



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y  
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica y Automática Industrial

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

# ESTUDIO LONGITUDINAL DEL DECLIVE COGNITIVO EN PACIENTES CON PARKINSON DE NOVO MEDIANTE MODELOS PREDICTIVOS Y MODELOS DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Marina Ruiz Pérez

*Cotutor (si lo hay):*

*Departamento:*

*Tutor:* Carlos Platero Dueñas

*Departamento:* Ingeniería

Eléctrica, Electrónica,

Automática y Física aplicada

Madrid, Marzo, 2021





UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y  
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica y Automática Industrial

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**ESTUDIO LONGITUDINAL DEL DECLIVE  
COGNITIVO EN PACIENTES CON  
PARKINSON DE NOVO MEDIANTE  
MODELOS PREDICTIVOS Y MODELOS  
DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD**

Firma Autor

*Firma Cotutor (si lo hay)*

*Firma Tutor*



Copyright ©2021. Marina Ruiz Pérez

Esta obra está licenciada bajo la licencia Creative Commons

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

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



**Título:** Estudio longitudinal del declive cognitivo en pacientes con Parkinson de novo mediante modelos predictivos y modelos de progresión de la enfermedad

**Autor:** Marina Ruiz Pérez

**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

Gracias a mi tutor, Carlos, por brindarme un hueco en esta área que tan bonita me ha parecido. Por todo lo que me ha enseñado y por el tiempo dedicado.

Gracias a mi familia, la que siempre esta ahí dando lo mejor sin esperar nada a cambio. Por vuestro amor y cariño.

Gracias a todos mis amigos, los que he ganado en estos años de carrera, que se quedan para siempre y los que traía conmigo de antes, por el apoyo. A Stas, por empujarme siempre hacia delante.

Gracias a cada persona que me he cruzado en este tiempo y me ha enseñado algo, a la gente que ha creído en mí.



# Resumen

Este estudio longitudinal trata de encontrar modelos predictivos para conocer la evaluación cognitiva de la enfermedad de Parkinson. Lo hace estudiando variables como DAT (transportador de dopamina), biomarcadores del CSF (líquido cefalorraquídeo) y MRI (imágenes de resonancia magnética). Incluyendo en el estudio datos clínicos y demográficos de los pacientes, así como sus puntuaciones en test motres y neuropsicológicos.

El interés de estudiar la progresión de esta enfermedad reside en su progresión neurodegenerativa lenta, que ofrece la posibilidad de diagnosticarla en fases preclínicas y ofrecer así mejor tratamiento y cuidado a los pacientes.

**Palabras clave:** Parkinson, MCI, MRI, análisis cortical, estudio longitudinal.



# Abstract

This longitudinal study attempts to find predictive models for cognitive assesment in Parkinson's disease. Studiyng variables such as DAT (dopamine transporter), CSF (cerebrospinal fluid) biomarkers and MRI (magnetic resonance imaging). The study includes clinical and demographic data of patients, as well as their scores in motor and neuropsychological test.

The interest of studiyng the progression of this disease lies in its slow and neurodegenerative progression, which offers the possibility to diagnose it in preclinical stages and thus offer better treatment and care to patients.

**Keywords:** Parkinson, MCI, MRI, cortical analysis, longitudinal study.



# Índice general

<b>Agradecimientos</b>	<b>IX</b>
<b>Resumen</b>	<b>XI</b>
<b>Abstract</b>	<b>XIII</b>
<b>Índice</b>	<b>XIX</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. La enfermedad de Parkinson . . . . .	1
1.1.1. Síntomas . . . . .	1
1.1.2. Factores de riesgo . . . . .	2
1.1.3. Diagnóstico . . . . .	3
1.1.4. Tratamiento . . . . .	5
1.1.5. Impacto socioeconómico . . . . .	5
1.2. Motivación del proyecto . . . . .	6
1.3. Naturaleza del estudio . . . . .	6
1.4. Objetivos . . . . .	7
1.5. Estructura del documento . . . . .	8
<b>2. Estado del arte</b>	<b>9</b>
2.1. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson’s disease: a cohort study [60] . . . . .	9
2.1.1. Introducción . . . . .	9
2.1.2. Materiales y métodos . . . . .	10
2.1.3. Resultados y discusión . . . . .	12
2.2. Multiple modality biomarker prediction of cognitive impairment in prospectively followed de novo Parkinson disease [22] . . . . .	13

2.2.1.	Introducción . . . . .	13
2.2.2.	Materiales y métodos . . . . .	13
2.2.3.	Resultados . . . . .	15
2.2.4.	Discusión . . . . .	16
2.3.	Brain Amyloid Contribution to Cognitive Dysfunction in Early-Stage Parkinson's Disease: The PPMI Dataset [36] . . . . .	17
2.3.1.	Introducción . . . . .	17
2.3.2.	Métodos . . . . .	18
2.3.3.	Resultados . . . . .	19
2.3.4.	Discusión . . . . .	19
2.4.	Longitudinal survival analysis and two-group comparison for predicting the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [56] . . . . .	19
2.4.1.	Materiales . . . . .	20
2.4.2.	Métodos . . . . .	20
2.4.3.	Resultados . . . . .	21
2.4.4.	Discusión y conclusión . . . . .	22
2.5.	Estimating long-term multivariate progression from short-term data [32] . . . . .	22
2.5.1.	Modelo matemático . . . . .	23
2.5.2.	Resultados y Discusión . . . . .	23
2.6.	Spatiotemporal linear mixed effects modeling for the mass-univariate analysis of longitudinal neuroimage data [18] . . . . .	24
2.6.1.	Material y métodos . . . . .	24
2.6.2.	Resultados y discusión . . . . .	26
2.7.	Conclusión del capítulo . . . . .	27
<b>3.</b>	<b>Datos empleados, herramientas y materiales</b>	<b>29</b>
3.1.	Introducción del capítulo . . . . .	29
3.2.	PPMI . . . . .	29
3.2.1.	Datos obtenidos . . . . .	29
3.2.2.	Biomarcadores . . . . .	31
3.2.3.	Descarga de imágenes en PPMI . . . . .	35
3.3.	Matlab . . . . .	42
3.4.	FreeSurfer . . . . .	43
3.5.	PuTTY . . . . .	43

3.6. Xming . . . . .	43
3.7. Filezilla . . . . .	44
3.8. tmux . . . . .	44
3.9. R . . . . .	45
3.10. Procesamiento en CeSViMa . . . . .	45
3.10.1. Definición del trabajo . . . . .	45
<b>4. Métodos</b>	<b>49</b>
4.1. Introducción . . . . .	49
4.2. Criterios . . . . .	49
4.2.1. Criterios de inclusión de pacientes con PD . . . . .	49
4.2.2. Criterios de exclusión de pacientes con PD . . . . .	50
4.2.3. Determinación de deterioro cognitivo leve: MCI . . . . .	50
4.2.4. Tiempos de conversión y censura . . . . .	51
4.3. Organización de los datos . . . . .	51
4.4. Estructuración de la información . . . . .	52
4.4.1. Obtención Clinical data, Aseg y Aparc . . . . .	52
4.4.2. Creación Tresults . . . . .	52
4.5. Controles de calidad . . . . .	53
4.6. Análisis masivo . . . . .	54
4.6.1. Obtención del espesor cortical del análisis long . . . . .	54
4.6.2. Unión . . . . .	54
4.6.3. Construcción de los modelos LME masivos . . . . .	55
4.6.4. Obtención de los q-valores . . . . .	55
4.6.5. Cálculo de los clusters . . . . .	56
4.6.6. Unión de los resultados . . . . .	56
4.7. Análisis estadístico . . . . .	56
4.7.1. Modelos predictivos . . . . .	57
4.7.2. Modelo de progresión de la enfermedad con GRACE . . . . .	58
<b>5. Resultados</b>	<b>61</b>
5.1. Introducción . . . . .	61
5.2. Tiempos de conversión y censura . . . . .	61
5.3. Control de calidad . . . . .	62
5.4. Análisis masivo . . . . .	64

5.4.1. Criterio MCI_testscores . . . . .	66
5.4.2. Criterio cogState . . . . .	70
5.5. Modelos predictivos . . . . .	72
5.6. Modelado de la progresión de la enfermedad con GRACE . . . . .	73
5.6.1. Resultados para el criterio MCI_testscores . . . . .	74
5.6.2. Resultados para el criterio cogState . . . . .	74
<b>6. Discusiones y conclusiones</b>	<b>81</b>
6.1. Discusiones y conclusiones de los resultados obtenidos . . . . .	81
6.1.1. Análisis masivo . . . . .	81
6.1.2. Modelos predictivos . . . . .	83
6.1.3. Modelado de la progresión de la enfermedad con GRACE . . . . .	84
6.2. Limitaciones . . . . .	86
6.3. Desarrollos futuros . . . . .	87
<b>A. Procesamiento de imágenes</b>	<b>89</b>
A.1. Recon-all . . . . .	89
A.2. Recon-all -base . . . . .	94
A.3. Recon-all -long . . . . .	94
<b>B. Estadística</b>	<b>97</b>
B.1. Modelo de efectos lineales mixtos . . . . .	97
B.1.1. Modelización de efectos mixtos lineales para datos longitudinales	98
B.2. Análisis de supervivencia [57] . . . . .	99
B.2.1. Modelo de Cox y Cox extendido . . . . .	100
B.3. Validación cruzada [61] . . . . .	101
B.4. Contraste de hipótesis [12] . . . . .	102
B.5. Mínima redundancia máxima relevancia (mRMR) [54] . . . . .	104
B.6. Análisis de la varianza [58] . . . . .	105
<b>C. Diccionario de siglas</b>	<b>107</b>
<b>D. Propuesta de separación pacientes PD-HC y PD-MCI</b>	<b>109</b>
D.0.1. Criterio . . . . .	109
<b>E. La neuroimagen en la enfermedad de Parkinson</b>	<b>115</b>
E.1. Imágenes moleculares [7] . . . . .	115

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	XIX
E.2. Imágenes de resonancia magnética . . . . .	116
<b>F. Mapa de rutas de los archivos</b>	<b>119</b>
F.1. Máquina virtual copérnico . . . . .	119
<b>G. Muestras de los marcadores</b>	<b>123</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>127</b>



# Índice de figuras

1.1. Factores de riesgo asociados a la Enfermedad de Parkinson. Fuente: La situación de los enfermos afectados por la enfermedad de Parkinson, sus necesidades y sus demandas[38] . . . . .	4
1.2. Diagrama con las distintas ramas que componen la inteligencia artificial. Fuente: AI Mind Map [8] . . . . .	7
2.1. Trayectorias long-term para los subgrupos ADNI amiloide + (A) y ADNI APOE $\epsilon$ 4 (B). Fuente: Donohue et al. . . . .	24
2.2. Comparación de la potencia estadística de los tres enfoques. A la izquierda en función del valor q de FDR y a la derecha en función del tamaño de la muestra. . . . .	26
3.1. Resumen de los lotes de imágenes y visitas de sujetos empleados en el estudio. Se indican los datos empleados de estudios anteriores y los nuevos que este estudio añade. En rojo se indican sujetos eliminados por repetición. La etiqueta 'Solo PD' indica el filtrado por sujetos PD, ya que algunos lotes también tienen sujetos sanos que no se emplean en este estudio. . . . .	30
3.2. Captura de la página web PPMI. Recuadrado en negro el botón donde pulsar para ir a la descarga de datos. . . . .	35
3.3. Captura de la página web PPMI. Recuadrado en negro el botón donde pulsar para seleccionar la descarga de imágenes. . . . .	36
3.4. Captura de la página web PPMI. Búsqueda utilizando Search. . . . .	36
3.5. Captura de la página web PPMI. Resultados de la búsqueda con Search y selección de visitas. . . . .	38
3.6. Captura de la página web PPMI. Descarga de las imágenes. . . . .	38
3.7. Captura de la página web PPMI. Descarga de las imágenes y datos. . . . .	39
3.8. Captura de la página web PPMI. Búsqueda utilizando Advanced Search. . . . .	41
3.9. Captura de la página web PPMI. Resultados de la búsqueda con Advanced Search y selección de visitas. . . . .	41
3.10. Captura de la página web PPMI. Descarga de las imágenes. . . . .	42
3.11. Logotipo de MATLAB . . . . .	42

3.12. Logotipo de FreeSurfer . . . . .	43
3.13. Logotipo de PuTTY . . . . .	43
3.14. Logotipo de Xming . . . . .	44
3.15. Logotipo de Filezilla . . . . .	44
3.16. Logotipo de tmux . . . . .	45
3.17. Logotipo de R . . . . .	45
3.18. Logo CeSViMa. . . . .	46
4.1. Visualización mediante de herramienta Freeview de Freesurfer de las regiones más discriminantes entre grupos mediante q-valores. . . . .	56
4.2. Esquema validación cruzada de 10 veces para el desarrollo y evaluación de los modelos. Fuente: Platero et al [56] . . . . .	58
5.1. Tiempo de censura sujetos PD. . . . .	62
5.2. Tiempo de conversión sujetos PD. . . . .	63
5.3. Comparación de los coeficientes de Pearson y Dice para las distintas imágenes. . . . .	63
5.4. Comparación de las medidas de hipocampo y espesor de corteza entorrinal de los dos hemisferios del procesamiento con los calculados en el control de calidad. . . . .	64
5.5. Comparación de las trayectorias medias suavizadas para el volumen del hipocampo (izquierda) y espesor de corteza entorrinal (derecha) de los dos grupos HC y sMCI del estudio de Bernal y el de este trabajo. . . . .	65
5.6. Histogramas de la distribución de los valores del volumen hipocampal al inicio de los estudios y la atrofia. En azul la población de Bernal y en roja la del presente trabajo. . . . .	65
5.7. Histogramas de la distribución de los valores de espesor de corteza entorrinal al inicio de los estudios y la atrofia. En azul la población de Bernal y en roja la del presente trabajo. . . . .	66
5.8. Resultados del análisis masivo para el criterio MCI_testscores. Comparación al inicio del estudio de los grupos. A la izquierda el hemisferio izquierdo y a la derecha el hemisferio derecho. . . . .	67
5.9. Resultados del análisis masivo para el criterio MCI_testscores. Interacción con el tiempo de los grupos. A la izquierda el hemisferio izquierdo y a la derecha el hemisferio derecho. . . . .	67
5.10. Resultados del análisis masivo para el criterio cogState. Comparación al inicio del estudio de los grupos. A la izquierda el hemisferio izquierdo y a la derecha el hemisferio derecho. . . . .	70
5.11. Resultados del análisis masivo para el criterio cogState. Interacción con el tiempo de los grupos. A la izquierda el hemisferio izquierdo y a la derecha el hemisferio derecho. . . . .	71

5.12. Trayectoria estimada de cada marcador seleccionado. En rojo trayectoria short-term de sujetos PD-MCI+ y verde trayectoria short-term de PD-MCI-. En negro la trayectoria long-term estimada para el criterio MCI_testscores. . . . .	75
5.13. Histograma de la distribución de la población de GRACE en función de $\gamma_i$ . Conjunto evaluado {MOCA, REM, INMEDIATE, HVLTRDLY, ECT} para el criterio MCI_testscores. . . . .	75
5.14. Matriz de correlación de la pendiente. Conjunto evaluado {MOCA, REM, INMEDIATE, HVLTRDLY, ECT} para el criterio MCI_testscores. . . . .	76
5.15. Matriz de correlación del intercepto. Conjunto evaluado {MOCA, REM, INMEDIATE, HVLTRDLY, ECT} para el criterio MCI_testscores. . . . .	76
5.16. Trayectoria estimada de cada marcador seleccionado. En rojo trayectoria short-term de sujetos PD-MCI+ y verde trayectoria short-term de PD-MCI-. En negro la trayectoria long-term estimada para el criterio cogState. . . . .	77
5.17. Histograma de la distribución de la población de GRACE en función de $\gamma_i$ . Conjunto evaluado {LNS, SDMT, HVLTRDLY, SFT, ABetaTau, MTT, Age} para el criterio cogState. . . . .	77
5.18. Matriz de correlación de la pendiente. Conjunto evaluado {LNS, SDMT, HVLTRDLY, SFT, ABetaTau, MTT, Age} para el criterio cogState. . . . .	80
5.19. Matriz de correlación del intercepto. Conjunto evaluado {LNS, SDMT, HVLTRDLY, SFT, ABetaTau, MTT, Age} para el criterio cogState. . . . .	80
6.1. Comparación de los resultados del análisis masivo para la interacción de los grupos con el tiempo de los dos criterios para el hemisferio <b>derecho</b> . A la izquierda el criterio MCI_testscores y a la derecha el cogState. . . . .	82
6.2. Comparación de los resultados del análisis masivo para la interacción de los grupos con el tiempo de los dos criterios para el hemisferio <b>izquierdo</b> . A la izquierda el criterio MCI_testscores y a la derecha el cogState. . . . .	83
6.3. MoCA. . . . .	84
6.4. Trayectorias de progresión long-term para las medidas {MOCA, REM, INMEDIATE, HVLTRDLY, ECT} en percentiles para el criterio MCI_testscores. . . . .	85
6.5. Trayectorias de progresión long-term para las medidas {LNS, SDMT, HVLTRDLY, SFT, ABetaTau, MTT, Age} en percentiles para el criterio cogState. . . . .	85
6.6. Comparación de las trayectorias long term del marcador HVLTRDLY para cada criterio. . . . .	86
A.1. Etapas generales de la función recon-all. . . . .	90
A.2. Esquema de los 10 primeros pasos del proceso recon-all. . . . .	91

A.3. Representación gráfica del paso 14. . . . .	92
A.4. Representación gráfica del paso 22. . . . .	93
A.5. Esquema de ejecución de los 13 últimos pasos del proceso recon-all. . . . .	93
B.1. Esquema de ejemplo validación cruzada con $K=4$ . Fuente [67]. . . . .	102
B.2. Ejemplo de dos AUC para dos ROC distintas. Fuente [68]. . . . .	104
B.3. Diagrama cajas y bigotes. Fuente [5]. . . . .	106
E.1. Imagen SPECT del transporte de dopamina (DAT). Transporte normal en la figura A y anormal en la B. Fuente: Suwijn et al [62] . . . . .	116
E.2. Distintos planos de imágenes de resonancia magnética. [10] . . . . .	117
E.3. Imágenes de resonancia magnética ponderada en T1 de los distintos planos. Fuente: Cómo interpretar las imágenes por resonancia magnética [10] . . . . .	117

# Índice de tablas

1.1. Tabla de Hoehn y Yahr . . . . .	4
3.1. Datos clínicos, demográficos, cognitivos, de medidas motóricas y marcadores T1 de volumetría y espesor cortical de resonancia magnética (MRI) de los sujetos en su visita inicial <i>Baseline</i> . Para el género aparece el número de sujetos y entre paréntesis el porcentaje. Para la duración de la enfermedad aparece la media y entre paréntesis el máximo y mínimo de duración. Para el resto de variables aparecen los datos medios y entre paréntesis la desviación típica. Para el estado cognitivo se ha tomado el criterio CosState, en la sección 4.2.3 se explican los posibles criterios y sus diferencias. . . . .	31
3.2. Datos de marcadores T1 de volumetría y espesor cortical de resonancia magnética (MRI) de los sujetos en su visita inicial <i>Baseline</i> . Para el estado cognitivo se ha tomado, al igual que en la tabla anterior, el criterio CosState. Las siglas se encuentran explicadas en las tablas C.2 y C.3 del Anexo C. Estas medidas no se han obtenido directamente de PPMI, sino que se han descargado las imágenes de la plataforma y han sido procesadas en Freesurfer como se comenta en los pasos más adelante. Se muestran los valores medios y la desviación típica entre paréntesis. . . . .	32
3.3. Distribución de las visitas de los sujetos PD. BL= baseline, V04= año 1, V06= año 2, V08= año 3, V10= año 4. V12 = año 5. ST= Symptomatic Therapy Visit. . . . .	33
5.1. Sujetos PD que convierten a MCI. . . . .	61

5.2.	Resultados de los modelos predictivos. Para los distintos criterios cognitivos (CS: cogState, MT: MCI test). Para las distintas visitas (bl: baseline, m12: mes 12, m24: mes 24). Acrónimos de marcadores: L=LNS = <i>Letter Number Sequencing Score</i> , S=SDMT = <i>Symbol digit Modalities Score</i> , H= HVLTRDLY= Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins delayed Recall , SF=SFT= <i>Semantic Fluency Total Score</i> , NHV= Volumen hipocampal, MTT= Espesor cortical del áreatemporal media, PHT= Espesor parahipocampal, MeT= Espesor cortical medio, NAV= Volumen normalizado de la amígdala , M=MOCA= <i>Montreal Cognitive Assesment</i> , G=GDS= <i>Geriatric Depression Scale</i> , J=JLO= <i>Benton Judgement of Line Orientation Score</i> , I=INMEDIATE= Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins Inmediato , INT= Grosor de la ínsula, R=REM= <i>Rapid Eye Movement</i> , ECT= grosor corteza entorrinal, ABT=ABetaTAU. . . . .	78
5.3.	Resultados pruebas GRACE para el criterio MCI_testscores. Acrónimos de marcadores: L=LNS = <i>Letter Number Sequencing Score</i> , S=SDMT = <i>Symbol digit Modalities Score</i> , H= HVLTRDLY= Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins delayed Recall , SF=SFT= <i>Semantic Fluency Total Score</i> , NHV= Volumen hipocampal, MTT= Espesor cortical del áreatemporal media, PHT= Espesor parahipocampal, MeT= Espesor cortical medio, NAV= Volumen normalizado de la amígdala , M=MOCA= <i>Montreal Cognitive Assesment</i> , G=GDS= <i>Geriatric Depression Scale</i> , J=JLO= <i>Benton Judgement of Line Orientation Score</i> , I=INMEDIATE= Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins Inmediato , INT= Grosor de la ínsula, R=REM= <i>Rapid Eye Movement</i> , ECT= grosor corteza entorrinal, ABT=ABetaTAU. . . . .	79
5.4.	Error MAE de cada marcador del vector seleccionado junto con su desviación típica entre paréntesis para el criterio MCI_testscores. . . . .	79
5.5.	Resultados pruebas GRACE para el criterio cogState. Acrónimos de marcadores: L=LNS = <i>Letter Number Sequencing Score</i> , S=SDMT = <i>Symbol digit Modalities Score</i> , H= HVLTRDLY= Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins delayed Recall , SF=SFT= <i>Semantic Fluency Total Score</i> , NHV= Volumen hipocampal, MTT= Espesor cortical del áreatemporal media, PHT= Espesor parahipocampal, MeT= Espesor cortical medio, NAV= Volumen normalizado de la amígdala , M=MOCA= <i>Montreal Cognitive Assesment</i> , G=GDS= <i>Geriatric Depression Scale</i> , J=JLO= <i>Benton Judgement of Line Orientation Score</i> , I=INMEDIATE= Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins Inmediato , INT= Grosor de la ínsula, R=REM= <i>Rapid Eye Movement</i> , ECT= grosor corteza entorrinal, ABT=ABetaTAU. . . . .	79
5.6.	Error MAE de cada marcador del vector seleccionado junto con su desviación típica entre paréntesis para el criterio cogState. . . . .	80
B.1.	Tipos de errores en el contraste de hipótesis . . . . .	103
C.1.	Términos generales referentes a la enfermedad . . . . .	107

C.2. Volúmenes de interés . . . . .	107
C.3. Espesores corticales . . . . .	108
C.4. Test neuropsicológicos . . . . .	108
D.1. Que se cumpla el criterio 1 y 2 . . . . .	110
D.2. Que se cumpla el criterio 1 y 3 . . . . .	111
D.3. Que se cumpla el criterio 2 y 3 . . . . .	111
D.4. Que se cumpla el criterio 1 y 2 o el 1 y 3 . . . . .	111
D.5. Que se cumpla el criterio 1 y 3 o el 2 y 3 . . . . .	112
D.6. Que se cumpla el criterio 1 y 2 o el 2 y 3 . . . . .	112
D.7. Que se cumpla el criterio 1 y 2 o el 1 y 3 o el 2 y 3 . . . . .	112
D.8. Que se cumpla alguno de los criterios 1, 2 o 3 . . . . .	113
D.9. Que se cumplan los tres criterios 1, 2 y 3 . . . . .	113
D.10. Que se cumplan el 1 y 3 o el 2 . . . . .	113
D.11. Que se cumplan el 1 y 2 o el 3 . . . . .	114
D.12. Que se cumplan el 3 y 2 o el 1 . . . . .	114
G.1. Número de muestras que se tiene de los marcadores de la tabla 3.1 del total de 64 sujetos PD-MCI+ en cada visita. . . . .	124
G.2. Número de muestras que se tiene de los marcadores de la tabla 3.1 del total de 183 sujetos PD-MCI- en cada visita. . . . .	125



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. La enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (PD: Parkinson's Disease) es una enfermedad neurodegenerativa crónica y progresiva. Se trata de un trastorno del que no se conocen sus causas, pero se conoce su relación directa con la edad, es decir, el riesgo de padecerlo aumenta en la vejez.

En personas mayores de 65 años, tras la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson es la más frecuente. El 3% de la población general padece Parkinson y en la población mayor de 60 años el porcentaje aumenta hasta el 15% [4].

Es un trastorno del sistema nervioso central caracterizado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra [65]. La falta de este neurotransmisor provoca un continuo bloqueo del movimiento y temblor [59], pues la dopamina es la encargada de transmitir la información para el correcto control de los movimientos. Los síntomas comienzan gradualmente y se agravan a medida que la enfermedad evoluciona en el tiempo como causa de la destrucción progresiva de las neuronas de la sustancia negra.

Esta enfermedad no tiene cura, por ello las esperanzas de los pacientes y familiares están en los tratamientos farmacológicos, quirúrgicos y avances de estudios, así como técnicas de fisioterapia que reducen la tensión muscular y mejoran la movilidad funcional [3]. Todo ello con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente en su día a día, mejorando los síntomas, pero sin poder acabar con la enfermedad, que no detendrá su progreso.

#### 1.1.1. Síntomas

Fue descrita por primera vez como “parálisis agitante” [53], que hace referencia a sus síntomas motores más característicos.

#### Síntomas motores

Se encuentran cuatro síntomas cardinales motores [43]:

- **Bradicinesia:** es la lentitud y pérdida de movimiento espontáneo. Actividades que antes se llevaban a cabo con rapidez y facilidad pueden llevar hasta horas en realizarse.
- **Temblor:** El temblor asociado a la PD es muy característico, donde hay un movimiento del pulgar y el índice de adelante hacia atrás a 3 oscilaciones por segundo.
- **Rigidez:** es la resistencia muscular al movimiento. Los músculos permanecen constantemente tensos o contraídos, lo que provoca dolor, además de la falta de flexibilidad.
- **Inestabilidad postural:** es la dificultad para mantener el equilibrio, es un síntoma muy incapacitante que se va agravando con el tiempo.

### Síntomas no motores

Hay otros síntomas que pueden aparecer incluso antes del diagnóstico clínico, siendo marcadores preclínicos muy relevantes [16]. Su impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes puede ser mayor que el de los síntomas motores [64]. Estos son los síntomas no motores:

- **Síntomas sensitivos:** hiposmia, afecta a un gran porcentaje de pacientes con PD. Se trata de un trastorno del sentido del olfato que resulta en la reducción parcial de la capacidad de percibir olores.
- **Síntomas neuropsiquiátricos:** afectan a la estabilidad emocional del paciente. Son trastornos del estado de ánimo, como la depresión, ansiedad, apatía y trastornos cognitivos (memoria, déficit de atención, disfunción visuoespacial, funciones ejecutivas). De los trastornos cognitivos destaca el MCI (Mild Cognitive Impairment), que es el punto intermedio entre un estado cognitivo sano y la demencia.
- **Trastornos del sueño:** destaca el insomnio y la fragmentación del sueño, junto con alteraciones de la conducta en la fase REM (“Rapid eye movement”)
- **Síntomas gastrointestinales:** la disfagia (dificultad para tragar) es una complicación que padecen la mayoría de pacientes con PD. También la disfunción gástrica y estreñimiento están presentes en la enfermedad [25].

#### 1.1.2. Factores de riesgo

Como se ha comentado, la causa de la aparición de la enfermedad es desconocida, aunque se plantea que existe un origen multifactorial, implicando factores tanto genéticos como ambientales [30].

Se pueden clasificar en factores de riesgo modificables, que son aquellos que pueden cambiarse o corregirse y los no modificables, que son inherentes al propio sujeto, sin opción a corregirlos.

Se muestran en la imagen 1.1 y se explican a continuación [13]:

**Factores de riesgo no modificables****■ Edad.**

La pérdida de dopamina en el circuito nigroestriado ocurre de manera fisiológica en el envejecimiento. El declive anual de dopamina es del 13 % a partir de los 45 años de edad. La PD se desarrolla cuando la pérdida de dopamina es del 80 %, por lo tanto, a parte del envejecimiento deben existir otros factores que incidan.

**■ Sexo.**

En diversos estudios la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en los hombres que en las mujeres.

**■ Factores genéticos.**

Un 20 % de pacientes con PD presentan antecedentes familiares con PD, el riesgo de sufrir la enfermedad en los familiares de primer grado de un paciente se multiplica por diez [42]. Distintos genes están asociados con el enfermedad, como el gen *a-sinucleína* y otros genes como el UCH-L1 y PARK2 [14].

**Factores de riesgo modificables****■ Estilo de vida.**

El estilo de vida, como la dieta, actividad física, consumo de alcohol o tabaco suponen riesgos a la hora de desarrollar PD o frenar su aparición y tienen un profundo impacto en el cerebro.

**■ Traumatismo cerebral.**

Los pacientes con PD tienen entre sus antecedentes, mayor ocurrencia de traumatismo craneal respecto a los sujetos control.

**■ Factores ambientales.**

Diversos factores ambientales como pesticidas, metales, campos electromagnéticos, así como la exposición a ciertas toxinas puede aumentar el riesgo de tener PD en el futuro [21].

**1.1.3. Diagnóstico**

El diagnóstico de la PD suele ser difícil en las etapas iniciales, donde aún no hay tanta presencia de los biomarcadores. Los síntomas como el temblor, lentitud de movimientos o rigidez suelen ser los indicadores más asociados que facilitan la detección de la enfermedad al médico, pero dificulta la tarea el que no exista un único síntoma y que se manifieste y evolucione de forma diferente en cada persona.

No existen pruebas de diagnóstico 100 % concluyentes en pacientes vivos, un 24 % de las veces se realiza un infradiagnóstico y un 25 % de las veces éste es erróneo. El diagnóstico cierto es siempre post mórtem [35].

Un diagnóstico exacto lo antes posible es esencial para el tratamiento y se basa en los síntomas cardinales, la ausencia de signos atípicos y la respuesta al tratamiento.

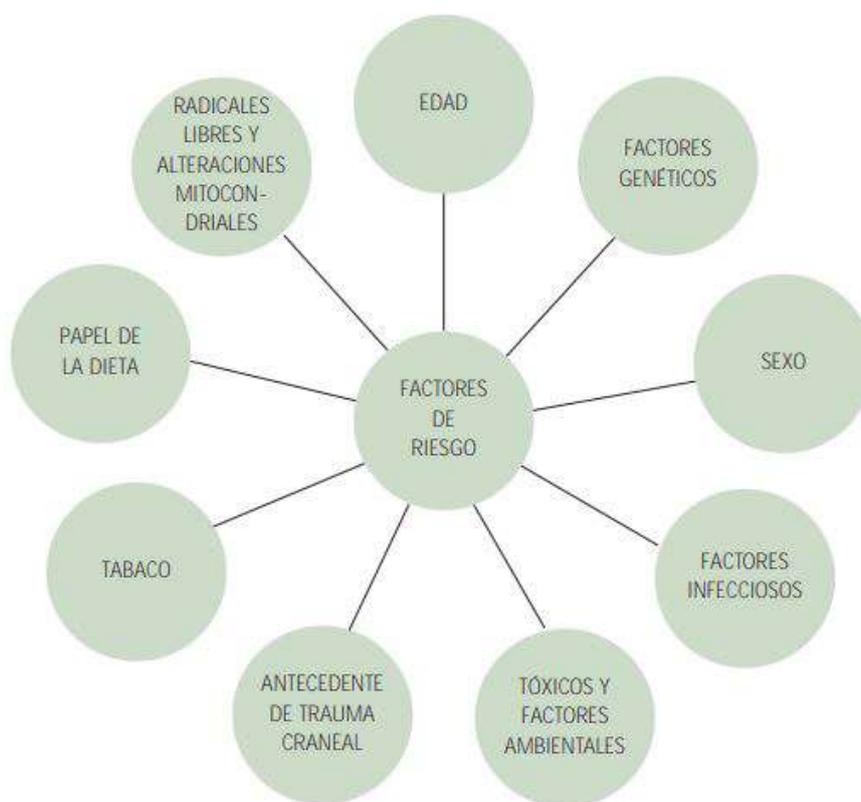


Figura 1.1: Factores de riesgo asociados a la Enfermedad de Parkinson. Fuente: La situación de los enfermos afectados por la enfermedad de Parkinson, sus necesidades y sus demandas[38]

También se realizan pruebas complementarias, como las pruebas de neuroimagen funcional con las técnicas SPECT (técnica de tomografía computarizada por emisión de fotón único) y PET (tomografía por emisión de positrones), ya que en ambas existen marcadores de la vida dopaminérgica. (Estas técnicas de neuroimagen se explican en detalle en el Apéndice E).

Para definir la evolución del paciente la escala más usada es la de Hoehn-Yahr que se muestra en la Tabla 1.1. Clasifica en varios estadios la enfermedad para facilitar el seguimiento del paciente:

Estadios evolutivos	Características
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

Tabla 1.1: Tabla de Hoehn y Yahr

#### 1.1.4. Tratamiento

Como ya se ha mencionado, no hay cura para la PD, pero sí medicamentos y tratamientos para aliviar los síntomas.

Hay diferentes formas de tratamiento de la PD:

- **Tratamiento no farmacológico**

La fisioterapia mejora la actividad y preservan la movilidad. También la logoterapia para el lenguaje y deglución.

- **Tratamiento farmacológico**

La levodopa es el tratamiento más eficaz. Actúa como precursor metabólico de la dopamina. Retrasa el inicio de los síntomas debilitantes y permite a la mayoría de pacientes extender el periodo en el que pueden llevar una vida relativamente normal. La respuesta es excelente y se mantiene durante años.

- **Tratamiento quirúrgico**

Es una opción cuando el tratamiento farmacológico es ineficaz. Con técnicas como la cirugía lesiva o la estimulación cerebral profunda en los diferentes núcleos subcorticales [35].

#### 1.1.5. Impacto socioeconómico

La PD afecta a más de 7 millones de personas en el mundo, siendo la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente. La incidencia de esta enfermedad ha aumentado en las últimas décadas debido al aumento de la esperanza de vida, es por ello que el SEN (Sociedad Española de Neurología) considera que el número de afectados se triplicará en 2050 [41]. La Fundación del Cerebro estima que unas 300.000 personas en España padecen esta enfermedad. De este grupo, el 15% de diagnosticados pertenecen a personas menores de 50 años, donde es mucho mayor la repercusión en su calidad de vida.

A nivel de dependencia e impacto social de la enfermedad, el paciente sufre una pérdida de autonomía que afecta de forma directa a su autoestima. Y a medida que aumente la enfermedad sus limitaciones irán aumentando debido a la condición degenerativa de la enfermedad. La pérdida de control de movimientos causada por los síntomas motores va generando miedo a las caídas y a salir, lo que genera aún más inseguridad, junto con cuadros de depresión y ansiedad. Esta inseguridad también influye de forma directa en su vida social, ya que provoca que el paciente se distancie y aleje de sus familiares y amigos.

En cuanto al cuidador, el tiempo de cuidado puede ascender a 18 horas diarias, [49]. Viéndose reducido su tiempo de ocio y tiempo para sí mismos, causando fatiga mental y estrés. La PD no solo deteriora la salud del enfermo sino la de su cuidador. Cuyo estado de agotamiento puede derivar en el síndrome del cuidador quemado [50], con sensaciones de agotamiento e impotencia.

La Fundación del Cerebro determina que el coste económico del país puede llegar a 17.000€ anuales por paciente. Estos costes engloban los directos y los indirectos. Los costes directos abarcan los generados por la asistencia médica y los tratamientos.

Los indirectos consideran el coste de la disminución de la productividad laboral por jubilación anticipada del paciente o la disminución de la actividad laboral de los cuidadores. También existen costes intangibles, asociados al grado de sufrimiento del paciente [39]. Teniendo en cuenta que el número de afectados aumentará en el futuro, los recursos sociosanitarios demandados por esta enfermedad también se elevarán.

En cuanto a la mortalidad, en 2018 fue una de las 15 primeras causas de muerte en España, ocupando la posición 11 según el estudio [31] donde se muestra una tendencia ascendente de la mortalidad de esta enfermedad. El estudio se realiza desde 1981, donde la tasa de mortalidad era de 1.9 por 100.000 habitantes, que ha ascendido a un 3.9 por 100.000 habitantes en 2018.

## 1.2. Motivación del proyecto

De los síntomas comentados, el deterioro cognitivo es de los que más afecta a la calidad de vida del paciente, pues interfiere en actividades diarias básicas. El deterioro cognitivo leve (MCI), perjudica aproximadamente al 25 % de pacientes recién diagnosticados y es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, que afecta a un 90 % de los pacientes con edades más avanzadas [63]. Conocer el perfil cognitivo de la PD ayuda a comprender el fenotipo clínico, posibilita la intervención de los síntomas desde el inicio [19] y facilita un diagnóstico oportuno, pues de media los pacientes con PD tardan entre 1 y 3 años en obtener un diagnóstico [41]. Por ello, este estudio tiene como objetivo elaborar modelos lo más precisos posibles que ayuden a predecir la evolución cognitiva de un paciente y su enfermedad.

## 1.3. Naturaleza del estudio

Dada la importancia de estudio del estado cognitivo del paciente PD, en este trabajo se hablará de dos grupos (ver 4.2.3):

- PD-MCI+: Sujetos con Parkinson y deterioro cognitivo leve.
- PD-MCI-: Sujetos con Parkinson sin deterioro cognitivo leve.

Donde se tratará de detectar ese punto de conversión a MCI. Para ello, se emplean métodos de inteligencia artificial para el análisis de los datos y obtención de resultados.

Como se puede ver en la imagen 1.2, una rama que se emplea en el estudio es la visión, con la que se obtendrán los marcadores T1 de las neuroimágenes (Consultar Apéndice E para las técnicas de neuroimagen y marcadores T1).

Otra rama es *Machine Learning*, que se emplea a la hora del análisis de datos con los modelos predictivos.

Se trata de un estudio longitudinal, donde se analizan los datos de los pacientes a lo largo de diferentes visitas en el tiempo. Es decir, se obtienen medidas repetidas de los marcadores a lo largo del tiempo. Estos datos son tanto imágenes MRI, como test neuropsicológicos, test motóricos, imágenes DAT (transporte de dopamina) y

datos obtenidos del CSF (líquido ceforraquídeo) de la acumulación de proteínas.

Las ventajas que ofrece un estudio longitudinal frente a uno transversal, donde solo se estudian los datos en un único punto del tiempo, son que ofrece un análisis entre los sujetos de la población y también un análisis intra sujeto.

Los datos se toman de forma directa de PPMI (La Iniciativa de Marcadores de Progresión del Parkinson), salvo los marcadores de T1 de MRI, donde será necesario procesar las imágenes.

Debido a la situación de cada sujeto, no hay un número de visitas balanceado, pues algunos abandonan antes el estudio o no se posee información de determinadas visitas debido a causas ajenas al estudio.

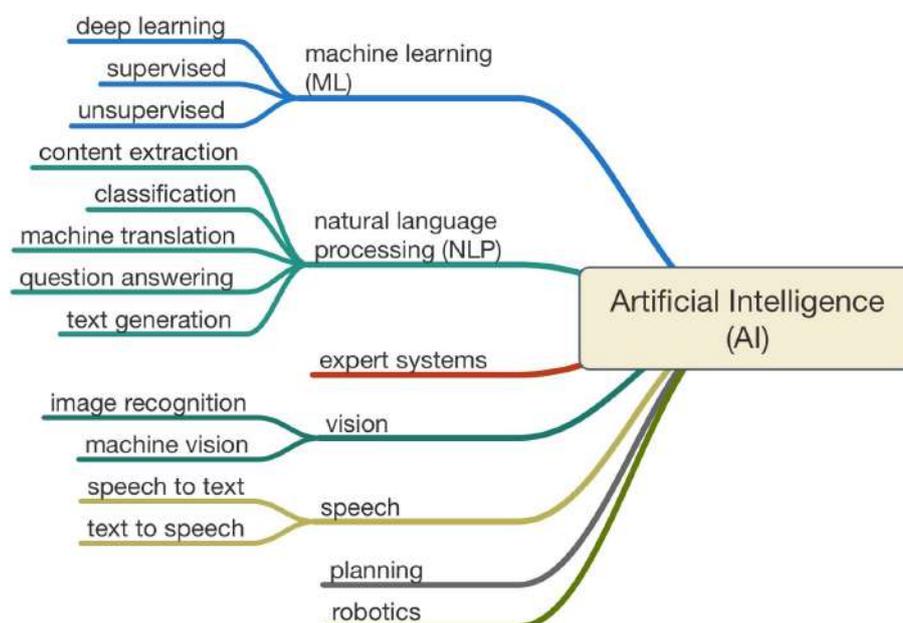


Figura 1.2: Diagrama con las distintas ramas que componen la inteligencia artificial. Fuente: AI Mind Map [8]

## 1.4. Objetivos

Los objetivos que se esperan alcanzar en este estudio son:

- Estudiar de forma longitudinal el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson con imágenes de resonancia magnética de dos grupos de sujetos:
  - Sujetos con PD y deterioro cognitivo leve.
  - Sujetos con PD y sin deterioro cognitivo leve.

Para encontrar si los marcadores de T1 (Apéndice E) de volumetría y espesor cortical indican en la separación del declive cognitivo en los sujetos PD.

- Englobar todos los resultados obtenidos en el presente estudio y los anteriores, con la información clínica, demográfica, neuropsicológica y de grosor y volumen cortical de cada sujeto.

- Realizar modelos predictivos para entender cómo viene determinada la evolución cognitiva de un paciente con PD.
- Estudiar los biomarcadores y variables clínicas responsables del progreso cognitivo en la PD.
- Modelar en el tiempo las trayectorias longitudinales de los biomarcadores.
- Estimación de tiempos de conversión a deterioro cognitivo leve en los pacientes PD.

## 1.5. 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 y de los objetivos a alcanzar.
- En el **capítulo 2** se hace un repaso del estado del arte, resumiendo los artículos consultados durante el estudio.
- En el **capítulo 3** se describen los materiales y herramientas empleadas, así como las características de la población.
- En el **capítulo 4** se exponen los métodos empleados en el desarrollo del trabajo.
- En el **capítulo 5** se exponen los resultados obtenidos.
- En el **capítulo 6** se abordan los resultados y se plantean las conclusiones.

## Capítulo 2

# Estado del arte

En este capítulo se resumen los artículos que han resultado más relevantes para desarrollar el estudio y que se han empleado como referencia.

### **2.1. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson’s disease: a cohort study [60]**

#### **2.1.1. Introducción**

El deterioro cognitivo en pacientes con Parkinson alerta del posible desarrollo de demencia con la evolución de la enfermedad. Es un importante indicador que conviene estudiar para facilitar diagnósticos oportunos y comprender mejor cómo se desarrollan los síntomas.

Por ello, el artículo persigue encontrar un modelo predictivo basándose en información clínica y biomarcadores como factores de predicción, busca conocer el deterioro a los 2 años en pacientes recién diagnosticados.

Estudios previos han tratado de relacionar distintos marcadores con la disfunción cognitiva, sugiriendo factores como la avanzada edad, el género, pocos años de educación, la puntuación cognitiva, padecer hiposmia, gravedad de síntomas motores y el trastorno del sueño en fase REM (“rapid eye movement”).

El déficit de dopamina en las imágenes del transportador de dopamina (DAT) ha sido determinando como un importante marcador, al igual que los biomarcadores de CSF (líquido cefalorraquídeo) y ningún estudio antes los había combinado o estudiado su valor predictivo.

Esta investigación, por tanto, plantea añadir estos nuevos marcadores junto con los propuestos en anteriores investigaciones, combinándolos y de forma individual para el desarrollo del deterioro cognitivo en una muestra longitudinal de pacientes con la enfermedad del Parkinson (PD, “Parkinson’s disease”). Y proporciona un cálculo del riesgo de deterioro cognitivo asociado a cada marcador.

### 2.1.2. Materiales y métodos

La herramienta clave en este estudio es PPMI ("Parkinson's Progression Markers Initiative"), una iniciativa que investiga la verificación de biomarcadores en pacientes con PD.

De esta plataforma se extraen los predictores clínicos y biomarcadores para el declive cognitivo. Se evalúa el rendimiento cognitivo ("Montreal Cognitive Assessment [MoCa] scores"), los datos demográficos y clínicos, el estado APOE (Apolipoproteína E), imágenes DAT y biomarcadores de CSF.

El método consiste en realizar análisis estadísticos lineales univariados y multivariados, usando el cambio en MoCa durante dos años, el valor de MoCa a los dos años y el diagnóstico de deterioro cognitivo a los dos años como medidas de resultado, evaluando el valor de predicción de cada variable mencionada anteriormente.

Se utiliza un análisis de regresión lineal con las puntuaciones en MoCa a los 2 años como variables dependientes y se construye un modelo de predicción mediante el análisis de regresión logística.

#### Diseño del estudio y participantes

En el estudio se toman los datos de las variables determinadas como predictoras tanto del grupo con PD como de un grupo de control sano (HC, "Healthy Control"). Se muestran, a continuación, los criterios empleados en el estudio de inclusión y exclusión:

- Diagnóstico reciente de la enfermedad.
- Tener un temblor asimétrico en reposo o bradicinesia asimétrica, o dos de los tres signos de bradicinesia, temblor en reposo y rigidez.
- Pacientes con 2 años de seguimiento.
- Sujetos con más de 30 años (tanto PD como HC).
- Estar en la etapa 1 o 2 de Hoehn y Yahr<sup>1</sup>
- Tener un déficit de DAT en las imágenes.
- No ser tratado con medicamentos que puedan interferir con las imágenes DAT o la recolección de CSF.

Criterios de exclusión:

- Tener pacientes de primer grado con la PD.
- Trastornos neurológicos clínicamente significativos.
- Recibir tratamiento con medicamentos para la PD ni medicamentos o dispositivos en investigación dentro de los 60 días posteriores a la visita inicial.
- Puntuación en Moca de 26 o menos.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sistema de uso común para describir cómo progresan los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

<sup>2</sup>Una puntuación en MoCa inferior a 26 indica una función cognitiva anormal

### Variables predictoras

En esta sección se plantea una descripción más detallada de las variables empleadas y de su importancia.

La puntuación en MoCa ofrece información del deterioro cognitivo, se trata de un test que evalúa de 0 a 30 las capacidades cognitivas del sujeto. Se utiliza su valor a los 2 años y durante los dos años. Otras pruebas cognitivas son HVL-R<sup>3</sup> para la memoria, para las habilidades visuoespaciales el JLO<sup>4</sup>, el SDMT<sup>5</sup> para la evaluación de la atención. Con estas variables y según el protocolo PPMI se clasificó a las personas en función de su capacidad cognitiva.

Además, las variables cuya relación con el deterioro cognitivo es evidente: la edad, años de educación, la duración de la enfermedad, el sentido del olfato (evaluado con la prueba UPSIT<sup>6</sup>), los test RBDQS<sup>7</sup> para la alteración de la fase REM, GDS<sup>8</sup> para la depresión y MDS-UPDRS<sup>9</sup> para los trastornos del movimiento. También, tiene en cuenta los subtipos motores, el temblor dominante, inestabilidad postural y la dificultad para caminar.

Como biomarcadores, las imágenes DAT ya mencionadas, el estado APOE y  $\alpha$ -sinucleína,  $A\beta_{42}$ ,  $\tau_{181}$  fosforilada, proteína total y el ratio total tau- $A\beta_{42}$  del CSF.

### Análisis estadístico

Se realizan análisis lineales univariados y multivariados con las puntuaciones en MoCa durante los dos años y a los dos años como variables dependientes con un análisis de regresión lineal. Aquellas variables con p-valor < 0.2 en los modelos univariantes son incluidas en un procedimiento de eliminación con p-valor = 0.1. Si las variables tienen mucha correlación, aquella con el p-valor más bajo pasa a ser una variable independiente. Se analizan los resultados en MoCa con un análisis de regresión lineal multivariante y con un análisis univariante se identifican los posibles factores de riesgo de deterioro cognitivo a los 2 años.

En los modelos de regresión multivariante las variables independientes eran, primero, solo la edad y luego se combinaba con variables clínicas, imágenes DAT, biomarcadores del CSF y estos dos últimos combinados. Las variables independientes se incluyen si no están altamente correlacionadas ( $r > 0.5$ ) y si eran significativamente diferentes entre los sujetos con y sin deterioro cognitivo (p-valor  $\leq 0.05$ ).

Se emplea el método de remuestro "Bootstrapping" con 1000 repeticiones y una validación cruzada de 10 veces. La discriminación de modelos se realizó mediante el uso del área bajo la curva característica del receptor que opera. La capacidad predictiva fue calculada con el índice R<sup>2</sup> de Nagelkerke. La bondad de ajuste fue probada con la prueba de Hosmer-Lemeshow. Para predecir el riesgo de pacientes individuales, se construyó el siguiente modelo:

<sup>3</sup>"Hopkins Verbal Learning Test-Revised"

<sup>4</sup>"Benton Judgement of Line Orientation "

<sup>5</sup>"The Symbol-Digit Modalities Test "

<sup>6</sup>University of Pennsylvania Smell Identification Test"

<sup>7</sup>Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire"

<sup>8</sup>Geriatric depression Scale"

<sup>9</sup>Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale"

riesgo de deterioro cognitivo a los dos años =  $\frac{e^{(\text{puntuacionriesgopaciente})}}{1+e^{(\text{puntuacionriesgopaciente})}}$

### 2.1.3. Resultados y discusión

#### Resultados

En los análisis multivariados el cambio en MoCa durante los dos años se vio asociado a la edad, la puntuación UPSIT, el estado de APOE y la relación total tau- $A\beta_{42}$  del CSF. En los controles sanos este cambio en MoCa se asoció a la edad, género, puntuación en MoCa en la base y  $A\beta_{42}$  del CSF.

En un análisis de regresión logística con el deterioro cognitivo como variable dependiente, utilizando como variables independientes la edad y las variables clínicas, (aquellas que mostraron asociación univariante con el deterioro cognitivo a los dos años) se observó una mejora en la precisión al añadir las variables clínicas que solo usando la edad. Añadir los parámetros de imagen DAT con asociación univariante con el deterioro cognitivo también tuvieron mejor precisión que teniendo en cuenta solo la edad, que también mejoró con  $A\beta_{42}$  del CSF.

La combinación que ofrece una mayor área bajo la curva es la de las cinco variables mas fuertemente asociadas con el deterioro cognitivo: edad, puntuación UPSIT y RBDQS,  $A\beta_{42}$  del CSF y la captación media del caudado.

#### Discusión

Los resultados permiten afirmar la identificación de predictores clínicos y biomarcadores de deterioro cognitivo tras 2 años del diagnóstico de la PD.

La edad ha sido el predictor clínico más fuerte en este análisis, tanto en pacientes PC como HC.

A pesar de que los años de educación se habían determinado como factor de riesgo de deterioro cognitivo en los pacientes PD, no aportaron datos relevantes en el estudio, al igual que el género.

Dos marcadores interesantes en la predicción de deterioro cognitivo son la gravedad motora y la depresión, las posibilidades de un deterioro cognitivo en pacientes con mayores puntuaciones de depresión y síntomas motores graves eran más elevadas.

También las puntuaciones en UPSIT y RBDQS destacan por su estrecha relación con el desarrollo de deterioro cognitivo. He aquí la importancia de la hiposmia como marcador de riesgo, que refleja la neurodegeneración extraestriatal.

En el estudio también se ha afirmado la importancia del RBD como predictor, así como las imágenes DAT y  $A\beta_{42}$  del CSF, ya que su reducción es una característica en enfermedades neurodegenerativas. Así, este estudio sugiere que la deposición de amiloide podría contribuir al desarrollo de deterioro cognitivo en la PD.

El valor de la puntuación en MoCa a los dos años también se ve relacionado con la t-tau del CSF, que refleja una pérdida neuronal en el proceso neurodegenerativo.

Así pues, este método para indentificar a las personas con PD en riesgo de de-

sarrollar deterioro cognitivo tienen gran utilidad para la estratificación de pacientes en ensayos clínicos para prevenir o retrasar la aparición de este deterioro.

## 2.2. Multiple modality biomarker prediction of cognitive impairment in prospectively followed de novo Parkinson disease [22]

### 2.2.1. Introducción

El deterioro cognitivo en la PD puede clasificarse en demencia (PDD), deterioro cognitivo leve (PD-MCI) y déficits cognitivos que pueda presentar el paciente a la hora del diagnóstico.

El artículo [22] trata de evaluar el sustrato neurobiológico del deterioro cognitivo inicial en la PD durante 3 años. Para ello identifica una serie de variables que contribuyen al deterioro y estima qué marcadores de la base y longitudinales pueden predecirlo. Factores demográficos, clínicos, el género masculino, características motoras y no motoras, la patología demencia con cuerpos de Lewy (LBD) y la enfermedad de Alzheimer (AD), déficits de neurotransmisores, así como características genéticas, la atrofia de la sustancia gris y los cambios en la sustancia blanca.

Gracias a la plataforma PPMI se obtienen los datos de biomarcadores como imágenes SPECT<sup>10</sup> con el DAT<sup>11</sup>, MRI<sup>12</sup> estructural cerebral, CSF<sup>13</sup>, biomarcadores sanguíneos y ADN para la genotipificación.

### 2.2.2. Materiales y métodos

#### Participantes

Los participantes incluidos en este estudio son aquellos con la PD idiopática recién diagnosticada y sin tratamiento para la enfermedad, con un déficit de DAT en las imágenes y sin demencia. El grupo de estudio consistió en 423 pacientes al inicio, pero un 9.0% de ellos no continuó la participación en el estudio a los 3 años.

#### Diseño experimental

**Habilidades cognitivas** El estado cognitivo del paciente era evaluado al inicio de estudio y anualmente y se evaluaba con la puntuación en MoCa<sup>14</sup>. También, con un estudio más detallado, era evaluada la memoria con el test HLVT-R<sup>15</sup>, la función visoespacial con JOLO<sup>16</sup>, la velocidad y atención con la prueba SMDT<sup>17</sup> y la función de ejecución y la memoria de trabajo con LNS<sup>18</sup>.

<sup>10</sup>Tomografía computarizada de emisión monofotónica.

<sup>11</sup>Transporte de dopamina

<sup>12</sup>Imagen por resonancia magnética

<sup>13</sup>Líquido cefalorraquídeo

<sup>14</sup>Evaluación Cognitiva de Montreal

<sup>15</sup>Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins revisada

<sup>16</sup>Juicio de Benton de la orientación de la línea

<sup>17</sup>Prueba de modalidades de símbolo-dígito

<sup>18</sup>Secuenciación de letras y números

**Definiciones de deterioro cognitivo** En el estudio plantean 3 definiciones distintas para el deterioro cognitivo:

- Una puntuación en MoCa inferior a 26.
- En el estudio más detallado de habilidades cognitivas con pruebas neuropsicológicas, el deterioro cognitivo se define como tener en al menos dos puntuaciones una desviación estándar superior al 1.5 por debajo de la puntuación media estandarizada, un nivel de deterioro dentro del rango recomendado ( $>1.0-2.0$ ) de desviaciones estándar por debajo de la media para respaldar el diagnóstico PD\_MCI.
- El diagnóstico clínico de deterioro cognitivo del investigador del sitio frente a ningún deterioro cognitivo, se realiza anualmente. (Cada investigador recibió instrucciones acerca de cómo evaluar el deterioro).

### Biomarcadores

- Imágenes SPECT con el DAT se obtenían al inicio del estudio y anualmente. Con valores del caudado y putamen ipsilateral<sup>19</sup> y contralateral<sup>20</sup>
- El CSF se obtuvo al inicio del estudio, al sexto mes, al año y en los años siguientes. Con información de los niveles de  $\alpha$ -sinucleína, tau total, p-tau181, A $\beta$ 42, relación p-tau181:A $\beta$ 42 y relación p-tau181:tau total.
- MRI estructurales, se obtuvieron al inicio y anualmente. (Al inicio del estudio solo estaban disponibles para 160 pacientes). Se utilizó FreeSurfer<sup>21</sup> para el procesamiento longitudinal de las imágenes. Resultaron del procesamiento 93 regiones del cerebro etiquetadas automáticamente.
- Resultados MRI del DTI<sup>22</sup>. Las medidas de DTI fueron DM<sup>23</sup> y FA<sup>24</sup> para 61 regiones del cerebro, con valores promedio del hemisferio izquierdo y el derecho. Las medidas DTI se extrajeron de 118 ROI<sup>25</sup> en toda la materia blanca y las regiones subcorticales.
- La genotipificación se realizó con NeuroX<sup>26</sup>. Se examinaron SNPs<sup>27</sup> previamente asociados con el deterioro cognitivo de la PD.

**Análisis estadístico** Para encontrar los predictores, tanto en la base como longitudinales, del deterioro cognitivo durante los tres años de estudio, se usaron modelos de efectos mixtos lineales o modelos logísticos longitudinales. Se consideraron las siguientes covariables: edad, género, raza, nivel educativo, LEDD<sup>28</sup>, puntuación inicial en MDS-UPDRS<sup>29</sup>, la depresión inicial con GDS<sup>30</sup>, psicosis en el inicio con MDS-

<sup>19</sup>Hemisferio cerebral en el mismo lado que los síntomas motores predominantes

<sup>20</sup>Hemisferio cerebral en el lado opuesto que los síntomas motores predominantes

<sup>21</sup>Paquete de software para el análisis y visualización de datos de neuroimagen

<sup>22</sup>Imágenes con tensor de difusión

<sup>23</sup>Difusividad media

<sup>24</sup>Anisotropía fraccional

<sup>25</sup>Región de interés

<sup>26</sup>Plataforma de genotipificación

<sup>27</sup>Polimorfismo de un solo nucleótido

<sup>28</sup>Dosis diaria equivalente de levodopa

<sup>29</sup>Sociedad de trastornos del movimiento con la Escala unificada de calificación de la PD

<sup>30</sup>Escala de depresión geriátrica

UPDRS y el trastorno en la conducta del sueño RBDSQ<sup>31</sup>. Para la selección del conjunto de covariables más apropiado se utilizó una combinación de estadísticas de ajuste de AIC<sup>32</sup> y p-valores univariados para realizar la selección hacia atrás de covariables y encontrar el mejor ajuste. Los modelos que examinan el volumen de la MRI también se ajustaron para el ICV<sup>33</sup> total, al igual que los modelos que examinan las medidas de DTI de MRI, que también se ajustaron para la densidad de materia blanca en cada región individual examinada.

Tras la selección de las covariables y los efectos aleatorios para cada resultado, se realizó un análisis univariado para cada variable de biomarcador para predecir el deterioro cognitivo a lo largo del tiempo. Se utilizó un enfoque FDR<sup>34</sup> para seleccionar qué variables se incluían en el modelo multivariante. Tras ello, las variables se eliminaron del modelo multivariante individualmente en un proceso de selección hacia atrás hasta que todas las variables que quedaran fueran significativas al nivel 0.1. También se utilizaron las siguientes reglas para evitar la colinealidad con los biomarcadores:

- Si las medidas del putamen o caudado contralaterales eran significativas de manera univariante, se consideraban en el modelo multivariante. En el caso contrario y si las medidas del putamen o caudado ipsilateral eran significativas de manera univariante, se consideraban en el modelo multivariante.
- Si alguno de los biomarcadores individuales del CSF era significativo de manera univariante, se consideraba en el modelo multivariante.

Como las MRI del DTI solo estaban disponibles en un subconjunto de pacientes, se analizaron dos poblaciones para cada resultado cognitivo, uno con el subconjunto de pacientes con MRI y otro con el total de pacientes.

### 2.2.3. Resultados

#### Características de los participantes

El estudio se ha realizado sobre una población con PD formada por dos tercios de hombres, mayoritariamente blancos y con un alto nivel educativo.

#### Resultados cognitivos a lo largo del tiempo

A lo largo de los 3 años, la puntuación media de MoCa disminuyó en aproximadamente 1 punto y la frecuencia de los participantes que dieron positivo en la prueba de deterioro cognitivo aumentó del 22 % al 37 % y a nivel de demencia pasó del 1 % al 6 % a lo largo del tiempo. Con los datos detallados de pruebas neuropsicológicas el deterioro cognitivo aumentó del 11 % al 15 %. Y utilizando el diagnóstico del investigador del sitio, esta cifra pasó del 9 % al 21 % y en términos de demencia, del 0 % al 3 %.

<sup>31</sup>Cuestionario del trastorno de conducta del sueño con movimientos oculares rápidos

<sup>32</sup>Criterio de información de Akaike

<sup>33</sup>Volumen intracraneal

<sup>34</sup>Tasa de descubrimiento falso

### Predictores neurobiológicos

**Deterioro cognitivo global(MoCa)** Los valores iniciales del CSF, imágenes DAT, DTI, MRI y los ocho SNP examinados no predijeron una puntuación en MoCa inferior a 26 a lo largo del tiempo. Las imágenes DAT longitudinales no tuvieron valor predictivo a lo largo del tiempo. En el subconjunto de pacientes con datos de MRI los volúmenes entorrinales y del lóbulo temporal superior disminuidos en el inicio se asociaron con una mayor decadencia en MoCa a lo largo del tiempo. La reducción de los volúmenes frontal medio caudal, parietal superior y temporal superior se asoció con una puntuación en MoCa inferior a 26 a lo largo del tiempo. También predijeron un mayor decrecimiento en la puntuación en MoCa a lo largo del tiempo la disminución de los volúmenes orbitofrontal lateral, parietal superior y temporal superior y la disminución del espesor precentral.

**Deterioro cognitivo definido por pruebas neuropsicológicas** Al igual que el deterioro definido por MoCa, los valores iniciales del CSF, imágenes DAT, DTI, MRI y los ocho SNP examinados no predijeron una puntuación en MoCa inferior a 26 a lo largo del tiempo. Del mismo modo, los valores de imágenes DAT longitudinales y MRI no predijeron el deterioro cognitivo basado en pruebas a lo largo del tiempo.

**Diagnóstico de deterioro cognitivo del investigador del sitio** Los resultados muestran menor DAT caudado ipsilateral en el inicio y un deterioro cognitivo predicho por A $\beta$ 42 en el CSF. Un menor tamaño fusiforme, occipital lateral y orbitofrontal lateral y la medida MD del DTI del pedúnculo cerebeloso inferior disminuido predijeron deterioro cognitivo en análisis multivariantes. Un menor DAT caudado contralateral a lo largo del tiempo se asoció con deterioro cognitivo a lo largo del tiempo en análisis multivariantes. Además, los volúmenes del lóbulo temporal superior y fusiforme más pequeños, el cíngulo anterior caudal más grande y el grosor fusiforme más pequeño, con el tiempo se asociaron con el deterioro cognitivo.

Al examinar al grupo completo incluyendo solo aquellos participantes que estaban cognitivamente intactos al inicio del estudio, los predictores fueron A $\beta$ 42 en el CSF más bajo, menor DAT caudado ipsilateral, el polimorfismo Val158Met de la enzima COMT<sup>35</sup> y el Val66Met BDNF<sup>36</sup>.

Un biomarcador longitudinal predictivo del deterioro cognitivo fue la disminución de DAT del putamen contralateral.

#### 2.2.4. Discusión

En general, los biomarcadores predictores del deterioro cognitivo en la PD temprana definidos por los modelos multivariantes han sido:

- Déficit de dopamina
- Disminución del volumen en todo el cerebro o grosor
- Anomalías del tracto de la sustancia blanca

<sup>35</sup>Catecol-o-metiltransferasa

<sup>36</sup>Factor neurotrófico derivado del cerebro

- Posible patología de AD comórbida
  
- SNP genéticos

Al tercer año, el deterioro cognitivo era presente en el 15-37 % de los pacientes y su frecuencia aumentó en un 50-200 % (dependiendo del criterio empleado). Las pruebas neuropsicológicas no definieron ningún predictor, lo que puede deberse al menor porcentaje de pacientes que cumplieron este criterio. El criterio que más evidencia de biomarcadores predictores ofreció fue el del diagnóstico del investigador del sitio.

Definir el déficit de DAT como predictor sugiere que la mejora de la función de la dopamina en la PD temprana podría mejorar las capacidades cognitivas. Los niveles más bajos de  $A\beta_{42}$  en el CSF se han asociado con el deterioro de la memoria en pacientes con PD de novo y con el deterioro cognitivo en el futuro. Y se muestra una relación entre deterioro cognitivo y los niveles iniciales de  $A\beta_{42}$ , lo que sugiere que los cambios pueden ocurrir a una edad menos avanzada. Regiones cerebrales de volumen reducido y, en menor medida, grosor, predijeron deterioro cognitivo. También se predijo por atrofia continua en algunas regiones, lo que indica que la atrofia cortical pueda estar asociada con cambios neuropatológicos corticales relacionados con la PD o AD. Los dos SNP asociados con el deterioro cognitivo, el polimorfismo Val158Met COMT y el Val66Met BNFD concuerdan con estudios anteriores.

Entre los puntos clave de este estudio destaca el uso de tres definiciones distintas para el deterioro cognitivo, una muestra grande, la inclusión de múltiples biomarcadores y las evaluaciones anuales tanto clínicas como cognitivas. A pesar de limitaciones como un grupo muy homogéneo o que menos de la mitad de los pacientes tuviera escáneres MRI.

Se observa la necesidad de incorporar múltiples biomarcadores debido a que el sustrato neuronal del déficit cognitivo es muy heterogéneo.

### 2.3. Brain Amyloid Contribution to Cognitive Dysfunction in Early-Stage Parkinson's Disease: The PPMI Dataset [36]

#### 2.3.1. Introducción

Se ha observado que hasta la mitad de pacientes con PD al morir presenta suficiente patología amiloide como para respaldar un diagnóstico de AD concomitante. La coexistencia de elevados niveles de placa amiloide y concentración de tau decreta la supervivencia y aumenta el riesgo de demencia.

Por ello, el artículo basa su estudio en investigar la asociación entre la unión del [ $^{18}F$ ] florbetaben a la  $\beta$ -amiloide, los niveles de amiloide en el CFS<sup>37</sup> y el deterioro cognitivo en la PD temprana, tomando los datos de PPMI. Se plantea la hipótesis de que el aumento de amiloide cerebral modula las manifestaciones cognitivas tempranas.

---

<sup>37</sup>Líquido cefalorraquídeo

### 2.3.2. Métodos

#### Participantes

El estudio se compone de 48 sujetos con PD sintomática que tenían [ $^{18}F$ ] florbetaben PET<sup>38</sup>.

#### Características neuropsicológicas y clínicas

Entre las variables demográficas y clínicas se incluye la edad, años de educación, género, duración de la enfermedad, dosis de levodopa y de agonista de dopamina, la gravedad de la enfermedad, empleando el test MDS-UPDRS III<sup>39</sup> y el funcionamiento diario empleando ADL<sup>40</sup>. Y clasifica los pacientes en tres tipos: TD (manifestación de temblor dominante), PIGD (inestabilidad postural- alteración de la marcha) y fenotipo PD intermedio.

La cognición global medida con el test MoCA se tomó al momento de la neuroimagen. Junto con otros test cognitivos como JLO<sup>41</sup> para el dominio visoespacial, SMDT<sup>42</sup> para la orientación, exploración visual y velocidad motora, HVL-R<sup>43</sup> que estudia el recuerdo total y diferido, LNS<sup>44</sup> para la atención y memoria de trabajo y para las habilidades lingüísticas, la prueba de fluidez semántica. La depresión también se evaluó con el test GDS<sup>45</sup>.

#### Medidas de CSF de la muestra

Se obtuvieron las medidas de CSF de una submuestra de 44 sujetos. Se analizó  $A\beta_{1-42}$  y las concentraciones de t-tau (total tau), p-tau (phosphorylated tau) y  $\alpha$ -synuclein. También se calcula el ratio p-tau y t-tau con  $A\beta_{1-42}$  y el ratio p-tau con t-tau.

#### Adquisición de datos PET y procesamiento de imágenes

Las imágenes se adquieren de la plataforma PPMI. Se procesaron las imágenes [ $^{18}F$ ] florbetaben PET. Los volúmenes PET normalizados se convierten a SUV (Valores de absorción estándar). Y se calculan los ratios de SUV regionales (SUVR). Calculando en cada sujeto los SUVR medios de las regiones de interés, se establece un SUVR compuesto para cada uno. Los valores de SUVR compuestos  $>1.43$  se consideran positivos, indicando presencia de  $A\beta$  en el rango esperado para AD.

<sup>38</sup>Tomografía por emisión de positrones

<sup>39</sup>Puntuación motora de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento

<sup>40</sup>Actividades de la vida diaria

<sup>41</sup>Juicio de Benton de Orientación de Líneas

<sup>42</sup>Prueba de Modalidades de Símbolo-Dígito

<sup>43</sup>Test de aprendizaje verbal de Hopkins- Revisado

<sup>44</sup>Secuencia de letras y números

<sup>45</sup>Escala de depresión geriátrica

### 2.3.3. Resultados

#### Características de la población de estudio

De los 48 sujetos, 10 (21%) tenían [ $^{18}F$ ] florbetaben PET SUVR  $>1.43$  y se clasificaron como PDA $\beta+$  y los 38 restantes como PDA $\beta-$ . Los resultados muestran que el grupo PDA $\beta+$  presentan resultados en MoCA y SMDT inferiores. También hay diferencias en los ratios p-tau/ $A\beta_{1-42}$  y t-tau/ $A\beta_{1-42}$ .

#### Captación regional de [ $^{18}F$ ] florbetaben en PDA $\beta+$ y PDA $\beta-$

Hay un aumento significativo de captación en el grupo PDA $\beta+$  en varias regiones, destacando la corteza, los núcleos subcorticales y el puente troncoencefálico.

#### Correlación entre la unión del amiloide [ $^{18}F$ ] florbetaben y las pruebas cognitivas

Se observa una correlación negativa entre la puntuación en MoCA y la captación de amiloide [ $^{18}F$ ] florbetaben en regiones corticales y subcorticales. También se observó una asociación similar entre la puntuación de SDMT y el [ $^{18}F$ ] florbetaben SUVR en regiones corticales seleccionadas. Estas correlaciones muestran que una mayor captación de amiloide se asocia a un peor rendimiento en la cognición global.

### 2.3.4. Discusión

Se plantea que la PD no es un riesgo específico del aumento del amiloide cerebral, debido a que los sujetos clasificados como PDA $\beta+$  tienen las concentraciones dentro del rango de sujetos control de su edad.

Estudios anteriores incluyen como biomarcadores para predecir el deterioro cognitivo en la PD una baja proporción entre  $A\beta_{1-42}$  y t-tau en el CSF y alteraciones nigroestriadas al comienzo del estudio. Este trabajo refuerza el papel de la carga amiloide como biomarcador que contribuye al deterioro cognitivo.

Las correlaciones de los test SMDT y MoCA con la captación de amiloide, que coincide con diversos test de neuroimagen, declara que son instrumentos adecuados para indentificar las características cognitivas moduladas por la presencia de amiloide en la sinucleopatía establecida.

El hecho de que la relación  $A\beta_{1-42}$  y t-tau sea un diferenciador entre los grupos PDA $\beta+$  y PDA $\beta-$  y  $A\beta_{1-42}$  por sí solo no, refleja el efecto sinérgico del proceso neurodegenerativo de tau y amiloide, que se combinaron en un único biomarcador de diagnóstico.

## 2.4. Longitudinal survival analysis and two-group comparison for predicting the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [56]

Se considera el MCI como la transición de un declive cognitivo leve hacia la demencia, lo que hace que su pronóstico sea una clave para mejorar las decisiones

clínicas en relación con el Alzheimer (AD). Plantea dos enfoques para su modelo predictivo: la comparación entre los grupos de sujetos que convierten a AD y los que no convierten y, por otro lado, un análisis de supervivencia longitudinal.

El modelo de supervivencia solventa la problemática de estudio de dos grupos diferenciados no homogéneos, unificándolos en un mismo grupo con distintos tiempos de conversión y censura y se combina con el modelo LME<sup>46</sup>. En el estudio se combinan un número reducido de marcadores basados en MRI<sup>47</sup> con medidas cognitivas.

### 2.4.1. Materiales

Las imágenes se descargan de ADNI<sup>48</sup> y se preprocesan. Los datos de marcadores de MRI y NM<sup>49</sup> se han obtenido a lo largo de tres años. En total se incluyen 321 sujetos con diversos puntos de tiempo: al comienzo, cuatro tomas cada 6 meses y a los 3 años. Se eligieron pacientes diagnosticados con MCI y a lo largo del estudio se realizaba un diagnóstico clínico para identificar si habían convertido a AD.

El tiempo de conversión se determina entre el inicio y la primera visita en el que el paciente es diagnosticado de demencia. El tiempo de censura lo definen las últimas visitas de aquellos sujetos que a lo largo del estudio se mantienen en MCI sin convertir a demencia. En total, la investigación se compone de 165 sujetos sMCI (estables en MCI) y 156 pMCI (convertidores a AD) con 1330 imágenes.

### Procesamiento de imágenes

Se emplea el software FreeSurfer 5.3 para la segmentación subcortical y el procesamiento cortical de la superficie. Primero se preprocesan las imágenes de forma transversal y luego, se procesan de forma longitudinal para lograr una correcta información intra-sujeto.

### 2.4.2. Métodos

El método se compone de tres etapas fundamentales:

- Extracción de características: se extrae el conjunto de características de los datos de MRI y las mediciones cognitivas de la población.
- Selección de características: se emplea el algoritmo mRMR<sup>50</sup> para trabajar con buenos subconjuntos de marcadores.
- Clasificación: se evalúan dos enfoques de clasificación longitudinal.

Como posibles biomarcadores predictores de las resonancias magnéticas estructurales se seleccionaron los volúmenes del hipocampo, amígdala, núcleo caudado, pallidum y putamen y se normalizaron utilizando el volumen intracraneal. También ocho medidas de CT<sup>51</sup> se clasifican como AD-vulnerable: la corteza entorrinal, el

<sup>46</sup>Efectos mixtos lineales

<sup>47</sup>Imágenes de resonancia magnética

<sup>48</sup>Iniciativa de Neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer

<sup>49</sup>Mediciones neuropsicológicas

<sup>50</sup>Mínima redundancia máxima relevancia

<sup>51</sup>Espesor cortical

polo temporal, el giro temporal inferior y medio, la corteza parietal inferior y superior, el precúneo y la corteza cingulada posterior. Las NM se emplean para clasificar pacientes con demencia. Evalúan a los pacientes en distintos dominios cognitivos.

Se emplearon las cinco siguientes:

- Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT)
- Subescala cognitiva de la escala de evolución de la AD (ADAS-cog)
- Mini examen del estado mental (MMSE)
- Clasificación de demencia clínica (CDR)
- Cuestionario funcional de actividades (FAQ)

Con modelos LME se modelan las trayectorias longitudinales, que permiten conocer las estimaciones de las mediciones en cualquier momento. Incluye como covariables la edad, el género y los años de educación y en el enfoque de comparación de los dos grupos, también el grupo clínico.

Para el enfoque de comparación de los dos grupos, sMCI y pMCI, se comparan las tendencias longitudinales de una característica con el modelo LME.

Para el análisis de supervivencia se emplea el modelo de Cox extendido, que es aplicable a variables dependientes del tiempo. Se calcula el cociente de riesgos instantáneos (HR) que cuantifica el riesgo diferencial de un sujeto caracterizado por  $X_S$  en relación a un sujeto de referencia caracterizado por  $X_R$ .

Se lleva a cabo una CV<sup>52</sup> de ambos enfoques, que consiste en dos bucles CV anidados, uno interno para seleccionar los subconjuntos de características óptimas de los modelos empleando el algoritmo mRMR y modelos predictivos y uno exterior para obtener una estimación insesgada del rendimiento. Para cada iteración externa, se evalúan 30 subconjuntos para cada dimensión. Y se seleccionan los modelos con valores de AUC más altos y sensibilidad y especificidad equilibradas.

### 2.4.3. Resultados

La etapa de extracción de características dió como resultado 40 predictores de ROI de MRI de estructuras corticales y subcorticales y 11 NM. Con estas 51 características se realiza primero un análisis univariado de cada marcador y luego uno multivariado para generar los modelos predictivos.

En el análisis univariante se realizan pruebas de hipótesis contrastando los marcadores más discriminatorios entre los grupos sMCI y pMCI. Destaca el marcador ADAS13, tanto en la comparación inicial como a lo largo del tiempo. Le siguen, por orden de relevancia, los siguientes marcadores: AD-vulnerable, espesor cortical del lóbulo temporal medio, FAQ, espesor cortical del lóbulo temporal inferior, espesor corteza entorrinal, RAVLT, espesor cortical del lóbulo parietal inferior y el volumen del hipocampo. Aplicando a estos resultados la CV para obtener subgrupos de marcadores predictivos más precisos, se obtiene para modelos basados en marcadores de

---

<sup>52</sup>Validación cruzada

MRI vectores que oscilan entre 2 y 5 características. Destacando el volumen hipocampal, el del globo pálido y los espesores corticales del lóbulo parietal y temporal.

Ambos enfoques son comparables al inicio del estudio. Donde el modelo de Cox extendido muestra un mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad y el enfoque de comparación de los dos grupos muestra una sensibilidad del 74%. Pero, tras el segundo año del estudio, el análisis de supervivencia ofrece mejores puntuaciones.

En el modelo con fuentes de MRI y NM, las características del vector oscilan entre 5 y 7. Añadiendo como pruebas neuropsicológicas más relevantes ADAS13, FAQ y RAVLT. Al igual que en el modelo anterior, los cambios en los enfoques se observan a partir del segundo año, donde mejora el modelo de Cox.

Finalmente, se realiza el estudio de la correlación entre los modelos predictivos propuestos y ADAS-Cog. Los resultados de predicción de la conversión de sMCI a pMCI con el análisis univariante utilizando ADAS13 como característica se asemeja al modelo basado en marcadores MRI. Al estudiar la correlación entre ambos, se observa que aumenta con el tiempo. Destaca la mejoría de los resultados al combinar ADAS13 con otros marcadores.

#### 2.4.4. Discusión y conclusión

Dada la complejidad de la AD, su predicción no puede marcarse por un solo marcador. Los avances de la neuroimagen ofrecen la posibilidad de abarcar dicha complejidad al poder estudiar simultáneamente varios marcadores y observar patrones.

Los estudios longitudinales de pacientes con MCI tienen dos claros objetivos: maximizar la precisión en la predicción e indentificar un pequeño grupo de marcadores que ayuden a entender la evolución de la AD. Este estudio alcanza dichos objetivos mediante la comparación de dos enfoques distintos, empleando el algoritmo mRMR y el procedimiento de clasificación CV.

El hecho de que tras dos años de estudio, el modelo de análisis de supervivencia arroje mejores resultados se explica por la no homogeneidad de los grupos del modelo que los compara. Ya que los tiempos de conversión varían mucho entre los sujetos del grupo pMCI.

Se plantea la futura mejora de las trayectorias con modelos que se ajusten mejor que los lineales.

## 2.5. Estimating long-term multivariate progression from short-term data [32]

El artículo estudia la progresión de la enfermedad de Alzheimer con la propuesta de un modelo para calcular las trayectorias “long-term” de distintos marcadores de los pacientes. Con el fin de estimar el desarrollo continuo de la enfermedad, ya que, en el caso de las enfermedades neurodegenerativas, comienzan mucho antes de que aparezcan los síntomas clínicos.

Emplea los datos clínicos, cognitivos y de imágenes MRI y DAT del seguimiento

de diversos voluntarios de la iniciativa ADNI (The Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative) en distintas etapas cognitivas: CN (cognitivamente normales), EMCI (deterioro cognitivo leve temprano), LMCI (deterioro cognitivo leve tardía) y AD (enfermedad de Alzheimer). Con un máximo de 6 años de seguimiento.

Se basa en el modelo “long-term” propuesto por Jack et al [45], con la modificación de no asumir una forma sigmoideal de las trayectorias, sino que emplea un modelo no paramétrico. El objetivo es estimar las curvas de la población durante las décadas de la progresión de la enfermedad, pero se posee tan solo un seguimiento de 6 años. Por ello, se emplea un modelo SEMOR (self-modeling regression) con efectos simples y lineales a nivel de sujeto.

El artículo emplea las trayectorias obtenidas del estudio PAQUID (Personnes Agées Quid) para ajustar los datos. Este estudio tiene un seguimiento de pacientes de más de 65 años de duración.

### 2.5.1. Modelo matemático

El modelo matemático se presenta en la ecuación 2.1:

$$Y_{ij} = g_j(t + \gamma_i) + \alpha_{0ij} + \alpha_{1ij}t + \epsilon_{0ij}(t) \quad (2.1)$$

Donde  $Y_{ij}$  es la trayectoria a lo largo del tiempo del sujeto  $i$  y de la medida  $j$ . La función que traza la progresión a largo plazo long-term es  $g_j$ .

Las trayectorias short-term vienen definidas por la variable  $t$ , mientras que la variable  $\gamma_i$  es la que desplaza la trayectoria del sujeto en función del estado cognitivo, por ello, el término  $t + \gamma_i$  define el long-term.

El error viene definido por el vector  $\epsilon$  y  $\alpha_0$  y  $\alpha_1$  son las variables aleatorias de cada sujeto.

Para calcular los parámetros  $g_j$ ,  $\gamma_i$  y  $\alpha$  se hacen iteraciones utilizando la estimación de los otros parámetros hasta que converge el RSS (suma de los residuos al cuadrado).

### 2.5.2. Resultados y Discusión

La población se divide en dos grupos, que son los que mayor riesgo presentan para el desarrollo de AD en el futuro, ya que los autores del estudio plantean que la inclusión de sujetos con poca probabilidad de convertir a AD distorsionaría las trayectorias. Los grupos son:

Por un lado, se obtienen los resultados para una población de ADNI de 388 pacientes con alguna evidencia de acumulación anormal de  $A\beta$  en el cerebro. Cuyas estimaciones long-term se observan en la imagen 2.1A. Con la escala de tiempo ajustada a la puntuación CDRSB (Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes).

Por otro lado, también se obtienen resultados para otro subgrupo de ADNI formado por 570 pacientes con presencia de APOE  $\epsilon 4$ , que se muestran en la imagen 2.1B. Ajustada a la escala de tiempo de la puntuación MMSE (Mini Mental State Examination) del estudio PAQUID.

La estimación no paramétrica de las curvas provoca que existan ciertos cambios

en las trayectorias de los marcadores.

Por ejemplo, en el grupo amiloide + (figura 2.1A), el CSF presenta una trayectoria lineal, mientras que los biomarcadores tau, p-tau y PiB (componente Pittsburgh B) PET siguen formas sigmoideas. El volumen hipocampal y ventricular, el aprendizaje y la cognición (ADAS13: the 13 item Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) siguen trayectorias muy cercanas a una lineal.

El análisis sugiere que la PiB PET alcanza primero valores anormales, seguido de la tau y p-tau en el CSF. La medida más eficiente de la progresión de la enfermedad es el volumen del hipocampo evaluado con MRI.

Los resultados sugieren que el algoritmo del estudio presenta validez para estimar las trayectorias long-term partiendo de las short-term. Ofreciendo datos cuantitativos que informan del modelado de biomarcadores.

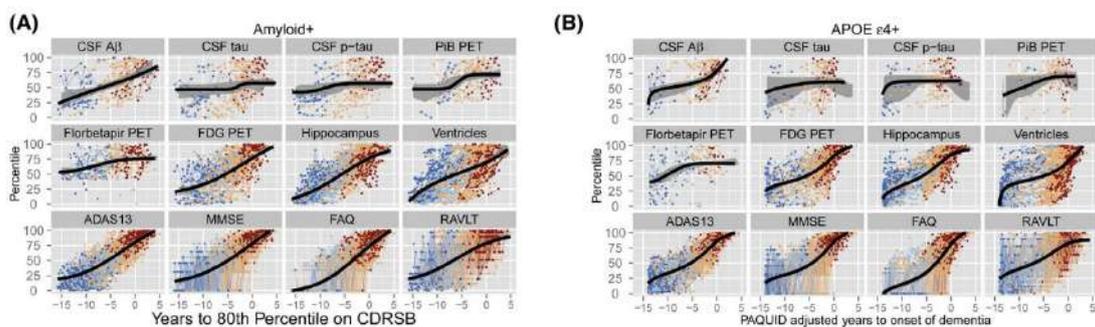


Figura 2.1: Trayectorias long-term para los subgrupos ADNI amiloide + (A) y ADNI APOE $\epsilon$ 4 (B). Fuente: Donohue et al.

## 2.6. Spatiotemporal linear mixed effects modeling for the mass-univariate analysis of longitudinal neuroimage data [18]

El artículo presenta una extensión del realizado con anterioridad [17], donde se explica la modelización LME (modelo Lineal de Efectos Mixtos).

El estudio actual propone aplicar la modelización LME a un análisis univariado de datos de estructuras espaciales de neuroimagen longitudinal (LNI, longitudinal neuroimagen). Se denomina modelo ST-LME: espacio-temporal LME. Se trata de una metodología apliada para la caracterización de las variaciones regionales del cerebro.

### 2.6.1. Material y métodos

El V-LME es un enfoque básico para el análisis masivo univariante de datos LNI, donde se aplica el modelo LME en cada ubicación espacial de forma independiente.

#### El modelo ST-LME

El enfoque ST-LME aplica dos supuestos:

- La estructura de covarianza temporal se comparte entre los puntos dentro de una ROI (región de interés) homogénea:

Para ello, se presenta un algoritmo de segmentación que consiste dividir la imagen recursivamente en un gran número de pequeñas regiones homogéneas hasta que cumplan con la condición de homogeneidad establecida, tras ello, si se cumple la condición, se combinan las regiones. La condición de homogeneidad es la siguiente:

- Más del 95 % de los vértices de la región tiene menos de  $k$  desviaciones estándar fuera de la media de la región. (El parámetro  $k$  determina cómo de similares deben de ser las covarianzas dentro de una región).
  - La correlación obtenida a través del método de mínimos cuadrados ordinarios debe ser superior a 0.5.
- Existe una estructura de covarianza que modela la dependencia espacial entre puntos:

Para estudiar la dependencia entre puntos se define el vector  $Y_{ig}$  (Ecuación 2.2):

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

Donde  $g$  es la región considerada,  $v_g$  es el número de vóxeles de la región y  $n_i$  es el número de medidas de cada sujeto.

Así, la covarianza de  $Y_{ig}$  será  $Cov(Y_{ig})$  (Ecuación 2.3):

$$Cov(Y_{ig}) = W_{ig} = G_g \otimes \sum_{ig} \quad (2.3)$$

Siendo  $\otimes$  el producto tensorial de Kronecker,  $\sum_{ig}$  es la matriz de covarianza temporal de un sujeto en una región específica y  $G_g$  es la matriz que modela la correlación de la estructura.

Por lo tanto, la distribución de las mediciones en la región  $g$  es (Ecuación 2.4):

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

### Datos longitudinales de ADNI

En cuanto a la población de estudio, los datos pertenecen a la iniciativa ADNI. Las MRI se procesan con el software freesurfer, cuyo procesamiento incluye el cálculo de la superficie cortical del sujeto. Se divide a la población en cuatro grupos:

- HC: grupo control, se mantiene sano a lo largo del estudio (N=210).
- sMCI: sujetos estables en deterioro cognitivo leve (N=227).
- cMCI: sujetos que convierten de MCI a AD (N=166).
- AD: sujetos con demencia tipo Alzheimer (N=188).

## Análisis estadístico

La selección de variables temporales que modelen la trayectoria y la de variables que determinen la estructura de la covarianza son las dos elecciones principales a la hora de aplicar el modelo LME. Ante la gran cantidad de test a realizar, en este estudio se emplea el procesamiento FDR (false discovery rate).

El resultado de la segmentación en freesurfer fueron 12.000 regiones por hemisferio de un total de 149.000 vértices.

### 2.6.2. Resultados y discusión

#### Comparación del enfoque ST-LME con dos métodos alternativos

Se compara el enfoque propuesto con el método V-LME y el X-Slope (análisis del cambio de espesor entre sujetos). Se descartan los sujetos con un solo punto temporal, ya que, para el X-Slope se calcula la tasa de adelgazamiento como la pendiente de la recta que mejor se ajusta a las distintas mediciones del sujeto. Para comparar los tres enfoques, se extraen al azar subconjuntos de sujetos HC y AD y se estudian sus tasas de atrofia.

Se puede observar en la figura 2.2, donde ambas imágenes muestran la potencia estadística de los distintos enfoques, que el método ST-LME es el que posee mayor poder estadístico.

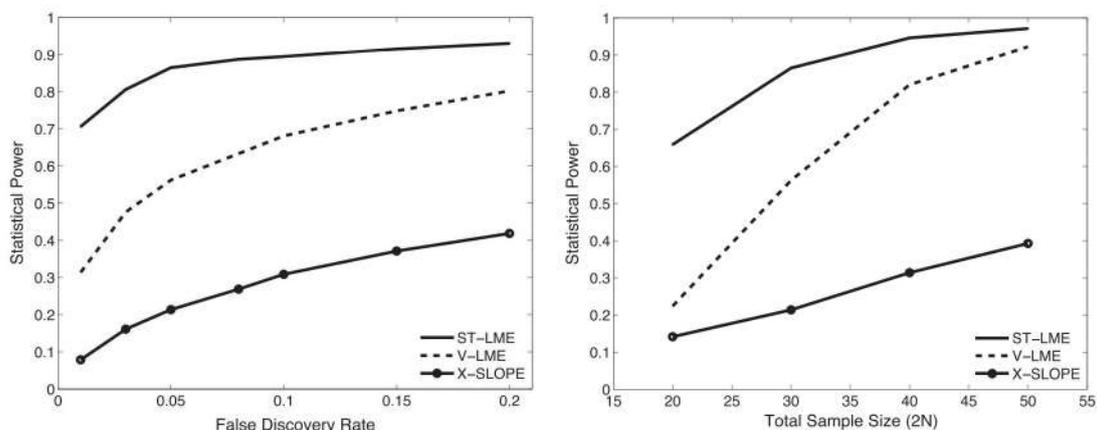


Figura 2.2: Comparación de la potencia estadística de los tres enfoques. A la izquierda en función del valor  $q$  de FDR y a la derecha en función del tamaño de la muestra.

#### Comparación de las tasas de atrofia en los cuatro grupos clínicos

En este apartado se comparan las tasas de atrofia de los cuatro grupos clínicos comparando ST-LME y X-Slope. Donde la mayor diferencia se detecta en los grupos MCI, siendo el enfoque ST-LME el que revela una extensión más amplia de adelgazamiento cortical.

Por lo tanto, el artículo concluye en el poder estadístico del enfoque plateado frente al resto, con una mayor eficacia y flexibilidad en el análisis univariado.

## 2.7. Conclusión del capítulo

- *Schrag et al.*[60] el estudio trata de encontrar los biomarcadores y variables clínicas que mejor predigan la evolución del estado cognitivo de un sujeto. Propone incluir dos nuevos marcadores, imágenes DAT y biomarcadores del CSF. Estudia los cambios en MoCA a lo largo de dos años, observando que el predictor más fuerte es la edad, tras el que destaca la gravedad motora y la depresión.
- *Caspell et al.*[22] los autores del estudio buscan variables clínicas y biomarcadores para predecir el deterioro cognitivo en pacientes recién diagnosticados con PD. Incluye tres definiciones distintas para el deterioro cognitivo, incluyendo el diagnóstico del investigador del sitio. Siendo éste el criterio que más evidencia predictiva ofreció.
- *Fiorenzato et al.*[36] estudia la relación de la PD con la patología amiloide. Cuyos resultados indican que la enfermedad estudiada no es un riesgo del aumento del amiloide cerebral. Sin embargo, el amiloide junto con la presencia de  $\alpha$ -sinucleína forma un fuerte biomarcador en la predicción del deterioro cognitivo a lo largo del tiempo.
- *Platero et al.*[56] plantea dos enfoques para estudiar la evolución de la AD. Un análisis de supervivencia longitudinal y la comparación de dos grupos, los de los sujetos que se convierten a MCI y los que no convierten. Se realizan los modelos predictivos de cada enfoque y se observan mejores resultados en el primero, debido a lo no homogeneidad en la comparación de grupos.
- *Donohue et al.*[32] trata de modelar la progresión de la enfermedad de Alzheimer a lo largo del tiempo con trayectorias long-term. Ofrece distintas trayectorias para cada biomarcador empleado en el estudio, pudiendo ver como modelan la enfermedad.
- *Bernal et al.*[18] ofrece un análisis masivo de datos de neuroimagen de pacientes con AD. Caracterizando los distintos grupos cognitivos por sus variaciones regionales del cerebro.



## Capítulo 3

# Datos empleados, herramientas y materiales

### 3.1. Introducción del capítulo

En este capítulo se describen los datos, herramientas y materiales gracias a los cuales se ha elaborado el estudio. Se describe la base de datos PPMI de donde se han tomado las imágenes, así como el software Freesurfer empleado para procesarlas. También se explican las variables y biomarcadores que se obtienen y los distintos entornos de trabajo y programación.

### 3.2. PPMI

La Iniciativa de Marcadores de Progresión del Parkinson (PPMI) [2] es un estudio observacional del Parkinson que pone a disposición del mundo académico su conjunto de datos. Así, se han obtenido los datos clínicos, demográficos y las imágenes de resonancia magnética para el presente trabajo.

#### 3.2.1. Datos obtenidos

Se toman las imágenes de PPMI procesadas en estudios previos [51] [20] y se añaden nuevas, ya sean nuevas visitas de pacientes ya registrados o nuevos pacientes.

Obteniendo un total de 247 sujetos PD con 1303 visitas y 555 imágenes procesadas.

En la imagen 3.1 se puede ver la cantidad de visitas, sujetos e imágenes (MRI: imagen por resonancia magnética) que provienen de cada lote. Viendo que, finalmente, se obtiene:

#### Sujetos PD-MCI+ (criterio *CogState*)

- 64 sujetos
- 327 visitas

- 132 imágenes

#### Sujetos PD-MCI-

- 183 sujetos
- 976 visitas
- 423 imágenes

La tabla 3.3 contabiliza el número de sujetos de los que se dispone en todas las visitas a lo largo del tiempo.

Las rutas donde se encuentran los datos de los lotes se encuentran en el Apéndice F.

En la sección 4.4.2 se explica cómo se unen todos los datos, cómo se eliminan visitas, sujetos o imágenes repetidas (en rojo imagen 3.1) y como se hace el filtrado 'Solo PD' que se muestra en la imagen 3.1.

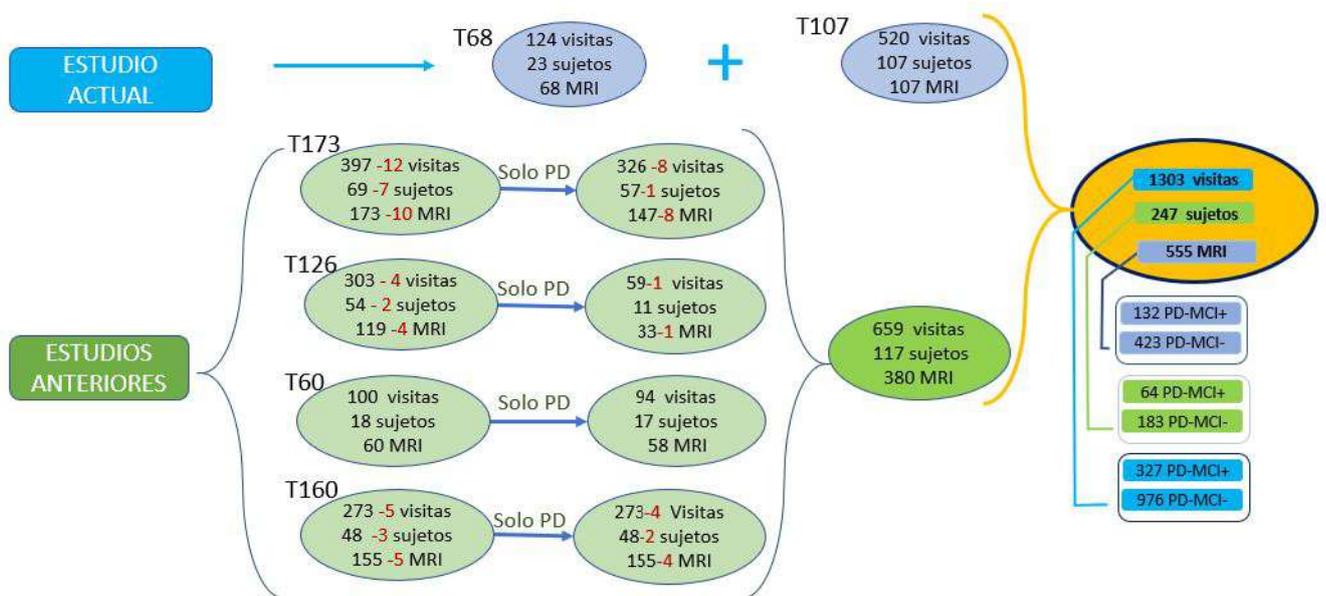


Figura 3.1: Resumen de los lotes de imágenes y visitas de sujetos empleados en el estudio. Se indican los datos empleados de estudios anteriores y los nuevos que este estudio añade. En rojo se indican sujetos eliminados por repetición. La etiqueta 'Solo PD' indica el filtrado por sujetos PD, ya que algunos lotes también tienen sujetos sanos que no se emplean en este estudio.

Las tablas 3.1 y 3.2 contienen los valores medios de las dos poblaciones para cada marcador que se incluye en el estudio.

En el Apéndice G la tabla G.1 contiene la cantidad de marcadores de los que se disponen en cada visita para el total de 64 sujetos PD-MCI+ y la tabla G.2 al igual para los 183 pacientes PD-MCI-.

Tabla 3.1: Datos clínicos, demográficos, cognitivos, de medidas motóricas y marcadores T1 de volumetría y espesor cortical de resonancia magnética (MRI) de los sujetos en su visita inicial *Baseline*. Para el género aparece el número de sujetos y entre paréntesis el porcentaje. Para la duración de la enfermedad aparece la media y entre paréntesis el máximo y mínimo de duración. Para el resto de variables aparecen los datos medios y entre paréntesis la desviación típica. Para el estado cognitivo se ha tomado el criterio CosState, en la sección 4.2.3 se explican los posibles criterios y sus diferencias.

Características clínicas y demográficas		
Sujetos	64 (PD-MCI+ )	183 (PD-MCI-)
Edad	66.8 (6.8)	59.7 (10.0)
Sexo (masculino)	47 (73.4 %)	107 (58.6 %)
Años de educación	14.8 (3.5)	15.3 (2.8)
Duración de la enfermedad (meses)	6.7 (5.0 8.4)	6.7 (5.7 7.8)
Funciones cognitivas y neuropsicológicas		
Puntuación GDS	3.0 (2.4 3.7)	2.1 (1.8 2.4)
Puntuación UPSIT	19.1 (8.9)	24.1 (7.8)
Puntuación RBDSQ	4.9 (2.9)	3.7 (2.5)
Puntuación MoCA	26.5 (2.9)	27.6 (2.1)
Puntuación LNS	8.9 (2.7)	11.0 (2.6)
Puntuación JLO	11.7 (2.5)	12.9 (2.0)
Puntuación SDMT	35.3 (10.3)	43.1 (8.3)
Puntuación INMEDIATE	21.5 (5.0)	25.7 (4.8)
Puntuación HVLTRDLY	6.9 (2.8)	8.9 (2.3)
Puntuación SFT	41.8 (8.9)	51.2 (10.8)
Puntuación ADL	92.6 (5.9)	93.7 (5.7)
Puntuación SCOPA	11.0 (6.9)	8.6 (5.7)
Medidas motóricas		
Temblor dominante	4.5 (3.6)	3.8 (3.1)
UPDRSTOT	34.8 (12.7)	30.3 (12.8)
UPDRSTOTON	34.8 (12.7)	30.3 (12.8)
UPDRS1	6.3 (4.1)	4.8 (3.8)
UPDRS2	6.5 (4.2)	5.6 (3.9)
UPDRS3	22.1 (8.1)	19.8 (8.9)
UPDRS3ON	34.8 (12.7)	30.3 (12.8)
Marcadores de APOE, imagen DAT y CSF		
Heterocigotos APOE-E4	12 (18.8 %)	40 (21.9 %)
Homocigotos APOE-E4	0 (0.0 %)	5 (2.7 %)
Captación media del putamen	0.8 (0.3)	0.9 (0.3)
Captación media del caudado	1.8 (0.5)	2.1 (0.6)
Asimetría del putamen	33.7 (23.6)	40.3 (26.0)
Asimetría del caudado	19.3 (16.4)	18.8 (12.9)
A $\beta$ 42	771.4 (345.8)	947.8 (455.3)
$\alpha$ sinucleína	1441.2 (590.6)	1560.0 (701.0)
Tau total	174.6 (62.5)	170.0 (56.3)
Tau fosforada	16.0 (5.7)	14.9 (5.3)
Ratio A $\beta$ 42 - tau	0.2 (0.1)	0.2 (0.1)

### 3.2.2. Biomarcadores

A continuación, se explican los test que aparecen en la tabla 3.1 y que serán empleados en los distintos modelos estadísticos. Todos los marcadores y medidas de

Tabla 3.2: Datos de marcadores T1 de volumetría y espesor cortical de resonancia magnética (MRI) de los sujetos en su visita inicial *Baseline*. Para el estado cognitivo se ha tomado, al igual que en la tabla anterior, el criterio CosState. Las siglas se encuentran explicadas en las tablas C.2 y C.3 del Anexo C. Estas medidas no se han obtenido directamente de PPMI, sino que se han descargado las imágenes de la plataforma y han sido procesadas en Freesurfer como se comenta en los pasos más adelante. Se muestran los valores medios y la desviación típica entre paréntesis.

Características clínicas y demográficas		
Sujetos	64 (PD-MCI+ )	183 (PD-MCI-)
Marcadores de volumetría en $mm^3$		
NHV	4.8 (0.6)	5.1 (0.6)
NAV	2.0 (0.3)	2.1 (0.3)
CerV	64.7 (7.2)	66.5 (7.2)
BSV	13.6 (1.2)	14.1 (1.3)
WM	2.5 (2.5)	1.7 (2.1)
CCCV	0.3 (0.1)	0.3 (0.1)
CCMAV	0.3 (0.1)	0.3 (0.1)
Marcadores de espesor cortical en mm		
ECT	6.0 (0.5)	6.2 (0.4)
IPT	5.0 (0.3)	5.1 (0.3)
ITT	4.7 (0.2)	4.8 (0.3)
MTT	5.9 (0.4)	6.1 (0.4)
PCT	4.4 (0.3)	4.4 (0.3)
PRT	4.5 (0.3)	4.6 (0.3)
SPT	4.6 (0.2)	4.7 (0.2)
TPT	5.0 (0.3)	5.2 (0.3)
PHT	5.4 (0.4)	5.6 (0.3)
INT	5.3 (0.4)	5.5 (0.3)
MeT	50.6 (2.3)	52.2 (2.2)

las pruebas han sido tomados de la plataforma PPMI.

#### ■ Test cognitivos y neuropsicológicos

Las pruebas cognitivas pueden medir la cognición a nivel global, como el test MoCA o centrarse en alguno de los cuatro dominios cognitivos. El dominio de la memoria lo estudia el test HVLT, el visoespacial la prueba JLO, las pruebas LNS y SFT examinan la memoria de trabajo y ejecutiva y la atención y velocidad de procesamiento es medida por el test SDMT.

##### MoCA *Montreal Cognitive Assesment*

Esta prueba consiste en 30 preguntas y evalúa distintas habilidades cognitivas:

- Orientación
- Memoria a corto plazo
- Función ejecutiva/ habilidad visoespacial
- Habilidades de lenguaje
- Abstracción
- Denominación de animales

Tabla 3.3: Distribución de las visitas de los sujetos PD. BL= baseline, V04= año 1, V06= año 2, V08= año 3, V10= año 4. V12 = año 5. ST= Symptomatic Therapy Visit.

	PD-MCI+	PD-MCI-
BL	64	183
V04	60	171
V06	58	166
V08	54	157
V10	48	153
V12	41	145
ST	2	1
Total	327	976

- Atención
- Prueba de dibujo de reloj

La puntuación va de 0 a 30, siendo normales las puntuaciones iguales o superiores a 26.

**INMEDIATE** *Test de Aprendizaje Verbal Hopkins Immediate/Total Recall*

El Test de Aprendizaje Verbal Hopkins es una prueba que evalúa los procesos de aprendizaje y memoria verbal en las personas. Consiste en tres ensayos consecutivos donde la persona debe recordar el mayor número de palabras de una lista de 12 posibles agrupadas en tres categorías semánticas. Tras ello, se lleva a cabo un ensayo de recuerdo diferido (HVLTRDLY) y otro de recuerdo inmediato (INMEDIATE).

**HVLTRDLY** *Test de Aprendizaje Verbal Hopkins Delayed Recall*

**JLO** *Benton Judgement of Line Orientation Score*

Esta prueba es utilizada para explorar habilidades visoespaciales del paciente, asociadas al funcionamiento del lóbulo parietal en el hemisferio derecho. La prueba mide la habilidad para estimar las relaciones espaciales entre unas líneas presentadas al sujeto. Este debe realizar un emparejamiento entre una línea dada y un modelo según el ángulo de inclinación. La prueba completa está compuesta por 30 ítems, aunque hay versiones reducidas.

**LNS** *Letter Number Sequencing Score*

Este test mide la memoria de trabajo, consiste en escuchar una serie de letras y dígitos y que el paciente ordene las letras en orden alfabético y los números en orden ascendente.

**SFT** *Semantic Fluency Total Score*

El test de fluidez semántica se utiliza para medir la organización léxica y la función ejecutiva. Se pide al paciente que nombre ejemplos de una categoría semántica concreta en un periodo de tiempo específico.

**SDMT** *Symbol Digit Modalities Score*

Este test consiste en convertir símbolos con formas de figuras geométricas en números a partir de una clave establecida. Valora la atención, el rastreo visual, la concentración y la velocidad psicomotora.

**GDS** *Geriatric Depression Scale*

Es un cuestionario de 30 preguntas, con respuestas sí/no para el tamizaje de depresión. Una puntuación superior a 11 indica depresión.

**UPSIT** *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

Se trata de un test de olfato de 40 pruebas de olores para detectar las alteraciones en el olfato. En PPMI esta prueba se realiza una única vez al inicio del estudio.

**RBDSQ** *Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Questionnaire Score*

Es un instrumento de autoevaluación con 10 ítems para evaluar los trastornos del comportamiento de los pacientes en la fase REM.

**ADL** *Activities of Daily Living Scale*

La prueba de actividades de la vida diaria consiste en un formulario de 32 ítems agrupados en siete dominios: función social/rol, autoimagen/sexualidad, sueño, perspectivas, función física, independencia y función urinaria. La puntuación tiene un valor máximo de 128, siendo los valores más inferiores los relacionados con mejor calidad de vida.

**SCOPA** *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease*

Es una escala de evaluación de los síntomas autonómicos en pacientes con PD. Consta de 25 ítems que evalúan los siguientes dominios: gastrointestinal, urinario, cardiovascular, termorregulador, pupilomotor y sexual.

■ **Test motóricos**

**UPDRSTOT** *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Total Score (OFF)*

Es una escala de estratificación usada para medir el avance de la PD. Está compuesta de las siguientes secciones:

- Estado mental. Comportamiento y estado de ánimo
- Actividades de la vida diaria
- Exploración de aspectos motores

La etiqueta OFF corresponde a la ausencia de medicación.

### **UPDRSTOTON** *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Total Score (ON)*

En este caso la etiqueta ON indica que el paciente se encuentra bajo tratamiento.

### **UPDRS1** *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part I Score*

Estado mental. Comportamiento y estado de ánimo. Evalúa la depresión, motivación, trastornos del pensamiento y la alteración del intelecto.

### **UPDRS2** *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II Score*

Actividades de la vida diaria. Puntúa las distintas actividades como el lenguaje, salivación, deglución, escritura, cortar alimentos y manejar cubiertos, ajustar la ropa de cama, caídas, “congelación” al caminar o temblor.

### **UPDRS3** *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III Score (OFF)*

Exploración de aspectos motores. Estudia las distintas habilidades motóricas como la expresión facial, el temblor, rigidez, movimientos alterantes con las manos, agilidad, postura, marcha o bradiquinesia.

### 3.2.3. Descarga de imágenes en PPMI

Para realizar el estudio longitudinal, que nos permite ver la evolución temporal de cada sujeto, se descargan las imágenes. Todas las imágenes proceden de PPMI, como se ha mencionado. Una vez que se realiza el registro en la página permite acceder a su descarga. En la pantalla principal se selecciona “Download data” como se muestra en la figura 3.2.

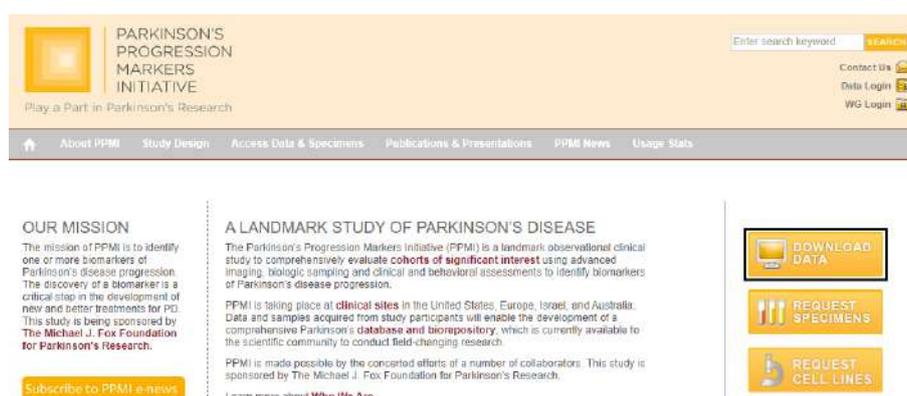


Figura 3.2: Captura de la página web PPMI. Recuadrado en negro el botón donde pulsar para ir a la descarga de datos.

A continuación, tras ingresar nombre de usuario y contraseña, aparece la opción “Download”, que ofrece tres opciones como se muestra en la figura 3.3, donde se debe marcar “Image Collections”.

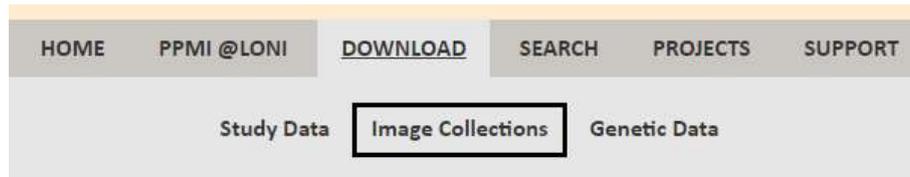


Figura 3.3: Captura de la página web PPMI. Recuadrado en negro el botón donde pulsar para seleccionar la descarga de imágenes.

Tras estos pasos, aparece una nueva pantalla con tres opciones: “Search”, “Advanced Search” y “Data Collections”, las dos primeras son dos tipos de búsquedas, donde “Advanced Search” permite un filtrado más exhaustivo y la tercera permite crear grupos de datos para descargarlos en conjunto.

### Búsqueda de imágenes con Search

Al elegir este tipo de búsqueda se encuentra como opción de filtrado distinta información del sujeto, de la imagen y de los resultados de búsqueda. En la figura 3.4 se puede ver que se selecciona el grupo “PD”, modalidad de imagen “MRI” y ponderadas en T1. Se describe a continuación toda la información de filtrado:

Figura 3.4: Captura de la página web PPMI. Búsqueda utilizando Search.

- “Subject ID”: campo que permite introducir el indentificador de un paciente concreto.
- “Research Group” distintos grupos al que pertenecen los sujetos:
  - “Control”: sujetos control sanos.
  - “GenCohort PD”: pacientes que tienen al menos dos de los siguientes síntomas: temblor en reposo, bradiscinesia, rigidez (deberán tener temblor en reposo o bradiscinesia) o bien, temblor en reposo asimétrico o bradiscinesia asimétrica. Con un diagnóstico de PD de 7 años o menor en la selección. Con una puntuación inferior a 4 en Hoehn y Yahr en la base y mayor de 18 años. Sin tratamiento actual de anticoagulantes.
  - “GenCohort Unaff”: sujetos no afectados mayores de 45 años con una mutación LRRK2 o GBA y / o un familiar de primer grado con una mutación de LRRK2 o GBA, o bien mayores de 30 años con una mutación de SNCA y / o un pariente de primer grado con una mutación SNCA. Forman parte de este grupo hasta un diagnóstico de la PD. Sin tratamiento actual de anticoagulantes.

- “GenReg Pd”: Individuo con una mutación LRRK2, GBA o SNCA y / o un pariente de primer grado con una mutación LRRK2, GBA o SNCA, mayor de 18 años.
  - “PD”: Los pacientes deben tener al menos dos de los siguientes: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez (debe tener temblor en reposo o bradicinesia); o temblor asimétrico en reposo o bradicinesia asimétrica. Un diagnóstico de enfermedad de Parkinson durante 2 años o menos en la selección. Hoehn y Yahr estadio I o II al inicio del estudio. Confirmación de déficit del transportador de dopamina. Sin tomar medicación para la PD.
  - “Phantom”: pertenecientes a la modalidad de imagen fMRI.
  - “Prodromal”: sujetos que muestran hiposmia y / o RBD, además deben ser elegibles según la evaluación de DaTSCAN mediante el núcleo de imágenes.
  - “SWEDD”: sujeto cuya exploración SPECT no muestra evidencia de déficit del transportador de dopamina.
- “Sex”: masculino, femenino o ambos.
  - “Age” selección del rango de edad o edad específica.
  - “Modality”: tipo de la imagen:
    - “MRI”: imagen de resonancia magnética.
    - “fMRI”: imagen de resonancia magnética funcional.
    - “PET”: tomografía de emisión de positrones.
    - “SPECT”: tomografía computarizada de emisión monofotónica.
    - “CT”: tomografía computarizada.
    - “DTI”: imagen de tensor de difusión.
  - “Series Description”: descripción de la imagen.
  - “Weighting”: ponderación:
    - PD: densidad de protones.
    - T1: ponderadas en T1.
    - T2: ponderadas en T2.
  - “Slice Thickness”: selección del grosor de la rebanada en milímetros.
  - “Acquisition Plane” permite seleccionar el plano en que la imagen está tomada:
    - Axial
    - Coronal
    - Sagital
  - “Order by”: permite ordenar los resultados por edad, grupo o género.
  - “Image Count”: para limitar los resultados a una determinada cantidad de imágenes o mostrar todas.

(27 of 39) < prev 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 next >											ADD TO COLLECTION
Subject	Research Group	Sex	Scan Date	Age	Modality	Series Description	Weighting	Slice Thickness	Acquisition Plane	View	Select All
3802	PD	M	5/31/2011	70	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3802	PD	M	6/26/2012	71	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3802	PD	M	6/11/2013	72	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3802	PD	M	6/02/2015	74	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3808	PD	M	8/16/2011	57	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3808	PD	M	8/28/2012	58	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3808	PD	M	11/19/2013	60	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3808	PD	M	8/25/2015	61	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3814	PD	M	11/01/2011	67	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3814	PD	M	11/27/2012	69	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3814	PD	M	12/10/2013	70	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3814	PD	M	12/08/2015	72	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
						MPRAGE GRAPPA2	T1	1.2	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3815	PD	M	11/08/2011	62	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3815	PD	M	11/06/2012	63	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3815	PD	M	11/05/2013	64	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3815	PD	M	11/03/2015	66	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3818	PD	F	2/28/2012	73	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3818	PD	F	3/12/2013	74	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3818	PD	F	4/08/2014	75	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3819	PD	F	4/17/2012	53	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3819	PD	F	4/09/2013	54	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3819	PD	F	3/25/2014	55	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>
3819	PD	F	4/12/2016	57	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input checked="" type="checkbox"/>

\*Clicking the view icon launches the LONI Image Viewer. The viewer requires a Java-enabled browser with [Java Plug-in 1.4.2](#) or newer installed.

Figura 3.5: Captura de la página web PPMI. Resultados de la búsqueda con Search y selección de visitas.

Tras seleccionar el filtrado de búsqueda correspondiente, se pulsa “search”, indicado en la figura 3.4. Los resultados aparecen como se muestra en la figura 3.5. Para proceder a la descarga, se seleccionan las imágenes y visitas deseadas y se añaden a una colección, “Add to Collection”, indicado en la figura 3.5, tras ello, desde “Data Collections”, se selecciona la colección a descargar y tipo de archivos “NIFTI”. Se descargan con “1-CLICK DOWNLOAD” como se muestra en la figura 3.6. Y aparecerá la pantalla mostrada en la figura 3.7, donde “Zip File 1” es el archivo comprimido que contiene todas las imágenes y “Metadata” contiene los archivos .xml con los datos de las imágenes.

Subject	Group	Sex	Age	Visit	Modality	Description	Type	Acq.Date	Format	Downloaded
3819	PD	F	55	7	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	3/25/2014	DCM	11/11/2020
3819	PD	F	53	1	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	4/17/2012	DCM	11/11/2020
3819	PD	F	54	5	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	4/09/2012	DCM	11/11/2020
3819	PD	F	57	11	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	4/12/2016	DCM	11/11/2020
3818	PD	F	74	5	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	3/12/2013	DCM	11/24/2020
3818	PD	F	75	7	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	4/08/2014	DCM	11/11/2020
3818	PD	F	73	1	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	2/28/2012	DCM	11/11/2020
3815	PD	M	63	5	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	11/06/2012	DCM	11/11/2020
3815	PD	M	64	7	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	11/03/2015	DCM	11/11/2020
3815	PD	M	66	11	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	11/03/2015	DCM	11/11/2020
3815	PD	M	62	1	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	11/08/2011	DCM	11/11/2020
3802	PD	M	72	7	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	6/11/2013	DCM	11/11/2020
3802	PD	M	70	1	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	5/31/2011	DCM	11/11/2020
3802	PD	M	71	5	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	6/26/2012	DCM	11/11/2020
3802	PD	M	74	11	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	6/02/2015	DCM	11/11/2020

Figura 3.6: Captura de la página web PPMI. Descarga de las imágenes.



Figura 3.7: Captura de la página web PPMI. Descarga de las imágenes y datos.

### Búsqueda de imágenes con Advanced Search

Al seleccionar este tipo de búsqueda se encuentra un filtrado mucho más detallado, como se muestra en la figura 3.8, además de las opciones que se incluían en la búsqueda anterior se incluyen:

- “PROJECT/PHASE”
  - “Projects”: permite filtrar imágenes de otras iniciativas
- “SUBJECT”
  - “Subject ID” al igual que la búsqueda anterior, pero con el añadido de poder buscar varios sujetos con el ID separado por comas.
  - “Weight”: se pueden seleccionar pacientes con un determinado peso en kilogramos o determinar un intervalo de peso.
- “ASSESSMENTS”
  - “GDSCALE Total Score”: posibilita elegir los pacientes con una puntuación en GDS determinada o un rango de puntuaciones.
- “STUDY/VISIT”
  - “Study Date”: permite añadir la fecha del estudio.
  - “Archive Date”: fecha del archivo.
- “IMAGE”: permite detallar más la imagen filtrada:
  - “Image ID”: identificador de la imagen.
- “IMAGING PROTOCOL”: Añade más filtros en función del protocolo de la imagen:
  - “Acquisition Type”:
    - 2D
    - 3D

- “Fiel Strenght”: campo de fuerza en tesla del campo magnético
- “Manufacturer”: da la opción de seleccionar la máquina con la que se ha tomado la imagen:
  - “0000000”
  - “GE MEDICAL SYSTEMS|PMOD Technologies”
  - “Philips Medical Systems|PMOD Technologies ”
  - “SIEMENS|—PMOD Technologies ”
  - “GE MEDICAL SYSTEMS ”
  - “Philips Medical Systems ”
  - “SIEMENS ”
- “Matrix Z”
- “Mfg Model”
- “IMAGE PROCESSING”
  - “Image File Type”
  - “Anatomic Structure”
  - “Tissue Type”
  - “Laterality”
  - “Registration”
- “IMAGE TYPES”
  - “Original”
  - “Pre-processed”
  - “Post-processed”

Una vez seleccionadas las características de filtrado deseadas mostradas, se pulsa “Search” al igual que la búsqueda anterior, a continuación, se muestran los resultados, como aparece en la figura 3.9. Se seleccionan las visitas deseadas y se añaden a una colección, como se observa en la figura 3.10, se seleccionar “All”, “NIFTI” y “1-CLICK DOWNLOAD” al igual que la búsqueda anterior y se procede a su descarga.

### Selección de imágenes

Como se muestra en los filtros utilizados de las figuras 3.8 y 3.4, la imagen deseada es la de un paciente con PD, de tipo MRI, ponderada en T1, tomada en el plano sagital y datada en la base, mes 12, 24, 36, 48 o 60.

En cuanto al procesamiento, puede ser procesada u original. Como se ve en la figura 3.10, de una misma visita se disponen de varias opciones de imágenes, para este estudio se han elegido imágenes originales:

- “MPRAGE GRAPPA”
- “SAG T1 3DMPRAGE”

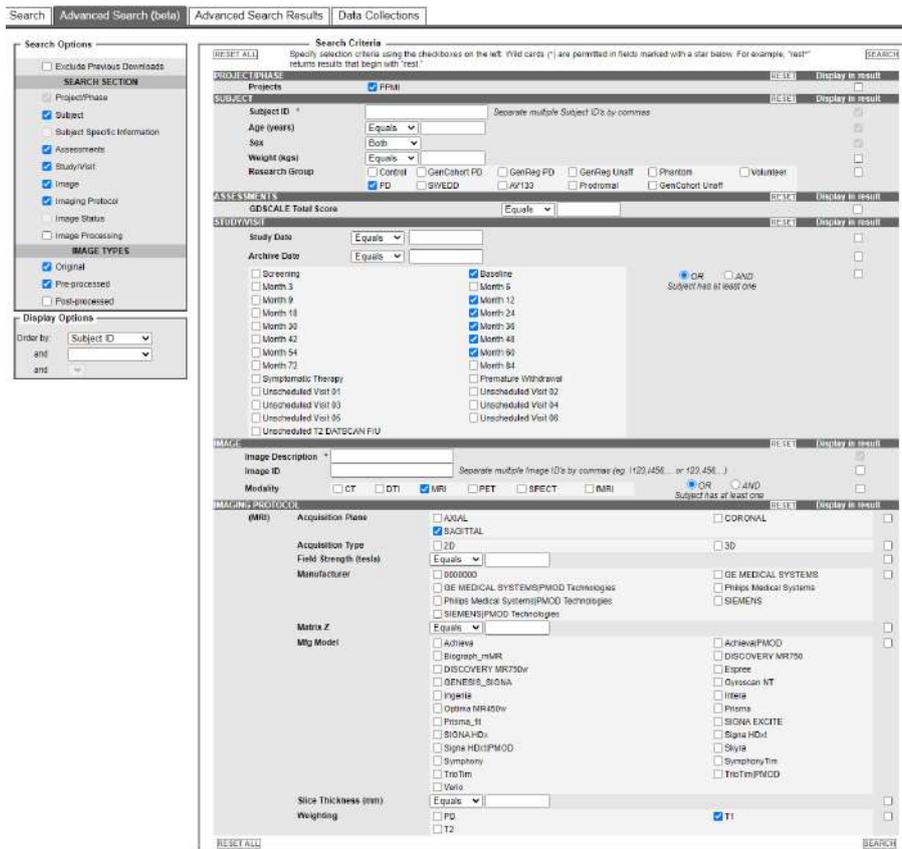


Figura 3.8: Captura de la página web PPMI. Búsqueda utilizando Advanced Search.

Displaying Results 1281-1300 of 1838 9 images selected [Select All] [Add To Collection] [CSV Download]

SUBJECT	Select	Subject ID	Sex	STUDY	Select	Age	IMAGE	Select	View	Description	Type
3815	<input type="checkbox"/>	3815	M	<input type="checkbox"/>	63.5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space MPRAGE GRAPPA	Processed
	<input type="checkbox"/>					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	T1-anatomical MPRAGE GRAPPA	Processed	
	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original	
	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed	
	<input type="checkbox"/>					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	T1-anatomical	Processed	
3818	<input type="checkbox"/>	3818	F	<input type="checkbox"/>	72.8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original
	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed	
	<input type="checkbox"/>					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	T1-anatomical	Processed	
	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original	
	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original	
3819	<input type="checkbox"/>	3819	F	<input type="checkbox"/>	52.9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed
	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original	
	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed	
	<input type="checkbox"/>					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	T1-anatomical	Processed	
	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original	
53.9	<input type="checkbox"/>	53.9		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed	
	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed		

Figura 3.9: Captura de la página web PPMI. Resultados de la búsqueda con Advanced Search y selección de visitas.

Y preprocesadas:

- “T1-anatomical”

La imagen T1-anatomical está preprocesada a partir de una MPRAGE GRAPPA, por lo que será la imagen deseada, ya que tendrá mayor reducción de ruido y mejor

Subject	Group	Sex	Age	Visit	Modality	Description	Type	Acq Date	Format	Downloaded	AI
3867	PD	F	72	5	MRI	T1-anatomical	Processed	7/17/2013	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3834	PD	M	71	7	MRI	T1-anatomical	Processed	1/13/2015	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3834	PD	M	73	11	MRI	T1-anatomical	Processed	1/17/2017	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3834	PD	M	69	1	MRI	T1-anatomical	Processed	12/18/2012	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3834	PD	M	70	5	MRI	T1-anatomical	Processed	1/14/2014	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3825	PD	M	58	1	MRI	T1-anatomical	Processed	7/03/2012	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3825	PD	M	59	5	MRI	T1-anatomical	Processed	7/30/2013	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3825	PD	M	60	7	MRI	T1-anatomical	Processed	7/22/2014	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3819	PD	F	54	5	MRI	T1-anatomical	Processed	4/09/2013	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3819	PD	F	55	7	MRI	T1-anatomical	Processed	3/25/2014	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3819	PD	F	53	1	MRI	T1-anatomical	Processed	4/17/2012	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3819	PD	F	57	11	MRI	T1-anatomical	Processed	4/12/2016	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3818	PD	F	75	7	MRI	T1-anatomical	Processed	4/08/2014	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3818	PD	F	74	5	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	3/12/2013	DCM	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3818	PD	F	73	1	MRI	T1-anatomical	Processed	2/28/2012	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3815	PD	M	66	11	MRI	T1-anatomical	Processed	11/03/2015	NIFTI	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3660	PD	F	76	1	MRI	SAG T1 3DMPRAGE	Original	3/16/2012	DCM	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>
3660	PD	F	78	1	MRI	SAG T1 3DMPRAGE	Original	4/21/2014	DCM	11/24/2020	<input checked="" type="checkbox"/>

Figura 3.10: Captura de la página web PPML. Descarga de las imágenes.

aparición que la original, si no se dispone de esta, será cuando se seleccione alguna de las originales (“MPRAGE GRAPPA” o ‘SAG T1 3DMPRAGE’).

### 3.3. Matlab

Matlab (abreviatura de MATrix LABoratory) es el entorno empleado para la mayoría de algoritmos del trabajo actual, para organizar datos en tablas, modelos predictivos o controles de calidad. Es un software matemático con entorno de desarrollo integrado (IDE) que tiene un lenguaje de programación propio (Lenguaje M) y es multiplataforma. Entre sus funciones destaca:

- Manipulación de matrices.
- Representación de datos y funciones.
- Implementación de algoritmos .
- Creación de interfaces de usuario (GUI).
- Comunicación con programas en otros lenguajes y con otros dispositivos Hardware.

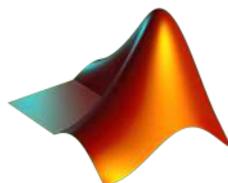


Figura 3.11: Logotipo de MATLAB

### 3.4. FreeSurfer

FreeSurfer es un paquete de software de imágenes cerebrales. Su desarrollo y mantenimiento es responsabilidad del Laboratorio de Neuroimagen Computacional en el Centro Athinoula A. Martinos para Imágenes Biomédicas. Proporciona un flujo de procesamiento completo para datos de MRI estructural, incluyendo [15]:

- Eliminación del cráneo, corrección del campo de polarización B1 y segmentación de la materia gris-blanca.
- Reconstrucción de modelos de superficie cortical.
- Etiquetado de regiones en la superficie cortical
- Registro no lineal de la superficie cortical con un atlas estereotáxico.
- Análisis estadístico de las deferencias de morfometría de los grupos.



Figura 3.12: Logotipo de FreeSurfer

### 3.5. PuTTY

PuTTY (Port unique teletype) es un cliente SSH (Secure Shell), Telnet, rlogin y TCP raw con licencia libre. En este trabajo se emplea para la conexión remota a máquinas virtuales (Linux) para emplear el software de procesamiento de imágenes.



Figura 3.13: Logotipo de PuTTY

### 3.6. Xming

Es un servidor de ventanas para proporcionar una interfaz gráfica en una conexión remota. Se usa en implementaciones de SSH para asegurar sesiones X11 en otras computadoras. Soporta PuTTY y ssh.exe. Cuando se accede al servidor remoto mediante PuTTY, Xming ofrece la posibilidad de depurar los scripts lanzados.



Figura 3.14: Logotipo de Xming

### 3.7. Filezilla

Es una aplicación FTP (file transfer protocol) libre y de código abierto que consta de un servidor y un cliente. Se utiliza para subir archivos al servidor remoto, como las imágenes o scripts, y bajarlos a nuestro ordenador.



Figura 3.15: Logotipo de Filezilla

### 3.8. tmux

Terminal MULTipleXer (tmux) es un multiplexador de terminales, permite lanzar múltiples terminales dentro de una única pantalla. Esto sirve de gran utilidad a la hora de ejecutar scripts pesados en las máquinas de conexión remota, como el procesamiento de imágenes, pues posibilita que se mantenga la ejecución del mismo al cerrar sesión en la máquina.

A continuación, se explican los comandos más empleados para crear y controlar sesiones en tmux:

- `tmux`: se crea una nueva sesión que se podrá gestionar de forma independiente.
- `CTRL+ B d`: “detach” sale de la sesión sin cerrarla.
- `tmux attach`: se regresa a la sesión de la que previamente se ha creado y salido.
- `CTRL+ B c`: se crea una nueva ventana.
- `CTRL + B n`: cambia a la ventana siguiente (si existe).
- `CTRL + B p`: cambia a la ventana previa (si existe).
- `CTRL + B &`: cierra ventana actual.
- `exit`: cierra el terminal.



Figura 3.16: Logotipo de tmux

### 3.9. R

R es un entorno de software libre y lenguaje de programación que se utiliza para el procesamiento y análisis estadístico de datos. Dispone de variedad de técnicas estadísticas y gráficas junto con un efectivo almacenamiento y manejo de datos. En este trabajo su empleo se debe al estudio del paquete GRACE que el artículo [32] ofrece en <https://bitbucket.org/mdonohue/grace/> para su estudio.

Se emplea el IDE (entorno de desarrollo integrado) RStudio para desarrollar con R, que incluye una consola y editor de sintaxis para la ejecución del código.



Figura 3.17: Logotipo de R

### 3.10. Procesamiento en CeSViMa

El Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid (CeSViMa) es un centro creado por la Universidad Politécnica de Madrid para ofrecer a todos los ámbitos científicos y empresariales una computación de altas prestaciones.

El supercomputador Magerit es un cluster compuesto por 1204 nodos con 2744 CPUs. La conexión se realiza mediante SSH con *putty* a la dirección `magerit.cesvima.upm` [23].

#### 3.10.1. Definición del trabajo

La definición del trabajo a ejecutar se realiza mediante un fichero de texto denominado *Job Command File* de extensión `.sh`. En éste se determinan las directivas del trabajo y los recursos que precisa. Se realiza con directivas SLURM, que son comentarios que empiezan con `#SBATCH`. En el siguiente ejemplo se muestran las directivas más comunes y que se emplean en el trabajo presente.

```
#!/bin/bash
##-----Start job description-----
```



Figura 3.18: Logo CeSViMa.

```
#SBATCH --partition=standard
#SBATCH --job-name=<name>
#SBATCH --time=160:00:00
#SBATCH --mem-per-cpu=<mem in MB>
#SBATCH --nodes=1
#SBATCH --ntasks=<task>
#SBATCH --mail-type=ALL, TIME %LIMIT%50
#SBATCH --mail-user=<e-email>
#SBATCH --output=<name>_%j-out.log
#SBATCH --error=<name>_%j-err.log
#SBATCH --chdir=<script path>
##-----End job description-----
```

La primera línea indica que *shell* debe emplearse, las líneas que siguen son las que definen el trabajo.

Para controlar los trabajos en ejecución se disponen de los siguientes mandatos [24]:

- `sbatch`: envía un trabajo al sistema devolviendo su identificador.
- `squeue`: permite listar los trabajos encolados.
- `scancel`: cancela un trabajo encolado.
- `sstat`: muestra estadísticas de uso de un trabajo que esté ejecutando.
- `sacct`: muestra información de un trabajo ya ejecutado.

**Script de MATLAB** Si el archivo que sea desea lanzar es de MATLAB, deben incluirse los siguientes puntos:

Será necesario añadir al archivo .sh la siguiente línea:

```
module load MATLAB/2020a
export SCRATCH=/home<code>/<user>/.matlab/local_cluster_jobs/R2020a
```

Junto con un directorio temporal [26]

```
# Create a temporary directory on scratch
mkdir -p $SCRATCH_/$SLURM_JOB_ID
# Kick off matlab
<run matlab script >
# Cleanup local work directory
rm -rf $SCRATCH_/$SLURM_JOB_ID
```

Y se añade al script de matlab las siguientes líneas

```
% 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')));
```

Estas líneas hacen referencia al directorio temporal creado en el paso anterior.

Para lanzar el script debe añadirse la siguiente línea al batch:

```
# Create a temporary directory on scratch
mkdir -p $SCRATCH_/$SLURM_JOB_ID
# Kick off matlab
<run matlab script >
# Cleanup local work directory
```

```
rm -rf $SCRATCH_/ $SLURM_JOB_ID
```

Y se añade al script de matlab las siguientes líneas

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

# Capítulo 4

## Métodos

### 4.1. Introducción

Este capítulo explica la metodología llevada a cabo para alcanzar los objetivos, cómo se emplean las herramientas definidas y el flujo de trabajo.

Primero se comentan los criterios de inclusión y exclusión que definen los sujetos con los que se realiza el estudio. Tras ello, definiciones de los tiempos de conversión y censura del análisis de supervivencia. A continuación, la metodología llevada a cabo para organizar las imágenes descargadas y su posterior procesamiento longitudinal con FreeSurfer, seguido de la organización de los datos obtenidos del procesamiento que será sometido a un control de calidad. Junto con un procesamiento masivo de las estructuras cerebrales.

Finalmente, un análisis estadístico con modelos multivariantes.

Todas las rutas al código complementario vienen referenciadas a una carpeta demo, las rutas se indican a lo largo del texto.

### 4.2. Criterios

Dado que el estudio se basa en sujetos con PD con MCI y sin MCI, conviene explicar los criterios que marcan qué sujetos son PD y de ellos cuáles tienen deterioro cognitivo.

Se explican los criterios de inclusión y exclusión que PPMI aplica en su estudio, pues se parten de esos datos en el trabajo. Y, también, la determinación que hace del MCI.

#### 4.2.1. Criterios de inclusión de pacientes con PD

- Tener un temblor asimétrico en reposo o bradicinesia asimétrica, o dos de los tres signos de bradicinesia, temblor en reposo y rigidez.
- Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson de 2 años o menos en el Screening<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup>Proceso que determina la presencia de una enfermedad

- Sujetos con más de 30 años en el momento del diagnóstico de la EP.
- Estar en la etapa 1 o 2 de Hoehn y Yahr en la primera visita.
- Tener un déficit de DAT (transporte de dopamina) en las imágenes.
- No se espera que requiera medicación para la PD en un plazo de, al menos, 6 meses desde el inicio.

#### 4.2.2. Criterios de exclusión de pacientes con PD

- Que esté tomando levodopa, agonistas de la dopamina, inhibidores de la MAO-B, amantadina u otra medicación para la PD.
- Que haya tomado levodopa, agonistas de la dopamina, inhibidores de la MAO-B, amantadina en los 60 días anteriores al inicio del estudio.
- Que haya recibido alguno de los siguientes fármacos que puedan interferir con la imagen SPECT del transportador de dopamina: neurolépticos, metoclopramida, alfa metildopa, metilfenidato, reserpina o un derivado de la amfetamina, dentro de los 6 meses posteriores a la selección.
- Tratamiento actual con anticoagulantes que pueda impedir la realización segura de la punción lumbar.
- Condición que impida la realización segura de la punción lumbar retinaria.
- Uso de medicamentos o dispositivos en investigación dentro de los 60 días anteriores a la visita base.

#### 4.2.3. Determinación de deterioro cognitivo leve: MCI

La evolución cognitiva del paciente se realiza en base a los criterios desarrollados por la Sociedad de Transtornos del Movimiento [34] [33] [48]. Y se realiza en base a los siguientes factores:

- La queja cognitiva del paciente o del informante.
- Deterioro cognitivo definido por al menos 2 puntuaciones en pruebas por debajo de la media estandarizada.
- No hay deterioro funcional como resultado del deterioro cognitivo.

La categorización cognitiva se realiza cada año.

Para estas evaluaciones se emplean dos criterios de evaluación cognitiva:

- *cogstate*: Diagnóstico del investigador del sitio del estado cognitivo (MCI cuando *cogstate*=2).
- *MCI\_testscores*: MCI basado en las puntuaciones de las pruebas cognitivas (al menos 2 puntuaciones  $>1,5$  SD por debajo de la media estandarizada). (MCI cuando *MCI\_testscores*=1).

### Grupos cognitivos

Así, con los criterios anteriores, quedarían determinados los siguientes grupos:

- PD-MCI+: Sujetos con Parkinson y deterioro cognitivo leve. El sujeto tuvo MCI en la última evaluación cognitiva.
- PD-MCI-: Sujetos con Parkinson sin deterioro cognitivo leve.

#### 4.2.4. Tiempos de conversión y censura

Para estudiar si un paciente convierte o no a MCI en la duración del estudio, se realiza un análisis de supervivencia (se explica en el Anexo B Sección B.2).

El análisis de supervivencia no distingue el grupo PD-MCI+ del PD-MCI-, sino que plantea el estudio de un único grupo. Determina un suceso, en este estudio ese suceso es la conversión a MCI y calcula el tiempo que cada sujeto tarda en alcanzar este suceso. Este enfoque ofrece mejores resultados al tener en cuenta todas las heterogeneidades que pueden darse en un mismo grupo.

Determina los siguientes tiempos:

**Tiempo de conversión** Viene definido por los sujetos PD-MCI+. El tiempo de conversión es la primera visita en la que el sujeto tuvo una evaluación positiva.

**Tiempo de censura** Viene definido por los sujetos PD-MCI-. El tiempo de censura será el tiempo de la última visita de estos pacientes.

### 4.3. Organización de los datos

Una vez se tienen las imágenes descargadas como se comenta en la Sección 3.2.3, se obtienen dos archivos distintos que será necesario organizar para poder procesar en Freesurfer de una forma más sencilla.

Todas las imágenes vienen en el archivo *nombrecoleccion.zip*, que contiene una carpeta para cada sujeto nombrada por el identificador del sujeto, dentro de esta, otra carpeta cuyo nombre es el tipo de imagen. Otra carpeta más nombrada con la fecha de la imagen y tras otra carpeta ya se puede encontrar la imagen (archivo .nii). Se pretende simplificar la cantidad de carpetas y reducirlo a una sola, llamada nii, que contenga todas las imágenes de los sujetos. Para ello se emplea el algoritmo Order\_Images, obteniendo todas las imágenes agrupadas con el nombre del sujeto seguido de la visita.

El otro archivo que se obtiene en la descarga es Metadata, también será necesario agrupar todos los archivos xml en una única carpeta que los nombre por el identificador de sujeto y código de visita. Para ello se emplea el algoritmo Order\_xml. Estos archivos contienen información del sujeto y de la imagen, como el identificador o la fecha de realización.

(Los algoritmos se encuentran en la carpeta demo [55] ./organizacion de los datos/Order\_Images y./organizacion de los datos/Order\_xml )

## 4.4. Estructuración de la información

Una vez que se han procesado las imágenes (el procesamiento se explica en detalle en el Anexo A), se tiene la información estadística de las regiones del cerebro que ha obtenido FreeSurfer en el procesamiento longitudinal. Para trabajar con esta información, se desea agruparla en una tabla, con los pasos que se explican a continuación:

### 4.4.1. Obtención Clinical data, Aseg y Aparc

Se llama a la función de la carpeta `demo./QdecTable.m`, obteniendo la tabla `clinicaldata_long_68V_23s.dat`, que contiene información clínica del sujeto y los datos de la imagen de fecha e identificador. También contiene la información del test GDS. La función de la carpeta `demo./getAsegAparcPPMI_200218.m` se emplea a continuación para extraer los datos de la segmentación cortical y subcortical del procesamiento.

Resultando tres tablas:

- `aseg_long.clinicaldata_long_68V_23s.dat`
- `aparc_long_rh.clinicaldata_long_68V_23s.dat`
- `aparc_long_lh.clinicaldata_long_68V_23s.dat`

### 4.4.2. Creación Tresults

Hasta el momento se tienen las tablas que se han adquirido en el paso anterior, los datos de los archivos xml y la tabla `PPMIApr20_5Years`. Esta tabla contiene los datos de todos los sujetos de PPMI con todos sus datos demográficos, clínicos, de test cognitivos y motóricos.

Se desea unir toda la información mencionada en una única tabla llamada *Tresults*. Para ello se emplea el algoritmo de la carpeta `demo ./join_PPMIApr20/joinAsegAparcPPMI.m`. Donde se buscan los sujetos de los que se tiene imagen (con el identificador de sujeto `fsidbase` de `clinicaldata_long_68V_23s.dat`) en la tabla `PPMIApr20_5Years`. Con todos los sujetos encontrados se hace una nueva tabla (*Tresults*) copiando `PPMIApr20_5Years`, se incluyen todas las visitas del sujeto aunque no tenga imagen para todas.

Y se añade la información de las tablas `clinicaldata_long_68V_23s.dat`, `aseg_long.clinicaldata_long_68V_23s.dat`, `aparc_long_rh.clinicaldata_long_68V_23s.dat` y `aparc_long_lh.clinicaldata_long_68V_23s.dat` a la tabla *Tresults* de las visitas correspondientes, es decir, aquellas que sí tienen imagen procesada. El resto de visitas que no tienen imagen procesada se rellenan con un valor Nan (Not a number). Estos pasos se realizan por igual con el resto de lotes:

- T173
- T126
- T60

- T160
- T107

Donde es necesario añadir la función `./join_PPMIApr20/remove_repeated.m`, debido a la repetición de imágenes y sujetos entre lotes. Para ello, esta función busca la imagen repetida y la elimina del lote que menos imágenes procesadas tiene. Estas imágenes que se eliminan quedan representadas en rojo en la figura 3.1.

También, se filtra la tabla final para que solo contenga sujetos PD, ya que en los otros estudios también se incluyen sujetos control. Este filtrado se realiza con la variable `APPRDX`, que toma el valor 1 cuando el diagnóstico del sujeto es PD.

Así resulta la tabla `Tresults_soloPD`.

## 4.5. Controles de calidad

El control de calidad es necesario para comprobar que el procedimiento llevado hasta el momento ha sido correcto, así como el procesamiento de las imágenes y la obtención de los datos (se encuentran los scripts en `demo [55] ./QC`). Se compone de dos partes:

### Análisis de correlación mínima entre pares de visitas y sujetos

1. con `QC_FS_PPMI` se calculan los coeficientes de correlación, el volumen del hipocampo y el espesor de la corteza entorrinal.
2. con `QC_corr_dice_scans_PD` se obtienen las gráficas que muestran la correlación y la comparación de las medidas cerebrales de los sujetos que forman el estudio y sus visitas.
  - Gráfica correlaciones: Se obtiene calculando el coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de Dice y comparándolos par pares de imágenes.
  - Gráfica comparación medidas: Se comparan las medidas del volumen hipocampal y el espesor de la corteza entorrinal adquiridas en el procesamiento y las de la tabla `QC_FS_PPMI`.

### Comparación con los datos de Bernal

En esta parte se comparan los datos del estudio de Bernal [17] con los obtenidos en este trabajo. El estudio citado se compone de 3177 visitas de sujetos que pertenecen a distintos grupos clínicos, de los que se toma el grupo sHC (sujetos control estables) y sMCI (sujetos estables con deterioro cognitivo leve).

Y se realizan las comparaciones de los sujetos de este estudio ( $\text{Control}_{our}$ ,  $\text{sMCI}_{our}$ ) con los mencionados ( $\text{Control}_{bernal}$ ,  $\text{sMCI}_{bernal}$ ). Donde los grupos control son formados por los sujetos sin deterioro cognitivo (la población PD-MCI- de este estudio) y el grupo sMCI son los pacientes con un deterioro cognitivo leve estable (la población PD-MCI+ de este estudio).

Empleando el script `comparative_BernalData_PD.m`, que contrastará los datos del volumen hipocampal (NHV) y los de espesor de la corteza entorrinal (ECT).

- Se comparan las trayectorias medias suavizadas con la función ofrecida por Bernal [17] `lme_lowessPlot.m`, que estima la tendencia de la respuesta media a lo largo del tiempo. Se obtienen cuatro trayectorias para cada medida de los dos grupos en los dos estudios.
- Con el empleo de histogramas se estudian los valores al inicio del estudio y la atrofia del volumen hipocampal (NHV) y los de espesor de la corteza entorrinal (ECT) de los dos grupos en ambos estudios. Comparando, así, las distribuciones muestrales de los datos.

## 4.6. Análisis masivo

El procesamiento de análisis masivo sigue las referencias del artículo Bernal et al [18] explicado en la Sección 2.6.

Para realizarlo se trabaja con los datos de espesor cortical vértice a vértice obtenidos del procesamiento `recon-all` en FreeSurfer y se contruye su análisis univariante. El objetivo es encontrar regiones estadísticamente significativas (CLUSTERS) en la separación de los grupos PD-MCI+ y PD-MCI-, estudiando qué atrofia o inflamación en ciertas regiones cerebrales está relacionada con el estado cognitivo en la enfermedad.

Para ello se siguen los siguientes pasos:

### 4.6.1. Obtención del espesor cortical del análisis long

Se leen los espesores corticales de las imágenes obtenidos en el procesamiento `long`.

Se emplea el script `mass_get_Thickness_mgh.m` (en demo [55] `./CT`). Con los valores de la tabla `clinicaldata_long_68V_23s.dat` como entrada, genera a su salida los espesores corticales unificados en dos archivos: `lh.V68_long_mass_CT_sm10_fs.mgh` y `rh.V68_long_mass_CT_sm10_fs.mgh`.

Se obtienen gracias a dos funciones de FreeSurfer:

- `mrís_preproc`: este script prepara los datos de los espesores corticales. Lo hace mediante una transformación de los datos de los vertices a un sujeto promedio que genera durante el procesamiento y sirve como espacio común. Luego concatena los datos en un archivo para cada hemisferio: `lh.thickness.mgh` y `rh.thickness.mgh`.
- `mr_surf2surf`: transforma los datos del paso anterior. Remuestrea una superficie cortical sobre otra, generando los archivos `lh.name_ct_sm10.mgh` y `rh.name_ct_sm10.mgh` como salida.

### 4.6.2. Unión

Se emplea el script `mass_joint_CTdata_PPMI.m` (en demo [55] `./CT`). Se unen los archivos `.mgh` obtenidos del paso anterior con los de los lotes de los trabajos

anteriores.

Primero se emplea la función `readCT_mass_info.m` que agrupa la información clínica en la tabla `Tdec`.

Tras ello, se llama a la función de Freesurfer `fs_read_Y`, que genera las matrices de datos corticales `Y_lh` y `Y_rh`.

Y se realiza el join de las matrices mencionadas de los distintos lotes:

- `Tdec=[Tdec_68;Tdec_173;Tdec_126;Tdec_60;Tdec_160; Tdec_107];`
- `Y_lh=[Y_lh_68;Y_lh_173;Y_lh_126;Y_lh_60;Y_lh_160; Y_lh_107];`
- `Y_rh=[Y_rh_68;Y_rh_173;Y_rh_126;Y_rh_60;Y_rh_160; Y_rh_107];`

### 4.6.3. Construcción de los modelos LME masivos

Se da comienzo a la construcción del modelo ST-LME: espacio-temporal LME (explicado Sección 2.6).

Se realiza con el script `mass_buildMassLmeModels.m`. Para contruir un modelo LME es necesario definir las matrices de efectos fijos y aleatorios (se explica en el Apéndice B Sección B.1).

Los efectos fijos (Matriz X) los compone el intercepto, el tiempo, el grupo clínico al que pertenecen, el tiempo por el grupo y la edad de los sujetos al inicio del estudio. Y como efectos aleatorios (Matriz Z) el intercepto y el tiempo.

Se realizan 8 iteraciones en las que se forman grupos de entrenamiento del 75 % y test del 25 % restante. En cada iteración se llama a la función `getMassLME` dos veces, una por cada hemisferio. Esta función utiliza los datos de las superficies esféricas `lh_sphere_cortex_label_fs` y `rh_sphere_cortex_label_fs`, que representan un sistema de coordenadas esférico para la superficie donde se realiza el análisis y construye los modelos ST-LME. Se obtienen 8 estructuras, una por cada iteración.

### 4.6.4. Obtención de los q-valores

En este punto se emplea la función `mass_saveThicknessPvalueMap` para la obtención de los 8 p-valores del modelo ST-LME para cada vértice. Para ello, utiliza los q-valores que genera la función `getFDRMaps`.

Esta última función se encarga de obtener los mapas FDR (False Discovery Rate) y los devuelve en forma de q-valores, que son similares al p-valor, pero habiendo evaluado varias pruebas [37].

La función genera como salida los archivos `.mgh` con los mapas de los q-valores, que pueden visualizarse con la herramienta `Freeview` de Freesurfer y ver las regiones más discriminantes entre los grupos de estudio, filtrando q-valores inferiores a 0.01. Se puede ver en la imagen 4.1, como aparecen en rojo y azul las regiones de atrofia e inflamación respectivamente.

Para formar esta imagen primero se carga la superficie `?h.pial`<sup>2</sup> (superficie pial del hemisferio cerebral correspondiente) y sobre ella se representa el mapa de q-valores

<sup>2</sup>El signo '?' representa uno de los dos hemisferios: r para el hemisferio derecho y l para el izquierdo.

calculado. Además, se añade `?h.aparc.a2009.annot`, que etiqueta cada ubicación de superficie cortical. Así, se pueden conocer a que área cerebral corresponden esos q-valores representados.

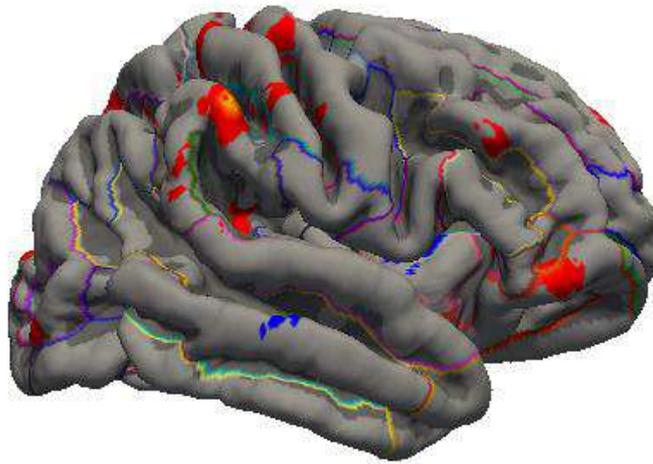


Figura 4.1: Visualización mediante de herramienta Freeview de Freesurfer de las regiones más discriminantes entre grupos mediante q-valores.

#### 4.6.5. Cálculo de los clusters

Una vez se tienen los mapas de los q-valores se pasa a calcular los clusters, es decir, aquellas regiones de la corteza cerebral donde se producen diferencias significativas entre los grupos. Se entiende por región significativa aquella que presenta un q-valor inferior a 0.01 y presenta un área mínima de  $100mm^2$ .

Se realiza por medio del script `mass_generate_Clusters.m`, que llama a la función de Freesurfer `mri_surfcluster`. Esta función asigna cada vértice de una superficie cortical a un clúster basado en la distribución de los valores de intensidad.

Al finalizar este procesamiento, se obtienen dos archivos, uno por cada hemisferio: `lh_Tot_clusters.mgh` y `rh_Tot_clusters.mgh`.

#### 4.6.6. Unión de los resultados

Por último, para agrupar toda la información de los clusters se emplea la función `mass_cluster2table`.

Esta función calcula el espesor medio del área de los clusters y une estos datos en una nueva tabla junto con las tablas obtenidas en el apartado 4.6.2.

### 4.7. Análisis estadístico

A continuación se tratan las distintas técnicas empleadas con el conjunto de datos para la obtención de los distintos resultados. Se definen en el apéndice B distintos

conceptos para la mejor interpretación de este capítulo.

Primero se realizan los modelos predictivos para la obtención de los vectores de características más óptimos a la hora de predecir la conversión a deterioro cognitivo. A continuación, se realiza un modelo de progresión de la enfermedad (DPM: *Disease Progression Model*, que trata de modelar una trayectoria a lo largo del tiempo de la enfermedad.

#### 4.7.1. Modelos predictivos

En este apartado, el estudio se centra en determinar conjuntos de características que determinen qué sujetos PD desarrollarán MCI en el futuro. Para ello se lleva a cabo un análisis de supervivencia, donde el suceso de interés será que los sujetos PD conviertan a MCI.

Este modelo consiste en un estudio longitudinal multivariante. Donde se tienen datos en distintos puntos a lo largo del tiempo (BL, m12, m24) de diversas características de MRI, evaluaciones cognitivas, imágenes DAT, marcadores del CSF y test motóricos. Como se explica en el artículo de referencia Platero et al [56] comentado en la Sección 2.4, el análisis de supervivencia se realiza con el modelo de Cox y el de Cox extendido.

En análisis de supervivencia, como se comenta en el Anexo [?], obtiene una función de riesgo, que se transforma a términos de probabilidad con los que trabajan los modelos preictivos.

Se lleva a cabo con el algoritmo *builtPredictiveModels\_PDtoPD\_fast\_V2.m*, encargado de construir los modelos.

Se explican a continuación los dos bucles anidados que llevan a cabo la validación cruzada k-folds. Pueden observarse en la imagen 4.2:

##### Bucle interno

Es el bucle encargado de seleccionar los subconjuntos de características óptimas empleando el algoritmo mRMR.

Primero, la validación cruzada se realiza dividiendo los datos en dos subconjuntos, el *training set* (90 %) que realiza el análisis y el *test set* (10 %) que lo valida. Tras ello, se ejecuta el algoritmo mRMR sobre el grupo training y se seleccionan las características que aparecen con mayor frecuencia con las que se elaboran los modelos predictivos.

##### Bucle externo

Este bucle hace la misma división de subgrupos que el anterior, siendo el grupo training (90 %) la muestra total del bucle interno. El grupo test evalúa los modelos predictivos del bucle interno.

Una vez construidos los modelos, se obtiene un archivo `.mat` para cada punto del tiempo seleccionado y tipos de datos elegidos.

Por ejemplo, si lanzamos el modelo predictivo para el modelo de Cox extendido, empleado como covariables la edad, el sexo y los años de educación, al inicio del estudio, con sujetos PD de PPMI, con el criterio de MCI CogState, el archivo obtenido sería: `kf_extCox.LMEAgSxED_bl_onlyPD_1000_cogState.dat` (se va guardando el archivo cada 50 iteraciones hasta llegar a la 1000).

Para poder trabajar con estos datos se emplea el algoritmo `analysis_withSavedData_mux.m`. Generaría el archivo: `better_extCox.LMEAgSxED_bl_onlyPD_1000_cogState.dat`, siguiendo el ejemplo anterior. Que muestra los distintos datos de sensibilidad, especificidad, área bajo la curva y frecuencia de los distintos vectores de características para poder seleccionar el mejor.

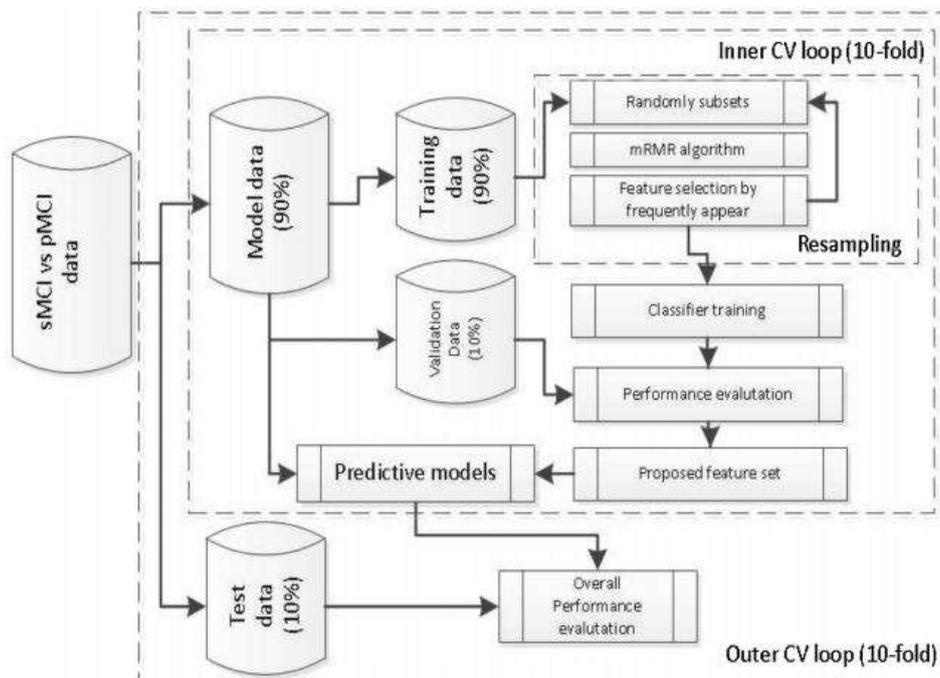


Figura 4.2: Esquema validación cruzada de 10 veces para el desarrollo y evaluación de los modelos. Fuente: Platero et al [56]

#### 4.7.2. Modelo de progresión de la enfermedad con GRACE

El objetivo de esta metodología es la de trabajar con datos multivariantes longitudinales de pacientes con Parkinson en distintas etapas de la enfermedad y ordenarlos en el tiempo. Se realiza con GRACE (Growth models via Alternating Conditional Expectation), que es un algoritmo para estimar curvas de crecimiento multivariantes a largo plazo a partir de observaciones a corto plazo. Se utiliza en el artículo [32], explicado en la Sección 2.5. El paquete de software con la implementación de GRACE en R lo facilita el autor en la siguiente dirección: <https://bitbucket.org/mdonohue/grace/>.

Una vez que en la sección 4.7.1, modelos predictivos, se han seleccionado las

características que mejor discriminan entre los grupos de estudio, se procede a su representación long-term. Esta representación se debe a que, como propone el autor citado, el interés en las enfermedades neurodegenerativas que evalúan a lo largo del tiempo está en modelar la progresión de los marcadores en todo el recorrido de la enfermedad y no centrarse en un corto espacio de tiempo.

La progresión de los marcadores a lo largo de la enfermedad y del tiempo viene modelada por las representaciones long-term. Se realizan partiendo de las trayectorias short-term, que trazan las trayectorias longitudinales del marcador para cada sujeto.

En la ecuación 2.1 en la Sección 2.5 la variable  $\gamma$  es de gran importancia. Es la encargada de desplazar las trayectorias de los sujetos (short-term) en función del estado cognitivo, se puede definir  $\gamma$  como el tiempo relativo a la enfermedad, siendo el mismo para todos los biomarcadores de un mismo sujeto. Ajusta la trayectoria del sujeto dentro de un rango definido de -10 a 10, donde el 0 es la conversión a MCI. Lo que significa que aquellos sujetos que no hayan convertido a MCI deberán permanecer en el intervalo  $[-10,0]$ , mientras que los que ya hayan convertido estarán en el  $[0,10]$ . Que un sujeto pertenezca a un intervalo u otro lo determina el algoritmo en función de las características del sujeto, pues no conoce los diagnósticos.

### Ejecución del código

El código de GRACE tiene como entrada una tabla de excel. Por ello se emplea el script *tableGracePPMI.m*, que crea un excel ajustando los datos a las restricciones aplicadas en GRACE, estableciendo las medias de los tiempos de las visitas a 0, añadiendo una corrección de la edad y transformando los valores de los biomarcadores a una escala percentil de 0 a 1. Tras ello, se pasa a ejecutar el código GRACE en R. La entrada será la tabla en excel creada en el paso anterior, y como salida también genera una tabla con todos los parámetros de la ecuación 2.1 calculados.

Esta última tabla generada será la entrada del script *plot\_gracePPMI.m*, que genera las gráficas de las trayectorias short-term y long-term. Y se calculan los siguientes parámetros que ayudarán a definir si las estimaciones han sido correctas:

- MAE de los residuos: el MAE es el error absoluto medio, su cálculo permite obtener el error al estimar las trayectorias.
- Correlación entre el tiempo de conversión estimado por GRACE y el conocido. Al obtenerlo se puede realizar una estimación de la validez del modelo propuesto.
- Intervalos de tiempo. Se estudian rangos de tiempo en intervalos de 0.2 y se busca en cual de ellos el algoritmo presenta mejores resultados.



# Capítulo 5

## Resultados

### 5.1. Introducción

En este apartado se muestran y comentan los resultados obtenidos tras seguir la metodología indicada.

Se comienza con el análisis de los resultados del control de calidad, que establece si las imágenes han sido procesadas correctamente o no, determinando si se puede continuar con el flujo de trabajo.

Cuando se define que las imágenes son correctas, se puede llevar a cabo un análisis masivo. Tras ello, se elaboran los modelos predictivos y con GRACE se obtiene la curva de crecimiento de los marcadores.

### 5.2. Tiempos de conversión y censura

En este apartado se muestran los resultados de tiempos de conversión y censura y de porcentaje de conversión de la población que forma el estudio realizados con el análisis de supervivencia. Este análisis no difiere entre grupos, se centra en el estudio de una variable, que es el tiempo de supervivencia, es decir, el tiempo hasta que sucede un hecho.

De los 247 sujetos, se muestran en la tabla 5.1 los porcentajes de conversión a MCI que resultan en función del criterio empleado:

Tabla 5.1: Sujetos PD que convierten a MCI.

Criterio	MCI+	Porcentaje MCI+	MCI-
<i>cogstate</i>	64	25.9%	175
<i>MCItestscores</i>	46	18.6%	201

Donde se observan diferencias en las tasas de conversión, del 25.9% si el criterio es cogState o 18.6% si el criterio es MCItestscores, en los 5 años de estudio.

Se encuentran 8 pacientes sin evaluación con el criterio *CogState*, para elaborar los resultados de este trabajo se ha realizado una estimación de este criterio con el

script *estimateCogState.m*. Este código determina que los 8 pacientes pertenecen al grupo PD-MCI-.

En la figura 5.2 se observan los tiempos de conversión, donde la mayoría (24 sujetos) convierten al primer año. En la figura 5.1, el tiempo de censura en la mayoría corresponde al quinto año, cuando finalizó el estudio. Los tiempos de censura inferiores a 5 indican un abandono del estudio del paciente o alguna causa que impidiera el seguimiento.

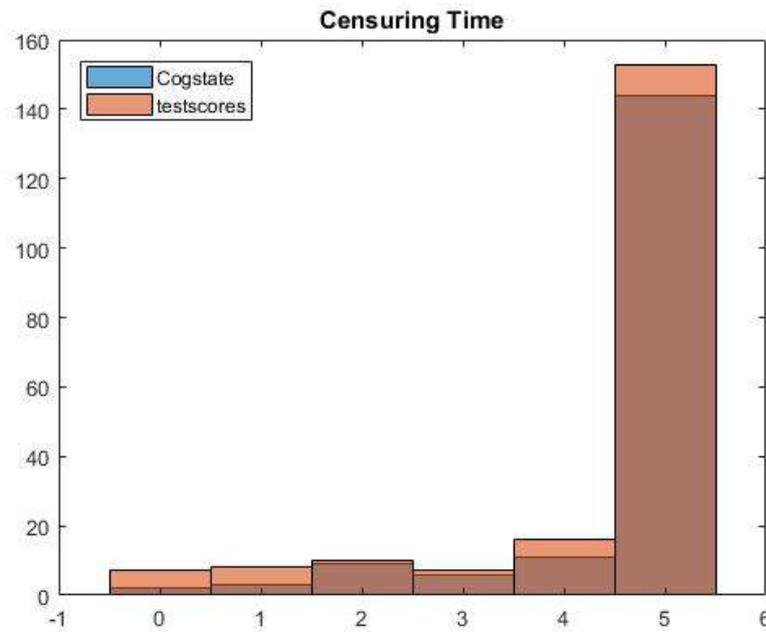


Figura 5.1: Tiempo de censura sujetos PD.

### 5.3. Control de calidad

Se exponen, a continuación, los resultados del control de calidad para las 555 imágenes procesadas del estudio de los 247 sujetos de los dos grupos que forman el estudio.

#### Análisis de correlación mínima entre pares de visitas y sujetos

En la figura 5.3 se ve el resultado de comparar los coeficientes de Pearson y Dice. Las imágenes procesadas de forma adecuada deberían situarse en el punto (1,1), es decir, esquina superior derecha o próximas a este punto.

Se observa en las gráficas que los puntos son bastante próximos al valor indicado, señalando un correcto procesamiento de los datos.

En la figura 5.4 se observan las medidas HV (volumen del hipocampo) de los dos hemisferios y CortexVol (volumen corteza entorrinal) de ambos hemisferios.

Cuanto más alineados estén los puntos y su trayectoria divida el cuadro de la

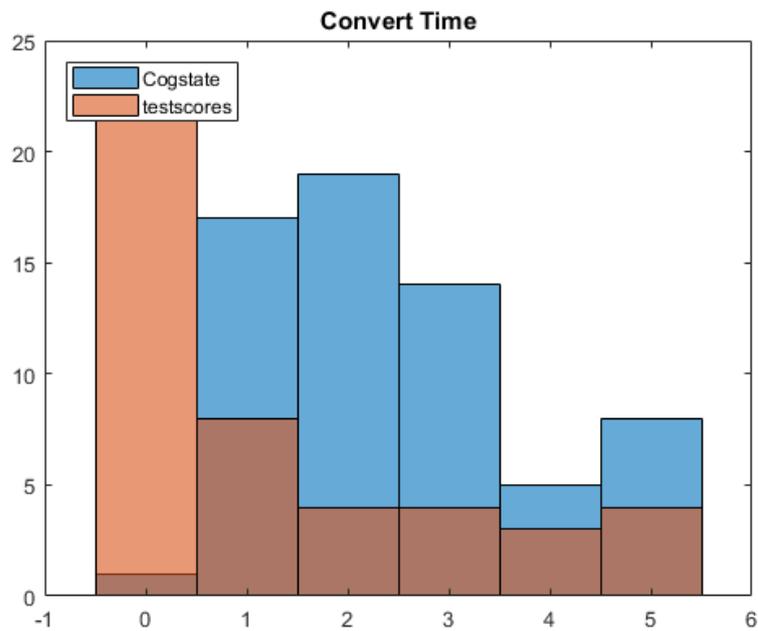


Figura 5.2: Tiempo de conversión sujetos PD.

gráfica en dos áreas iguales, mayor correlación habrá entre las distintas medidas del mismo marcador (LVH y CortexVol) del procesamiento y del control de calidad.

Las gráficas muestran una alta correlación, sobre todo en el caso del volumen del hipocampo.

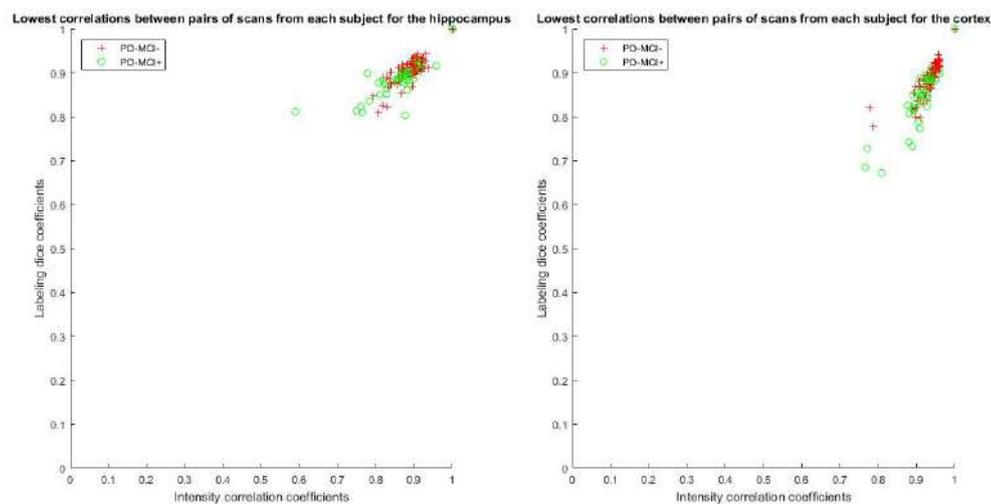


Figura 5.3: Comparación de los coeficientes de Pearson y Dice para las distintas imágenes.

**Comparación con los datos de Bernal**

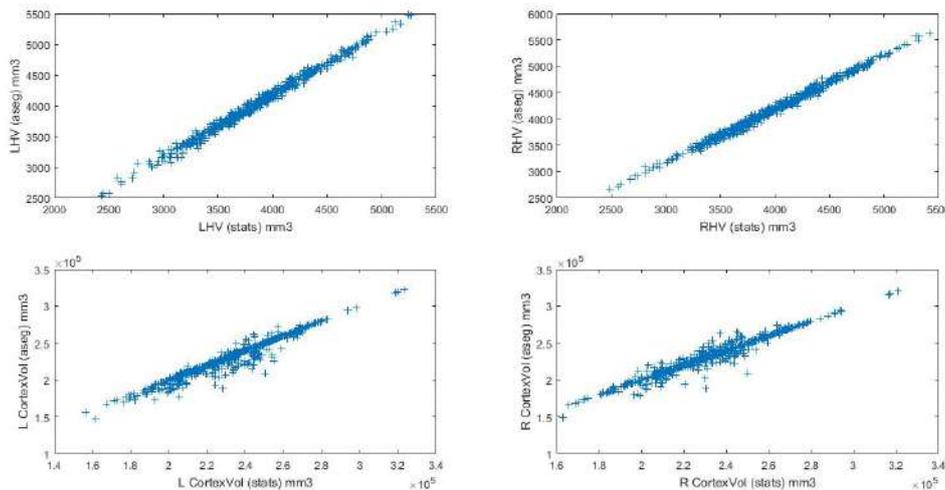


Figura 5.4: Comparación de las medidas de hipocampo y espesor de corteza entorrinal de los dos hemisferios del procesamiento con los calculados en el control de calidad.

La figura 5.5 muestra las trayectorias medias suavizadas del volumen hipocampal y el grosor de la corteza entorrinal.

Las trayectorias del volumen hipocampal para el grupo control son bastante similares. Sin embargo, el grupo sMCI presenta más diferencia, pues los datos de este estudio siguen una trayectoria horizontal con pendiente cercana a 0, lo que indica que el volumen hipocampal varía mínimamente. Sin embargo, los del estudio de Bernal tienen una tendencia decreciente.

En cuanto a las trayectorias de la corteza entorrinal, los grupos control tienen mismas tendencias, pero el de Bernal tiene mayor pendiente. El grupo sMCI de este estudio presenta un pendiente positiva hasta el año 2 y luego comienza a decrecer. Sin embargo, la población de Bernal decrece todo el tiempo.

Las diferencias en el grupo sMCI en ambas medidas pueden ser explicadas por la falta de visitas de este grupo en el presente estudio. Pues se cuenta con una población compuesta por 132 vistas, mientras que el estudio de Bernal cuenta con 930.

Los histogramas se muestran en las imágenes 5.6 y 5.7. En azul se muestran los datos de Bernal y en marrón los del actual estudio.

Al igual que en las trayectorias suavizadas, en los histogramas también se hace notar la diferencia en el grupo sMCI de ambos estudios. Destaca la gran diferencia en las distribuciones para el caso de la corteza entorrinal.

## 5.4. Análisis masivo

A continuación, se muestran los resultados procedentes del análisis masivo univariante con el modelo ST-LME (espacio-temporal LME), donde la variable de estudio es el espesor cortical.

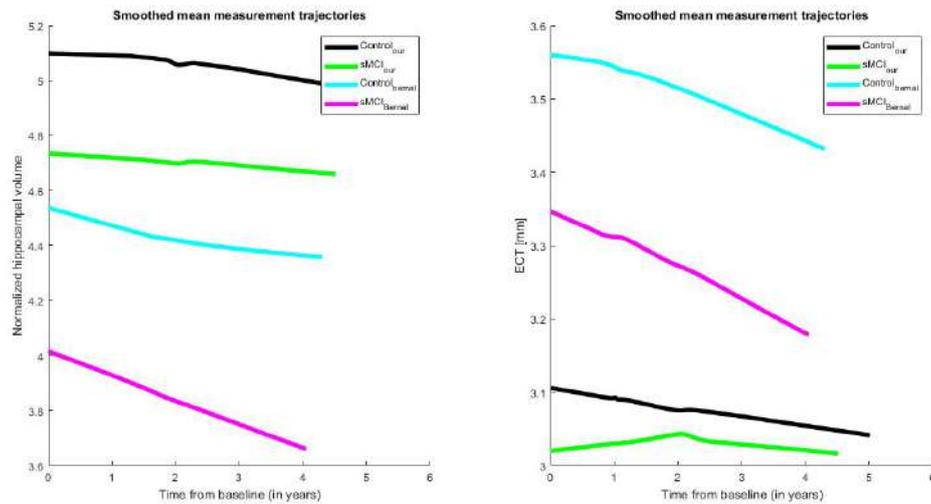


Figura 5.5: Comparación de las trayectorias medias suavizadas para el volumen del hipocampo (izquierda) y espesor de corteza entorrinal (derecha) de los dos grupos HC y sMCI del estudio de Bernal y el de este trabajo.

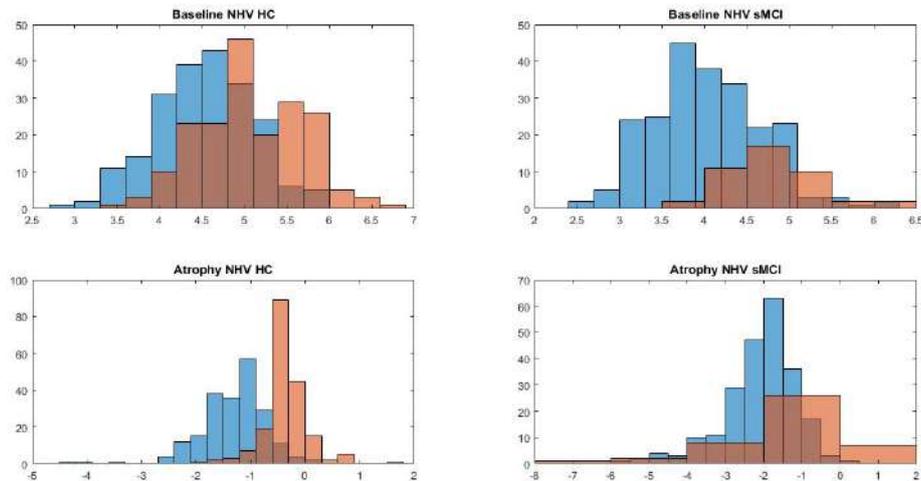


Figura 5.6: Histogramas de la distribución de los valores del volumen hipocampal al inicio de los estudios y la atrofia. En azul la población de Bernal y en roja la del presente trabajo.

Como se comenta en la Sección 4.6.4, para poder visualizar los resultados, se debe superponer el mapa FDR con los q-valores a la superficie pial del hemisferio correspondiente del sujeto *fsaverage*.

En las imágenes correspondientes a los resultados del análisis masivo se puede observar una barra de colores con una escala de calor, que muestra un color para los distintos valores del q-valor. Se define un intervalo de q-valor de 0.01 a 0.05. Al estar en escala logarítmica,  $\log(q=0.01)=1.3$  y  $\log(0.05)=2$ . Luego los valores máximo y mínimo de la barra de colores son el 2 y -2, el primero representa la atrofia en un tono amarillo y el segundo la inflamación en un azul. Mientras que valores cercanos al 1.3 y -1.3 se representan en todos de rojo y azul más oscuros.

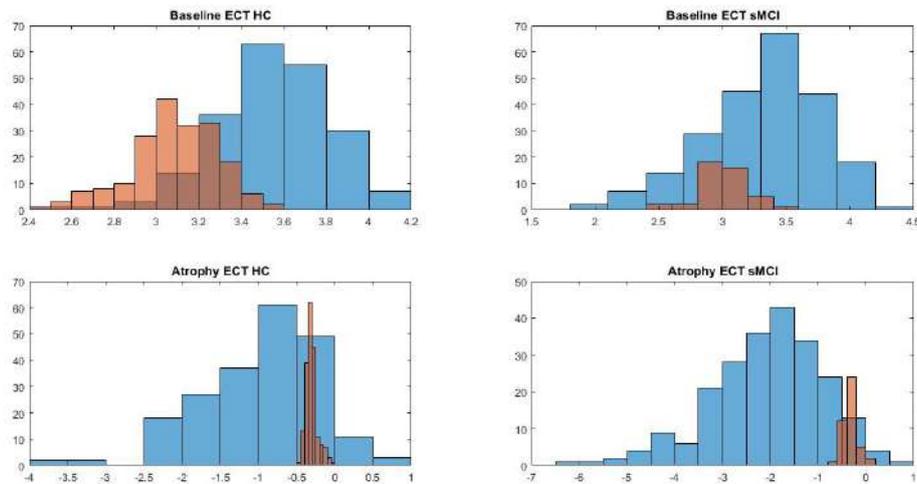


Figura 5.7: Histogramas de la distribución de los valores de espesor de corteza entorrinal al inicio de los estudios y la atrofia. En azul la población de Bernal y en roja la del presente trabajo.

Se evalúa el efecto del grupo al comienzo del estudio y la interacción del grupo con el tiempo. El color azul se sitúa en las regiones que presentan inflamación, mientras que las zonas rojas o amarillas representan las regiones atrofiadas.

#### 5.4.1. Criterio MCI\_testscores

La imagen 5.8 muestra el resultado de evaluar el efecto del grupo al comienzo del estudio, diferenciando las áreas de inflamación y atrofia para los dos hemisferios.

Se observan regiones de inflamación en el hemisferio izquierdo en el lóbulo paracentral y surco. También en el giro frontal superior y en el giro lingual. Las regiones de atrofia se presentan en el giro subcentral y surcos, giro temporal inferior, polo temporal, giro orbital, surco transversal anterior, en el giro parahipocampal y giro subcalloso.

En el hemisferio derecho se aprecia inflamación en el surco pericalloso y en la parte triangular del giro frontal inferior. La atrofia se presenta en el polo temporal y occipital, giro parahipocampal y orbital, en la parte anterior del giro cingulado y del surco. En el giro temporal inferior, en el surco temporal superior, en los surcos orbitales y en el giro insular corto.

La imagen 5.9 representa los dos hemisferios, al igual que la anterior pero, estudiando la interacción de los grupos con el tiempo.

En el hemisferio izquierdo se encuentra atrofia en la parte media-posterior del giro cingulado y del surco, en el giro precentral y en el giro temporal medio. Inflamación en el segmento anterior del surco circular de la ínsula, surco temporal superior y en la circunvolución occipital media.

Por otro lado, la atrofia en el hemisferio derecho se presenta en el giro supra-marginal, en el giro orbital, giro frontal medio, giro precentral, en el precúneo, giro parietal superior, giro y surco paracentral y en el giro occipital superior.

Las regiones de inflamación se encuentran en el segmento superior del surco circular de la ínsula y en el giro frontal superior.

Se observa atrofia e inflamación en regiones del cuerpo calloso, lo que coincide con otros artículos [40] en la diferenciación del deterioro cognitivo leve en pacientes PD y la inflamación en la ínsula en ambos hemisferios [29]. La diferencia de grupos aparece también en el giro cingulado, área relacionada con sentimientos como la ansiedad y encargada del apendizaje de la vocalización emocional [6]. Los resultados obtenidos de atrofia del giro parahipocampal concuerdan con las funciones de este, pues se relaciona con la memoria, la memoria espacial y la orientación.

El lóbulo más afectado es el temporal, responsable del lenguaje y los sistemas de comprensión del habla. Además de estar muy vinculado a la memoria y el reconocimiento.

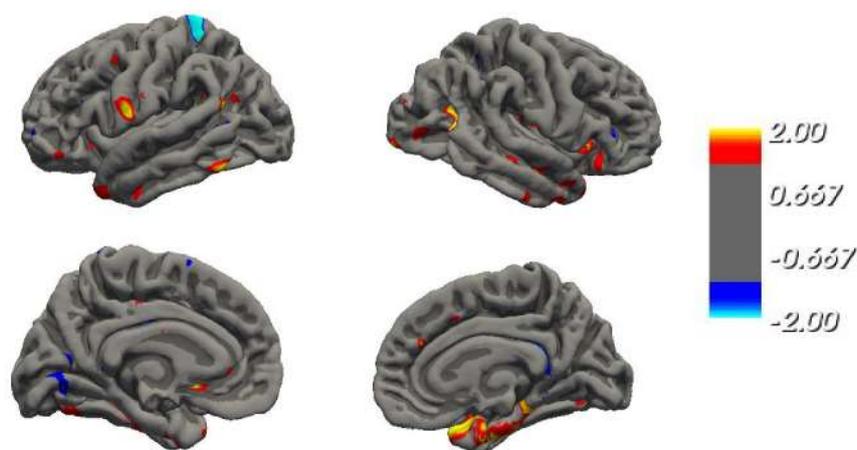


Figura 5.8: Resultados del análisis masivo para el criterio MCI\_testscores. Comparación al inicio del estudio de los grupos. A la izquierda el hemisferio izquierdo y a la derecha el hemisferio derecho.

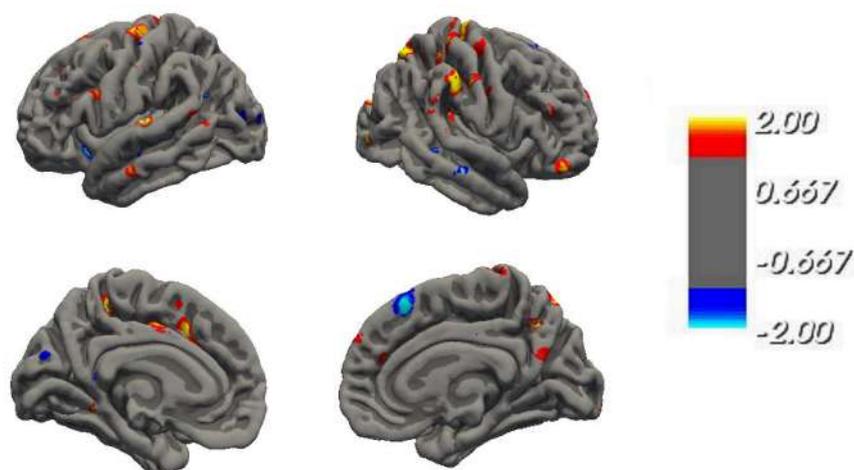


Figura 5.9: Resultados del análisis masivo para el criterio MCI\_testscores. Interacción con el tiempo de los grupos. A la izquierda el hemisferio izquierdo y a la derecha el hemisferio derecho.

### Clusters de los grupos en el inicio ( MCI\_testscores)

Las regiones cerebrales más significativas a la hora de distinguir entre los grupos en el inicio del estudio vienen dadas por los clusters, que son aquellas regiones con un q-valor inferior a 0.01 con una superficie mayor a  $100mm^2$ .

Son las siguientes:

#### Hemisferio izquierdo

- Pole\_temporal: polo temporal.
- G\_temporal\_inf: girp inferior temporal.
- G\_and\_S\_subcentral: giro y surco subcentral.
- G\_precentral: giro precentral.
- G\_pariet\_inf-Angular: giro angular.
- G\_oc-temp\_lat-fusifor: giro occipital-temporal lateral.
- G\_oc-temp\_med-Parahip: giro occipital-temporal medio.

#### Hemisferio derecho

- G\_occipital\_middle: giro medio occipital.
- S\_temporal\_sup: surco superior temporal.
- G\_temporal\_inf: giro inferior temporal.
- G\_temporal\_middle: giro temporal medio.
- G\_temp\_sup-Lateral: parte lateral del giro superior temporal.
- G\_insular-short: giro insular corto.
- Pole\_temporal: polo temporal.
- G\_oc-temp\_med-Parahip: giro parahipocampal.

### Clusters de la interacción con el tiempo (MCI\_testscores)

Por otro lado, de la interacción de los grupos con el tiempo, se obtienen las siguientes regiones:

#### Hemisferio izquierdo

- G\_and\_S\_cingul-Mid-Ant : Parte media-anterior del giro cingulado y del surco.
- G\_and\_S\_cingul-Mid-Post : Parte media-posterior del giro cingulado y del surco.
- S\_cingul-Marginalis : Rama marginal del surco cingulado.

- G\_precentral : Giro precentral.
- G\_front\_inf-Opercular : Parte opercular del giro frontal inferior.
- G\_temp\_sup-G\_T\_transv : Giro temporal transverso anterior.
- G\_temporal\_middle : Giro temporal medio.
- G\_front\_middle : Giro frontal medio (en el lóbulo frontal).
- G\_front\_sup : Giro frontal superior (en el lóbulo frontal).

#### **Hemisferio derecho**

- G\_front\_sup : Giro frontal superior.
- G\_and\_S\_paracentral : Lóbulo paracentral y surco.
- G\_precuneus: Precúneo (parte medial del lóbulo parietal superior).
- S\_subparietal : Surco subparietal.
- G\_orbital : Giro orbital.
- G\_pariet\_inf-Supramar : Giro supramarginal (en la parte inferior del lóbulo parietal).
- G\_front\_middle : Giro frontal medio.
- G\_parietal\_sup : Lóbulo parietal superior.
- G\_postcentral : Giro postcentral.
- Lat\_Fis-post : Rama posterior del surco lateral.
- G\_occipital\_middle : Giro occipital medio.
- G\_occipital\_sup : Giro occipital superior.
- S\_intrapariet\_and\_P\_trans : Surco intraparietal y surcos parietales transversales.

Los giros o circunvoluciones (G) cerebrales son las elevaciones tortuosas de la superficie de la corteza cerebral, que están separadas por los surcos (S) [66].

Observando los resultados, se puede ver que se obtienen más regiones significativas de atrofia en la distinción de grupos para el caso del efecto del grupo con el tiempo. Cuya interpretación reside en que el deterioro cognitivo se desarrolla de forma temporal y no estática, generando mayor atrofia frente al grupo cognitivamente normal.

Cabe destacar que los clusters no incluyen regiones de inflamación, pues solo se tienen en cuenta las zonas con el valor del logaritmo positivo.

### 5.4.2. Criterio cogState

En la imagen 5.10 se puede ver el resultado del efecto del grupo al comienzo del estudio.

En el hemisferio izquierdo, destacan regiones de atrofia en regiones del cuerpo calloso, en el lóbulo temporal inferior, superior y medio. En la zona occipital media y la parietal inferior. Se encuentra inflamación en el precúneo y giros y surcos frontales y en el giro lingual. En el hemisferio derecho se haya inflamación en la zona del cuerpo calloso, cúneo, surco calcarino, giro frontal medio, surco postcentral y central. La atrofia aparece en regiones como el cíngulo, zonas del cuerpo calloso, zona frontal superior, giro y surco orbital y suborbital.

La imagen 5.11 muestra la interacción de los grupos con el tiempo. En el hemisferio izquierdo se aprecia inflamación en el cíngulo, giro frontal superior y giro lingual. Y atrofia en el precúneo, cíngulo, surco subparietal, giro frontal superior, surco frontal inferior, giro temporal medio y occipital medio.

En el hemisferio derecho hay atrofia en zonas como el precúneo, giro frontal superior, giro occipital medio e inferior, giro orbital, diversos giros en el lóbulo temporal, giro frontal medio y giro y surco paracentral. La inflamación aparece en el giro subcalloso, giro recto, surco suborbital, cíngulo y giro frontal superior.

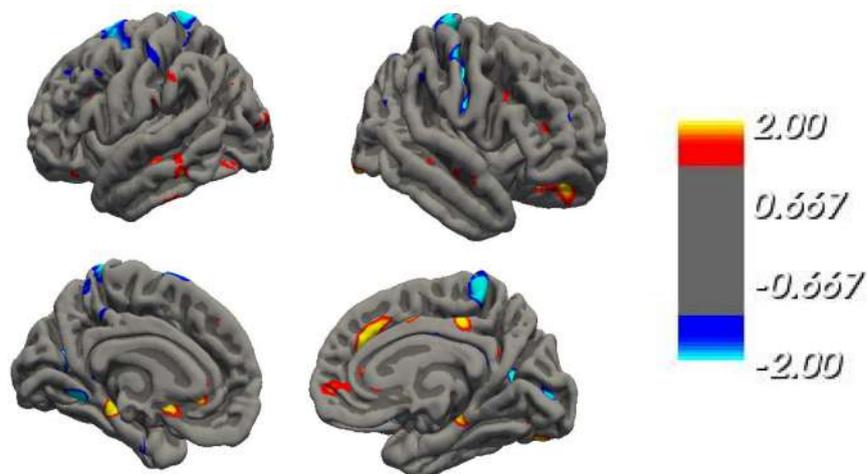


Figura 5.10: Resultados del análisis masivo para el criterio cogState. Comparación al inicio del estudio de los grupos. A la izquierda el hemisferio izquierdo y a la derecha el hemisferio derecho.

#### Clusters de los grupos en el inicio (cogState)

Como se ha comentado, los clusters son las regiones cerebrales más significativas en la distinción entre los grupos. Para el criterio cogState son los siguientes:

Son las siguientes:

##### Hemisferio izquierdo

- G\_occipital\_middle: giro occipital medio.

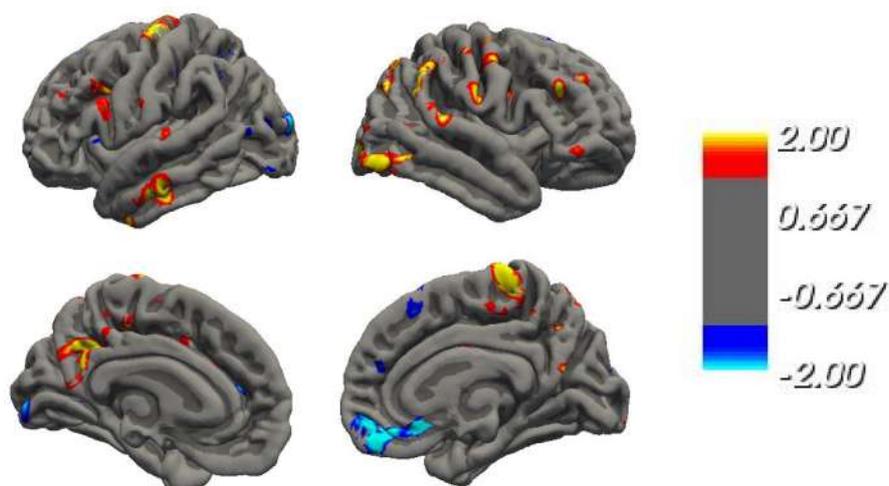


Figura 5.11: Resultados del análisis masivo para el criterio cogState. Interacción con el tiempo de los grupos. A la izquierda el hemisferio izquierdo y a la derecha el hemisferio derecho.

- G\_temporal\_middle: giro temporal medio.
- G\_temporal\_inf: giro temporal inferior.
- G\_oc-temp\_lat-fusifor: gira occipital-temporal lateral.
- G\_oc-temp\_med-Parahip: giro parahipocampal de la parte media temporal.

#### Hemisferio derecho

- G\_temp\_sup-Lateral: giro temporal superior lateral.
- S\_orbital-H\_Shaped: surco orbital.
- G\_orbital: giro orbital.
- G\_front\_sup: giro frontal superior.
- G\_and\_S\_cingul-Ant: giro y surco del cíngulo anterior.
- G\_and\_S\_cingul-Mid-Ant: giro y surco del cíngulo medio anterior.

#### Clusters de la interacción con el tiempo (cogState)

##### Hemisferio izquierdo

- G\_front\_inf-Opercular: parte opercular del giro frontal inferior.
- G\_temporal\_middle: giro temporal medio.
- G\_occipital\_middle: giro occipital medio.
- S\_front\_inf: surco inferior frontal.
- G\_front\_middle: giro frontal medio.

- G\_precentral: giro precentral.
- G\_oc-temp\_lat-fusifor: giro lateral occipital-temporal, giro fusiforme.
- G\_precuneus: precúneo.
- G\_cingul-Post-dorsal: giro cingulado posterior dorsal.
- G\_front\_Sup: giro frontal superior.

#### **Hemisferio derecho**

- G\_and\_S\_paracentral: giro y surco paracentral.
- G\_front\_sup: giro frontal superior.
- G\_precuneus: precúneo.
- G\_and\_S\_occipital\_inf: giro y surco occipital inferior.
- G\_occipital\_middle: giro medio occipital.
- G\_pariet\_inf-Angular: giro parietal inferior angular.
- G\_pariet\_inf-Supramar: giro supramarginal.
- G\_temporal\_inf: giro temporal inferior.
- G\_temp\_sup-Lateral: giro temporal superior lateral.
- G\_precentral: giro precentral.
- G\_front\_middle: giro frontal medio.
- G\_orbital: giro orbital.

Cabe destacar como se repiten zonas como la región del cuerpo calloso o el cingulado en los dos criterios. Sin embargo, la ínsula no aparece para este último criterio. En este último criterio ganan importancia el lóbulo occipital y parietal frente al temporal, que no están tan relacionados con la memoria, pero sí con otras habilidades cognitivas.

## **5.5. Modelos predictivos**

En esta sección se exponen los resultados obtenidos de los modelos predictivos, cuyo código se encuentra en (demo [55] ./modelos\_predictivos). La tabla 5.2 muestra los resultados obtenidos. Donde se observan las siguientes columnas:

**Modelo** Es el modelo construido. En este trabajo será el análisis de supervivencia. Construido por el modelo Cox y Cox extendido (Cox y extCox). Seguido de la visita (bl, m12, m24) y del criterio cognitivo empleado.

**SEN** Sensibilidad, mide la capacidad de detectar los verdaderos positivos, es decir, los PD-MCI+.

**SPE** Especificidad, mide la capacidad del modelo de detectar los verdaderos negativos, es decir, PD-MCI-.

**ACC** Exactitud, mide la capacidad del modelo de clasificar correctamente.

**ROC** Característica operativa del receptor, es una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad. El mejor método de predicción se situaría en el punto a (0,1) del espacio ROC, representando un 100 % de sensibilidad y un 100 % de especificidad. A este punto (0,1) también se le llama una clasificación perfecta.

**Frecuencia** Representa el número de veces que el conjunto de características ha sido evaluado en la validación cruzada.

**Conjuntos de características** Por cada modelo aparecen 5 conjuntos de características, donde se resalta el seleccionado como mejor.

Para seleccionar el mejor vector de características hay que tener en cuenta los valores estadísticos que se acaban de mencionar. Se eligen aquellos vectores con apariciones frecuentes y cuyos valores de SEN y SPE sean balanceados, pues un valor alto de SEN con un valor bajo de SPE indicaría que muchos verdaderos positivos podrían ser falsos positivos.

Si se observa la exactitud para los modelos de Cox extendidos, en ambos grupos ésta aumenta con las visitas. Para el criterio CogState aumenta un 8 % y para el caso de MCI\_testscores casi un 10 %.

La sensibilidad también aumenta. Un 2.8 % para el CogState y un 12.5 % en el MCI\_testscores. La especificidad aumenta en mayor proporción para el CogState (10.17 %) y en la misma proporción que la sensibilidad para el criterio MCI\_testscores.

En cuanto a los marcadores, se observa el marcador ABetaTAU, repetidas veces en el criterio CogState, siendo el único marcador de CSF incluido en los modelos predictivos. En ambos criterios se observa gran presencia de marcadores de funciones cognitivas:

- CogState: LNS, SDMT, HVLTRDLY, SFT.
- MCI\_testscores: MOCA, GDS, SDMT, JLO, LNS, REM, HVLTRDLY.

En cuanto a los marcadores T1 de MRI, para el CogState el que más se repite es el MTT, espesor cortical del área temporal media. Y para el caso del MCI\_testscores en INT, grosor de la ínsula.

## 5.6. Modelado de la progresión de la enfermedad con GRACE

Como parte final del trabajo realizado en este estudio, en este apartado se exponen los resultados obtenidos del análisis multivariante GRACE. Cuyo objetivo,

ya comentado, es el trazo de las trayectorias long-term de determinados marcadores que modelen el progreso de la enfermedad.

Se estudian los vectores propuestos por los modelos predictivos para cada criterio, pero se observa que estos vectores no ofrecen el mejor rendimiento que se puede obtener, al centrarse en la capacidad de predicción y no en la modelización. Así pues, se comienza estudiando los resultados que ofrece cada vector en la tabla 5.2 y, en búsqueda de mejores resultados, se prueban otros vectores con distintas combinaciones de pruebas cognitivas, neuropsicológicas y de marcadores de volumetría y espesor cortical. Para obtener el mejor trazado de la trayectoria long-term de los marcadores.

De este apartado se obtiene para cada criterio la tabla con los distintos vectores probados, de modelos predictivos y otras combinaciones, el histograma que reparte a los pacientes en función del tiempo de conversión. Las matrices de correlación entre los marcadores que forman el vector seleccionado y las trayectorias short-term y long-term de los marcadores.

### 5.6.1. Resultados para el criterio MCI\_testscores

Se expone en la tabla 5.3 diversas pruebas con distintos vectores, para encontrar los mejores resultados de correlación, sensibilidad y especificidad tanto de los vectores resultantes de los modelos predictivos como combinando variables:

El vector de características seleccionado es el {MOCA, REM, INMEDIATE, HVLTRDLY, ECT}, para el criterio MCI\_testscores, por presentar un coeficiente de correlación de Pearson de 0.73. Contiene 4 medidas de funciones cognitivas y un marcador T1 MRI. El ECT (grosor corteza entorrinal). Como se puede ver en la tabla 5.3 este vector no es el resultante de los modelos predictivos, pero mejora la correlación de Pearson que estos ofrecen.

Con este vector, el modelado GRACE calcula un tiempo cero u *onset* de 4.8 años.

Estas trayectorias se muestran en las figuras 5.12, pudiendo ver con un trazo negro la trayectoria long-term de cada marcador seleccionado.

También se muestra el histograma 5.17 con la cantidad de sujetos en cada punto del tiempo. Se puede ver que los sujetos PD-MCI+ son los más desplazados a la derecha y, por tanto, su tiempo  $\gamma_i$  de evolución de la enfermedad es mayor.

Las matrices de correlación aparecen en las figuras 5.18 y 5.19, los valores más altos corresponden a la matriz de correlación del intercepto, que alcanza un máximo de 0.87 para el marcador HVLTRDLY con INMEDIATE, coherente con la realidad, pues ambos son variaciones del ensayo *Test de aprendizaje verbal de Hopkins*

### 5.6.2. Resultados para el criterio cogState

Al igual que con el criterio anterior, en primer lugar, se muestran los vectores de prueba para GRACE en la tabla 5.5:

Se elige el vector {LNS, SDMT, HVLTRDLY, SFT, ABetaTau, MTT, Age} por ser el que mejor relación de sensibilidad y especificidad tiene (76.56% y 78.14%) y menor error MAE.

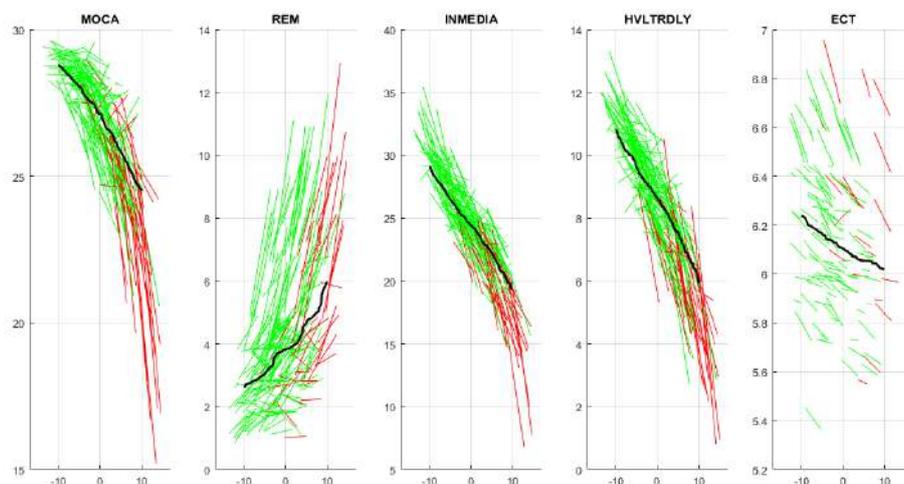


Figura 5.12: Trayectoria estimada de cada marcador seleccionado. En rojo trayectoria short-term de sujetos PD-MCI+ y verde trayectoria short-term de PD-MCI-. En negro la trayectoria long-term estimada para el criterio MCI.testscores.

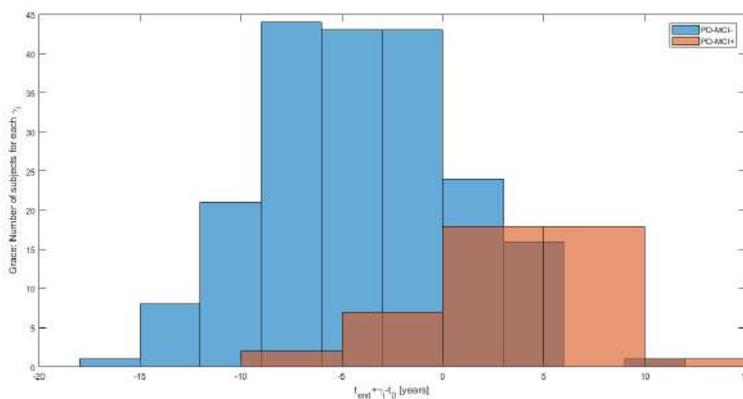


Figura 5.13: Histograma de la distribución de la población de GRACE en función de  $\gamma_i$ . Conjunto evaluado {MOCA, REM, INMEDI, HVLTRDLY, ECT} para el criterio MCI.testscores.

El vector está compuesto por la edad, 4 medidas neuropsicológicas, el ratio Abeta-tau y el espesor cortical de área temporal media, que es un marcador de T1 de resonancia magnética. A diferencia del criterio anterior, este incluye medidas del líquido cefalorraquídeo (ratio Abeta-tau). En este caso el valor de tiempo cero para la conversión a PD-MCI+ obtenido es ligeramente inferior, resultando en 4.2 años. Las trayectorias de los marcadores seleccionados se muestran en las figuras ??.

Al igual que para el criterio anterior, también se muestra el histograma ?? con la cantidad de sujetos en cada punto del tiempo. Donde también los sujetos PD-MCI+ están más desplazados a la derecha y, por tanto, su tiempo  $\gamma_i$  de evolución de la enfermedad es mayor.

Las matrices de correlación se muestran en las figuras ?? y ??. Se observan valores de correlación altos para el caso del intercepto, que alcanza un máximo de 0.55 entre las variables HVLTRDLY y SDMT, la alta correlación se debe a que ambas pruebas

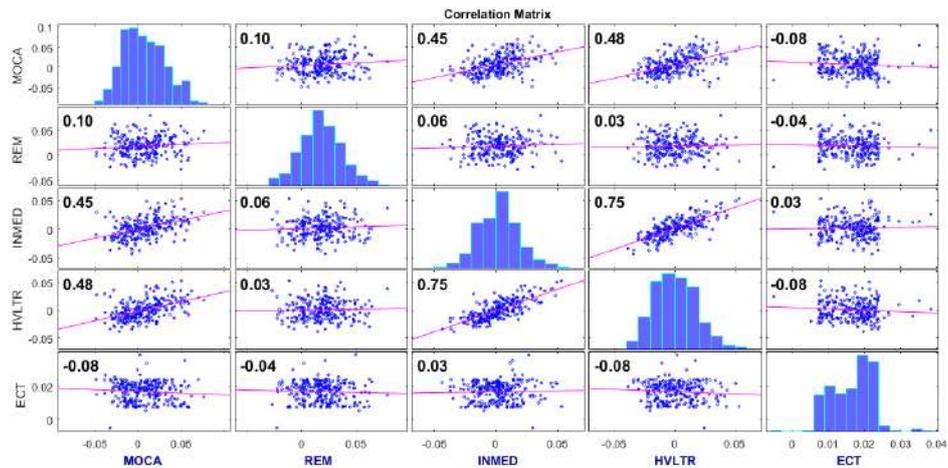


Figura 5.14: Matriz de correlación de la pendiente. Conjunto evaluado {MOCA, REM, INMEDIATE, HVLTRDLY, ECT} para el criterio MCI\_testscores.

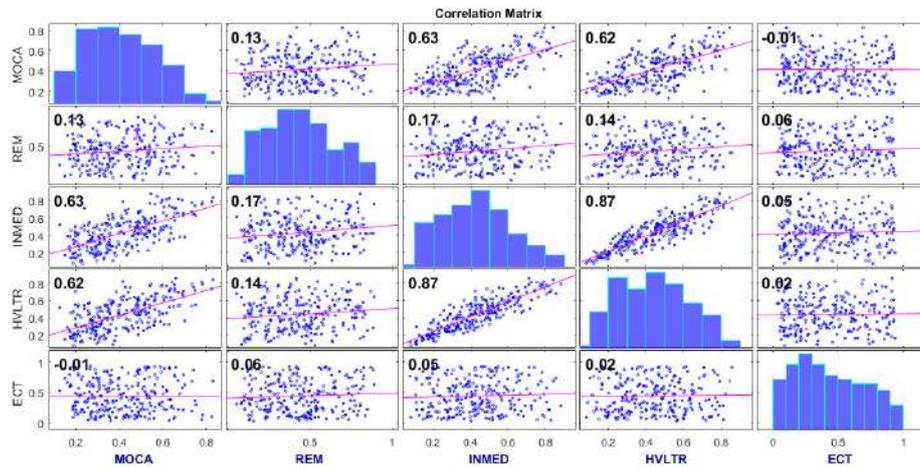


Figura 5.15: Matriz de correlación del intercepto. Conjunto evaluado {MOCA, REM, INMEDIATE, HVLTRDLY, ECT} para el criterio MCI\_testscores.

son test neuropsicológicos y están estrechamente relacionados. También hay algunos con valores negativos, pero muy bajos, que pueden ser debidos a los residuos.

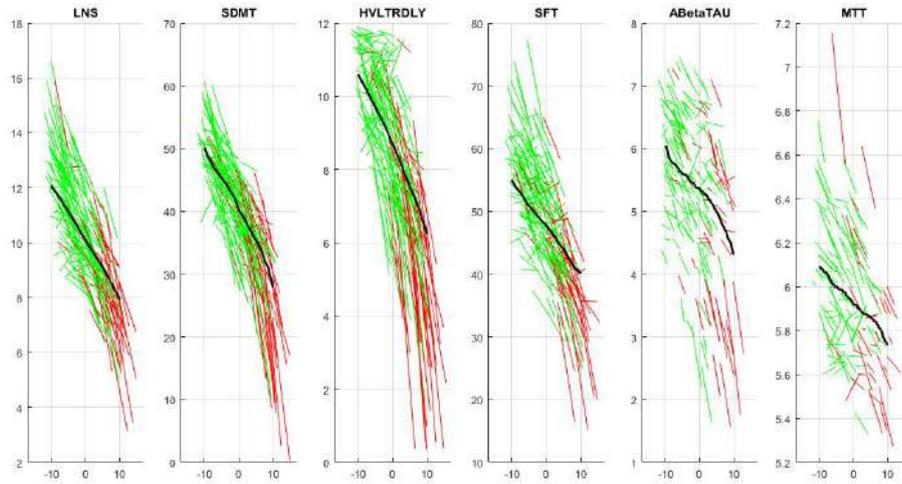


Figura 5.16: Trayectoria estimada de cada marcador seleccionado. En rojo trayectoria short-term de sujetos PD-MCI+ y verde trayectoria short-term de PD-MCI-. En negro la trayectoria long-term estimada para el criterio cogState.

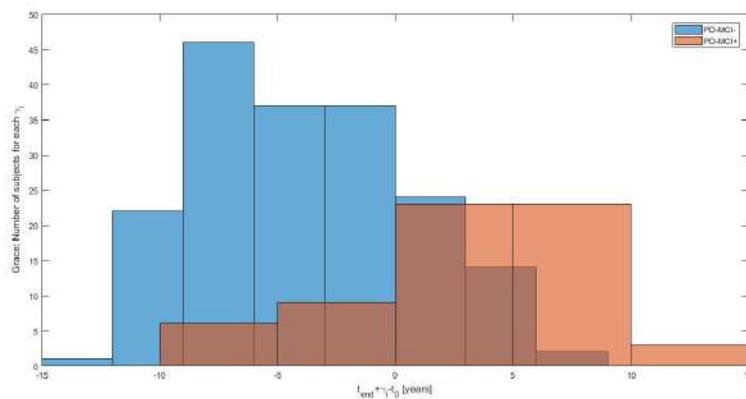


Figura 5.17: Histograma de la distribución de la población de GRACE en función de  $\gamma_i$ . Conjunto evaluado  $\{LNS, SDMT, HVLTRDLY, SFT, ABetaTau, MTT, Age\}$  para el criterio cogState.

Tabla 5.2: Resultados de los modelos predictivos. Para los distintos criterios cognitivos (CS: cogState, MT: MCI test). Para las distintas visitas (bl: baseline, m12: mes 12, m24: mes 24). Acrónimos de marcadores: L=LNS = *Letter Number Sequencing Score*, S=SDMT = *Symbol digit Modalities Score*, H= HVLTRDLY= *Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins delayed Recall*, SF=SFT= *Semantic Fluency Total Score*, NHV= *Volumen hipocampal*, MTT= *Espesor cortical del áreatemporal media*, PHT= *Espesor parahipocampal*, MeT= *Espesor cortical medio*, NAV= *Volumen normalizado de la amígdala*, M=MOCA= *Montreal Cognitive Assesment*, G=GDS= *Geriatric Depression Scale*, J=JLO= *Benton Judgement of Line Orientation Score*, I=INMEDIATE= *Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins Inmediato*, INT= *Grosor de la ínsula*, R=REM= *Rapid Eye Movement*, ECT= *grosor corteza entorrinal*, ABT=ABetaTAU.

Modelo	SEN (%)	SPE (%)	ACC (%)	ROC	Frecuencia	Conjuntos de características
<i>Coxbl<sub>CS</sub></i>	72.7 (71.6 73.8)	72.5 (71.9 73.2)	72.4 (71.9 73.0)	81.2 (80.6 81.8)	1114	L,S, H, SF, NHV, MTT, PHT L,S I, NHV, MTT <b>L, S, H, SF, ABT, NHV, MTT, PHT</b> L, S, H, SF, ABT, NAV, MTT L, S, H,SF, ABT, NHV, MTT, MeT
<i>extCoxbl<sub>CS</sub></i>	74.6 (73.3 75.9)	67.2 (66.4 68.0)	69.1 (68.5 69.8)	79.3 (78.6 80.1)	731	L, S, SF, ABT, MTT <b>L, S, SF, NAV, MTT</b> L, S, H, NHV ,MTT L, S, H, SFT, ABT, NAV, MTT L, S, I, NHV, MTT
<i>extCoxm12<sub>CS</sub></i>	76.2 (74.6 77.7)	73.7 (72.5 74.8)	73.6 (72.7 74.5)	83.5 (82.6 84.4)	815	L, S, H, SF, ABT, NHV, MTT, PHT <b>L, S, H, SF, ABT, MTT</b> L, S, H, SF, ABT, NHV, MTT, MeT L, H, SF, ABT, NHV, MTT L, S, H, SF, NHV, MTT, PHT
<i>extCoxm24<sub>CS</sub></i>	76.7 (74.9 78.5)	75.5 (74.2 76.8)	75.0 (74.0 76.1)	84.4 (83.3 85.6)	696	L, S, H, SF, NHV, MTT, MeT L, H, SF, ABT, MTT L, S, H, SF, ABT, NHV, MTT, MeT <b>L, H, SF, ABT, NHV, MTT</b> L, S, I, SF, NHV, MTT, MeT
<i>Coxbl<sub>MT</sub></i>	73.9 (72.6 75.2)	78.8 (78.2 79.3)	77.7 (77.2 78.2)	85.8 (85.2 86.4)	1004	<b>M, G, S, J, H, SF, INT</b> M, G, S, J, I, H, SF, ABT, INT M, G, R, S, J, I, H, SF, INT G, S, J, H, SF, INT M, G, L, S, J, H, SF, INT
<i>extCoxbl<sub>MT</sub></i>	71.8 (70.6 72.9)	67.8 (67.3 68.3)	68.2 ( 67.7 68.6)	77.7 ( 77.0 78.3)	1355	M, G, S, JLO H, S,INT M, G, S, J, H, SF M, G, R,S J, I, H, SF, INT M, G, L, S, J, H, SF, INT <b>M, G, L, S, J, I, H, SF, ECT INT</b>
<i>extCoxm12<sub>MT</sub></i>	80.7 (79.1 82.3)	72.2 (71.2 73.2)	72.9 (72.0 73.8)	81.9 (80.8 82.9)	912	G, S, J, H, SF M, G, S,J, H,SF, INT M, G, R, L, S J, I,H, SF, ABT <b>M, G, L, S, J, I,H, SF, ECT, INT</b> M, G, L, S, J, I, H, SF, ABT
<i>extCoxm24<sub>MT</sub></i>	80.8 (79.3 82.4)	74.7 (73.9 75.5)	75.0 (74.2 75.7)	85.6 (84.8 86.5)	946	M, G, R, L, S, J, I, H, SF, ABT M, G, R, L, S, J, H, SF, INT <b>M,G, R, L, S,J, I, H, SF</b> M, G, L, S,J, H, SF M, G, S,J, H, SF, INT

Tabla 5.3: Resultados pruebas GRACE para el criterio MCI.testscores. Acrónimos de marcadores: L=LNS = *Letter Number Sequencing Score*, S=SDMT = *Symbol digit Modalities Score*,H=HVLTRDLY= Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins delayed Recall , SF=SFT= *Semantic Fluency Total Score*, NHV= Volumen hipocampal, MTT= Espesor cortical del áreatemporal media, PHT= Espesor parahipocampal, MeT= Espesor cortical medio, NAV= Volumen normalizado de la amígdala , M=MOCA=*Montreal Cognitive Assesment* , G=GDS= *Geriatric Depression Scale*, J=JLO= *Benton Judgement of Line Orientation Score*, I=INMEDIATE= Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins Inmediato , INT= Grosor de la ínsula, R=REM= *Rapid Eye Movement* , ECT= grosor corteza entorrinal, ABT=ABetaTAU.

Modelo	Vector de características	Tiempo cero (años)	Sensibilidad	Especificidad	Correlación de Pearson	MAE
bl cox	M,G,R,L,S,J ,I,H,SF	5.0	78.26 %	80.10 %	0.6	3.39
bl coxExt	M,G,L,S,J,I,H,S,ECT,INT	5.0	80.43 %	80.60 %	0.61	3.23
m12 - m24 coxExt	M,G,S,J,H,SF,INT	5.2	80.43 %	78.61 %	0.55	4.06
GRACE	R,I,H,ECT	4.8	73.91 %	74.13 %	0.73	3.20
GRACE	G,R,I,H,ECT,INT	3.6	76.09 %	74.63 %	0.70	3.07
GRACE	G,R,I,H,ECT	3.6	73.91 %	73.13 %	0.67	2.98
GRACE	<b>M,R,I,H,ECT</b>	4.8	80.43 %	79.60 %	0.73	2.73

Tabla 5.4: Error MAE de cada marcador del vector seleccionado junto con su desviación típica entre paréntesis para el criterio MCI.testscores.

MOCA	0.118 (0.0884)
REM	0.113 (0.0936)
INMEDIATE	0.117 (0.0897)
HVLTRDLY	0.117 (0.0907)
ECT	0.060 (0.0590)

Tabla 5.5: Resultados pruebas GRACE para el criterio cogState. Acrónimos de marcadores: L=LNS = *Letter Number Sequencing Score*, S=SDMT = *Symbol digit Modalities Score*,H=HVLTRDLY= Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins delayed Recall , SF=SFT= *Semantic Fluency Total Score*, NHV= Volumen hipocampal, MTT= Espesor cortical del áreatemporal media, PHT= Espesor parahipocampal, MeT= Espesor cortical medio, NAV= Volumen normalizado de la amígdala , M=MOCA=*Montreal Cognitive Assesment* , G=GDS= *Geriatric Depression Scale*, J=JLO= *Benton Judgement of Line Orientation Score*, I=INMEDIATE= Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins Inmediato , INT= Grosor de la ínsula, R=REM= *Rapid Eye Movement* , ECT= grosor corteza entorrinal, ABT=ABetaTAU.

Modelo	Vector de características	Tiempo cero (años)	Sensibilidad	Especificidad	Correlación de Pearson	MAE
bl cox	L,S,H,SF,ABT,NHV,MTT,PHT,Age	4.4	73.44 %	74.86 %	0.32	5.54
bl coxExt	L,S,SF,NAV,MTT,Age	4.4	75.00 %	74.32 %	0.32	5.62
m12 coxExt	<b>L,S,H,SF,ABT,MTT,Age</b>	4.2	76.56 %	78.14 %	0.39	3.73
m24 coxExt	L,H,SF,ABT,NHV,MTT,Age	4.6	76.56 %	77.05 %	0.36	4.44
GRACE	L,S,H,SF,ABT,Age	4.2	76.56 %	75.96 %	0.39	4.32
GRACE	S, SF,ABT,MTT,Age	3.4	73.44 %	73.22 %	0.38	4.43
GRACE	L,S,H,SF,ABT,MTT,Age	4.6	73.44 %	75.96 %	0.39	5.19
GRACE	M,R,I,H,ECT	4.4	78.13 %	77.05 %	0.27	3.92
GRACE	L,H,SF,ABT,Age	4.8	75.00 %	74.86 %	0.38	5.32
GRACE	L,H,SF,ABT,MTT,Age	4.6	76.56 %	77.05 %	0.38	5.03

Tabla 5.6: Error MAE de cada marcador del vector seleccionado junto con su desviación típica entre paréntesis para el criterio cogState.

LNS	0.104 (0.0797)
SDMT	0.084 (0.0727)
HVLTRDLY	0.114 (0.0899)
SFT	0.089 (0.0701)
ABetaTAU	0.091 (0.0759)
MTT	0.056 (0.0525)

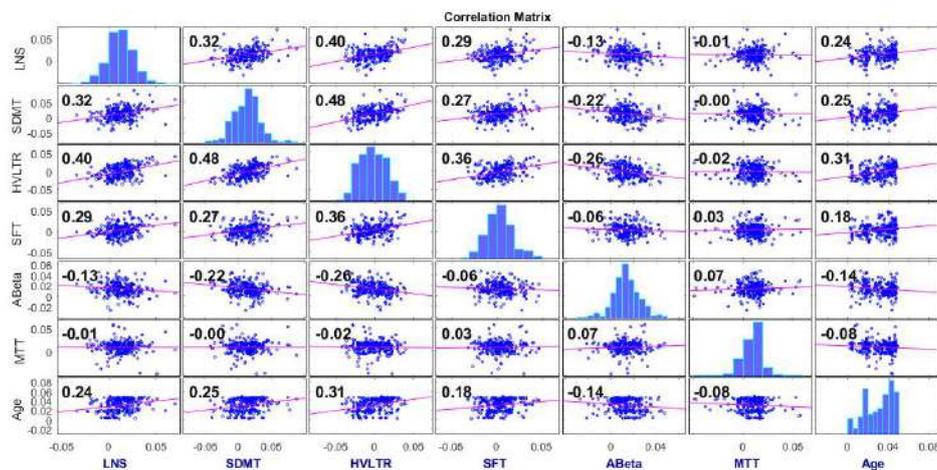


Figura 5.18: Matriz de correlación de la pendiente. Conjunto evaluado {LNS, SDMT, HVLTRDLY, SFT, ABetaTau, MTT, Age} para el criterio cogState.

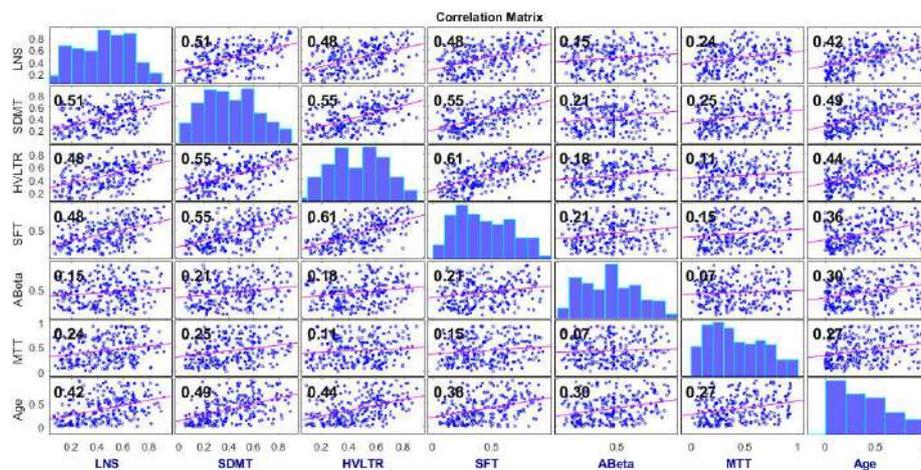


Figura 5.19: Matriz de correlación del intercepto. Conjunto evaluado {LNS, SDMT, HVLTRDLY, SFT, ABetaTau, MTT, Age} para el criterio cogState.

## Capítulo 6

# Discusiones y conclusiones

Como capítulo final, se ofrece un análisis de los resultados obtenidos a lo largo del desarrollo del trabajo, destacando la información más relevante que se obtiene de este estudio.

El trabajo de este estudio exige un gran estudio de artículos para, primero familiarizarse con las enfermedades neurodegenerativas y, concretamente el Parkinson y segundo, un estudio más profundo para poder incluir marcadores T1.

También el conocimiento de herramientas estadísticas para elaborar tanto los modelos predictivos como GRACE.

### 6.1. Discusiones y conclusiones de los resultados obtenidos

Como se ha comentado a lo largo del texto, se han empleado dos criterios a la hora de evaluar el deterioro cognitivo, por lo que los resultados se han obtenido dos veces, una para cada criterio. Permitiendo comparar cual de los dos criterios es mejor y sus diferencias.

#### 6.1.1. Análisis masivo

El análisis masivo ha sido la primera parte en poner a prueba los datos tras su obtención y control de calidad. Siguiendo lo propuesto por el artículo Bernal et al [18].

Del análisis masivo se concluye que el mayor poder discriminatorio reside en el efecto del tiempo con el grupo. Donde se ofrecen mapas para, de una forma visual, entender qué regiones quedan afectadas. Estas regiones guardan concordancia tanto con otros estudios como con la interpretación que ofrecen, es decir, las regiones afectadas son regiones que guardan relación con la cognición, como la memoria o la orientación [52]. Ambos criterios ofrecen buenos resultados, el criterio cogState ofrece más regiones de inflamación, pero las regiones afectadas son muy similares, como puede observarse en las imágenes 6.1 y 6.2.

Estas imágenes comparan los mapas de los q-valores para ambos criterios en los dos hemisferios. Los dos criterios ofrecen resultados muy parecidos. Destaca más atrofia para el hemisferio derecho para el criterio cogState en la región del giro

y surco paracentral y occipital inferior. También hay más inflamación en el giro recto. Para el hemisferio izquierdo apenas se aprecia diferencia. Por lo que se puede concluir en que ambos criterios son acertados a la hora de determinar las regiones más discriminativas en la distinción de PD-MCI+ y PD-MCI-.

Las regiones con mayor atrofia son el giro supramarginal, el subcentral y el precentral en el hemisferio derecho. En el hemisferio derecho las regiones de atrofia a destacar se encuentran en el giro temporal medio, el giro precentral, precúneo y la parte media y anterior del giro y surco cingulado.

La incorporación en el estudio de nuevas regiones de interés como el cuerpo calloso y la ínsula han resultado satisfactorias en el análisis masivo al diferenciar entre los dos grupos cognitivos.

Comparando los resultados obtenidos con el análisis masivo de otros estudios [20], donde se realiza una comparación entre sujetos con Parkinson y sanos, el estudio citado encuentra un poder discriminativo mayor en la interacción entre grupos, concluyendo que el Parkinson es una enfermedad específica de un subgrupo de la población. Al estudiar, como en este estudio, el subgrupo específico, es decir, los enfermos con Parkinson, se encuentran más clusters en la interacción del grupo con el tiempo.

Destacan regiones como el cingulado y el precúneo que aparecen en la interacción con el tiempo y no en la comparación de grupos para el criterio MCI\_testscores.

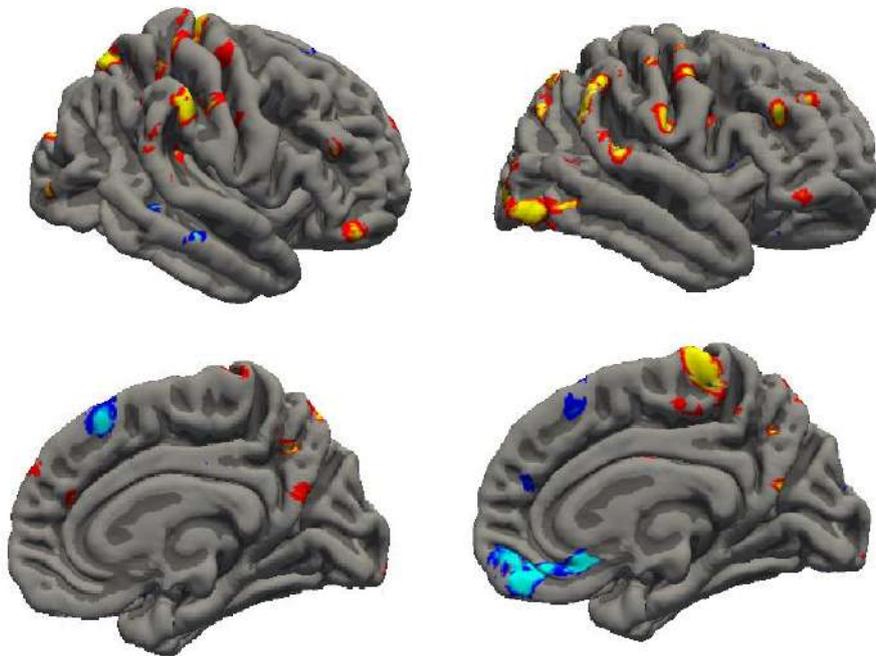


Figura 6.1: Comparación de los resultados del análisis masivo para la interacción de los grupos con el tiempo de los dos criterios para el hemisferio **derecho**. A la izquierda el criterio MCI\_testscores y a la derecha el cogState.

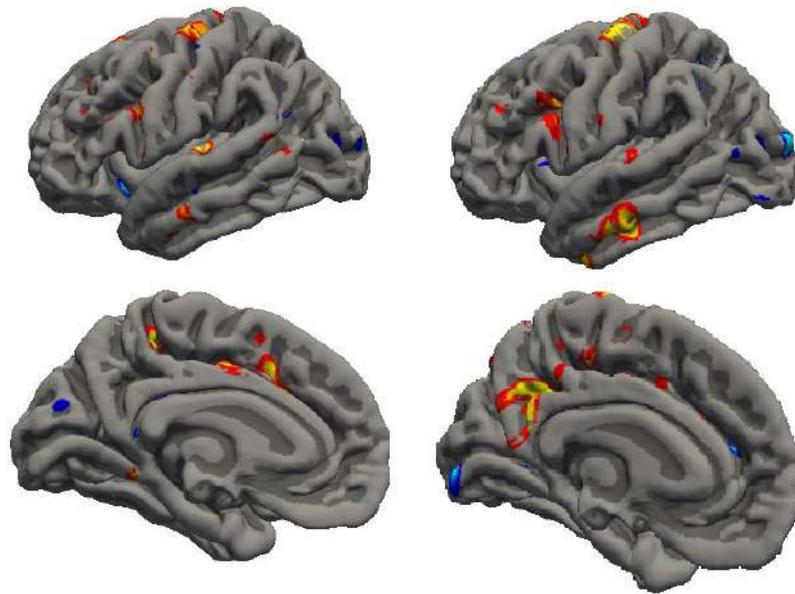


Figura 6.2: Comparación de los resultados del análisis masivo para la interacción de los grupos con el tiempo de los dos criterios para el hemisferio **izquierdo**. A la izquierda el criterio MCI\_testscores y a la derecha el cogState.

### 6.1.2. Modelos predictivos

A la hora de alcanzar uno de los objetivos de encontrar marcadores que diferencien entre sujetos con Parkinson con deterioro y sin deterioro cognitivo, se puede concluir que un estudio longitudinal mejora los datos frente a uno transversal, observando que variables estadísticas como la sensibilidad o especificidad mejoran en el tiempo al añadir visitas de los sujetos.

Los vectores obtenidos en los modelos predictivos son en mayor medida de test cognitivos, con elevada frecuencia se repiten LNS, SDMT, SFT, HVLTRDLY en los dos criterios. Destaca la diferencia del marcador JLO junto con GDS, que solo aparecen para el criterio MCI\_testscores.

Aparece una única medida de volumetría cerebral, la de la amígdala y solo para el criterio cogState. Junto con diversas medidas de espesor cortical: del área temporal media, parahipocampal para el criterio cogState y de la ínsula y el grosor de la corteza entorrinal para el criterio MCI\_testscores. Comparándolo con el análisis masivo, el grosor de la ínsula aparece en el hemisferio derecho para el criterio MCI\_testscores, el área parahipocampal se repite en ambos hemisferios y en ambos criterios.

Cabe destacar que no se encuentran medidas de imágenes DAT resultantes de estos modelos, como la absorción media en el caudado o putamen de dopamina, contradictorio a otros artículos [44] que destacan su relación con el deterioro cognitivo y demencia en pacientes con Parkinson.

Por otro lado, sí que resultan medidas del CSF con importancia entre los grupos con y sin deterioro, el ratio  $A\beta_{42}$ -tau aparece en repetidas ocasiones para ambos criterios cognitivos, lo que concuerda con otros estudios [60].

### 6.1.3. Modelado de la progresión de la enfermedad con GRACE

El modelado de la progresión del Parkinson con GRACE ofrece un ordenamiento temporal de los sujetos, donde cada uno está en un distinto estadio cognitivo. Se consigue modelar el transcurso de un proceso continuo, como es la enfermedad del Parkinson a lo largo del tiempo, empleando marcadores cuya progresión en la enfermedad también es continua.

Reside interés en el marcador MoCA, que evalúa la cognición global y determina que existe deterioro cognitivo cuando se obtienen en el test puntuaciones inferiores a 26, determinando el valor 26 como el valor umbral para la conversión a PD-MCI+. Si se observa su trayectoria long-term en la imagen 6.3, se puede ver qué tiempo corresponde con este valor 26, que será el tiempo cero que propone este marcador. En este caso, esta variable determina que este tiempo es de 4.65 años aproximadamente, cercano al tiempo de 4.8 años determinado por el criterio MCI\_testscores.

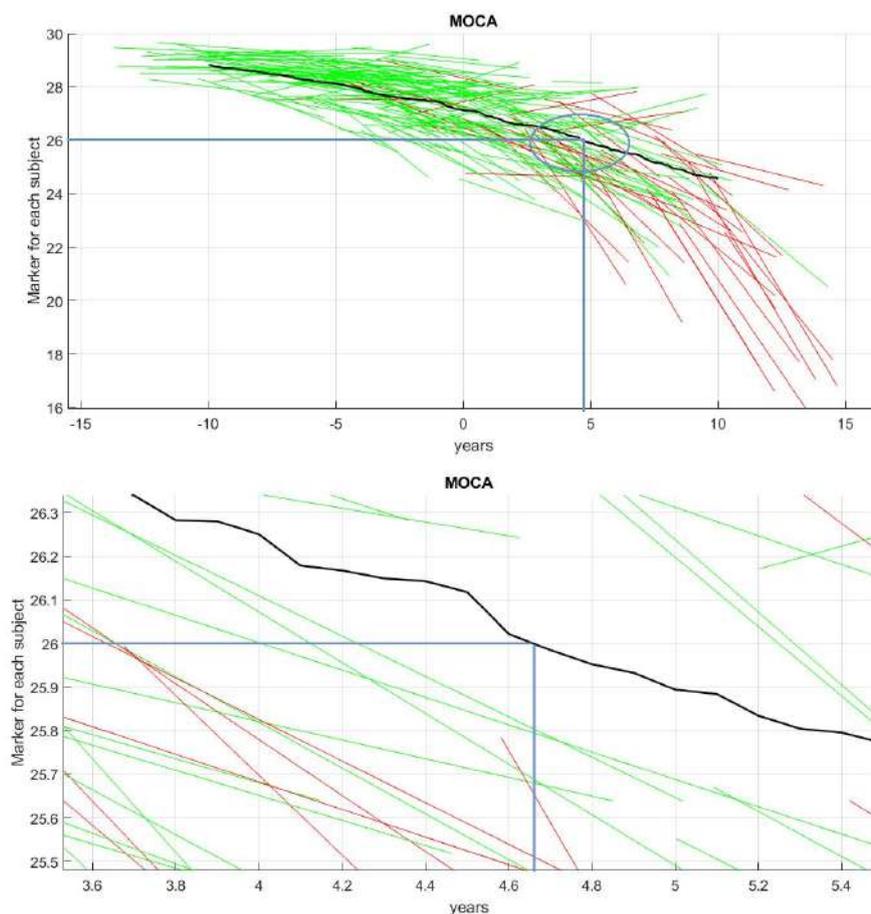


Figura 6.3: MoCA.

Uno de los motivos principales de estudiar los marcadores es el de encontrar aquellos que estén presentes en fases preclínicas de la enfermedad, pues al detectar antes de tiempo la enfermedad está en juego la mejora evidente de la calidad de vida de los pacientes. En la imagen 6.4, para el caso del criterio MCI\_testscores se puede ver que 10 años antes de la conversión a MCI el grosor de la corteza entorrinal

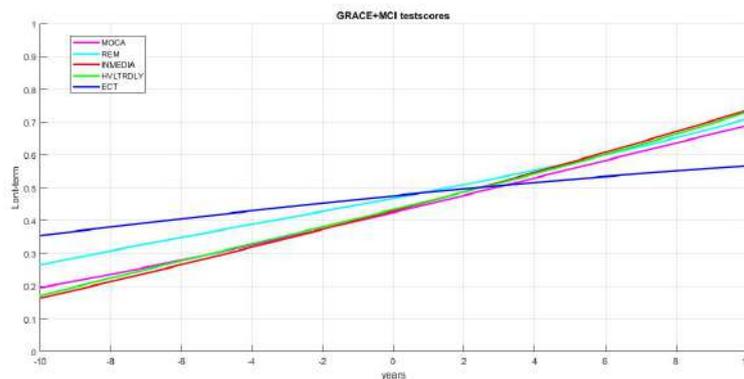


Figura 6.4: Trayectorias de progresión long-term para las medidas {MOCA, REM, INMEDIATE, HVLTRDLY, ECT} en percentiles para el criterio MCI\_testscores.

(ECT) se encuentra, aproximadamente, al 35 %. Con una pendiente anual en torno al 2 %. Seguido por la variable REM (*Rapid Eye Movement*) al casi 30 % y pendiente superior al 2 %. Las variables INMEDIATE, HVLTRDLY y MOCA siguen trayectorias muy parecidas. Siendo MoCA el que parte de mayor valor de las tres variables con un 20 % y las las dos restantes con un valor del 15 %. El marcador con mayor pendiente es INMEDIATE, con un valor de 0.5.

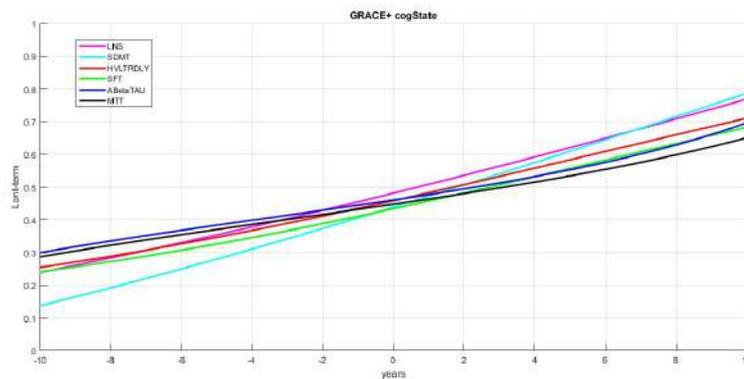


Figura 6.5: Trayectorias de progresión long-term para las medidas {LNS, SDMT, HVLTRDLY, SFT, ABetaTau, MTT, Age} en percentiles para el criterio cogState.

En la imagen 6.5 se observan todas las trayectoras de los marcadores, ahora para el caso del criterio cogState. Diez años antes del momento de la conversión, cinco de las seis variables ya se encuentran al 30 % (ABetaTAU, MTT, HVLTRDLY, LNS y SFT ) y la restante, SDMT, al 15 % con la mayor pendiente de valor cercano al 4 %.

Si se estudian los vectores de marcadores utilizados para cada criterio se observa que el único marcador común es el HVLTRDLY, que, como se ha comentado, es un test que evalúa el aprendizaje y la memoria verbal. Así pues, es interesante comparar la trayectoria long-term que ofrece cada criterio para este marcador.

Si se observa la comparativa de ambos trzados en la imagen 6.6 se puede ver que las trayectorias son muy similares, con pendientes del 2 % y en ambos casos se alcanza el tiempo cero para un valor de la variable entre el 0.4 y 0.5.

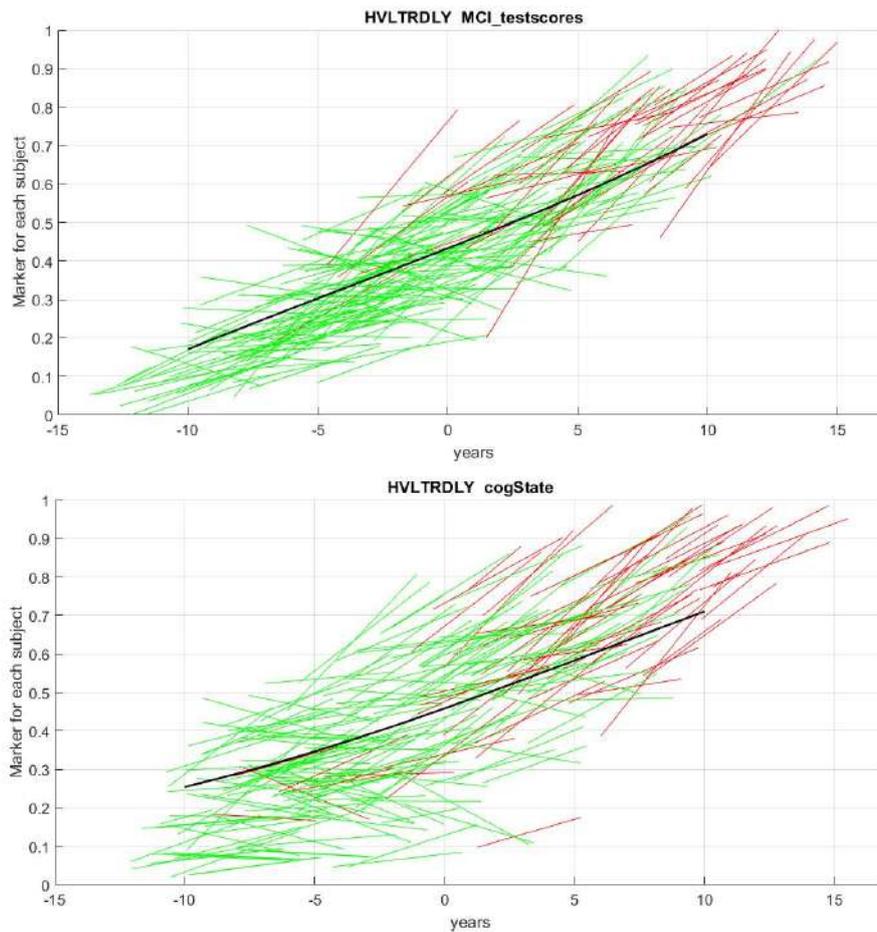


Figura 6.6: Comparación de las trayectorias long term del marcador HVLTRDLY para cada criterio.

De las matrices de correlación, se obtienen, salvo excepciones, valores bajos, ofrecidos por el papel del algoritmo mRMR en los modelos predictivos.

Aplicando este modelado de progresión de la enfermedad de Parkinson, gracias a los tiempos cero obtenidos, se puede calcular el tiempo de conversión de los sujetos PD-MCI+, siendo la diferencia del tiempo de la primera visita desplazado con  $\gamma$  (tiempo de cada sujeto relativo a la enfermedad) y el tiempo cero.

## 6.2. Limitaciones

Respecto a estudios anteriores, se han solventado algunas limitaciones como la del coste computacional gracias a desarrollar los procesamientos en Magerit. Con el que se consigue un gran ahorro temporal.

La limitación central es el desequilibrio de datos entre los dos grupos y las poblaciones pequeñas con las que se ha realizado el estudio.

### 6.3. Desarrollos futuros

Como desarrollo futuro se plantean las siguientes mejoras:

- Seguir aumentando en cada estudio la población y sus visitas. Las imágenes de las que se disponían en este estudio para la población PD eran muy limitadas (555).
- Obtener más sujetos MCI para trabajar con muestras equilibradas. Se realiza un estudio desequilibrado de 64 pacientes con deterioro cognitivo leve y PD frente a 183 pacientes PD y cognición normal.
- Añadir el grupo de sujetos enfermos conversores a demencia, ya que sería de gran interés conocer el patrón de qué sujetos del grupo PD-MCI+ desarrollarán o no demencia, tanto de marcadores neuropsicológicos como de marcadores T1.
- Incluir imágenes del tensor de difusión, pues permiten conocer con más detalle variaciones en la sustancia blanca y la sustancia gris, altamente relacionadas con el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson.
- Incluir una segmentación del tronco encefálico en Freesurfer para incorporar nuevos marcadores de T1.
- En cuanto a los criterios para el deterioro cognitivo, es recomendable un estudio futuro que seleccione el mejor criterio.
- Mejorar el vector de características para el criterio cogState.



# Apéndice A

## Procesamiento de imágenes

En este capítulo se trata de explicar el proceso de FreeSurfer. FreeSurfer es un paquete de software para el análisis y visualización de datos de neuroimagen estructural y funcional de estudios transversales y longitudinales.

Una vez que se tiene la selección de imágenes, se someten al procesamiento. Primero se procesan todos los puntos de tiempo en forma transversal. A continuación, el esquema de procesamiento longitudinal se codifica en el script recon-all mediante los indicadores base” (creación de plantilla) y long” (recorridos longitudinales).

### A.1. Recon-all

Realiza todo o parte del proceso de reconstrucción cortical FreeSurfer. El flag “all” indica hacer todo, incluida la segmentación subcortical. Sus etapas generales se muestran en la figura A.1.

Consiste en 23 pasos:

1. **Corrección del movimiento:** Cuando hay múltiples volúmenes de origen, corrige los movimientos entre ellos y los promedia juntos. Los archivos de origen serán: mri/orig/XXX.mgz y a la salida será el volumen mri/orig.mgz, siendo el volumen que se usará en los siguientes procesos. Si no se encuentra ningún volumen el proceso finaliza con error.
2. **Corrección de la intensidad:** corrige la falta de uniformidad de la intensidad en los datos MRI, con una normalización no uniforme (N3).
3. **Talairach:** Lleva a cabo la transformación del volumen de origen al atlas MNI305 con el programa MINC mritotal. Las coordenadas de talairach son empleadas como puntos de partida en algunos de los próximos programas.
4. **Normalización:** Normaliza la intensidad del volumen del origen y guardan el resultado en mri/T1.mgz. Trata de corregir fluctuaciones de intensidad que dificultarían la segmentación. Se escala la intensidad de los vóxeles de tal forma que la intensidad media de la materia blanca sea 110.
5. **Eliminación del cráneo:** Se quita el cráneo de mri/T1.mgz y almacena el resultado en mri/brainmask.mgz. Este programa lo ejecuta mri\_watershed.

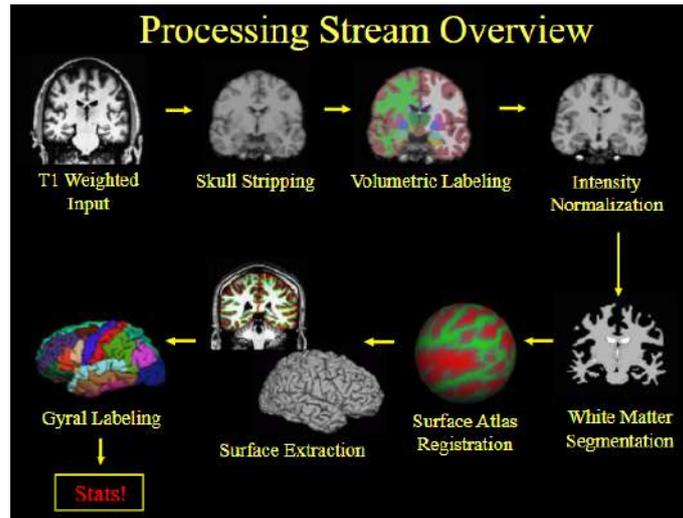


Figura A.1: Etapas generales de la función recon-all.

Con este paso acabo la etapa -autorecon1.

#### 6. Segmentación subcortical automática: se realiza en seis pasos:

- Registro lineal de CGA<sup>1</sup>: Se calcula la transformación para alinear el volumen de mri/nu.mgz al atlas GCA que se encuentra en FREESURFER\_HOME/average. Este es el comienzo de la etapa -autorecon2.
  - Normalización canónica: Normalización basada en el modelo GCA. Crea mri/norm.mgz.
  - Registro canónico: calcula una transformación no lineal para alinearse con el atlas GCA. Crea el archivo mri/transform/talairach.m3z.
  - Eliminación del cuello: se extrae el cuello del volumen NU corregido mri/nu.mgz, creando el archivo mri/nu\_noneck.mgz.
  - Registro con cráneo: alinea el volumen mri/nu\_noneck.mgz con el volumen de GCA que posee el cráneo, creando el archivo mri/transforms/talairach\_with\_skull.Ita.
  - Etiquetado subcortical: se etiquetan las estructuras subcorticales basadas en el modelo GCA. Crea los archivos mri/aseg.auto.mgz y mri/aseg.mgz.
7. **ASeg Stats**: Calcula las estadísticas de las estructuras subcorticales segmentadas en mri/aseg.mgz. Y escribe la salida en stats/aseg.stats.
8. **Normalización 2**: Se realiza una segunda corrección de intensidad utilizando solo el volumen cerebral como entrada, funciona mejor cuando el cráneo ha sido eliminado. Crea un nuevo volumen brain.mgz.
9. **Segmentación de la materia blanca**: Trata de separar la materia blanca del resto del archivo mri/brain.mgz. Con restricciones de intensidad, vecindad y suavidad. Llama a mri\_segment, mri\_edit\_wm\_with\_aseg y mri\_preless. Y lo guarda en mri/wm.mgz.

<sup>1</sup>Gaussian Classifier Atlas

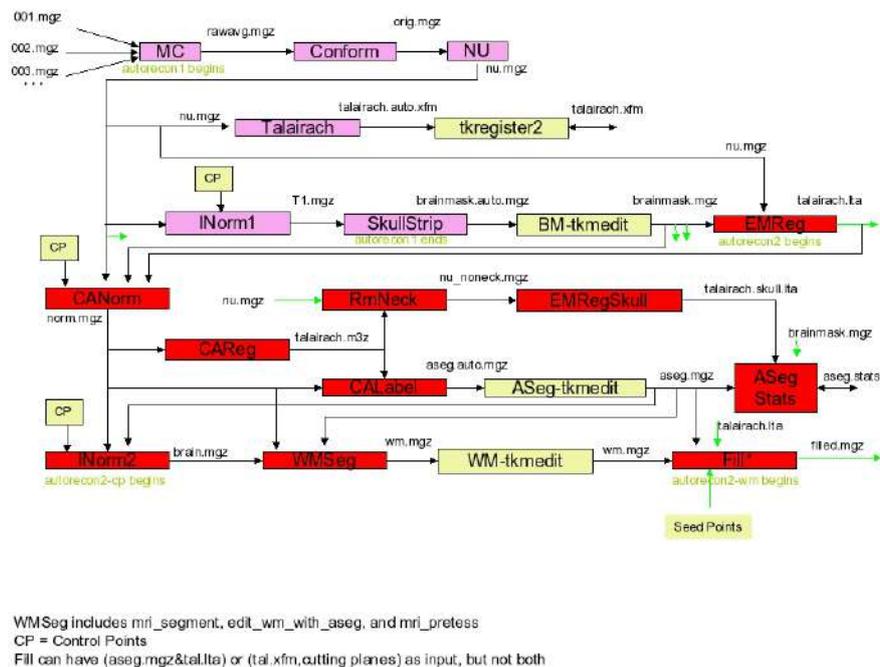


Figura A.2: Esquema de los 10 primeros pasos del proceso recon-all.

10. **Corte/ relleno:** Crea la masa subcortical a partir de la cual se crea la superficie de origen. Se extrae el mesencéfalo y se separan los hemisferios. El izquierdo se binariza a 255 y el derecho a 127. El archi de entrada es mri/wm.mgz y el de salida mri\_filled.mgz. Esta es la última etapa del proceso volumétrico.

Estos 10 primeros pasos se pueden observar en forma de diagrama en la figura A.2.

11. **Teselación:** Aquí se crea la superficie original, surf/?h.orig.nofix. Se crea cubriendo el hemisferio con triángulos. Ejecuta mri\_tessellate.
12. **Suavizado de superficie orig:** Se ajustan las posiciones de los vértices ligeramente para reducir el ángulo, ya que, del paso anterior resulta una superficie muy dentada. Genera surf/?h.smoothwm(.nofix). Llama a mris\_smooth.
13. **Inflado:** Se infla la superficie de surf/?h.smoothwm(.nofix) para crear surf/?h.inflated. Se procura minimizar la distorsión métrica para que se mantengan las distancias y las áreas. Llama a mris\_inflate. Crea ?h.inflated, ?h.sulc, ?h.curv, y ?h.area.
14. **QSphere:** Es el paso inicial de la fijación automática de la topología. Es una transformación esférica cuasi-homeomórfica de la superficie inflada para localizar defectos topológicos. Genera el archivo surf/?h.qsphere.nofix. Se puede ver en la figura A.3.
15. **Arreglo topológico automático:** Encuentra defectos topológicos usando surf/?h.qsphere.nofix y cambia la superficie original para eliminar los defectos. Aunque elimina todos los defectos, el usuario deberá comprobarlo. Llama a mris\_fix\_topology. Crea surf/?h.orig.

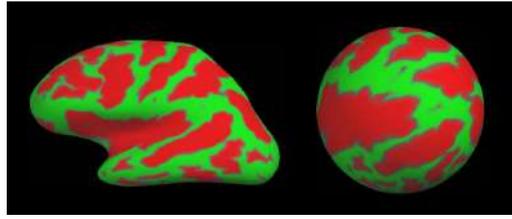


Figura A.3: Representación gráfica del paso 14.

16. **Superficies finales:** Crea las superficies `?h.white` y `?h.pial`, el archivo de espesor `?h.thickness` y el de curvatura `?h.curv`. La superficie blanca se crea “empujando” la superficie de origen para que siga de cerca el gradiente de intensidad del blanco-gris que se encuentra en el volumen T1. La superficie pial se crea expandiendo la superficie blanca para que siga el gradiente de intensidad entre la materia gris y el fluido cerebrospinal del volumen T1.
17. **Máscara de cinta cortical:** crea máscaras de volumen binario de la cinta cortical, cada vóxel es un 0 o 1 en función de si cae en la cinta o no. Se guarda como `?h.ribbon.mgz`.  
Aquí termina la etapa -autorecon2.
18. **Inflado esférico:** Infla la superficie de origen en una esfera minimizando la distorsión métrica. Este paso es necesario para registrar la superficie en el atlas esférico. Genera el archivo `surf/?h.sphere`.  
Es el comienzo de la etapa -autorecon3.
19. **Registro de la superficie ipsilateral:** Registra la superficie de origen hasta el atlas esférico con `surf/?h.sphere`. Primero se registran las superficies en forma gruesa, alineando los patrones a gran escala de `?h.sulc` y luego se afinan con los patrones a pequeña escala de `?h.curv`. Llama a `mrregister` y genera `surf/?h.sphere.reg`.
20. **Registro de la superficie contralateral:** Mismo procedimiento que el paso anterior pero registra en el atlas contralateral. Crea `lh.rh.sphere.reg` y `rh.lh.sphere.reg`.
21. **Curvatura media:** Vuelve a calcular la curvatura media del atlas a la del sujeto. Permite mostrar al usuario la actividad en la superficie de un individuo con el patrón de plegado de un grupo. Llama a `mrsp_paint` y crea `surf/?h.avg.curv`.
22. **Parcelación cortical:** Asigna una etiqueta neuroanatómica a cada lugar de la superficie cortical, con información geométrica y la convención neuroanatómica. Llama a `mrsc_label` y `general_label/?h.aparc.a2005s.annot`. Se puede ver en la figura A.4.
23. **Parcelación estadística:** Ejecuta `mrsc_anatomical_stats` para crear una tabla resumen de estadísticas de parcelación cortical para cada estructura. Con la siguiente información:
  - Nombre de la estructura.
  - Número de vértices.
  - Superficie total en  $mm^2$ .

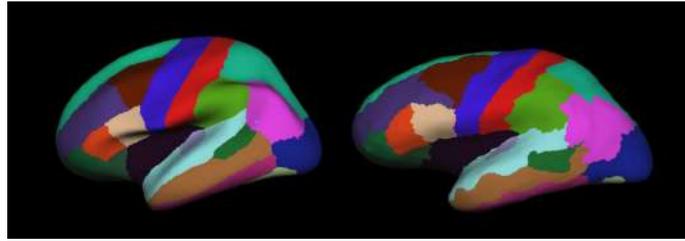


Figura A.4: Representación gráfica del paso 22.

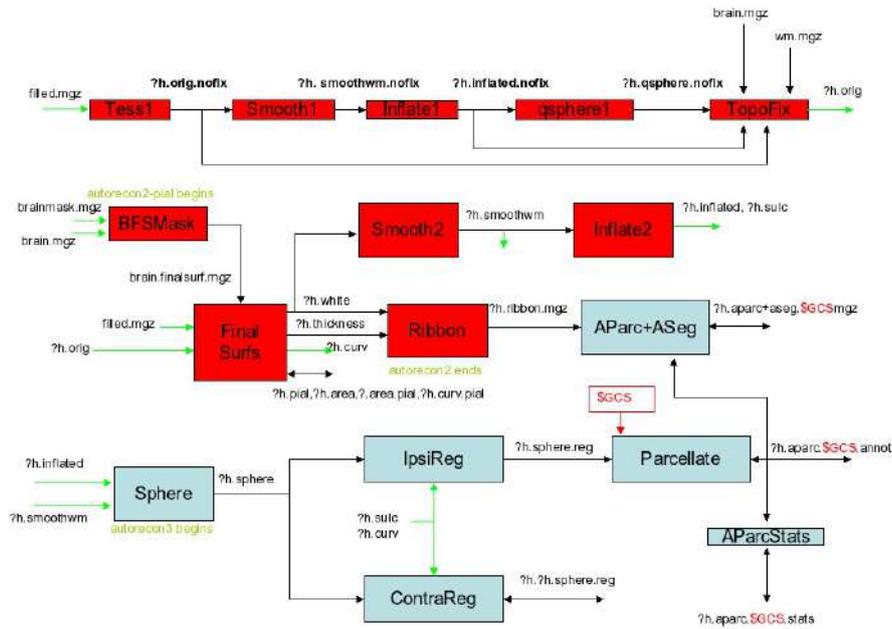


Figura A.5: Esquema de ejecución de los 13 últimos pasos del proceso recon-all.

- Volumen total de materia gris en  $mm^3$ .
- Espesor cortical medio en mm.
- Error estándar de espesor cortical en mm.
- Curvatura media rectificada integrada.
- Curvatura gaussiana rectificada integrada.
- Índice de plegado.
- Índice de curvatura intrínseca.

Estos 13 últimos pasos quedan representados en forma de diagrama en la figura A.5

Durante el procesamiento del lote de imágenes se encontró un error en el sujeto 4026, “*mghRead(/home/mruiz/Desktop/procesamiento/Cross/4026\_BL/mri/norm.mgz, -1): could not open file*”. En la visita Baseline, V04, V06 y V10. Lo que indica que no se generó correctamente el archivo norm.mgz en el paso 6 **Normalización canónica**. Para corregirlo se repite el autorecon1, autorecon2 y autorecon3 en este caso agrupados en un nuevo script autorecon123.

## A.2. Recon-all -base

En esta parte del proceso se crea la plantilla imparcial para cada sujeto con la información de sus puntos temporales. La plantilla se puede formar una vez que el archivo `norm.mgz` esté disponible para todos los puntos de tiempo. Y cuando la plantilla está procesada se utiliza como estimación inicial para inicializar los pasos del procesamiento longitudinal. En las siguientes líneas se explican los pasos que difieren de los del procesamiento anterior:

1. **Inicialización de la plantilla:** Con `mri_robust_template` se construye un media o mediana del volumen, generando el archivo `norm_template.mgz`, que se alinea con la transformación de cada visita.
2. **Normalización:** Crea los puntos de control `ctrl_vol.mgz` y el campo de variación `bias_vol.mgz`.
3. **Extracción del cráneo:** Se traza `brainmask.mgz` en un mapa de las medidas transversales y se promedia.
4. **Registro EM:** Utiliza el `norm_template.mgz` para la transformación de Talairach.
5. **Normalización CA:** Utiliza `norm_template.mgz` para la normalización. Esto asegura que `norm_template` se ha normalizado correctamente.

## A.3. Recon-all -long

Esta es la etapa del proceso responsable del procesamiento longitudinal.

1. **Imagen de entrada:** Copia el archivo `orig/00?.mgz` del procesamiento transversal.
2. **Correcciones de movimiento:** Traza `00?.mgz` al espacio base y lo promedia para obtener `orig.mgz`.
3. **Corrección de intensidad:** equivalente al proceso `recon-all`.
4. **Talairach:** Copia `talairach.xfm` de la plantilla.
5. **Normalización:** Mapea y utiliza los puntos de control `control.dat` de la etapa transversal.
6. **Eliminación del cráneo:** Copia `brainmask.mgz` de la plantilla al punto temporal actual. Se utiliza para aplicar la máscara a `T1.mgz` para obtener la máscara cerebral final.
7. **Registro EM:** Copia el archivo `talairach.lta` de la plantilla.
8. **Normalización CA:** La normalización se inicia con el `aseg.mgz` de la plantilla copiada al punto temporal actual.
9. **Registro CA no lineal:** Utiliza el archivo `talairach.m3z` de la plantilla como inicialización.

10. **Registro CA inverso no lineal:**equivalente al proceso transversal.
11. **Eliminación del cuello:**equivalente al proceso transversal.
12. **Registro EM (con el cráneo y sin el cuello):**equivalente al proceso transversal.
13. **Etiquetado CA:** copia la transformación lineal de ese punto del tiempo a la plantilla. Y crea aseg.fused.mgz mapeando e incorporando información de todos los puntos de tiempo. Usa el aseg fusionado como inicialización a mri\_ca\_label para contruir las etiquetas finales.
14. **Normalización 2:**equivalente al proceso transversal.
15. **Máscara de la superficie final del cerebro:** Solo afecta a las ediciones manuales. Si no existe el archivo brain.finalsurfs.manedit.mgz, comprueba si existe en la sección transversal y lo copia.
16. **Segmentación de la sustancia blanca:** Solo afecta a las ediciones manuales, si no se ha editado en el -long, copia las acciones de la plantilla.
17. **Corte/relleno:**equivalente al proceso transversal.
18. **Superficies finales:** Copia y utiliza ?h.white y ?h.pial de la plantilla para inicializar superficies en el actual punto de tiempo.
19. **Volumen de la superficie:**equivalente al proceso transversal.
20. **Suavizado 2:**equivalente al proceso transversal.
21. **Inflado 2:**equivalente al proceso transversal.
22. **ASeg Stats:**equivalente al proceso transversal.
23. **Inflado esférico:** Copia ?h.sphere de la plantilla.
24. **Registro de la superficie ipsilateral.**
25. **Jacobiana.**
26. **Curvatura media:**equivalente al proceso transversal.
27. **Parcelación estadística:**equivalente al proceso transversal.
28. **Segunda parcelación cortical.**
29. **Segunda parcelación estadística.**
30. **Máscara de cinta cortical:** equivalente al proceso transversal.
31. **Añadir parcelación a ASeg.**
32. **Actualización de WMparc.**



# Apéndice B

## Estadística

En este apéndice se recoge la información de los conceptos de estadística empleados en el presente trabajo para facilitar su comprensión.

### B.1. Modelo de efectos lineales mixtos

Los modelos de efectos mixtos lineales son una herramienta estadística que adapta el modelo lineal tradicional a datos de estudios longitudinales, donde la respuesta es observada en distintos tiempos para cada sujeto, los modelos LME permiten la inclusión de estas subunidades dentro del análisis [27].

El artículo Bernal et al [17], *Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with Linear Mixed Effects models*, sirve como explicación de este modelo. Plantea el análisis de datos de neuroimágenes neuronales de pacientes de Alzheimer por medio de un modelo de efectos mixtos (LME). Propone el análisis con LME frente a otros modelos estadísticos, defendiendo que éste es más potente con datos longitudinales, ya que otros enfoques no pueden manejar datos desequilibrados o casos con un único punto de tiempo.

Así, a continuación, se explica de forma detallada el concepto del LME.

En primer lugar, se caracterizan los datos de un estudio longitudinal.

Un estudio longitudinal consiste en la medición repetida de determinadas variables en un grupo a lo largo del tiempo. Por lo tanto, a parte de la variabilidad entre sujetos, se puede estudiar la variabilidad en un único sujeto. Sus principales características son:

- Las mediciones longitudinales se ordenan en el tiempo, reflejando la trayectoria de un proceso continuo. Se encuentra una gran diferencia con estudios transversales, donde se recoge una sola medición de varios marcadores de manera instantánea.
- Las mediciones en serie obtenidas para un solo sujeto tienen correlación positiva, debida a la trayectoria suavizada que presenta un proceso biológico. Las mediciones más juntas en el tiempo tienen una correlación mayor a las que están más espaciadas en el tiempo.

- La variabilidad entre los sujetos no suele ser constante a lo largo del tiempo del estudio. Puede incrementarse en función del tiempo debido a las trayectorias divergentes de los individuos o grupos.
- La falta de datos y uniformidad es común en este tipo de estudios, sobretodo en estudios longitudinales de larga duración.

### B.1.1. Modelización de efectos mixtos lineales para datos longitudinales

Al realizar el modelo LME, hay dos aspectos de los datos longitudinales que requieren especial atención: la trayectoria media de medición en el tiempo y la estructura de correlación entre las mediciones en serie. Para el primero, el estudio de Bernal plantea expresar la medición media como una combinación lineal de un conjunto de variables independientes, representando la trayectoria temporal con la contribución de las variables de tiempo. Este enfoque permite la existencia de datos desequilibrados. También asume que la trayectoria media es lineal en el tiempo.

En cuanto a la estructura de correlación en los datos, se ve afectada por:

- Variación entre sujetos: refleja la variación natural en la trayectoria de medición del individuo.
- Variación intra-sujeto: está variación se produce dentro de la trayectoria de un mismo sujeto.
- Cambio biológico dentro del sujeto: resultado de algún proceso biológico específico del sujeto que progresa con el tiempo. Por lo que las desviaciones de la trayectoria de medición del individuo serán más similares cuando las mediciones se obtienen próximas en el tiempo.
- Error de medición: cuya variación afecta a la correlación entre las mediciones en serie. Frente a ello el método LME impone una estructura a la covarianza con la introducción de efectos aleatorios, con la característica de diferenciar la variabilidad entre sujetos y dentro de los sujetos.

#### Modelos de efectos mixtos lineales: la teoría

A continuación, se explica la base teórica y matemática del modelo.

El modelo plantea la siguiente ecuación:  $Y_i = X_i\beta_i + Z_ib_i + e_i$

- $Y_i$  es el vector  $n_i \times 1$ , de medidas en serie del sujeto  $i$ ,  $n_i$  el número de mediciones del sujeto  $i$ .
- $X_i$  es la matriz de diseño  $n_i \times p$ , para los efectos fijos.
- $\beta_i$  es un vector  $p \times 1$ , de coeficientes de regresión de efectos fijos, son constantes para todos los sujetos del grupo.
- $Z_i$  es la matriz de diseño  $n_i \times q$ ,  $q \leq p$ , para los  $q$  efectos aleatorios. Los efectos aleatorios son un subconjunto de los efectos fijos.

- $b_i$  es un vector  $q \times 1$  de los coeficientes de regresión de los efectos aleatorios del sujeto  $i$ , distintos para cada sujeto.
- $e_i$  es un vector  $n_i \times 1$  de errores de medición del sujeto  $i$ .

La matriz  $Z_i$  enlaza con  $Y_i$  el vector de efectos aleatorios  $b_i$ . Donde sus columnas son un subconjunto de las columnas de  $X_i$ . Lo que permite que este subconjunto varíe aleatoriamente en cada individuo. Todos los efectos aleatorios deben ser variables en el tiempo.

En cuanto a las distribuciones, se hacen las siguientes suposiciones:

- $b_i \sim N(0, D)$ , distribución Gaussiana multivariada de media 0 y matriz de covarianza  $D$ .
- $e_i \sim N(0, \sigma^2 I_{n_i})$ , distribución Gaussiana multivariante de media 0 y matriz de covarianza  $\sigma^2 I_{n_i}$ , donde  $I_{n_i}$  es la matriz de identidad  $n_i \times n_i$ .

El LME ofrece una distinción entre la media condicional y marginal de  $Y_i$

- La media condicional (específica de cada sujeto) es  $E(Y_i | b_i) = X_i \beta_i + Z_i b_i$
- La media marginal (promedio de la población) es  $E(Y_i) = X_i \beta_i$

En este modelo, el vector  $\beta_i$  (de efectos fijos) es el mismo para todos los individuos. El vector  $b_i$ , cuando se suma con los correspondientes efectos fijos, forma los coeficientes de regresión específicos del sujeto. Representando la trayectoria media del individuo  $n$ -ésimo.

El modelo también ofrece una distinción entre la covarianza condicional y marginal de  $Y_i$ :

- La covarianza condicional es  $\text{Cov}(Y_i | b_i) = \text{Cov}(e_i) = \sigma^2 I_{n_i}$ .
- La covarianza marginal es  $\text{Cov}(Y_i) = \text{Cov}(Z_i b_i) + \text{Cov}(e_i) = Z_i D Z_i^T + \sigma^2 I_{n_i}$ .

Al introducir efectos aleatorios se pueden modelar las correlaciones entre los componentes de  $Y_i$ . Viendo que  $D$  es la variación entre sujetos y  $\sigma^2$  la variación dentro de cada sujeto.

## B.2. Análisis de supervivencia [57]

En diversos estudios, la variable que se desea estudiar es el tiempo que transcurre hasta un suceso. Este tiempo se denomina “supervivencia”. Donde, entre el conjunto de pacientes de estudio, para unos se cumplirá el suceso y para otros no.

La técnica del análisis de supervivencia es adecuada para estudios longitudinales donde cada paciente se ha incorporado en un punto distinto del tiempo y para estudios con observaciones incompletas, donde hay sujetos que se retiran del estudio.

Se destaca la definición de los siguientes tiempos:

- Tiempo de conversión: también llamado tiempo de supervivencia, si en el sujeto de estudio sucede el suceso esperado, el tiempo de seguimiento será el tiempo de conversión.
- Tiempo de censura: o tiempo incompleto, en la última observación no se ha producido el evento de estudio. Se puede deber a que el sujeto con enfermedad de Parkinson, en el ejemplo del estudio actual, durante los 5 años de estudio no convierte. Pero, también se puede deber a sujetos retirados, que no han realizado el seguimiento completo o perdidos, que por cambio de domicilio o por haber fallecido no han podido continuar el seguimiento.

En el análisis de supervivencia se emplean dos funciones:

- Función de supervivencia:  $S(t)$ , es la probabilidad de que un individuo sobreviva (no convierta a PD-MCI+) desde la fecha de inicio del seguimiento hasta un momento determinado en el tiempo  $t$ .
- Función de riesgo  $h(t)$  es la probabilidad de que un individuo que está siendo observado en el tiempo  $t$  muera (convierta a PD-MCI+) en ese momento.

Cuando hay interés, además, en evaluar la relación entre un conjunto de variables y la función de riesgo, se emplea el modelo de Cox, que se explica a continuación.

### B.2.1. Modelo de Cox y Cox extendido

El modelo de Cox determina la relación entre una función de riesgo en el tiempo  $t$  para un sujeto con un vector independiente del tiempo, como se expresa en la ecuación B.1:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp\left(\sum_{k=1}^p \alpha_k \cdot X_k\right) \quad (\text{B.1})$$

Donde:

- $h(t, X)$  representa el riesgo de que suceda un determinado evento en un tiempo  $t$  con las características  $X$ .
- $h_0(t)$  es la función de riesgo en la base.
- $\alpha = \{\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_p\}$  es el vector de coeficientes de regresión.
- $X = \{X_1, X_2, \dots, X_p\}$  es el vector de las variables independientes del tiempo.

Se emplea la razón de riesgo HR B.2 para cuantificar el riesgo de un sujeto  $X_S$ , referenciado respecto a un sujeto  $X_R$ .

$$HR(X_S, X_R) = \frac{h(t, X_S)}{h(t, X_R)} = \exp\left(\sum_{k=1}^p \alpha_k (X_{S,k} - X_{R,k})\right) \quad (\text{B.2})$$

Cuando HR resulta mayor que 1 indica que el sujeto evaluado tiene un riesgo superior de conversión respecto al sujeto  $X_R$ . Mientras que  $HR < 1$ , el sujeto de estudio tendrá un riesgo inferior.

El modelo explicado hasta ahora, solo acepta variables independientes del tiempo o proporcionales, pero muchos de los marcadores de un estudio longitudinal, como el presente, no lo cumplen.

Por ello, se hace una extensión de este modelo que acepte tanto variables dependientes del tiempo, como independientes.

El modelo de Cox extendido B.3:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp\left(\sum_{k=1}^{p_1} \gamma_k \cdot X_k + \sum_{l=1}^{p_2} \delta_l \cdot Y_l(t)\right) \quad (\text{B.3})$$

Donde el segundo elemento de la exponencial es:

- $Y(t) = Y_1(t), Y_2(t), \dots, Y_{p_2}(t)$  es el vector de las  $p_2$  variables dependientes del tiempo.
- $\delta = \{\delta_1, \delta_2, \dots, \delta_{p_2}\}$  es el vector de coeficientes de regresión asociado a las variables dependientes del tiempo.

Al igual que en el modelo anterior, se emplea la razón riesgo HR, ecuación B.4, para cuantificar el riesgo de conversión de los sujetos.

$$HR(X_S, X_R) = \frac{h(t, X_S)}{h(t, X_R)} = \exp\left(\sum_{k=1}^{p_1} \gamma_k \cdot (X_{S,k} - X_{R,k}) + \sum_{l=1}^{p_2} \delta_l \cdot (Y_{S,l}(t) - Y_{R,l}(t))\right) \quad (\text{B.4})$$

A la hora de construir el modelo predictivo, las razones de riesgo se convierten en términos probabilísticos usando un modelo de regresión logística B.5:

$$p(X_{S,v}) = \frac{1}{1 + \frac{1}{HR_v(X_{S,v}, X_{R,v})}} \quad (\text{B.5})$$

Donde  $v$  es cada visita.

### B.3. Validación cruzada [61]

La validación cruzada se emplea en este estudio en la construcción de los modelos predictivos.

Se trata de una técnica utilizada para evaluar los resultados de modelos de aprendizaje automático. Consiste en dividir los datos de muestra en dos, un subconjunto denominado datos de entrenamiento (training set) y el otro subconjunto, datos de prueba (test set). Así, el modelo se contruye con los datos de entrenamiento y se testea con el subgrupo de prueba.

Hay varios tipos de validación cruzada en función a cómo selecciona el grupo de entrenamiento y el de test. El empleado en este estudio es el tipo k-folds. Donde el número de datos se divide en un número  $k$  (en el caso concreto de este estudio

se toma un valor de  $k = 10$ ). La primera división de la primera iteración, como se puede ver en la imagen de ejemplo con  $k = 4$  B.1, forma el subgrupo de prueba, los datos restantes son los que se encargan de entrenar el modelo. Así, se realizan iteraciones hasta que el conjunto de prueba ha utilizado todas las divisiones.

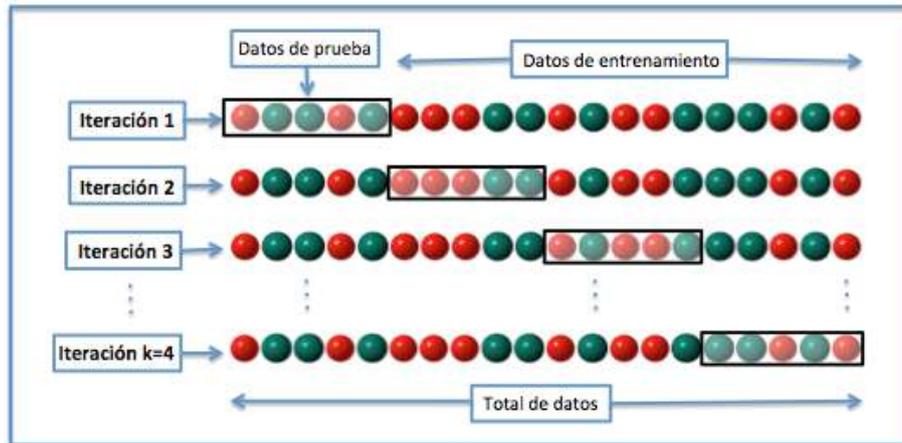


Figura B.1: Esquema de ejemplo validación cruzada con  $K = 4$ . Fuente [67].

#### B.4. Contraste de hipótesis [12]

Un contraste de hipótesis es una técnica estadística que se utiliza para comprobar la validez de una afirmación en base a la información recogida en una muestra de observaciones.

Todo contraste de hipótesis se basa en la formulación de dos hipótesis exhaustivas y mutuamente exclusivas:

- Hipótesis nula ( $H_0$ )
- Hipótesis alternativa ( $H_1$ )

La afirmación de la que se pretende comprobar la validez es la hipótesis nula, en el caso de que la información de la muestra no apoye la hipótesis nula, se da por válida la hipótesis alternativa.

La hipótesis alternativa es la negación de la hipótesis nula, incluye todo lo que la  $H_0$  excluye.

La toma de decisiones puede ser acertada o no, como se resume en la tabla B.1, dando lugar a posibles errores.

Esta tabla, en el ámbito de la clasificación estadística en la inteligencia artificial se conoce como matriz de confusión.

- El error de tipo I (rechazar una hipótesis nula verdadera) es un falso positivo, cuya probabilidad es  $\alpha$ . Siendo la probabilidad de tomar una decisión correcta cuando  $H_0$  es verdadera es  $1 - \alpha$ , nivel de confianza.
- El error de tipo II (aceptar una hipótesis nula falsa) es un falso negativo, cuya

Tabla B.1: Tipos de errores en el contraste de hipótesis

Realidad \ Decisión	$H_0$ aceptada	$H_0$ rechazada
$H_0$ verdadera	Decisión correcta	Error tipo I
$H_0$ falsa	Error tipo II	Decisión correcta

probabilidad es  $\beta$ . Siendo  $1 - \beta$  la probabilidad de tomar una decisión correcta cuando  $H_0$  es falsa.

Estos errores se emplean para estudiar la calidad de los resultados, en función de los siguientes valores:

- Sensibilidad (SEN). Es la probabilidad de clasificar correctamente a un sujeto enfermo (PD-MCI+), es decir, la probabilidad de que para un sujeto PD-MCI+ se obtenga en la prueba un resultado positivo. Con la tabla B.1 se puede estimar la sensibilidad como la proporción de verdaderos positivos (VP) frente a los falsos negativos (FN) B.6:

$$SEN = \frac{VP}{VP + FN} \quad (B.6)$$

- Especificidad (SPE). Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo PD-MCI-, es decir, la probabilidad de que para un sujeto PD-MCI- se obtenga resultado negativo. Es la capacidad de detectar verdaderos negativos (VN) frente a falsos positivos (FP) B.7:

$$SPE = \frac{VN}{VN + FP} \quad (B.7)$$

- Exactitud (ACC). La exactitud mide el total de clasificaciones correctas. Es decir, la detección correcta de sujetos PD-MCI+ y PD-MCI-. Queda definida por la expresión B.8:

$$ACC = \frac{VP + VN}{N + P} \quad (B.8)$$

Siendo N el total de sujetos PD-MCI- y P el total de sujetos PD-MCI+.

Por lo tanto, un buen estudio buscará aproximarse lo máximo posible a valores cercanos a 1 en sensibilidad y especificidad. Para ello, se recurre a la curva ROC, curva de característica operativa del receptor.

Se trata de un gráfico que muestra el rendimiento de un modelo de clasificación, representando la sensibilidad frente a la especificidad. La AUC, es el área bajo la curva ROC, que mide la capacidad del modelo para discriminar pacientes PD-MCI+ y PD-MCI- a lo largo de la gráfica. Que será mejor cuanto más cerca a uno sea su valor. En la imagen B.2 se muestran dos curvas ROC diferentes y los valores de AUC que les corresponden.

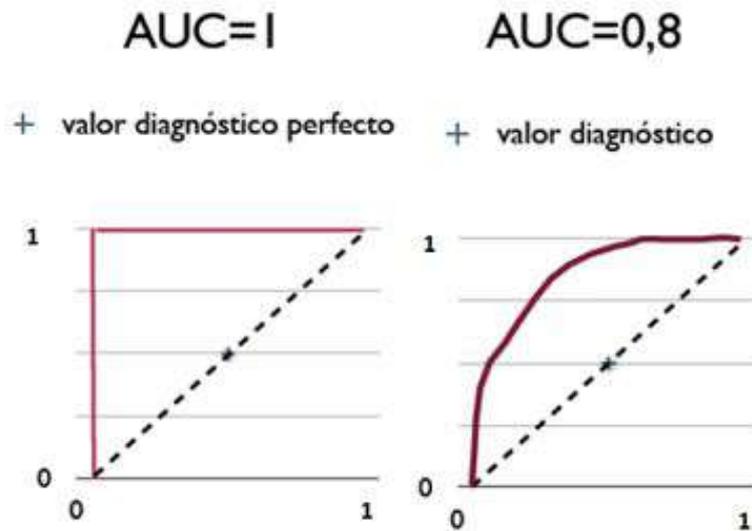


Figura B.2: Ejemplo de dos AUC para dos ROC distintas. Fuente [68].

En los contrastes de hipótesis se estudia la probabilidad de que un valor estadístico sea posible dada una hipótesis nula verdadera, el p-valor. Si el p-valor es inferior que el nivel de significación, se rechaza la hipótesis nula.

### B.5. Mínima redundancia máxima relevancia (mRMR) [54]

Al elaborar los modelos predictivos, la selección de características es de gran importancia. Es necesario que la longitud del vector de características que se ofrece sea la adecuada, siendo ajustado con marcadores que aporten valor discriminativo.

Para ello se emplea el algoritmo mRMR, mínima redundancia máxima relevancia.

En la problemática de seleccionar un conjunto de características, se puede dar el caso de que aunque se encuentren las mejores características individuales con máxima relevancia, su combinación no tiene por qué ofrecer una buena clasificación [28]. Esto puede deberse a que se estén tomando varias características altamente correlacionadas entre ellas, por lo tanto, si una se elimina, el poder discriminatorio del modelo no queda reducido, mientras que sí se consigue eliminar ruido y coste computacional. Este hecho se conoce como redundancia, siendo necesaria la combinación de la máxima relevancia con la mínima redundancia.

La máxima relevancia se caracteriza en términos de información mutua. Se trata de encontrar un conjunto  $S$  de características  $\{x_i\}$  con la máxima dependencia a  $c$ , el efecto de interés. Queda determinado en la expresión B.9:

$$\max D(S, c), D = \frac{1}{|S|} \sum_{x_i \in S} I(x_i; c) \quad (\text{B.9})$$

$I(x; c)$ , ofrece la información mutua, que viene definida en términos de las funciones de densidad de las variables  $p(x)$ ,  $p(c)$  y  $p(x, c)$  (Ecuación B.10).

$$I(x; c) = \iint p(x, c) \log \frac{p(x, c)}{p(x)p(c)} dx dc \quad (\text{B.10})$$

La mínima redundancia viene definida en la Ecuación B.11:

$$\min R(S), D = \frac{1}{|S|^2} \sum_{x_1 \in S} I(x_i; x_j) \quad (\text{B.11})$$

Para combinar la máxima relevancia y mínima redundancia, se emplea el operador  $\Phi(D, R)$ , Ecuación B.12:

$$\max \Phi(D, R), \Phi = D - R \quad (\text{B.12})$$

Buscando el máximo del término  $\Phi(D, R)$  se conseguirán los objetivos del método mRMR.

## B.6. Análisis de la varianza [58]

El análisis de la varianza (ANOVA) es una prueba paramétrica que permite determinar el modo en que diferentes factores experimentales afectan a distintas poblaciones.

Estudia en qué medida un marcador estadístico marca la diferencia entre dos poblaciones distintas.

El objetivo de este análisis es contrastar la hipótesis de que varias (dos o más) medias son iguales (hipótesis nula), es decir, las observaciones de los distintos grupos proceden todas de la misma población. Para ello, calcula la media de cada uno de los grupos para comparar la varianza de esas medias frente a la varianza promedio dentro de los grupos.

Se emplea el estadístico  $F_{ratio}$ , que es el ratio entre la varianza de las medias de los grupos y el promedio de la varianza dentro de los grupos y se determina el p-valor, que es un dato que cuantifica el contraste, es decir, definirá si aceptar o no la hipótesis nula. Cuando el p-valor sea cero o inferior a un límite definido (dependiendo de la exactitud deseada) será cuando se rechace la hipótesis planteada.

Los requisitos que plantea este análisis son que las poblaciones tengan una distribución normal y una varianza común.

La herramienta que se emplea para representar gráficamente el análisis ANOVA son los diagramas de cajas y bigotes, mostrados en la imagen B.3.

La línea central negra marca la mediana, los cuartiles inferior y superior representan las medidas que se han quedado un 25 % y un 75 % de la población por debajo. Los extremos inferior y superior son los valores máximo y mínimo que toman las variables.

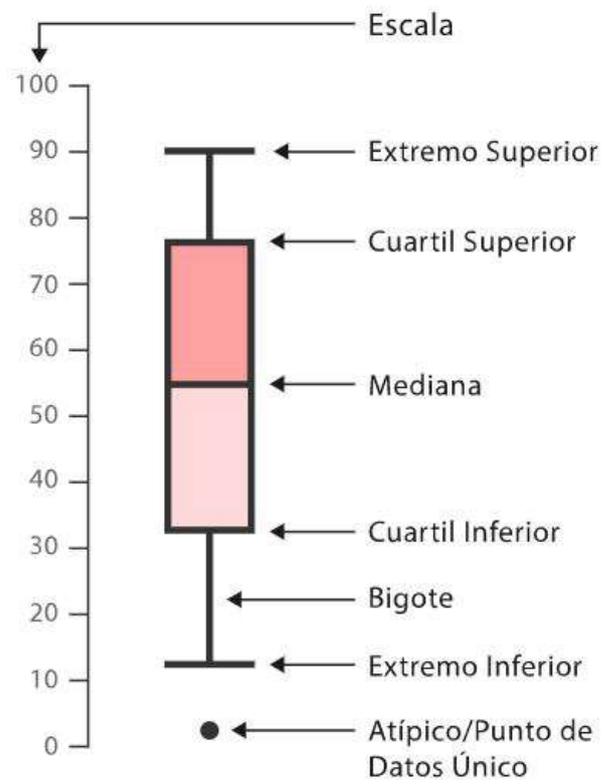


Figura B.3: Diagrama cajas y bigotes. Fuente [5].

# Apéndice C

## Diccionario de siglas

En este apéndice se recogen las siglas y acrónimos mencionados a la largo del documento.

Tabla C.1: Términos generales referentes a la enfermedad

Sigla	Significado
PD	Enfermedad del Parkinson
AD	Enfermedad de Alzheimer
MCI	Deterioro cognitivo leve
NC	Cognición normal
PET	Tomografía por emisión de positrones
MRI	Imagen de Resonancia Magnética
DTI	Imagen con Tensor de Difusión
CSF	Líquido cefalorraquídeo
DAT	Transportador de Dopamina

Tabla C.2: Volúmenes de interés

Sigla	Significado
ICV	Volumen Intracraneal
HV	Volumen hipocampal
NHV	Volumen hipocampal normalizado
NAV	Volumen normalizado de la amígdala
CerV	Volumen del cerebelo
BSV	Volumen del tronco encefálico
WM	Volumen total de materia blanca
CCCV	Volumen del cuerpo calloso central
CCMAV	Volumen del cuerpo calloso medio posterior

Tabla C.3: Espesores corticales

Sigla	Significado
ECT	Grosor corteza entorrinal
IPT	Espesor cortical del área parietal inferior
ITT	Espesor cortical del área temporal inferior
MTT	Espesor cortical del área temporal media
PCT	Espesor cortical del cíngulo anterior
PRT	Espesor cortical del precúneo
SPT	Espesor cortical de la corteza parietal superior
TPT	Espesor cortical del polo temporal
PHT	Espesor cortical parahipocámpal
INT	Espesor cortical ínsula
MeT	Espesor cortical medio (suma de todas las anteriores)

Tabla C.4: Test neuropsicológicos

Sigla	Significado
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
ADAS-cog	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
FAQ	<i>Functional Activities Questionnaire</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
JLO	<i>Benton Judgement of Line Orientation Score</i>
SMDT	<i>Symbol Digit Modalities Score</i>
HVLTRDLY	<i>Hopkins Verbal Learning Test Delayed Recall</i>
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
UPDRS	<i>Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale Total Score</i>
RBDQS	<i>Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire</i>
LNS	<i>Letter Number Sequencing Score</i>
INMEDIATE	<i>Hopkins Verbal Learning Test Immediate</i>
SFT	<i>Semantic Fluency Total Score</i>
ADL	<i>Activities of Daily Living Scale</i>
SCOPA	<i>Scales for Outcomes in Parkinson's Disease</i>

## Apéndice D

# Propuesta de separación pacientes PD-HC y PD-MCI

En este apéndice se trata de encontrar el criterio que mejor determine qué pacientes con PD tienen un deterioro cognitivo leve (MCI) y cuales no (HC). Por un lado está la variable “cogstate”<sup>1</sup>, que indica un deterioro cognitivo cuando su valor es 2. Para tomar este criterio se buscará en las visitas del paciente un valor mayor a 1 en esta variable y que también se cumpla en la última visita. (Criterio 1).

La siguiente variable es “MCI\_testscores”<sup>2</sup>, aquí el deterioro cognitivo viene marcado por un valor igual a 1. Este criterio buscará en las visitas del paciente un valor igual a uno en esta variable y en la última visita. (Criterio 2).

La última variable es “np1cog”<sup>3</sup>, que indica un MCI con un valor mayor que 0, en este criterio también será necesario este valor en la última visita. (Criterio 3).

### D.0.1. Criterio

Hay varias combinaciones para unir estos criterios:

- Que se cumpla el criterio 1 y 2
- Que se cumpla el criterio 1 y 3
- Que se cumpla el criterio 2 y 3
- Que se cumpla el criterio 1 y 2 o el 1 y 3
- Que se cumpla el criterio 1 y 3 o el 2 y 3
- Que se cumpla el criterio 2 y 3 o el 1 y 2
- Que se cumpla el criterio 1 y 2 o el 1 y 3 o el 2 y 3
- Que se cumpla alguno de los criterios 1, 2 o 3
- Que se cumplan los tres criterios 1, 2 y 3

---

<sup>1</sup>Investigator Diagnosis of Cognitive State”, 1= Cognición Normal, 2= MCI, 3= Demencia

<sup>2</sup>MCI basado en puntuaciones de test cognitivos, 0= Cognición Normal, 1= MCI

<sup>3</sup>Parte 1 MDS-UPDRS, 0=Normal, 1= Ligero, 2= Leve, 3= Moderado, 4= Severo

- Que se cumplan el 1 y 3 o el 2
- Que se cumplan el 1 y 2 o el 3
- Que se cumplan el 2 y 3 o el 1

Con cada combinación se comparan las variables obtenidas con las del artículo estudiado [60]. Estas variables de estudio fueron: porcentaje de sujetos MCI, edad, género, años de educación, puntuación en Moca, GDS y UPSIT, media de la captación en el caudado y putamen, estado del APOE  $\epsilon 4$  heterocigoto y homocigoto y valor de  $\alpha$ -sinucleína. Cada valor ha sido comparado con los del artículo, siendo marcadas como incorrectas aquellas variables cuya desviación típica, media o valor se alejaba demasiado de los deseados, en color rojo en la tabla. Así, ha resultado que la combinación con más semejanzas (color verde en la tabla) y menores valores incorrectos y, por tanto, más parecida a los resultados de Schrag16 fue la combinación del criterio 1 y 2 o el 1 y 3 o el 2 y 3, la tabla D.7, pues tiene tres claras semejanzas y ninguna diferencia importante respecto a la tabla original.

Cabe destacar que la variable  $\alpha$ -sinucleína ha sido estudiada a pesar de no tener relación con el deterioro cognitivo, a diferencia de la variable  $A\beta_{42}$ , que sí tiene relación. Esto se debe a que la variable  $A\beta_{42}$  no se podía aplicar a la comparación ya que los datos del artículo y los aplicados en este estudio se han obtenido con distintos criterios. Se ha decidido tener en cuenta  $\alpha$ -sinucleína por tener mayor cantidad de variables y poder hacer una selección más crítica del criterio.

A continuación, se muestra cada tabla:

Tabla D.1: Que se cumpla el criterio 1 y 2

Características	Resultados
PD_MCI	45 (subjects), 238 (visits) 10 %
Age	67.0(7.4) (PD), 61.0(9.8) (HC)
Male	34(75.6) (PD), 243(64.3) (HC)
Education,years	15.4(3.7) (PD), 15.6(2.9) (HC)
Moca score	25.7(3.0) (PD), 27.3(2.2) (HC)
GDS score	3.1(2.4 3.9) (PD), 2.2 (2.0 2.5) (HC)
UPSIT score	17.2(9.0) (PD), 23.0(7.9) (HC)
Heterozygous	12(26.7) (PD), 80(21.2) (HC)
Homozygous	1(2.2) (PD), 8(2.1) (HC)
Mean putaminal uptake	0.7(0.3) (PD), 0.8(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.7(0.5) (PD), 2.0(0.5) (HC)
A-synuclein	1494.1(606.0) (PD), 1508.2(674.2) (HC)

Tabla D.2: Que se cumpla el criterio 1 y 3

Características	Resultados
PD_MCI	78 (subjects), 414 (visits) 18 %
Age	66.8(7.7) (PD), 60.5(9.7) (HC)
Male	60(76.9) (PD), 217(62.9) (HC)
Education,years	15.4(3.3) (PD), 15.6(2.9) (HC)
Moca score	26.4(2.8) (PD), 27.3(2.2) (HC)
GDS score	2.8(2.2 3.4) (PD), 2.2 (2.0 2.5) (HC)
UPSIT score	18.6(8.8) (PD), 23.2(7.9) (HC)
Heterozygous	17(21.8) (PD), 75(21.7) (HC)
Homozygous	2(2.6) (PD), 7(2.0) (HC)
Mean putaminal uptake	0.7(0.3) (PD), 0.8(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.7(0.5) (PD), 2.1(0.5) (HC)
A-synuclein	1499.9(618.1) (PD), 1508.2(677.9) (HC)

Tabla D.3: Que se cumpla el criterio 2 y 3

Características	Resultados
PD_MCI	52 (subjects), 277 (visits) 12 %
Age	65.4(9.0) (PD), 61.1(9.7) (HC)
Male	39(75.0) (PD), 238(64.2) (HC)
Education,years	15.4(4.0) (PD), 15.6(2.8) (HC)
Moca score	25.9(2.9) (PD), 27.3(2.2) (HC)
GDS score	3.4(2.7 4.1) (PD), 2.2 (1.9 2.4) (HC)
UPSIT score	18.6(9.6) (PD), 22.9(7.9) (HC)
Heterozygous	14(26.9) (PD), 78(21.0) (HC)
Homozygous	1(1.9) (PD), 8(2.2) (HC)
Mean putaminal uptake	0.7(0.3) (PD), 0.8(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.7(0.5) (PD), 2.0(0.6) (HC)
A-synuclein	1431.5(562.6) (PD), 1517.3(679.9) (HC)

Tabla D.4: Que se cumpla el criterio 1 y 2 o el 1 y 3

Características	Resultados
PD_MCI	84 (subjects), 445 (visits) 19 %
Age	67.0(7.6) (PD), 60.3(9.7) (HC)
Male	64(76.2) (PD), 213(62.8) (HC)
Education,years	15.4(3.2) (PD), 15.6(2.9) (HC)
Moca score	26.3(2.8) (PD), 27.3(2.1) (HC)
GDS score	2.8(2.2 3.3) (PD), 2.2 (2.0 2.5) (HC)
UPSIT score	18.3(8.6) (PD), 23.4(7.8) (HC)
Heterozygous	19(22.6) (PD), 73(21.5) (HC)
Homozygous	2(2.4) (PD), 7(2.1) (HC)
Mean putaminal uptake	0.7(0.3) (PD), 0.9(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.7(0.5) (PD), 2.1(0.5) (HC)
A-synuclein	1509.2(631.1) (PD), 1506.1(676.0) (HC)

Tabla D.5: Que se cumpla el criterio 1 y 3 o el 2 y 3

Características	Resultados
PD_MCI	91 (subjects), 484 (visits) 21 %
Age	66.1(8.6) (PD), 60.4(9.7) (HC)
Male	69(75.8) (PD), 208(62.7) (HC)
Education,years	15.4(3.4) (PD), 15.6(2.8) (HC)
Moca score	26.3(2.8) (PD), 27.3(2.1) (HC)
GDS score	3.0(2.4 3.5) (PD), 2.1 (1.9 2.4) (HC)
UPSIT score	19.1(9.0) (PD), 23.3(7.8) (HC)
Heterozygous	21(23.1) (PD), 71(21.4) (HC)
Homozygous	2(2.2) (PD), 7(2.1) (HC)
Mean putaminal uptake	0.7(0.3) (PD), 0.8(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.8(0.5) (PD), 2.1(0.5) (HC)
A-synuclein	1472.2(607.4) (PD), 1516.2(682.5) (HC)

Tabla D.6: Que se cumpla el criterio 1 y 2 o el 2 y 3

Características	Resultados
PD_MCI	58 (subjects), 308 (visits) 14 %
Age	65.9(8.8) (PD), 61.0(9.7) (HC)
Male	43(74.1) (PD), 234(64.1) (HC)
Education,years	15.4(3.9) (PD), 15.6(2.8) (HC)
Moca score	25.8(2.9) (PD), 27.3(2.1) (HC)
GDS score	3.3(2.6 4.0) (PD), 2.2 (1.9 2.4) (HC)
UPSIT score	18.1(9.3) (PD), 23.0(7.9) (HC)
Heterozygous	16(27.6) (PD), 76(20.8) (HC)
Homozygous	1(1.7) (PD), 8(2.2) (HC)
Mean putaminal uptake	0.7(0.3) (PD), 0.8(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.7(0.5) (PD), 2.0(0.5) (HC)
A-synuclein	1452.0(590.8) (PD), 1515.4(678.2) (HC)

Tabla D.7: Que se cumpla el criterio 1 y 2 o el 1 y 3 o el 2 y 3

Características	Resultados
PD_MCI	97 (subjects), 515 (visits) 23 %
Age	66.4(8.4) (PD), 60.3(9.6) (HC)
Male	73(75.3) (PD), 204(62.6) (HC)
Education,years	15.4(3.4) (PD), 15.6(2.8) (HC)
Moca score	26.2(2.8) (PD), 27.4(2.1) (HC)
GDS score	2.9(2.4 3.4) (PD), 2.1 (1.9 2.4) (HC)
UPSIT score	18.7(8.8) (PD), 23.4(7.8) (HC)
Heterozygous	23(23.7) (PD), 69(21.2) (HC)
Homozygous	2(2.1) (PD), 7(2.1) (HC)
Mean putaminal uptake	0.7(0.3) (PD), 0.9(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.8(0.5) (PD), 2.1(0.5) (HC)
A-synuclein	1481.9(619.9) (PD), 1514.1(680.6) (HC)

Tabla D.8: Que se cumpla alguno de los criterios 1, 2 o 3

Características	Resultados
PD_MCI	195 (subjects), 1044 (visits) 46 %
Age	63.4(9.6) (PD), 60.2(9.6) (HC)
Male	136(69.7) (PD), 141(61.8) (HC)
Education,years	15.3(3.1) (PD), 15.8(2.9) (HC)
Moca score	26.8(2.5) (PD), 27.4(2.1) (HC)
GDS score	2.8(2.4 3.1) (PD), 2.0 (1.6 2.3) (HC)
UPSIT score	20.3(8.3) (PD), 24.1(7.8) (HC)
Heterozygous	46(23.6) (PD), 46(20.2) (HC)
Homozygous	3(1.5) (PD), 6(2.6) (HC)
Mean putaminal uptake	0.8(0.3) (PD), 0.9(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.9(0.6) (PD), 2.1(0.5) (HC)
A-synuclein	1469.5(645.3) (PD), 1538.9(684.3) (HC)

Tabla D.9: Que se cumplan los tres criterios 1, 2 y 3

Características	Resultados
PD_MCI	39 (subjects), 207 (visits) 12 %
Age	66.5(7.6) (PD), 61.2(9.8) (HC)
Male	30(76.9) (PD), 247(64.3) (HC)
Education,years	15.4(3.9) (PD), 15.6(2.9) (HC)
Moca score	25.8(3.0) (PD), 27.3(2.2) (HC)
GDS score	3.3(2.4 4.1) (PD), 2.2 (2.0 2.5) (HC)
UPIST	17.6(9.5) (PD), 22.8(7.9) (HC)
Heterozygous	10(25.6) (PD), 82(21.4) (HC)
Homozygous	1(2.6) (PD), 8(2.1) (HC)
Mean putaminal uptake	0.7(0.3) (PD), 0.8(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.7(0.5) (PD), 2.0(0.5) (HC)
CSF A-nuclein	1473.2(573.0) (PD), 1510.1(675.9) (HC)

Tabla D.10: Que se cumplan el 1 y 3 o el 2

Características	Resultados
PD_MCI	124 (subjects), 647 (visits) 30 %
Age	64.4(9.6) (PD), 60.5(9.5) (HC)
Male	93(75.0) (PD), 184(61.5) (HC)
Education,years	15.4(3.2) (PD), 15.6(2.9) (HC)
Moca score	26.3(2.7) (PD), 27.5(2.0) (HC)
GDS score	2.8(2.3 3.2) (PD), 2.1 (1.9 2.4) (HC)
UPSIT score	19.4(8.7) (PD), 23.6(7.7) (HC)
Heterozygous	31(25.0) (PD), 61(20.4) (HC)
Homozygous	3(2.4) (PD), 6(2.0) (HC)
Mean putaminal uptake	0.8(0.3) (PD), 0.8(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.8(0.5) (PD), 2.1(0.5) (HC)
A-synuclein	1469.0(644.9) (PD), 1522.3(675.8) (HC)

Tabla D.11: Que se cumplan el 1 y 2 o el 3

Características	Resultados
PD_MCI	153 (subjects), 841 (visits) 36 %
Age	64.4(9.3) (PD), 60.1(9.6) (HC)
Male	107(69.9) (PD), 170(63.0) (HC)
Education,years	15.4(3.1) (PD), 15.6(2.9) (HC)
Moca score	26.8(2.6) (PD), 27.3(2.1) (HC)
GDS score	2.8(2.4 3.2) (PD), 2.0 (1.8 2.3) (HC)
UPSIT score	19.8(8.4) (PD), 23.8(7.8) (HC)
Heterozygous	37(24.2) (PD), 55(20.4) (HC)
Homozygous	2(1.3) (PD), 7(2.6) (HC)
Mean putaminal uptake	0.8(0.3) (PD), 0.9(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.9(0.6) (PD), 2.1(0.5) (HC)
A-synuclein	1497.0(637.9) (PD), 1512.2(683.7) (HC)

Tabla D.12: Que se cumplan el 3 y 2 o el 1

Características	Resultados
PD_MCI	112 (subjects), 586 (visits) 26 %
Age	66.1(8.2) (PD), 60.1(9.7) (HC)
Male	82(73.2) (PD), 195(62.7) (HC)
Education,years	15.1(3.4) (PD), 15.7(2.8) (HC)
Moca score	26.4(2.7) (PD), 27.4(2.1) (HC)
GDS score	3.0(2.5 3.4) (PD), 2.1 (1.8 2.4) (HC)
UPSIT score	19.2(8.7) (PD), 23.5(7.8) (HC)
Heterozygous	24(21.4) (PD), 68(21.9) (HC)
Homozygous	2(1.8) (PD), 7(2.3) (HC)
Mean putaminal uptake	0.8(0.3) (PD), 0.9(0.3) (HC)
Mean caudate uptake	1.8(0.5) (PD), 2.1(0.5) (HC)
A-synuclein	1453.6(611.3) (PD), 1525.9(685.5) (HC)

## Apéndice E

# La neuroimagen en la enfermedad de Parkinson

La neuroimagen es el uso de diversas técnicas para la formación de imágenes cerebrales. Se trata de una herramienta clave para observar los cambios en el cerebro en las enfermedades neurodegenerativas.

Se sabe que la enfermedad existe mucho antes de que aparezcan los primeros síntomas y cuando esto sucede los daños cerebrales ya son irreversibles.

Las técnicas de neuroimagen se han desarrollado mucho a lo largo de esta década, por ser el único medio que permite encontrar marcadores cerebrales que modelen la enfermedad y ayuden a predecirla antes de que sea irreversible.

Así, en este capítulo se hará una explicación de las técnicas empleadas en los datos que utiliza el estudio.

### E.1. Imágenes moleculares [7]

Las imágenes moleculares permiten observar la función cerebral, detectando cambios en la actividad celular.

Los procedimientos de imagen molecular más comúnmente utilizados son el PET y SPECT.

#### **PET: tomografía por emisión de positrones**

Este procedimiento implica el uso de un dispositivo detector de imágenes y un radiotrazador que se inyecta en el torrente sanguíneo del paciente.

Una vez que el radiotrazador se acumula en los órganos y tejidos del cuerpo, su decaimiento natural incluye la formación de positrones, que reaccionan con los electrones del cuerpo. Esta reacción produce energía con la forma de un par de fotones. El escáner de PET detecta esos fotones y crea imágenes tridimensionales que muestran la distribución del radiotrazador en el área que se está estudiando.

Las áreas donde se acumula gran cantidad del radiotrazador tienen una apariencia

más intensa e indican que en ese lugar hay alta actividad química o metabólica, mientras que las áreas con menor actividad aparecen con menos intensidad.

### SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único

Esta técnica utiliza una gammacámara que gira alrededor del paciente para detectar un radiotrazador en el cuerpo. Crea imágenes tridimensionales del área de estudio.

Las imágenes del transporte de dopamina (DAT) de la SPECT pueden identificar la deficiencia dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson [46]. Se puede ver un ejemplo en la imagen E.1.

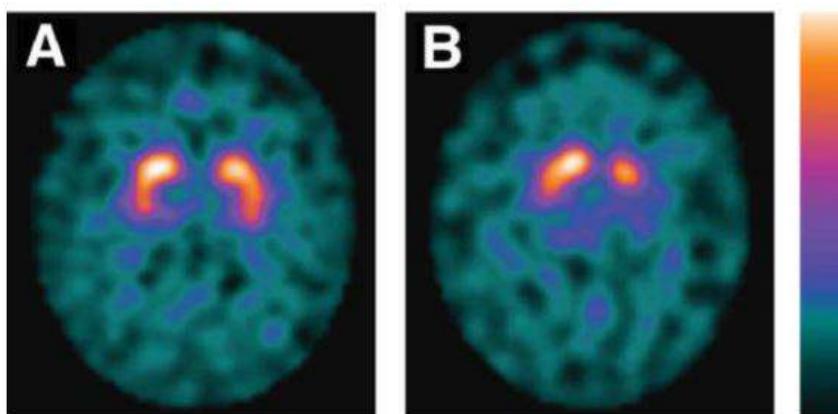


Figura E.1: Imagen SPECT del transporte de dopamina (DAT). Transporte normal en la figura A y anormal en la B. Fuente: Suwijn et al [62]

## E.2. Imágenes de resonancia magnética

Este tipo de imagen permite conocer el grado de atrofia de áreas cerebrales sensibles a la progresión de la enfermedad. Los cambios estructurales en el cerebro que pueden observarse con estas imágenes pueden vincularse con el deterioro cognitivo en el Parkinson [9].

Son una tecnología de imagen no invasiva que produce imágenes anatómicas tridimensionales detalladas. Se basa en un sofisticado método que estimula y detecta el cambio en la dirección del eje de rotación de protones que se encuentran en el agua que compone los tejidos vivos.

Emplea imanes que producen un campo magnético, que oscila entre 0,012 y 2 Teslas y que obliga a los protones en el cuerpo a alinearse con ese campo. Cuando se pulsa una corriente de radiofrecuencia a través de un paciente, los protones son estimulados y giran fuera de equilibrio, luchando contra la fuerza del campo magnético. El tiempo que tardan los protones para realinearse con el campo magnético cuando se apaga el campo de radiofrecuencia, así como la cantidad de energía liberada,

cambian dependiendo del entorno y la naturaleza química de las moléculas. Cuanto más rápido se realineen los protones, más brillante será la imagen [1].

En una imagen de resonancia magnética se obtienen imágenes en los tres planos: axial, sagital y coronal. Se puede ver en la imagen E.2.

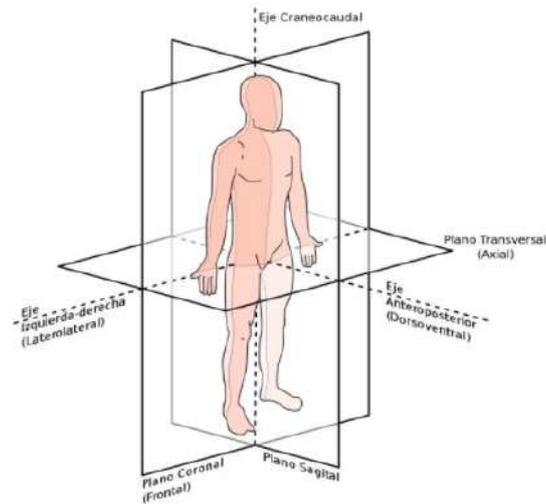


Figura E.2: Distintos planos de imágenes de resonancia magnética. [10]

### Imágenes ponderadas en T1

Las imágenes ponderadas en T1 muestran en forma óptima la anatomía normal del tejido blando y la grasa [11]. Son las empleadas en este estudio, pues son las que mejor detalle proporcionan de la anatomía, como se puede ver en la imagen E.3.

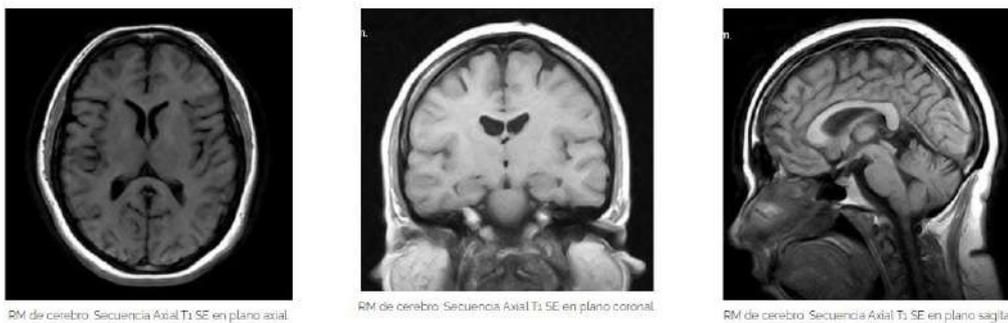


Figura E.3: Imágenes de resonancia magnética ponderada en T1 de los distintos planos. Fuente: Cómo interpretar las imágenes por resonancia magnética [10]



# Apéndice F

## Mapa de rutas de los archivos

### F.1. Máquina virtual copérnico

Dirección IP: 138.100.100.136

#### Lote 68

- /home/mruiz/demo/68v\_23s/Long
  - rh.V68\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
  - lh.V68\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
- /home/mruiz/demo/68v\_23s/getAsegAparcPPMI\_200218
  - clinicaldata\_long\_V68\_23s.dat
  - aseg\_long.clinicaldata\_long\_V68\_23s.dat
  - aparc\_long\_lh.clinicaldata\_long\_V68\_23s.dat
  - aparc\_long\_rh.clinicaldata\_long\_V68\_23s.dat
- /home/mruiz/demo/control calidad/data/FS
  - QC\_long\_V68\_S23.mat

#### Lote 173

- /home/mruiz/demo/CT/data/V173
  - rh.V68\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
  - lh.V68\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
  - aseg\_long.clinicaldata\_long\_V173.dat
  - aparc\_long\_lh.clinicaldata\_long\_V173.dat
  - aparc\_long\_rh.clinicaldata\_long\_V173.dat
- /home/mruiz/demo/control calidad/data/FS
  - QC\_long\_V173\_S69.mat

**Lote 126**

- /media/Maxtor/personal/afernandez/ANEXO\_Fernandez\_Calleja\_Alvaro/Processing/CT/data/V126
  - rh.V126\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
  - lh.V126\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
  - aseg\_long.clinicaldata\_long\_conversores\_precl\_V126.dat
  - aparclong\_lh.clinicaldata\_long\_conversores\_precl\_V126.dat
  - aparclong\_rh.clinicaldata\_long\_conversores\_precl\_V126.dat
- /home/mruiz/demo/control calidad/data/FS
  - QC\_long\_V119.mat

**Lote 60**

- /media/Maxtor/personal/afernandez/ANEXO\_Fernandez\_Calleja\_Alvaro/Processing/CT/data/V60
  - rh.V60\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
  - lh.V60\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
  - aseg\_long.clinicaldata\_long\_conversores\_precl\_V60.dat
  - aparclong\_lh.clinicaldata\_long\_conversores\_precl\_V60.dat
  - aparclong\_rh.clinicaldata\_long\_conversores\_precl\_V60.dat
- /home/mruiz/demo/control calidad/data/FS
  - QC\_long\_V60.mat

**Lote 160**

- /media/Maxtor/personal/afernandez/ANEXO\_Fernandez\_Calleja\_Alvaro/Processing/CT/data/V160
  - rh.V160\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
  - lh.V160\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
  - aseg\_long.clinicaldata\_long\_conversores\_precl\_V160.dat
  - aparclong\_lh.clinicaldata\_long\_conversores\_precl\_V160.dat
  - aparclong\_rh.clinicaldata\_long\_conversores\_precl\_V160.dat
- /home/mruiz/demo/control calidad/data/FS
  - QC\_long\_V155.mat

**Lote 107**

- /home/mruiz/demo/107v\_107s/Cross
  - rh.V107\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
  - lh.V107\_long\_mass\_CT\_sm10\_fs.mgh
- /home/mruiz/demo/107v\_107s/getAsegAparcPPMI\_200218
  - clinicaldata\_cross\_107v\_107s.dat
  - aseg\_long.clinicaldata\_cross\_107v\_107s.dat
  - aparc\_long\_lh.clinicaldata\_cross\_107v\_107s.dat
  - aparc\_long\_rh.clinicaldata\_cross\_107v\_107s.dat
- /home/mruiz/demo/control calidad/data/FS
  - QC\_long-V107\_S107.mat



## Apéndice G

# Muestras de los marcadores

En este apéndice se recoge en tablas las muestras que se tiene de cada marcador en cada visita para los dos grupos cognitivos: PD-MCI+ y PD-MCI-.

La tabla [G.1](#) para el grupo PD-MCI+, cuya población es de 64 sujetos y la tabla [G.2](#) que contiene 183 pacientes.

Se puede observar que la medida UPSIT es la única que se mide tan solo al inicio del estudio. Esto coincide con el calendario de actividades de los sujetos PD de PPMI [\[47\]](#).

De las imágenes DAT (transporte de dopamina) se observan muy pocas al tercer y quinto año (V08 y V12), pero el calendario de actividades indica que en esas fechas no se toman muestras, por lo que no es una pérdida injustificada de datos.

De las muestras de CSF (líquido cefalorraquídeo) a los dos últimos años no se tienen muestras, sin embargo, el calendario de PPMI señala que en esas fechas si se toman muestras del CSF. Este caso si indica una pérdida de datos que puede justificarse por el hecho de ser una punción lumbar, siendo un método invasivo.

Tabla G.1: Número de muestras que se tiene de los marcadores de la tabla 3.1 del total de 64 sujetos PD-MCI+ en cada visita.

Total: 64 sujetos						
Marcador	BL	V04	V06	V08	V10	V12
Funciones cognitivas						
Edad	64	60	58	54	48	41
Sexo	64	60	58	54	48	41
Años de educación	64	60	58	54	48	41
Duración de la enfermedad	64	60	58	54	48	41
Funciones cognitivas						
Puntuación GDS	64	60	58	54	47	40
Puntuación UPSIT	64	0	0	0	0	0
Puntuación RBDSQ	64	60	58	54	47	39
Puntuación MoCA	64	59	58	53	48	40
Puntuación LNS	64	60	58	53	47	39
Puntuación JLO	64	60	57	53	47	39
Puntuación SDMT	64	60	58	53	47	39
Puntuación INMEDIATE	64	60	58	53	47	39
Puntuación HVLTRDLY	64	60	58	53	47	39
Puntuación SFT	64	60	58	53	47	39
Puntuación ADL	64	60	58	54	48	41
Puntuación SCOPA	62	59	57	54	47	40
Medidas motóricas						
Temblor dominante	64	45	41	32	33	27
UPDRSTOT	63	45	41	32	32	27
UPDRSTOTON	63	57	52	51	44	35
UPDRS1	63	60	58	54	48	41
UPDRS2	63	60	58	54	48	41
UPDRS3	64	45	41	32	32	27
UPDRS3ON	64	57	52	51	44	35
Marcadores de APOE, imagen DAT y CSF						
Heterocigotos APOE-E4	64	60	58	54	48	41
Homocigotos APOE-E4	64	60	58	54	48	41
Captación media del putamen	64	57	57	2	43	1
Captación media del caudado	64	57	57	2	43	1
Asimetría del putamen	64	57	57	2	43	1
Asimetría del caudado	64	57	57	2	43	1
A $\beta$ 42	61	49	41	29	0	0
$\alpha$ sinucleína	62	49	41	31	0	0
Tau total	60	47	40	30	0	0
Tau fosforilada	52	39	34	28	0	0
Ratio A $\beta$ 42 - tau	59	47	40	28	0	0

Tabla G.2: Número de muestras que se tiene de los marcadores de la tabla 3.1 del total de 183 sujetos PD-MCI- en cada visita.

Total:183 sujetos						
Marcador	BL	V04	V06	V08	V10	V12
Funciones cognitivas						
Edad	183	171	166	157	153	145
Sexo	183	171	166	157	153	145
Años de educación	183	171	166	157	153	145
Duración de la enfermedad	183	171	166	157	153	145
Funciones cognitivas						
Puntuación GDS	183	171	165	157	152	145
Puntuación UPSIT	183	0	0	0	0	0
Puntuación RBDSQ	182	170	166	157	151	145
Puntuación MoCA	183	171	164	157	151	144
Puntuación LNS	183	171	166	156	151	145
Puntuación JLO	183	171	165	156	150	144
Puntuación SDMT	183	171	166	156	151	145
Puntuación INMEDIATE	183	171	166	156	151	145
Puntuación HVLTRDLY	183	171	166	156	151	145
Puntuación SFT	183	171	166	156	151	145
Puntuación ADL	183	170	166	157	152	145
Puntuación SCOPA	178	168	164	155	152	145
Medidas motóricas						
Temblor dominante	183	139	112	102	105	95
UPDRSTOT	183	137	111	102	105	94
UPDRSTOTON	183	157	155	146	144	136
UPDRS1	183	171	166	157	152	145
UPDRS2	183	171	166	157	153	145
UPDRS3	183	137	111	102	105	94
UPDRS3ON	183	157	155	146	144	136
Marcadores de APOE, imagen DAT y CSF						
Heterocigotos APOE-E4	183	171	166	157	153	145
Homocigotos APOE-E4	183	139	112	102	105	95
Captación media del putamen	180	162	155	1	134	3
Captación media del caudado	180	162	155	1	134	3
Asimetría del putamen	180	162	155	1	134	3
Asimetría del caudado	180	162	155	1	134	3
$A\beta$ 42	177	136	131	86	0	0
$\alpha$ sinucleína	178	137	133	87	0	0
Tau total	175	134	132	86	0	0
Tau fosforada	166	124	124	83	0	0
Ratio $A\beta$ 42 - tau	173	132	130	85	0	0



# Bibliografía

- [1] Imagen por resonancia magnética. [urlhttps://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/imagen-por-resonancia-magn%C3%A9tica-irm/](https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/imagen-por-resonancia-magn%C3%A9tica-irm/).
- [2] Parkinson's progression markers initiative. [urlhttps://www.ppmi-info.org/about-ppmi/](https://www.ppmi-info.org/about-ppmi/), 2010.
- [3] Aplicación de la fisioterapia en la enfermedad de parkinson. [urlhttps://www.efisioterapia.net/articulos/aplicacion-la-fisioterapia-la-enfermedad-parkinson](https://www.efisioterapia.net/articulos/aplicacion-la-fisioterapia-la-enfermedad-parkinson), 2011.
- [4] Hasta un 15% de los mayores de 60 años padece parkinson. [urlhttps://www.consalud.es/pacientes/hasta-un-15-de-los-mayores-de-60-anos-padece-parkinson](https://www.consalud.es/pacientes/hasta-un-15-de-los-mayores-de-60-anos-padece-parkinson), 2013.
- [5] Diagrama cajas y bigotes, 2016. [Internet; consultado 20-junio-2021].
- [6] Giro cingulado (cerebro): anatomía y funciones, 2016. [Internet; consultado 22-junio-2021].
- [7] La imagen molecular y el cerebro. [urlhttp://www.snmni.org/Patients/About/Content.aspx?ItemNumber=15648](http://www.snmni.org/Patients/About/Content.aspx?ItemNumber=15648), 2016.
- [8] Ai mind map. [urlhttps://medium.com/ml-ai-study-group/ai-mind-map-a70dafcf5a48](https://medium.com/ml-ai-study-group/ai-mind-map-a70dafcf5a48), 2017.
- [9] ¿qué relación existe entre la resonancia magnética y el parkinson? [urlhttps://www.actualpacs.com/blog/2017/04/11/resonancia-magnetica-parkinson-detectar-precocemente-enfermedad/](https://www.actualpacs.com/blog/2017/04/11/resonancia-magnetica-parkinson-detectar-precocemente-enfermedad/), 2017.
- [10] Cómo interpretar las imágenes por resonancia magnética. [urlhttps://www.radiologia2cero.com/como-interpretar-imagenes-rm/#31\\_Secuencias\\_de\\_eco\\_de\\_espin\\_Potenciada\\_en\\_T1](https://www.radiologia2cero.com/como-interpretar-imagenes-rm/#31_Secuencias_de_eco_de_espin_Potenciada_en_T1), 2019.
- [11] Resonancia magnética. [urlhttps://www.msmanuals.com/es-es/professional/temas-especiales/principios-de-estudios-por-la-imagen-radiol%C3%B3gicas/resonancia-magn%C3%A9tica#:~:text=Las%20im%C3%A1genes%20ponderadas%20en%20T1%20muestran%20en%20forma%20%C3%B3ptima%20la,tumores%2C%20inflamaci%C3%B3n%20traumatismo\).](https://www.msmanuals.com/es-es/professional/temas-especiales/principios-de-estudios-por-la-imagen-radiol%C3%B3gicas/resonancia-magn%C3%A9tica#:~:text=Las%20im%C3%A1genes%20ponderadas%20en%20T1%20muestran%20en%20forma%20%C3%B3ptima%20la,tumores%2C%20inflamaci%C3%B3n%20traumatismo).), 2019.
- [12] Contraste de hipótesis. [urlhttp://wpd.ugr.es/bioestad/guia-de-r/practica-6/](http://wpd.ugr.es/bioestad/guia-de-r/practica-6/), 2021.

- [13] Mohamed Farouk Allam, AS Del Castillo, and RFC Navajas. Factores de riesgo de la enfermedad de parkinson. *Rev Neurol*, 36(8):749–755, 2003.
- [14] Wojciech Ambroziak, Dariusz Koziarowski, Kinga Duszyc, Paulina Górka-Skoczylas, Anna Potulska-Chromik, Jarosław Sławek, and Dorota Hoffman-Zacharska. Genomic instability in the park2 locus is associated with parkinson’s disease. *Journal of applied genetics*, 56(4):451–461, 2015.
- [15] AnastasiaYendiki. Freesurferwiki. [urlhttps://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki](https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki), 2020.
- [16] Lucía Argandoña-Palacios, Ana Belén Perona-Moratalla, Francisco Hernández-Fernández, Inmaculada Díaz-Maroto, and Susana García-Muñozguren. Trastornos no motores de la enfermedad de parkinson: introducción y generalidades. *Rev Neurol*, 50(2):1–5, 2010.
- [17] Jorge L Bernal-Rusiel, Douglas N Greve, Martin Reuter, Bruce Fischl, Mert R Sabuncu, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, et al. Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with linear mixed effects models. *Neuroimage*, 66:249–260, 2013.
- [18] Jorge L Bernal-Rusiel, Martin Reuter, Douglas N Greve, Bruce Fischl, Mert R Sabuncu, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, et al. Spatiotemporal linear mixed effects modeling for the mass-univariate analysis of longitudinal neuroimage data. *Neuroimage*, 81:358–370, 2013.
- [19] Yamile Bocanegra, Natalia Trujillo-Orrego, and David Pineda. Demencia y deterioro cognitivo leve en la enfermedad de parkinson: una revisión. *Rev Neurol*, 59(12):555–569, 2014.
- [20] Álvaro Fernández Calleja. Estudio longitudinal mediante imágenes de resonancia magnética en t1, test motores y medidas cognitivas para la detección temprana de la enfermedad de parkinson. [urlhttp://www.ieef.upm.es/joomla/index.php/grupos-inv](http://www.ieef.upm.es/joomla/index.php/grupos-inv), 2020.
- [21] J Campdelacreu. Enfermedad de parkinson y enfermedad de alzheimer: factores de riesgo ambientales. *Neurología*, 29(9):541–549, 2014.
- [22] 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, et al. Multiple modality biomarker prediction of cognitive impairment in prospectively followed de novo parkinson disease. *PloS one*, 12(5):e0175674, 2017.
- [23] Universidad Politécnica de Madrid Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid. Guía de usuario de magerit. pages 1–70, 2009.
- [24] Universidad Politécnica de Madrid Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid. User guide. [urlhttps://docs.cesvima.upm.es/docs/magerit/es/latest/#guia-del-usuario-hpc](https://docs.cesvima.upm.es/docs/magerit/es/latest/#guia-del-usuario-hpc), 2019.

- [25] Amin Cervantes-Arriaga and Mayela Rodríguez-Violante. Disfunción no motora en la enfermedad de parkinson: una enfermedad neurológica con manifestaciones multisistémicas. *Medicina Interna de México*, 27(1):29–37, 2011.
- [26] The University Of Chicago. User guide- matlab. url<https://rcc.uchicago.edu/docs/software/environments/matlab/>, 2014.
- [27] Juan Carlos Correa Morales and Juan Carlos Salazar Uribe. Introducción a los modelos mixtos. *Escuela de Estadística*, 2016.
- [28] Thomas M Cover. The best two independent measurements are not the two best. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, (1):116–117, 1974.
- [29] S Danti, N Toschi, S Diciotti, C Tessa, M Poletti, P Del Dotto, and C Lucetti. Cortical thickness in de novo patients with parkinson disease and mild cognitive impairment with consideration of clinical phenotype and motor laterality. *European journal of neurology*, 22(12):1564–1572, 2015.
- [30] I Sáenz de Pipaón and R Larumbe. Programa de enfermedades neurodegenerativas. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, volume 24, pages 49–76, 2001.
- [31] Ministerio de Sanidad. Patrones de mortalidad en españa, 2018. *Ministerio de Sanidad*, 2021.
- [32] Michael C Donohue, Hélène Jacqmin-Gadda, Mélanie Le Goff, Ronald G Thomas, Rema Raman, Anthony C Gamst, Laurel A Beckett, Clifford R Jack Jr, Michael W Weiner, Jean-François Dartigues, et al. Estimating long-term multivariate progression from short-term data. *Alzheimer's & Dementia*, 10:S400–S410, 2014.
- [33] Bruno Dubois, David Burn, Christopher Goetz, Dag Aarsland, Richard G Brown, Gerald A Broe, Dennis Dickson, Charles Duyckaerts, Jefferey Cummings, Serge Gauthier, et al. Diagnostic procedures for parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement disorders*, 22(16):2314–2324, 2007.
- [34] Murat Emre, Dag Aarsland, Richard Brown, David J Burn, Charles Duyckaerts, Yoshikino Mizuno, Gerald Anthony Broe, Jeffrey Cummings, Dennis W Dickson, Serge Gauthier, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(12):1689–1707, 2007.
- [35] Florentino Prado Esteban and Angélica Muñoz Pascual. De parkinson.
- [36] 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*, 66(1):229–237, 2018.
- [37] Alejandro Ochoa García. Fdr y el valor de q. ilustrando el métidi de john storey. url[http://viia.org/fdrFigs/?l=es-mx&as\\_qdr](http://viia.org/fdrFigs/?l=es-mx&as_qdr), 2011.

- [38] B González García. *La situación de los enfermos afectados por la enfermedad de Parkinson, sus necesidades y sus demandas*. Imsero, 2008.
- [39] R García-Ramos, E López Valdés, L Ballesteros, S Jesús, and P Mir. Informe de la fundación del cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de parkinson en españa. *Neurología*, 31(6):401–413, 2016.
- [40] Jennifer G Goldman, Ian O Bledsoe, Doug Merkitich, Vy Dinh, Bryan Bernard, and Glenn T Stebbins. Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in parkinson disease. *Neurology*, 88(13):1265–1272, 2017.
- [41] Inés González. Parkinson: El número de afectados se duplicará en 20 años y se triplicará en 2050. *Sesenta y más*, (339):52–57, 2018.
- [42] Jay M Gorell, Edward L Peterson, Benjamin A Rybicki, and Christine Cole Johnson. Multiple risk factors for parkinson’s disease. *Journal of the neurological sciences*, 217(2):169–174, 2004.
- [43] Pedro Gil Gregorio. *Neurodegeneración. Alzheimer, Parkinson y ELA*. 2018.
- [44] Kengo Ito, Atsuko Nagano-Saito, Takashi Kato, Yutaka Arahata, Akinori Nakamura, Yasuhiro Kawasumi, Kentaro Hatano, Yuji Abe, Takako Yamada, Teruhiko Kachi, et al. Striatal and extrastriatal dysfunction in parkinson’s disease with dementia: a 6-[18f] fluoro-l-dopa pet study. *Brain*, 125(6):1358–1365, 2002.
- [45] Clifford R Jack Jr, 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. *The Lancet Neurology*, 9(1):119–128, 2010.
- [46] Georg Kaegi, Kailash P Bhatia, and Eduardo Tolosa. The role of dat-spect in movement disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(1):5–12, 2010.
- [47] MD Kenneth Marek. The parkinson’s progression markers initiative. protocol. *The Parkinson’s Progression Markers Initiative*, (001):1–114, 2014.
- [48] Irene Litvan, Dag Aarsland, Charles H Adler, Jennifer G Goldman, Jaime Kulisevsky, Brit Mollenhauer, Maria C Rodriguez-Oroz, Alexander I Tröster, and Daniel Weintraub. Mds task force on mild cognitive impairment in parkinson’s disease: critical review of pd-mci. *Movement disorders*, 26(10):1814–1824, 2011.
- [49] Millán Arroyo Menéndez and Lucila Finkel Morgenstern. Dependencia e impacto social de la enfermedad de parkinson. *Revista española de discapacidad*, 1(2):25–49, 2013.
- [50] María Teresa Mora Vico. El síndrome del cuidador quemado: Aspectos que repercuten el él y cómo prevenirlo.
- [51] Lidia López Olmeda. Estudio longitudinal sobre pacientes control y de parkinson con y sin deterioro cognitivo leve mediante imágenes de resonancia magnética. [urlhttp://www.ieef.upm.es/joomla/index.php/grupos-inv](http://www.ieef.upm.es/joomla/index.php/grupos-inv), 2019.

- [52] Javier Pagonabarraga, Idoia Corcuera-Solano, Yolanda Vives-Gilabert, Gisela Llebaria, Carmen García-Sánchez, Berta Pascual-Sedano, Manuel Delfino, Jaime Kulisevsky, and Beatriz Gómez-Ansón. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in parkinson's disease. *PLOS one*, 8(1):e54980, 2013.
- [53] Shaking Palsy. *Essay on the shaking palsy*. 1817.
- [54] Hanchuan Peng, Fuhui Long, and Chris Ding. Feature selection based on mutual information criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 27(8):1226–1238, 2005.
- [55] Marina Ruiz Pérez. Repositorio bitbucket. [urlhttps://bitbucket.org/marina\\_11/demo/src/master/](https://bitbucket.org/marina_11/demo/src/master/), 2021.
- [56] 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*, 341:108698, 2020.
- [57] Pere Rebas. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cirugía española*, 78(4):222–230, 2005.
- [58] Joaquín Amat Rodrigo. Anova análisis de varianza para comparar múltiples medias, 2016. [Internet; consultado 20-junio-2021].
- [59] Michele Romoli and Paolo Calabresi. *Cómo nos movemos. Un viaje al sistema cerebral que controla el movimiento*. 2019.
- [60] 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):66–75, 2017.
- [61] Data science team. Validación cruzada k-fold, 2019. [Internet; consultado 16-junio-2021].
- [62] Sven R Suwijn, Hamdia Samim, Carsten Eggers, Alberto J Espay, Susan Fox, Anthony E Lang, Mike Samuel, Monty Silverdale, Constant VM Verschuur, Joke M Dijk, et al. Value of clinical signs in identifying patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (swedd). *Journal of Parkinson's disease*, (Preprint):1–9, 2020.
- [63] M Elena Toribio-Díaz and Francisco J Carod-Artal. Subtipos de deterioro cognitivo leve en la enfermedad de parkinson y factores predictores de conversión a demencia. *Rev Neurol*, 61(01):14–24, 2015.
- [64] Francesc Vallderiola Serra and C. Gaig Ventura. Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Neurología Suplementos*, 2(1):10–18, 2006.
- [65] Lilian María Vargas-Barahona. Enfermedad de parkinson y la dopamina. *BUN Synapsis*, 2(2):11–15, 2007.
- [66] Wikipedia. Giros cerebrales — wikipedia, la enciclopedia libre, 2019. [Internet; descargado 8-junio-2021].

- [67] Wikipedia. Validación cruzada — wikipedia, la enciclopedia libre, 2020. [Internet; descargado 16-junio-2021].
- [68] Wikipedia. Curva roc — wikipedia, la enciclopedia libre, 2021. [Internet; descargado 20-junio-2021].