



POLITÉCNICA



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica y Automática Industrial

TRABAJO FIN DE GRADO

DETECCIÓN TEMPRANA DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN
SUJETOS CON DETERIORO COGNITIVO
LEVE MEDIANTE IMÁGENES DE
TENSOR DE DIFUSIÓN Y MEDIDAS
COGNITIVAS

Iván Catalinas Montegrifo

Tutor: Carlos Platero Dueñas
Departamento: Ingeniería

Eléctrica, Electrónica,
Automática y Física Aplicada

Madrid, Junio, 2019



POLITÉCNICA



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica y Automática Industrial

TRABAJO FIN DE GRADO

DETECCIÓN TEMPRANA DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN
SUJETOS CON DETERIORO COGNITIVO
LEVE MEDIANTE IMÁGENES DE
TENSOR DE DIFUSIÓN Y MEDIDAS
COGNITIVAS

Firma Autor

Firma Cotutor (si lo hay)

Firma Tutor

Copyright ©2019. Iván Catalinas Montegrifo

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: Detección temprana de la enfermedad de Alzheimer en sujetos con deterioro cognitivo leve mediante imágenes de tensor de difusión y medidas cognitivas

Autor: Iván Catalinas Montegrifo

Tutor: Carlos Platero Dueñas

EL TRIBUNAL

Presidente:

Vocal:

Secretario:

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

VOCAL

SECRETARIO

PRESIDENTE

Agradecimientos

Algo termina, algo comienza. Aquí concluye una etapa fundamental en mi vida, y asumo como mi deber dotar de su merecido reconocimiento a aquellas personas sin las cuales no habría logrado consumir este hito.

A mis padres, por el inconmensurable apoyo que me brindan, especialmente en los malos momentos. Por todos los esfuerzos y sacrificios que han acometido con el único objetivo de procurarme la mejor formación y mi bienestar. Por enseñarme valores vitales como la humildad, el respeto y el sacrificio. Por forjar la persona que soy hoy en día. Espero algún día poder llegar a devolveros toda vuestra dedicación y amor incondicional. Estoy orgulloso de vosotros y os quiero.

Al resto de mi familia al completo, a los que están y a los que ya no se encuentran entre nosotros. Por su eterno cariño y apoyo. Por su incesante lucha vital con el propósito de que juntos viéramos cumplidos nuestros sueños y aspiraciones. Por la unidad que representamos y por nuestro futuro en común.

A mi tutor, Carlos Platero, por la confianza depositada en mi persona. Por su ilimitada ayuda durante todo el camino. Por ofrecerme una oportunidad única y abrirme las puertas a un nuevo mundo repleto de posibilidades. Por darme la motivación que necesitaba durante la realización de este proyecto y durante sus inolvidables clases, en las que más allá de los conceptos teóricos y prácticos adquiridos, me mostró la vital importancia de la ingeniería en el mundo y tiempo que vivimos.

A todos los profesores que han contribuido a mi formación, por brindarme los conocimientos necesarios para acometer esta aventura. Por hacerme creer en mi potencial y enseñarme a pensar.

A todas aquellas personas que siempre han estado ahí, por todos los momentos que hemos compartido y los que nos quedan por vivir.

Finis coronat opus.

Muchas gracias.

Resumen

El deterioro cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) es el paso previo a padecer la enfermedad de Alzheimer. Un diagnóstico temprano puede detener la progresión de la enfermedad. Es imprescindible diferenciar entre estables (*stable MCI*, sMCI) y conversores (*progressive MCI*, pMCI). El objetivo del estudio es construir modelos predictivos longitudinales que permitan determinar la progresión de la enfermedad con un número reducido de características. Los modelos fueron construidos utilizando marcadores basados en imágenes de tensor de difusión (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI), ponderadas en T1 y medidas cognitivas. El estudio se llevó a cabo empleando la base de datos de ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*). Los resultados obtenidos para un período de seguimiento de 36 meses fueron prometedores y probaron la eficacia del estudio al evaluar la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, MCI, DTI, Análisis longitudinal.

Abstract

MCI (Mild Cognitive Impairment) is prodromal for Alzheimer's disease. Early diagnosis could stop or slow down the progression of the disease. It is of the utmost importance to discern between sMCI (stable MCI) and pMCI (progressive MCI). The purpose of this study is to build longitudinal predictive models to determine the progression of the disease with a limited subset of features. Predictive models were built using markers based on diffusion tensor imaging (DTI), T1-weighted images and neuropsychological tests. The study was carried out employing the *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) dataset. Results obtained for a 3-year follow-up period were highly promising and prove the effectiveness of the study for assessing the progression of the disease.

Keywords: Alzheimer's disease, MCI, DTI, Longitudinal analysis.

Índice general

Agradecimientos	IX
Resumen	XI
Abstract	XIII
Índice	XVIII
1. Introducción	1
1.1. Motivación del proyecto	1
1.1.1. Introducción a la enfermedad de Alzheimer	1
1.1.2. Naturaleza del presente estudio	3
1.2. Objetivos	4
1.3. Estructura del documento	4
2. Estado del arte	5
2.1. Introducción del capítulo	5
2.2. La enfermedad de Alzheimer	5
2.3. Deterioro cognitivo leve	6
2.4. Imágenes de tensor de difusión	7
2.4.1. Fundamentos físicos	7
2.4.2. Representación de la difusión	7
2.4.3. Difusión en un medio complejo	8
2.4.4. Representación de la difusión a través de una imagen en seis dimensiones	8
2.5. Análisis basado en imágenes de tensor de difusión	11
2.5.1. Morfometría basada en vóxel	11
2.5.2. Estadística espacial basada en tracto	11
2.5.3. Análisis basado en regiones de interés	12
2.5.4. Tractografía	12
2.6. Estudios previos	13
2.6.1. Nir2013	13
2.6.2. Korolev2016	17
2.6.3. Rathore2017	17
2.7. Conclusión del capítulo	18

3. Materiales y herramientas	19
3.1. Introducción del capítulo	19
3.2. ADNI	19
3.2.1. Proceso de solicitud y registro	20
3.2.2. Descarga de paquetes de imágenes	21
3.2.3. Tests neuropsicológicos	24
3.2.4. Población de estudio	28
3.2.5. Población de estudio utilizada en los experimentos ROI-DTI, NM y ROI-DTI+NM	29
3.2.6. Población de estudio utilizada en los experimentos ROI-DTI+ROI- T1 y ROI-DTI+ROI-T1+NM	29
3.3. PuTTY	30
3.4. Xming	30
3.5. FileZilla	31
3.6. MATLAB	32
3.7. tmux	33
3.8. Microsoft Excel	33
3.9. FSL	34
3.10. Conclusión del capítulo	35
4. Métodos empleados	37
4.1. Introducción del capítulo	37
4.2. Procesamiento de imágenes de tensor de difusión	37
4.2.1. Corrección del ángulo oblicuo	38
4.2.2. Corrección de artefactos de susceptibilidad magnética	39
4.2.3. Corrección de las distorsiones producidas por las corrientes de Foucault y de movimiento	39
4.2.4. Rotación de la tabla de gradientes	40
4.2.5. Ajuste de datos y estimación de medidas DTI	40
4.2.6. Artefactos y ruido	40
4.2.7. Normalización	41
4.3. Extracción de datos	41
4.3.1. Adquisición de datos desde ADNI	41
4.3.2. getNiiFiles.m	42
4.3.3. Estadística espacial basada en tracto	43
4.3.4. Protocolo ENIGMA para el procesamiento de imágenes de tensor de difusión	47
4.3.5. TBSS.m	50
4.3.6. TBSS_non_FA.m	53
4.3.7. randomise.m	55
4.3.8. ROI.m	57
4.3.9. tablaROI.m	59
4.3.10. getDTIADNI.m	60
4.3.11. DTI2table.m	61
4.3.12. DTI2table_ADQDATE.m	61
4.3.13. jointDTI_T1_tables_UID_EXAMDATE.m	61
4.3.14. Selección de las regiones de interés de DTI	62
4.3.15. Selección de las regiones de interés de T1	70

4.3.16. Selección de las medidas cognitivas	71
4.4. Análisis estadístico	71
4.4.1. Algoritmo de selección de características mRMR	71
4.4.2. Modelo Lineal de Efectos Mixtos	72
4.4.3. Modelo de K-Folds anidados	75
4.5. buildPredictiveModels.m	78
4.6. analysis_withSavedData_Mux.m	78
4.7. DEMO	79
4.7.1. Extracción de las características DTI	79
4.7.2. Análisis estadístico	79
4.8. Conclusión del capítulo	81
5. Resultados	83
5.1. Introducción del capítulo	83
5.2. Control de calidad	83
5.2.1. Trayectorias de las características DTI en función del número de <i>scans</i>	83
5.2.2. Análisis de la varianza con un factor (ANOVA)	88
5.2.3. Trayectorias medias suavizadas	91
5.3. Resultados con la edad, el sexo y la educación como efectos fijos . . .	93
5.3.1. Construcción de modelos predictivos basados en característi- cas ROI-DTI	93
5.3.2. Construcción de modelos predictivos basados en medidas cog- nitivas	94
5.3.3. Construcción de modelos predictivos basados en la combina- ción de características ROI-DTI y medidas cognitivas	95
5.3.4. Construcción de modelos predictivos basados en la combina- ción de características ROI-DTI y ROI-T1	96
5.3.5. Construcción de modelos predictivos basados en la combina- ción de características ROI-DTI, ROI-T1 y medidas cognitivas	97
5.4. Conclusión del capítulo	97
6. Discusiones y conclusiones	99
6.1. Introducción del capítulo	99
6.2. Discusión de los resultados obtenidos	99
6.2.1. Modelos predictivos basados en características ROI-DTI	99
6.2.2. Modelos predictivos basados en medidas cognitivas	100
6.2.3. Modelos predictivos basados en la combinación de característi- cas ROI-DTI y medidas cognitivas	100
6.2.4. Modelos predictivos basados en la combinación de característi- cas ROI-DTI y ROI-T1	100
6.2.5. Modelos predictivos basados en la combinación de característi- cas ROI-DTI, ROI-T1 y medidas cognitivas	100
6.2.6. Comparativa en el <i>baseline</i>	101
6.2.7. Comparativa en el mes 12	103
6.2.8. Comparativa en el mes 24	104
6.2.9. Comparativa en el mes 36	105
6.3. Comparativa con otros estudios	106

6.4. Limitaciones del estudio	108
6.5. Impactos y aspectos éticos, sociales y económicos	108
6.6. Desarrollos futuros	110
A. Imágenes de resonancia magnética	111
A.1. Fundamentos físicos	112
A.1.1. Producción de un campo magnético	112
A.1.2. Protones de hidrógeno	112
A.1.3. Campo magnético principal	113
A.1.4. Sistema de coordenadas	113
A.1.5. Precesión	113
A.1.6. Energía de radiofrecuencia	114
A.1.7. Absorción de energía de radiofrecuencia	114
A.2. Tiempo de relajación T1	115
A.3. Tiempo de relajación T2	116
A.4. MRI estructural y funcional	118
B. Registro de imágenes	119
B.1. Aproximaciones al registro de imágenes	119
B.2. Transformaciones geométricas	120
B.3. Métodos de registro	120
C. Conceptos básicos de estadística	123
C.1. Contraste de hipótesis	123
C.1.1. Conceptos generales	123
C.1.2. Hipótesis nula e hipótesis alternativa	123
C.1.3. Procedimiento general de contraste de hipótesis	123
C.1.4. Pasos para la realización de un contraste de hipótesis	124
C.2. Correlación	124
C.2.1. Interpretación del coeficiente de correlación lineal r	125
C.2.2. Propiedades del coeficiente de correlación lineal r	126
C.2.3. Errores comunes en las correlaciones	126
C.2.4. Prueba de hipótesis para una correlación lineal (uso del estadístico de prueba r	126
C.2.5. Prueba de hipótesis para una correlación (usando el valor P de una prueba t)	127
C.3. Análisis de la varianza	127
C.3.1. Aplicación del análisis de la varianza de un factor para someter a prueba la igualdad de tres o más medias poblacionales	127
C.3.2. Estadístico de prueba para ANOVA con tamaños de muestra desiguales	128
C.3.3. Identificación de medias diferentes	129
C.4. <i>Machine learning</i>	129
D. Índice de abreviaturas	131
Bibliografía	135

Índice de figuras

1.1.	Predicción del futuro índice de demencia en países con rentas altas y países con rentas bajas y medias. Fuente: <i>Alzheimer's Disease International</i>	1
1.2.	La enfermedad de Alzheimer como una de las 10 principales causas de defunción en el mundo (datos del año 2015 en millones de muertes). Fuente: OMS (Organización Mundial de la Salud).	2
2.1.	Comparación entre un cerebro sano y un cerebro afectado de Alzheimer.	6
2.2.	Representación tridimensional del desplazamiento de una molécula en un fluido en un determinado tiempo (distancia r).	7
2.3.	Distribución de desplazamiento de las moléculas (forma gaussiana).	8
2.4.	Difusión dentro de un vóxel único.	9
2.5.	Representación gráfica de la dirección principal de difusión (rojo = latero-lateral, azul = cráneo-caudal, verde = antero-posterior).	10
2.6.	Ejemplo de la visualización de una tractografía.	12
3.1.	Logotipo de ADNI.	20
3.2.	Acceso a la solicitud y registro en la base de datos de ADNI.	20
3.3.	Acceso a la descarga de imágenes de la base de datos de ADNI.	21
3.4.	Pestañas dentro la base de datos de ADNI.	21
3.5.	Filtros de búsqueda seleccionados dentro de la base de datos de ADNI.	22
3.6.	Selección de sujetos de la base de datos de ADNI.	22
3.7.	Gestión de colecciones de imágenes de la base de datos de ADNI.	23
3.8.	Descarga de paquetes de imágenes de la base de datos de ADNI.	23
3.9.	CDR de Hughes. Fuente: https://www.hipocampo.org/hughes.asp	25
3.10.	GDS (versión abreviada de 15 preguntas). Fuente: https://www.hipocampo.org/yesavagepetite.asp	26
3.11.	RAVLT. Fuente: J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Suppl):S111-6	27
3.12.	FAQ. Fuente: MAYO, Ann M. Use of the Functional Activities Questionnaire in older adults with dementia. 2012.	28
3.13.	Logotipo de PuTTY.	30
3.14.	Logotipo de Xming.	31
3.15.	Logotipo de FileZilla.	31
3.16.	Logotipo de MATLAB.	32
3.17.	Logotipo de Microsoft Excel.	33
3.18.	Logotipo de FSL.	34
4.1.	Flujo de trabajo general del proyecto.	38
4.2.	Flujo de trabajo del procesamiento de imágenes de tensor de difusión.	39

4.3.	Flujo de trabajo de TBSS.	44
4.4.	Ejemplo de archivo index.html obtenido como resultado de aplicar tbss_1_preproc.	45
4.5.	Ejemplo de mapa de FA original (izquierda) y el mismo corte del mapa tras aplicar tbss_1_preproc (derecha).	45
4.6.	Ejemplo de mapa de un sujeto (izquierda) y el mismo corte de la imagen mean_FA (derecha).	46
4.7.	Ejemplo de imagen mean_FA_skeleton (verde) superpuesto sobre la imagen all_FA.	46
4.8.	Ejemplo de un volumen correspondiente a all_FA_skeletonised.	47
4.9.	Ejemplo de matriz de diseño.	57
4.10.	<i>Cingulum (hippocampus)</i> . Fuente: Denis Ducreux.	65
4.11.	<i>Inferior fronto-occipital fasciculus</i> . Fuente: Denis Ducreux.	65
4.12.	<i>Superior fronto-occipital fasciculus</i> . Fuente: Denis Ducreux.	65
4.13.	<i>Fornix (cres) / Stria terminalis</i> . Fuente: Denis Ducreux.	66
4.14.	<i>Uncinate fasciculus</i> . Fuente: Denis Ducreux.	66
4.15.	<i>Body of corpus callosum</i> . Fuente: Denis Ducreux.	66
4.16.	<i>Genu of corpus callosum</i> . Fuente: Denis Ducreux.	67
4.17.	<i>Splenium of corpus callosum</i> . Fuente: Denis Ducreux.	67
4.18.	<i>Anterior corona radiata</i> . Fuente: Denis Ducreux.	67
4.19.	<i>External capsule</i> . Fuente: Denis Ducreux.	68
4.20.	<i>Posterior thalamic radiation</i> . Fuente: Denis Ducreux.	68
4.21.	<i>Sagittal stratum</i> . Fuente: Denis Ducreux.	68
4.22.	<i>Superior corona radiata</i> . Fuente: Denis Ducreux.	69
4.23.	Modelo de validación mediante K-Folds utilizado en el estudio de Korolev16 [12].	76
4.24.	Variante del modelo de K-Folds anidados utilizado en el presente estudio a repetir <i>repeat_kf</i> veces.	77
5.1.	Trayectorias de la característica DTI AD_CGH_L separadas en función del número de <i>scans</i> . El eje horizontal representa el tiempo desde el <i>baseline</i> (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.	84
5.2.	Trayectorias de la característica DTI AD_CGH_R separadas en función del número de <i>scans</i> . El eje horizontal representa el tiempo desde el <i>baseline</i> (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.	84
5.3.	Trayectorias de la característica DTI AD_FX_ST_L separadas en función del número de <i>scans</i> . El eje horizontal representa el tiempo desde el <i>baseline</i> (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.	85
5.4.	Trayectorias de la característica DTI AD_SS_L separadas en función del número de <i>scans</i> . El eje horizontal representa el tiempo desde el <i>baseline</i> (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.	85
5.5.	Trayectorias de la característica DTI AD_UNC_L separadas en función del número de <i>scans</i> . El eje horizontal representa el tiempo desde el <i>baseline</i> (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.	86

5.6.	Trayectorias de la característica DTI RD_PTR_L separadas en función del número de <i>scans</i> . El eje horizontal representa el tiempo desde el <i>baseline</i> (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.	86
5.7.	Trayectorias de la característica DTI MD_SS_R separadas en función del número de <i>scans</i> . El eje horizontal representa el tiempo desde el <i>baseline</i> (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.	87
5.8.	Trayectorias de la característica DTI FA_CGH_L separadas en función del número de <i>scans</i> . El eje horizontal representa el tiempo desde el <i>baseline</i> (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.	87
5.9.	Trayectorias de la característica DTI FA_SCR_L separadas en función del número de <i>scans</i> . El eje horizontal representa el tiempo desde el <i>baseline</i> (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.	88
5.10.	Diagrama caja-bigote y gráfico de dispersión de las características DTI con un p-valor inferior a 0.05 para los grupos clínicos de interés s-pMCI. AD = Difusividad Axial; MD = Difusividad Media ; RD = Difusividad Radial; FA = Anisotropía Fraccional; BCC = <i>Body of corpus callosum</i> ; SS = <i>Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)</i> ; CGH = <i>Cingulum (hippocampus)</i> ; PTR = <i>Posterior thalamic radiation</i> ; SCR = <i>Superior corona radiata</i> ; L = Hemisferio izquierdo; R = Hemisferio derecho.	89
5.11.	Diagrama caja-bigote y gráfico de dispersión de las medidas cognitivas con un p-valor inferior a 0.05 para los grupos clínicos de interés s-pMCI. RAVLT = <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> ; ADAS = <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i> ; FAQ = <i>Functional Activities Questionnaire</i>	90
5.12.	Trayectorias medias suavizadas de las características DTI para cada uno de los grupos clínicos de interés s-pMCI. AD = Difusividad Axial; MD = Difusividad Media ; RD = Difusividad Radial; SCR = <i>Superior corona radiata</i> ; SFO = <i>Superior fronto-occipital fasciculus</i> ; SS = <i>Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)</i> ; L = Hemisferio izquierdo.	91
5.13.	Trayectorias medias suavizadas de las características NM para cada uno de los grupos clínicos de interés s-pMCI. RAVLT = <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> ; ADAS = <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i> ; FAQ = <i>Functional Activities Questionnaire</i>	92
5.14.	Trayectorias medias suavizadas de las características T1 para cada uno de los grupos clínicos de interés s-pMCI. ITT = Espesor del lóbulo temporal inferior; MeT = Espesor medio; MTT = Espesor del lóbulo temporal medio; ECT = Espesor de la corteza entorrinal.	92
6.1.	Impacto mundial de la demencia. Fuente: Informe mundial sobre el Alzheimer 2018, <i>Alzheimer's Disease International</i>	109
A.1.	Componentes fundamentales de un escáner MRI.	112
A.2.	Sistema de coordenadas utilizado en un escáner MRI.	114
A.3.	Definición de T1. Tiempo que tarda la magnetización longitudinal en alcanzar el 63% de su valor final.	115
A.4.	Contraste potenciado en T1 (<i>T1-weighted contrast</i>). El tiempo de relajación T1 varía en función del tipo de tejido.	116

A.5. Definición de T2. Tiempo que tarda la magnetización transversal en decaer hasta el 37 % de su valor original.	117
A.6. Contraste potenciado en T2 (<i>T2-weighted contrast</i>). El tiempo de relajación T2 varía en función del tipo de tejido.	117
C.1. La problemática del <i>overfitting</i> en el aprendizaje automático.	130

Índice de tablas

3.1. Datos clínicos y demográficos de la población de estudio utilizada en los experimentos ROI-DTI, NM y ROI-DTI+NM. Los datos son representados utilizando la media y la desviación estándar (SD), a menos que se especifique lo contrario.	29
3.2. Número y distribución temporal de los scans utilizados en los experimentos ROI-DTI, NM y ROI-DTI+NM según el grupo clínico.	29
3.3. Datos clínicos y demográficos de la población de estudio utilizada en los experimentos ROI-DTI+ROI-T1 y ROI-DTI+ROI-T1+NM. Los datos son representados utilizando la media y la desviación estándar (SD), a menos que se especifique lo contrario.	29
3.4. Número y distribución temporal de los scans utilizados en los experimentos ROI-DTI+ROI-T1 y ROI-DTI+ROI-T1+NM según el grupo clínico.	30
4.1. Índice el etiquetado del atlas JHU <i>Eve</i> de la sustancia blanca utilizado por ADNI para el cálculo de las medidas de FA, MD, RD y AxD.	62
4.2. Tractos de sustancia blanca contemplados por el protocolo ENIGMA.	63
4.3. Relación final de medidas de DTI utilizadas en el presente estudio. DTI = Imágenes de tensor de difusión; ROI = Región de Interés; AxD = Difusividad Axial; MD = Difusividad Media; RD = Difusividad Radial; FA = Anisotropía Fraccional.	64
4.4. Relación de medidas de ROI-T1 utilizadas en el presente estudio.	70

5.1. Puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando únicamente características ROI-DTI. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (ROI-DTI) y la población utilizada en el entrenamiento (s-pMCI). Los datos de DTI han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95 %. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). CGH = *Cingulum (hippocampus)*; FX/ST = *Fornix (cres) / Stria terminalis*; PTR = *Posterior thalamic radiation*; SCR = *Superior corona radiata*; SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; UNC = *Uncinate fasciculus*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva. 93

5.2. Puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando únicamente medidas cognitivas. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (medidas cognitivas) y la población utilizada en el entrenamiento (s-pMCI). Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95 %. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. RAVLT = *Ray Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva. 94

5.3. Puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando características ROI-DTI y medidas cognitivas. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (ROI-DTI y medidas cognitivas) y la población utilizada en el entrenamiento (s-pMCI). Los datos de DTI han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95 %. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). CGH = *Cingulum (hippocampus)*; PTR = *Posterior thalamic radiation*; SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva. 95

5.4. Puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando características ROI-DTI y ROI-T1. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (ROI-DTI y ROI-T1) y la población utilizada en el entrenamiento (s-pMCI). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95 %. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva. 96

5.5. Puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando características ROI-DTI, ROI-T1 y medidas cognitivas. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (ROI-DTI, ROI-T1 y medidas cognitivas) y la población utilizada en el entrenamiento (s-pMCI). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95 %. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; LAV = *Left Amygdala Volume*; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva. 97

- 6.1. Puntuaciones obtenidas de la predicción en el *baseline* para los grupos clínicos s-pMCI. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (DTI, NM, DTI + NM, DTI + T1 o DTI + T1 + NM). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95 %. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). CGH = *Cingulum (hippocampus)*; FX/ST = *Fornix (cres) / Stria terminalis*; PTR = *Posterior thalamic radiation*; SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; LAV = *Left Amygdala Volume*; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva. 101

- 6.2. Puntuaciones obtenidas de la predicción en el mes 12 para los grupos clínicos s-pMCI. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (DTI, NM, DTI + NM, DTI + T1 o DTI + T1 + NM). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95 %. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). CGH = *Cingulum (hippocampus)*; FX/ST = *Fornix (cres) / Stria terminalis*; PTR = *Posterior thalamic radiation*; SCR = *Superior corona radiata*; SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; LAV = *Left Amygdala Volume*; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva. 103

- 6.3. Puntuaciones obtenidas de la predicción en el mes 24 para los grupos clínicos s-pMCI. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (DTI, NM, DTI + NM, DTI + T1 o DTI + T1 + NM). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95 %. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). CGH = *Cingulum (hippocampus)*; PTR = *Posterior thalamic radiation*; SCR = *Superior corona radiata*; SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; LAV = *Left Amygdala Volume*; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva. 104
- 6.4. Puntuaciones obtenidas de la predicción en el mes 36 para los grupos clínicos s-pMCI. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (DTI, NM, DTI + NM, DTI + T1 o DTI + T1 + NM). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95 %. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). CGH = *Cingulum (hippocampus)*; PTR = *Posterior thalamic radiation*; SCR = *Superior corona radiata*; SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; UNC = *Uncinate fasciculus*; LAV = *Left Amygdala Volume*; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva. . 105

- 6.5. Comparativa de diferentes estudios que abordan la clasificación de sujetos pertenecientes a los grupos clínicos s-pMCI. Los resultados del método propuesto en el presente proyecto reflejados se corresponden con los mejores en cuanto a precisión se refiere. MRI = *Magnetic Resonance Imaging*; CSF = *Cerebrospinal Fluid*; PET = *Positron Emission Tomography*; APOE = *Apolipoprotein*; FDG = *Fluorodeoxyglucose*; NM = *Neuropsychological Measure* SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva. 107

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación del proyecto

1.1.1. Introducción a la enfermedad de Alzheimer

La demencia es un término general utilizado a la hora de referirse a un deterioro grave de la capacidad mental que interfiere con la vida cotidiana. Dicho término describe una amplia gama de síntomas asociados con el deterioro de la memoria y otras habilidades del pensamiento, que llegan a reducir la capacidad de una persona de realizar sus actividades diarias.

Según *Alzheimer's Disease International*, cada 3 segundos se lleva a cabo el diagnóstico de un nuevo caso de demencia alrededor de todo el mundo [23]. Según la propia organización, el número de personas afectadas por la demencia en 2018 asciende hasta los 50 millones de personas, el cual se espera que se haya triplicado en 2050 [23]. El coste total a nivel mundial relacionado directa e indirectamente con la demencia se estima en torno al trillón de dólares, cifra que se prevé se duplique en el año 2030 [23]. La enfermedad de Alzheimer es el tipo más común de demencia, siendo responsable de entre un 60 y un 80 por ciento de los casos [23].

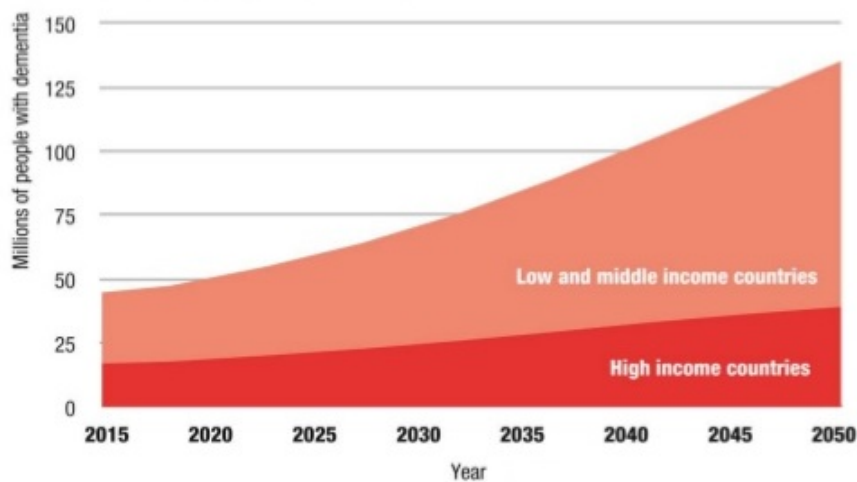


Figura 1.1: Predicción del futuro índice de demencia en países con rentas altas y países con rentas bajas y medias. Fuente: *Alzheimer's Disease International*

La enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD) es una enfermedad neurodegenerativa que va camino de convertirse en la epidemia del siglo XXI. La cuestión de la enfermedad de Alzheimer ha adquirido recientemente una enorme importancia desde los puntos de vista médico, familiar, social, económico y político. Esto es debido fundamentalmente al envejecimiento masivo y progresivo de la población no sólo en los países desarrollados, sino también en los que están en vías de desarrollo. Su frecuencia en EE.UU. se estima en cuatro millones de individuos, con 100.000 muertes al año [23]. Los costes de tratamiento y asistencia social de estos enfermos suponen anualmente unos 60.000 millones de dólares, estimándose que un tratamiento que pudiera retrasar el comienzo de la enfermedad en cinco años supondría un ahorro del 50 % de esa cantidad anualmente [23].

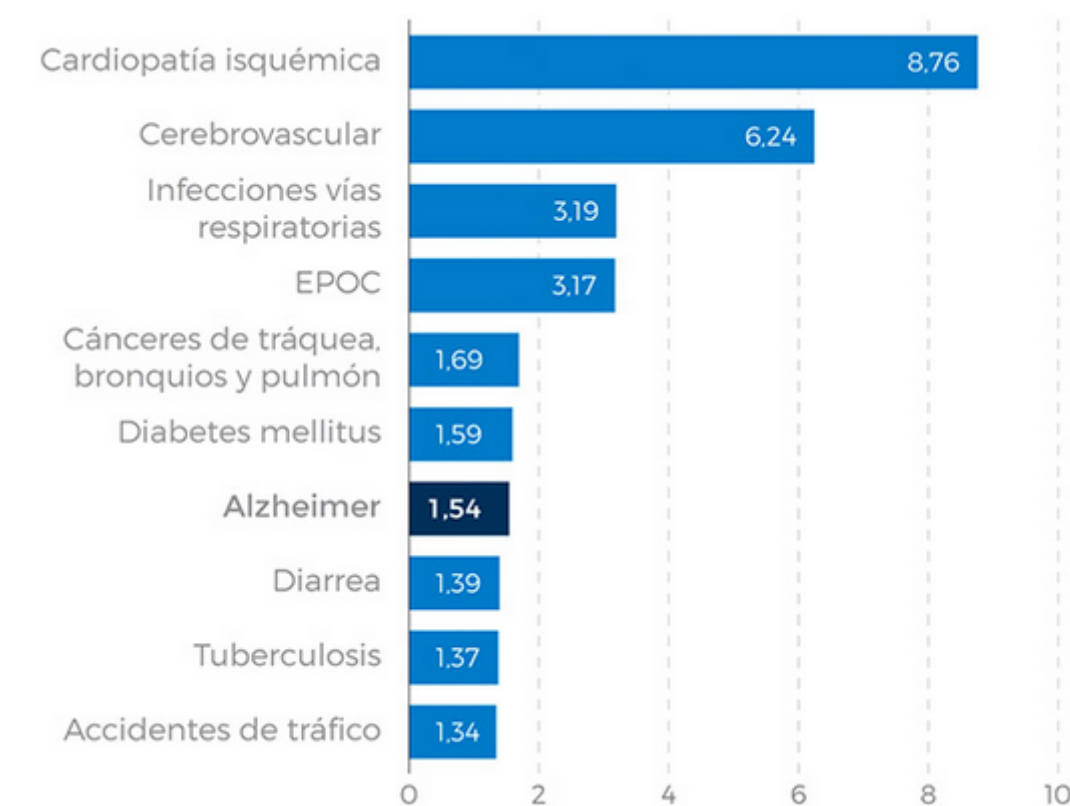


Figura 1.2: La enfermedad de Alzheimer como una de las 10 principales causas de defunción en el mundo (datos del año 2015 en millones de muertes). Fuente: OMS (Organización Mundial de la Salud).

1.1.2. Naturaleza del presente estudio

La neuroimagen constituye uno de los principales métodos utilizados en la investigación de la salud mental y de su patología. Existen diferentes técnicas de neuroimagen que han demostrado ser efectivas en el estudio de la enfermedad de Alzheimer. Las imágenes de tensor de difusión (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI) constituyen uno de los distintos enfoques existentes a la hora de llevar a cabo dicha labor, siendo en este caso escogido como base de este estudio debido a su capacidad de medir el fenómeno de la difusión de las moléculas de agua en el tejido cerebral.

El deterioro cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) es un estado pródrómo a la enfermedad de Alzheimer. Es por ello, por lo que este estado puede ser el momento óptimo para intervenir con terapias preventivas. El interés del estudio llevado a cabo en este proyecto reside en la gran controversia existente a su alrededor en cuanto a su caracterización y definición. La controversia surge debido al hecho de que el MCI no siempre avanza. En algunos casos resulta ser reversible o mantenerse estable. De este modo, es necesario diferenciar entre aquellos casos en los que se mantiene estable (*stable MCI*, sMCI) y aquellos en los que el MCI progresa hacia la enfermedad de Alzheimer (*progressive MCI*, pMCI). Esta diferenciación ha demostrado ser especialmente problemática y será abordada con detalle en este estudio.

El carácter del estudio será eminentemente longitudinal. Un análisis longitudinal de dichas características considera la evolución en el tiempo de la población de estudio, en contraposición a un análisis de naturaleza transversal, en el que únicamente se tiene en consideración el estado de la población en un instante de tiempo determinado. Es competencia de este proyecto estudiar dicha diferenciación, analizando la eficacia de los resultados obtenidos conforme se aumenta el número de visitas de la población de interés.

Finalmente, cabe mencionar el tipo de datos con los que se llevará a cabo el estudio. Los resultados se analizarán utilizando las características extraídas a través del análisis longitudinal de las imágenes de tensor de difusión de las denominadas regiones de interés (*Regions of Interest*, ROIs), estructuras del cerebro delimitadas por la comunidad científica, diferentes factores de riesgo clínico y evaluaciones neuropsicológicas, así como características procedentes del análisis de imágenes ponderadas en T1.

1.2. Objetivos

Los objetivos que se pretenden alcanzar por medio de la realización de este proyecto son los siguientes:

1. Estudiar la problemática existente al llevar a cabo el diagnóstico de los grupos clínicos sMCI y pMCI, proponiendo como solución un análisis basado fundamentalmente en imágenes de tensor de difusión.
2. Llevar a cabo el análisis de las imágenes de tensor de difusión de manera longitudinal, demostrando su eficacia al ofrecer un diagnóstico.
3. Estudiar el efecto que se produce en los resultados obtenidos al tener en consideración un mayor número de visitas de la población de estudio.
4. Estudiar cómo varían los resultados obtenidos al construir los modelos predictivos al combinar las características extraídas del análisis de las imágenes de tensor de difusión con otros datos relevantes tales como los factores de riesgo clínico o las evaluaciones clínicas cognitivas y funcionales, así como otras características procedentes del análisis de imágenes ponderadas en T1.
5. Proponer modelos predictivos capaces de proporcionar un diagnóstico temprano de la enfermedad y llevar a cabo una comparativa con otros estudios que aborden la misma problemática.
6. Documentar el procedimiento desarrollado a lo largo de este proyecto con el propósito de servir de punto de partida para futuros estudios y agilizar, de este modo, la adquisición de conocimiento y el desempeño de la investigación.

1.3. 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 del proyecto, incluyendo las motivaciones y objetivos del mismo.
- En el capítulo 2 se hace un repaso del estado de la técnica relativa al marco de trabajo del proyecto en la actualidad. Del mismo modo, se lleva a cabo una revisión de los trabajos de investigación que han servido como punto de partida para el desarrollo de este proyecto.
- En el capítulo 3 se recopilan los materiales y herramientas necesarias para la realización del proyecto.
- En el capítulo 4 se describen de manera detallada los métodos desarrollados para la consecución de los resultados.
- En el capítulo 5 se recogen los resultados obtenidos.
- En el capítulo 6 se exponen las discusiones y conclusiones derivadas de la realización del proyecto, se realiza una comparativa con otros estudios y se establecen una serie de posibles desarrollos futuros del mismo.

Capítulo 2

Estado del arte

2.1. Introducción del capítulo

Este capítulo pretende llevar a cabo una exposición de una serie de conceptos relativos a la enfermedad de Alzheimer y las imágenes de tensor de difusión que resultan ser fundamentales al tratar de abordar un proyecto de investigación de este calibre, con el objetivo de ofrecer un marco teórico de partida robusto.

2.2. La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva heterogénea, tanto etiológica como clínica y neuropatológicamente. Fue en 1901 cuando el psiquiatra alemán Alois Alzheimer identificó el primer caso de lo que hoy se conoce como enfermedad de Alzheimer. Pese a ello, no fue hasta la segunda mitad del siglo XX cuando el término fue reconocido y aprobado oficialmente en la nomenclatura médica. Entre los síntomas típicos que caracterizan la patología destacan:

- Dificultad progresiva para recordar hechos recientes y adquirir datos nuevos.
- Cambio de personalidad y de la manera de ser y estar.
- Disminución del lenguaje, haciéndose dubitativo.
- Desorientación en lugares no familiares.

Hoy en día existe un evidente interés biomédico por la enfermedad, resultando en un enorme auge en las publicaciones relativas a la misma; así como un incipiente interés de todos los ámbitos de la sociedad. Esto es debido a la incidencia generalizada de esta enfermedad en todo el mundo, la cual ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años. La extensión de la enfermedad puede explicarse como consecuencia del latente envejecimiento de la población durante la segunda mitad del siglo XX y el incremento de la esperanza de vida en el actual siglo XXI. Por el momento, la enfermedad es incurable y terminal, avanzando de forma progresiva con el paso del tiempo.

La enfermedad de Alzheimer está estrechamente ligada con el envejecimiento, y dado que el inicio de las lesiones y el deterioro progresivo de determinadas áreas del cerebro se producen muchos años antes de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad, resulta de vital importancia realizar un diagnóstico temprano.

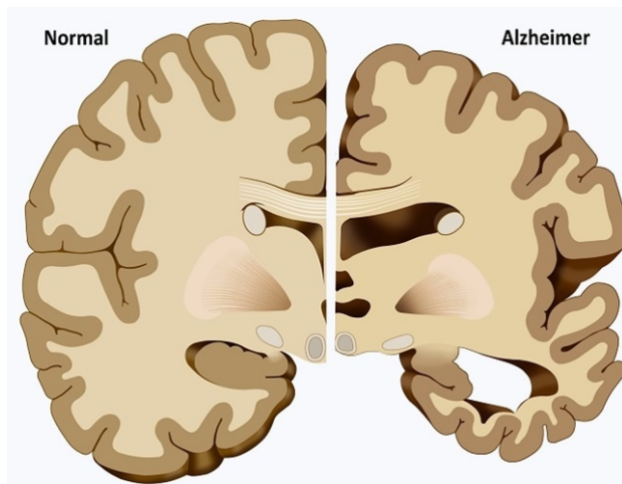


Figura 2.1: Comparación entre un cerebro sano y un cerebro afectado de Alzheimer.

2.3. Deterioro cognitivo leve

El deterioro cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) es un estado pródrómo a la enfermedad de Alzheimer. Existe una gran controversia a su alrededor en cuanto a su caracterización y definición. Dependiendo de las fuentes consultadas puede subrayarse que entre un 19 y un 50 % de los afectados por el MCI progresan hacia una demencia, la cual en la mayoría de casos se trata de la enfermedad de Alzheimer. Es por ello, por lo que este estado puede ser el estado óptimo para intervenir con terapias preventivas.

Debido al porcentaje de conversión previamente mencionado y a la posibilidad de intervenir con terapias preventivas, se contemplan dos escenarios diferentes dentro del MCI:

- **sMCI (*stable MCI*)**: reciben dicho nombre aquellos casos en los que el MCI permanece estable y por lo tanto, no progresa a ningún tipo de demencia.
- **pMCI (*progressive MCI*)**: reciben dicho nombre aquellos casos en los que el MCI se convierte en demencia, enfermedad de Alzheimer en la mayoría de casos.

Estos dos caracterizaciones junto a los sujetos control (NC), cuyo deterioro se debe únicamente a la edad, y los sujetos diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer (AD), conforman los cuatro grupos clínicos de interés. Su diagnóstico y caracterización resulta controvertida debido a la existencia de multitud de convenciones y criterios diferentes, incapaces de proporcionar un resultado a ciencia cierta. Es objetivo de este proyecto analizar dicha problemática desde la perspectiva de las imágenes de tensor de difusión.

2.4. Imágenes de tensor de difusión

Las imágenes de tensor de difusión (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI) suponen una variante dentro del espectro de imágenes por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI), haciendo posible medir la difusión de las moléculas de agua en los tejidos cerebrales [9]. Además, dicha técnica puede tener cabida en campos tan diversos como la neuroinmunología, la neurotraumatología, la neuropsiquiatría y la neurooncología. Esta sección recoge lo desarrollado por Juan José Sánchez Fernández en *Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión* [9].

2.4.1. Fundamentos físicos

La base de la teoría de difusión fue establecida en 1827 por el escocés Robert Brown al observar al microscopio la aleatoriedad del movimiento de las partículas en las cavidades dentro de un grano de polen en el agua. Sin embargo, fue Albert Einstein quien en 1905 describió lo que hoy se conoce como difusión molecular o movimiento browniano, afirmando que cualquier tipo de molécula emite energía térmica al desplazarse dentro de un fluido [9]. El movimiento aleatorio de las partículas está descrito en términos estadísticos por la distribución de desplazamiento, que describe la proporción de moléculas que sufren el desplazamiento en una dirección específica y en una distancia determinada.

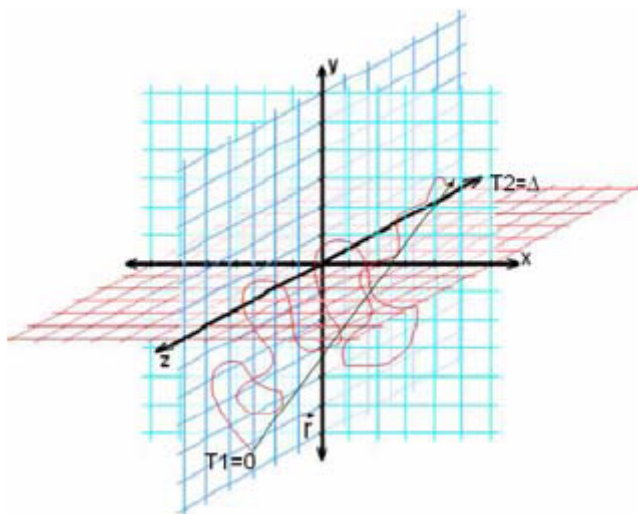


Figura 2.2: Representación tridimensional del desplazamiento de una molécula en un fluido en un determinado tiempo (distancia r).

2.4.2. Representación de la difusión

Para la visualización de datos unidimensionales puede trazarse un histograma del número relativo de moléculas etiquetadas frente a la distancia de desplazamiento en una sola dirección, presentando normalmente una función en forma de campana de Gauss [9]. Si lo que se requiere es visualizar el desplazamiento en múltiples dimensiones, puede optarse por una imagen en 3D que muestre la probabilidad de

desplazamiento en los tres planos a través de un código de colores establecido (color azul para alta probabilidad y rojo para baja).

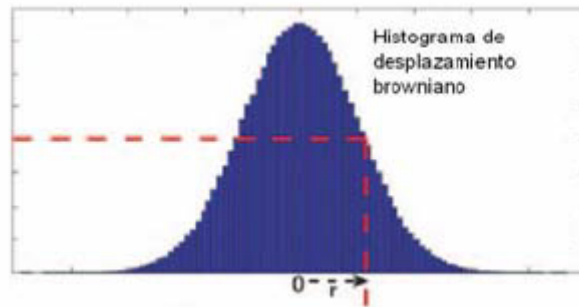


Figura 2.3: Distribución de desplazamiento de las moléculas (forma gaussiana).

2.4.3. Difusión en un medio complejo

Los tejidos biológicos son medios altamente heterogéneos, lo que provoca que el movimiento de la difusión de moléculas de agua se reduzca en comparación con la que cabría de esperar si fuera agua sin restricciones. Los tejidos neuronales constan de una estructura fibrilar, compuesta de axones envueltos por mielina rodeados de células gliales y organizados en tractos fibrosos, lo que produce que los movimientos de las moléculas de agua se vean obstaculizados en dirección perpendicular a su orientación axonal paralela a la zona de difusión del agua, resultando como consecuencia que el desplazamiento molecular es paralelo a las fibras [9].

La anisotropía es una propiedad del tejido cerebral dependiente de la direccionalidad de las moléculas de agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca [9], que presentan un mayor grado de anisotropía respecto a la sustancia gris. La anisotropía de difusión molecular es principalmente responsabilidad de la membrana celular, siendo sus moduladores el grado de mielinización de los axones individuales y la densidad del número de fibras.

2.4.4. Representación de la difusión a través de una imagen en seis dimensiones

Debido a la heterogeneidad del cerebro, para llevar a cabo la descripción de la difusión debe asignarse para cada vóxel (puntos del cerebro) una función de probabilidad de difusión o distribución de desplazamiento, lo que se materializa a través de una imagen de seis dimensiones (6D) que representa una función de tres variables de posición (posición 3D vector p) y tres variables de desplazamiento (desplazamiento 3D vector r). Para la representación de la función de distribución de orientación de la distribución de desplazamiento se creó un código de color en función de la dirección de difusión ($[x, y, z] = [r, b, g]$ siendo r =rojo, b =azul y g =verde) [9].

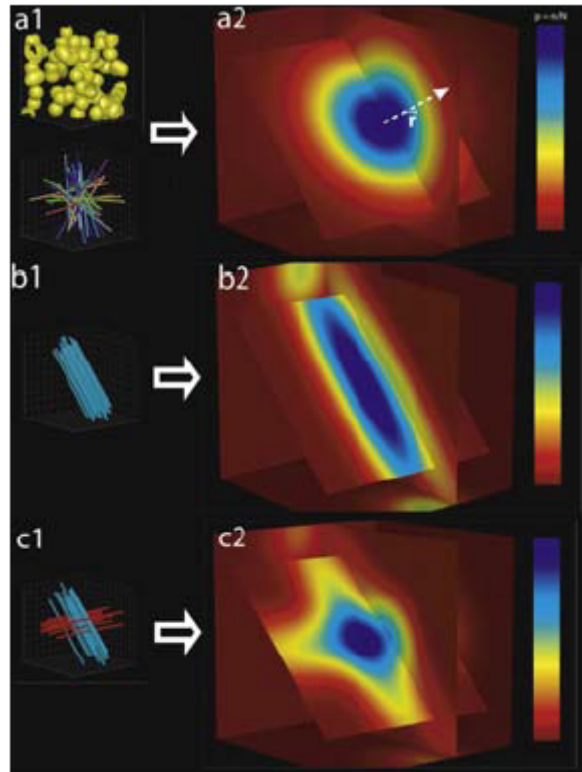


Figura 2.4: Difusión dentro de un vóxel único.

Con el objetivo de ajustar los datos resultantes deben resolverse un mínimo de seis ecuaciones, cuyo resultado será el denominado tensor difusión, una matriz de tres por tres caracterizada por ser una difusión 3D, siendo generalmente representado por un elipsoide o una función de distribución de orientación. A través del tensor difusión pueden extraerse varias magnitudes útiles tales como la difusión media, la cual se calcula haciendo el promedio de los elementos de la diagonal de la matriz; o la principal dirección de difusión (dirección de la máxima difusión), obtenida directamente por los vectores propios y valores propios del tensor. Los valores propios están ordenados de $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$, siendo λ_1 el vector propio principal, y constituyendo la dirección principal de difusión. Si los valores propios son significativamente diferentes entre sí se dará una mayor anisotropía. Si λ_1 es mucho mayor que λ_2 la difusión será en forma de tubo; si λ_1 y λ_2 son similares pero mucho más grande que λ_3 la difusión será plana o en forma de disco y en el caso de que todos sean aproximadamente equivalentes, la difusión será isotrópica y podrá representarse como una esfera.

La relación entre los valores propios refleja las características de la difusión, siendo una de las medidas más recurrentes la anisotropía fraccional (FA) [15], calculada comparando cada auto valor con la media de los valores propios:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \times \sqrt{\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.1)$$

siendo la difusividad media (MD), medida de difusión medio en todas las direcciones [15], cuyo valor se calcula realizando la media de los autovalores, aumentando con el daño de la sustancia blanca:

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (2.2)$$

Se define también la difusividad axial (AxD), medida que captura la difusividad longitudinal, o la difusividad paralela a las fibras axonales [15]. Su valor se corresponde con el primer autovalor:

$$AxD = \lambda_1 \quad (2.3)$$

Por último, se define la difusividad radial (RD) como la medida de la difusividad media perpendicular a las fibras axonales [15], y se calcula como la media del segundo y tercer autovalor:

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (2.4)$$

El elipsoide es el método más preciso para visualizar los datos de tensor de difusión [9], pese a ser en ocasiones difícil de representar. La forma más sencilla consiste en el empleo de un código de colores, identificando el rojo con el eje cráneo-caudal (eje x), el azul a la difusión del eje transversal (eje y) y el verde a la difusión del eje antero-posterior (eje z); siendo la intensidad del color proporcional a la FA. El modelo ajusta bien en regiones donde hay un gran número de fibras alineadas a lo largo de un solo eje [9], al contrario que en zonas con fibras en diferentes direcciones donde no se pueden obtener datos reales y se deben emplear otro tipo de técnicas tales como el espectro RM y q ball.

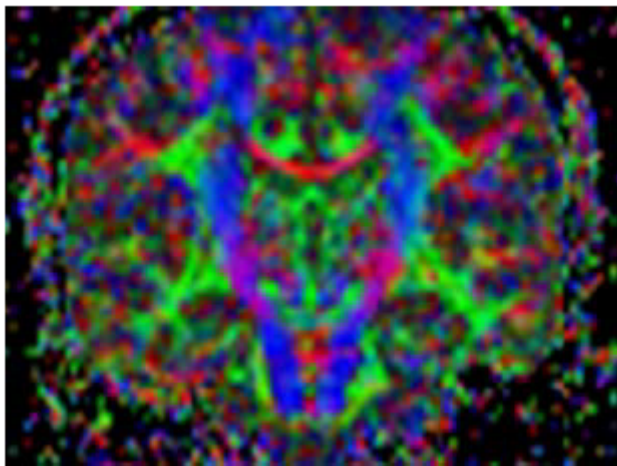


Figura 2.5: Representación gráfica de la dirección principal de difusión (rojo = latero-lateral, azul = cráneo-caudal, verde = antero-posterior).

2.5. Análisis basado en imágenes de tensor de difusión

La capacidad imágenes de tensor de difusión de proporcionar información acerca de la conectividad anatómica en el cerebro, midiendo la difusión de las moléculas de agua en los tractos de sustancia blanca, ha hecho que su análisis sea de notorio interés en el campo del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Existen diferentes técnicas que posibilitan dicho análisis:

- Morfometría basada en vóxel
- Estadística espacial basada en tracto
- Análisis basado en regiones de interés
- Tractografía

2.5.1. Morfometría basada en vóxel

La morfometría basada en vóxel (*Voxel-Based Morphometry*, VBM) permite llevar a cabo un estudio del cerebro al completo sin especificar ninguna región o característica de interés previamente, lo cual la ha convertido en una de las técnicas existentes más populares.

El enfoque más común de la técnica consiste en:

- Normalizar espacialmente las imágenes de los distintos sujetos alineándolas a un espacio estándar mediante transformaciones afines y no lineales.
- Segmentar las imágenes para separar los distintos tejidos.
- Suavizar los resultados de la segmentación para corregir las posibles deformaciones del cerebro producidas al llevar a cabo la normalización espacial.
- Realizar el estudio estadístico de los vóxeles utilizando un valor umbral de FA para excluir la sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo.

Tras ello, el p-valor de las diferencias grupales suele representarse mediante un mapa de significancia.

2.5.2. Estadística espacial basada en tracto

La estadística espacial basada en tracto (*Tract-Based Spatial Statistics*, TBSS) tiene como objetivo mejorar la sensibilidad, objetividad e interpretabilidad del análisis multi-sujeto de imágenes de tensor de difusión respecto a los algoritmos basados en la comparación de vóxeles. Dicha técnica trata de dar solución a los problemas de alineación y suavizado al estudiar el cerebro en su conjunto. Esto se consigue estimando una esqueletización promedio de FA grupal (group mean FA skeleton) común a todos los sujetos de estudio. La información de FA de cada sujeto se proyecta entonces en dicha esqueletización, resolviendo los problemas de alineación y correspondencia.

El enfoque TBSS puede resumirse de la siguiente forma:

- Identificar un objetivo común de registro y alinear todas las imágenes de FA de los sujetos a dicha imagen objetivo utilizando un registro no lineal.
- Crear el promedio de todas las imágenes alineadas de FA (representación de tractos invariantes entre sujetos) y su esqueletización, representando todos los tractos comunes a los sujetos.
- Proyectar cada imagen alineada de FA de cada sujeto en la esqueletización.
- Llevar a cabo un análisis estadístico basado en vóxel en el espacio esqueletizado de FA.

2.5.3. Análisis basado en regiones de interés

Una alternativa existente a la morfometría basada en vóxel es el denominado análisis basado en regiones de interés (*Region of Interest, ROI*). Esta técnica consiste en definir una serie de regiones del cerebro, tras lo cual se extraen los valores de FA de cada ROI y se comparan entre los diferentes sujetos de estudio. Al no llevar a cabo un estudio del cerebro completo, se reduce el coste computacional, teniendo como principal desventaja el hecho de restringir la sensibilidad del estudio a cambios observados en aquellas zonas del cerebro donde se definieron las regiones de interés.

2.5.4. Tractografía

Una tractografía es la representación en 3D de la DTI, mostrada gráficamente mediante un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de la sustancia blanca en los tres ejes del espacio [9], y que puede utilizarse para extraer las líneas de máxima difusión, proporcionando una mejora significativa en cuanto a la representación de los datos de imágenes de difusión del cerebro. Al contrario que las imágenes de tensor de difusión, que proporcionan una aproximación gaussiana de la distribución real cuya representación está restringida por las variaciones de un elipsoide, las imágenes de espectro-difusión con tractografía consiguen dar solución a estos problemas y proporcionar, en consecuencia, una representación más fidedigna de la conectividad.



Figura 2.6: Ejemplo de la visualización de una tractografía.

2.6. Estudios previos

En esta sección se recogen una serie de trabajos previos llevados a cabo referentes a las imágenes de tensor de difusión, y su capacidad para caracterizar la enfermedad de Alzheimer, y al análisis de la problemática existente a la hora de discernir entre los grupos clínicos sMCI y pMCI.

2.6.1. Nir2013

Este apartado tiene como objetivo resumir el artículo de Nir2013 [15], originalmente publicado como *Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging* referente a la efectividad de las medidas DTI en la distinción de los diferentes grupos de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

Las imágenes de tensor de difusión (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI) han sido recientemente añadidas a otras nuevas modalidades de neuroimagen con el objetivo de reconocer biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD) [15]. Como primer paso, es importante identificar a aquellos individuos con mayor probabilidad de desarrollar AD para que puedan ser tratados lo más temprano posible. Pertenecen a uno de estos grupos de riesgo las personas que padecen deterioro cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI), un escenario intermedio entre el envejecimiento natural y AD.

La enfermedad se desarrolla conforme se acumulan beta-amiloides y proteínas tau en el cerebro [15], lo que produce inflamación, atrofia neuronal y muerte celular. Como consecuencia se encuentra una reducción del volumen de sustancia blanca (*White Matter*, WM), debido a la degeneración de la mielina y a la pérdida axonal en los tractos fibrosos de las neuronas, siendo la DTI una técnica mucho más sensible a los cambios microscópicos en la integridad de la sustancia blanca que la tradicional resonancia magnética (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) [15].

La anisotropía fraccional (*Fractional Anisotropy*, FA) es quizás la medida DTI más aceptada y refleja cómo de limitada direccionalmente es la difusión del agua a través de las fibras axonales [15]. Altos niveles de FA implican axones más intactos o un mayor grado de mielinización, mientras que bajos niveles de FA reflejan pérdida de integridad de WM. Existen otras medidas de DTI tales como la difusividad media (*Mean Diffusivity*, MD) que captura la difusión media en todas las direcciones y que generalmente aumenta con el daño de la sustancia blanca, la difusividad axial (*Axial Diffusivity*, AxD), que indica la difusividad paralela a las fibras axonales y que está relacionada con el daño axonal, y la difusividad radial (*Radial Diffusivity*, RD), que refleja la difusividad perpendicular a las fibras axonales y está relacionada con la desmielinización.

Para llevar a cabo el estudio se tuvieron en cuenta [15] los métodos VBA (*Voxel Based Analysis*), que permite realizar un análisis global del cerebro y ROI (*Region of Interest*), que cuenta como principal ventaja con respecto al método VBA el poder seleccionar manualmente las regiones del cerebro que se desean estudiar.

A pesar de la popularidad de la FA, se tomó como hipótesis que se encontrarían los mayores efectos para las medidas de MD, y que se encontrarían las mayores diferencias en el lóbulo temporal y en el *corpus callosum* (CC).

Los datos clínicos y neuropsicológicos, así como las imágenes MRI y DTI, fueron descargadas de la base de datos de ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) [15], concretamente de la colección de datos del proyecto ADNI2. Cada sujeto de estudio fue sometido a una serie de evaluaciones cognitivas tales como el MMSE (*Mini-Mental State Examination*), el CDR-sob (*Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*) y el ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive*) con el objetivo de obtener medidas respecto del estado cognitivo, de la severidad de la demencia, y de la memoria, razonamiento y orientación del sujeto, respectivamente.

Para el preprocesamiento de las imágenes se siguió el siguiente procedimiento [15]:

1. Uso de la herramienta eddycorrect de FSL para corregir las distorsiones ocasionadas por las corrientes de Foucault.
2. Aplicación manual de la técnica *skull-stripping* con FreeSurfer para eliminar el cráneo de las imágenes.
3. Uso de la herramienta BET (*Brain Extraction Tool*) para eliminar el tejido no-cerebral restante.
4. Aplicación de la herramienta flirt de FSL para llevar a cabo el registro lineal de imágenes.
5. Uso de la herramienta dtifit de FSL, que permite aplicar el modelo de tensor de difusión a cada vóxel del cerebro y obtener de este modo las medidas de anisotropía y difusividad.

Para el cálculo de los diferentes parámetros de anisotropía y difusividad se eliminaron regiones de interés (ROIs) del análisis al caer parcial o completamente fuera del campo de visión (FOV) de las imágenes [15], resultando finalmente en 43 ROIs para cada sujeto. También se hizo uso del método TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) provisto en el paquete FSL de acuerdo al protocolo ENIGMA-DTI, permitiendo realizar el análisis de imágenes de difusión multi-sujeto a través de un registro no lineal y de la creación de una esqueletización invariante de las imágenes, para la cual fueron calculadas las medidas de anisotropía y difusividad en cada una de las 43 ROIs para cada sujeto.

A la hora de realizar el análisis estadístico se llevaron a cabo múltiples regresiones lineales [15], teniendo en cuenta la edad y el sexo de los sujetos, con el objetivo de determinar el efecto de los diagnósticos en cuanto a las medidas de integridad de sustancia blanca en los mapas de FA, MD, AxD y RD; así como diversas regresiones de efectos aleatorios para dichas medidas de anisotropía y difusividad en las 43 ROIs previamente seleccionadas. Además, se trató de encontrar asociaciones entre las medidas DTI y las evaluaciones cognitivas MMSE, CDR-sob y ADAS-cog a lo largo de toda la muestra poblacional de estudio.

Con el objetivo de limitar estadísticamente el análisis a la sustancia blanca, cuyo poder diferenciador es significativamente mayor, únicamente se llevó a cabo dicho análisis en aquellos vóxeles que presentaban una FA > 0.2 [15]. Estudios anteriores probaron con éxito ser capaces de excluir del estudio la sustancia gris al comenzar la realización de los análisis en zonas donde la FA contaba con un valor entre 0.2 y 0.3, escogiendo para el caso que nos ocupa el límite más conservador al tratarse de una estudio de una población clínica.

Al computarizar múltiples análisis para cada ROI puede introducirse una alta tasa de error de falso positivo [15], para lo que se usó una FDR (*False Discovery Rate*) como método para controlar la tasa de falso positivo de cada mapa en $q=0.05$, limitando todos los mapas del estudio en dicho p-valor crítico. Para visualizar y comparar los efectos en las medidas de anisotropía y difusividad se utilizaron las CDF (*Cumulative Distribution Functions*) de los p-valores obtenidos a través de los análisis VBA y las regresiones de efectos aleatorios llevados a cabo en cada una de las ROIs. Dichos p-valores fueron representados frente a la distribución nula esperada [15], de modo que si no había diferencias grupales (distribución nula) la gráfica caería aproximadamente en la diagonal $y = x$. En caso de que la gráfica creciera inicialmente 20 veces la distribución nula CDF ($y = 20x$), entonces los mapas correspondientes contaban con una FDR significativa en $q = 0.05$, siendo dicho p-valor crítico de la FDR en $q = 0.05$ el punto donde la curva intersecta a la recta $y = 20x$.

Además, conociendo las limitaciones del modelo de tensor de difusión a la hora de calcular las medidas de anisotropía y difusividad en zonas con un extendido cruce de fibras, y para asegurarse de que los resultados no fueran falsos positivos se separó el mapa completo de los p-valores en dos mapas [15]: vóxeles que mostraron una asociación negativa y vóxeles asociados afirmativamente, corrigiendo cada mapa para las posteriores múltiples comparaciones estadísticas usando la FDR. Como medio alternativo para visualizar las diferencias de integridad de WM entre pacientes AD y sujetos control (NC) se utilizó la diferencia porcentual:

$$Diff = \frac{\overline{AD} - \overline{NC}}{\overline{NC}} \times 100 \quad (2.5)$$

Para el análisis VBA se realizó el siguiente estudio referente a las diferencias de integridad de WM entre los distintos grupos de diagnóstico:

- **AD vs NC**

Se detectó menor FA en paciente AD que en sujetos NC al usar un modelo de regresión lineal [15]; sin embargo, al utilizar un modelo de regresión de efecto aleatorio, se observaron vóxeles donde la difusión adoptaba direcciones opuestas a lo tradicionalmente aceptado, sobre todo en zonas donde existe un notorio cruce de fibras tales como las fibras comisurales del corpus callosum y la corona radiata.

Las gráficas CDF confirmaron que la FA no es la medida DTI más sensible para diferenciar entre los distintos grupos de diagnóstico [15]. Al comparar entre pacientes AD y sujetos NC, se observó que la medida más sensible fue la RD seguida de cerca por la MD [15].

- **Early, late y MCI total vs NC**

No se encontraron diferencias significativas entre e-MCI y l-MCI para ninguna de las medidas DTI, ni al considerar al grupo MCI en conjunto frente a NC.

En cuanto al análisis ROI, se realizó un estudio referente a las diferentes regiones de interés seleccionadas previamente entre los distintos grupos de diagnóstico:

- **AD vs NC**

Al comparar entre pacientes AD y sujetos NC, el *splenium del corpus callosum*, el *fornix izquierdo (crus)/stria terminalis* y la parte hipocampal izquierda del *cingulum* estuvieron entre el top 10 de ROIs más significativas (menores p-valores de media en test de diferentes grupos) en todas las medidas de anisotropía y difusividad, mientras que la corona radiata superior y la parte izquierda del sagital stratum lo fueron para cada una de las medidas de difusividad.

Las gráficas CDF de los p-valores de las ROIs para el caso de AD total frente a NC, confirmaron las tendencias marcadas en los análisis VBA al señalar a la RD como la medida más sensible, seguida de cerca por la MD.

- **Early, late y MCI total**

Al no encontrar ninguna diferencia significativa entre e-MCI y l-MCI para ninguna de las medidas DTI, se consideró al grupo MCI en conjunto frente a los sujetos NC, siendo la parte hipocampal izquierda del *cingulum* significativa en cada una de las tres medidas de difusividad. Las gráficas CDF de los p-valores de las ROIs para el caso de MCI total frente a NC, señalaron a la AxD como la medida más sensible, seguida de cerca por la MD [15].

A través de este estudio se llegó a la conclusión de que los indicadores DTI tienen el potencial de convertirse en herramientas útiles a la hora de llevar a cabo la diferenciación entre los diferentes grupos de diagnóstico [15]. Como consecuencia, se realizaron tres hallazgos principales:

- Tanto en los análisis ROI como en VBA, se detectó una anisotropía extendida y interrupciones de difusividad en el lóbulo temporal y en regiones posteriores del cerebro (especialmente en la parte hipocampal izquierda del *cingulum*) en pacientes AD y MCI [15].
- Estas interrupciones de difusividad fueron además asociadas con déficits neuropsicológicos y cognitivos.
- Las medidas de difusividad (MD, AxD, RD) resultaron ser más sensibles que FA [15] a la hora de diferenciar entre los diferentes grupos de diagnóstico.

Tanto en los análisis ROI como en VBA, RD resultó ser la medida más fuertemente asociada con el deterioro de la sustancia blanca, seguida de MD, mientras que se constató que AxD aumenta con envejecimiento natural y AD (también en MCI), y además es más sensible para detectar cambios tempranos en la enfermedad [15]. Por el contrario, la medida de RD mejora progresivamente conforme lo hace la enfermedad.

Pese a todo lo mencionado anteriormente, cualquier medida derivada de un simple modelo de tensor de difusión puede no ser capaz de capturar la pronunciada

complejidad de la arquitectura de la sustancia blanca, puesto que dicho modelo de tensor de difusión tiene algunas limitaciones en regiones donde existen cruces de fibras, siendo más eficaz en este tipo de casos la utilización de la técnica HARDI (*High Angular Diffusion Imaging*) [15] a la hora de resolver esta problemática y caracterizar, de este modo, la anisotropía.

2.6.2. Korolev2016

El artículo Korolev2016 [12], originalmente publicado como *Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia Using Clinical, MRI, and Plasma Biomarkers via Probabilistic Pattern Classification*, es un estudio que pretende discernir entre los grupos clínicos sMCI y pMCI utilizando imágenes de resonancia magnética, tests neuropsicológicos, factores de riesgo y datos proteómicos del plasma. El estudio se llevó a cabo para una muestra de 259 sujetos MCI. Entre los diversos factores de riesgo tenidos en consideración pueden mencionarse la edad, el sexo, el nivel de educación, el APOE4 o el historial familiar, entre otros. El estudio tuvo en cuenta una gran cantidad de tests neuropsicológicos entre los cuales se encuentran el MMSE, el CDR, el GDS, el FAQ y el RAVLT.

A la hora de seleccionar las características se utilizó un modelo de validación de K iteraciones *K-fold validation*, el cual será detallado en el capítulo de Métodos. Se llevaron a cabo 10 iteraciones agrupando en cada una de ellas características de distinta tipología: factores de riesgo (CFR), tests neuropsicológicos + marcadores clínicos (CAM), marcadores MRI (MRI), marcadores proteómicos del plasma (PPM) y la combinación de los cuatro anteriores (CONCAT).

Los resultados ofrecidos por el estudio permiten concluir que los marcadores MRI y los tests neuropsicológicos junto a los marcadores clínicos (CAM) proporcionaron resultados aceptables, siendo el modelo conjunto CONCAT el que mejores resultados presentó. Del grupo CFR el APOE4 fue el único que permitió obtener resultados significativos, mientras que el ADAS-Cog, el FAQ y el RAVLT hicieron lo propio dentro de los CAM. De entre los marcadores obtenidos mediante MRI, los más relevantes fueron el volumen y el espesor cortical para varias regiones tempoparietales del cerebro.

2.6.3. Rathore2017

El artículo Rathore2017 [20], originalmente publicado como *A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages*, es un estudio que pretende recopilar diferentes trabajos llevados a cabo relacionados con la caracterización de la enfermedad de Alzheimer y el MCI. El artículo pone de manifiesto las ventajas de utilizar bases de datos de pacientes tales como ADNI, al garantizar la reproducibilidad del estudio y el correcto proceso de adquisición de los mismos.

En cuanto a los métodos basados en imágenes de tensor de difusión, el artículo afirma que la enfermedad de Alzheimer está asociada a una pérdida de las barreras que restringen el movimiento del agua en el cerebro, comprometiendo por tanto la integridad de la sustancia blanca y ocasionando patrones de difusividad anormales.

Estudios basados en vóxeles muestran que los pacientes de Alzheimer ven reducida su anisotropía fraccional (*Fractional Anisotropy*, FA) en múltiples regiones posteriores de sustancia blanca, y los pacientes de MCI ven reducida su difusividad media (*Mean Diffusivity*, MD) en el córtex occipital-parietal posterior y en el giro parietal supramarginal derecho. Existen también métodos basados en el uso de tractografía a este respecto.

Finalmente, cabe destacar que el artículo concluye afirmando que el mejor método para explotar la información aportada por las distintas modalidades es la concatenación de características en un único vector. De este modo, varios autores han combinado características basadas en resonancia magnética estructural, imágenes de tensor de difusión, resonancia magnética funcional, tests cognitivos, datos genéticos y otros biomarcadores para tratar de solventar la problemática existente a la hora de clasificar los diferentes grupos clínicos.

2.7. Conclusión del capítulo

En este capítulo se ha realizado una recopilación de los conceptos teóricos y estudios en los que se basa en mayor medida este proyecto. Resulta de vital importancia y de especial interés hacer un estudio detallado de dicho punto de partida antes de adentrarse de lleno en el resto de capítulos.

Capítulo 3

Materiales y herramientas

3.1. Introducción del capítulo

Al tratar de adentrarse en el ámbito de trabajo en el que se encuentra un estudio de dichas características resulta de vital importancia conocer los recursos existentes que hacen posible su desarrollo. El propósito de este capítulo es recoger los materiales y herramientas utilizadas en la realización de este proyecto.

En primer lugar, se presenta la base de datos utilizada para llevar a cabo el estudio. Se realiza una descripción de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración, además de especificar la naturaleza de la población estudiada. Se detalla el procedimiento a seguir para llevar a cabo la descarga de las imágenes de la base de datos para su posterior estudio.

Finalmente, se detallan las herramientas empleadas en la realización de este proyecto. Resulta imprescindible familiarizarse con dichas herramientas antes de abordar un estudio de estas características. Se presenta una descripción de cada una, así como el proceso de instalación y configuración particular de aquellas que lo precisen.

3.2. ADNI

ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) es una iniciativa creada en 2003 en Estados Unidos por el NIA (*National Institute on Aging*), el NIBIB (*National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering*), la FDA (*Food and Drug Administration*), compañías farmacéuticas privadas y organizaciones sin ánimo de lucro [29].

Su principal objetivo desde su fundación ha sido comprobar si la combinación de las diferentes técnicas de neuroimagen existentes, otros biomarcadores y las evaluaciones clínicas y neuropsicológicas permite medir la progresión del deterioro cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) y la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD).



Figura 3.1: Logotipo de ADNI.

ADNI cuenta con una gran base de datos, a la que puede accederse previa solicitud y registro, en la que pueden encontrarse imágenes de resonancia magnética (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*), de tensor de difusión (*Diffusion Tensor Imaging, DTI*), así como distintos biomarcadores y resultados de ensayos clínicos y tests neuropsicológicos extraídos de sujetos control, con deterioro cognitivo leve o Alzheimer. Dichas medidas se recogen de forma periódica, lo que permite llevar a cabo un estudio de la evolución del estado de los diferentes sujetos en el tiempo.

3.2.1. Proceso de solicitud y registro

Para poder acceder a la base de datos de ADNI es necesario registrarse en su página web (<http://adni.loni.usc.edu/>). Una vez dentro, se debe pulsar en la pestaña *ACCESS DATA AND SAMPLES* dentro de *DATA & SAMPLES*. A continuación, se debe pulsar en el botón que contiene el logotipo de ADNI según muestra la siguiente figura.

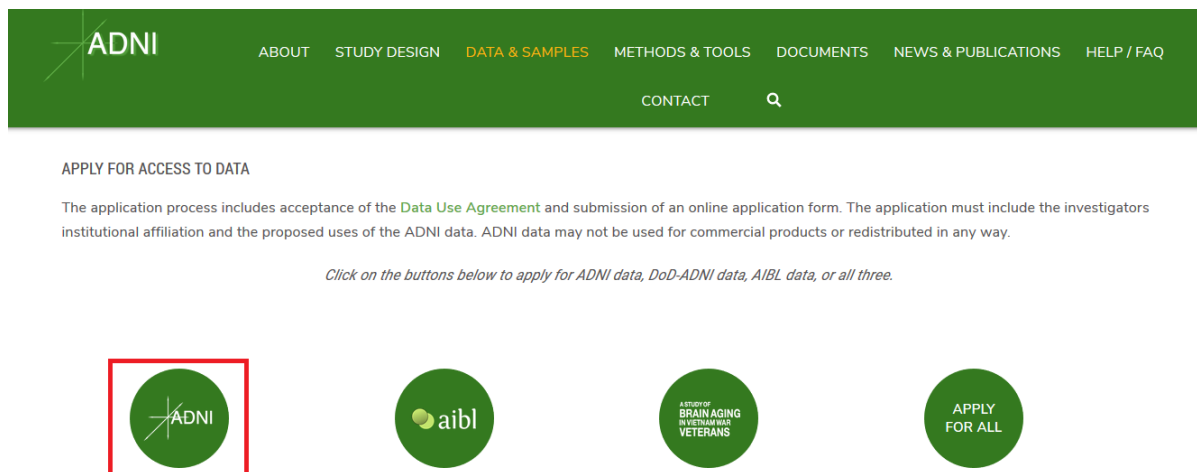


Figura 3.2: Acceso a la solicitud y registro en la base de datos de ADNI.

Para solicitar el acceso a la base de datos resulta necesario, en este momento, introducir una dirección de correo electrónico, rellenar un detallado formulario con información referente a la investigación que se pretende llevar a cabo y aceptar los términos y condiciones de uso. Posteriormente, en dicha dirección de correo electrónico se recibirá un código de confirmación. Una vez finalizado el proceso de solicitud de acceso, debe esperarse a que la cuenta sea validada para así disponer de la funcionalidad completa de ADNI.

Tras concluir el proceso de registro en la base de datos de ADNI, podrá accederse al catálogo completo de posibilidades que ofrece. Fundamentalmente, se dispondrán de dos tipos diferentes de datos que serán el punto de partida del estudio:

- **Ficheros .nii:** contienen la información de las imágenes seleccionadas. Al ocupar un tamaño considerable, resulta habitual encontrarlas comprimidas en ficheros .nii.gz.
- **Ficheros .xml:** contienen la metainformación de las imágenes y de los sujetos asociadas a las mismas. En ellos es posible encontrar campos como la edad o el sexo del sujeto, así como los resultados de los diferentes tests neuropsicológicos.

3.2.2. Descarga de paquetes de imágenes

El primer paso necesario para descargar imágenes de la base de datos de ADNI, una vez completado el proceso de solicitud y registro, es acceder a la pestaña *Image Collections* dentro de *DOWNLOAD*.



Figura 3.3: Acceso a la descarga de imágenes de la base de datos de ADNI.

Una vez dentro de la base de datos de ADNI, es posible apreciar tres apartados:

- **Search:** permite realizar una búsqueda rápida de imágenes teniendo en cuenta un número reducido de filtros.
- **Advanced Search:** permite llevar a cabo una búsqueda detallada de imágenes con una gran cantidad de filtros disponibles.
- **Data Collections:** permite crear y administrar colecciones de imágenes creadas por el usuario o compartidas por la comunidad.

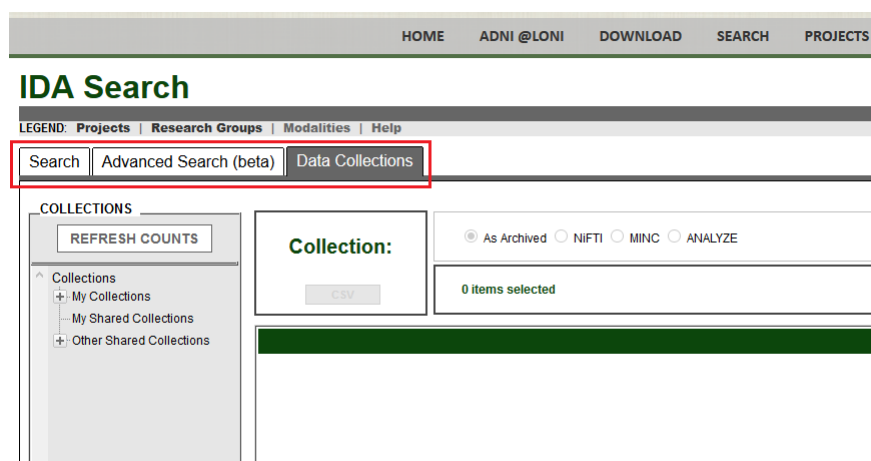


Figura 3.4: Pestañas dentro la base de datos de ADNI.

Las imágenes adquiridas para la realización del estudio fueron descargadas haciendo uso de la pestaña *Advanced Search*. Dentro de los diferentes filtros disponibles en la plataforma se seleccionaron los siguientes:

- **Projects:** ADNI.
- **IMAGE TYPES:** Pre-processed.
- **DX Group:** MCI, EMCI y LMCI.
- **IMAGE Modality:** DTI.

The screenshot shows the 'Advanced Search (beta)' interface. On the left, 'Search Options' are configured: 'Exclude Previous Downloads' is unchecked; under 'SEARCH SECTION', 'Project/Phase', 'Subject', 'Subject Specific Information', 'Assessments', 'Study/Visit', and 'Image' are checked; under 'IMAGE TYPES', 'Pre-processed' is checked; under 'Display Options', 'Subject ID' is selected. The main 'Search Criteria' section has the following settings: 'PROJECT/PHASE' (ADNI checked), 'SUBJECT' (Age: 70.3, Sex: Both, Weight: 70.3), 'SUBJECT SPECIFIC INFORMATION' (EMCI, LMCI, MCI checked), and 'STUDY/VISIT' (Study Date: 70.3, Archive Date: 70.3). The 'OR AND' section is set to 'OR'.

Figura 3.5: Filtros de búsqueda seleccionados dentro de la base de datos de ADNI.

Al aplicar dichos filtros y pulsar en *SEARCH* se muestra una pantalla con todos los sujetos pertenecientes a los grupos seleccionados previamente disponibles actualmente en la base de datos. En este momento, se seleccionan los sujetos que se deseen estudiar y se pulsa en *Add To Collection*. De este modo, podrán encontrarse todas las imágenes seleccionadas en la pestaña *Data Collections*.

The screenshot shows the 'Advanced Search Results' interface. On the left, 'Your Current Search' shows 'DX Group' (LMCI) and 'Refine Your Search' (Subject Age: 65-70 years (119), Subject Sex: Female (274)). The main area displays '6 images selected' for 3 subjects. The table below shows the selected subjects and their images.

SUBJECT	Subject ID	Sex	Select	Age	IMAGE	Select	View	Description
<input checked="" type="checkbox"/>	003_S_0908	F	<input checked="" type="checkbox"/>	70.3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	VIEW	EPI current corrected image ⇌ Axial DTI
					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	VIEW	corrected RD image ⇌ Axial DTI
					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	VIEW	corrected FA image ⇌ Axial DTI
					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	VIEW	corrected MD image ⇌ Axial DTI
					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	VIEW	Eddy current corrected image ⇌ Axial DTI
					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	VIEW	corrected AD image ⇌ Axial DTI
<input type="checkbox"/>	003_S_1074	F	<input type="checkbox"/>	93.6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	corrected MD image ⇌ Axial DTI
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	Eddy current corrected image ⇌ Axial DTI
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	corrected AD image ⇌ Axial DTI
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	EPI current corrected image ⇌ Axial DTI
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	corrected RD image ⇌ Axial DTI
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	corrected FA image ⇌ Axial DTI
<input type="checkbox"/>	003_S_4354	M	<input type="checkbox"/>	75.9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	corrected MD image ⇌ Axial DTI
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	Eddy current corrected image ⇌ Axial DTI
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	corrected AD image ⇌ Axial DTI
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	EPI current corrected image ⇌ Axial DTI
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIEW	corrected RD image ⇌ Axial DTI

Figura 3.6: Selección de sujetos de la base de datos de ADNI.

Search | Advanced Search (beta) | Advanced Search Results | Data Collections

COLLECTIONS

REFRESH COUNTS

My Collections

- LMCI (680)
 - Not Downloaded (0)
 - Downloaded (680)
- MCI (160)
 - definitiva_baseline (492)
 - definitiva_long (1992)
- Not Downloaded (0)
- Downloaded (1992)
- My Shared Collections
- Other Shared Collections

Collection: LMCI

As Archived NIFTI MINC ANALYZE

1-CLICK DOWNLOAD ADVANCED DOWNLOAD

680 items selected REMOVE REGROUP

Subject	Group	Sex	Age	Visit	Modality	Description	Type	Acq Date	Format	Downloaded	All
129_S_4287	Patient	F	73	30	DTI	corrected RD image	Processed	10/22/2013	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	71	22	DTI	corrected RD image	Processed	10/20/2011	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	73	30	DTI	corrected FA image	Processed	10/22/2013	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	71	25	DTI	corrected MD image	Processed	3/26/2012	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	75	34	DTI	corrected FA image	Processed	12/14/2015	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	71	24	DTI	corrected AD image	Processed	1/25/2012	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	71	22	DTI	corrected FA image	Processed	10/20/2011	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	71	24	DTI	corrected FA image	Processed	1/25/2012	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	71	25	DTI	corrected AD image	Processed	3/26/2012	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	75	34	DTI	corrected MD image	Processed	12/14/2015	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	73	30	DTI	corrected MD image	Processed	10/22/2013	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	71	24	DTI	corrected RD image	Processed	1/25/2012	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	71	25	DTI	corrected FA image	Processed	3/26/2012	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	75	34	DTI	corrected AD image	Processed	12/14/2015	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>
129_S_4287	Patient	F	71	25	DTI	corrected RD image	Processed	3/26/2012	NIFTI	3/16/2018	<input checked="" type="checkbox"/>

Figura 3.7: Gestión de colecciones de imágenes de la base de datos de ADNI.

Para descargar las imágenes desde *Data Collections* resta pulsar *1-CLICK DOWNLOAD*, lo cual generará una ventana con la opción *Download Zip File*, mediante la cual se obtiene un archivo comprimido con todas las imágenes seleccionadas.

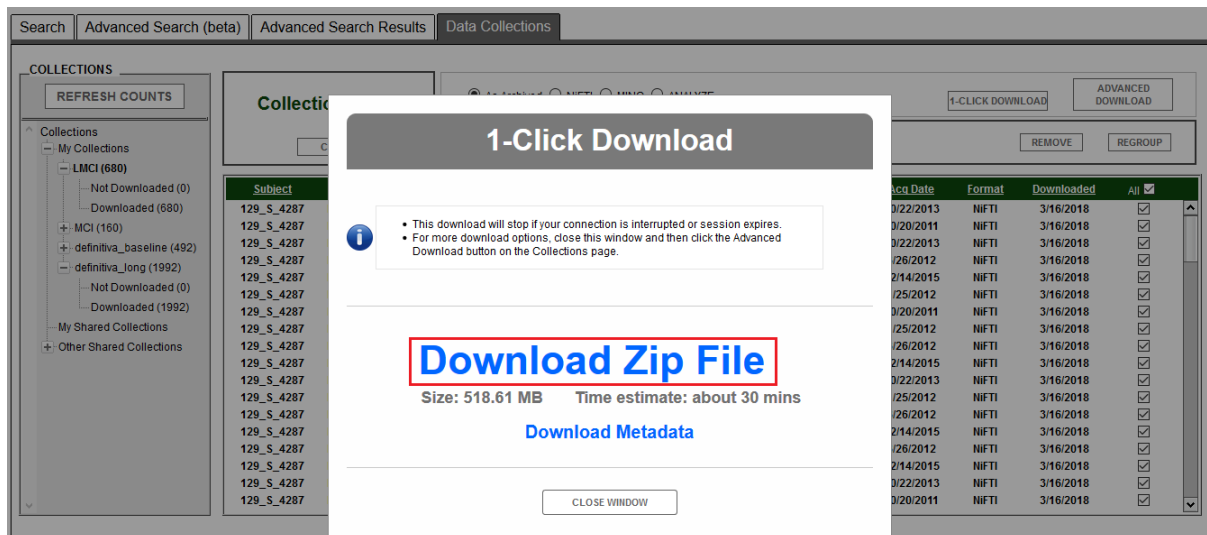


Figura 3.8: Descarga de paquetes de imágenes de la base de datos de ADNI.

3.2.3. Tests neuropsicológicos

Tras haber descrito el papel que ADNI representa y haber explicado el proceso de solicitud y registro requerido para acceder a su base de datos, es necesario detallar los diferentes tests neuropsicológicos utilizados en el estudio como clasificadores junto a las medidas derivadas del procesamiento de las imágenes. Puede accederse a ellos a través de la tabla ADNIMERGE, que recoge la información demográfica y los tests neuropsicológicos de todos los sujetos presentes en la base de datos de ADNI.

■ MMSE

El Mini Examen del Estado Mental (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) es un tests neuropsicológico propuesto por Marshal F. Folstein, Susan Folstein y Paul R. McHugh en 1975, concebido para estimar cuantitativamente el deterioro cognitivo. Ofrece una medida objetiva del funcionamiento cognitivo, que además resulta ser muy eficaz a la hora de llevar a cabo un estudio longitudinalmente [26].

El test consiste en una serie de preguntas con una puntuación máxima de 30 puntos. Las preguntas se agrupan típicamente en siete categorías, representando cada una un dominio o función cognitiva diferente.

- Orientación temporal (5 puntos).
- Orientación espacial (5 puntos).
- Registro de tres palabras (3 puntos).
- Atención y cálculo (5 puntos).
- Evocación de las tres palabras (3 puntos).
- Lenguaje (8 puntos).
- Construcción visual (1 punto).

La tendencia es clasificar la severidad del deterioro cognitivo en tres niveles: 24-30 = sin deterioro cognitivo; 18-23 = deterioro cognitivo leve; 0-17 = deterioro cognitivo severo. Su principal ventaja es su reducida duración (entre 5 y 10 minutos), por lo que facilita de esta manera su evaluación.

■ CDR

La Clasificación Clínica de la Demencia (*Clinical Dementia Rating*) es una escala numérica utilizada para cuantificar la severidad de los síntomas de la demencia. Fue propuesto por Charles Hughes, Leonard Berg y John C. Morris con el objetivo de medir el desempeño funcional y cognitivo en seis categorías cognitivas: memoria, orientación, razonamiento y resolución de problemas, actividades fuera del hogar, actividades domésticas y aficiones y cuidado personal. El protocolo se encuentra estructurado a modo de entrevista y el rango de puntuación comprende entre el 0 y el 3 (0 = ningún síntoma; 0.5 = muy leve o cuestionable; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo) [14].

Clasificación Clínica de la Demencia (CDR) de Hughes

Área	Sanos (CDR 0)	Demencia cuestionable (CDR 0,5)	Demencia leve (CDR 1)	Demencia moderada (CDR 2)	Demencia grave (CDR 3)
Memoria	Sin pérdida de memoria. Olvidos de poca importancia.	Olvidos consistentes leves: recuerdo parcial de acontecimientos. Olvidos "benignos".	Pérdida de memoria moderada, más marcada para acontecimientos recientes; el defecto interfiere con actividades diarias.	Grave pérdida de memoria; retención exclusiva de material muy importante; pérdida rápida de material nuevo.	Grave pérdida de memoria, sólo quedan fragmentos.
Orientación	Completamente orientado.	Completamente orientado	Algunas dificultades con relaciones temporales; orientados por lugar y persona durante la prueba pero puede haber desorientación geográfica.	Habitualmente desorientación temporal, a menudo de lugar.	Orientación sólo respecto a personas.
Juicio y resolución de problemas	Resuelve bien problemas cotidianos; juicio bueno en relación al rendimiento pasado.	Sólo deterioro dudoso en la resolución de problemas. Similitudes/diferencias	Dificultad moderada para manejar problemas complejos; juicio social suele mantenerse.	Manejo de problemas gravemente deteriorado. Similitudes/diferencias; juicio social suele estar deteriorado.	Incapaz de intentar juicios o resolver problemas.
Vida social	Función independiente en nivel habitual de trabajo, compras, negocios y asuntos financieros, grupos sociales y voluntarios.	Deterioro dudoso o leve si es que existe, en estas actividades.	Incapaz de funcionar independientemente en estas actividades aunque todavía puede realizar algunas; puede aparecer normal en contacto casual.	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.
El hogar y las aficiones	Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se mantienen bien.	Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se mantienen bien, sólo ligeramente deteriorados.	Leve pero definitivo deterioro de función doméstica; se abandonan las tareas más difíciles; se abandonan aficiones e intereses más complejos.	Sólo se conservan las tareas más sencillas; intereses muy limitados. Mantenimiento pobre.	Ninguna función doméstica significativa fuera de la habitación propia.
Cuidado personal	Totalmente capaz de cuidarse de sí mismo.	Totalmente capaz de cuidarse de sí mismo.	Necesita estimulación ocasional.	Necesita asistencia para vestirse, lavarse y cuidar de sus efectos personales.	Requiere mucha ayuda para el cuidado personal; a menudo incontinente.

Figura 3.9: CDR de Hughes. Fuente: <https://www.hipocampo.org/hughes.asp>

■ GDS

La Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (*Geriatric Depression Scale*) es un cuestionario de treinta preguntas a las que los participantes responden afirmativa o negativamente en referencia a cómo se sintieron la pasada semana [5]. Se asigna un punto por cada respuesta que coincida con la reflejada en la columna de la derecha, valorándose la suma total de la siguiente forma: 0-10 = normal; 11-14 = depresión (sensibilidad 84%; especificidad 95%); >14 = depresión (sensibilidad 80%; especificidad 100%). La validez y fidelidad del test ha sido comprobado mediante práctica clínica e investigación [10]. Sin embargo, el GDS no sustituye a un diagnóstico realizado por un profesional de la materia. Es una herramienta útil que permite monitorizar la depresión en el tiempo.

Escala abreviada de depresión geriátrica de Yesavage	
Pregunta a realizar	Respuesta
¿Está básicamente satisfecho con su vida?	NO
¿Ha renunciado a muchas de sus actividades y pasatiempos?	SI
¿Siente que su vida está vacía?	SI
¿Se encuentra a menudo aburrido?	SI
¿Se encuentra alegre y optimista, con buen ánimo casi todo el tiempo?	NO
¿Teme que le vaya a pasar algo malo?	SI
¿Se siente feliz, contento la mayor parte del tiempo?	NO
¿Se siente a menudo desamparado, desvalido, indeciso?	SI
¿Prefiere quedarse en casa que acaso salir y hacer cosas nuevas?	SI
¿Le da la impresión de que tiene más fallos de memoria que los demás?	SI
¿Cree que es agradable estar vivo?	NO
¿Se le hace duro empezar nuevos proyectos?	SI
¿Se siente lleno de energía?	NO
¿Siente que su situación es angustiosa, desesperada?	SI
¿Cree que la mayoría de la gente vive económicamente mejor que usted?	SI

Figura 3.10: GDS (versión abreviada de 15 preguntas). Fuente: <https://www.hipocampo.org/yesavagepetite.asp>

■ ADAS-cog

Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale es un clasificador que fue diseñado específicamente evaluar la severidad de las disfunciones cognitivas (ADAS-cog) y no cognitivas (ADAS-noncog) características de los pacientes de la enfermedad de Alzheimer [22]. El test está compuesto por 11 preguntas que permiten medir la capacidad de memoria, nivel de comprensión, orientación temporal y espacial, y la espontaneidad en el lenguaje. Se utiliza debido a su alta sensibilidad para detectar pequeños grados de cambio en la función cognitiva. La escala comprende de 0 a 70, siendo las puntuaciones altas indicativas de una peor función cognitiva. Los aspectos evaluados por el test son los siguientes:

1. Recuerdo de palabras (puntuación de 0 a 10).
2. Órdenes (puntuación de 0 a 5).
3. Denominación de objetos y dedos (puntuación de 0 a 5).
4. Praxis constructiva (puntuación de 0 a 5).
5. Praxis ideatoria (puntuación de 0 a 5).
6. Orientación (puntuación de 0 a 8).
7. Reconocimiento de palabras (puntuación de 0 a 12).
8. Recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria (puntuación de 0 a 5).
9. Capacidad en el lenguaje hablado (puntuación de 0 a 5).
10. Comprensión del lenguaje hablado (puntuación de 0 a 5).
11. Dificultad en encontrar las palabras adecuadas (puntuación de 0 a 5).

La utilización de la tabla ADNIMERGE hace posible incluir los tests ADAS11, ADAS13 y ADASQ4 en el estudio.

■ RAVLT

El Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (*Rey Auditory Verbal Learning Test*) tiene como principal objetivo analizar la capacidad de aprendizaje y retención [21]. Para ello, el test hace uso de dos listas de palabras:

1. La primera lista contiene 15 palabras sin relación entre sí. Inicialmente se lleva a cabo una primera lectura de la lista a razón de una palabra por segundo y se pide al sujeto que intente recordar todas las que pueda. Cuando el sujeto comienza a decir las palabras que recuerda se anota el orden en el que las dice para así determinar el modelo de recuerdo. Dicho procedimiento se realiza por segunda, tercera, cuarta y quinta vez. La puntuación que se otorga para cada ensayo es el número total de palabras recordadas, siendo la puntuación total la suma de los aciertos de los cinco ensayos. De este modo se obtiene la *Curva de Aprendizaje* (diferencia entre los aciertos del último y del primer ensayo). A los treinta minutos se realiza la prueba de *Recuerdo Demorado*, en la que se le pide al sujeto que vuelva a decir las palabras que aún recuerda, procediendo de igual modo a anotar sus respuestas.
2. El segundo conjunto recibe el nombre de *Reconocimiento* y consiste en 30 palabras que incluyen las 15 de la primera y otras 15 diferentes. El sujeto debe señalar si cada palabra se encontraba o no en la primera lista con el objetivo de definir si existe un problema de memoria o de evocación.

REY AUDITORY VERBAL LEARNING TEST (RAVLT) Phase I										
Patient: _____										
Age: _____										
LIST A	1	2	3	4	5	LIST B	1	LIST A	6	7
DRUM						DESK		DRUM		
CURTAIN						RANGER		CURTAIN		
BELL						BIRD		BELL		
COFFEE						SHOE		COFFEE		
SCHOOL						STOVE		SCHOOL		
PARENT						MOUNTAIN		PARENT		
MOON						GLASSES		MOON		
GARDEN						TOWEL		GARDEN		
HAT						CLOUD		HAT		
FARMER						BOAT		FARMER		
NOSE						LAMB		NOSE		
TURKEY						GUN		TURKEY		
COLOR						PENCIL		COLOR		
HOUSE						CHURCH		HOUSE		
RIVER						FISH		RIVER		
SCORE										

Figura 3.11: RAVLT. Fuente: J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Suppl):S111-6

El RAVLT proporciona información referente a la memoria inmediata o a corto plazo, el nivel de adquisición final, el recuerdo demorado o memoria a largo plazo y el reconocimiento, palabras que el sujeto ha retenido pero que no ha sido capaz de evocar.

■ FAQ

El Cuestionario de Actividades Funcionales (*Functional Activities Questionnaire*) es una escala IADL (Actividades Instrumentales de la Vida Diaria, *Instrumental Activities of Daily Living*) que ha demostrado ser comúnmente utilizada a la hora de discriminar con efectividad entre sujetos control y sujetos con demencia [25]. El cuestionario consta de 10 preguntas, correspondiéndose cada una con una categoría IADL. La puntuación varía desde 0 (normal) hasta 3 (dependencia total), siendo la puntuación final la suma de las puntuaciones asignadas a cada actividad.

Functional Activities Questionnaire

Administration

Ask informant to rate patient's ability using the following scoring system:

- Dependent = 3
- Requires assistance = 2
- Has difficulty but does by self = 1
- Normal = 0
- Never did [the activity] but could do now = 0
- Never did and would have difficulty now = 1

1.	Writing checks, paying bills, balancing checkbook	
2.	Assembling tax records, business affairs, or papers	
3.	Shopping alone for clothes, household necessities, or groceries	
4.	Playing a game of skill, working on a hobby	
5.	Heating water, making a cup of coffee, turning off stove after use	
6.	Preparing a balanced meal	
7.	Keeping track of current events	
8.	Paying attention to, understanding, discussing TV, book, magazine	
9.	Remembering appointments, family occasions, holidays, medications	
10.	Traveling out of neighborhood, driving, arranging to take buses	
TOTAL SCORE:		

Figura 3.12: FAQ. Fuente: MAYO, Ann M. Use of the Functional Activities Questionnaire in older adults with dementia. 2012.

3.2.4. Población de estudio

A la hora de llevar a cabo el estudio, todos los datos necesarios para su realización fueron extraídos directamente de la base de datos de ADNI. La población de estudio escogida comprende los grupos clínicos sMCI y pMCI.

En las siguientes tablas se recoge, respectivamente, la información clínica y demográfica de cada uno de los grupos clínicos y la distribución de las visitas tenidas en consideración.

3.2.5. Población de estudio utilizada en los experimentos ROI-DTI, NM y ROI-DTI+NM

Grupo clínico (N° sujetos)	sMCI (97)	pMCI (22)
Género masculino (%)	58 (59.79%)	15 (68.18%)
Edad en el Baseline	73.23 (7.77)	74.68 (5.88)
MMSE (Baseline)	28.04 (1.63)	25.64 (3.26)
MMSE (Mes 12)	27.70 (2.20)	26.12 (1.62)
MMSE (Mes 24)	28.02 (1.80)	24.08 (2.43)
MMSE (Mes 36)	28.35 (2.32)	23.00 (2.12)

Tabla 3.1: Datos clínicos y demográficos de la población de estudio utilizada en los experimentos ROI-DTI, NM y ROI-DTI+NM. Los datos son representados utilizando la media y la desviación estándar (SD), a menos que se especifique lo contrario.

Grupo clínico (N° sujetos)	sMCI (97)	pMCI (22)	Tiempo desde el Baseline (meses)
Baseline	97	22	0
Mes 6	58	16	6.6 (0.7)
Mes 12	60	17	12.6 (1.2)
Mes 18	2	3	18.1 (0.8)
Mes 24	47	12	24.9 (1.0)
Mes 36	17	5	37.5 (1.3)
Mes 42	1	2	42.1 (0.3)
Mes 48	31	7	49.0 (0.6)
Mes 60	6	0	62.0 (1.0)
Mes 72	1	0	72.3
Total	320	84	

Tabla 3.2: Número y distribución temporal de los scans utilizados en los experimentos ROI-DTI, NM y ROI-DTI+NM según el grupo clínico.

3.2.6. Población de estudio utilizada en los experimentos ROI-DTI+ROI-T1 y ROI-DTI+ROI-T1+NM

Para la realización de los experimentos ROI-DTI+ROI-T1 y ROI-DTI+ROI-T1+NM, la población se vio reducida debido al hecho de no disponer de imágenes de T1 para algunas visitas adquiridas de DTI.

Grupo clínico (N° sujetos)	sMCI (95)	pMCI (22)
Género masculino (%)	57 (60%)	15 (68.18%)
Edad en el Baseline	73.68 (7.96)	74.75 (5.83)
MMSE (Baseline)	28.00 (1.67)	25.64 (3.26)
MMSE (Mes 12)	27.51 (2.46)	26.12 (1.62)
MMSE (Mes 24)	28.24 (1.64)	24.08 (2.43)
MMSE (Mes 36)	28.47 (1.50)	23.00 (2.12)

Tabla 3.3: Datos clínicos y demográficos de la población de estudio utilizada en los experimentos ROI-DTI+ROI-T1 y ROI-DTI+ROI-T1+NM. Los datos son representados utilizando la media y la desviación estándar (SD), a menos que se especifique lo contrario.

Grupo clínico (N° sujetos)	sMCI (95)	pMCI (22)	Tiempo desde el Baseline (meses)
Baseline	95	22	0
Mes 6	47	14	6.6 (0.7)
Mes 12	53	17	12.6 (1.1)
Mes 18	3	3	18.1 (0.7)
Mes 24	42	12	24.9 (1.0)
Mes 36	15	5	37.5 (1.4)
Mes 42	1	2	42.0 (0.2)
Mes 48	29	7	48.9 (0.6)
Mes 60	6	0	62.0 (1.0)
Mes 72	1	0	72.3
Total	292	82	

Tabla 3.4: Número y distribución temporal de los scans utilizados en los experimentos ROI-DTI+ROI-T1 y ROI-DTI+ROI-T1+NM según el grupo clínico.

3.3. PuTTY

PuTTY es un cliente SSH (*Secure Shell*) y Telnet (*Telecommunication Network*) desarrollado originalmente por Simon Tatham para la plataforma Windows. Actualmente se encuentra también disponible para equipos Unix.



Figura 3.13: Logotipo de PuTTY.

En el ámbito de este proyecto, el uso de PuTTY resulta ser relevante a la hora de llevar a cabo una conexión remota entre dos máquinas Windows y Linux. De este modo, introduciendo únicamente la dirección IP de la máquina Linux se genera un terminal que permite utilizar la máquina Linux como si se estuviera trabajando sobre ella.

Puede accederse a su descarga y a la documentación pertinente a través del siguiente enlace: <https://www.putty.org/>

3.4. Xming

Xming es una implementación portátil del sistema de ventanas X para sistemas operativos Microsoft Windows. Se usa en implementaciones de *Secure Shell* (SSH) para asegurar sesiones X11 en otros equipos, soportando PuTTY y ssh.exe.

Se hizo uso de Xming para llevar a cabo la ejecución de ciertas aplicaciones del servicio remoto de manera gráfica y de una forma más fluida que en el escritorio remoto.

Los pasos necesarios para ejecutar aplicaciones gráficas vía SSH mediante Xming son los siguientes:



Figura 3.14: Logotipo de Xming.

1. Iniciar PuTTY y activar la opción *Enable X11 forwarding* en el apartado X11, lo que permitirá ejecutar aplicaciones gráficas del cliente en el servidor.
2. Establecer la conexión SSH con el servidor, dejando la consola abierta.
3. Abrir la herramienta Xlaunch, que permite ejecutar programas del servidor. Acceder desde la ruta: menú de inicio - Xming - Xlaunch.
4. Seleccionar la opción *Multiple windows*.
5. Seleccionar la opción *Start a program*.
6. Seleccionar la opción PuTTY y conectarse al servidor con las credenciales correspondientes.

Puede descargarse desde su repositorio en línea a través del siguiente enlace: <https://sourceforge.net/projects/xming/>

3.5. FileZilla

FileZilla es una aplicación multiplataforma de código abierto y software libre que proporciona una interfaz gráfica para FTP. De este modo, permite navegar por las carpetas, ver y alterar su contenido tanto en la máquina local como en la remota, utilizando una interfaz de tipo árbol de exploración.



Figura 3.15: Logotipo de FileZilla.

En el marco de trabajo de este proyecto, su uso facilita el intercambio de archivos necesario entre los distintos equipos utilizados para la realización del mismo.

Puede accederse a su descarga a través del siguiente enlace: <https://filezilla-project.org/>

3.6. MATLAB

MATLAB es una herramienta multiplataforma de *software* matemático desarrollada por MathWorks, que cuenta con un entorno de desarrollo integrado (IDE) y un lenguaje de programación propio (lenguaje M).

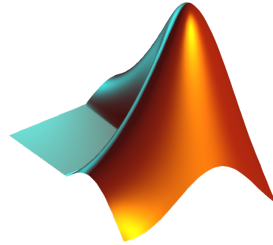


Figura 3.16: Logotipo de MATLAB.

MATLAB es sin lugar a dudas una de las herramientas más ampliamente difundidas en el campo de la ciencia y la ingeniería. De entre sus múltiples aplicaciones, han sido cuatro las características fundamentales que cabe destacar en relación con este proyecto:

- **Automatización de procesos.** Dicha característica resulta ser de vital importancia a la hora de trabajar con una gran cantidad de datos.
- **Llamadas al sistema.** Su capacidad de realizar llamadas al sistema hizo posible la automatización de las llamadas a FSL y otros *softwares* de terceros.
- **Librerías y *toolboxes*.** Su capacidad de incorporar librerías, tales como mRMR o LME, facilita en gran medida la implementación de algoritmos.
- **Documentación.** Su extendido alcance permite encontrar una ingente cantidad de información al respecto.

Al trabajar en un equipo Unix, es preciso subrayar que la ejecución de MATLAB se debe llevar a cabo a través de la introducción de la siguiente línea de comandos en un terminal:

```
./usr/local/MATLAB/R2017b/bin/matlab &
```

Para un uso más cómodo se recomienda crear un enlace simbólico que permita lanzar la aplicación a través del comando MATLAB. Basta con introducir en el terminal lo siguiente:

```
ln -s /usr/local/MATLAB/R2017b/bin/matlab MATLAB
```

3.7. tmux

Debido a la necesidad de realizar operaciones que requieren un gran coste computacional, se optó por utilizar tmux. Terminal MUltipleXer (tmux) es un multiplexador de terminales que permite, entre otras funcionalidades, manejar múltiples sesiones de trabajo SSH con la seguridad de poder desligar una sesión (*detach*) y recuperarla (*attach*) posteriormente. Esta capacidad será fundamental para la necesidad de albergar varias sesiones ejecutando diferentes actividades.

Comandos recurrentes

- `tmux ls`: listar las sesiones creadas.
- `tmux new -s Nombre_de_la_sesión`: crear una sesión con nombre.
- `tmux attach -t Nombre_de_la_sesión`: entrar y recuperar una sesión creada con nombre.
- `Ctrl+b d`: salir y desligar una sesión.
- `tmux kill-session -t Nombre_de_la_sesión`: finalizar una sesión creada con nombre.

Ejecución de MATLAB en una sesión creada con tmux

Para ejecutar MATLAB desde una sesión creada con tmux, es necesario cambiar el directorio actual al de interés desde el terminal y lanzar la aplicación de la siguiente forma:

```
MATLAB -nosplash -nodisplay -nodesktop -r '*.m'
```

3.8. Microsoft Excel

Microsoft Excel es una aplicación de hojas de cálculo que forma parte de la *suite* de oficina Microsoft Office. Incluye numerosas funcionalidades, entre las que destacan la creación de tablas, gráficos, fórmulas y un lenguaje de programación propio, que lo hacen relevante en multitud de ámbitos.



Figura 3.17: Logotipo de Microsoft Excel.

En el caso de este proyecto, Microsoft Excel fue utilizado para manejar y recopilar la información de todos los sujetos de estudio en diferentes tablas.

3.9. FSL

FSL es una librería de herramientas de análisis para FMRI, MRI y DTI disponible en Mac, Linux y Windows (vía máquina virtual) desarrollado por FMRI (Oxford, UK). Puede hacerse uso de sus herramientas directamente a través de un terminal o mediante la interfaz gráfica de usuario (GUI) de la que dispone. La capacidad de MATLAB de realizar llamadas al sistema hizo posible utilizar las herramientas de FSL para la gran cantidad de datos manejados en el estudio.



Figura 3.18: Logotipo de FSL.

De entre las múltiples herramientas disponibles en FSL, cabe mencionar especialmente TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) y *randomise*, cuyo uso será detallado en su apartado correspondiente. Del mismo modo, se hizo uso de FSLView, un visor de volúmenes cerebrales 2D/3D que permitió visualizar las imágenes obtenidas tras llevar a cabo cada uno de los pasos del procesamiento de las imágenes.

La instalación de FSL se lleva a cabo siguiendo la documentación a la que se puede acceder a través del siguiente enlace: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FslInstallation>. Las descargas disponibles para las versiones Debian/Ubuntu pueden encontrarse en Neurodebian: <http://neuro.debian.net/pkgs/fsl-complete.html>. Tras seleccionar la versión acorde al sistema operativo sólo resta configurar el sistema para poder utilizar las herramientas de FSL desde el terminal.

Los pasos a seguir para llevar a cabo la configuración del sistema se encuentran disponibles en el siguiente enlace: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FslInstallation/ShellSetup>. Dicha configuración depende de si el terminal es de tipo BASH o TCSH. En el primer caso, basta con añadir las siguientes líneas al fichero `.bash_profile` o `.profile`:

```
FSLDIR=/usr/local/fsl
. ${FSLDIR}/etc/fslconf/fsl.sh
PATH=${FSLDIR}/bin:${PATH}
export FSLDIR PATH
```

En el caso de utilizar un terminal de tipo TCSH debe accederse al archivo `.tcsh` y añadir lo siguiente:

```
setenv FSLDIR /usr/local/fsl
source ${FSLDIR}/etc/fslconf/fsl.csh
setenv PATH ${FSLDIR}/bin:${PATH}
```

En ambos casos deberá sustituirse `/usr/local/fsl` por la ruta de instalación del programa en el equipo pertinente.

Una vez concluida dicha configuración, se está en disposición de utilizar todas las herramientas con las que cuenta FSL.

3.10. Conclusión del capítulo

En este capítulo se han recogido los materiales y herramientas utilizados durante la realización de este proyecto. Antes de proceder a abordar las cuestiones tratadas posteriormente, resulta de vital importancia familiarizarse con los recursos presentados anteriormente, proporcionándose en este capítulo una guía para alcanzar dicho objetivo.

Capítulo 4

Métodos empleados

4.1. Introducción del capítulo

Este capítulo tiene como propósito recoger los diferentes métodos empleados al llevar a cabo el análisis de las imágenes de tensor de difusión necesario para la obtención de los resultados. La figura 4.1 resume el flujo de trabajo general del proyecto, mientras que la figura 4.2 hace lo propio en cuanto al procesamiento de las imágenes de tensor de difusión.

A lo largo del capítulo se describe la extracción de los datos necesarios para llevar a cabo el análisis estadístico, prestando especial atención al procesamiento de las imágenes de tensor de difusión y a la construcción de la tabla de características. Del mismo modo, se desarrolla la parte correspondiente al análisis estadístico de los datos previamente obtenidos.

Todos los algoritmos descritos durante el capítulo disponen de su correspondiente documentación de manera adjunta en la demo del trabajo.

4.2. Procesamiento de imágenes de tensor de difusión

En este punto se describe el procedimiento del procesamiento de imágenes DTI, que consta de los siguientes pasos [19]:

1. Corrección del ángulo oblicuo.
2. Corrección de artefactos de susceptibilidad magnética.
3. Corrección de las distorsiones producidas por las corrientes de Foucault y del movimiento.
4. Rotación de la tabla de gradientes.
5. Ajuste de datos y estimación de medidas DTI.
6. Artefactos y ruido.
7. Normalización.

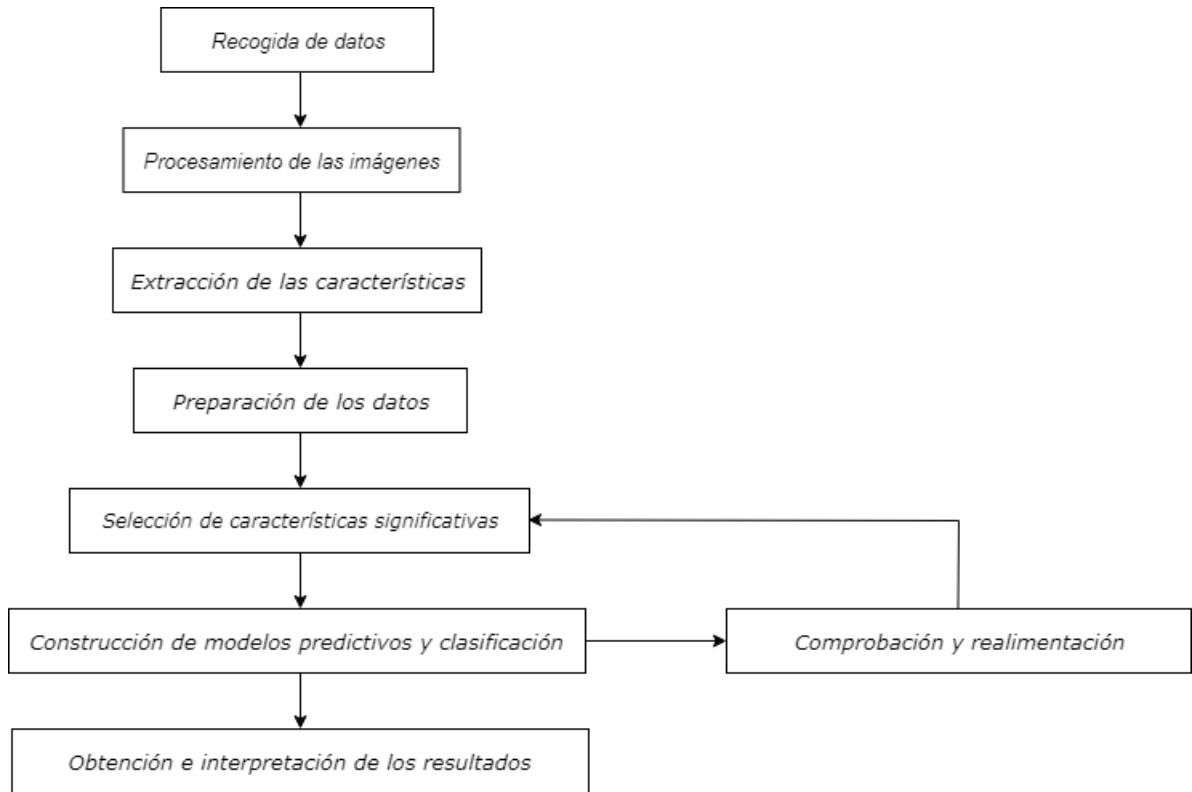


Figura 4.1: Flujo de trabajo general del proyecto.

4.2.1. Corrección del ángulo oblicuo

Lo importante en este punto es el ángulo oblicuo existente entre el escáner y las coordenadas de la imagen. Tanto las coordenadas del escáner como las de las imágenes están basadas en el sistema de tres coordenadas representado por las direcciones x , y , z . El primer paso fundamental de procesamiento es corregir dicho ángulo con el objetivo de preservar correctamente la información vectorial que permitirá formar el tensor de difusión [19]. Para ello puede hacerse uso de:

- <https://lcni.uoregon.edu/downloads/mriconvert>
- <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/toolbox/>
- <http://www.exploredti.com/>

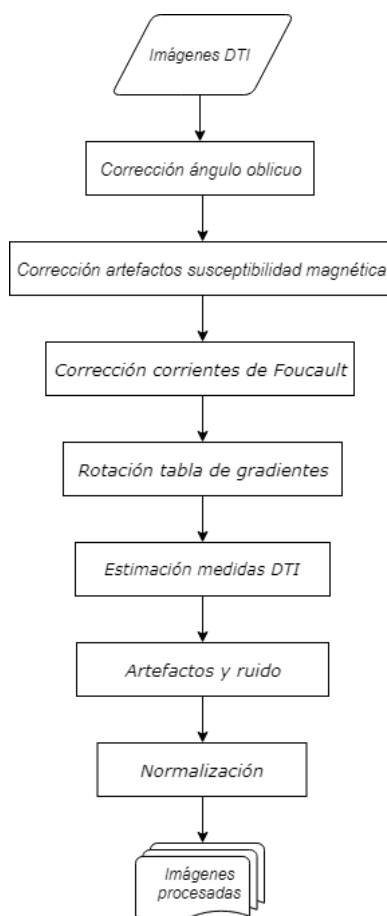


Figura 4.2: Flujo de trabajo del procesamiento de imágenes de tensor de difusión.

4.2.2. Corrección de artefactos de susceptibilidad magnética

Los datos de la DTI son adquiridos mediante el uso de una secuencia de imágenes de tipo eco-planar (*echo planar imaging sequence*, EPI) [19]. EPI es una secuencia de imágenes rápida que sufre de artefactos de susceptibilidad magnética debido a heterogeneidades en el campo magnético. Estos artefactos se producen debido a las diferencias presentes en las propiedades magnéticas de los distintos tejidos. Existen varios métodos para su corrección:

- <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FUGUE>
- <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TOPUP>
- <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/toolbox/fieldmap/>

4.2.3. Corrección de las distorsiones producidas por las corrientes de Foucault y de movimiento

Las corrientes de Foucault son corrientes, generadas debido a los gradientes de difusión, que circulan en la dirección opuesta a la corriente principal [19]. Los artefactos de las corrientes de Foucault ocurren debido a la activación y desactivación de los gradientes de difusión durante la adquisición de las imágenes, causando un sesgo (cambio en la geometría de un objeto) y escalado (cambio del tamaño).

La mayoría de los softwares de procesamiento de imágenes DTI cuentan con herramientas dedicadas a la corrección de las corrientes de Foucault, así como del movimiento del paciente durante la adquisición de las imágenes [19]. Entre las herramientas capaces de realizar dichas correcciones se encuentran:

- http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl-4.1.9/fdt/fdt_eddy.html
- <https://www.mristudio.org/wiki/DtiStudioV2>

4.2.4. Rotación de la tabla de gradientes

Una vez ha sido realizada la corrección de las distorsiones producidas por las corrientes de Foucault, la tabla de gradientes necesita ser reorientada [19], de modo que la tabla es multiplicada por la matriz afín de 12 parámetros obtenida de la corrección correspondiente a las corrientes de Foucault. Este paso garantiza que la tabla de gradientes tenga la misma orientación que las imágenes DTI. Una herramienta capaz de desempeñar dicha función se encuentra en el software FSL a través del comando `rotate_bvecs`.

4.2.5. Ajuste de datos y estimación de medidas DTI

Finalmente, las imágenes de difusión son ajustadas al modelo DTI, referido al modelo utilizado para caracterizar la difusión de las moléculas de agua en los tejidos [19]. A continuación, se estiman las siguientes medidas DTI de anisotropía y difusividad: anisotropía fraccional (*fractional anisotropy*, FA), difusividad media (*mean diffusivity*, MD), difusividad axial (*axial diffusivity*, AxD) y difusividad radial (*radial diffusivity*, RD). Para la aplicación del modelo de tensor de difusión pueden utilizarse los siguientes softwares:

- FSL
- SPM
- DTI studio
- Explore DTI
- TrackVis (<http://trackvis.org/>)

4.2.6. Artefactos y ruido

La presencia de ruido durante la realización de la DTI puede causar errores a la hora de medir la anisotropía [19], así como el seguimiento de las fibras. El ruido puede ser eliminado por medio de un filtro en lo que se conoce como regularización. Uno de los métodos de postprocesamiento utilizados para el filtrado del ruido es el suavizado espacial, que puede ser realizado de tres maneras:

- Suavizando las imágenes de difusión antes de aplicar el tensor.
- Suavizar los autovectores y autovalores.
- Suavizando propiamente el tensor.

4.2.7. Normalización

Técnicas de análisis como la morfometría basada en vóxel (*voxel based morphometry*, VBM) o el TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) requieren un registro de las imágenes de los sujetos mediante el uso de una plantilla [19]. Ésto se hace con el objetivo de garantizar que se estén comparando regiones homólogas entre los diferentes grupos de pacientes. Para llevar a cabo el registro, lo más eficaz es utilizar la información del tensor de difusión [19], que proporciona una mejor normalización de la morfología de los tractos.

4.3. Extracción de datos

4.3.1. Adquisición de datos desde ADNI

Una vez expuestas las principales alternativas a la hora de llevar a cabo el pre-procesamiento de las imágenes de tensor de difusión, es necesario detallar el procedimiento seguido en cuanto a las imágenes de la base de datos de ADNI, las cuales han sido utilizadas en el ámbito de este proyecto. El protocolo de adquisición de datos se ha extraído directamente del manual de usuario de ADNI referente al *pipeline* de procesamiento y análisis MRI, originalmente publicado como *Alzheimer's Disease Neuro Imaging III (ADNI3) MRI Analysis User Document: MRI Analysis Processing Pipeline Suggestions and Tips* y del artículo de Nir *Diffusion Tensor Imaging Summary Statistics of White Matter Regions of Interest*.

En una visita típica de un paciente, se adquiere una imagen denominada *Axial DTI* por medio del escáner. El primer paso del pre-procesamiento es inspeccionar visualmente las imágenes y llevar a cabo la extracción automática del cerebro (*skull-stripping*) por medio de la herramienta BET (*Brain Extraction Tool*) de FSL, la cual proporciona una solución robusta para la mayoría de *datasets*. Seguidamente se tratan de corregir las posibles distorsiones producidas por las corrientes de Foucault (*Eddy Current Correction*), haciendo uso de la herramienta *eddy_correct* de FSL, así como los artefactos de susceptibilidad magnética ocasionados por la secuencia EPI. Posteriormente, se aplica una normalización espacial a través de la herramienta *flirt* de FSL comprobado visualmente, una vez realizado, que las imágenes se encuentren en el mismo espacio y linealmente alineadas. Finalmente, se aplica el modelo de tensor de difusión mediante la herramienta *dtifit* de FSL, obteniendo como resultado los mapas de FA, MD, RD y AxD a partir de los autovalores resultantes del tensor. La imagen de FA del atlas JHU DTI [13] se registra elásticamente para cada sujeto y la deformación se aplica al etiquetado estereotáxica del atlas JHU *Eve* de la sustancia blanca. Para cada sujeto se extrae el valor medio de FA, MD, RD y AxD de 57 regiones de interés (ROIs) de sustancia blanca, siendo las imágenes resultantes: *corrected_FA_image*, *corrected_AD_image*, *corrected_MD_image*, y *corrected_RD_image*, que serán las imágenes de partida de este proyecto.

4.3.2. getNiiFiles.m

El primer paso a realizar para llevar a cabo el procesamiento de imágenes de tensor de difusión, después de haberlas descargado de la base de datos de ADNI (Alzheimers Disease Initiative), es organizar los archivos .nii de forma que su localización resulte cómoda y accesible.

En `source_dir` se localizan los archivos de partida, siendo `dest_dir` el directorio de destino de los archivos ordenados.

```
source_dir = '/home/icatalinas/Demo/DTI/ADNI/Orig /';
dest_dir = '/home/icatalinas/Demo/DTI/ADNI/Sorted /';
```

A continuación, deberán crearse en `dest_dir` los directorios donde se alojarán cada una de las imágenes correspondientes a la anisotropía fraccional (fractional anisotropy, FA), difusividad axial (axial diffusivity, AD), difusividad media (mean diffusivity, MD) y difusividad radial (radial diffusivity, RD).

```
mkdir( fullfile( dest_dir, 'FA' ) );
mkdir( fullfile( dest_dir, 'AD' ) );
mkdir( fullfile( dest_dir, 'MD' ) );
mkdir( fullfile( dest_dir, 'RD' ) );
```

Seguidamente se entra en un bucle que se repite tantas veces como imágenes de partida se encuentren alojadas en `source_dir`. Dentro de dicho bucle se encuentra repetido cinco veces el mismo fragmento de código para cada una de las medidas anteriormente citadas, variando únicamente el nombre de las variables y los directorios para cada caso. El directorio dentro de `source_dir` relativo a cada sujeto de estudio se recoge en `subj_dir`. En el interior del directorio de cada sujeto se encuentran los directorios contenedores de las imágenes corregidas de cada medida: `corrected_AD_image`, `corrected_FA_image`, `corrected_MD_image` y `corrected_RD_image`, los cuales se denotan en el código mediante `AD_dir`, `FA_dir`, `MD_dir` y `RD_dir`. A la variable `aux` se le asigna en cada caso un archivo .nii con el nombre del sujeto, procediendo finalmente a mover, mediante la función `system` cada uno de dichos archivos a su directorio correspondiente para cada medida dentro de `source_dir`. Dicho procedimiento se repite para cada uno de los diferentes sujetos de estudio.

Tras concluir la ejecución de la función `getNiiFiles`, se obtienen como resultado los archivos .nii correspondientes a cada sujeto organizados en directorios FA, AxD, MD y RD de `source_dir`, de modo que se está en condiciones de comenzar con el análisis de las imágenes propiamente dicho.

Algoritmo 1 getNiiFiles.m: Organización de las imágenes .nii

Entrada: Imágenes .nii de FA, AxD, MD y RD descargadas de ADNI**Salida:** Imágenes .nii organizadas de manera más accesible

```
1: Crear directorios para cada una de las medidas.
2: para i=1: longitud directorio AxD hacer
3:   Mover las imágenes de las medidas de AxD a su directorio correspondiente.
4: fin para
5: para i=1: longitud directorio MD hacer
6:   Mover las imágenes de las medidas de MD a su directorio correspondiente.
7: fin para
8: para i=1: longitud directorio RD hacer
9:   Mover las imágenes de las medidas de RD a su directorio correspondiente.
10: fin para
11: para i=1: longitud directorio FA hacer
12:   Mover las imágenes de las medidas de FA a su directorio correspondiente.
13: fin para
```

4.3.3. Estadística espacial basada en tracto

La estadística espacial basada en tracto (Tract-Based Spatial Statistics, TBSS) [24] es la herramienta para el análisis de la sustancia blanca de FSL que se toma como punto de partida. A lo largo de esta sección se desarrolla lo recogido por Delfina Braggio en *Técnicas de análisis y cuantificación en imagen médica en el estudio de enfermedades neuronales* [4].

La ejecución de TBSS abarca los siguientes pasos:

- Crear imágenes FA a partir de los datos de entrada.
- **tbss_1_preproc**: Preparar los datos de FA en el directorio de trabajo de TBSS en el formato adecuado.
- **tbss_2_reg**: Aplicación del registro no lineal a todas las imágenes FA en el espacio estándar.
- **tbss_3_postreg**: Crear la imagen FA promedio y esqueletizarla.
- **tbss_4_prestats**: Proyectar todos los datos de FA de los sujetos en la esqueletización de FA promedio.
- Análisis estadístico de los datos de la FA esqueletizada.

Del orden de ejecución anterior se deduce que TBSS cuenta con 4 módulos principales [4], de cuyo funcionamiento se ofrece una descripción detallada en los siguientes subapartados.

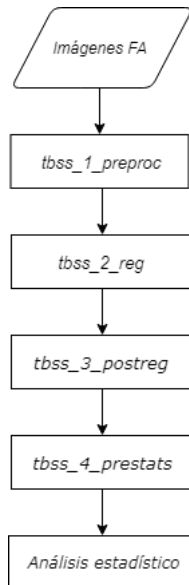


Figura 4.3: Flujo de trabajo de TBSS.

tbss_1_preproc

`tbss_1_preproc` es el primer módulo de los que componen TBSS. Se encarga de llevar a cabo una serie de tareas de preprocesamiento tales como escalar los volúmenes de las imágenes y erosionar ligeramente los mapas de anisotropía fraccional.

La ejecución de `tbss_1_preproc` se lleva a cabo a través del comando `tbss_1_preproc*.nii.gz`. La ejecución de este comando hace que se obtengan como salida las imágenes preprocesadas y nuevas máscaras en un nuevo subdirectorio llamado FA, reubicando además las imágenes originales en subdirectorio llamado `origdata`. La bibliografía recomienda agrupar todas las imágenes FA de entrada de los sujetos en un mismo directorio.

Además de esto, `tbss_1_preproc` genera un nuevo directorio llamado `slicedir` con un archivo `.html` llamado `index` que permite visualizar las distintas imágenes de entrada para comprobar posibles errores de preprocesamiento.

tbss_2_reg

`tbss_2_reg` se encarga de llevar a cabo el registro no lineal, alineando todas las imágenes de FA a un espacio estándar de $1 \times 1 \times 1$ mm. Existen tres posibles opciones de realizar este paso dependiendo de la imagen objetivo que se desee utilizar:

- **Opción -T:** utilizar la imagen de espacio estándar FMRIB58_FA como objetivo para el registro no lineal.
- **Opción -t:** utilizar como imagen objetivo una imagen seleccionada manualmente.
- **Opción -n:** encontrar la mejor imagen (sujeto más típico del conjunto) y utilizarla como imagen objetivo.

La ejecución de este módulo se lleva a cabo mediante el uso del comando `tbss_2_reg` [opcion]. Como entrada utiliza las imágenes preprocesadas y como salida genera tantas imágenes .nii como sujetos por cada sujeto, las cuales representan las modificaciones a realizar para alinearse con cada uno de los demás sujetos.

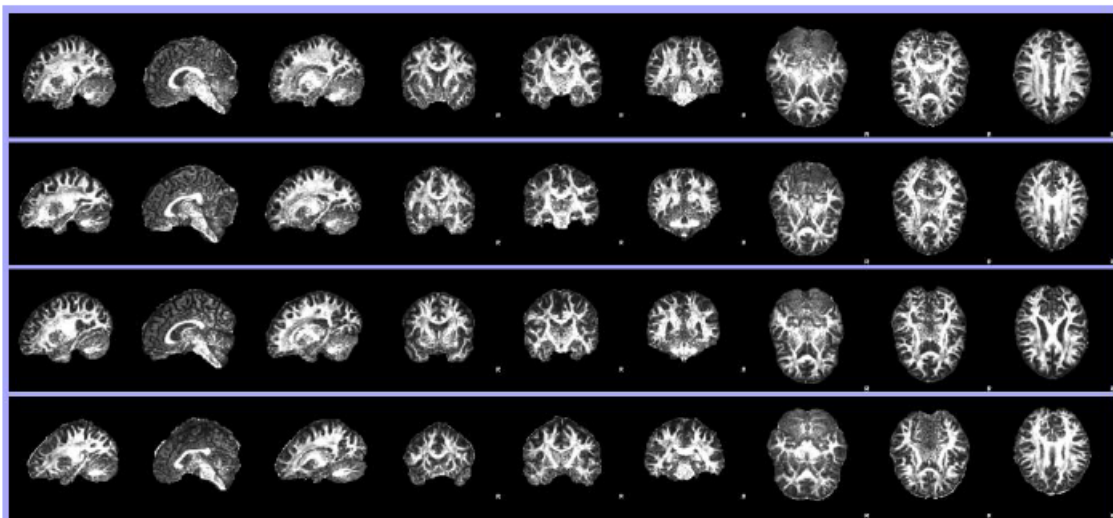


Figura 4.4: Ejemplo de archivo `index.html` obtenido como resultado de aplicar `tbss_1_preproc`.

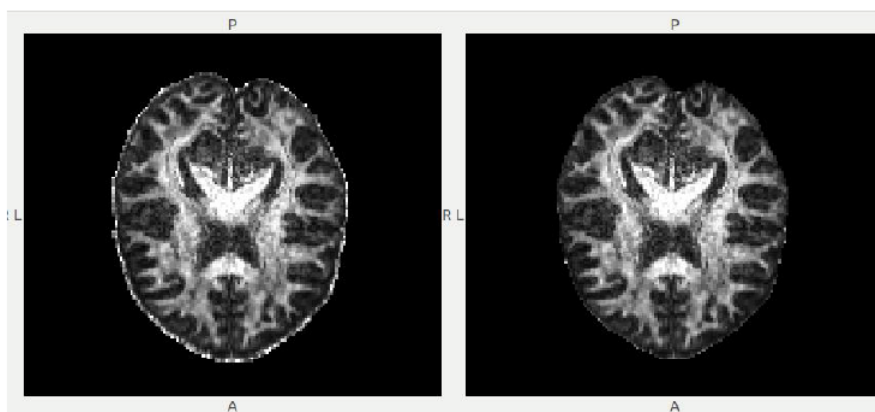


Figura 4.5: Ejemplo de mapa de FA original (izquierda) y el mismo corte del mapa tras aplicar `tbss_1_preproc` (derecha).

`tbss_3_postreg`

`tbss_3_postreg` es el siguiente módulo de TBSS y se encarga de aplicar las transformaciones geométricas no lineales encontradas en el paso previo a todos los sujetos y una transformación afín posterior para introducirlos en el espacio estándar MNI152 1x1x1mm. Tras ello, procede a aglutinar todas la imágenes FA en una única imagen 4D llamada `all_FA` en un nuevo sub-directorio llamado `stats`, en el que cada volumen corresponde a un sujeto. Además, se crea el promedio de todas las imágenes FA llamado `mean_FA` (imagen más suavizada y menos nítida).

A partir de `mean_FA` se genera su esqueletización `mean_FA_skeleton`, que representa los tractos comunes a todos los sujetos, representándolos como una línea o superficie del centro del centro del tracto original. Esto lo realiza filtrando los vóxeles con mayor FA a lo largo de líneas transversales a cada tracto.

La ejecución de dicho módulo se lleva a cabo a través del comando `tbss.3_postreg -S` para obtener `mean_FA` y `mean_FA_skeleton` como promedio de todos los sujetos de estudio o `tbss.3_postreg -T` si se desea utilizar la imagen FA promedio FMRIB58_FA y su esqueletización.

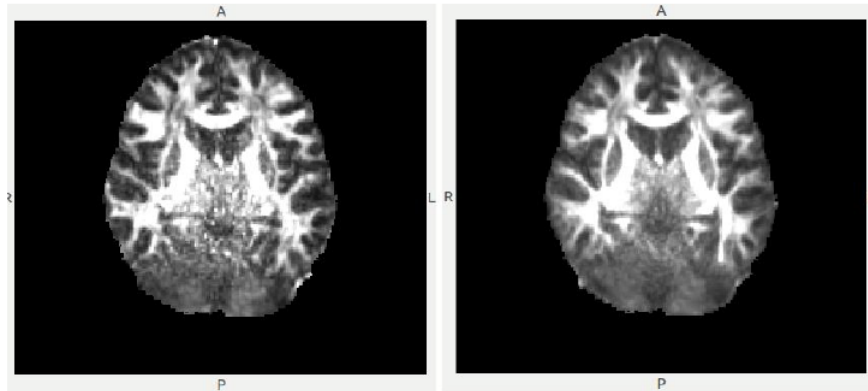


Figura 4.6: Ejemplo de mapa de un sujeto (izquierda) y el mismo corte de la imagen `mean_FA` (derecha).

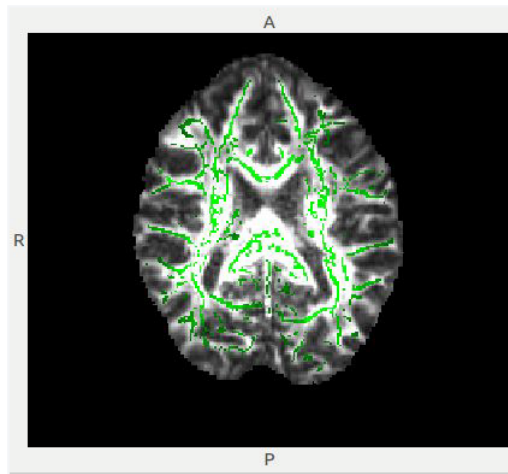


Figura 4.7: Ejemplo de imagen `mean_FA_skeleton` (verde) superpuesto sobre la imagen `all_FA`.

tbss_4_prestats

tbss_4_prestats representa el último módulo dentro de TBSS, y se encarga de limitar la imagen esqueletizada promedio de FA `mean_FA_skeleton` a un umbral prefijado de FA que se recomienda que sea 0.2. Esto se lleva a cabo proyectando las imágenes de FA de cada sujeto en la esqueletización `mean_FA_skeleton` (se busca para todas las imágenes el valor máximo de FA en el camino perpendicular a cada tracto y se asigna dicho valor de FA al vóxel de la esqueletización, logrando una alineación de la esqueletización y las imágenes de FA de cada sujeto sin requerir un registro no lineal óptimo). La ejecución de dicho módulo se lleva a cabo a través del comando `tbss_4_prestats 0.2`.

Como salida se obtienen `all_FA_skeletonised`, `mean_FA_skeleton_mask` y `mean_FA_skeleton_mask_dst` (mapa de distancias entre los tractos de la esqueletización y el resto de vóxeles de la imagen utilizada al proyectar todos los sujetos sobre la esqueletización).

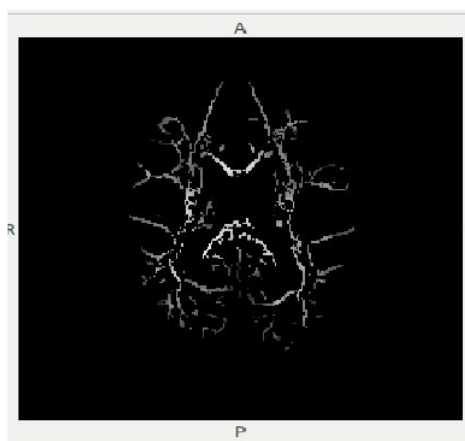


Figura 4.8: Ejemplo de un volumen correspondiente a `all_FA_skeletonised`.

4.3.4. Protocolo ENIGMA para el procesamiento de imágenes de tensor de difusión

La red ENIGMA (*Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis*) es un grupo de investigación a nivel mundial que abarca campos tales como la genómica, la neurología y la psiquiatría con el objetivo de comprender la estructura y funcionalidad cerebral a través de técnicas como la MRI (*Magnetic Resonance Imaging*), la fMRI (*Functional Magnetic Resonance Imaging*) y la DTI (*Diffusion Tensor Imaging*).

El protocolo ENIGMA-DTI proporciona un procedimiento estándar para el procesamiento de las imágenes de tensor de difusión.

Protocolo ENIGMA-DTI

El procedimiento mostrado en este apartado permite registrar y esqueletizar las imágenes de FA (*Fractional Anisotropy*) conforme al atlas DTI utilizado por el protocolo ENIGMA-DTI para la realización del análisis TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*).

Se asume que los pasos anteriores de preprocesamiento tales como la corrección de las distorsiones introducidas por las corrientes de Foucault (*eddy currents*), la creación de la máscara, el cálculo del tensor de difusión y la creación de los mapas de FA han sido ya previamente realizadas. Teniendo ésto en cuenta:

1. Descargar una copia de la plantilla de ENIGMA-DTI para el mapa de FA, su esqueletización, las máscaras y el correspondiente mapa de distancia desde el siguiente enlace en un directorio (por ejemplo /enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets/): <http://enigma.ini.usc.edu/wp-content/uploads/2013/02/enigmaDTI.zip>

El fichero descargado contendrá los siguientes archivos:

- ENIGMA_DTI_FA.nii.gz
- ENIGMA_DTI_FA_mask.nii.gz
- ENIGMA_DTI_FA_skeleton.nii.gz
- ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask.nii.gz
- ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask_dst.nii.gz

2. Copiar todas las imágenes de FA en un directorio:
cp /subject*_folder/subject*_FA.nii.gz /enigmaDTI/TBSS/run_tbss/
3. Ejecutar el primer módulo de TBSS: **tbss_1_preproc**
cd /enigmaDTI/TBSS/run_tbss/
tbss_1_preproc *.nii.gz
4. Ejecutar el segundo módulo de TBSS: **tbss_2_reg**
tbss_2_reg -t ENIGMA_DTI_FA.nii.gz
5. Ejecutar el tercer módulo de TBSS: **tbss_3_postreg**
tbss_3_postreg -S
6. Crear un nuevo directorio para la versión editada:
mkdir /enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/

Crear una máscara común para el estudio en específico y guardar como:
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_mask.nii.gz

Crear máscaras y renombrar las plantillas ENIGMA-DTI para obtener los archivos necesarios para finalizar la ejecución de TBSS:

```
fslmaths /enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets/ENIGMA_DTI_FA.nii.gz -
mas /enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_mask.nii.gz
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA.nii.gz
```

```

/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets/ENIGMA_DTI_FA_skeleton.nii.gz -mas
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_mask.nii.gz
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_skeleton.nii.gz

```

El fichero debe contener ahora:

```

/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA.nii.gz
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_mask.nii.gz
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_skeleton.nii.gz

```

7. Ejecutar el módulo final de TBSS: **tbss_4_prestats**

```
tbss_4_prestats -0.049
```

La salida será:

```
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_skeleton_mask_dst
```

El directorio debe contener ahora:

```

/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA.nii.gz
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_mask.nii.gz
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_skeleton.nii.gz
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_skeleton_mask.nii.gz
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_skeleton_mask_dst.nii.gz

```

8. Para llevar a cabo el procesamiento de una forma más rápida, es de ayuda ejecutar la proyección en un solo sujeto a la vez, moviendo la imagen FA de cada sujeto a su propio directorio:

```

cd /enigmaDTI/TBSS/run_tbss/
for subj in subj_1 subj_2 ... subj_N
do

mkdir -p ./FA_individ/$subj/stats/
mkdir -p ./FA_individ/$subj/FA/
cp ./FA/$subj_*.nii.gz ./FA_individ/$subj/FA/

```

9. Esqueletizar las imágenes proyectando la esqueletización ENIGMA en ellas:

```

cd /enigmaDTI/TBSS/run_tbss/
for subj in subj_1 subj_2 ... subj_N
do

$FSLPATH/tbss_skeleton -
i ./FA_individ/$subj/FA/$subj_masked_FA.nii.gz -p 0.049
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_skeleton_mask_dst
$FSLPATH/data/standard/LowerCingulum_1mm.nii.gz ./FA_individ/$subj/FA
/$subj_masked_FA.nii.gz ./FA_individ/$subj/stats/$subj_masked_FAske
l.nii.gz -s
/enigmaDTI/TBSS/ENIGMA_targets_edited/mean_FA_skeleton_mask.nii.gz

```

Una vez realizados los pasos anteriores, se tienen ya las imágenes propias en el espacio ENIGMA-DTI con las correspondientes proyecciones.

4.3.5. TBSS.m

El siguiente paso a realizar para llevar a cabo el análisis de las imágenes de tensor de difusión es registrar y esqueletizar las imágenes de FA en el atlas de ENIGMA-DTI, para lo cual se utiliza la función TBSS. Dicha función realiza el análisis TBSS (Tract-Based Spatial Statistics).

Antes de comenzar con la ejecución de la función, es necesario descargar las plantillas de ENIGMA_DTI_FA que se detallarán a continuación, y guardarlas en un directorio que sea accesible posteriormente.

Inicialmente se definen una serie de variables que serán empleadas a lo largo del código, referidas a una serie de directorios clave en la ejecución de la función. De este modo, se conciben las siguientes variables:

- **pathFA:** directorio donde se alojan las imágenes de FA de cada sujeto tras haber ejecutado la función `getNiiFiles`.

```
pathFA = '/home/icatalinas/Demo/DTI/ADNI/Sorted/FA/';
```

- **pathSubj:** directorio que debe ser creado previamente, donde se copiarán todas las imágenes de FA de cada sujeto.

```
pathSubj = '/home/icatalinas/Demo/DTI/run_tbss/';
```

- **pathTargetFA:** imagen ENIGMA_DTI_FA (ENIGMA_DTI_FA.nii.gz).

```
'/home/icatalinas/Demo/DTI/ENIGMA_targets/  
/ENIGMA_DTI_FA.nii.gz';
```

- **pathTargetFA_mask:** máscara de la imagen ENIGMA_DTI_FA (ENIGMA_DTI_FA_mask.nii.gz).

```
pathTargetFA_mask = '/home/icatalinas/Demo/DTI/  
/ENIGMA_targets/  
/ENIGMA_DTI_FA_mask.nii.gz';
```

- **pathTargetSkeleton_mask:** directorio donde se encuentra la esqueletización de la máscara de ENIGMA_DTI_FA (ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask.nii.gz).

```
pathTargetSkeleton_mask =  
'/home/icatalinas/Demo/DTI/ENIGMA_targets/  
/ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask.nii.gz';
```

- **pathTargetSkeleton_mask_dst:** directorio donde se encuentra el mapa de distancia de la esqueletización de la máscara de ENIGMA_DTI_FA (ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask_dst.nii.gz).

```
pathTargetSkeleton_mask_dst =  
'/home/icatalinas/Demo/DTI/ENIGMA_targets/  
/ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask_dst.nii.gz';
```

- **pathLowerCingulum:** imagen estándar de 1 mm del *lower cingulum*, que será utilizada para esqueletizar las imágenes de FA proyectando la esqueletización de ENIGMA en ellas.

```
pathLowerCingulum =
'/usr/share/fsl/5.0/data/standard/
/LowerCingulum_1mm.nii.gz';
```

Lo primero que lleva a cabo el código es determinar el número de imágenes de FA .nii existentes en path_FA (igual al número de sujetos), y almacenar dicho número en la variable numImg.

```
listImg=dir(strcat(pathFA, '*.*nii'));
numImg=numel(listImg);
```

A continuación se entra dentro de un bucle que se repite numImg veces para mover las imágenes de FA .nii desde pathFA hasta pathSubj. Tras ello, se accede a pathSubj y se vuelve a determinar el número de imágenes de FA .nii existentes, comprobando que se han movido las imágenes de todos los sujetos, y almacenando de nuevo dicho número en la variable numImg.

```
for i=1:numImg
    orig_FA = strcat(pathFA, listImg(i).name);
    dest_FA = strcat(pathSubj, listImg(i).name);
    system(['mv ', orig_FA, ' ', dest_FA]);
end
cd(pathSubj);
listImg = dir(strcat(pathSubj, '*.*nii'));
numImg = numel(listImg);
```

Seguidamente se procede a hacer uso de las distintas herramientas de FSL concernientes al análisis TBSS. El primer paso utiliza la herramienta `tbss_1_preproc`, que crea los archivos `_FA.nii.gz` y `_FA_mask.nii.gz` de cada sujeto en `pathSubjFA`, y las imágenes de FA .png de cada sujeto en `pathSubjFA/slicesdir` y mueve las imágenes originales de FA .nii a `pathSubjorigdata`. El segundo paso utiliza la herramienta `tbss_2_reg` conforme a la plantilla `ENIGMA_DTI_FA.nii.gz`, que crea las imágenes `_FA_to_target.nii.gz` y `_FA_to_target_warp.nii.gz` de cada sujeto en `pathSubjFA`, siendo este paso el que tiene un mayor tiempo de ejecución. El tercer paso utiliza la herramienta `tbss_3_postreg`, que crea la imagen 4D `all_FA.nii.gz`, la media de todas las imágenes de FA `mean_FA.nii.gz` y la esqueletización de dicha imagen `mean_FA_skeleton.nii.gz` en `pathSubjstats`. El último paso utiliza la herramienta `tbss_4_prestats`, que crea una imagen 4D que contiene todas las imágenes esqueletizadas (`all_FA_skeletonised.nii.gz`), una máscara binaria del esqueleto (`mean_FA_skeleton_mask.nii.gz`) y un mapa de distancia a partir de dicha máscara del esqueleto (`mean_FA_skeleton_mask_dst.nii.gz`).

```

tbss1 = sprintf('fsl5.0-tbss_1_preproc *.nii \n');
disp(tbss1)
system(tbss1)

tbss2 = sprintf('fsl5.0-tbss_2_reg -t %s \n', pathTargetFA);
disp(tbss2)
system(tbss2)

tbss3 = sprintf('fsl5.0-tbss_3_postreg -S \n');
disp(tbss3)
system(tbss3)

tbss4 = sprintf('fsl5.0-tbss_4_prestats 0.2 \n');
disp(tbss4)
system(tbss4)

```

Finalmente se entra dentro de un bucle que se repite `numImg` veces, que primeramente crea los directorios `FA_individ/sujeto/FA` y `FA_individ/sujeto/stats`, si el análisis es de tipo transversal, y `FA_individ/visita/FA` y `FA_individ/visita/stats` si es de tipo longitudinal, dentro de `pathSubj`. A continuación copia las imágenes `_FA.nii.gz`, `_FA_mask.nii.gz`, `_FA_to_target.nii.gz` y `_FA_to_target_warp.nii.gz` (contenidas en `pathSubjFA`) en `pathSubjFA_individ/sujeto/FA`. Posteriormente se utiliza la herramienta `fslmaths` para obtener la imagen `_masked_FA.nii.gz`, haciendo uso de las imágenes `_to_target.nii.gz` y `_masked_FA.nii.gz` contenidas en `pathSubjFA_individ/sujeto/FA` y la guarda en ese mismo directorio. Seguidamente se hace uso de la herramienta `tbss_skeleton` para esqueletizar cada imagen y de este modo obtener la imagen `_masked_FAskel.nii.gz` en `pathSubjFA_individ/sujeto/stats`, siendo la entrada la imagen `_masked_FA.nii.gz`, el umbral `0.049`, el mapa de distancia `ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask_dst.nii.gz`, la máscara de referencia `LowerCingulum_1mm.nii.gz`, los datos 4D `_masked_FA.nii.gz`, los datos proyectados `_masked_FAskel.nii.gz` y el atlas `ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask.nii.gz`.

Algoritmo 2 TBSS.m: Esqueletización de las imágenes de FA

Entrada: Imágenes de FA, atlas de ENIGMA-DTI

Salida: Imágenes de FA esqueletizadas

- 1: `tbss_1_preproc`
 - 2: `tbss_2_reg`
 - 3: `tbss_3_postreg`
 - 4: `tbss_4_prestats`
 - 5: **para** `i=1:numImg` **hacer**
 - 6: Esqueletizar las imágenes de FA.
 - 7: **fin para**
-

4.3.6. TBSS_non_FA.m

El propósito de esta función es llevar a cabo el análisis TBSS para extraer las diferentes medidas de difusividad, incluyendo la difusividad media, axial y radial (denotadas por MD, AD y RD respectivamente).

Inicialmente se definen una serie de variables que serán empleadas a lo largo del código, referidas a una serie de directorios clave en la ejecución de la función. De este modo, se conciben las siguientes variables:

- **FSLDIR:** directorio donde se encuentra instalado FSL.

```
FSLDIR = '/usr/share/fsl/5.0/';
```

- **ENIGMAtemplateDirectory:** directorio donde se guardaron las plantillas ENIGMA_DTI_FA descargadas anteriormente.

```
ENIGMAtemplateDirectory = '/home/icatalinas/Demo/DTI/ENIGMA_targets/';
```

- **parentDirectory:** directorio principal donde se llevará a cabo el análisis.

```
parentDirectory = '/home/icatalinas/Demo/DTI/run_tbss/';
```

- **dtifit_folder:** directorio de destino de los archivos ordenados mediante la función getNiiFiles.

```
dtifit_folder = '/home/icatalinas/Demo/DTI/ADNI/Sorted/';
```

- **template:** directorio donde se localiza la imagen estándar FMRIB58_FA_1mm.

```
template = strcat(FSLDIR, 'data/standard/FMRIB58_FA_1mm');
```

- **enigma_FAmask:** directorio donde se encuentra la máscara de ENIGMA_DTI_FA (ENIGMA_DTI_FA_mask.nii.gz).

```
enigma_FAmask = strcat(ENIGMAtemplateDirectory, 'ENIGMA_DTI_FA_mask.nii.gz');
```

- **enigma_FA:** directorio donde se encuentra la plantilla de ENIGMA_DTI_FA (ENIGMA_DTI_FA.nii.gz).

```
enigma_FA = strcat(ENIGMAtemplateDirectory, 'ENIGMA_DTI_FA.nii.gz');
```

- **enigma_skelet_dst:** directorio donde se encuentra el mapa de distancia de la esqueletización de la máscara de ENIGMA_DTI_FA (ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask_dst.nii.gz).

```
enigma_skelet_dst = strcat(ENIGMAtemplateDirectory, 'ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask_dst.nii.gz');
```

- **enigma_skelet:** directorio donde se encuentra la esqueletización de la máscara de ENIGMA_DTI_FA (ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask.nii.gz).

```
enigma_skelet = strcat(ENIGMAtemplateDirectory,
'ENIGMA_DTI_FA_skeleton_mask.nii.gz');
```

- **LowerCingulum:** directorio donde se encuentra la imagen estándar de 1 mm del lower cingulum.

```
LowerCingulum = strcat(FSLDIR,
'data/standard/LowerCingulum_1mm.nii.gz');
```

El primer paso es copiar las imágenes AD, MD, y RD al directorio principal parentDirectory desde el directorio dtifit_folder. A continuación se cambia el actual directorio de trabajo por parentDirectory, enumerando las imágenes nii de partida contenidas en parentDirectoryorigdata y guardando el resultado en list_Subj. Se define DIFF para diferenciar las medidas de AD, MD y RD.

```
system(['cp -r ' dtifit_folder 'AD ' parentDirectory]);
system(['cp -r ' dtifit_folder 'MD ' parentDirectory]);
system(['cp -r ' dtifit_folder 'RD ' parentDirectory]);

cd(parentDirectory);
list_Subj= dir([parentDirectory '/origdata/' '*nii']);
DIFF={'AD', 'MD', 'RD'};
```

Seguidamente se entra en una sucesión de dos bucles anidados: el primero se repite list_Subj veces y el segundo, el número de medidas DIFF. Dentro de este segundo bucle, se crean los directorios DIFF_individsujetoDIFF y DIFF_individsujetostats dentro de parentDirectory. A continuación se utiliza la herramienta de FSL fslmaths para obtener la imagen _DIFF.nii.gz dentro de parentDirectoryDIFF_individsujetoDIFF, la herramienta applywarp para obtener la imagen _DIFF_to_target.nii.gz dentro de parentDirectoryDIFF_individsujetoDIFF, la herramienta fslmaths para obtener la imagen _masked_DIFF.nii.gz dentro de parentDirectoryDIFF_individsujetoDIFF y la herramienta tbss_skeleton para obtener la imagen _masked_DIFFskel.nii.gz dentro de parentDirectoryDIFF_individsujetostats.

Finalmente se entra en otro bucle que se repite el número de medidas DIFF, cuyo objetivo es obtener las imágenes 4D all_AD.nii.gz, all_MD.nii.gz y all_RD.nii.gz y sus esqueletizaciones all_AD_skeletonised.nii.gz, all_MD_skeletonised.nii.gz y all_RD_skeletonised.nii.gz dentro de parentDirectorystats, mediante el uso de la herramienta de FSL tbss_non_FA.

Algoritmo 3 TBSS_non_FA.m: Esqueletización de las imágenes de AxD, MD y RD.

Entrada: Imágenes de AxD, MD y RD, imágenes de FA esqueletizadas, atlas de ENIGMA-DTI

Salida: Imágenes de AxD, MD y RD esqueletizadas

- 1: DIFF='AD','MD','RD';
 - 2: **para** i=1: número de sujetos **hacer**
 - 3: **para** j=1: numel(DIFF) **hacer**
 - 4: Esqueletizar las imágenes de AxD, MD y RD.
 - 5: **fin para**
 - 6: **fin para**
-

4.3.7. randomise.m

Tras haber realizado los anteriores pasos, se obtienen como resultado las imágenes 4D `all_FA.nii.gz`, `all_AD.nii.gz`, `all_RD.nii.gz`, `all_MD_skeletonised.nii.gz`, `all_AD_skeletonised.nii.gz`, `all_RD_skeletonised.nii.gz` y la esqueletización de cada sujeto en los directorios correspondientes.

A la hora de llevar a cabo el análisis estadístico, una de las opciones existentes es la referente al uso de la herramienta *randomise* con GLM (*General Linear Model*). *Randomise* es una herramienta de FSL cuya funcionalidad es llevar a cabo un test no paramétrico con una serie de permutaciones para controlar el ratio de falso positivo, siendo la opción usada para determinar el umbral, el TFCE (*Threshold-Free Cluster Enhancement*), que determina los *clusters* sin tener que definirlos de forma binaria. Antes de ejecutar la herramienta es necesario generar una matriz de diseño (`design.mat`) y un archivo de contrastes (`design.con`) y guardarlas en `stats`.

Inicialmente se definen una serie de variables que serán empleadas a lo largo del código, referidas a una serie de directorios clave en la ejecución de la función. De este modo, se conciben las siguientes variables:

- **stat_dir:** directorio donde se encuentran las imágenes 4D resultantes de los pasos anteriores.

```
stat_dir = '/home/icatalinas/Demo/DTI/run_tbss/stats/';
```

- **designmat:** directorio donde se encuentra la matriz de diseño `design.mat`.

```
designmat = strcat(stat_dir, 'design.mat');
```

- **designcon:** directorio donde se encuentra el archivo de contrastes `design.con`.

```
designcon = strcat(stat_dir, 'design.con');
```

- **mean_FA_skeleton_mask:** directorio donde se encuentra la máscara binaria del esqueleto de la imagen 4D de FA.

```
mean_FA_skeleton_mask = strcat(stat_dir,
'mean_FA_skeleton_mask.nii.gz');
```

Al finalizar la ejecución de la función se obtienen como resultado las siguientes imágenes para cada una de las medidas (FA, AD, MD y RD): `tstat1.nii.gz`, `tstat2.nii.gz`, `tfce_corrptstat1.nii.gz` y `tfce_corrptstat2.nii.gz`, siendo las dos primeras imágenes con valor de t-stats, y las restantes con 1-p valor corregido con un 95 % de probabilidad de que no haya falsos positivos en dichas imágenes.

Tras concluir la ejecución de `randomise.m` es posible realizar una comparación vóxel a vóxel del cerebro al completo, obteniendo como consecuencia los denominados mapas de significancia estadística que serán mostrados posteriormente. Para ello, basta con obtener la representación de $-\log(\text{p-valor})$ en un rango de [1.3, 4], de modo que el p-valor máximo representado sea 0.05.

Las imágenes requeridas para la realización de la representación son las imágenes de p-valor obtenidas mediante el uso de la función `randomise`: `tbss_FA_tfce_corrptstat2.nii.gz`, `tbss_AD_tfce_corrptstat1.nii.gz`, `tbss_MD_tfce_corrptstat1.nii.gz` y `tbss_RD_tfce_corrptstat1.nii.gz`. Ésto es debido al convenio adoptado a la hora de crear las matrices de diseño `design.con` y `design.mat`, donde se estableció que las imágenes acabadas en 1 representen un valor mayor en sujetos pMCI que en sujetos sMCI ($\text{pMCI} > \text{sMCI}$) y las imágenes acabadas en 2 representen un valor mayor en sujetos sMCI que en sujetos pMCI ($\text{sMCI} > \text{pMCI}$). De este modo, las imágenes escogidas para cada una de las medidas de difusión son las siguientes:

- **FA:** `tbss_FA_tfce_corrptstat2.nii.gz`
- **AD:** `tbss_AD_tfce_corrptstat1.nii.gz`
- **MD:** `tbss_MD_tfce_corrptstat1.nii.gz`
- **RD:** `tbss_RD_tfce_corrptstat1.nii.gz`

Algoritmo 4 `randomise.m`

Entrada: Imágenes 4D de FA, AxD, MD y RD. Matriz de diseño (`design.mat`) y archivo de contrastes (`design.con`).

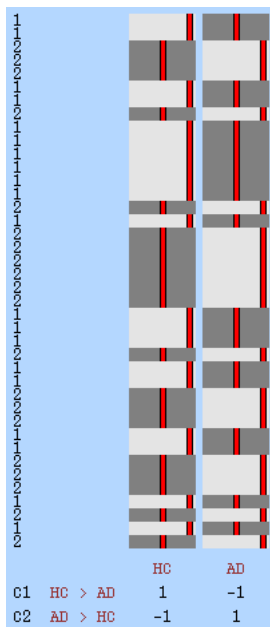
Salida: Imágenes de 1-pvalor

- ```
1: DIFF = 'FA';'AD';'MD';'RD';
2: para i = 1:numel(DIFF) hacer
3: randomise
4: fin para
```
- 

#### Pasos para la construcción de la matriz de diseño (`design.mat`) y el archivo de contrastes (`design.con`)

1. Ejecutar en el terminal el comando `glm_gui`, lo cual hará que aparezcan dos pantallas: *GLM Setup* y *General Linear Model*.
2. En la pantalla *GLM Setup*, seleccionar en el desplegable *Higher-level/non-timeseries design*.
3. Introducir en el campo *inputs* de la pantalla *GLM Setup* el número de sujetos del estudio, pulsar el botón *Wizard*, seleccionar la opción *two groups, unpaired*, introducir el número de sujetos del primer grupo y pulsar el botón *Process*.

4. En la pantalla *General Linear Model* establecer *Contrasts* en 2.
5. Pulsar el botón *Save* en la pantalla *GLM Setup*.
6. Introducir en la pantalla abierta *Save Feat setup* el nombre *design* y pulsar el botón *Ok*.



|    |         | HC | AD |
|----|---------|----|----|
| c1 | HC > AD | 1  | -1 |
| c2 | AD > HC | -1 | 1  |

Figura 4.9: Ejemplo de matriz de diseño.

#### 4.3.8. ROI.m

El propósito de esta función es extraer los resultados de los diferentes análisis llevados a cabo en cada ROI (Region of Interest) como otra posibilidad de llevar a cabo el análisis estadístico, y guardarlos en una tabla que incluirá la información de cada sujeto (identificador, edad, sexo y diagnóstico). El procedimiento se lleva a cabo de modo que si la imagen FA coincide con la estructura ROI segmentada, entonces dichos valores son guardados en un archivo .csv. El protocolo seguido es el reflejado en el documento de Neda Jahanshad, Rene Mandl y Peter Kochunov *Protocol for ROI analysis using the ENIGMA-DTI template*.

Inicialmente se definen una serie de variables que serán empleadas a lo largo del código, referidas a una serie de directorios clave en la ejecución de la función. De este modo, se conciben las siguientes variables:

- **parentDirectory:** directorio principal.

```
parentDirectory= '/home/icatalinas/Demo/DTI/run_tbss/';
```

- **meanFA:** directorio donde se encuentra la imagen 4D de FA.

```
meanFA='/home/icatalinas/Demo/DTI/run_tbss/stats/mean_FA_skeleton.nii.gz';
```

- **runDirectory:** directorio donde se llevará a cabo el análisis.

```
runDirectory='/home/icatalinas/Demo/DTI/ROIextraction_
info/';
```

- **singleSubjROI\_exe:** ejecutable que utiliza el atlas (JHU) y la esqueletización para extraer los valores de las medidas de las ROIs, así como el valor medio de FA de la esqueletización en su totalidad. El resultado de su ejecución es un archivo .csv llamado \*\_ROIout.csv en ENIGMA\_ROI\_part1 con todos los valores medios de FA de las ROIs listadas en la primera columna y el número de vóxels que contiene cada ROI en la segunda.

```
singleSubjROI_exe=strcat(runDirectory, 'singleSubjROI_
exe');
```

- **averageSubjectTracts\_exe:** ejecutable que utiliza la información del anterior para promediar las regiones relevantes y así conseguir un valor medio ponderado por los volúmenes de las regiones. El resultado de su ejecución es un archivo .csv llamado \*\_ROIout.csv en ENIGMA\_ROI\_part2 con todos los valores medios de FA de las nuevas ROIs listadas en la primera columna y el número de vóxels que contiene cada ROI en la segunda.

```
averageSubjectTracts_exe=strcat(runDirectory,
'averageSubjectTracts_exe');
```

- **look\_up\_table:** ruta donde se localiza el archivo .txt que recoge los nombres de las regiones subcorticales tenidas en consideración.

```
look_up_table='/home/icatalinas/Demo/DTI/ROIextraction_
info/
ENIGMA_look_up_table.txt';
```

- **WMlabel:** ruta donde se localiza el atlas JHU-ICBM-labels-1mm, que incluye la segmentación de 48 estructuras.

```
WMlabel='/home/icatalinas/Demo/DTI/ROIextraction_info/
JHU-WhiteMatter-labels-1mm.nii.gz';
```

Primeramente se define la variable DIFF para diferenciar entre las medidas de FA, AD, MD y RD.

```
DIFF={'AD', 'MD', 'RD', 'FA'};
```

A continuación se listan las imágenes nii de partida contenidas en parentDirectoryorigdata, guardando el resultado en allPatients.

```
allPatients=dir(fullfile(parentDirectory, 'origdata/*.nii'));
```

Seguidamente se entra en un bucle que se repite DIFF veces en el que se crean los directorios DIFF\_ENIGMA\_ROI\_part1 y DIFF\_ENIGMA\_ROI\_part2 dentro de parentDirectoryDIFF\_individ, creando el archivo subjectListDIFF.csv dentro de parentDirectoryDIFF\_individ. Después se entra en otro bucle que se repite allPatients veces, en el que para cada sujeto se crean los archivos Sujeto\_DIFF\_ROIout.csv dentro de DIFF\_ENIGMA\_ROI\_part1, donde se recogen los valores correspondientes a las distintas regiones de interés, así como los archivos Sujeto\_DIFF\_ROIout\_avg.csv dentro de DIFF\_ENIGMA\_ROI\_part2 se almacenan los valores promedio de las diferentes estructuras.

---

**Algoritmo 5** ROI.m: Extracción de características ROI

---

**Entrada:** Imágenes esquelizadas de FA, AxD, MD y RD. Atlas de ENIGMA-DTI. Ejecutables singleSubjROI.exe y averageSubjectTracts.exe.

**Salida:** Medidas de FA, AxD, MD y RD en cada ROI en formato tabla

- 1: DIFF='AD','MD','RD','FA';
  - 2: **para** i=1: numel(DIFF) **hacer**
  - 3:     **para** j=1: número de imágenes **hacer**
  - 4:         Ejecutar singleSubjROI.exe.
  - 5:         Ejecutar averageSubjectTracts.exe.
  - 6:         Guardar los resultados obtenidos en un archivo .csv.
  - 7:     **fin para**
  - 8: **fin para**
- 

#### 4.3.9. tablaROI.m

El objetivo de esta función es agrupar los diferentes archivos .csv que recogen las medidas de las diferentes regiones de interés tenidas en cuenta, pertenecientes a cada sujeto. Como resultado de la ejecución de la función se obtiene un único archivo .xlsx que recoge todas las medidas de anisotropía y difusividad de las ROIs de todos los sujetos. Esto hace que la información de todos los sujetos resulte más accesible, de modo que pueda hacerse uso de dicha información de una manera más eficaz.

Inicialmente se definen una serie de variables que serán empleadas a lo largo del código, referidas a una serie de directorios clave en la ejecución de la función. De este modo, se conciben las siguientes variables:

- **parentDirectory:** directorio principal.

```
parentDirectory= '/home/icatalinas/Demo/DTI/run_tbss/';
```

- **DIFF:** diferenciar entre las medidas de FA, AD, MD y RD.

```
DIFF={'AD', 'MD', 'RD', 'FA'};
```

Para cada medida (FA, AD, MD y RD) la función lista los sujetos de estudio, importa sus archivos .csv correspondientes y agrupa las medidas de las ROIs en una tabla. Finalmente, convierte dicha tabla en un archivo .xlsx que contiene toda la información de las ROIs de todos los sujetos.

#### 4.3.10. `getDTIADNI.m`

Esta etapa tiene por objetivo extraer la información estadística correspondiente a la información DTI de las distintas ROIs y la información demográfica (edad, sexo, tests neuropsicológicos, etc.).

Los datos de entrada de esta etapa son los archivos de extensión `.xml` (obtenidos de la base de datos de ADNI), que contienen información demográfica y clínica. En este punto, resulta imprescindible mencionar la función auxiliar `QdecTable()`. Dicha función contiene a su vez llamadas a otras funciones auxiliares secundarias:

- **`parseXML()`**: convierte un documento XML a una estructura de MATLAB con los campos *Name*, *Attributes*, *Data* y *Children*. Dicha función puede encontrarse en la propia web de MathWorks (<https://es.mathworks.com/help/MATLAB/ref/xmlread.html>).
- **`getPatientsInfor()`**: obtiene de dicha estructura la información demográfica de interés.
- **`readXML()`**: localiza los diferentes parámetros de interés situados en los archivos XML tales como el sexo, la edad, los tests neuropsicológicos o la fecha de adquisición de las imágenes, para cada una de las visitas. La lectura se lleva a cabo de manera que si el valor de un parámetro determinado no es considerado como válido, se le asigna un valor por defecto (-1).

A la hora de emplear esta función, se llevó a cabo una refinición de la misma haciendo uso de la función `xml2struct` (<https://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/28518-xml2struct>), la cual es capaz de convertir un archivo XML en una estructura de MATLAB. El hecho de utilizar dicha función hace posible que la adición de parámetros de lectura de los archivos XML resulte mucho más accesible y cómoda, puesto que los campos de la estructura obtenida poseen unos nombres que se corresponden directamente con la nomenclatura habitual tomada de los XML del estudio. En caso de no hacer uso de `xml2struct`, el acceso de los parámetros de los archivos XML proporcionados por la función `parseXML` debería llevarse a cabo mediante los campos *Children* de su estructura, lo cual resulta tedioso debido al anidamiento que presenta.

- **`sortData()`**: ordena los sujetos en el tiempo.
- **`replace()`**: sustituye `fsidbase` por `fsid-base` en el archivo de texto generado de manera que se asegure el posterior correcto funcionamiento.

Al finalizar dicha rutina de ejecución se obtiene una estructura de extensión de archivo `.dat` (`clinical_MCI.catalinas.1819.dat`) con la información correspondiente a todas las visitas tenidas en consideración.

#### 4.3.11. DTI2table.m

Una vez recogida la información correspondiente a las características de DTI en una estructura de extensión de archivo .dat (clinical\_MCI.icatalinas\_1819.dat), resulta necesario fusionar dicha información en una tabla junto a varios tests neuropsicológicos procedentes de ADNIMERGE. Previamente, debe ejecutarse Take\_ADNIMERGE.m con el objetivo de convertir el archivo .csv original en una tabla que facilite su accesibilidad.

El algoritmo se encarga de leer el archivo con los datos demográficos y las medidas de DTI y las une en una nueva tabla. Resulta de especial interés mencionar la presencia de una serie de secciones de código utilizadas a modo de control y/o cribado de forma que se verifique que las visitas tenidas en consideración sean válidas atendiendo a los criterios establecidos.

#### 4.3.12. DTI2table\_ADQDATE.m

En esta etapa se emplea el criterio de las fechas ADQDATE de los XML y EXAMDATE de ADNIMERGE para obtener un archivo ADNIMERGE\_final.xlsx. Dicho archivo contiene la información completa de ADNIMERGE para todas las visitas de DTI (con el VISCODE original de ADNIMERGE), según el criterio de la fecha más cercana. Del mismo modo se obtiene un archivo Tresults.xlsx que contiene por su parte las características de DTI. Ambas tablas incluyen la información correspondiente a cada una de las 404 visitas tenidas en consideración desde un primer momento.

#### 4.3.13. jointDTI\_T1\_tables\_UID\_EXAMDATE.m

En esta última etapa se procede a unir las tablas de T1 y DTI con ADNIMERGE. La tabla final resultante contiene la información correspondiente a los marcadores de DTI, T1 y los tests neuropsicológicos para las visitas cribadas finalmente. Además, incluye los tiempos de conversión y censura y dos VISCODE (el dado por ADNIMERGE y el otro que se ha realizado aritméticamente de forma que el *baseline* es la primera vez que se hizo una DTI).

Una vez alcanzado este punto, se está en condiciones de comenzar la realización del análisis estadístico.

#### 4.3.14. Selección de las regiones de interés de DTI

Según se mencionó en la sección de este capítulo dedicada a la adquisición de datos desde ADNI, las imágenes descargadas de la base de datos de ADNI contemplan 57 ROIs, las cuales la tabla 4.1 se encarga de recoger (*Diffusion Tensor Imaging Summary Statistics of White Matter Regions of Interest*).

| ROI                                              | Hemisferio         | Notas                                                                                     |
|--------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Corticospinal tract</i>                       | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Inferior cerebellar peduncle</i>              | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Medial lemniscus</i>                          | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Superior cerebellar peduncle</i>              | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Cerebral peduncle</i>                         | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Anterior limb of internal capsule</i>         | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Posterior limb of internal capsule</i>        | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Posterior thalamic radiation</i>              | <i>left, right</i> | <i>includes optic radiation</i>                                                           |
| <i>Anterior corona radiata</i>                   | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Superior corona radiata</i>                   | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Posterior corona radiata</i>                  | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Cingulum</i>                                  | <i>left, right</i> | <i>cingulate gyrus</i>                                                                    |
| <i>Cingulum (hippocampus)</i>                    | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Fornix (cres) / Stria terminalis</i>          | <i>left, right</i> | <i>can not be resolved with current resolution</i>                                        |
| <i>Superior longitudinal fasciculus</i>          | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Superior fronto-occipital fasciculus</i>      | <i>left, right</i> | <i>could be a part of anterior internal capsule</i>                                       |
| <i>Inferior fronto-occipital fasciculus</i>      | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Sagittal stratum</i>                          | <i>left, right</i> | <i>includes inferior longitudinal fasciculus and inferior fronto-occipital fasciculus</i> |
| <i>External capsule</i>                          | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Uncinate fasciculus</i>                       | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Fornix</i>                                    | <i>left, right</i> | <i>column and body of fornix</i>                                                          |
| <i>Genu of corpus callosum</i>                   | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Body of corpus callosum</i>                   | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Splenium of corpus callosum</i>               | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Retro-lenticular part of internal capsule</i> | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Tapatum</i>                                   | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Bilateral genu of the corpus callosum</i>     | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Bilateral body of the corpus callosum</i>     | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Bilateral splenium of the corpus callosum</i> | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Bilateral full corpus callosum</i>            | <i>left, right</i> |                                                                                           |
| <i>Bilateral fornix</i>                          | <i>left, right</i> |                                                                                           |

Tabla 4.1: Índice el etiquetado del atlas JHU *Eve* de la sustancia blanca utilizado por ADNI para el cálculo de las medidas de FA, MD, RD y AxD.

El protocolo ENIGMA seguido al realizar la extracción de las características reduce el número de tractos de acuerdo a la tabla 4.2.

| ROI                                                                                                               | Acrónimo |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <i>Genu of corpus callosum</i>                                                                                    | GCC      |
| <i>Body of corpus callosum</i>                                                                                    | BCC      |
| <i>Splenium of corpus callosum</i>                                                                                | SCC      |
| <i>Fornix (column and body of fornix)</i>                                                                         | FX       |
| <i>Corticospinal tract right</i>                                                                                  | CST-R    |
| <i>Corticospinal tract left</i>                                                                                   | CST-L    |
| <i>Medial lemniscus right</i>                                                                                     | ML-R     |
| <i>Medial lemniscus left</i>                                                                                      | ML-L     |
| <i>Inferior cerebellar peduncle right</i>                                                                         | ICP-R    |
| <i>Inferior cerebellar peduncle left</i>                                                                          | ICP-L    |
| <i>Superior cerebellar peduncle right</i>                                                                         | SCP-R    |
| <i>Superior cerebellar peduncle left</i>                                                                          | SCP-L    |
| <i>Cerebral peduncle right</i>                                                                                    | CP-R     |
| <i>Cerebral peduncle left</i>                                                                                     | CP-L     |
| <i>Anterior limb of internal capsule right</i>                                                                    | ALIC-R   |
| <i>Anterior limb of internal capsule left</i>                                                                     | ALIC-L   |
| <i>Posterior limb of internal capsule right</i>                                                                   | PLIC-R   |
| <i>Posterior limb of internal capsule left</i>                                                                    | PLIC-L   |
| <i>Retrolenticular part of internal capsule right</i>                                                             | RLIC-R   |
| <i>Retrolenticular part of internal capsule left</i>                                                              | RLIC-L   |
| <i>Anterior corona radiata right</i>                                                                              | ACR-R    |
| <i>Anterior corona radiata left</i>                                                                               | ACR-L    |
| <i>Superior corona radiata right</i>                                                                              | SCR-R    |
| <i>Superior corona radiata left</i>                                                                               | SCR-L    |
| <i>Posterior corona radiata right</i>                                                                             | PCR-R    |
| <i>Posterior corona radiata left</i>                                                                              | PCR-L    |
| <i>Posterior thalamic radiation (include optic radiation) right</i>                                               | PTR-R    |
| <i>Posterior thalamic radiation (include optic radiation) left</i>                                                | PTR-L    |
| <i>Sagittal stratum (include inferior longitudinal fasciculus and inferior fronto-occipital fasciculus) right</i> | SS-R     |
| <i>Sagittal stratum (include inferior longitudinal fasciculus and inferior fronto-occipital fasciculus) left</i>  | SS-L     |
| <i>External capsule right</i>                                                                                     | EC-R     |
| <i>External capsule left</i>                                                                                      | EC-L     |
| <i>Cingulum (cingulate gyrus) right</i>                                                                           | CGC-R    |
| <i>Cingulum (cingulate gyrus) left</i>                                                                            | CGC-L    |
| <i>Cingulum (hippocampus) right</i>                                                                               | CGH-R    |
| <i>Cingulum (hippocampus) left</i>                                                                                | CGH-L    |
| <i>Fornix (cres) / Stria terminalis (can not be resolved with current resolution) right</i>                       | FX/ST-R  |
| <i>Fornix (cres) / Stria terminalis (can not be resolved with current resolution) left</i>                        | FX/ST-L  |
| <i>Superior longitudinal fasciculus right</i>                                                                     | SLF-R    |
| <i>Superior longitudinal fasciculus left</i>                                                                      | SLF-L    |
| <i>Superior fronto-occipital fasciculus (could be a part of anterior internal capsule) right</i>                  | SFO-R    |
| <i>Superior fronto-occipital fasciculus (could be a part of anterior internal capsule) left</i>                   | SFO-L    |
| <i>Inferior fronto-occipital fasciculus right</i>                                                                 | IFO-R    |
| <i>Inferior fronto-occipital fasciculus left</i>                                                                  | IFO-L    |
| <i>Uncinate fasciculus right</i>                                                                                  | UNC-R    |
| <i>Uncinate fasciculus left</i>                                                                                   | UNC-L    |

Tabla 4.2: Tractos de sustancia blanca contemplados por el protocolo ENIGMA.

Las medidas de FA, MD, RD y AxD fueron extraídas para cada una de las regiones propuestas en la tabla 4.2, de manera que el coste computacional de construir los modelos predictivos en su totalidad fue inasumible. De este modo, se optó por tener en cuenta las mejores medidas obtenidas por Nir en su estudio [15] y complementarlas con otras con gran poder discriminativo seleccionadas una vez realizado el control de calidad (ver capítulo de Resultados). La relación final de medidas utilizadas en la construcción de los modelos predictivos y, por tanto, en el presente estudio se

detalla en la tabla 4.3.

| <b>Acronimo</b> | <b>Medida DTI</b> | <b>Hemisferio</b> | <b>ROI</b>                                  |
|-----------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------|
| AD_AverageFA    | AxD               | Bilateral         | -                                           |
| AD_BCC          | AxD               | Bilateral         | <i>Body of corpus callosum</i>              |
| AD_SCC          | AxD               | Bilateral         | <i>Splenium of corpus callosum</i>          |
| AD_SCR_L        | AxD               | Izquierdo         | <i>Superior corona radiata</i>              |
| AD_SS_R         | AxD               | Derecho           | <i>Sagittal stratum</i>                     |
| AD_SS_L         | AxD               | Izquierdo         | <i>Sagittal stratum</i>                     |
| AD_EC_L         | AxD               | Izquierdo         | <i>External capsule</i>                     |
| AD_CGH_R        | AxD               | Derecho           | <i>Cingulum (hippocampus)</i>               |
| AD_CGH_L        | AxD               | Izquierdo         | <i>Cingulum (hippocampus)</i>               |
| AD_FX_ST_L      | AxD               | Izquierdo         | <i>Fornix (cres) / Stria terminalis</i>     |
| AD_IFO_L        | AxD               | Izquierdo         | <i>Inferior fronto-occipital fasciculus</i> |
| AD_UNC_L        | AxD               | Izquierdo         | <i>Uncinate fasciculus</i>                  |
| MD_AverageFA    | MD                | Bilateral         | -                                           |
| MD_SCC          | MD                | Bilateral         | <i>Splenium of corpus callosum</i>          |
| MD_SCR_L        | MD                | Izquierdo         | <i>Superior corona radiata</i>              |
| MD_PTR_L        | MD                | Izquierdo         | <i>Posterior thalamic radiation</i>         |
| MD_SS_R         | MD                | Derecho           | <i>Sagittal stratum</i>                     |
| MD_SS_L         | MD                | Izquierdo         | <i>Sagittal stratum</i>                     |
| MD_CGH_R        | MD                | Derecho           | <i>Cingulum (hippocampus)</i>               |
| MD_CGH_L        | MD                | Izquierdo         | <i>Cingulum (hippocampus)</i>               |
| MD_FX_ST_L      | MD                | Izquierdo         | <i>Fornix (cres) / Stria terminalis</i>     |
| MD_IFO_L        | MD                | Izquierdo         | <i>Inferior fronto-occipital fasciculus</i> |
| RD_AverageFA    | RD                | Bilateral         | -                                           |
| RD_SCC          | RD                | Bilateral         | <i>Splenium of corpus callosum</i>          |
| RD_ACR_L        | RD                | Izquierdo         | <i>Anterior corona radiata</i>              |
| RD_SCR_R        | RD                | Derecho           | <i>Superior corona radiata</i>              |
| RD_SCR_L        | RD                | Izquierdo         | <i>Superior corona radiata</i>              |
| RD_PTR_L        | RD                | Izquierdo         | <i>Posterior thalamic radiation</i>         |
| RD_SS_L         | RD                | Izquierdo         | <i>Sagittal stratum</i>                     |
| RD_CGH_R        | RD                | Derecho           | <i>Cingulum (hippocampus)</i>               |
| RD_CGH_L        | RD                | Izquierdo         | <i>Cingulum (hippocampus)</i>               |
| RD_FX_ST_L      | RD                | Izquierdo         | <i>Fornix (cres) / Stria terminalis</i>     |
| FA_AverageFA    | FA                | Bilateral         | -                                           |
| FA_GCC          | FA                | Bilateral         | <i>Genu of corpus callosum</i>              |
| FA_BCC          | FA                | Bilateral         | <i>Body of corpus callosum</i>              |
| FA_SCC          | FA                | Bilateral         | <i>Splenium of corpus callosum</i>          |
| FA_ACR_L        | FA                | Izquierdo         | <i>Anterior corona radiata</i>              |
| FA_SCR_R        | FA                | Derecho           | <i>Superior corona radiata</i>              |
| FA_PTR_L        | FA                | Izquierdo         | <i>Posterior thalamic radiation</i>         |
| FA_CGH_L        | FA                | Izquierdo         | <i>Cingulum (hippocampus)</i>               |
| FA_FX_ST_L      | FA                | Izquierdo         | <i>Fornix (cres) / Stria terminalis</i>     |
| FA_SFO_R        | FA                | Derecho           | <i>Superior fronto-occipital fasciculus</i> |

Tabla 4.3: Relación final de medidas de DTI utilizadas en el presente estudio. DTI = Imágenes de tensor de difusión; ROI = Región de Interés; AxD = Difusividad Axial; MD = Difusividad Media; RD = Difusividad Radial; FA = Anisotropía Fraccional.

Para una descripción anatómica de cada uno de los tractos de sustancia blanca reportados en esta sección, se recomienda consultar el documento *Description about JHU Multi-Atlas library*.

Fibras de asociación

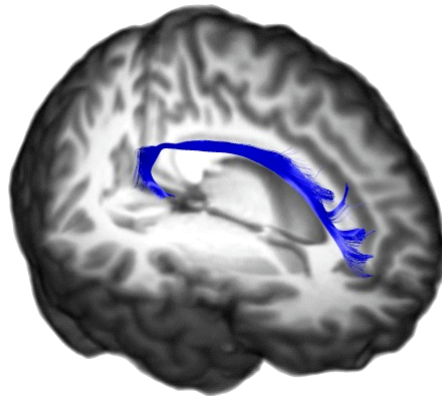


Figura 4.10: *Cingulum (hippocampus)*. Fuente: Denis Ducreux.

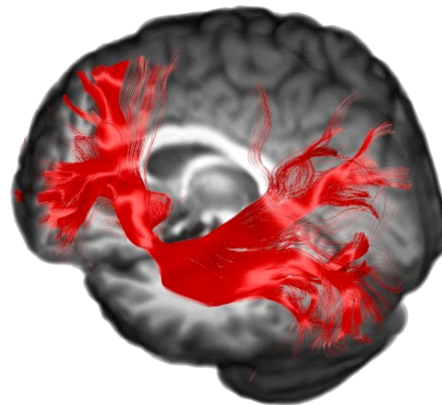


Figura 4.11: *Inferior fronto-occipital fasciculus*. Fuente: Denis Ducreux.

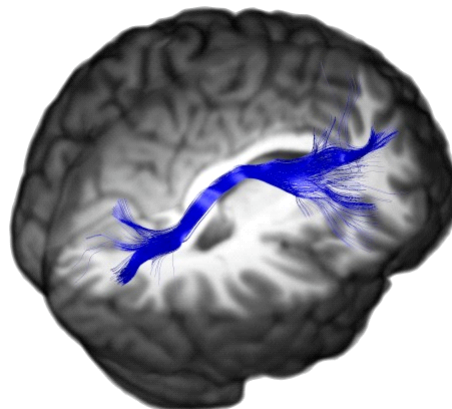


Figura 4.12: *Superior fronto-occipital fasciculus*. Fuente: Denis Ducreux.

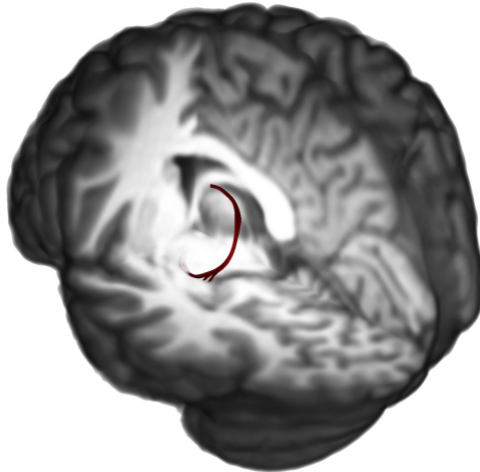


Figura 4.13: *Fornix (cres) / Stria terminalis*. Fuente: Denis Ducreux.

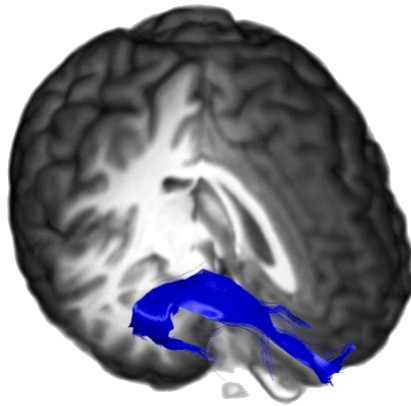


Figura 4.14: *Uncinate fasciculus*. Fuente: Denis Ducreux.

### Fibras comisurales

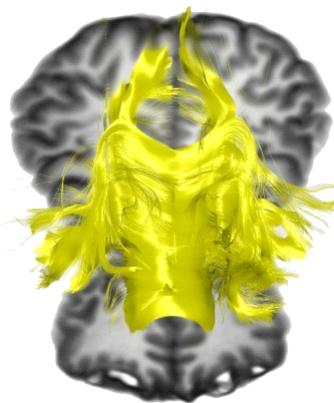


Figura 4.15: *Body of corpus callosum*. Fuente: Denis Ducreux.

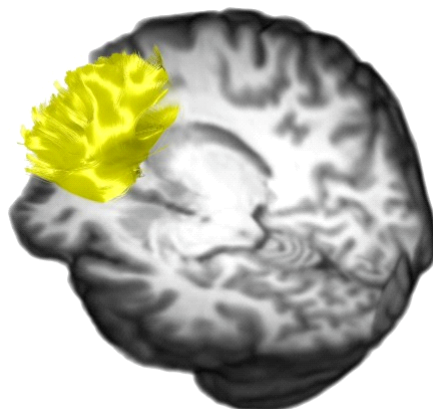


Figura 4.16: *Genu of corpus callosum*. Fuente: Denis Ducreux.

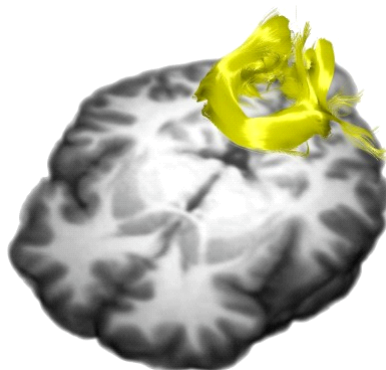


Figura 4.17: *Splenium of corpus callosum*. Fuente: Denis Ducreux.

### Fibras complejas

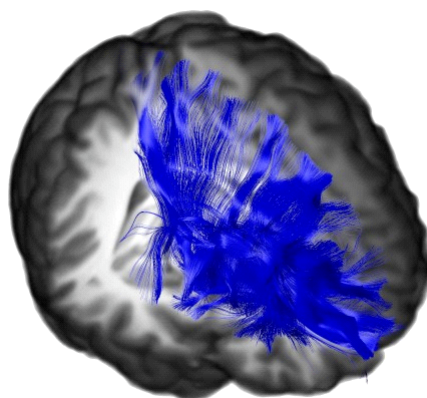


Figura 4.18: *Anterior corona radiata*. Fuente: Denis Ducreux.

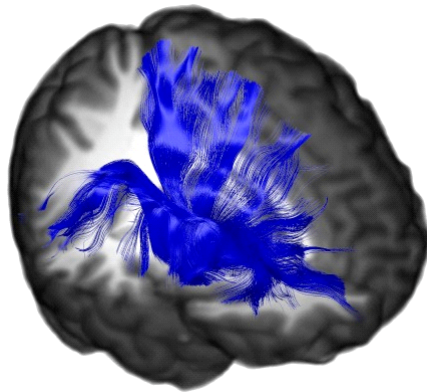


Figura 4.19: *External capsule*. Fuente: Denis Ducreux.

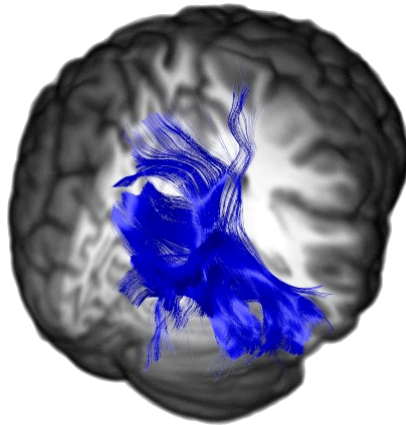


Figura 4.20: *Posterior thalamic radiation*. Fuente: Denis Ducreux.

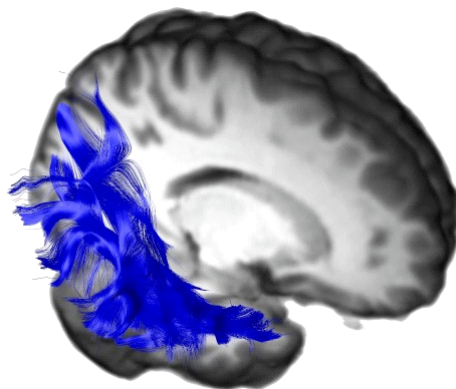


Figura 4.21: *Sagittal stratum*. Fuente: Denis Ducreux.

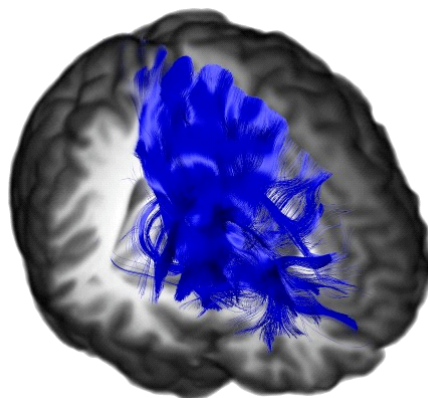


Figura 4.22: *Superior corona radiata*. Fuente: Denis Ducreux.

## 4.3.15. Selección de las regiones de interés de T1

Para complementar la construcción de los modelos predictivos y ampliar el impacto final del estudio, se optó por incluir medidas procedentes de regiones de interés de estructurales corticales y subcorticales extraídas por otros proyectantes a partir de imágenes ponderadas en T1. La relación final de medidas utilizadas en la construcción de los modelos predictivos y, por tanto, en el presente estudio se detalla en la tabla 4.4.

| <b>Acrónimo</b> | <b>Hemisferio</b> | <b>Medida ROI-T1</b>                         |
|-----------------|-------------------|----------------------------------------------|
| NHV             | Bilateral         | <i>Normalized Hippocampal Volume</i>         |
| NAV             | Bilateral         | <i>Normalized Amygdala Volume</i>            |
| NPV             | Bilateral         | <i>Normalized Putamen Volume</i>             |
| NCV             | Bilateral         | <i>Normalized Caudate Volume</i>             |
| NPaV            | Bilateral         | <i>Normalized Pallidum Volume</i>            |
| LHV             | Izquierdo         | <i>Left Hippocampal Volume</i>               |
| LAV             | Izquierdo         | <i>Left Amygdala Volume</i>                  |
| LPV             | Izquierdo         | <i>Left Putamen Volume</i>                   |
| LCV             | Izquierdo         | <i>Left Caudate Volume</i>                   |
| LPaV            | Izquierdo         | <i>Left Pallidum Volume</i>                  |
| RHV             | Derecho           | <i>Right Hippocampal Volume</i>              |
| RAV             | Derecho           | <i>Right Amygdala Volume</i>                 |
| RPV             | Derecho           | <i>Right Putamen Volume</i>                  |
| RCV             | Derecho           | <i>Right Caudate Volume</i>                  |
| RPaV            | Derecho           | <i>Right Pallidum Volume</i>                 |
| ECT             | Bilateral         | <i>Entorhinal Cortical Thickness</i>         |
| IPT             | Bilateral         | <i>Inferior Parietal Thickness</i>           |
| ITT             | Bilateral         | <i>Inferior Temporal Thickness</i>           |
| MTT             | Bilateral         | <i>Middle Temporal Thickness</i>             |
| PCT             | Bilateral         | <i>Posterior Cingulate Thickness</i>         |
| PRT             | Bilateral         | <i>Precuneus Thickness</i>                   |
| SPT             | Bilateral         | <i>Superior Parietal Thickness</i>           |
| TPT             | Bilateral         | <i>Temporal Pole Thickness</i>               |
| MeT             | Bilateral         | <i>Mean Thickness</i>                        |
| ECT.LH          | Izquierdo         | <i>Entorhinal Cortical Thickness (Left)</i>  |
| IPT.LH          | Izquierdo         | <i>Inferior Parietal Thickness (Left)</i>    |
| ITT.LH          | Izquierdo         | <i>Inferior Temporal Thickness (Left)</i>    |
| MTT.LH          | Izquierdo         | <i>Middle Temporal Thickness (Left)</i>      |
| PCT.LH          | Izquierdo         | <i>Posterior Cingulate Thickness (Left)</i>  |
| PRT.LH          | Izquierdo         | <i>Precuneus Thickness (Left)</i>            |
| SPT.LH          | Izquierdo         | <i>Superior Parietal Thickness (Left)</i>    |
| TPT.LH          | Izquierdo         | <i>Temporal Pole Thickness (Left)</i>        |
| ECT.RH          | Derecho           | <i>Entorhinal Cortical Thickness (Right)</i> |
| IPT.RH          | Derecho           | <i>Inferior Parietal Thickness (Right)</i>   |
| ITT.RH          | Derecho           | <i>Inferior Temporal Thickness (Right)</i>   |
| MTT.RH          | Derecho           | <i>Middle Temporal Thickness (Right)</i>     |
| PCT.RH          | Derecho           | <i>Posterior Cingulate Thickness (Right)</i> |
| PRT.RH          | Derecho           | <i>Precuneus Thickness (Right)</i>           |
| SPT.RH          | Derecho           | <i>Superior Parietal Thickness (Right)</i>   |
| TPT.RH          | Derecho           | <i>Temporal Pole Thickness (Right)</i>       |

Tabla 4.4: Relación de medidas de ROI-T1 utilizadas en el presente estudio.

### 4.3.16. Selección de las medidas cognitivas

Si bien inicialmente se tuvieron en cuenta una amplia variedad de tests neuropsicológicos procedentes de la tabla ADNIMERGE y de los archivos .xml de cada visita, muchos demostraron ser inconsistentes en la construcción de los modelos predictivos debido al hecho de contar con un gran número de visitas sin información. Por ese motivo, el estudio se limitó a hacer uso de *RAVLT\_immediate*, *ADAS11*, *ADAS13*, *FAQ* y *ADASQ4*.

## 4.4. Análisis estadístico

### 4.4.1. Algoritmo de selección de características mRMR

Para llevar a cabo la selección de las características más significativas, se utilizó el algoritmo de selección de características de mínima redundancia y máxima relevancia (*minimum Redundancy Maximum Relevance*, mRMR) planteado en el año 2005 por Chris Ding y Hanchuan Peng [8], con el objetivo de optimizar la selección de acuerdo a los dos siguientes principios:

- **Mínima redundancia:** si existe redundancia entre dos características, aunque por separado aporten información relevante para diferenciar dos grupos, al juntarlas no es esperable mejorar los resultados. El propósito de este principio es seleccionar las características más representativas, lo cual puede ser expresado como:

$$\min W_C, W_C = \frac{1}{|S|^2} \sum_{i,j} |c(x_i, x_j)|$$

siendo S el subconjunto deseado y c el coeficiente de correlación de Pearson entre las características.

- **Máxima relevancia:** en el caso de que no existan diferencias significativas entre los valores de una característica para los dos grupos, entonces no será capaz de diferenciarlos, resultando en un bajo poder discriminativo. Este principio puede resumirse de la siguiente forma:

$$\max V_F, V_F = \frac{1}{|S|} \sum_{i \in S} F(x_i, h)$$

siendo S el subconjunto deseado y F la prueba F de Fisher de la característica  $x$  para el conjunto de posibles clases  $h$ . En el caso contar con dos clases, es posible sustituir la prueba F de Fisher por una prueba T de Student.

La manera optimizar los dos principios expuestos anteriormente es aunarlos en una única fórmula, para lo cual cabe mencionar dos alternativas:

- Diferencia (d\_mRMR): la optimización se lleva a cabo restando los dos principios.

$$\max(V_F - W_C)$$

- Coeficiente (q\_mRMR): la optimización se lleva a cabo dividiendo los dos principios.

$$\max(V_F/W_C)$$

En consecuencia, MATLAB ofrece dos implementaciones del método (<https://es.mathworks.com/MATLABcentral/fileexchange/14608-mrmr-feature-selection--using-mutual-information-computation-/>).

En el ámbito de trabajo de este proyecto, la selección tiene lugar sobre las características DTI, T1 y medidas cognitivas. Es importante resaltar que independientemente del tipo de clasificación considerado, la selección de características detallada en esta sección debe llevarse a cabo con anterioridad.

---

**Algoritmo 6** Algoritmo de selección de características mRMR

---

**Entrada:** Dimensión deseada de características en cada combinación y número de las n mejores combinaciones.

**Salida:** Combinaciones más repetidas en orden.

- 1: **mientras** Falten pruebas por cumplir **hacer**
  - 2: Asignación de cada dato al grupo de entrenamiento o de test
  - 3: Selección de las mejores características con el grupo de entrenamiento
  - 4: **fin mientras**
  - 5: Obtención de las combinaciones más repetidas liderando la clasificación.
- 

#### 4.4.2. Modelo Lineal de Efectos Mixtos

En un estudio longitudinal, las variables de interés son medidas repetidamente para la misma población en múltiples instantes temporales. El propósito es lograr caracterizar los cambios que se producen en las medidas de los individuos en el tiempo y su asociación con factores clínicos, experimentales o biológicos. Este tipo de estudio representa una mejora significativa respecto a uno transversal, debido a la posibilidad de aumentar el número de datos en el tiempo.

Un modelo de estas características es el modelo lineal de efectos fijos (*Lineal Mixed Effects*, LME), propuesto en 2013 por Bernal [3]. Dicho modelo encuentra su razón de ser en el paradigma de la regresión lineal, el cual trata de representar una determinada medida como combinación lineal de un grupo de variables independientes. De este modo, la trayectoria temporal viene dada por la contribución del tiempo y/o variables dependientes del tiempo, denominadas covariables.

Según expone Bernal, es posible distinguir tres fuentes principales de variabilidad:

1. Variación entre sujetos, existente debido al carácter único de cada individuo.
2. Variación intra-sujeto, debido al paso del tiempo.
3. Errores inherentes al proceso de medida.

El modelo LME plantea la necesidad de incluir estos efectos dependientes del sujeto, conocidos como efectos aleatorios. La ecuación que formaliza el modelo longitudinal LME es la siguiente:

$$Y_i = X_i\beta + Z_ib_i + e_i$$

- $Y_i$  es un vector de dimensión  $(n_i \times 1)$ , que representa el valor de una determinada medida, siendo  $n_i$  el número de visitas de un determinado sujeto.
- $X_i$  es la denominada matriz de efectos fijos. Su dimensión es  $(n_i \times p)$ , siendo  $p$  el número de efectos fijos.
- $\beta$  es un vector de dimensión  $(p \times 1)$  que contiene los coeficientes de regresión para los efectos fijos, siendo compartidos por la totalidad de la población.
- $Z_i$  es una matriz de  $(n_i \times q)$ , conocida como matriz de efectos aleatorios, donde  $q \leq p$ . Dicha matriz simboliza el conjunto de variables de  $X$  que se espera adquieran un carácter aleatorio y otro genérico por acción de  $\beta$ .
- $b_i$  es un vector de dimensión  $(q \times 1)$  que contiene los coeficientes de efectos aleatorios.
- $e_i$  es un vector de dimensión  $(n_i \times 1)$  que contiene los errores de medida.

El modelo LME plantea una significativa diferenciación entre el valor condicional, que simboliza el valor esperado de una variable aleatoria frente a una distribución de probabilidad condicional:

$$E(Y_i|b_i) = X_i\beta + Z_ib_i$$

y el marginal o valor medio de la población, el cual representa el comportamiento general del grupo:

$$E(Y_i) = X_i\beta$$

El objetivo final de utilizar dicho modelo es realizar una estimación de los parámetros  $\beta$  desde el grupo de entrenamiento. Del mismo modo, se deben calcular los parámetros  $\sigma$  y  $D$  relativos a la distribución normal de  $b_i$  y  $e_i$ .

Cabe destacar la existencia de otros modelos alternativos tales como el análisis de la varianza (ANOVA) o el modelo lineal general (*General Linear Model*, GLM) que, sin embargo, no representan una opción real a la hora de realizar un estudio longitudinal debido a que no logran representar satisfactoriamente la covarianza para distintos instantes temporales y no permiten la inclusión de variabilidad. El modelo LME representa, por lo tanto, la mejor alternativa posible a la hora de llevar a cabo un estudio de tales características.

A la hora de referirse a la implementación del modelo LME llevada a cabo, cabe mencionar su alojamiento dentro del flujo de trabajo del modelo de los K-Folds anidados. Del mismo modo, resulta relevante señalar su relación con mRMR puesto que, además de la matriz de efectos fijos  $X$ , también es necesario introducir la matriz de características y las combinaciones de características de mRMR con los que valorar el pronóstico, como parámetros de entrada del modelo. La estimación se lleva a cabo tomando como entrada una división en grupos de entrenamiento y *test* a través de sus correspondientes máscaras.

El resultado de la implementación del modelo LME planetado permite extraer un conjunto de variables estadísticas (sensibilidad, especificidad, PPV, NPV, precisión y área bajo la curva) que en última instancia proporcionarán la manera de determinar la eficacia del modelo predictivo.

---

**Algoritmo 7** Modelo LME

---

**Entrada:** Características y diagnóstico de cada sujeto en los distintos instantes de tiempo. Matriz de efectos fijos  $X$ . Máscara de entrenamiento-test. Número de características de entrenamiento-test.

**Salida:** Valores estadísticos relevantes a la hora de determinar la eficacia del modelo predictivo.

- 1: Establecer el conjunto de características de interés.
  - 2: Calcular los residuos longitudinales de las características.
  - 3: **para**  $i=1$ : número de sujetos pertenecientes al grupo de test **hacer**
  - 4:   Entrenar el modelo haciendo uso del grupo de entrenamiento.
  - 5:   Probar el modelo utilizando el grupo de test.
  - 6:   Probar el modelo utilizando el grupo de *baseline\_test*.
  - 7: **fin para**
  - 8: Retornar los resultados del error.
-

### 4.4.3. Modelo de K-Folds anidados

El modelo de K-Folds anidados se trata de una técnica de validación cruzada (*Cross-validation*, CV). La validación cruzada se utiliza para medir la eficacia de algoritmos de aprendizaje automático, utilizando unidades de información, que ni formaban parte del grupo de entrenamiento ni se habían utilizado para seleccionar las características del modelo, para realizar pronósticos. En cada iteración se lleva a cabo una partición aleatoria, separando entre el grupo de entrenamiento y el de *test*. El proceso se repite un número determinado de veces, siendo la media del error el indicador final de la eficacia de la estimación.

Una de las diferentes técnicas existentes de validación cruzada se basa en el uso de K-Folds. Este método implica la división de la información en k grupos de la mismas dimensiones creados de manera aleatoria. Un conjunto de ellos se utiliza para validar el modelo, mientras que los otros se encargan de su creación. El proceso se repite k veces de manera que todos los grupos creados sean empleados para validar el modelo.

#### Modelo original

La utilización del modelo de K-Folds anidados proviene del estudio de Korolev16 [12] comentado en el capítulo *Estado del arte*. El modelo original consiste en:

1. En primer lugar se lleva a cabo una división entre los grupos de entrenamiento y de test del 90 y del 10 %. Sorensen realiza esta división 10 veces con 10 conjuntos disjuntos. En el caso de una selección aleatoria, el efecto es el mismo debido a que los sujetos que en una iteración pertenecen al grupo de entrenamiento, en otra lo serán respecto del grupo de test.
2. Se lleva a cabo la ejecución en cada iteración externa (por cada *external fold*) una serie de divisiones internas (*internal fold*). Se realizan 10 divisiones distintas del grupo de entrenamiento en exclusiva, correspondiéndose dicha división a un grupo de selección de características y un segundo de validación. Para la selección de las características se utiliza el algoritmo mRMR (selección de las 10 mejores combinaciones para cada dimensión).
3. Para cada par de subgrupos se ensayan las 10 mejores combinaciones de mRMR en el subgrupo de validación (10 % del 90 %). Con los resultados de área bajo la curva del *baseline* obtenidos se seleccionan las 3 mejores para cada dimensión. En consecuencia, por cada *fold* interno se tienen 10 combinaciones escogidas por mRMR x N dimensiones como candidatas y las 3 mejores combinaciones validadas x N dimensiones.
4. La última selección es obtenida a partir de un subgrupo del 90 % del total. Para cada *fold* externo, la selección se evalúa en el 10 % restante para concretar los resultados finales (test y *baseline.test*).
5. El hecho de que el grupo de selección no se empareje con el de validación hace posible que se evite una corrupción estadística. Del mismo modo, el grupo de entrenamiento al completo (90 %) no llega a emparejarse con el de test (10 %).

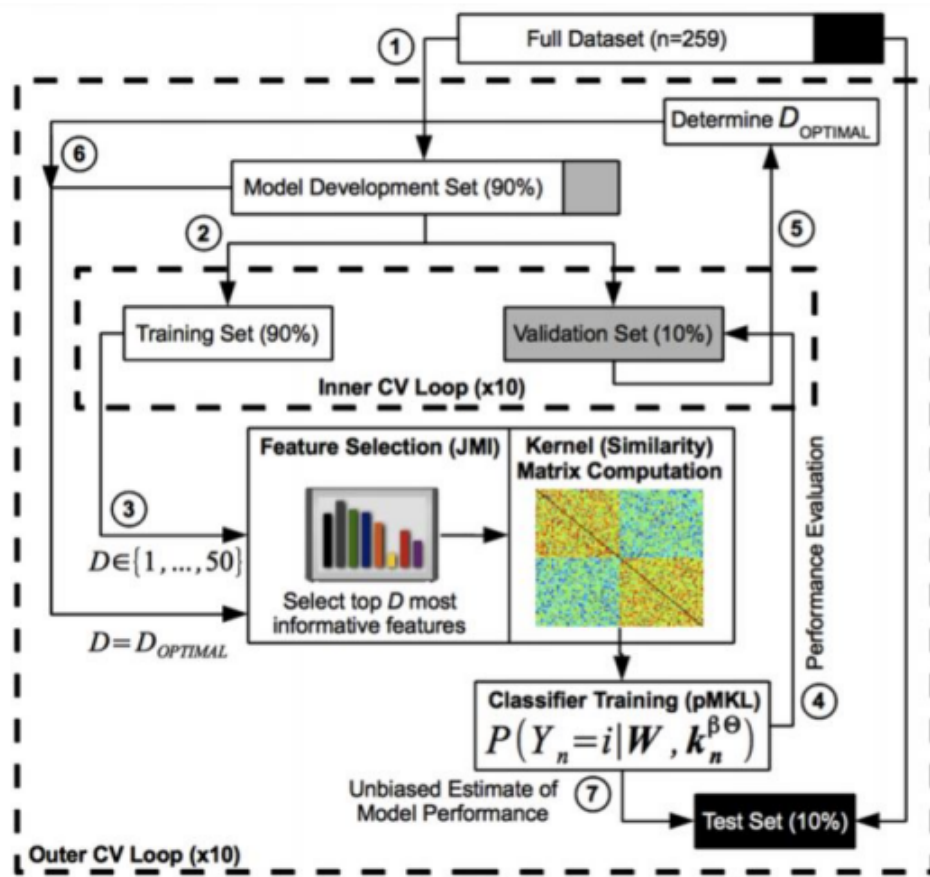


Figura 4.23: Modelo de validación mediante K-Folds utilizado en el estudio de Korolev16 [12].

### Modelo implementado en este proyecto

El modelo empleado consta de un bucle externo (*external loop*), en el que la división entre el grupo de entrenamiento y el de *test* se repite 10 veces y uno interno (*inner loop*), en el que se consigue la mejor combinación para el grupo de entrenamiento, construyéndose el modelo con la totalidad del mismo. Cabe mencionar que para la creación de las particiones se hizo uso de la función de biblioteca de MATLAB *cvpartition*.

Si bien los anteriores bucles se repiten un número de veces determinado por el valor de  $k$ , para la realización de este estudio se decidió repetir este proceso durante un número de veces determinado por el valor de *repeat\_kf*, el cual fue fijado en 100, haciendo posible alcanzar hasta 1000 iteraciones para cada uno de los resultados obtenidos.

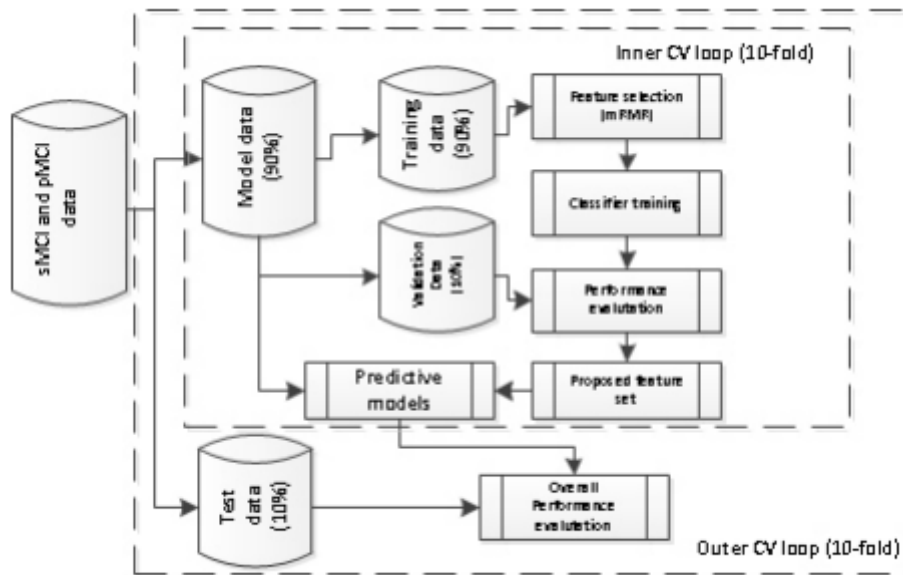


Figura 4.24: Variante del modelo de K-Folds anidados utilizado en el presente estudio a repetir  $repeat\_kf$  veces.

Una de las principales ventajas que ofrece el modelo de validación cruzada de K-Folds anidados es la eliminación del fenómeno de *overfitting* en la construcción de los modelos predictivos, lo cual permite validar los resultados y optimizar la eficacia del modelo. La principal desventaja derivada de su uso es el elevado coste computacional que conlleva su implementación. Debido a la existencia de dicha problemática, resulta altamente recomendable paralelizar las particiones independientemente con el objetivo de acelerar el proceso.

---

#### Algoritmo 8 Modelo de K-Folds anidados

---

**Entrada:**  $inner\_kfolds$  = número de repeticiones del bucle interno.  $external\_folds$  = número de repeticiones del bucle externo.  $repeat\_kf$  = número de repeticiones de la creación de las particiones.

- 1: **para**  $j=1$ :  $repeat\_kf$  **hacer**
  - 2:   Crear la partición con la función `cvpartition`.
  - 3:   **para**  $i=1$ :  $NumTestSets$  de la partición **hacer**
  - 4:     División de los datos entre los grupos de entrenamiento y de *test*.
  - 5:     Realizar el Fold interno.
  - 6:     Realizar el Fold externo probando la selección de las características en el grupo de *test*.
  - 7:     Guardar resultados parciales cada cierto número de iteraciones.
  - 8:   **fin para**
  - 9: **fin para**
  - 10: Guardar los resultados finales.
-

## 4.5. buildPredictiveModels.m

La implementación de este algoritmo permite llevar a cabo la construcción de los modelos predictivos en su conjunto, aunando el algoritmo de selección de características mRMR, el modelo lineal de efectos mixtos LME y el modelo de K-Folds anidados. Para su ejecución, la función solicita el tipo de modelo utilizado (LME), las covariables a emplear (Ag: Edad o AgSxEd: Edad, Sexo y Educación), el tipo de imágenes (DTI o T1) y la visita de interés (bl, m12, m24 o m36).

---

**Algoritmo 9** Construcción de los modelos predictivos con buildPredictiveModels.m

**Entrada:** n\_approach = Modelo LME. n\_Cov = covariables Ag o AgSxEd. n\_Data = DTI o T1.

**Salida:** Archivo con la información correspondiente a la construcción del modelo predictivo.

str\_visit = visita bl, m12, m24 o m36.

- 1: Definir la dimensión de características a comprobar.
  - 2: Definir la dimensión de características a comprobar.
  - 3: Definir los conjuntos de características obtenidos por mRMR para cada dimensión y Fold.
  - 4: Definir el número de mejores combinaciones utilizado para cada dimensión y Fold.
  - 5: Definir inner\_kfolds, external\_kfolds y repeat\_kf.
  - 6: Definir la matriz de efectos fijos X para el grupo de entrenamiento de manera que no interfiera con el de *test*.
  - 7: Modelo de K-Folds anidados (ver Algoritmo 3).
- 

## 4.6. analysis\_withSavedData\_Mux.m

La implementación de este algoritmo permite llevar a cabo el análisis del modelo predictivo construido. Para ello, se encarga de leer el archivo generado por la función buildPredictiveModels.m con la información correspondiente a la construcción del modelo predictivo y realizar una serie de cálculos estadísticos que permiten conocer la capacidad de estimación del modelo. Para su ejecución, la función solicita el tipo de modelo utilizado (LME), las covariables a emplear (Ag: Edad o AgSxEd: Edad, Sexo y Educación), el tipo de imágenes (DTI o T1) y la visita de interés (bl, m12, m24 o m36), de manera que lee el archivo asociado a dicha información. Además, cuenta con dos funcionalidades asignadas que pueden seleccionarse mediante un parámetro adicional de entrada. En caso de que dicho parámetro sea *true*, la función procesa los datos y genera un archivo que guarda toda la información relativa a la predicción del modelo. En caso contrario, la función busca el archivo anteriormente generado y muestra por pantalla los resultados obtenidos.

Tras finalizar su ejecución, se obtienen una serie de valores estadísticos relevantes a la hora de determinar la eficacia del modelo predictivo tales como la sensibilidad, la especificidad, la precisión y el área bajo la curva.

## 4.7. DEMO

El conjunto de los métodos expuestos a lo largo de este capítulo, conforman la *Demo* del proyecto. Dicha *Demo* total ha sido convenientemente dividida en dos grandes bloques: la extracción de las características a partir de las imágenes de tensor de difusión y el análisis estadístico de los datos obtenidos. Cada uno contiene en su interior, a la vista de los esquemas recopilados a continuación, una serie de directorios y algoritmos, siendo estos últimos denotados empleando la tipografía cursiva. Para finalizar, la demo DTI contiene un archivo de texto README.txt con las indicaciones pertinentes a modo de guía de usuario.

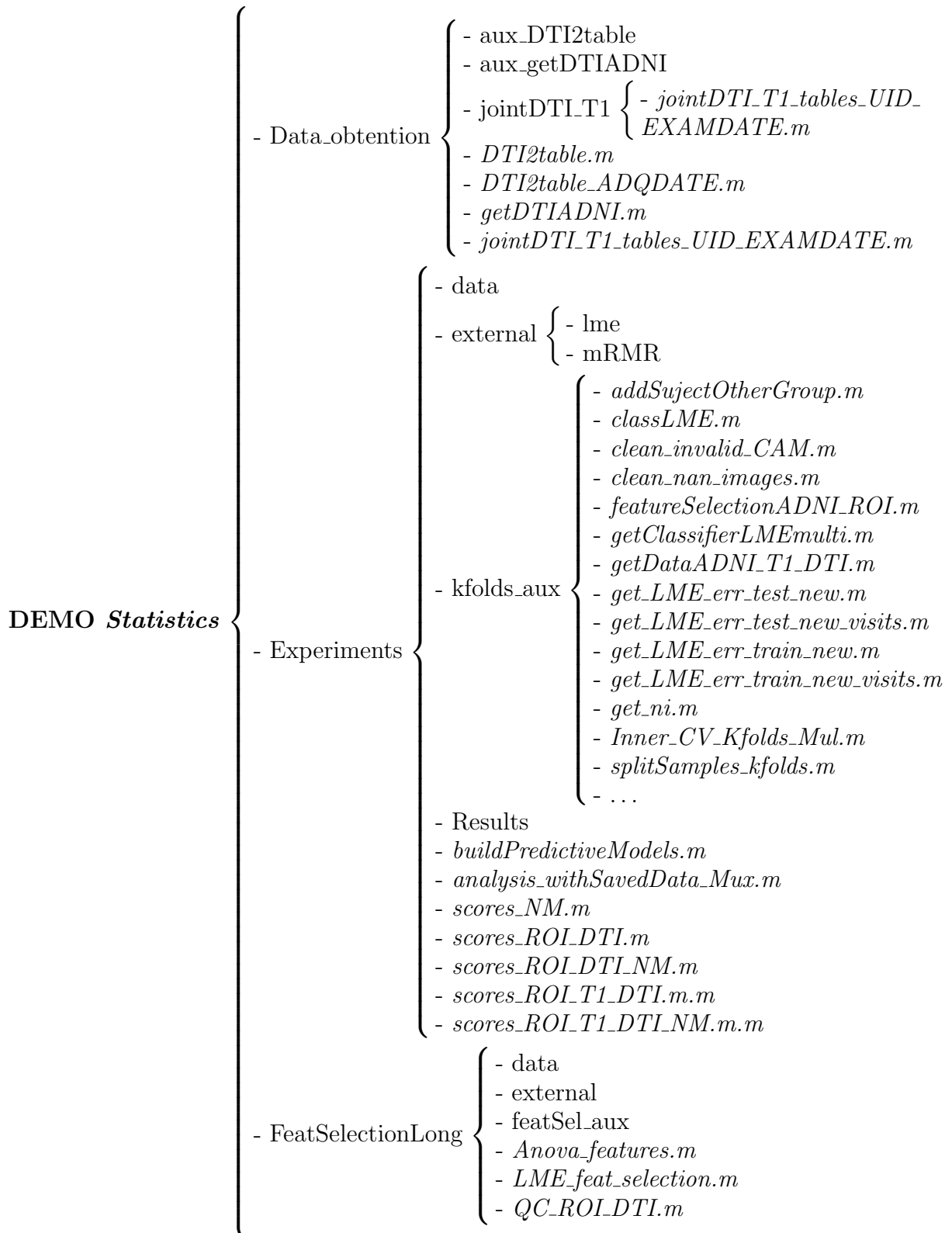
### 4.7.1. Extracción de las características DTI

Esta *Demo* alberga el procesamiento de las imágenes de tensor de difusión y la extracción de las características de las distintas ROIs. El procedimiento a seguir para su ejecución se encuentra desarrollado en la correspondiente sección de este capítulo.

|          |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DEMO DTI | { | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADNI {               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orig</li> <li>- Sorted</li> <li>- XML</li> </ul> </li> <li>- ENIGMA_targets</li> <li>- ROIextraction_info</li> <li>- run_tbss</li> <li>- scripts {               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>getNiiFiles.m</i></li> <li>- <i>TBSS.m</i></li> <li>- <i>TBSS_non_FA.m</i></li> <li>- <i>ROI.m</i></li> <li>- <i>tablaROI.m</i></li> </ul> </li> <li>- README.txt</li> </ul> |
|----------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 4.7.2. Análisis estadístico

Esta *Demo* contiene el análisis estadístico, la selección de las características y la clasificación de las mismas. Cabe destacar la presencia en el esquema seguidamente de una serie de directorios auxiliares (*aux*), en los que pueden encontrarse funciones de utilidad que permiten llevar a cabo tareas especializadas. El procedimiento a seguir para su ejecución se encuentra desarrollado en la correspondiente sección de este capítulo.



## 4.8. Conclusión del capítulo

En este capítulo se han recogido los métodos empleados durante la realización de este proyecto. Las metodologías escogidas responden al estándar del marco de trabajo de las imágenes de tensor de difusión, de modo que lo expuesto en este capítulo pretende establecer un modelo a seguir a la hora de llevar a cabo un estudio de las mismas características.



# Capítulo 5

## Resultados

### 5.1. Introducción del capítulo

El propósito de este capítulo es exponer los diferentes experimentos llevados a cabo, mediante la implementación de los métodos planteados en el capítulo anterior, así como recoger los resultados obtenidos al realizar dichos experimentos.

A través de los diferentes ensayos planteados a lo largo de este capítulo se pretenden alcanzar los objetivos iniciales fijados para este proyecto.

La interpretación y discusión de los resultados obtenidos será tratada en el capítulo posterior.

### 5.2. Control de calidad

Esta sección pretende comprobar el poder discriminativo de los diferentes tipos de características consideradas en este proyecto, de manera que su inclusión en la construcción de los modelos predictivos esté justificada.

#### 5.2.1. Trayectorias de las características DTI en función del número de *scans*

Una primera forma de examinar las características procedentes de las imágenes de tensor de difusión es representar las trayectorias de todos los sujetos en función del número de *scans*. De acuerdo a la abundante bibliografía al respecto, las medidas de DTI de difusividad aumentan generalmente con el deterioro de la sustancia blanca, mientras que las medidas de anisotropía fraccional tienden a disminuir [15]. A continuación se ofrecen una serie de representaciones gráficas de las trayectorias en el tiempo de las medidas de DTI obtenidas en los diferentes experimentos llevados a cabo, de manera que se constaten las afirmaciones anteriores mayoritariamente.

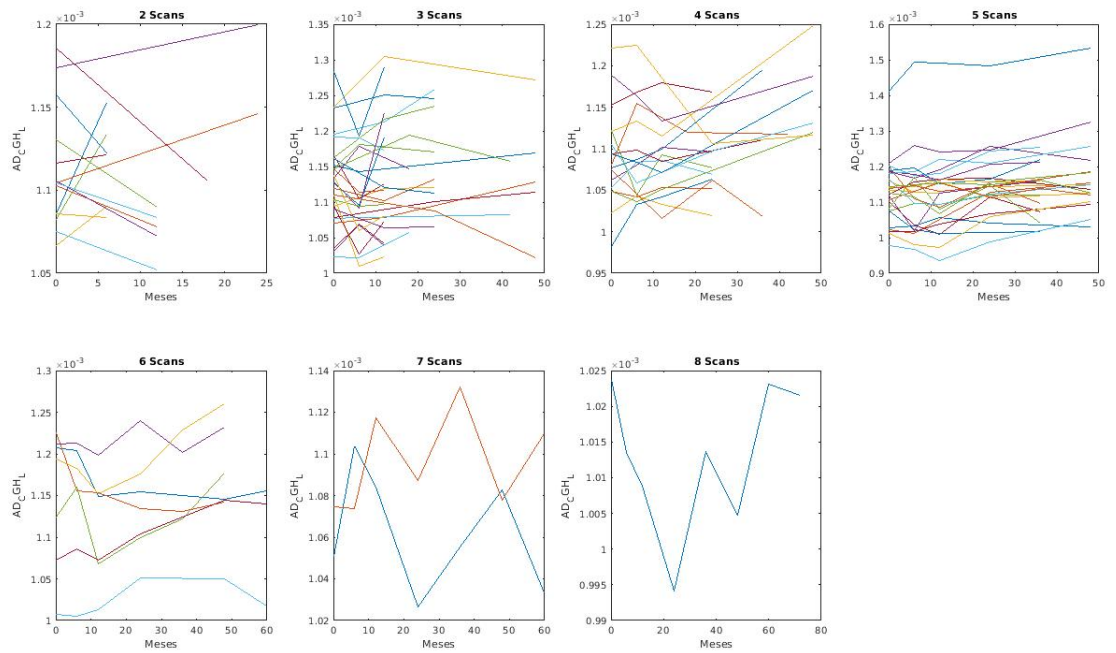


Figura 5.1: Trayectorias de la característica DTI  $AD_{CGHL}$  separadas en función del número de *scans*. El eje horizontal representa el tiempo desde el *baseline* (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.

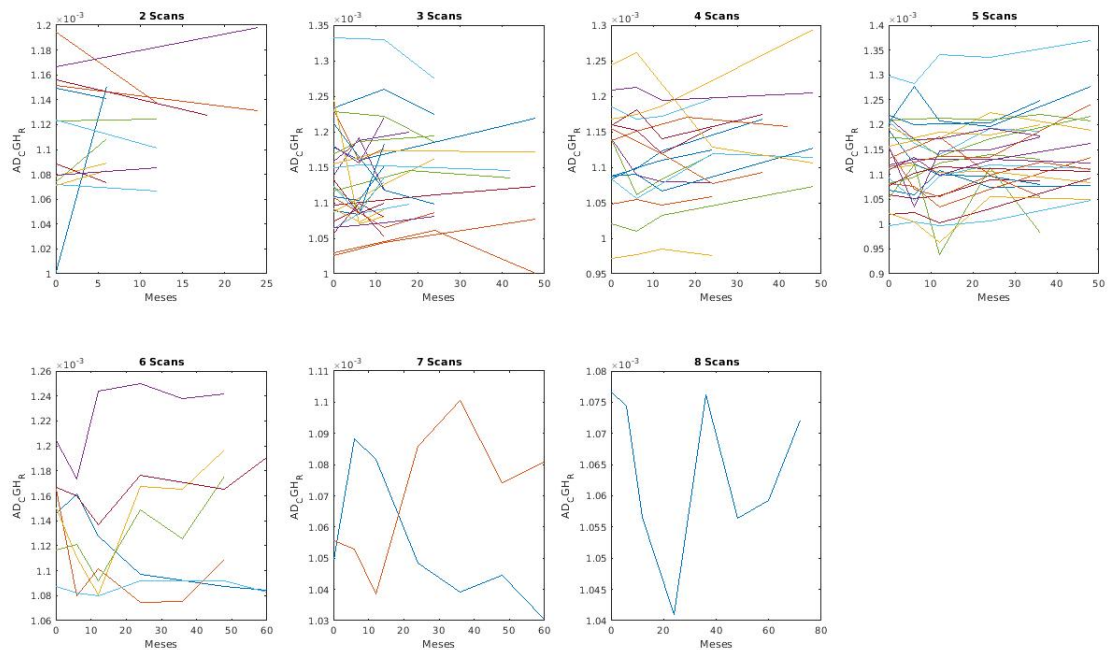


Figura 5.2: Trayectorias de la característica DTI  $AD_{CGHL_R}$  separadas en función del número de *scans*. El eje horizontal representa el tiempo desde el *baseline* (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.

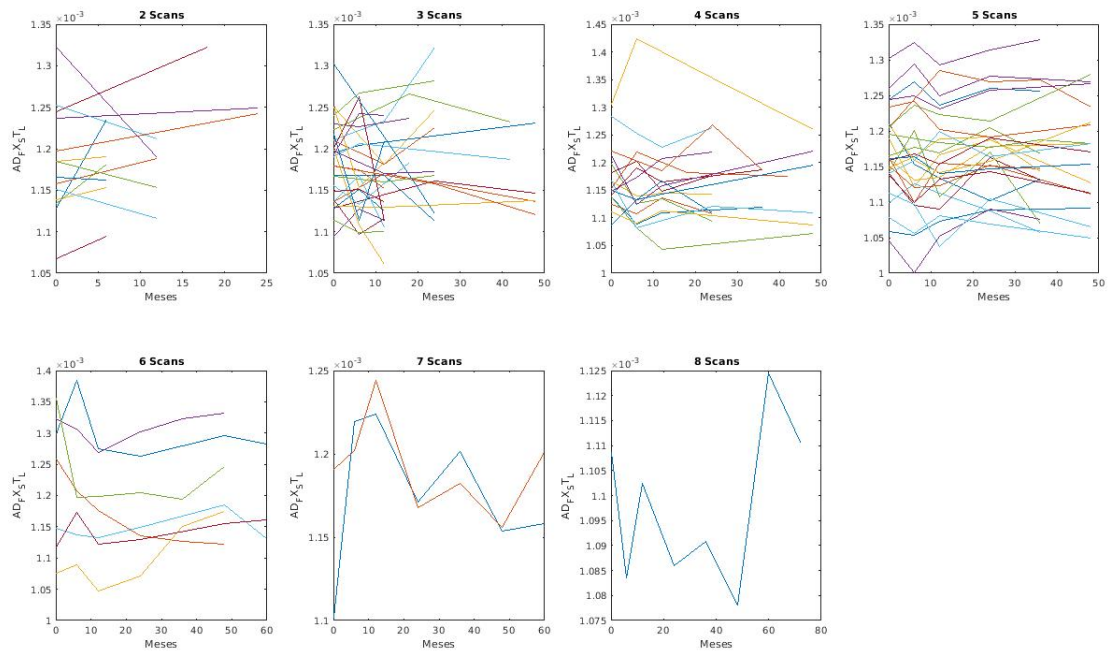


Figura 5.3: Trayectorias de la característica DTI  $AD_{FX\_ST\_L}$  separadas en función del número de *scans*. El eje horizontal representa el tiempo desde el *baseline* (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.

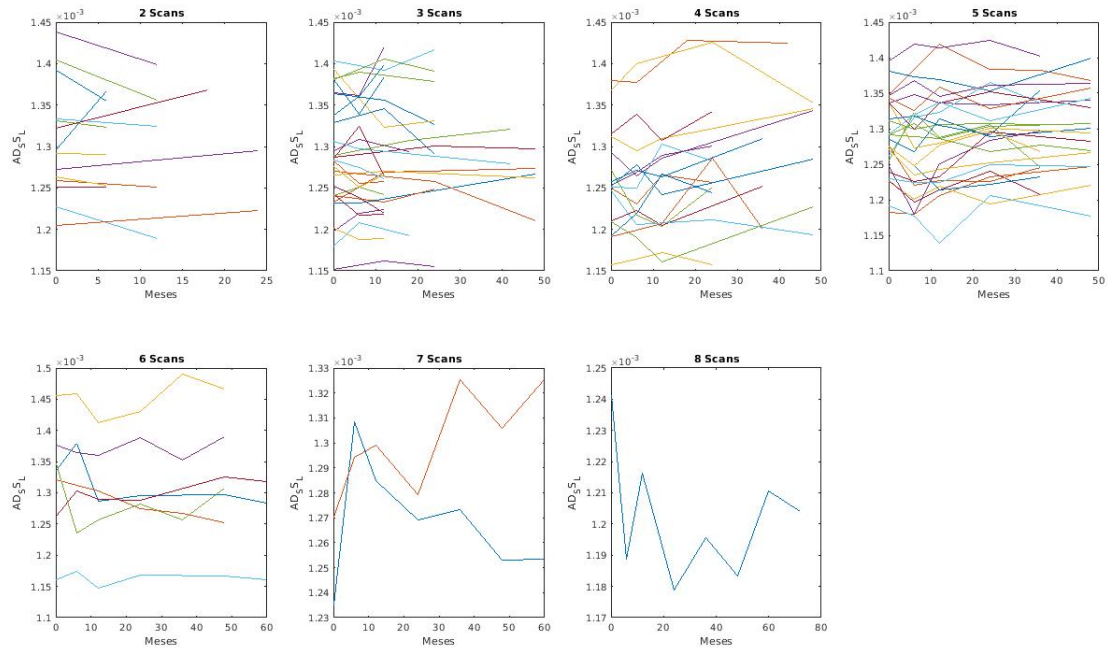


Figura 5.4: Trayectorias de la característica DTI  $AD_{SS\_L}$  separadas en función del número de *scans*. El eje horizontal representa el tiempo desde el *baseline* (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.

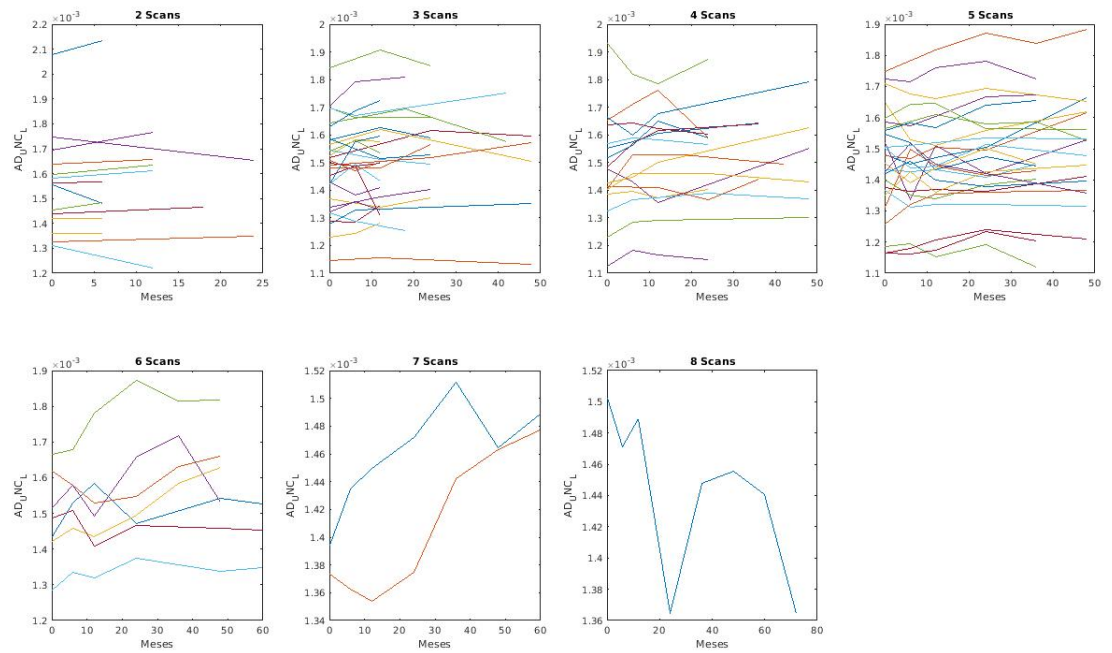


Figura 5.5: Trayectorias de la característica DTI  $AD_{UNC\_L}$  separadas en función del número de *scans*. El eje horizontal representa el tiempo desde el *baseline* (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.

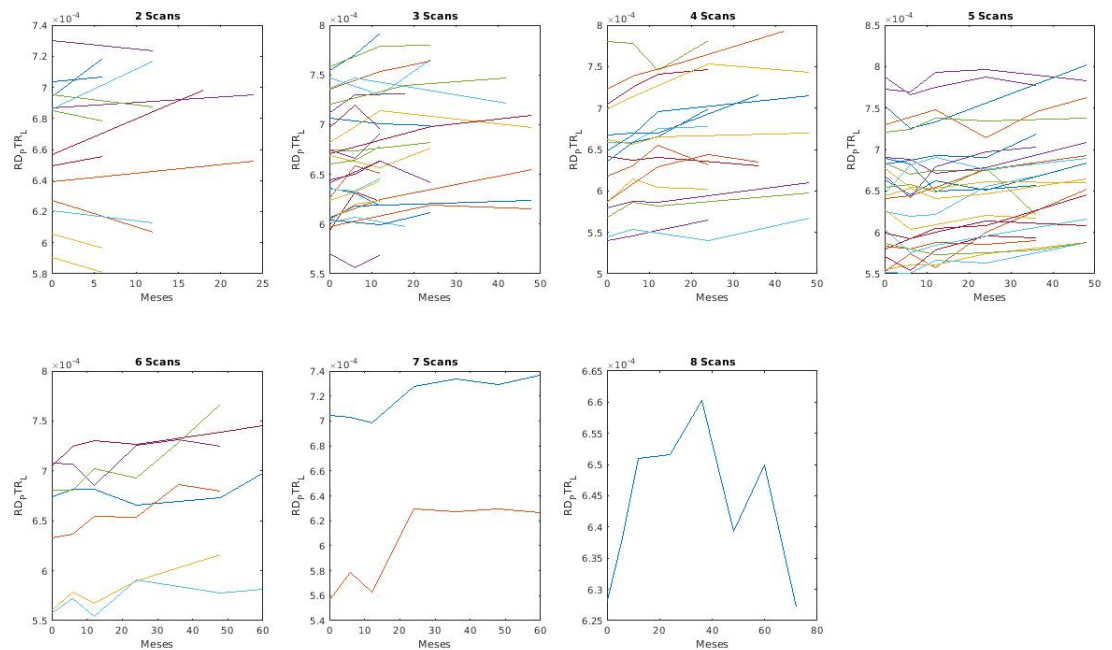


Figura 5.6: Trayectorias de la característica DTI  $RD_{PTR\_L}$  separadas en función del número de *scans*. El eje horizontal representa el tiempo desde el *baseline* (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.

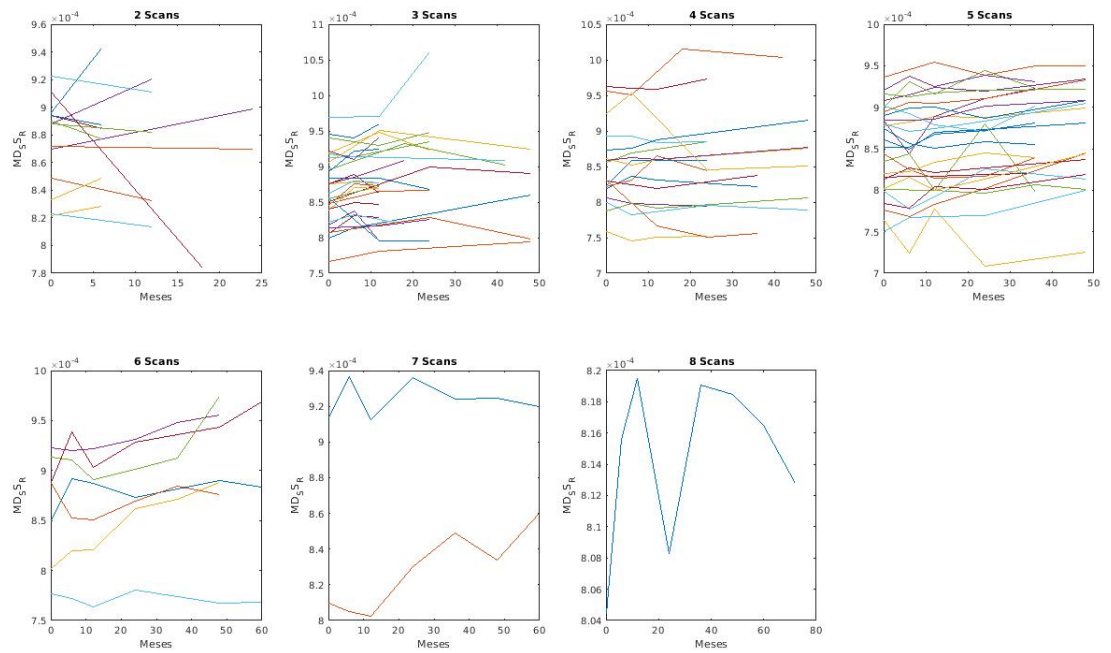


Figura 5.7: Trayectorias de la característica DTI MD\_SS\_R separadas en función del número de *scans*. El eje horizontal representa el tiempo desde el *baseline* (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.

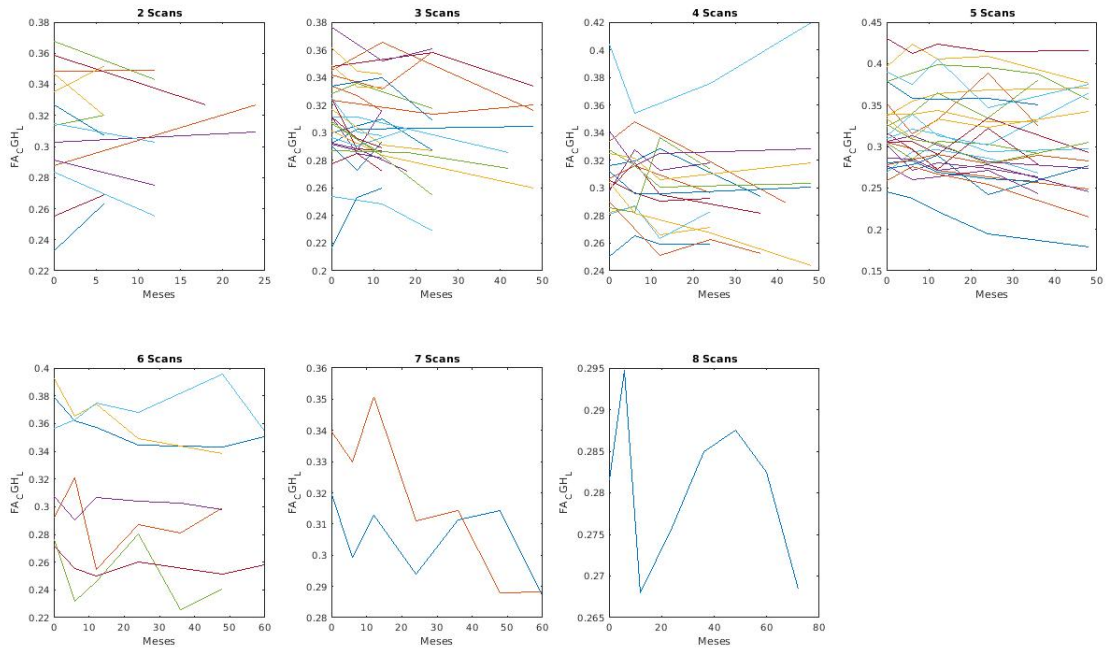


Figura 5.8: Trayectorias de la característica DTI FA.CGHL separadas en función del número de *scans*. El eje horizontal representa el tiempo desde el *baseline* (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.

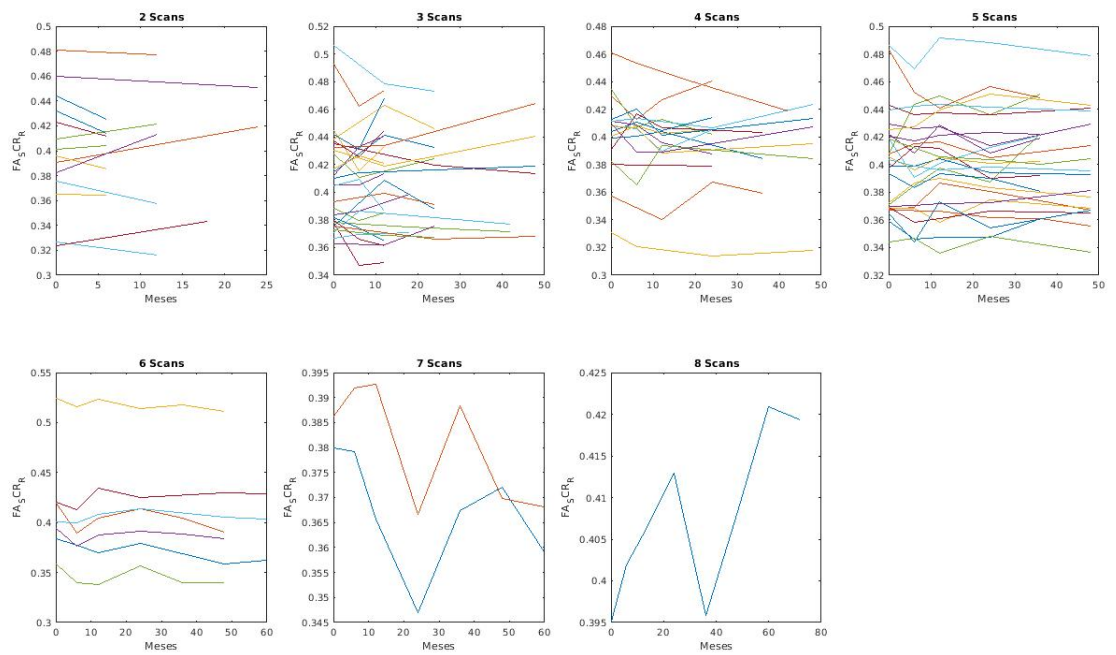


Figura 5.9: Trayectorias de la característica DTI FA\_SCR\_L separadas en función del número de *scans*. El eje horizontal representa el tiempo desde el *baseline* (meses). El eje vertical representa la medida de la característica.

### 5.2.2. Análisis de la varianza con un factor (ANOVA)

Otra forma de evidenciar el poder discriminativo de las características utilizadas en este estudio es realizando un análisis de la varianza con un factor (ANOVA) que haga posible la aplicación de un contraste de hipótesis a un determinado modelo lineal y el estudio de las características más discriminantes de manera transversal al estilo del artículo de Jung2015 [11], originalmente publicado como *Automated Classification to Predict the Progression of Alzheimer's Disease Using Whole-Brain Volumetry and DTI*. El resultado de llevar a cabo dicho análisis se muestra a continuación:

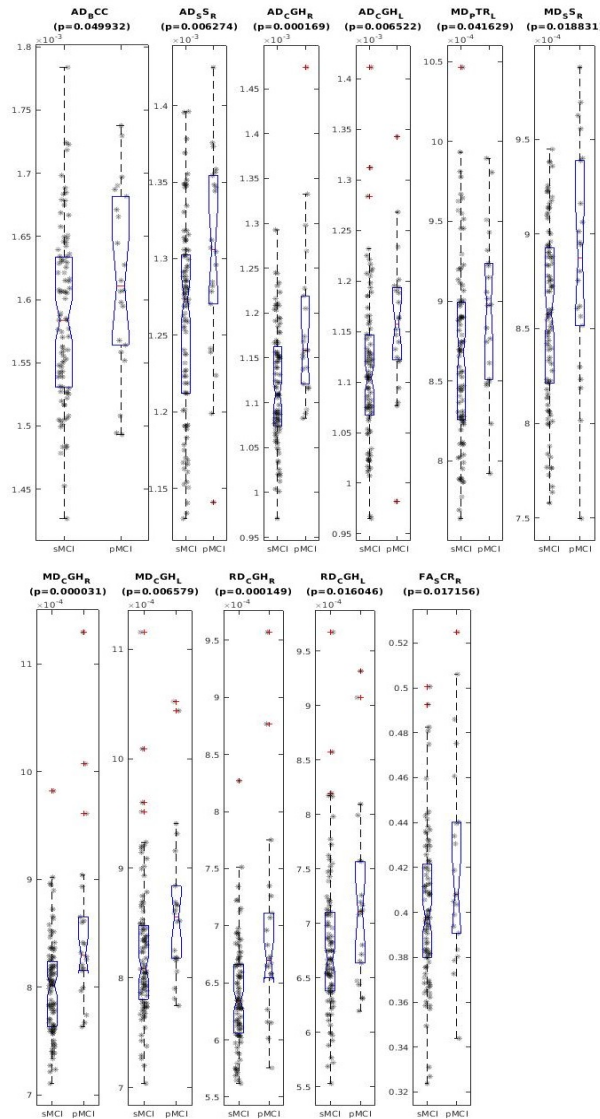


Figura 5.10: Diagrama caja-bigote y gráfico de dispersión de las características DTI con un p-valor inferior a 0.05 para los grupos clínicos de interés s-pMCI. AD = Difusividad Axial; MD = Difusividad Media ; RD = Difusividad Radial; FA = Anisotropía Fraccional; BCC = *Body of corpus callosum* ; SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; CGH = *Cingulum (hippocampus)* ; PTR = *Posterior thalamic radiation*; SCR = *Superior corona radiata*; L = Hemisferio izquierdo; R = Hemisferio derecho.

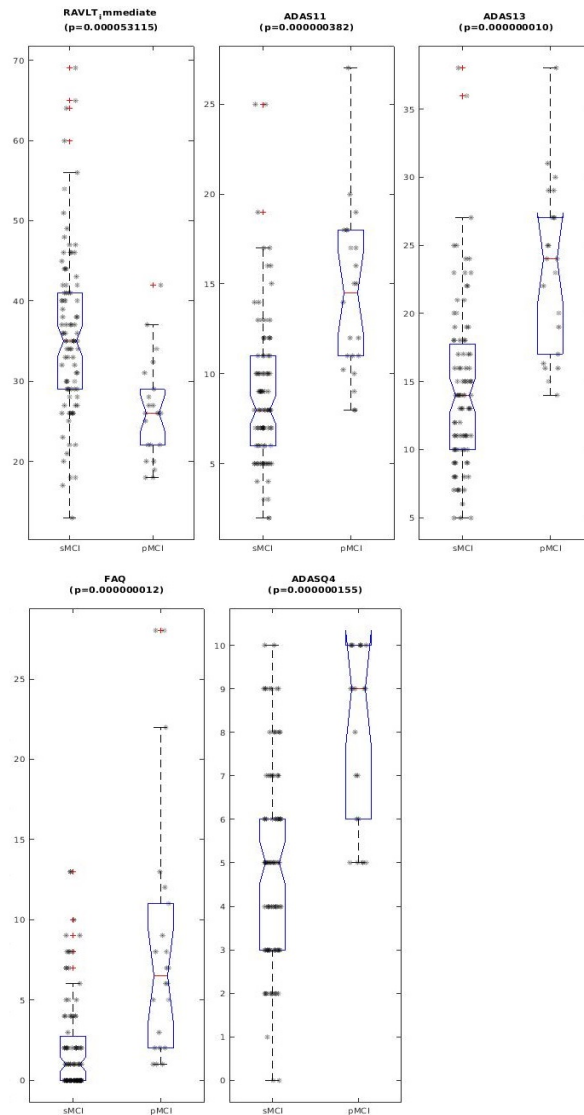


Figura 5.11: Diagrama caja-bigote y gráfico de dispersión de las medidas cognitivas con un p-valor inferior a 0.05 para los grupos clínicos de interés s-pMCI. RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*.

Las medidas de DTI mostradas en la figura 6.10 poseen un p-valor inferior a 0.05, lo cual se traduce en que permiten rechazar la hipótesis nula de manera que son capaces de discriminar entre los grupos clínicos s-pMCI. Del mismo modo, las medidas cognitivas mostradas en la figura 6.11 poseen un p-valor inferior a 0.05, lo cual los hace capaces de discriminar entre los grupos clínicos s-pMCI.

### 5.2.3. Trayectorias medias suavizadas

Una forma alternativa de analizar un conjunto de datos de manera longitudinal es a través de las trayectorias medias suavizadas en el tiempo. Según el paradigma de la regresión lineal utilizado por el modelo LME, la medida media se expresa como una combinación lineal de un conjunto de variables independientes. Por tanto, la trayectoria temporal se determina por la contribución del tiempo y/o variables dependientes del tiempo, denominadas covariables [3]. Para construir las trayectorias medias suavizadas se hizo uso de la función *lme\_lowessPlot*, la cual centra una ventana de tamaño fijo en cada instante temporal y ajusta una línea recta a los datos dentro de dicha ventana. La estimación que realiza en cada instante temporal es el valor pronosticado en ese punto temporal desde la línea de regresión ajustada. A continuación se muestran las diferentes representaciones gráficas obtenidas para los diferentes tipos de características de estudio y grupos clínicos de interés:

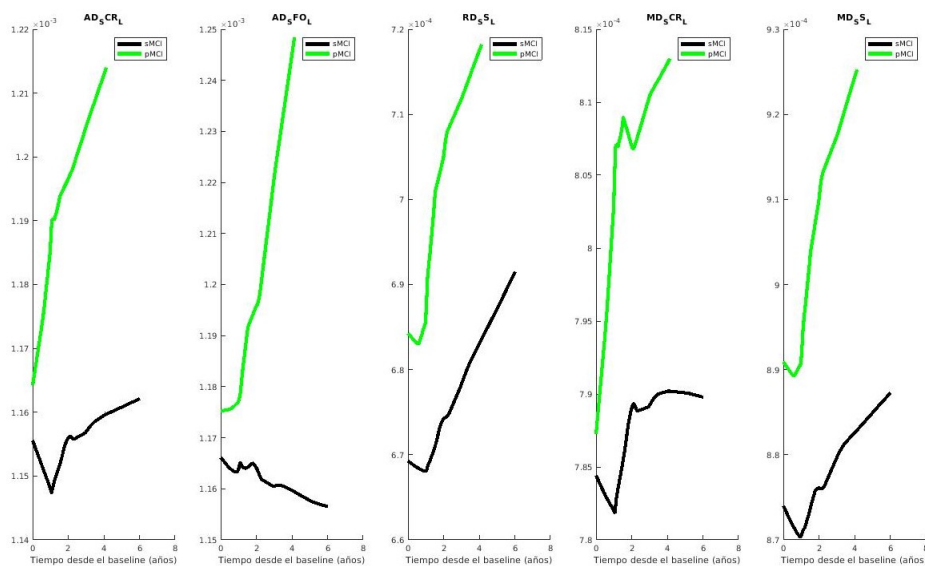


Figura 5.12: Trayectorias medias suavizadas de las características DTI para cada uno de los grupos clínicos de interés s-pMCI. AD = Difusividad Axial; MD = Difusividad Media ; RD = Difusividad Radial; SCR = *Superior corona radiata* ; SFO = *Superior fronto-occipital fasciculus* ; SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; L = Hemisferio izquierdo.

Las trayectorias medias suavizadas más relevantes realizadas para las características DTI ejemplifican la capacidad del modelo regresión lineal para caracterizar las trayectorias longitudinales en el período de seguimiento, evidenciando diferencias significativas en la pérdida de integridad y deterioro de la sustancia blanca para los grupos clínicos s-pMCI.

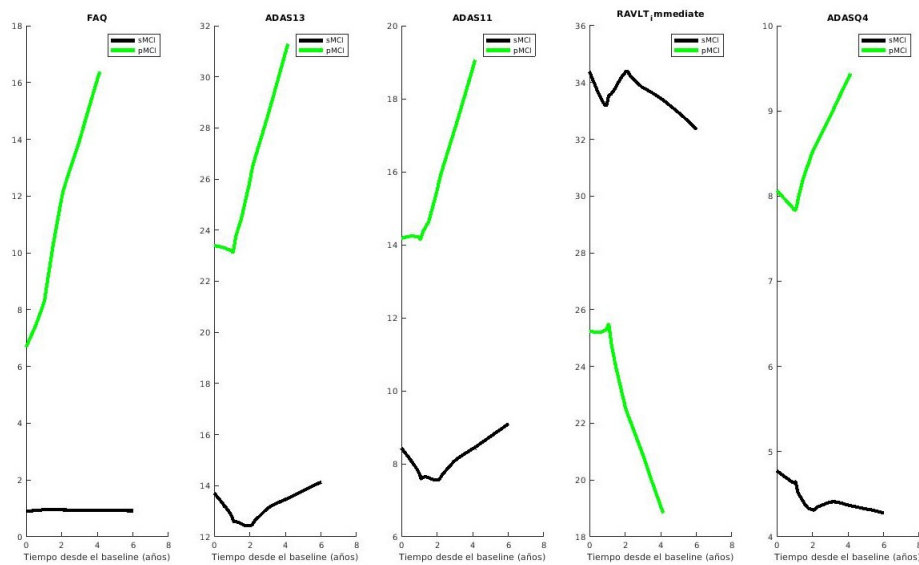


Figura 5.13: Trayectorias medias suavizadas de las características NM para cada uno de los grupos clínicos de interés s-pMCI. RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*.

Las trayectorias medias suavizadas más relevantes realizadas para las medidas cognitivas ejemplifican la capacidad del modelo regresión lineal para caracterizar las trayectorias longitudinales en el período de seguimiento, evidenciando diferencias significativas en la disminución de la capacidad cognitiva para los grupos clínicos s-pMCI.

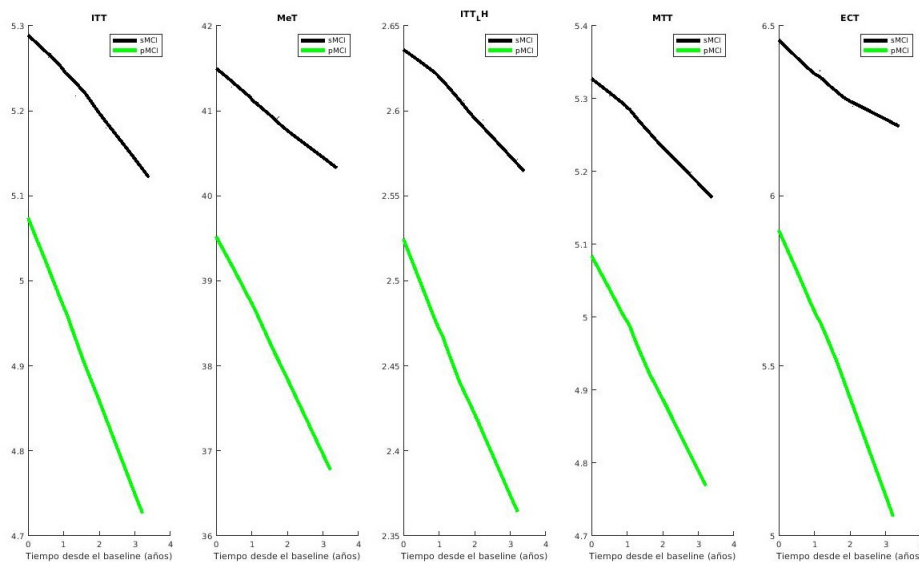


Figura 5.14: Trayectorias medias suavizadas de las características T1 para cada uno de los grupos clínicos de interés s-pMCI. ITT = *Espeor del lóbulo temporal inferior*; MeT = *Espeor medio*; MTT = *Espeor del lóbulo temporal medio*; ECT = *Espeor de la corteza entorrinal*.

Las trayectorias medias suavizadas más relevantes realizadas para las características T1 ejemplifican la capacidad del modelo regresión lineal para caracterizar las trayectorias longitudinales en el período de seguimiento, evidenciando diferencias significativas en la atrofia de las distintas estructuras corticales y subcorticales para los grupos clínicos s-pMCI.

### 5.3. Resultados con la edad, el sexo y la educación como efectos fijos

En esta sección se recogen los resultados obtenidos teniendo en consideración la edad, el sexo y la educación como efectos fijos.

#### 5.3.1. Construcción de modelos predictivos basados en características ROI-DTI

El primer experimento que fue llevado a cabo fue la construcción de un modelo predictivo haciendo uso únicamente de medidas procedentes de la extracción de características de las imágenes de tensor de difusión. La dimensión del vector de características escogida para el ensayo fue de 2 a 5.

A continuación se recogen los resultados obtenidos utilizando exclusivamente características procedentes de las imágenes de tensor de difusión:

| Tiempo          | SEN (%)          | SPE (%)          | ACC (%)          | AUC (%)          | Características                                                        |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <i>Baseline</i> | 67.6 (64.2 71.0) | 68.2 (66.9 69.6) | 67.9 (66.7 69.1) | 74.0 (72.1 75.8) | $CGH_{AD}^L$ $FX/ST_{AD}^L$<br>$PTR_{RD}^L$                            |
| Mes 12          | 61.5 (56.5 66.5) | 75.9 (73.6 78.2) | 72.6 (70.8 74.4) | 76.2 (73.5 78.9) | $CGH_{AD}^R$ $FX/ST_{AD}^L$<br>$PTR_{RD}^L$ $SCR_{FA}^R$               |
| Mes 24          | 60.3 (52.5 68.1) | 75.1 (71.3 78.9) | 72.0 (68.8 75.3) | 73.9 (69.6 78.1) | $CGH_{AD}^R$ $CGH_{AD}^L$<br>$SS_{MD}^R$ $PTR_{RD}^L$<br>$SCR_{FA}^R$  |
| Mes 36          | 60.0 (52.6 67.4) | 75.2 (70.2 80.3) | 67.6 (63.6 71.7) | 74.8 (69.3 80.3) | $CGH_{AD}^R$ $CGH_{AD}^L$<br>$UNC_{AD}^L$ $SCR_{FA}^R$<br>$CGH_{FA}^L$ |

Tabla 5.1: Puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando únicamente características ROI-DTI. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (ROI-DTI) y la población utilizada en el entrenamiento (s-pMCI). Los datos de DTI han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95%. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). CGH = *Cingulum (hippocampus)*; FX/ST = *Fornix (cres) / Stria terminalis*; PTR = *Posterior thalamic radiation*; SCR = *Superior corona radiata*; SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; UNC = *Uncinate fasciculus*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva.

### 5.3.2. Construcción de modelos predictivos basados en medidas cognitivas

El segundo experimento que fue llevado a cabo fue la construcción de un modelo predictivo haciendo uso únicamente de medidas cognitivas procedentes de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en cuenta. La dimensión del vector de características escogida para el ensayo fue de 2 a 4.

A continuación se recogen los resultados obtenidos utilizando exclusivamente medidas cognitivas:

| Tiempo          | SEN (%)          | SPE (%)          | ACC (%)          | AUC (%)          | Características                                              |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Baseline</i> | 84.0 (82.3 83.8) | 74.6 (74.4 75.2) | 76.4 (76.1 76.7) | 88.6 (87.7 88.5) | <i>RAVLT_immediate</i><br><i>ADAS11 FAQ</i>                  |
| Mes 12          | 82.7 (81.4 82.9) | 85.3 (83.5 84.2) | 84.3 (82.9 83.6) | 90.9 (89.7 90.4) | <i>RAVLT_immediate</i><br><i>ADAS11 FAQ</i>                  |
| Mes 24          | 88.4 (86.8 88.5) | 96.0 (95.1 95.7) | 94.0 (93.1 93.7) | 94.9 (95.3 95.9) | <i>RAVLT_immediate</i><br><i>ADAS11 FAQ</i><br><i>ADASQ4</i> |
| Mes 36          | 74.4 (73.6 75.3) | 93.5 (93.1 93.9) | 85.7 (85.3 86.1) | 93.2 (92.8 93.6) | <i>ADAS13 FAQ</i>                                            |

Tabla 5.2: Puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando únicamente medidas cognitivas. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (medidas cognitivas) y la población utilizada en el entrenamiento (s-pMCI). Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95%. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva.

### 5.3.3. Construcción de modelos predictivos basados en la combinación de características ROI-DTI y medidas cognitivas

El tercer experimento que fue llevado a cabo fue la construcción de un modelo predictivo haciendo uso de la combinación de medidas procedentes de la extracción de características de las imágenes de tensor de difusión y medidas cognitivas procedentes de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en cuenta. La dimensión del vector de características escogida para el ensayo fue de 5 a 8.

A continuación se recogen los resultados obtenidos utilizando características procedentes de las imágenes de tensor de difusión y medidas cognitivas:

| Tiempo          | SEN (%)          | SPE (%)          | ACC (%)          | AUC (%)          | Características                                                                                                 |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Baseline</i> | 84.8 (82.5 87.2) | 75.3 (74.2 76.4) | 76.8 (75.8 77.8) | 88.0 (86.8 89.3) | $CGH_{AD}^R$ $SS_{MD}^R$<br><i>RAVLT_immediate</i><br><i>ADAS11 FAQ</i><br><i>ADASQ4</i>                        |
| Mes 12          | 83.2 (80.5 85.9) | 84.5 (83.2 85.7) | 83.7 (82.5 84.9) | 88.6 (87.3 89.9) | $PTR_{RD}^L$<br><i>RAVLT_immediate</i><br><i>ADAS11 FAQ</i><br><i>ADASQ4</i>                                    |
| Mes 24          | 87.7 (83.3 92.1) | 96.6 (95.2 97.9) | 94.3 (92.9 95.7) | 98.2 (97.1 99.3) | $SS_{AD}^L$ $CGH_{AD}^R$<br><i>ADAS11 FAQ</i><br><i>ADASQ4</i>                                                  |
| Mes 36          | 69.9 (65.4 74.3) | 93.0 (91.0 95.0) | 84.4 (82.3 86.4) | 93.3 (91.2 95.3) | $SS_{AD}^L$ $CGH_{AD}^R$<br>$PTR_{RD}^L$<br><i>RAVLT_immediate</i><br><i>ADAS11 ADAS13</i><br><i>FAQ ADASQ4</i> |

Tabla 5.3: Puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando características ROI-DTI y medidas cognitivas. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (ROI-DTI y medidas cognitivas) y la población utilizada en el entrenamiento (s-pMCI). Los datos de DTI han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95%. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). CGH = *Cingulum (hippocampus)*; PTR = *Posterior thalamic radiation*; SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva.

### 5.3.4. Construcción de modelos predictivos basados en la combinación de características ROI-DTI y ROI-T1

El cuarto experimento que fue llevado a cabo fue la construcción de un modelo predictivo haciendo uso de la combinación de medidas procedentes de la extracción de características de las imágenes de tensor de difusión y ponderadas en T1. La dimensión del vector de características escogida para el ensayo fue de 7 a 10.

A continuación se recogen los resultados obtenidos utilizando características procedentes de las imágenes de tensor de difusión y ponderadas en T1:

| Tiempo          | SEN (%)             | SPE (%)            | ACC (%)            | AUC (%)             | Características                                                                                                                                   |
|-----------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Baseline</i> | 83.3 (-128.4 295.1) | 84.3 (0.9 167.8)   | 83.3 (-22.6 189.2) | 77.8 (-204.6 360.1) | <i>LCV RHV<br/>RPaV MTT<br/>MeT CGH<sub>AD</sub><sup>R</sup><br/>SS<sub>MD</sub><sup>R</sup> PTR<sub>FA</sub><sup>L</sup></i>                     |
| Mes 12          | 100.0 (100.0 100.0) | 88.9 (-52.3 230.1) | 90.0(-37.1 217.1)  | 88.9(-52.3 230.1)   | <i>NAV NCV<br/>LAV RHV<br/>RPaV CGH<sub>AD</sub><sup>R</sup><br/>PTR<sub>MD</sub><sup>L</sup></i>                                                 |
| Mes 24          | 100.0 (100.0 100.0) | 90.0 (-37.1 217.1) | 91.7 (-14.2 197.6) | 90.0 (-37.1 217.1)  | <i>NCV LAV<br/>RHV RPaV<br/>CGH<sub>AD</sub><sup>R</sup> SS<sub>MD</sub><sup>R</sup><br/>SCR<sub>FA</sub><sup>R</sup></i>                         |
| Mes 36          | 100.0 (0.0 0.0)     | 100.0 (0.0 0.0)    | 100.0 (0.0 0.0)    | 100.0 (0.0 0.0)     | <i>LAV RCV<br/>MeT SS<sub>AD</sub><sup>L</sup><br/>CGH<sub>AD</sub><sup>R</sup> PTR<sub>MD</sub><sup>L</sup><br/>ACR<sub>FA</sub><sup>R</sup></i> |

Tabla 5.4: Puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando características ROI-DTI y ROI-T1. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (ROI-DTI y ROI-T1) y la población utilizada en el entrenamiento (s-pMCI). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95%. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva.

### 5.3.5. Construcción de modelos predictivos basados en la combinación de características ROI-DTI, ROI-T1 y medidas cognitivas

El quinto experimento que fue llevado a cabo fue la construcción de un modelo predictivo haciendo uso de la combinación de medidas procedentes de la extracción de características de las imágenes de tensor de difusión, ponderadas en T1 y medidas cognitivas. La dimensión del vector de características escogida para el ensayo fue de 5 a 8.

A continuación se recogen los resultados obtenidos utilizando características procedentes de las imágenes de tensor de difusión, ponderadas en T1 y medidas cognitivas:

| Tiempo          | SEN (%)          | SPE (%)           | ACC (%)          | AUC (%)           | Características                                                                                          |
|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Baseline</i> | 87.8 (82.7 92.8) | 76.0 (73.4 78.5)  | 78.9 (76.6 81.1) | 88.5 (85.7 91.2)  | <i>LAV ADAS11</i><br><i>FAQ ADASQ4</i><br><i>SS<sub>AD</sub><sup>L</sup></i>                             |
| Mes 12          | 78.8 (71.6 84.7) | 79.5 (77.1 85.2)  | 78.0 (77.7 83.8) | 87.8 (85.6 91.4)  | <i>LAV</i><br><i>RAVLT<sub>i</sub>mediate</i><br><i>ADAS11 FAQ</i><br><i>SS<sub>MD</sub><sup>R</sup></i> |
| Mes 24          | 78.6 (71.2 86.0) | 96.0 (94.1 97.8)  | 91.7 (89.4 94.1) | 95.8 (93.8 97.8)  | <i>LAV ADAS11</i><br><i>FAQ ADASQ4</i><br><i>SS<sub>AD</sub><sup>L</sup></i>                             |
| Mes 36          | 78.2 (70.4 85.9) | 99.7 (99.1 100.3) | 91.3 (88.2 94.5) | 97.9 (95.3 100.5) | <i>LAV ADAS11</i><br><i>FAQ ADASQ4</i><br><i>SS<sub>AD</sub><sup>L</sup></i>                             |

Tabla 5.5: Puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando características ROI-DTI, ROI-T1 y medidas cognitivas. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (ROI-DTI, ROI-T1 y medidas cognitivas) y la población utilizada en el entrenamiento (s-pMCI). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95 %. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; LAV = *Left Amygdala Volume*; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva.

## 5.4. Conclusión del capítulo

En este capítulo se ha realizado una recopilación de los resultados obtenidos en los diferentes experimentos llevados a cabo. Una vez obtenidos los resultados, resulta de vital importancia discutir e interpretar los mismos de manera que pueda ofrecerse una valoración general del proyecto en base a los objetivos establecidos en primera instancia.



## Capítulo 6

# Discusiones y conclusiones

### 6.1. Introducción del capítulo

Este capítulo pretende discutir los resultados obtenidos y extraer las conclusiones pertinentes, de manera que sea posible verificar la consecución de los objetivos planteados inicialmente.

En primer lugar, se ofrece una comparativa de los resultados obtenidos en los experimentos de las predicciones para los diferentes instantes de tiempo de interés. A continuación, se detalla el control de calidad llevado a cabo. Para ello se muestran las trayectorias de las características procedentes de las imágenes de tensor de difusión, el análisis de la varianza con un factor (ANOVA) y la selección de las características en función de las trayectorias. Seguidamente, se presenta una comparativa con otros estudios que abordan una problemática similar a la de este proyecto. Además, se dedica una sección a examinar las limitaciones del presente estudio y a analizar los impactos y aspectos éticos, sociales y económicos del mismo. Finalmente, se establecen una serie de posibles líneas futuras de trabajo.

### 6.2. Discusión de los resultados obtenidos

#### 6.2.1. Modelos predictivos basados en características ROI-DTI

La tabla 5.1 muestra las puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando únicamente características ROI-DTI. De su análisis puede extraerse la conclusión de que no se evidencia una clara mejoría en la clasificación a partir del mes 12, en cuanto a precisión se refiere. Del mismo modo, se observa una tendencia que sitúa a las medidas del hemisferio izquierdo por encima de las del lado derecho, y a las medidas de difusividad sobre las de FA, en consonancia con la bibliografía reciente.

Cabe mencionar que la medida DTI de difusividad correspondiente a la región de interés CGH (*Cingulum (hippocampus)*) aparece en los cuatro instantes temporales considerados en el período de seguimiento y la de PTR (*Posterior thalamic radiation*) en tres, lo cual invita a tenerlas en cuenta al determinar las características con un mayor poder discriminativo.

### 6.2.2. Modelos predictivos basados en medidas cognitivas

La tabla 5.2 muestra las puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando únicamente medidas cognitivas. De su análisis puede extraerse la conclusión de que se evidencia una clara mejoría en la clasificación hasta el mes 24, en cuanto a precisión se refiere.

Cabe mencionar que el test neuropsicológico FAQ aparece en los cuatro instantes temporales considerados en el período de seguimiento, mientras que el RAVLT\_immediate y el ADAS11 hacen lo propio en tres, lo cual invita a tenerlos en cuenta al determinar las medidas cognitivas con un mayor poder discriminativo.

### 6.2.3. Modelos predictivos basados en la combinación de características ROI-DTI y medidas cognitivas

La tabla 5.3 muestra las puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando características ROI-DTI y medidas cognitivas. De su análisis puede extraerse la conclusión de que se evidencia una clara mejoría en la clasificación hasta el mes 36, en cuanto a precisión se refiere. Del mismo modo, se observa una tendencia que sitúa a las medidas de difusividad por encima de las de FA, en consonancia con la bibliografía reciente.

Cabe mencionar que la medida DTI de difusividad correspondiente a la región de interés CGH (*Cingulum (hippocampus)*) aparece en los cuatro instantes temporales considerados en el período de seguimiento, del mismo modo que los tests neuropsicológicos ADAS11, FAQ y ADASQ4, lo cual invita a tenerlos en cuenta al determinar las características con un mayor poder discriminativo.

### 6.2.4. Modelos predictivos basados en la combinación de características ROI-DTI y ROI-T1

La tabla 5.4 muestra las puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando características ROI-DTI ROI-T1. De su análisis puede extraerse la conclusión de que carece de sentido estadístico. Esta situación es debida al hecho de que se completó un número de iteraciones muy por debajo de las 1000 establecidas inicialmente, por lo que habría sido necesario un mayor tiempo de cómputo y a efectos prácticos, los resultados obtenidos para dicho experimento, en estas condiciones, son insuficientes.

### 6.2.5. Modelos predictivos basados en la combinación de características ROI-DTI, ROI-T1 y medidas cognitivas

La tabla 5.5 muestra las puntuaciones obtenidas de la predicción para los grupos clínicos s-pMCI utilizando características ROI-DTI, ROI-T1 y medidas cognitivas. De su análisis puede extraerse la conclusión de que se evidencia una clara mejoría en la clasificación hasta el mes 36, en cuanto a precisión se refiere. Para el mes 36 se completó un número de iteraciones por debajo de las 1000 establecidas inicialmente, existiendo cierta variabilidad inesperada en sus valores estadísticos.

Cabe mencionar que la medida DTI de difusividad axial correspondiente a la región de interés SS (*Sagittal stratum*) aparece en tres de los cuatro instantes temporales considerados en el período de seguimiento y la medida de T1 LAV (*Left Amygdala Volume*), en los cuatro. Del mismo modo, se tienen los tests neuropsicológicos ADAS11, FAQ y ADASQ4 para los cuatro instantes temporales, lo cual invita a tenerlos en cuenta al determinar las características con un mayor poder discriminativo.

### 6.2.6. Comparativa en el *baseline*

| Datos                                     | SEN (%)          | SPE (%)          | ACC (%)          | AUC (%)          | Características                                                         |
|-------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| $DTI^{ROI}$                               | 67.6 (64.2 71.0) | 68.2 (66.9 69.6) | 67.9 (66.7 69.1) | 74.0 (72.1 75.8) | $CGH_{AD}^L$ $FX/ST_{AD}^L$<br>$PTR_{RD}^L$                             |
| NM                                        | 84.0 (82.3 83.8) | 74.6 (74.4 75.2) | 76.4 (76.1 76.7) | 88.6 (87.7 88.5) | $RAVLT_{immediate}$<br>ADAS11 FAQ                                       |
| $DTI^{ROI}$<br>+<br>NM                    | 84.8 (82.5 87.2) | 75.3 (74.2 76.4) | 76.8 (75.8 77.8) | 88.0 (86.8 89.3) | $CGH_{AD}^R$ $SS_{MD}^R$<br>$RAVLT_{immediate}$<br>ADAS11 FAQ<br>ADASQ4 |
| $DTI^{ROI}$<br>+<br>$T1^{ROI}$<br>+<br>NM | 87.8 (82.7 92.8) | 76.0 (73.4 78.5) | 78.9 (76.6 81.1) | 88.5 (85.7 91.2) | LAV ADAS11<br>FAQ ADASQ4<br>$SS_{AD}^L$                                 |

Tabla 6.1: Puntuaciones obtenidas de la predicción en el *baseline* para los grupos clínicos s-pMCI. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (DTI, NM, DTI + NM, DTI + T1 o DTI + T1 + NM). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95%. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B). CGH = *Cingulum (hippocampus)*; FX/ST = *Fornix (cres) / Stria terminalis*; PTR = *Posterior thalamic radiation*; SS = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*; LAV = *Left Amygdala Volume*; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ADAS = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*; FAQ = *Functional Activities Questionnaire*; SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva.

La tabla 6.1 muestra las puntuaciones obtenidas de la predicción en el *baseline*. De su análisis puede extraerse la conclusión de que la predicción más precisa la realiza la combinación de características DTI, T1 y medidas cognitivas.

En cuanto a las características DTI obtenidas, se resalta el hecho de que llevando a cabo el ensayo únicamente con medidas de DTI y con la combinación de características DTI, T1 y medidas cognitivas, todas las características corresponden al hemisferio izquierdo y ninguna se trata de una medida de FA, en consonancia con la bibliografía reciente. Sin embargo, al realizar el ensayo mediante la combinación de características DTI y medidas cognitivas, las medidas de DTI corresponden al hemisferio derecho. En cuanto a las medidas cognitivas, cabe mencionar que los tests neuropsicológicos RAVLT\_immediate, ADAS11 y FAQ aparecen para NM y para la combinación de DTI y NM, mientras que ADAS11, FAQ y ADASQ4 hacen los propio para la combinación de DTI y NM y para la combinación de DTI, T1 y NM.

## 6.2.7. Comparativa en el mes 12

| Datos                                     | SEN (%)          | SPE (%)          | ACC (%)          | AUC (%)          | Características                                             |
|-------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------|
| $DTI^{ROI}$                               | 61.5 (56.5 66.5) | 75.9 (73.6 78.2) | 72.6 (70.8 74.4) | 76.2 (73.5 78.9) | $CGH_{AD}^R$ $FX/ST_{AD}^L$<br>$PTR_{RD}^L$ $SCR_{FA}^R$    |
| NM                                        | 82.7 (81.4 82.9) | 85.3 (83.5 84.2) | 84.3 (82.9 83.6) | 90.9 (89.7 90.4) | $RAVLT_{immediate}$<br>ADAS11 FAQ                           |
| $DTI^{ROI}$<br>+<br>NM                    | 83.2 (80.5 85.9) | 84.5 (83.2 85.7) | 83.7 (82.5 84.9) | 88.6 (87.3 89.9) | $PTR_{RD}^L$<br>$RAVLT_{immediate}$<br>ADAS11 FAQ<br>ADASQ4 |
| $DTI^{ROI}$<br>+<br>$T1^{ROI}$<br>+<br>NM | 78.8 (71.6 84.7) | 79.5 (77.1 85.2) | 78.0 (77.7 83.8) | 87.8 (85.6 91.4) | LAV<br>$RAVLT_{immediate}$<br>ADAS11 FAQ<br>$SS_{MD}^R$     |

Tabla 6.2: Puntuaciones obtenidas de la predicción en el mes 12 para los grupos clínicos s-pMCI. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (DTI, NM, DTI + NM, DTI + T1 o DTI + T1 + NM). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95 %. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B).  $CGH$  = *Cingulum (hippocampus)*;  $FX/ST$  = *Fornix (cres) / Stria terminalis*;  $PTR$  = *Posterior thalamic radiation*;  $SCR$  = *Superior corona radiata*;  $SS$  = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*;  $LAV$  = *Left Amygdala Volume*;  $RAVLT$  = *Rey Auditory Verbal Learning Test*;  $ADAS$  = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*;  $FAQ$  = *Functional Activities Questionnaire*;  $SEN$  = Sensibilidad;  $SPE$  = Especificidad;  $ACC$  = Precisión;  $AUC$  = Área bajo la curva.

La tabla 6.2 muestra las puntuaciones obtenidas de la predicción en el mes 12. De su análisis puede extraerse la conclusión de que la predicción más precisa la realiza la correspondiente a las medidas cognitivas, con un menor dimensión del vector de características que los obtenidos en los demás ensayos.

En cuanto a las características DTI obtenidas, se observa una tendencia que sitúa a las medidas del hemisferio izquierdo por encima de las del lado derecho, y a las medidas de difusividad sobre las de FA. En cuanto a las medidas cognitivas, cabe mencionar que los tests neuropsicológicos  $RAVLT_{immediate}$ ,  $ADAS11$  y  $FAQ$  aparecen para NM y para la combinación de DTI y NM, del mismo modo que lo hacían para la comparativa en el *baseline*, y para la combinación de DTI, T1 y NM.

## 6.2.8. Comparativa en el mes 24

| Datos                                     | SEN (%)          | SPE (%)          | ACC (%)          | AUC (%)          | Características                                                       |
|-------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $DTI^{ROI}$                               | 60.3 (52.5 68.1) | 75.1 (71.3 78.9) | 72.0 (68.8 75.3) | 73.9 (69.6 78.1) | $CGH_{AD}^R$ $CGH_{AD}^L$<br>$SS_{MD}^R$ $PTR_{RD}^L$<br>$SCR_{FA}^R$ |
| NM                                        | 88.4 (86.8 88.5) | 96.0 (95.1 95.7) | 94.0 (93.1 93.7) | 94.9 (95.3 95.9) | $RAVLT_{immediate}$<br>ADAS11 FAQ<br>ADASQ4                           |
| $DTI^{ROI}$<br>+<br>NM                    | 87.7 (83.3 92.1) | 96.6 (95.2 97.9) | 94.3 (92.9 95.7) | 98.2 (97.1 99.3) | $SS_{AD}^L$ $CGH_{AD}^R$<br>ADAS11 FAQ<br>ADASQ4                      |
| $DTI^{ROI}$<br>+<br>$T1^{ROI}$<br>+<br>NM | 78.6 (71.2 86.0) | 96.0 (94.1 97.8) | 91.7 (89.4 94.1) | 95.8 (93.8 97.8) | LAV ADAS11<br>FAQ ADASQ4<br>$SS_{AD}^L$                               |

Tabla 6.3: Puntuaciones obtenidas de la predicción en el mes 24 para los grupos clínicos s-pMCI. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (DTI, NM, DTI + NM, DTI + T1 o DTI + T1 + NM). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95%. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B).  $CGH$  = *Cingulum (hippocampus)*;  $PTR$  = *Posterior thalamic radiation*;  $SCR$  = *Superior corona radiata*;  $SS$  = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*;  $LAV$  = *Left Amygdala Volume*;  $RAVLT$  = *Rey Auditory Verbal Learning Test*;  $ADAS$  = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*;  $FAQ$  = *Functional Activities Questionnaire*;  $SEN$  = Sensibilidad;  $SPE$  = Especificidad;  $ACC$  = Precisión;  $AUC$  = Área bajo la curva.

La tabla 6.3 muestra las puntuaciones obtenidas de la predicción en el mes 24. De su análisis puede extraerse la conclusión de que la predicción más precisa la realiza la combinación de características DTI y medidas cognitivas.

En cuanto a las características DTI obtenidas, se aprecia en este caso un mayor número de medidas del hemisferio derecho que del izquierdo, mientras las medidas de difusividad continúan prevaleciendo frente a las de FA. La medida de difusividad axial de  $SS$  (*Sagittal stratum*) aparece para la combinación de DTI y NM, así como para la combinación de DTI, T1 y NM. En cuanto a las medidas cognitivas, cabe mencionar que los tests neuropsicológicos ADAS11, FAQ y ADASQ4 aparecen para NM, para la combinación de DTI y NM y para la combinación de DTI, T1 y NM.

## 6.2.9. Comparativa en el mes 36

| Datos                                       | SEN (%)          | SPE (%)           | ACC (%)          | AUC (%)           | Características                                                                                       |
|---------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $DTI^{ROI}$                                 | 60.0 (52.6 67.4) | 75.2 (70.2 80.3)  | 67.6 (63.6 71.7) | 74.8 (69.3 80.3)  | $CGH_{AD}^R$ $CGH_{AD}^L$<br>$UNC_{AD}^L$ $SCR_{FA}^R$<br>$CGH_{FA}^L$                                |
| $NM$                                        | 74.4 (73.6 75.3) | 93.5 (93.1 93.9)  | 85.7 (85.3 86.1) | 93.2 (92.8 93.6)  | $ADAS13$ $FAQ$                                                                                        |
| $DTI^{ROI}$<br>+<br>$NM$                    | 69.9 (65.4 74.3) | 93.0 (91.0 95.0)  | 84.4 (82.3 86.4) | 93.3 (91.2 95.3)  | $SS_{AD}^L$ $CGH_{AD}^R$<br>$PTR_{RD}^L$<br>$RAVLT\_immediate$<br>$ADAS11$ $ADAS13$<br>$FAQ$ $ADASQ4$ |
| $DTI^{ROI}$<br>+<br>$T1^{ROI}$<br>+<br>$NM$ | 78.2 (70.4 85.9) | 99.7 (99.1 100.3) | 91.3 (88.2 94.5) | 97.9 (95.3 100.5) | $LAV$ $ADAS11$<br>$FAQ$ $ADASQ4$<br>$SS_{AD}^L$                                                       |

Tabla 6.4: Puntuaciones obtenidas de la predicción en el mes 36 para los grupos clínicos s-pMCI. Cada columna muestra los resultados de la clasificación de los modelos predictivos de acuerdo al tipo de dato utilizado (DTI, NM, DTI + NM, DTI + T1 o DTI + T1 + NM). Los datos de DTI y T1 han sido adquiridos tomando exclusivamente ROIs. Los datos de las medidas cognitivas provienen de los diferentes tests neuropsicológicos tenidos en consideración. Los números entre paréntesis se corresponden con el intervalo de confianza del 95%. La notación de las medidas cognitivas viene dada por un acrónimo del test neuropsicológico. La notación de las características basadas en T1 viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral. La notación de las características basadas en DTI viene dada por un acrónimo de la estructura cerebral, acompañado por un subíndice y un superíndice. El subíndice representa la medida de anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad media (MD) y difusividad radial (RD). El superíndice indica si la medida corresponde al hemisferio izquierdo (L), derecho (R) o si se trata de una medida bilateral (B).  $CGH$  = *Cingulum (hippocampus)*;  $PTR$  = *Posterior thalamic radiation*;  $SCR$  = *Superior corona radiata*;  $SS$  = *Sagittal stratum (inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus)*;  $UNC$  = *Uncinate fasciculus*;  $LAV$  = *Left Amygdala Volume*;  $RAVLT$  = *Rey Auditory Verbal Learning Test*;  $ADAS$  = *Alzheimer's Disease Assessment Scale*;  $FAQ$  = *Functional Activities Questionnaire*;  $SEN$  = Sensibilidad;  $SPE$  = Especificidad;  $ACC$  = Precisión;  $AUC$  = Área bajo la curva.

La tabla 6.4 muestra las puntuaciones obtenidas de la predicción en el mes 36. De su análisis puede extraerse la conclusión de que la predicción más precisa la realiza la correspondiente a la combinación de características DTI, T1 y medidas cognitivas.

En cuanto a las características DTI obtenidas, se confirma la tendencia que sitúa a las medidas del hemisferio izquierdo por encima de las del lado derecho, y a las medidas de difusividad sobre las de FA. La medida de difusividad axial de  $SS$  (*Sagittal stratum*) aparece para la combinación de DTI y NM, así como para la combinación de DTI, T1 y NM. En cuanto a las medidas cognitivas, cabe mencionar que los tests neuropsicológicos  $ADAS13$  y  $FAQ$  aparecen para NM y para la combinación de DTI y NM, mientras que  $ADAS11$ ,  $FAQ$  y  $ADASQ4$  hacen lo propio para la combinación de DTI y NM, así como para la combinación de DTI, T1 y NM.

### 6.3. Comparativa con otros estudios

Esta sección pretende ofrecer una comparativa del presente proyecto con otros estudios longitudinales que abordan la clasificación de sujetos pertenecientes a los grupos clínicos s-pMCI. El artículo Beheshti2017 [2], originalmente publicado como *Classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment-to-Alzheimer's conversion from structural magnetic resource imaging using feature ranking and a genetic algorithm*, lleva a cabo una recopilación de los mismos, de manera que se ha optado por añadir a su labor los resultados obtenidos utilizando el método propuesto.

La tabla 6.5 muestra una comparativa de diferentes estudios que abordan la clasificación de sujetos pertenecientes a los grupos clínicos s-pMCI utilizando diferentes enfoques. Como puede evidenciarse, los resultados obtenidos tras la realización de este estudio utilizando únicamente características ROI-DTI se sitúan a la par del resto de estudios que utilizan otro tipo de enfoques, en cuanto a precisión se refiere. Los enfoques del presente proyecto empleando modelos predictivos basados en medidas cognitivas, en la combinación de características ROI-DTI y medidas cognitivas y en la combinación de características ROI-DTI, ROI-T1 y medidas cognitivas ofrecen unos resultados superiores al del resto de estudios reflejados en la tabla, lo cual invita a considerar los resultados obtenidos como altamente prometedores al determinar la progresión de la enfermedad.

| Estudio                     | Datos                                    | pMCI/<br>sMCI | Método de<br>validación      | SEN (%) | SPE (%) | ACC (%) | AUC (%) | Tiempo de<br>conversión<br>(meses) |
|-----------------------------|------------------------------------------|---------------|------------------------------|---------|---------|---------|---------|------------------------------------|
| Zhang2012                   | MRI                                      | 43/48         | 10 Fold                      | 56.60   | 60.20   | 62.00   | -       | 0-24                               |
| Zhang2012                   | MRI<br>+<br>CSF<br>+<br>PET              | 43/48         | 10 Fold                      | 68.80   | 73.60   | 73.90   | -       | 0-24                               |
| Cho2012                     | MRI                                      | 72/131        |                              | 63      | 76      | -       | -       | 0-18                               |
| Aksu2011                    | MRI                                      | 20/29         |                              |         |         | 72.3    |         | 0-36                               |
| Young2013                   | MRI                                      | 47/96         |                              | -       | -       | 61.5    | -       | 0-36                               |
| Young2013                   | MRI<br>+<br>PET<br>+<br>CSF<br>+<br>APOE | 47/96         |                              | -       | -       | 74.1    | -       | 0-36                               |
| Liu2014                     | MRI<br>+<br>FDG-PET                      | 43/56         | 10 Fold                      | 64.88   | 70.00   | 67.83   | 69.57   | 0-18                               |
| Westman2012                 | MRI                                      | 81/81         | 10 Fold                      | 65.40   | 65.40   | 65.40   | 73.10   | 0-36                               |
| Westman2012                 | MRI<br>+<br>CSF                          | 81/81         | 10 Fold                      | 74.1    | 63      | 68.5    | 76.00   | 0-36                               |
| Cheng2015                   | MRI                                      | 43/56         | 10 Fold                      | 74.3    | 72.1    | 73.4    | 76.40   | 0-24                               |
| Cheng2015                   | MRI<br>+<br>CSF<br>+<br>PET              | 43/56         | 10 Fold                      | 84.5    | 72.7    | 79.4    | 84.80   | 0-24                               |
| Moradi2015                  | MRI                                      | 164/100       | 10 Fold                      | 88.85   | 51.59   | 74.74   | 76.61   | 0-36                               |
| Moradi2015                  | MRI<br>+<br>edad y<br>NM                 | 164/100       | 10 Fold                      | 86.65   | 73.64   | 81.72   | 90.20   | 0-36                               |
| Davatzikos2010              | MRI<br>+<br>CSF                          | 69/170        | 5 Fold                       | 84.20   | 51.20   | 61.70   | 67.70   | 0-12                               |
| Hu2016                      | MRI                                      | 71/62         | <i>Leave<br/>one<br/>out</i> | 71.83   | 82.26   | 76.69   | 79.00   | 0-36                               |
| Beheshti2017                | MRI                                      | 71/65         | 10 Fold                      | 76.92   | 73.23   | 75.00   | 75.08   | 0-36                               |
| <b>Método<br/>propuesto</b> | DTI                                      | 22/97         | 10 Fold                      | 61.5    | 75.9    | 72.6    | 76.2    | 0-36                               |
| <b>Método<br/>propuesto</b> | NM                                       | 22/97         | 10 Fold                      | 88.4    | 96.0    | 94.0    | 94.9    | 0-36                               |
| <b>Método<br/>propuesto</b> | DTI<br>+<br>NM                           | 22/97         | 10 Fold                      | 87.7    | 96.6    | 94.3    | 98.2    | 0-36                               |
| <b>Método<br/>propuesto</b> | DTI<br>+<br>T1<br>+<br>NM                | 22/95         | 10 Fold                      | 78.6    | 96.0    | 91.7    | 95.8    | 0-36                               |

Tabla 6.5: Comparativa de diferentes estudios que abordan la clasificación de sujetos pertenecientes a los grupos clínicos s-pMCI. Los resultados del método propuesto en el presente proyecto reflejados se corresponden con los mejores en cuanto a precisión se refiere. MRI = *Magnetic Resonance Imaging*; CSF = *Cerebrospinal Fluid*; PET = *Positron Emission Tomography*; APOE = *Apolipoprotein*; FDG = *Fluorodeoxyglucose*; NM = *Neuropsychological Measure* SEN = Sensibilidad; SPE = Especificidad; ACC = Precisión; AUC = Área bajo la curva.

## 6.4. Limitaciones del estudio

A pesar de los prometedores resultados obtenidos, el estudio presenta una serie de limitaciones que es necesario remarcar. La más evidente radica en el uso de una muestra desbalanceada como población de estudio. Esta problemática puede resultar en la construcción de modelos predictivos menos robustos. El haber contado con una base de datos más amplia y haber utilizado una lista estándar de sujetos habría facilitado la comparativa con otros estudios.

Otra de los condicionantes del estudio es el relativo al control de calidad en el registro de las imágenes de tensor de difusión. Un incorrecto desarrollo del procesamiento de las imágenes puede resultar en una ineficiente extracción de las características y, en consecuencia, una construcción de los modelos predictivos con un menor poder discriminativo.

Finalmente, cabe mencionar la problemática revisada a lo largo de este proyecto en cuanto a la clasificación de los grupos clínicos s-pMCI. El hecho de contemplar un período de seguimiento de 36 meses podría introducir algún tipo de error en cuanto al tiempo de conversión y al diagnóstico de los sujetos de la población de estudio se refiere, en el caso de que algún sMCI progresase posteriormente.

## 6.5. Impactos y aspectos éticos, sociales y económicos

La enfermedad de Alzheimer va camino de convertirse en la epidemia del siglo XXI. Se estima que unas 50 millones de personas en todo el mundo viven con demencia hoy en día [17], una cifra que se espera que aumente más del triple hasta los 152 millones para el año 2050. En la actualidad, el coste de la enfermedad es de aproximadamente 1 billón de dólares estadounidenses al año [17], lo cual se espera que se vea duplicado en el año 2030, incluyendo el coste estimado de los cuidados necesarios ocasionados por la enfermedad (82000 millones de horas anualmente). La introducción de los biomarcadores y el cambio de estrategia a terapias de combinación o multimodales ha supuesto un cambio significativo en el paradigma de la investigación de la demencia. Sin embargo, por el momento los biomarcadores son más importantes en el ámbito investigador que en el clínico.

Una de las principales causas del tardío avance en la investigación de la enfermedad de Alzheimer es la escasez de financiación. Si bien es cierto que son necesarios más análisis, investigaciones e innovación, la solución debe pasar por un ámbito más amplio que el científico. Es fundamental llevar a cabo una labor de concienciación sobre la enfermedad de Alzheimer y la demencia e iniciar un debate que incentive una solución política y socioeconómica.

Es de vital importancia tener en cuenta en todo momento que tras un diagnóstico de demencia se encuentra una persona. Por ello, lograr un diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer y la demencia ha sido el principal objeto de este estudio, que pretende sumar un aporte a las numerosas investigaciones llevadas a cabo en todo el mundo, con el único objetivo final de mejorar la calidad de vida de las personas con demencia y sus familias.

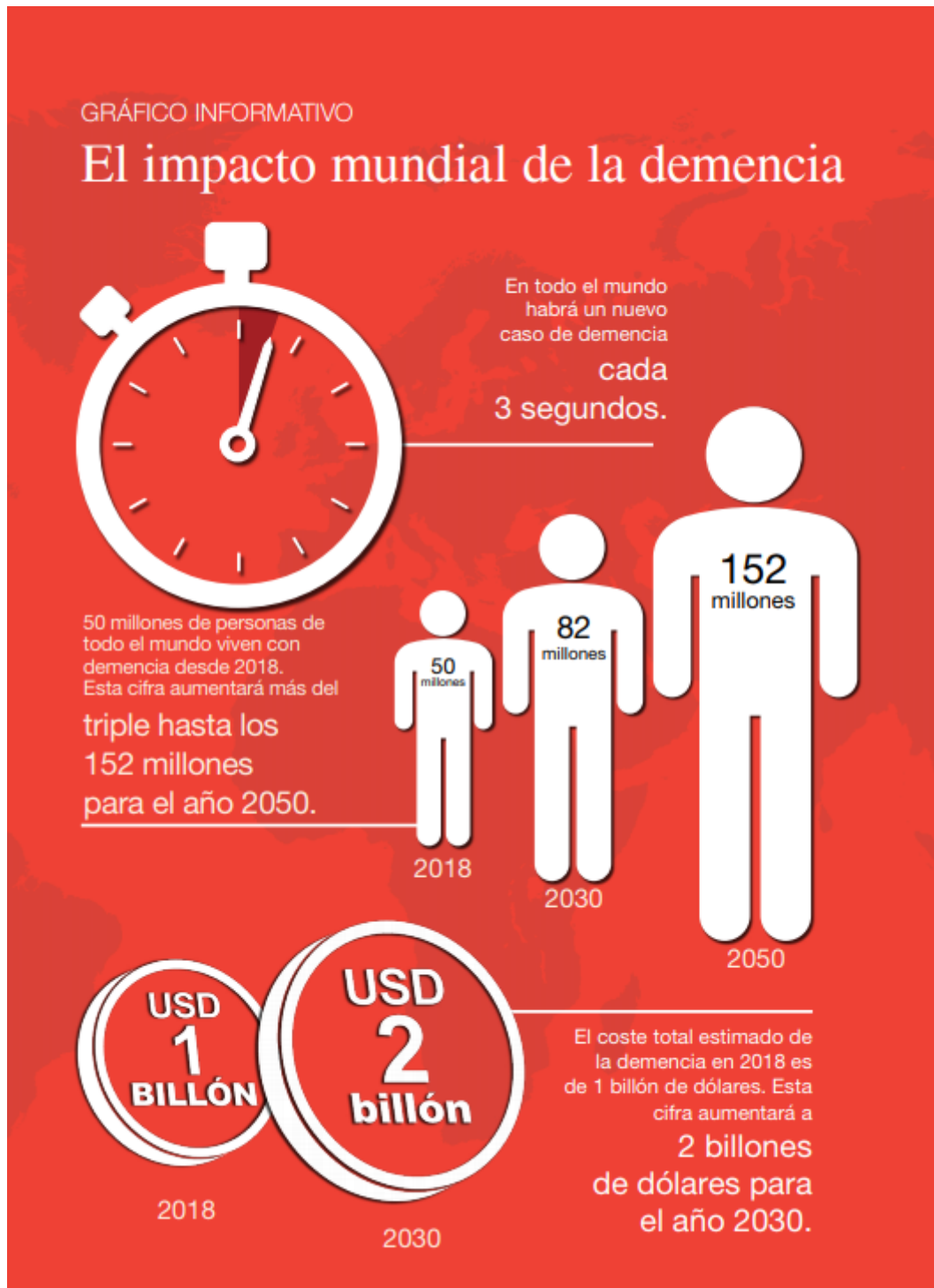


Figura 6.1: Impacto mundial de la demencia. Fuente: Informe mundial sobre el Alzheimer 2018, *Alzheimer's Disease International*.

## 6.6. Desarrollos futuros

Una vez analizados los resultados obtenidos en su contexto y extraídas las pertinentes conclusiones en cuanto a la verificación de la consecución de los objetivos planteados inicialmente, resulta de especial interés señalar una serie de posibles líneas futuras de trabajo:

- Ampliar el tamaño de la población de estudio. El hecho de contar con una muestra totalmente desbalanceada resulta ser una evidente limitación estructural de este estudio. El objetivo de esta acción no sería otro que conseguir mejorar la clasificación de sujetos pertenecientes a los grupos clínicos s-pMCI y la construcción de un modelo predictivo más robusto.
- Llevar a cabo un exhaustivo control de calidad en cuanto al registro de las imágenes de tensor de difusión se refiere. Esta línea de trabajo viene a tratar otra de las limitaciones del estudio planteadas anteriormente. Sería altamente recomendable y de interés comprobar el correcto desarrollo del procesamiento de las imágenes de tensor de difusión antes de llevar a cabo la extracción de las características, con el fin de garantizar la construcción de los modelos predictivos utilizando dichas características.
- Perfeccionar el modelo predictivo, obtener la dimensión óptima del vector de características para cada uno de los diferentes experimentos y estudiar otros modelos predictivos alternativos.
- Explorar librerías de herramientas alternativas que permitan mejorar el análisis longitudinal de las imágenes de tensor de difusión. Cabe resaltar el uso DTI-TK como una opción a tener en consideración debido a su capacidad de interoperabilidad con otras herramientas y a los prometedores resultados obtenidos con ella y la recomendación de su uso [28] [1].
- Ampliar el ámbito de estudio del proyecto mediante la incorporación de otro tipo de características o biomarcadores que permitan potenciar la construcción de los modelos predictivos y la consecuente obtención de los resultados.
- Contemplar la posibilidad de aplicar los métodos implementados hasta la fecha, dentro del paradigma de las imágenes de tensor de difusión, a otras enfermedades neurodegenerativas.

## Apéndice A

# Imágenes de resonancia magnética

Este anexo viene a reescribir lo estipulado por Robert A. Pooley en *Fundamental physics of MR imaging* [18]. Las imágenes de resonancia magnética (*Magnetic Resonance imaging*, MRI) son una técnica de neuroimagen que utiliza radiación no ionizante para crear imágenes útiles para la realización de diagnósticos. Inicialmente se denominó resonancia magnética nuclear (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) debido al fenómeno descubierto simultáneamente por los físicos Felix Bloch y Edward Mills Purcell, siendo galardonados con el Premio Nobel de Física en 1952. El uso del fenómeno de NMR para producir imágenes 2D fue consumado por Paul Lauterbur y Sir Peter Mansfield, lo que les llevó a recibir el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en el año 2003 por el desarrollo de la técnica MRI.

Un escáner de MRI se basa en someter al paciente al efecto de un imán grande y muy potente que se encuentra en su interior. El escáner consta de una antena de radio que es utilizada para enviar señales al cuerpo del paciente y recibirlas de vuelta, siendo estas señales de retorno convertidas en imágenes por un ordenador unido al escáner. Entre las ventajas del uso de la MRI destacan.

- Creación de imágenes sin hacer uso de rayos X ionizantes, al contrario que las tomografías computarizadas (*Computed Tomography*, CT).
- Adquisición de imágenes en múltiples planos sin necesidad de cambiar de posición al paciente.
- Contraste de tejidos superior al del escaneado CT, lo que lo hace ideal para exámenes cerebrales.
- Existencia de técnicas avanzadas como la difusión o la espectroscopia que permiten una caracterización más precisa de los tejidos.
- Visualización de las partes activas del cerebro durante la realización de una actividad.

Entre las desventajas que posee la técnica intrínsecamente pueden mencionarse el elevado coste del equipamiento y el mayor tiempo de adquisición de datos, que afecta a la comodidad del paciente, así como el hecho de no ser seguro para pacientes que poseen implantes metálicos.

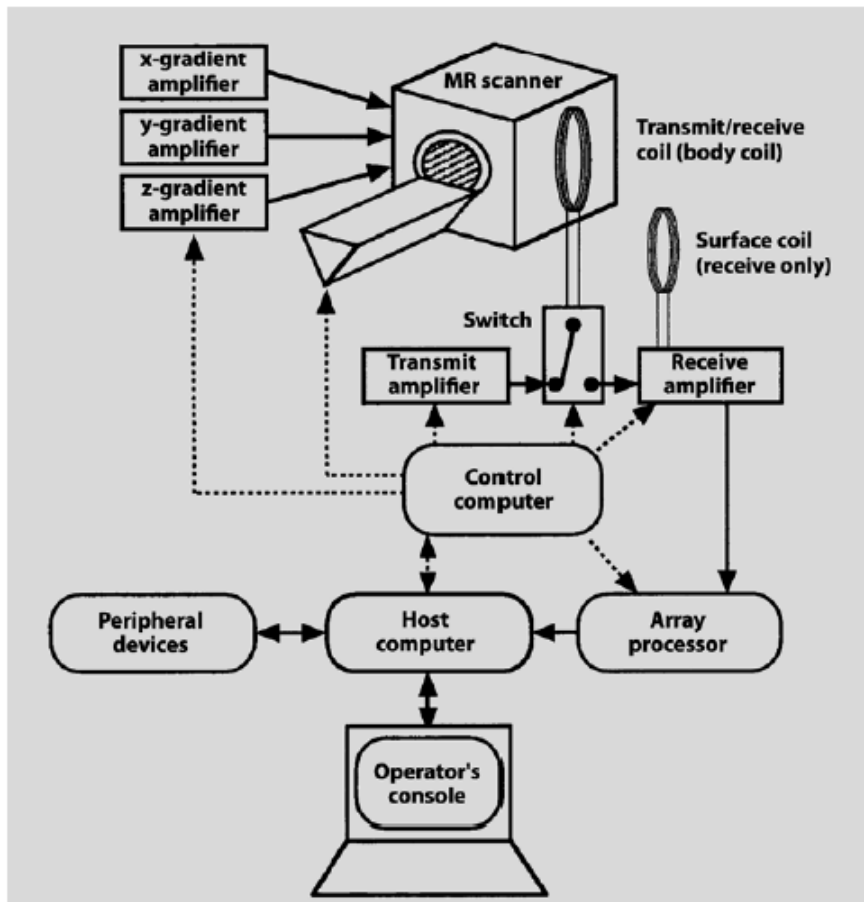


Figura A.1: Componentes fundamentales de un escáner MRI.

## A.1. Fundamentos físicos

### A.1.1. Producción de un campo magnético

Cuando un electrón atraviesa un cable, se produce un campo magnético a su alrededor [18]. Cuando una corriente eléctrica circula por el cable con forma de lazo, se forma un campo magnético perpendicular al lazo [18].

### A.1.2. Protones de hidrógeno

Es necesario contar con una fuente de protones de hidrógeno (protones en el núcleo de átomos de hidrógeno, que están asociados con las moléculas de agua) para formar la señal de resonancia magnética [18]. El protón de hidrógeno está cargado positivamente y gira alrededor de su eje. Este protón giratorio positivamente cargado actúa como un imán diminuto, por lo que los protones de hidrógeno del cuerpo humano actúan como muchos imanes diminutos.

### A.1.3. Campo magnético principal

El campo magnético principal de un sistema de resonancia magnética proviene de una corriente eléctrica que circula a través de los cables con forma de lazo del imán del sistema de imagen [18]. Un sistema clínico de resonancia magnética típico tiene una fuerza de campo magnético de 1.5 T. Los cables son sumergidos en helio líquido a temperaturas superconductoras para que las corrientes puedan producir un fuerte campo magnético. Se induce corriente eléctrica a las bobinas del imán, pudiendo desconectar tras ello la fuente de alimentación. El sistema puede retener la corriente eléctrica durante años, con una mínima pérdida de corriente y fuerza de campo magnético [18], debiendo regular el nivel del helio líquido.

Los protones del cuerpo, positivamente cargados y girando alrededor de sus respectivos ejes, actúan como pequeños imanes y son orientados aleatoriamente para no cancelar sus efectos entre sí [18]. Cuando se sitúan los protones en un campo magnético ( $B_0$ ), algunos tienden a alinearse en la dirección del campo magnético y otros en la dirección opuesta. Los campos magnéticos de muchos protones se cancelarán, pero un leve exceso de protones se alineará con el campo magnético principal, produciendo una red de magnetización paralela al campo magnético principal. Esta red es la fuente de la señal de resonancia magnética [18], y es utilizada para producir las imágenes de resonancia magnética.

### A.1.4. Sistema de coordenadas

Al haber introducido el concepto de dirección, es importante establecer un sistema de coordenadas. La dirección paralela al campo magnético principal es conocida como dirección longitudinal [18], también llamada dirección del eje  $z$ , coincidiendo normalmente con la horizontal. El plano perpendicular a esta dirección recibe el nombre de plano transversal o plano  $x$ - $y$ . Para el caso de un paciente, la dirección  $x$  es a menudo la dirección latero-lateral (de izquierda a derecha) del paciente y la dirección  $y$  la antero-posterior.

### A.1.5. Precesión

Al situar los protones girando y actuando como imanes en el seno de un campo magnético, la fuerza del campo interactúa con los protones giratorios, produciéndose el fenómeno conocido como precesión (efecto combinado de la fuerza de la gravedad y el movimiento giratorio) de los protones [18].

La frecuencia de precesión del protón es el parámetro fundamental que los define, siendo determinada por el teorema de Larmor [18], en el que la frecuencia de precesión,  $f$ , es directamente proporcional a la fuerza del campo magnético. La constante es conocida como razón giromagnética y es característica de cada tipo de núcleo. Para los protones de hidrógeno, la razón giromagnética es igual a 42.6 MHz/T. La fuerza del campo magnético principal,  $B_0$ , depende del diseño del imán. Para un sistema de resonancia magnética típico, puede ser de 1.5T, siendo la frecuencia de precesión igual a 42.6 MHz/T x 1.5T.

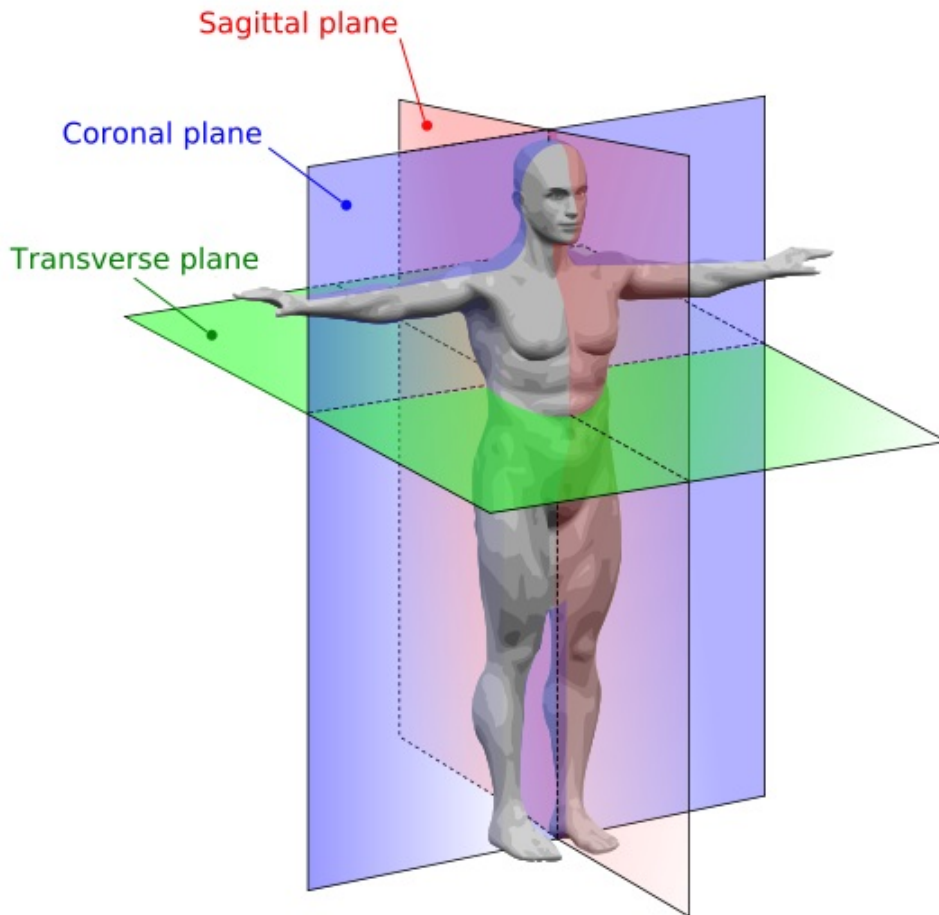


Figura A.2: Sistema de coordenadas utilizado en un escáner MRI.

#### A.1.6. Energía de radiofrecuencia

La energía de radiofrecuencia viene en forma de campos magnéticos y eléctricos cambiantes generados por los electrones que circulan a través de los cables en forma de lazo [18]. Esta energía de radiofrecuencia no se encuentra lejos de las frecuencias de precesión de un sistema de 1.5T (64 MHz) y es una de las razones por las que los sistemas de resonancia magnética deben ser protegidos frente a señales externas. La radiofrecuencia es transmitida durante un periodo corto de tiempo, llamado pulso de radiofrecuencia [18]. Este pulso de radiofrecuencia transmitido debe estar a la frecuencia de precesión de los protones (calculada a través del teorema de Larmor) para que se produzca el fenómeno de resonancia, que facilita una eficiente transferencia de energía de radiofrecuencia a los protones.

#### A.1.7. Absorción de energía de radiofrecuencia

Según se absorbe la energía durante el pulso de radiofrecuencia, la red de magnetización rota fuera de la dirección longitudinal [18], dependiendo el ángulo de rotación generado de la fuerza y la duración del pulso de radiofrecuencia.

Si el pulso de radiofrecuencia rota la red de magnetización al plano transversal, se trata de un pulso de radiofrecuencia de  $90^\circ$ . Si el pulso de radiofrecuencia rota la red de magnetización a la dirección  $z$ , se trata de un pulso de radiofrecuencia de  $180^\circ$ . La fuerza y/o duración del pulso de radiofrecuencia puede ser controlada para rotar la red de magnetización a cualquier ángulo [18].

## A.2. Tiempo de relajación T1

La red de magnetización alineada con la dirección longitudinal, puede ser llamada magnetización longitudinal [18]. Después de un pulso de radiofrecuencia de  $90^\circ$  rota al plano transversal, siendo entonces conocida como magnetización transversal. Después de un pulso de radiofrecuencia de  $90^\circ$ , la magnetización longitudinal es cero, comenzando entonces la magnetización a crecer en la dirección longitudinal. Ésto es conocido como relajación longitudinal o relajación T1. El grado en que la magnetización longitudinal crece es diferente para los protones asociados a diferentes tejidos y es la fuente fundamental de contraste en las imágenes T1 [18]. T1 es un parámetro característico de cada tejido, dependiendo también de la fuerza del campo magnético, y está relacionado con el grado de crecimiento de la magnetización longitudinal.

El tiempo de relajación T1 puede definirse como el tiempo que tarda la magnetización longitudinal en alcanzar el 63% de su valor final, asumiendo un pulso de radiofrecuencia de  $90^\circ$ .

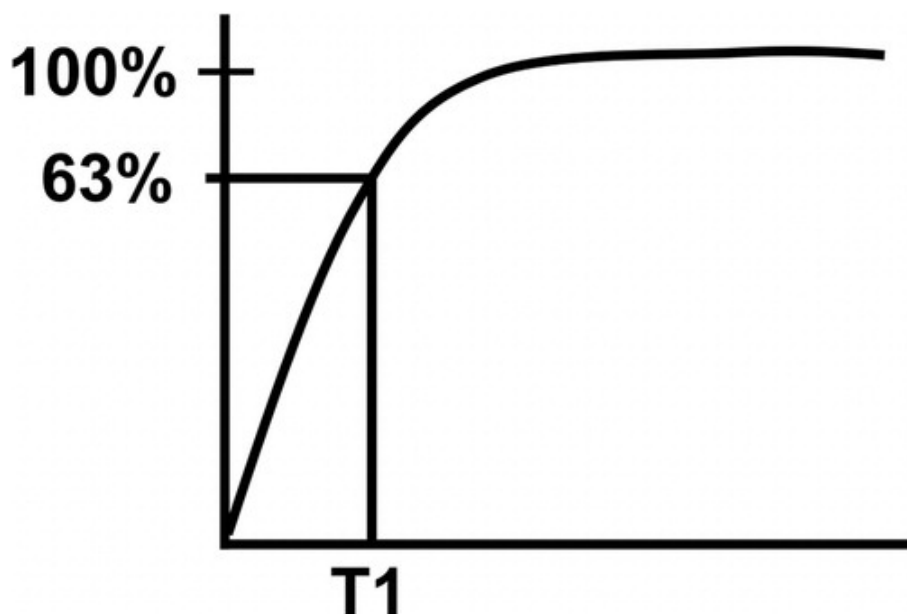


Figura A.3: Definición de T1. Tiempo que tarda la magnetización longitudinal en alcanzar el 63% de su valor final.

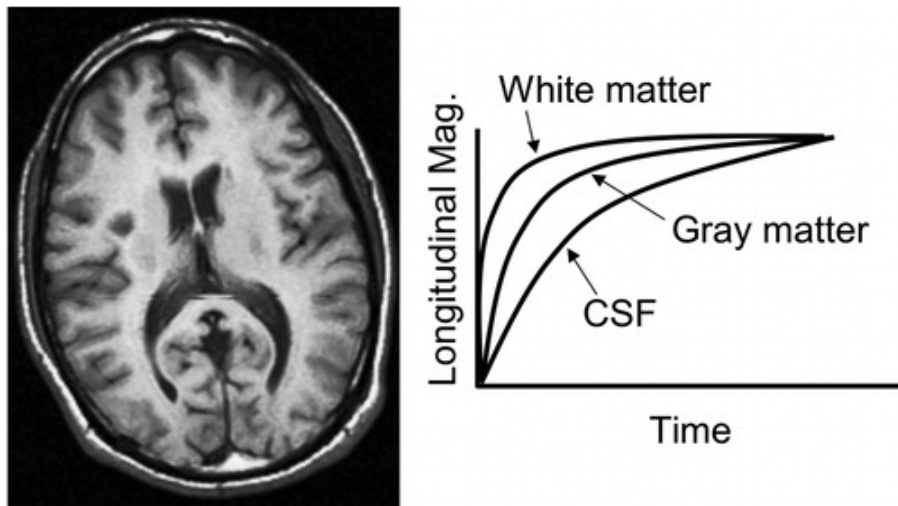


Figura A.4: Contraste potenciado en T1 (*T1-weighted contrast*). El tiempo de relajación T1 varía en función del tipo de tejido.

### A.3. Tiempo de relajación T2

La relajación T2, o transversal, comienza con la red de magnetización alineada con la dirección del eje  $z$  y un pulso de radiofrecuencia de  $90^\circ$  que rota la red al plano transversal. Durante el pulso de radiofrecuencia los protones comienzan a experimentar el fenómeno de precesión en conjunto, llegando a estar en fase [18]. Inmediatamente después del pulso, los protones se encuentran aún en fase pero comienza a aparecer un desfase entre ellos debido a una serie de efectos. Este desfase se conoce como relajación T2. En el caso de que el desfase sea debido únicamente al efecto de interacción espín-espín, el desfase se conoce como relajación T2. T2 es un parámetro característico de cada tejido y expresa el grado de desfase de los protones asociados a ese tejido [18].

El tiempo de relajación T2 puede definirse como el tiempo que tarda la magnetización transversal en decaer hasta el 37% de su valor original. La sustancia blanca tiene un T2 pequeño y un rápido desfase. El líquido cefalorraquídeo (*Cerebrospinal Fluid*, CSF) tiene un T2 grande y un lento desfase [18]. La sustancia gris tiene un T2 intermedio y un desfase inmediato. Estas diferencias pueden aprovecharse para producir imágenes basadas en el mecanismo de contraste, llamado contraste potenciado en T2 (*T2-weighted contrast*). Si las curvas de magnetización transversal están ampliamente separadas, entonces existe un alto contraste en los tejidos de la imagen, estando el CSF asociado a los píxeles claros, la sustancia blanca con los oscuros y la sustancia gris con un nivel intermedio de gris (en caso de no estar ampliamente separadas, la imagen no tendría un gran contraste potenciado en T2).

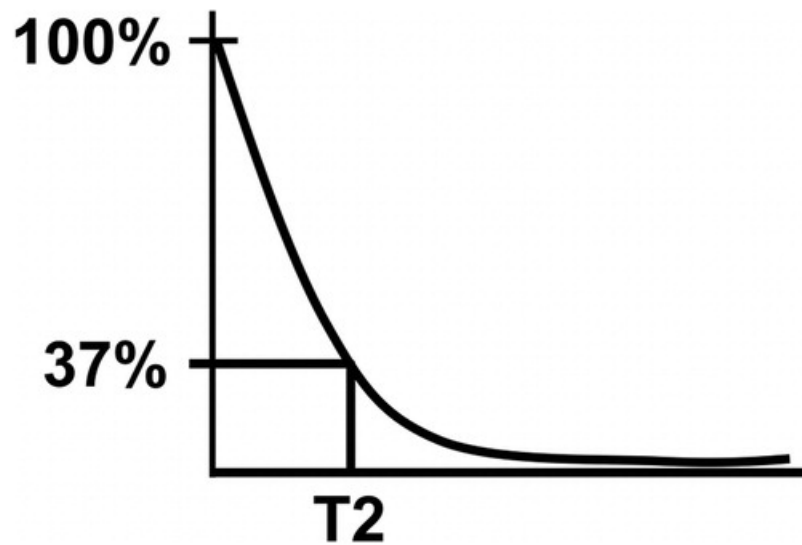


Figura A.5: Definición de T2. Tiempo que tarda la magnetización transversal en decaer hasta el 37% de su valor original.

Los procesos de relajación T1 y T2 ocurren simultáneamente [18]. Después de un pulso de radiofrecuencia de  $90^\circ$ , el desfase de la magnetización transversal (caída T2) ocurre mientras la magnetización longitudinal crece de vuelta paralelamente al campo magnético principal. Después de unos segundos, la mayor parte de la magnetización transversal se encuentran desfasada y la magnetización longitudinal ha crecido de vuelta.

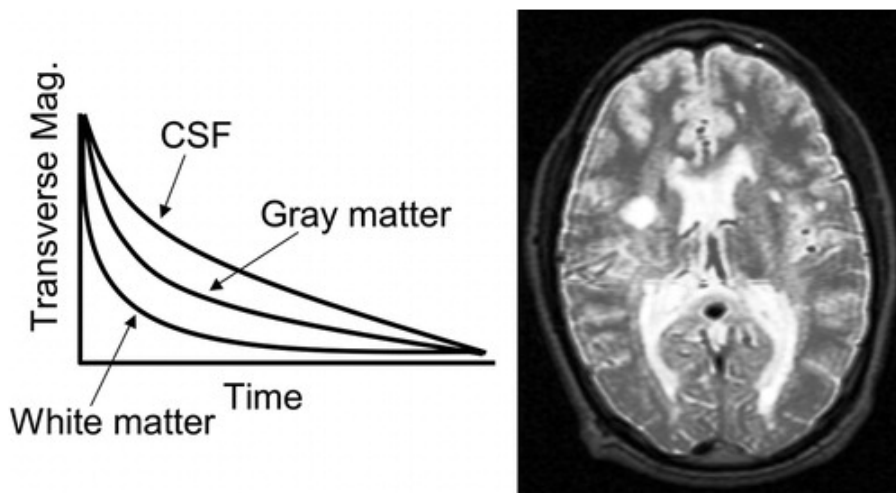


Figura A.6: Contraste potenciado en T2 (*T2-weighted contrast*). El tiempo de relajación T2 varía en función del tipo de tejido.

#### A.4. MRI estructural y funcional

Existen diferentes tipos y subtipos de MRI, siendo dos de los más extendidos el estructural y el funcional [6]. El primero de ellos permite medir el tamaño de muchas de las estructuras individuales que conforman el cerebro, recibiendo comúnmente el nombre de MRI estructural. Un estudio estructural devuelve comúnmente un único volumen con la máxima resolución, pudiendo medir el grosor cortical o la densidad de materia gris o blanca [7].

Por otro lado, el MRI funcional (*functional MRI*, fMRI) mide la señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (*Blood Oxygen Level Dependent*, BOLD) [7], proporcionando información de la actividad cerebral. Es un método extremadamente valioso a la hora de identificar las regiones cerebrales que responden a estímulos sensoriales específicos [6].

## Apéndice B

# Registro de imágenes

Como se ha expuesto en anteriores apartados, el empleo de imágenes médicas ha experimentado un incremento significativo en los últimos años, resultando interesante en consecuencia la realización de análisis que traten de manera conjunta estas imágenes. Para ello es necesario resolver una serie de problemas técnicos, tales como diferencias de tamaño, posicionamiento, orientación o incluso distorsión espacial entre los estudios a combinar. Al proceso de establecer la concordancia espacial punto a punto entre las diferentes imágenes, de tal modo que sea posible la comparación directa entre ellas, se le denomina registro [16], anglicismo derivado directamente del inglés *registration*. El proceso de registro de imágenes puede ser dividido en la búsqueda de la transformación geométrica necesaria para poner las dos imágenes en concordancia y aplicación de esa transformación a uno de los estudios; y la visualización conjunta del resultado. La primera parte del proceso se denomina generalmente registro, mientras que la segunda parte del proceso recibe el nombre de fusión. Este anexo ha sido extraído directamente de lo establecido por J Pascau en *Registro de imágenes en medicina nuclear* [16].

### B.1. Aproximaciones al registro de imágenes

Los criterios por los que se pueden clasificar los distintos tipos de registro de imágenes son muchos, estado uno de ellos centrado en las aplicaciones finales del proceso [16]:

- **Intramodalidad, intrasujeto:** alineación de imágenes de la misma modalidad y el mismo sujeto adquiridas en distintos instantes de tiempo.
- **Intramodalidad, intersujeto:** permite comparar imágenes de distintos sujetos y encontrar diferencias entre ellos.
- **Intermodalidad, intrasujeto:** utilización de estudios de distintas modalidades para el mismo sujeto, permitiendo combinar la información proveniente de todas ellas.
- **Intermodalidad, intersujeto:** poca aplicación práctica hasta el momento debido a la dificultad de obtener buenos resultados.

## B.2. Transformaciones geométricas

Aplicar una transformación geométrica a una imagen consiste en modificar las coordenadas de sus vóxeles, de forma que cada punto se traslada a una nueva coordenada y la imagen original queda modificada [16]. Existen diferentes tipos de transformaciones que se utilizarán según requiera la situación:

- **Transformaciones rígidas:** aquéllas en las que se traslada y rota la imagen original, utilizada para registrar imágenes de la misma o distinta modalidad del mismo paciente.
- **Transformaciones rígidas con escalado:** se trata de un caso igual que el anterior, pero añadiendo un escalado o *zoom*.
- **Transformaciones afines:** la imagen transformada cumplirá como único requisito respecto a la original que las líneas paralelas sigan siéndolo una vez transformadas, siendo empleada en algunos casos para registro de imágenes de diferentes pacientes al permitir una mayor flexibilidad.
- **Transformaciones de perspectiva:** representan un cambio de perspectiva en la imagen, teniendo como único requisito que las líneas rectas lo siguen siendo tras la transformación. Tienen pocas aplicaciones en el campo del registro de imágenes médicas.
- **Transformaciones elásticas:** al contrario que todas las anteriores, este tipo de transformaciones no son lineales, y permiten deformar elásticamente una imagen para que se parezca a la imagen de referencia.

## B.3. Métodos de registro

Otro factor importante en el registro de imágenes, además de las transformaciones geométricas, el método que se empleará para encontrarla [16]. De acuerdo a su naturaleza, podrán ser:

- **Métodos de características equivalentes:** se basan en localizar puntos equivalentes en cada una de las imágenes a registrar. Según esos puntos se obtengan empleando marcadores artificiales o características anatómicas de las imágenes, se distinguen dos grupos:
  - Registro por medio de marcadores externos.
  - Registro por marcadores anatómicos.
- **Métodos basados en estructuras segmentadas de la imagen:** se basan en segmentar (localizar superficies de alto contraste, más distinguibles que los marcadores) superficies equivalentes en varias imágenes, pudiendo calcular el registro entre ellas haciendo coincidir las superficies segmentadas.

- **Métodos volumétricos:** su base es la presunción de que algún tipo de combinación aritmética de los vóxeles de las imágenes suministra una medida del parecido entre ellas, que alcanza un valor óptimo cuando las imágenes están alineadas.
  - Registro por minimización de diferencias de intensidad.
  - Registro por correlación cruzada de los valores de intensidad.
  - Registro por minimización del coeficiente de variación de las relaciones de intensidad.
  - Registro por técnicas basadas en la teoría de la información.



## Apéndice C

# Conceptos básicos de estadística

### C.1. Contraste de hipótesis

#### C.1.1. Conceptos generales

Contrastar una hipótesis estadísticamente es decidir si cierta propiedad que se supone verifica una población es verdadera o falsa, utilizando la información contenida en una muestra. Una hipótesis estadística es una afirmación o conjetura relacionada con una o más poblaciones. No se puede saber con certeza si la hipótesis es verdadera o falsa a menos que se analice la población completa, por lo que se toma una muestra aleatoria de la población y se utiliza la información contenida en ella para decidir si es probable que la hipótesis sea verdadera o falsa.

#### C.1.2. Hipótesis nula e hipótesis alternativa

Se denomina hipótesis nula a aquella afirmación que se mantendrá como cierta a no ser que los datos muestrales evidencien lo contrario, siendo elegida con la esperanza de que sea rechazada. Se denomina hipótesis alternativa a la hipótesis frente a la cual se contrasta la hipótesis nula, y se considera cierta si la nula resulta falsa. Tras especificar las hipótesis nula y alternativa y de recoger información muestral, debe tomarse una decisión sobre la hipótesis nula. Las opciones posibles son o bien aceptar la hipótesis nula o bien rechazarla en favor de la alternativa, lo cual se concluye tras adoptar una regla de decisión basada en la evidencia muestral. Es importante señalar que rechazar la hipótesis nula significa concluir que es falsa (asumir que la hipótesis alternativa es cierta), y no rechazarla no significa nada más que, con la información contenida en la muestra, no se puede deducir otra cosa.

#### C.1.3. Procedimiento general de contraste de hipótesis

Planteadas las hipótesis y recogidos los datos muestrales, habría que establecer algún criterio estadístico que permita decidir hasta qué punto los datos están de acuerdo o no con la hipótesis nula. Se denomina estadístico de contraste o medida de discrepancia a cualquier función real de los datos muestrales y del valor del parámetro especificado por la hipótesis nula, con distribución conocida cuando la hipótesis nula es cierta. Al basarnos en una única muestra a la hora de tomar una decisión, podemos cometer dos tipos de errores: error tipo I ( $\alpha$ ) y error tipo II ( $\beta$ ).

Se denomina nivel de significación  $\alpha$  a la probabilidad de rechazar una hipótesis nula cierta y potencia de un test  $1 - \alpha$  a la probabilidad de rechazar una hipótesis nula falsa. Lo ideal sería que las probabilidades de los dos tipos de error fuesen lo más pequeñas posibles. Fijar el nivel de significación equivale a decidir de antemano la probabilidad máxima que se está dispuesto a asumir de cometer el error tipo I, lo cual conduce implícitamente a dividir en dos regiones el conjunto de posibles valores del estadístico de contraste: región crítica o de rechazo de probabilidad  $\alpha$  (verificando la hipótesis nula) y región de aceptación de probabilidad  $1 - \alpha$ .

Se llama región crítica o de contraste a un conjunto de valores reales del estadístico que permite rechazar la hipótesis nula. Si la discrepancia se encuentra dentro de la región de aceptación, el contraste es estadísticamente no significativo, no existiendo razones suficientes para rechazar la hipótesis nula con un nivel de aceptación  $\alpha$ . Si la discrepancia se encuentra dentro de la región de rechazo, el contraste es estadísticamente significativo, por lo que se asume que los datos no son compatibles con la hipótesis nula y se rechaza a un nivel de significación  $\alpha$ . Se denomina valor crítico o p-valor al menor nivel de significación al cual puede rechazarse una hipótesis nula, siendo calculado una vez obtenida la discrepancia para la muestra.

#### C.1.4. Pasos para la realización de un contraste de hipótesis

1. Enunciado del problema y determinación de las hipótesis nula y alternativa.
2. Elección del nivel de significación.
3. Especificación del tamaño muestral.
4. Elección del estadístico o función de decisión.
5. Determinación de la región crítica.
6. Cálculo de la discrepancia de la función de decisión para la muestra dada.
7. Conclusiones de tipo estadístico.
8. Conclusiones de naturaleza no estadística.

## C.2. Correlación

Existe una correlación entre dos variables cuando los valores de una de ellas están relacionados de alguna manera con los valores de la otra [27]. Una manera visual de explorar los datos antes de llevar a cabo un análisis estadístico riguroso, es mediante el estudio de los diagramas de dispersión. De este modo, se dice que existe una correlación positiva entre  $x$  e  $y$  cuando a los valores crecientes de  $x$  les corresponden valores crecientes de  $y$  [27]. En contraposición, se dice que existe una correlación negativa entre  $x$  e  $y$  cuando a los valores crecientes de  $x$  les corresponden valores decrecientes de  $y$  [27]. Este apartado ha sido extraído directamente de lo establecido por Mario F. Triola en *Elementary Statistics* [27].

La forma visual anteriormente presentada de caracterizar la correlación entre dos variables cualesquiera, se trata de una medida poco representativa de la realidad, por lo que es necesario recurrir a medidas más objetivas. Para ello, utilizamos el coeficiente de correlación lineal, con el objetivo de detectar patrones lineales.

El coeficiente de correlación lineal  $r$  mide la fuerza de la relación lineal entre los valores cuantitativos pareados de  $x$  e  $y$  en una muestra [27]. Dicho coeficiente también se conoce como coeficiente de correlación producto momento de Pearson, en honor de Karl Pearson (1857-1936), quien lo desarrolló originalmente. A la hora de calcular el coeficiente de correlación lineal, se deben satisfacer los siguientes requisitos [27]:

- La muestra de datos pareados  $(x,y)$  debe ser una muestra aleatoria simple de datos cuantitativos.
- El examen visual del diagrama de dispersión debe confirmar que los puntos se aproximan al patrón de una línea recta.
- Es necesario eliminar cualquier valor atípico.

El coeficiente de correlación lineal puede obtenerse a través de las siguientes fórmulas, siendo la ecuación (2) una simplificación de la ecuación (1):

$$r = \frac{n(\Sigma xy) - (\Sigma x)(\Sigma y)}{\sqrt{n(\Sigma x^2) - (\Sigma x)^2} \sqrt{n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2}} \quad (\text{C.1})$$

$n$  = número de pares de datos muestrales.

$\Sigma$  denota la suma de los elementos indicados.

$r$  = coeficiente de correlación lineal para datos muestrales.

$\rho$  = coeficiente de correlación lineal para una población de datos pareados.

$$r = \frac{\Sigma(z_x z_y)}{n - 1} \quad (\text{C.2})$$

donde  $z_x$  es la puntuación  $z$  para el valor muestral de  $x$ , y  $z_y$  es la puntuación de  $z$  para el valor muestral de  $y$ .

### C.2.1. Interpretación del coeficiente de correlación lineal $r$

- Uso de un programa de cómputo para interpretar  $r$ : si el valor calculado de  $r$  es menor que o igual al nivel de significancia, se concluye que existe una correlación lineal. En caso contrario, se concluye que no existe evidencia suficiente de correlación.
- Uso de una tabla de interpretación: si el valor absoluto de  $r$ , que se denota como  $|r|$ , excede el valor correspondiente en la tabla, se concluye que existe una correlación lineal. En caso contrario, no existe evidencia suficiente como para sustentar la conclusión de una correlación lineal.

Si se concluye que existe una correlación lineal entre  $x$  e  $y$ , puede obtenerse una ecuación lineal que exprese  $y$  en términos de  $x$  [27], pudiendo predecir valores de  $y$  a partir de valores dados de  $x$ . Pese a ello, un valor predicho de  $y$  no será necesariamente el resultado exacto debido a la existencia de otros factores que afectan a  $y$ , tales como la variación aleatoria y otras características que no están incluidas en el estudio.

### C.2.2. Propiedades del coeficiente de correlación lineal $r$

- El valor de  $r$  siempre está entre -1 y 1, ambos inclusive:  $-1 \leq r \leq 1$
- El valor de  $r$  no cambia si todos los valores de cualquiera de las variables se convierten a una escala diferente.
- El valor de  $r$  no se ve afectado por la elección de  $x$  o  $y$ .
- $r$  mide la fuerza de una relación lineal, no estando diseñado para relaciones no lineales.
- $r$  es muy sensible a los valores atípicos, pudiendo afectar de manera drástica a la medida.

### C.2.3. Errores comunes en las correlaciones

Las tres fuentes más comunes de errores a la hora de interpretar los resultados de correlaciones son [27]:

- Concluir que la correlación implica causalidad: pueden aparecer errores debido a la presencia de variables inventoras, aquellas que afectan a las variables de estudio, pero que no están incluidas en el análisis.
- Datos basados en promedios: los promedios eliminan la variación individual y pueden inflar el coeficiente de correlación.
- Propiedad de linealidad si no existe una correlación lineal, pudiendo existir entonces una correlación no lineal.

### C.2.4. Prueba de hipótesis para una correlación lineal (uso del estadístico de prueba $r$ )

Para una hipótesis nula  $H_0$  tal que  $\rho = 0$ , siendo  $\rho$  el coeficiente de correlación lineal para una población de datos pareados, y una hipótesis alternativa  $H_1$  tal que  $\rho \neq 0$ :

- Si  $|r|$  es mayor que el valor crítico de la tabla, se rechaza la hipótesis nula  $H_0$  y se concluye que no existe evidencia suficiente para sustentar la afirmación de una correlación lineal.
- Si  $|r|$  es menor o igual que el valor crítico de la tabla, no se rechaza la hipótesis nula  $H_0$  y se concluye que no existe evidencia suficiente para sustentar la afirmación de una correlación lineal.

### C.2.5. Prueba de hipótesis para una correlación (usando el valor $P$ de una prueba $t$ )

Para una hipótesis nula  $H_0$  tal que  $\rho = 0$  (no existe una correlación lineal), y una hipótesis alternativa  $H_1$  tal que  $\rho \neq 0$  (existe una correlación lineal):

$$t = \frac{r}{\sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}}} \quad (\text{C.3})$$

- Si el valor de  $P$  es menor que o igual al nivel de significancia, se rechaza  $H_0$  y se concluye que existe evidencia suficiente para sustentar la afirmación de una correlación lineal.
- Si el valor de  $P$  es mayor que el nivel de significancia, no se rechaza  $H_0$  y se concluye que no existe evidencia suficiente para sustentar la afirmación de una correlación lineal.

## C.3. Análisis de la varianza

El análisis de varianza (ANOVA) es un método de prueba de igualdad de tres o más medias poblacionales [27], por medio del análisis de las varianzas muestrales. El análisis de varianza de un factor se utiliza con datos clasificados con base en un tratamiento (o factor), que es una característica que permite distinguir entre sí a las distintas poblaciones. A lo largo de esta sección se reescribirá parte de lo establecido por Mario F. Triola en *Elementary Statistics* [27].

### C.3.1. Aplicación del análisis de la varianza de un factor para someter a prueba la igualdad de tres o más medias poblacionales

Existen una serie de requisitos que permiten someter a prueba la afirmación de que tres o más poblaciones tienen la misma media [27]:

- Las poblaciones tienen distribuciones que son aproximadamente normales.
- Las poblaciones tienen la misma varianza o desviación estándar.
- Las muestras son aleatorias simples de datos cuantitativos.
- Las muestras son independientes entre sí, es decir, no están pareadas o asociadas de ninguna forma.
- Las diferentes muestras provienen de poblaciones que están categorizadas de una sola forma.

El procedimiento de contraste de la hipótesis nula  $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \dots$  es [27]:

- Utilizar una hoja de cálculo para obtener los resultados.
- Identificar el valor de  $P$  en los resultados.
- Plantear una conclusión en base a los siguientes criterios:
  - Si el valor  $P \leq \alpha$ , rechazar la hipótesis nula de medias iguales y concluir que al menos una de las medias poblacionales es diferente de las otras.
  - Si el valor  $P > \alpha$ , no rechazar la hipótesis nula de medias iguales.

Se denomina estadístico de prueba del ANOVA de un factor a la relación existente entre la varianza entre las muestras (con base en la variación entre medias muestrales) y la varianza dentro de las muestras (con base en las varianzas muestrales) [27]:

$$F = \frac{\text{varianza\_entre\_las\_muestras}}{\text{varianza\_dentro\_de\_las\_muestras}} \quad (\text{C.4})$$

Las medias muestrales que tienen valores cercanos dan como resultado [27] un estadístico de prueba  $F$  pequeño y un valor  $P$  grande, así que se concluye que no existen diferencias significativas entre las medias poblacionales. En cambio, las medias muestrales que tienen valores muy diferentes dan como resultado un estadístico de prueba  $F$  grande y un valor  $P$  pequeño, por lo que se rechaza la afirmación de igualdad de medias poblacionales.

### C.3.2. Estadístico de prueba para ANOVA con tamaños de muestra desiguales

Al probar la hipótesis nula  $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \dots$  frente a la hipótesis alternativa  $H_1$ , puede concluirse que no todas las medias son iguales, de modo que el estadístico de prueba tiene una distribución  $F$  con  $k-1$  grados de libertad del numerador, y  $N-k$  grados de libertad del denominador. El estadístico de prueba se define como:

$$F = \frac{CM(\text{tratamiento})}{CM(\text{error})} \quad (\text{C.5})$$

CM (del tratamiento) es un cuadrado medio de tratamiento, que se obtiene como sigue:

$$CM(\text{tratamiento}) = \frac{SC(\text{tratamiento})}{k-1} \quad (\text{C.6})$$

CM (del error) es un cuadrado medio del error, que se obtiene como sigue:

$$CM(\text{error}) = \frac{SC(\text{error})}{N-k} \quad (\text{C.7})$$

siendo  $N$  el número total de valores en todas las muestras combinadas.

La SC (del tratamiento) es una medida de la variación entre las medias muestrales, y puede obtenerse de la siguiente forma:

$$SC(\text{tratamiento}) = n_1(\bar{x}_1 - \bar{\bar{x}})^2 + n_2(\bar{x}_2 - \bar{\bar{x}})^2 + \dots + n_k(\bar{x}_k - \bar{\bar{x}})^2 = \sum n_i(\bar{x}_i - \bar{\bar{x}})^2 \quad (\text{C.8})$$

La SC (del error) es una suma de cuadrados que representa la variación que se supone común a todas las poblaciones consideradas, y puede obtenerse de la siguiente forma:

$$SC(\text{error}) = (n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2 + \dots + (n_k - 1)s_k^2 = \sum (n_i - 1)s_i^2 \quad (\text{C.9})$$

### C.3.3. Identificación de medias diferentes

Después de haber llevado a cabo el análisis de la varianza, puede concluirse únicamente que existe evidencia suficiente para rechazar una afirmación de igualdad de medias poblacionales; sin embargo, no puede afirmarse a partir de un ANOVA, que alguna media en particular sea diferente de las demás.

Uno de los métodos que permiten dar solución a dicha casuística [27] es la prueba de comparación múltiple de Bonferroni, basada en el cálculo del estadístico de prueba,  $t$ , a través de la siguiente expresión:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{CM(error) \cdot \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \quad (C.10)$$

## C.4. Machine learning

El aprendizaje automático o *machine learning* es un método de análisis de datos basado en la inteligencia artificial que permite automatizar la construcción de modelos predictivos. El estudio y la construcción de dichos algoritmos se basa en la idea de que los sistemas pueden ser capaces de aprender en base a una serie de datos proporcionados, identificar patrones y tomar decisiones con una mínima intervención humana.

Para llevar a cabo la construcción del modelo final, se necesitan tres poblaciones distintas en las diferentes etapas de su creación:

- **Grupo de entrenamiento (*training dataset*)**

La población de entrenamiento consiste en una serie de unidades de información con un vector de características y un resultado, de manera que es posible entrenar al algoritmo con ejemplos que permitan dar lugar a un resultado determinado a partir de unos parámetros determinados. La mayoría de enfoques que utilizan el grupo de entrenamiento para buscar relaciones empíricas tienen a sobreajustar los datos, de manera que pueden identificarse relaciones aparentes en el grupo de entrenamiento que no se corresponden con la realidad general.

Este fenómeno se conoce como *overfitting*, pudiendo ser definido como el efecto de sobreentrenar un algoritmo de aprendizaje con unos ciertos datos para los que se conoce el resultado deseado. El algoritmo queda ajustado a unas características muy específicas de los datos de entrenamiento que no tienen relación causal con la función objetivo, de manera que su eficacia al introducir nuevas muestras empeora drásticamente.

- **Grupo de validación (*validation dataset*)**

La población de validación consiste en un conjunto de elementos de las mismas características que la población de entrenamiento, utilizado para verificar la capacidad de generalización del modelo. Para tratar de evitar el efecto producido por el fenómeno de *overfitting*, es necesario tener un grupo de validación que permita ajustar el modelo.

- Grupo de *test* (*test dataset*)

La población de *test* representa el grupo con el cual se pretende probar el modelo. Es independiente del grupo de entrenamiento, pero sigue su misma distribución de probabilidad. Si un modelo se ajusta al grupo de entrenamiento, lo hace satisfactoriamente para el de *test* con mínimo *overfitting*. Un mejor ajuste del grupo de entrenamiento respecto al de *test*, tiene a causar la aparición de *overfitting*. En definitiva, un grupo de *test* es un conjunto de datos empleado para evaluar la actuación (generalización) de un clasificador determinado.

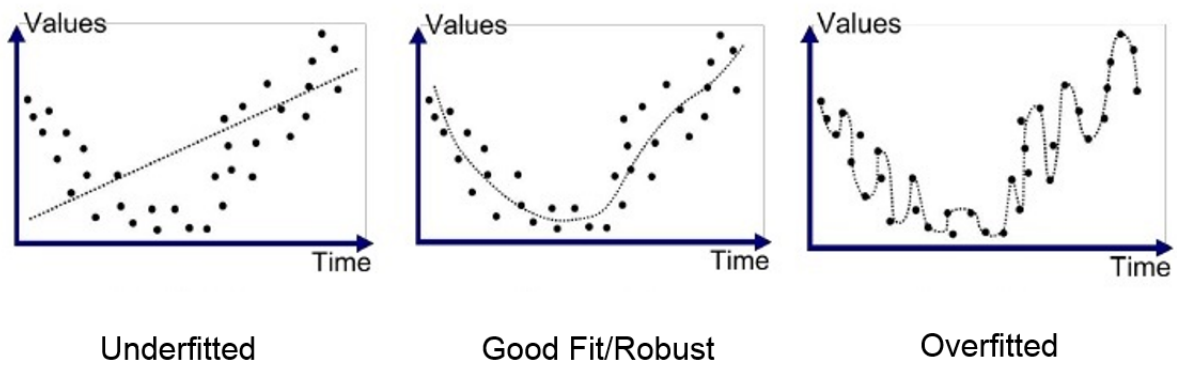


Figura C.1: La problemática del *overfitting* en el aprendizaje automático.

## Apéndice D

# Índice de abreviaturas

- **ACC:** *Accuracy* (Precisión)
- **ACR-R:** *Anterior corona radiata right*
- **ACR-L:** *Anterior corona radiata left*
- **AD:** *Alzheimer's Disease* (Enfermedad de Alzheimer)
- **ADAS-cog:** *Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale*
- **ADI:** *Alzheimer's Disease International*
- **ADNI:** *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*
- **ALIC-R:** *Anterior limb of internal capsule right*
- **ALIC-L:** *Anterior limb of internal capsule left*
- **APOE4:** *Apolipoprotein E4* (Apolipoproteína E4)
- **AUC:** *Area Under the Curve* (Área Bajo la Curva)
- **AxD:** *Axial Diffusivity* (Difusividad Axial)
- **BCC:** *Body of corpus callosum*
- **BOLD:** *Blood Oxygen Level Dependent*
- **CDR:** *Clinical Dementia Rating scale* (Clasificación Clínica de la Demencia)
- **CGC-R:** *Cingulum (cingulate gyrus) right*
- **CGC-L:** *Cingulum (cingulate gyrus) left*
- **CGH-R:** *Cingulum (hippocampus) right*
- **CGH-L:** *Cingulum (hippocampus) left*
- **CP-R:** *Cerebral peduncle right*
- **CP-L:** *Cerebral peduncle left*
- **CSF:** *Cerebrospinal Fluid* (Líquido cefalorraquídeo)
- **CST-R:** *Corticospinal tract right*

- **CST-L:** *Corticospinal tract left*
- **EC-R:** *External capsule right*
- **EC-L:** *External capsule left*
- **ECT:** *Entorhinal Cortical Thickness* (Espesor de la Corteza Entorrinal)
- **FA:** *Fractional Anisotropy* (Anisotropía Fraccional)
- **FAQ:** *Functional Activities Questionnaire* (Cuestionario de Actividades Funcionales)
- **FDA:** *Food and Drug Administration*
- **FDG:** *Fluorodeoxyglucose*
- **FDR:** *False Discovery Rate*
- **fMRI:** *functional MRI* (MRI funcional)
- **FX:** *Fornix (column and body of fornix)*
- **FX/ST-R:** *Fornix (cres) / Stria terminalis (can not be resolved with current resolution) right*
- **FX/ST-L:** *Fornix (cres) / Stria terminalis (can not be resolved with current resolution) left*
- **GCC:** *Genu of corpus callosum*
- **GDS:** *Geriatric Depression Scale* (Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage)
- **IADL:** *Instrumental Activities of Daily Living* (Actividades Instrumentales de la Vida Diaria)
- **ICP-R:** *Inferior cerebellar peduncle right*
- **ICP-L:** *Inferior cerebellar peduncle left*
- **IFO-R:** *Inferior fronto-occipital fasciculus right*
- **IFO-L:** *Inferior fronto-occipital fasciculus left*
- **IPT:** *Inferior Parietal Thickness* (Espesor del lóbulo Parietal Inferior)
- **ITT:** *Inferior Temporal Thickness* (Espesor del lóbulo temporal inferior)
- **MCI:** *Mild Cognitive Impairment* (Deterioro Cognitivo Leve)
- **MD:** *Mean Diffusivity* (Difusividad Media)
- **MeT:** *Mean Thickness* (Espesor Medio)
- **ML-R:** *Medial lemniscus right*
- **ML-L:** *Medial lemniscus left*
- **MMSE:** *Mini-Mental State Examination* (Mini Examen del Estado Mental)
- **MRI:** *Magnetic Resonance Imaging* (Imagen por Resonancia Magnética)

- **mRMR:** *minimum Redundancy Maximum Relevance* (Algoritmo de Mínima Redundancia y Máxima Relevancia)
- **MTT:** *Middle Temporal Thickness* (Espesor del lóbulo temporal medio)
- **NAV:** *Normalized Amygdala Volume* (Volumen de la Amígdala Normalizado)
- **NCV:** *Normalized Caudate Volume* (Volumen del núcleo Caudado Normalizado)
- **NIA:** *National Institute on Aging*
- **NIBIB:** *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering*
- **NM:** *Neuropsychological Measure* (Medida Neuropsicológica)
- **NHV:** *Normalized Hippocampal Volume* (Volumen Hipocampal Normalizado)
- **NPaV:** *Normalized Pallidum Volume* (Volumen del Pallidum Normalizado)
- **NPV:** *Normalized Putamen Volume* (Volumen del Putamen Normalizado)
- **NPV:** *Negative Predictive Value* (Valor Predictivo Negativo)
- **PCR-R:** *Posterior corona radiata right*
- **PCR-L:** *Posterior corona radiata left*
- **PCT:** *Posterior Cingulate Thickness* (Espesor del giro Cingulado Posterior)
- **PET:** *Positron Emission Tomography*
- **PLIC-R:** *Posterior limb of internal capsule right*
- **PLIC-L:** *Posterior limb of internal capsule left*
- **pMCI:** *progressive Mild Cognitive Impairment* (Deterioro Cognitivo Leve progresivo)
- **PPV:** *Positive Predictive Value* (Valor Predictivo Positivo)
- **PRT:** *Precuneus Thickness* (Espesor del Precúneo)
- **PTR-R:** *Posterior thalamic radiation (include optic radiation) right*
- **PTR-L:** *Posterior thalamic radiation (include optic radiation) left*
- **RAVLT:** *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey)
- **RD:** *Axial Diffusivity* (Difusividad Radial)
- **RLIC-R:** *Retrolenticular part of internal capsule right*
- **RLIC-L:** *Retrolenticular part of internal capsule left*
- **ROI(s):** *Region(s) of Interest* (Región/es de Interés)
- **SCC:** *Splenium of corpus callosum*
- **SCP-R:** *Superior cerebellar peduncle right*

- **SCP-L:** *Superior cerebellar peduncle left*
- **SCR-R:** *Superior corona radiata right*
- **SCR-L:** *Superior corona radiata left*
- **SEN:** *Sensitivity* (Sensibilidad)
- **SFO-R:** *Superior fronto-occipital fasciculus (could be a part of anterior internal capsule) right*
- **SFO-L:** *Superior fronto-occipital fasciculus (could be a part of anterior internal capsule) left*
- **SLF-R:** *Superior longitudinal fasciculus right*
- **SLF-L:** *Superior longitudinal fasciculus left*
- **sMCI:** *stable Mild Cognitive Impairment* (Deterioro Cognitivo Leve estable)
- **SPE:** *Specificity* (Especificidad)
- **SPT:** *Superior Parietal Thickness* (Espesor del Parietal Superior)
- **SS-R:** *Sagittal stratum (include inferior longitudinal fasciculus and inferior fronto-occipital fasciculus) right*
- **SS-L:** *Sagittal stratum (include inferior longitudinal fasciculus and inferior fronto-occipital fasciculus) left*
- **TPT:** *Temporal Pole Thickness* (Espesor del Polo Temporal)
- **UNC-R:** *Uncinate fasciculus right*
- **UNC-L:** *Uncinate fasciculus left*
- **WM:** *White Matter* (Sustancia Blanca)

# Bibliografía

- [1] Michael Bach, Frederik B Laun, Alexander Leemans, Chantal MW Tax, Geert J Biessels, Bram Stieltjes, and Klaus H Maier-Hein. Methodological considerations on tract-based spatial statistics (tbss). *Neuroimage*, 100:358–369, 2014.
- [2] Iman Beheshti, Hasan Demirel, Hiroshi Matsuda, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, et al. Classification of alzheimer’s disease and prediction of mild cognitive impairment-to-alzheimer’s conversion from structural magnetic resource imaging using feature ranking and a genetic algorithm. *Computers in biology and medicine*, 83:109–119, 2017.
- [3] 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.
- [4] Delfina Braggio and Ignacio Larrabide. Técnicas de análisis y cuantificación en imagen médica en el estudio de enfermedades neuronales.
- [5] Terry L Brink, JA Yesavage, O Lum, et al. Geriatric depression scale. *Evidence-Based Diagnosis: A Handbook of Clinical Prediction Rules*, page 297, 2013.
- [6] James M Cantor. Mri research on pedophilia: What atsa members should know. In *ATSA Forum*, volume 20, pages 6–10, 2008.
- [7] Eduardo Castro, Vanessa Gómez-Verdejo, Manel Martínez-Ramón, Kent A. Kiehl, and Vince D. Calhoun. A multiple kernel learning approach to perform classification of groups from complex-valued fmri data analysis: Application to schizophrenia. *NeuroImage*, 87(Supplement C):1 – 17, 2014.
- [8] Chris Ding and Hanchuan Peng. Minimum redundancy feature selection from microarray gene expression data. *Journal of bioinformatics and computational biology*, 3(02):185–205, 2005.
- [9] Juan José Sánchez Fernández. *Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante imágenes tensor difusión*. PhD thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, 2013.
- [10] Sherry A Greenberg. The geriatric depression scale (gds). *Best Practices in Nursing Care to Older Adults*, 4(1):1–2, 2012.
- [11] Won Beom Jung, Young Min Lee, Young Hoon Kim, and Chi-Woong Mun. Automated classification to predict the progression of alzheimer’s disease using whole-brain volumetry and dti. *Psychiatry investigation*, 12(1):92, 2015.

- [12] Igor O Korolev, Laura L Symonds, Andrea C Bozoki, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, et al. Predicting progression from mild cognitive impairment to alzheimer's dementia using clinical, mri, and plasma biomarkers via probabilistic pattern classification. *PloS one*, 11(2):e0138866, 2016.
- [13] Susumu Mori, Kenichi Oishi, Hangyi Jiang, Li Jiang, Xin Li, Kazi Akhter, Kegang Hua, Andreia V Faria, Asif Mahmood, Roger Woods, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an icbm template. *Neuroimage*, 40(2):570–582, 2008.
- [14] John C Morris. The clinical dementia rating (cdr): current version and scoring rules. *Neurology*, 1993.
- [15] Talia M Nir, Neda Jahanshad, Julio E Villalon-Reina, Arthur W Toga, Clifford R Jack, Michael W Weiner, Paul M Thompson, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), et al. Effectiveness of regional dti measures in distinguishing alzheimer's disease, mci, and normal aging. *NeuroImage: clinical*, 3:180–195, 2013.
- [16] J Pascau, JD Gispert, S Reig, R Martínez, and M Desco. Registro de imágenes en medicina nuclear. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat (Esp)*, 96:29–43, 2002.
- [17] C Patterson, C Lynch, A Bliss, M Lefevre, and W Weidner. World alzheimer report 2018. *The State of the Art of Dementia Research: New Frontiers*, 2018.
- [18] Robert A Pooley. Fundamental physics of mr imaging. *Radiographics*, 25(4):1087–1099, 2005.
- [19] Venkateswaran Rajagopalan, Zhiguo Jiang, Guang Yue, Jelena Stojanovic Radic, Erik Pioro, Glenn Wylie, and Abhijit Das. A basic introduction to diffusion tensor imaging mathematics and image processing steps. 06, 01 2017.
- [20] Saima Rathore, Mohamad Habes, Muhammad Aksam Iftikhar, Amanda Shacklett, and Christos Davatzikos. A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for alzheimer's disease and its prodromal stages. *NeuroImage*, 155:530–548, 2017.
- [21] André Rey. L'examen clinique en psychologie. 1958.
- [22] Wilma G Rosen, Richard C Mohs, and Kenneth L Davis. A new rating scale for alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*, 1984.
- [23] José M<sup>a</sup> Segovia de Arana and Francisco Mora Teruel. Enfermedades neurodegenerativas. *Serie Científica*, 2002.
- [24] Stephen M Smith, Mark Jenkinson, Heidi Johansen-Berg, Daniel Rueckert, Thomas E Nichols, Clare E Mackay, Kate E Watkins, Olga Ciccarelli, M Zaheer Cader, Paul M Matthews, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31(4):1487–1505, 2006.
- [25] Edmond Teng, Brian W Becker, Ellen Woo, David S Knopman, Jeffrey L Cummings, and Po H Lu. Utility of the functional activities questionnaire for distinguishing mild cognitive impairment from very mild alzheimer's disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 24(4):348, 2010.

- [26] Tom N Tombaugh and Nancy J McIntyre. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9):922–935, 1992.
- [27] Mario F Triola. *Elementary statistics*. Pearson/Addison-Wesley Reading, MA, 2006.
- [28] Yi Wang, Aditya Gupta, Zhexing Liu, Hui Zhang, Maria L Escolar, John H Gilmore, Sylvain Gouttard, Pierre Fillard, Eric Maltbie, Guido Gerig, et al. Dti registration in atlas based fiber analysis of infantile krabbe disease. *Neuroimage*, 55(4):1577–1586, 2011.
- [29] Bradley T Wyman, Danielle J Harvey, Karen Crawford, Matt A Bernstein, Owen Carmichael, Patricia E Cole, Paul K Crane, Charles DeCarli, Nick C Fox, Jeffrey L Gunter, et al. Standardization of analysis sets for reporting results from adni mri data. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 9(3):332–337, 2013.