR** Mínima redundancia y máxima relevancia (*minimal-Redundancy-Maximal-Relevance*). 41, 42, 44, 101, 178
- MTT** Grosor cortical de la región temporal media (*Mild Temporal Thickness*). 58
- NaN** Dato no numérico *Not a Number*. 93
- NAV** Volumen normalizado de la amígdala (*Normalized Amygdala Volume*). 58, 150, 155, 160
- NHV** Volumen hipocampal normalizado (*Normalized Hippocampal Volume*). 58, 95, 119, 120
- NifTI** *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*. 85
- NM** Medidas neuropsicológicas (*Neuropsychological measurements*). 40, 41, 45–47, 134, 141, 151, 152, 155, 156, 159, 161
- PAQUID** *Personnes Agees Quid*. 51
- PCT** Espesor cortical del cíngulo posterior (*Posterior Cingulate Thickness*). 58
- PD** Enfermedad de Parkinson (*Parkinson's Disease*). 1–5, 7–9, 11–14, 19–21, 40, 47, 52, 56, 73, 74, 147, 159, 161, 179
- PD-MCI⁺** Diagnóstico de Parkinson con deterioro cognitivo leve. 27, 28, 32, 34, 57, 73–76, 95, 121, 128, 129, 132, 133, 135, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 150–153, 155, 158, 161, 163
- PD-MCI⁻** Diagnóstico de Parkinson sin deterioro cognitivo leve. 57, 73–76, 95, 115, 128, 129, 131, 133, 135, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 150, 153
- PDD** Diagnóstico de Demencia de Parkinson (*Parkinson's Disease with Dementia*). 28, 32, 76
- PET** Tomografía de Emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*). 6, 21–23, 25, 48
- PHT** Espesor cortical parahipocampal (*Parahippocampal Thickness*). 58, 150, 151, 155, 160
- PiBPET** Compuesto B de Pittsburgh PET (*Pittsburgh compound B PET*). 50
- PPMI** Iniciativa de Marcadores de Progresión del Parkinson (*Parkinson's Progression Markers Initiative*). 11, 15, 16, 21–23, 26, 27, 34, 55, 56, 58, 62, 78, 82, 91, 128, 132, 163
- PRT** Grosor cortical del precúneo (*Precuneus Thickness*). 58
- pTau** tau fosforilada (*phosphorylated tau*). 15, 22, 29, 51, 59

- RAVLT** *Rey Auditory Verbal Learning Test*. 41, 46, 51
- RBDSQ** *Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire*. 16, 18, 19, 30, 59, 61
- REM** Movimiento Rápido del Ojo (*Rapid Eye Movement*). 3, 27, 135, 151, 154, 156, 157
- RF** Radiofrecuencia. 181
- ROC** Característica Operativa del Receptor (*Receiver Operating Characteristic*). 129, 131, 152, 169, 170
- ROI** Región de Interés (*Region Of Interest*). 30, 36, 37, 45, 52, 91, 95, 101, 102
- RSS** Suma de cuadrados residual (*Residual Sum of Squares*). 49
- SCOPA** *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease*. 59, 61
- SDM** *Symbol-Digit Modalities Score*. 13
- SDMT** *Symbol-Digit Modalities Test*. 16, 22, 24, 25, 28, 59, 61, 131–134, 141–144, 150, 151, 154–157
- SEMOR** Regresión automodelada (*SElf MOdeling regression*). 48, 49
- SEN** Sensibilidad (*Sensibility*). 41, 45, 46, 129, 134, 135, 138, 141, 144, 152, 154, 155, 169
- SFT** *Semantic Fluency Total Score*. 59, 135, 137, 141, 142, 156
- sHC** Sujeto de sano de control estable (*Stable Healthy Control*). 94
- SLURM** *Simple Linux Utility for Resource Management*. 108
- sMCI** Sujeto con declive cognitivo leve estable (*Stable Mild Cognitive Impairment*). 94
- SNP** Forma polimórfica de nucleótido simple (*Single Nucleotide Polymorphism*). 32, 33
- SPE** Especificidad (*Specifity*). 41, 45, 46, 129, 134, 135, 138, 141, 144, 152, 154, 155, 169
- SPECT** Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica (*Single Photon Emission Computed Tomography*). 6, 15, 26, 28
- SPGR** *Spoiled Gradient Recalled Acquisition in the Steady State*. 82
- SPT** Espesor de la corteza parietal superior (*Superior Parietal Thickness*). 58
- ST-LME** Modelo de efectos lineales mixtos espacio-temporal (*Spatiotemporal Linear Mixed Effects*). 36–39, 47, 96–98, 121, 147
- SUV** Valor de absorción estándar (*Standardized Uptake Value*). 23
- SUVR** Valor de absorción estándar de ratio compuesto (*Standardized Uptake Value*). 23, 24

- TPT** Espesor de la corteza del polo temporal (*Temporal Pole Thickness*). 58
- tTau** tau total (*total tau*). 15, 16, 21, 22, 29, 59, 134, 135, 151, 155, 160, 161, 197
- UPDRS** *Movement Disorder Society-United Parkinson's Disease Rating Scale Total Score*. 22, 26, 30, 32, 56
- UPM** Universidad Politécnica de Madrid. 71, 191
- UPSIT** *University of Pennsylvania Smell Identification Test*. 18, 19, 59
- V-LME** Modelo de efectos lineales mixtos en vértices (*Vertex Lineal Mixed Effects*). 38, 39
- WM** Volumen de materia blanca (*White Matter*). 58, 128, 132, 135, 151, 155, 160

Bibliografía

- [1] FileZilla - The free FTP solution. <https://filezilla-project.org/>. Online. Accedido el 14 de Marzo de 2021.
- [2] FreeSurferWiki - Free Surfer Wiki. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>.
- [3] Getting Started · tmux/tmux Wiki · GitHub. <https://github.com/tmux/tmux/wiki/Getting-Started>. Online. Accedido el 5 de Abril de 2020.
- [4] Guía del usuario HPC — documentación de HPC -. <https://docs.cesvima.upm.es/docs/magerit/es/latest/>. Online. Accedido el 18 de Abril de 2020.
- [5] OpenSSH. <https://www.openssh.com/>. Online. Accedido el 5 de Marzo de 2021.
- [6] SAS: Analytics, Artificial Intelligence and Data Management — SAS. https://www.sas.com/en_us/home.html. Online. Accedido el 13 de Enero de 2021.
- [7] Search — Mendeley. <https://www.mendeley.com/search/>. Online. Accedido el 14 de Marzo de 2021.
- [8] Slurm Workload Manager - Quick Start User Guide. <https://slurm.schedmd.com/quickstart.html/>. Online. Accedido el 20 de Abril de 2020.
- [9] Solicitud HPC upm-learn – CeSViMa. <https://request.cesvima.upm.es/hpc/upm-learn/>. Online. Accedido el 14 de Abril de 2020.
- [10] SystemRequirements - Free Surfer Wiki. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/SystemRe> Online. Accedido el 21 de Abril de 2020.
- [11] D. Aarsland, K. Bronnick, C. Williams-Gray, D. Weintraub, K. Marder, J. Kulisevsky, D. Burn, P. Barone, J. Pagonabarraga, L. Allcock, G. Santangelo, T. Foltynie, C. Janvin, J. P. Larsen, R. A. Barker, and M. Emre. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12):1062–1069, sep 2010.
- [12] Dag Aarsland, Kjeld Andersen, Jan P. Larsen, Anette Lolk, and Per Kragh-Sørensen. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, 60(3):387–392, mar 2003.
- [13] Óscar Arias-Carrión. Terapia celular en la enfermedad de Parkinson, 2008.

- [14] Michela Barichella, Emanuele Cereda, Erica Cassani, Giovanna Pinelli, Laura Iorio, Valentina Ferri, Giulia Privitera, Marianna Pasqua, Angela Valentino, Fatemeh Monajemi, Serena Caronni, Caterina Lignola, Chiara Pusani, Carlotta Bolliri, Samanta A. Faierman, Alessandro Lubisco, Giuseppe Frazzitta, Maria L. Petroni, and Gianni Pezzoli. Dietary habits and neurological features of Parkinson's disease patients: Implications for practice. *Clinical Nutrition*, 36(4):1054–1061, aug 2017.
- [15] Aaron Ben-Joseph, Charles R. Marshall, Andrew J. Lees, and Alastair J. Noyce. Ethnic Variation in the Manifestation of Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(1):31–45, 2020.
- [16] Jorge L. Bernal-Rusiel, Douglas N. Greve, Martin Reuter, Bruce Fischl, and Mert R. Sabuncu. Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with Linear Mixed Effects models. *NeuroImage*, 66:249–260, feb 2013.
- [17] Jorge L. Bernal-Rusiel, Douglas N. Greve, Martin Reuter, Bruce Fischl, and Mert R. Sabuncu. Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with Linear Mixed Effects models. *NeuroImage*, 66:249–260, 2013.
- [18] Jorge L. Bernal-Rusiel and Martin Reuter. GitHub - NeuroStats/lme: Linear mixed effects (LME) Matlab toolbox. This toolbox implements both univariate and mass-univariate analyses. <https://github.com/NeuroStats/lme>, 2019. Online. Accedido el 23 de Agosto de 2021. Repositorio GitHub.
- [19] Jorge L. Bernal-Rusiel, Martin Reuter, Douglas N. Greve, Bruce Fischl, and Mert R. Sabuncu. Spatiotemporal linear mixed effects modeling for the mass-univariate analysis of longitudinal neuroimage data. *NeuroImage*, 81:358–370, 2013.
- [20] Tobias Bittner, Henrik Zetterberg, Charlotte E. Teunissen, Richard E. Ostlund, Michael Militello, Ulf Andreasson, Isabelle Hubeek, David Gibson, David C. Chu, Udo Eichenlaub, Peter Heiss, Uwe Kobold, Andreas Leinenbach, Kairat Madin, Ekaterina Manuilova, Christina Rabe, and Kaj Blennow. Technical performance of a novel, fully automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantitation of β -amyloid (1-42) in human cerebrospinal fluid. *Alzheimer's and Dementia*, 12(5):517–526, may 2016.
- [21] Jeffrey L.B. Bohnen, Martijn L.T.M. Müller, Jacob Haugen, and Nicolaas I. Bohnen. Mentally stimulating activities associate with better cognitive performance in Parkinson disease. *Journal of Neural Transmission*, 124(10):1205–1212, oct 2017.
- [22] José L. Calderon Alvarez-Tostado, Rodrigo Bolaños-Jiménez, José D. Carrillo-Ruiz, and Gerardo Rivera-Silva. Interpretación neuroanatómica de los principales síntomas motores y no-motores de la enfermedad de Parkinson. 11(3):218–225, 2010.
- [23] Robin Carhart-Harris, Leor Roseman, Mark Bolstridge, Lysia Demetriou, Justine Nienke Pannekoek, Matthew Wall, Mark Tanner, Mendel Kaelen, John MCGonigle, Kevin Murphy, Robert Leech, Valerie Curran, David Erritzoe, and J Nutt. Psilocybin for treatment-resistant depression: Fmri-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, 7, 10 2017.

- [24] Chelsea Caspell-Garcia, Tanya Simuni, Duygu Tosun-Turgut, I. Wei Wu, Yu Zhang, Mike Nalls, Andrew Singleton, Leslie A. Shaw, Ju Hee Kang, John Q. Trojanowski, Andrew Siderowf, Christopher Coffey, Shirley Lasch, Dag Aarsland, David Burn, Lana M. Chahine, Alberto J. Espay, Eric D. Foster, Keith A. Hawkins, Irene Litvan, Irene Richard, and Daniel Weintraub. Multiple modality biomarker prediction of cognitive impairment in prospectively followed de novo Parkinson disease. *PLoS ONE*, 12(5):1–18, 2017.
- [25] Mikhail Cherkashin, N. Berezina, and V. Kuplevatsky. Who surgical safety check-lists for mri-related safety in hybrid operating room. 03 2016.
- [26] Colin Harrison. Xming X Server for Windows - Official Website. <http://www.straightrunning.com/XmingNotes/>, 2020. Online. Accedido el 11 de Febrero de 2021.
- [27] Timothy J. Collier, Nicholas M. Kanaan, and Jeffrey H. Kordower. Ageing as a primary risk factor for Parkinson’s disease: Evidence from studies of non-human primates. 12(6):359–366, jun 2011.
- [28] Yaroslau Compta, Laura Parkkinen, Peter Kempster, Mariana Selikhova, Tammaryn Lashley, Janice L. Holton, Andrew J. Lees, and Tamas Revesz. The significance of α -synuclein, amyloid- β and tau pathologies in parkinson’s disease progression and related dementia. *Neurodegenerative Diseases*, 13(2-3):154–156, jan 2014.
- [29] Yaroslau Compta, Laura Parkkinen, Sean S. O’Sullivan, Jana Vandrovцова, Janice L. Holton, Catherine Collins, Tammaryn Lashley, Constantinos Kallis, David R. Williams, Rohan De Silva, Andrew J. Lees, and Tamas Revesz. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson’s disease dementia: Which is more important? *Brain*, 134(5):1493–1505, 2011.
- [30] D. R. Cox. Partial likelihood. *Biometrika*, 62(2):269–276, aug 1975.
- [31] J. C. Dalrymple-Alford, M. R. MacAskill, C. T. Nakas, L. Livingston, C. Graham, G. P. Crucian, T. R. Melzer, J. Kirwan, R. Keenan, S. Wells, R. J. Porter, R. Watts, and T. J. Anderson. The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75(19):1717–1725, nov 2010.
- [32] Michael C. Donohue, Helene Jacqmin-Gadda, Mélanie Le Goff, Ronald G. Thomas, Rema Raman, Anthony C. Gamst, Laurel A. Beckett, Clifford R. Jack, Jr, Michael W. Weiner, Jean-Francois Dartigues, and Paul S. Aisen. mdonohue / grace — Bitbucket. <https://github.com/NeuroStats/lme>. Online. Accedido el 29 de Agosto de 2021. Repositorio BitBucket.
- [33] Michael C. Donohue, Hélène Jacqmin-Gadda, Mélanie Le Goff, Ronald G. Thomas, Rema Raman, Anthony C. Gamst, Laurel A. Beckett, Clifford R. Jack, Michael W. Weiner, Jean François Dartigues, and Paul S. Aisen. Estimating long-term multivariate progression from short-term data. *Alzheimer’s and Dementia*, 10(5):S400–S410, oct 2014.
- [34] Dra. Lydia López Manzanares — Neuróloga — Hospital General Universitario de Elche. Terapias no farmacológicas del Párkinson — Conoce

- el Parkinson. <https://conoceelparkinson.org/terapias-no-farmacologicas-del-parkinson/>. Online. Accedido el 8 de Enero de 2021.
- [35] Gordon W. Duncan, Michael J. Firbank, Alison J. Yarnall, Tien K. Khoo, David J. Brooks, Roger A. Barker, David J. Burn, and John T. O'Brien. Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease? *Movement Disorders*, 31(1):103–110, jan 2016.
- [36] Gabriela Elizondo, Miguel Déctor, Héctor Martínez, Laura Martínez, and María Esmer. *Genética y la enfermedad de Parkinson: Revisión de actualidades*, 2011.
- [37] Murat Emre, Dag Aarsland, Richard Brown, David J. Burn, Charles Duyckaerts, Yoshikino Mizuno, Gerald Anthony Broe, Jeffrey Cummings, Dennis W. Dickson, Serge Gauthier, Jennifer Goldman, Christopher Goetz, Arnos Korczyn, Andrew Lees, Richard Levy, Irene Litvan, Ian McKeith, Warren Olanow, Werner Poewe, Niall Quinn, Christina Sampaio, Eduardo Tolosa, and Bruno Dubois. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. 22(12):1689–1707, sep 2007.
- [38] A C Evans, D L Collins, S. R. Mills, E D Brown, R L Kelly, and T M Peters. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In *IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference*, number pt 3, pages 1813–1817, 1994.
- [39] Alvaro Fernandez Calleja. Estudio longitudinal mediante imagenes de resonancia magnetica en T1 , test motores y medidas cognitivas para la detección temprana enfermedad del Parkinson. 2020.
- [40] Eleonora Fiorenzato, Roberta Biundo, Diego Cecchin, Anna Chiara Frigo, Jinhee Kim, Luca Weis, Antonio P. Strafella, and Angelo Antonini. Brain Amyloid Contribution to Cognitive Dysfunction in Early-Stage Parkinson's Disease: The PPMI Dataset. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 66(1):229–237, 2018.
- [41] Bruce Fischl, David H. Salat, André J.W. Van Der Kouwe, Nikos Makris, Florent Ségonne, Brian T. Quinn, and Anders M. Dale. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. In *NeuroImage*, volume 23, pages S69–S84. Academic Press, jan 2004.
- [42] FreeSurfer. Freesurfer Morphometry Protocols. https://www.nmr.mgh.harvard.edu/~andre/FreeSurfer_recommended_morphometry_protocols.pdf, 2011. Online. Accedido el 12 de Mayo de 2020.
- [43] R García-Ramos, E López Valdés, L Ballesteros, S Jesús, and P Mir. The social impact of parkinson's disease in spain: Report by the spanish foundation for the brain. *Neurología (English Edition)*, 31(6):401–413, 2016.
- [44] Nicole M. Gatto, Myles Cockburn, Jeff Bronstein, Angelika D. Manthripragada, and Beate Ritz. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environmental Health Perspectives*, 117(12):1912–1918, dec 2009.

- [45] Heidi Godman. Regular exercise changes the brain to improve memory, thinking skills - Harvard Health Blog - Harvard Health Publications. *Harvard Health Publications*, 2016.
- [46] J. P. Hobson, N. I. Edwards, and R. J. Meara. The Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale: A new simple and brief subjective measure of disability in Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation*, 15(3):241–246, jun 2001.
- [47] Margaret M. Hoehn and Melvin D. Yahr. Parkinsonism onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17(5):427–442, may 1967.
- [48] Cheng Yang Hu, Yuan Fang, Feng Li Li, Bao Dong, Xiao Guo Hua, Wen Jiang, Heng Zhang, Yong Lyu, and Xiu Jun Zhang. Association between ambient air pollution and Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis, jan 2019.
- [49] Ioannis U. Isaias, Paula Trujillo, Paul Summers, Giorgio Marotta, Luca Mainardi, Gianni Pezzoli, Luigi Zecca, and Antonella Costa. Neuromelanin imaging and dopaminergic loss in parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(AUG):196, aug 2016.
- [50] Kengo Ito, Atsuko Nagano-Saito, Takashi Kato, Yutaka Arahata, Akinori Nakamura, Yasuhiro Kawasumi, Kentaro Hatano, Yuji Abe, Takako Yamada, Teruhiko Kachi, and David J. Brooks. Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: A 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain*, 125(6):1358–1365, 2002.
- [51] Clifford R. Jack, David S. Knopman, William J. Jagust, Ronald C. Petersen, Michael W. Weiner, Paul S. Aisen, Leslie M. Shaw, Prashanthi Vemuri, Heather J. Wiste, Stephen D. Weigand, Timothy G. Lesnick, Vernon S. Pankrat, Michael C. Donohue, and John Q. Trojanowski. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. 12(2):207–216, feb 2013.
- [52] Clifford R. Jack, David S. Knopman, William J. Jagust, Leslie M. Shaw, Paul S. Aisen, Michael W. Weiner, Ronald C. Petersen, and John Q. Trojanowski. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. 9(1):119–128, 2010.
- [53] Clifford R. Jack, Terry M. Therneau, Heather J. Wiste, Stephen D. Weigand, David S. Knopman, Val J. Lowe, Michelle M. Mielke, Prashanthi Vemuri, Rosebud O. Roberts, Mary M. Machulda, Matthew L. Senjem, Jeffrey L. Gunter, Walter A. Rocca, and Ronald C. Petersen. Transition rates between amyloid and neurodegeneration biomarker states and to dementia: A population-based, longitudinal cohort study. *The Lancet Neurology*, 15(1):56–64, jan 2016.
- [54] Rodrigo Joaquín Amat. Comparaciones múltiples: corrección de p-value y FDR. https://www.cienciadedatos.net/documentos/19b_comparaciones_multiples_correccion_p-value_fdr#Ejemplo_q-value https://www.cienciadedatos.net/documentos/19b_comparaciones_multiples_correccion_p-value_fdr, 2016. Online. Accedido el 26 de Mayo de 2021.

- [55] Natalia Jozwiak, Ronald B. Postuma, Jacques Montplaisir, Véronique Latreille, Michel Panisset, Sylvain Chouinard, Pierre Alexandre Bourgoïn, and Jean François Gagnon. Rem sleep behavior disorder and cognitive impairment in parkinson's disease. *Sleep*, 40(8), aug 2017.
- [56] Lorraine V. Kalia and Anthony E. Lang. Parkinson's disease. 386(9996):896–912, aug 2015.
- [57] Anna Kierzyńska, Radosław Kaźmierski, and Wojciech Kozubski. Educational level and cognitive impairment in patients with Parkinson disease. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 45(1):24–31, 2011.
- [58] Leslie Lamport. LaTeX ? A document preparation system. <https://www.latex-project.org/>, 1986.
- [59] Irene Litvan, Jennifer G. Goldman, Alexander I. Tröster, Ben A. Schmand, Daniel Weintraub, Ronald C. Petersen, Brit Mollenhauer, Charles H. Adler, Karen Marder, Caroline H. Williams-Gray, Dag Aarsland, Jaime Kulisevsky, Maria C. Rodriguez-Oroz, David J. Burn, Roger A. Barker, and Murat Emre. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3):349–356, mar 2012.
- [60] C. Llumiguano, T. Dóczy, and I. Baths. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson con palidotomía y palido-talamotomía estereotáctica guiada por microelectrodos. *Neurocirugía*, 17(5), 2006.
- [61] Lidia Lopez Olmeda. Estudio longitudinal sobre pacientes control y de Parkinson con y sin deterioro cognitivo leve mediante imagenes de resonancia magnetica estructural. 1, 2019.
- [62] MedWOW Ltd. The intricacies of mri magnets. <http://www.medwow.com/articles/mri/the-intricacies-of-mri-magnets/>, 2011.
- [63] H. B. Mann and D. R. Whitney. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18(1):50–60, 1947.
- [64] Ken Marek. PPMI Deliverables. Technical report, PPMI, New York City, USA., 2018. Online. Accedido el 26 de Enero de 2021.
- [65] Ken Marek, Senior Scientist, Les Shaw, and Biorepository Core. Investigator and Core Facility Contact Information Principal Investigator. Technical report, 2012. Online. Accedido el 15 de Febrero de 2021.
- [66] Mathworks. MATLAB - Mathworks - MATLAB & Simulink. <https://www.mathworks.com/products/matlab.html>, 2016.
- [67] MathWorks Support Team. Why am I unable to use parpool with the local scheduler or validate my local configuration of Parallel Computing Toolbox? - MATLAB Answers - MATLAB Central.

- <https://es.mathworks.com/matlabcentral/answers/92124-why-am-i-unable-to-use-parpool-with-the-local-scheduler-or-validate-my-local-configuration-of-parall>, 2013. Online. Accedido el 30 de Abril de 2020. Respuesta publicada por MathWorks Support Team el 5 de Marzo de 2012.
- [68] William Mendenhall, Robert Beaver, and Barbara Beaver. *Introducción a la probabilidad y estadística*. 2010.
- [69] Ildikó Miklya, Patricia Göttl, Florencia Hafenscher, and Noémi Pencz. The role of parkin in parkinson's disease. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület lapja= official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 16(2):67–76, 2014.
- [70] MoCA. MOCA Montreal Cognitive Assessment. <https://www.mocatest.org/>, 2004. Online. Accedido el 20 de Agosto de 2021.
- [71] Jesús Montero and Carmen Minuesa. *Estadística básica para las ciencias de la salud*. Universidad de Extremadura, Servicio de Publicaciones, 2018.
- [72] Mike A. Nalls, Jose Bras, Dena G. Hernandez, Margaux F. Keller, Elisa Majounie, Alan E. Renton, Mohamad Saad, Iris Jansen, Rita Guerreiro, Steven Lubbe, Vincent Plagnol, J. Raphael Gibbs, Claudia Schulte, Nathan Pankratz, Margaret Sutherland, Lars Bertram, Christina M. Lill, Anita L. DeStefano, Tatiana Faroud, Nicholas Eriksson, Joyce Y. Tung, Connor Edsall, Noah Nichols, Janet Brooks, Sampath Arepalli, Hannah Pliner, Chris Letson, Peter Heutink, Maria Martinez, Thomas Gasser, Bryan J. Traynor, Nick Wood, John Hardy, and Andrew B. Singleton. Neurox, a fast and efficient genotyping platform for investigation of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging*, 36(3):1605.e7 – 1605.e12, 2015.
- [73] Mike A. Nalls, Margaux F. Keller, Dena G. Hernandez, Lan Chen, David J. Stone, Andrew B. Singleton, and on behalf of the Parkinson's Progression Marker Initiative (PPMI) investigators. Baseline genetic associations in the parkinson's progression markers initiative (ppmi). *Movement Disorders*, 31(1):79–85, 2016.
- [74] Hülya Nazik and Buket Tu?an Y?ld?z. Evaluation of skin disorders, skin sebum and moisture in patients with Parkinson's disease. *Neurology Asia*, 24(3):249–254, 2019.
- [75] Nifti. NIFTI — Neuroimaging Informatics Technology Initiative. <https://nifti.nih.gov/> <http://nifti.nih.gov/>, 2012. Online. Accedido el 28 de Abril de 2021.
- [76] J. A. Obeso, M. Stamelou, C. G. Goetz, W. Poewe, A. E. Lang, D. Weintraub, D. Burn, G. M. Halliday, E. Bezard, S. Przedborski, S. Lehericy, D. J. Brooks, J. C. Rothwell, M. Hallett, M. R. DeLong, C. Marras, C. M. Tanner, G. W. Ross, J. W. Langston, C. Klein, V. Bonifati, J. Jankovic, A. M. Lozano, G. Deuschl, H. Bergman, E. Tolosa, M. Rodriguez-Violante, S. Fahn, R. B. Postuma, D. Berg, K. Marek, D. G. Standaert, D. J. Surmeier, C. W. Olanow, J. H. Kordower, P. Calabresi, A. H.V. Schapira, and A. J. Stoessl. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy, sep 2017.

- [77] National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB). Magnetic resonance imaging (mri). <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/magnetic-resonance-imaging-mri>. Online. Accedido el 8 de Diciembre de 2020.
- [78] Kenichi Oishi, Andreia Faria, Hangyi Jiang, Xin Li, Kazi Akhter, Jiangyang Zhang, John T. Hsu, Michael I. Miller, Peter C.M. van Zijl, Marilyn Albert, Constantine G. Lyketsos, Roger Woods, Arthur W. Toga, G. Bruce Pike, Pedro Rosa-Neto, Alan Evans, John Mazziotta, and Susumu Mori. Atlas-based whole brain white matter analysis using large deformation diffeomorphic metric mapping: Application to normal elderly and alzheimer’s disease participants. *NeuroImage*, 46(2):486 – 499, 2009.
- [79] Lidia López Olmeda. ESTUDIO LONGITUDINAL SOBRE PACIENTES CONTROL Y DE PARKINSON CON Y SIN DETERIORO COGNITIVO LEVE MEDIANTE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL. Technical report, 2019.
- [80] Open Source Initiative. The MIT License — Open Source Initiative. <https://opensource.org/licenses/mit-license.php> <https://opensource.org/licenses/MIT>, 2018. Online. Accedido el 14 de Marzo de 2021.
- [81] Parkinson’s Progression Markers Initiative. PPMI Operations Manual. Technical report, 2015. Online. Accedido el 14 de Abril de 2021.
- [82] Carlos Platero, Lin Lin, and M. Carmen Tobar. Longitudinal Neuroimaging Hippocampal Markers for Diagnosing Alzheimer’s Disease. *Neuroinformatics*, 17(1):43–61, may 2019.
- [83] Carlos Platero and M. Carmen 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(January):108698, 2020.
- [84] PPMI. Parkinson’s Progression Markers Initiative — Study Cohorts. <http://www.ppmi-info.org/http://www.ppmi-info.org/study-design/study-cohorts/>. Online. Accedido el 26 de Agosto de 2020.
- [85] PuTTY. Download PuTTY - a free SSH and telnet client for Windows. <https://www.putty.org/>, 20. Online. Accedido el 18 de Noviembre de 2020.
- [86] Tyler Harrison Reekes, Christopher Ian Higginson, Christina Raye Ledbetter, Niroshan Sathivadivel, Richard Matthew Zweig, and Elizabeth Ann Disbrow. Sex specific cognitive differences in Parkinson disease. *npj Parkinson’s Disease*, 6(1), 2020.
- [87] Amy Reeve, Eve Simcox, and Doug Turnbull. Ageing and Parkinson’s disease: Why is advancing age the biggest risk factor? 14(1):19–30, mar 2014.
- [88] Martin Reuter. FsTutorial/LongitudinalTutorial - Free Surfer Wiki. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/LongitudinalTutorial>, 2019. Online. Accedido el 8 de Diciembre de 2020.

- [89] Martin Reuter. recon-all - Free Surfer Wiki. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all>, 2019. Online. Accedido el 8 de Diciembre de 2020.
- [90] Martin Reuter. Tutorials - Free Surfer Wiki. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/Tutorials>, 2019. Online. Accedido el 8 de Diciembre de 2020.
- [91] Martin Reuter, Nicholas J. Schmansky, H. Diana Rosas, and Bruce Fischl. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61(4):1402–1418, 2012.
- [92] Rosebud O. Roberts, Jeremiah A. Aakre, Walter K. Kremers, Maria Vassilaki, David S. Knopman, Michelle M. Mielke, Rabe Alhurani, Yonas E. Geda, Mary M. Machulda, Preciosa Coloma, Barbara Schauble, Val J. Lowe, Clifford R. Jack, and Ronald C. Petersen. Prevalence and outcomes of amyloid positivity among persons without dementia in a longitudinal, population-based setting. *JAMA Neurology*, 75(8):970–979, aug 2018.
- [93] Joaquín Amat Rodrigo. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. https://www.cienciadedatos.net/documentos/18_prueba_de_los_rangos_con_signo_de_wilcoxon. Online. Accedido el 14 de Febrero de 2021.
- [94] Qin Rui, Haibo Ni, Di Li, Rong Gao, and Gang Chen. The Role of LRRK2 in Neurodegeneration of Parkinson Disease. *Current Neuropharmacology*, 16(9):1348–1357, feb 2018.
- [95] Marina Ruiz Perez. Estudio longitudinal del declive cognitivo en pacientes con Parkinson de novo mediante modelos predictivos y modelos de progresión de la enfermedad. 2021.
- [96] Nick Schmansky. FreeSurferBeginnersGuide - Free Surfer Wiki. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferBeginnersGuide>, 2009. Online. Accedido el 9 de Mayo de 2020.
- [97] Anette Schrag, Uzma Faisal Siddiqui, Zacharias Anastasiou, Daniel Weintraub, and Jonathan M. Schott. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson’s disease: a cohort study. *The Lancet Neurology*, 16(1):66, 2017.
- [98] Lisa C. Silbert and Jeffrey Kaye. Neuroimaging and cognition in parkinson’s disease dementia. In *Brain Pathology*, volume 20, pages 646–653. NIH Public Access, may 2010.
- [99] John D Storey and Robert Tibshirani. Statistical significance for genomewide studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(16):9440–9445, 2003.
- [100] CA Taylor, MH Saint-Hilaire, LA Cupples, CA Thomas, AE Burchard, RG Feldman, and RH Myers. Environmental, medical, and family history risk factors for parkinson’s disease: a new england-based case control study. *American journal of medical genetics*, 88(6):742–749, 1999.

- [101] MathWorks Support Team. How do I use SAVE with a PARFOR loop using Parallel Computing Toolbox? - MATLAB Answers - MATLAB Central. <https://www.mathworks.com/matlabcentral/answers/135285-how-do-i-use-save-with-a-parfor-loop-using-parallel-computing-toolbox>, 2014. Online. Accedido el 22 de Agosto de 2021. Respuesta publicada por MathWorks Support Team el 24 de Febrero de 2020.
- [102] TheLancetTV. Freezing of gait - YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=3-wrNhyVTNE>. Accedido el 11 de Marzo de 2021.
- [103] Nick Tsui. Close my terminal but keep matlab running on a remote Ubuntu - MATLAB Answers - MATLAB Central. <https://www.mathworks.com/matlabcentral/answers/31144-close-my-terminal-but-keep-matlab-running-on-a-remote-ubuntu>, mar 2012. Online. Accedido el 18 de Abril de 2020. Respuesta publicada por Nick Tsui el 5 de Marzo de 2012.
- [104] Carme Uribe, Barbara Segura, Hugo Cesar Baggio, Alexandra Abos, Anna Isabel Garcia-Diaz, Anna Campabadal, Maria Jose Marti, Francesc Valldeoriola, Yaroslau Compta, Eduard Tolosa, and Carme Junque. Cortical atrophy patterns in early Parkinson's disease patients using hierarchical cluster analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*, 50:3–9, 2018.
- [105] S. K. Van Den Eeden. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 157(>11):1015–1022, jun 2003.
- [106] P Vieregge, HJ Friedrich, A Röhl, G Ulm, and I Heberlein. Multifactorial etiology of idiopathic parkinson disease. a case-control study. *Der Nervenarzt*, 65(6):390–395, 1994.
- [107] Frank Wilcoxon. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6):80, 1945.
- [108] C. H. Williams-Gray, T. Foltynie, C. E. G. Brayne, T. W. Robbins, and R. A. Barker. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7):1787–1798, 05 2007.
- [109] Caroline H. Williams-Gray, Sarah L. Mason, Jonathan R. Evans, Thomas Foltynie, Carol Brayne, Trevor W. Robbins, and Roger A. Barker. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84(11):1258–1264, 2013.
- [110] Wenya Yang, Jamie L. Hamilton, Catherine Kopil, James C. Beck, Caroline M. Tanner, Roger L. Albin, E. Ray Dorsey, Nabila Dahodwala, Inna Cintina, Paul Hogan, and Ted Thompson. Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. *npj Parkinson's Disease*, 6(1):1–9, dec 2020.
- [111] Alison J. Yarnall, David P. Breen, Gordon W. Duncan, Tien K. Khoo, Shirley Y. Coleman, Michael J. Firbank, Cristina Nombela, Sophie Winder-Rhodes, Jonathan R. Evans, James B. Rowe, Brit Mollenhauer, Niels Kruse,

- Gavin Hudson, Patrick F. Chinnery, John T. O'Brien, Trevor W. Robbins, Keith Wesnes, David J. Brooks, Roger A. Barker, David J. Burn, and . Characterizing mild cognitive impairment in incident parkinson disease. *Neurology*, 82(4):308–316, 2014.
- [112] Lijun Zhang, Ming Wang, Nicholas W. Sterling, Eun Young Lee, Paul J. Eslinger, Daymond Wagner, Guangwei Du, Mechelle M. Lewis, Young Truong, F. DuBois Bowman, and Xuemei Huang. Cortical Thinning and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease without Dementia. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 15(2):570–580, mar 2018.