



POLITÉCNICA



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica y Automática Industrial

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESTUDIO LONGITUDINAL
SOBRE PACIENTES CONTROL
Y DE PARKINSON CON Y SIN
DETERIORO COGNITIVO LEVE
MEDIANTE IMÁGENES DE
RESONANCIA MAGNÉTICA
ESTRUCTURAL**

Lidia López Olmeda

Cotutor (si lo hay): José Ángel
Pineda Pardo
Departamento: Investigador
Postdoctoral

Tutor: Carlos Platero Dueñas
Departamento: Ingeniería
Eléctrica, Electrónica
Automática y Física aplicada



POLITÉCNICA



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Electrónica y Automática Industrial

TRABAJO FIN DE GRADO

ESTUDIO LONGITUDINAL
SOBRE PACIENTES CONTROL
Y DE PARKINSON CON Y SIN
DETERIORO COGNITIVO LEVE
MEDIANTE IMÁGENES DE
RESONANCIA MAGNÉTICA
ESTRUCTURAL

Firma Autor

Firma Cotutor

Firma Tutor

Copyright ©año. Lidia López Olmeda

Esta obra está licenciada bajo la licencia Creative Commons

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

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

Título: Estudio longitudinal sobre pacientes control y de Parkinson con y sin deterioro cognitivo leve mediante imágenes de resonancia magnética estructural

Autor: Lidia López Olmeda

Tutor: Carlos Platero Dueñas

Cotutor: José Ángel Pineda Pardo

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

Quisiera aprovechar esta sección para agradecerles a las dos mujeres más fuertes que conozco, mi madre y mi abuela, todo el esfuerzo que han empeñado para permitirme llegar hasta donde lo he hecho. Por ellas soy quien soy y les brindo todos y cada uno de mis triunfos, ahora y siempre.

Gracias a mi padre y el resto de mi familia por apoyarme y animarme; a mis amigos, los que se que siempre han estado, están y estarán: gracias por compartir conmigo esta increíble etapa.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecerle a mi tutor el interés y ayuda que me ha brindado durante todo este proceso y por despertar en mí el interés por la Inteligencia Artificial y el *machine learning*, ojalá este proyecto sea el primero de muchos.

Resumen

La enfermedad de Parkinson (PD), segunda enfermedad neurodegenerativa a nivel mundial por detrás del Alzheimer, se caracteriza por la muerte de las neuronas dopaminérgicas. Actualmente, el diagnóstico clínico de esta enfermedad sólo puede realizarse una vez han aparecido los síntomas motores; es decir, cuando se ha producido la muerte de, aproximadamente, el 60% de dichas neuronas. Es por ello que se busca poder realizar un diagnóstico fiable en etapas más tempranas; es aquí donde la neuroimagen juega un papel esencial. Este proyecto persigue encontrar, mediante el uso de imágenes de resonancia magnética (MRI) ponderadas en T1, patrones de deterioro en las estructuras corticales y subcorticales en sujetos con la enfermedad de Parkinson con y sin deterioro cognitivo leve (MCI) en un periodo de tiempo de cuatro años. De esta forma se construirán modelos predictivos para determinar qué características son las que se pueden utilizar para predecir un posible desarrollo de la enfermedad de Parkinson en un sujeto.

Palabras clave: Parkinson, MCI, MRI, espesor cortical y subcortical, volumen cortical y subcortical, estudio longitudinal.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second neurodegenerative disease worldwide, just behind of Alzheimer disease, and it is characterized by the death of dopaminergic neurons. Currently, diagnosing this disease can only be achieved once the motor symptoms have appeared; that is when almost 60 % of the dopaminergic neurons are already dead. That is why it is necessary to find a reliable diagnose at early stages; This is where neuroimage plays an essential role. This project seeks to find, using magnetic resonance images (MRI) T1-weighted, patterns of cortical and subcortical deterioration in Parkinson's patients with and without mild cognitive impairment (MCI) for four years. In this way, predictive models will be constructed to determine which characteristics are those that can be used to predict a possible development of Parkinson's disease in a subject.

Keywords: Parkinson, MCI, MRI, cortical and subcortical thickness, cortical and subcortical volume, longitudinal study.

Índice general

Agradecimientos	IX
Resumen	XI
Abstract	XIII
Índice	XVIII
1. Introducción	1
1.1. Enfermedad de Parkinson	1
1.1.1. Síntomas motores [22]	1
1.1.2. Síntomas no motores [22]	3
1.1.3. Factores de riesgo y causas de la enfermedad	4
1.1.4. Diagnóstico	5
1.1.5. Tratamiento [22]	5
1.2. Neuroimagen y Parkinson	6
1.2.1. Imágenes moleculares	7
1.2.2. Imágenes dopaminérgicas	7
1.2.3. Imágenes de resonancia magnética	7
1.2.4. Morfometría basada en vóxel	10
1.3. Objetivos	10
1.4. Estructura del documento	11
2. Estado del arte	13
2.1. Cortical atrophy patterns in early Parkinson's disease patients using hierarchical cluster analysis [52] (Uribe2018)	13
2.2. The pattern of gray matter atrophy in Parkinson's disease differs in cortical and subcortical regions [36] (Lewis2016)	16
2.3. Progression of Cortical Thinning in Early Parkinson's Disease [32] (Ibarretxe2012)	17
2.4. Anatomical Correlates of Cognitive Functions in Early Parkinson's Disease Patients [17] (Biundo2013)	19
2.5. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study [38] (Mak2015)	21
2.6. Longitudinal Study of Gray Matter Changes in Parkinson Disease [33] (Jia2015)	24
2.7. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease [40] (Pereira2014)	27

2.8.	Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally [30] (Hanganu2014)	33
2.9.	Conclusión del capítulo	35
3.	Materiales, herramientas y datos empleados	37
3.1.	Introducción	37
3.2.	PPMI	37
3.2.1.	Imágenes de resonancia magnética	38
3.2.2.	Evaluación neuropsicológica	39
3.2.3.	Datos clínicos	42
3.2.4.	Datos demográficos	42
3.3.	MATLAB	42
3.4.	Freesurfer	43
3.4.1.	Descarga	43
3.4.2.	Utilización	44
3.5.	Xming y PuTTY	44
3.6.	ITK-SNAP	44
4.	Métodos	47
4.1.	Introducción	47
4.2.	Criterios de inclusión y exclusión	47
4.2.1.	Criterios de inclusión en PPMI	48
4.3.	Criterios de inclusión y exclusión utilizados en el estudio	50
4.3.1.	Criterios de inclusión	50
4.3.2.	Criterios de exclusión	51
4.4.	Extracción de los datos empleados	51
4.5.	Organización de los datos. Creación de PPMIMERGE	53
4.6.	Aplicación de los criterios de inclusión y exclusión	55
4.7.	Descarga de las MRI-T1 de PPMI	56
4.7.1.	Primera forma: <i>Search</i>	56
4.7.2.	Segunda forma: <i>Advanced Search</i>	57
4.8.	Organización de los datos	62
4.8.1.	Organización de las imágenes	62
4.8.2.	Organización de los archivos xml	64
4.9.	Procesamiento de las imágenes mediante Freesurfer	65
4.9.1.	Recon-all	65
4.9.2.	recon-all autorecon1	71
4.9.3.	recon-all autorecon2 y autorecon3	73
4.9.4.	recon-all base	73
4.9.5.	recon_all_long	75
4.10.	Tratamiento de la información obtenida por Freesurfer	78
4.10.1.	getAsegAparcPPMI.m	78
4.10.2.	asegAparc2table.m	79
4.10.3.	joinAsegAparc_PPMIMERGE.m	81
4.11.	Control de calidad	82
4.12.	Análisis estadístico	83
4.12.1.	Algoritmo de selección de características mRMR	83

4.12.2. Modelo Lineal de Efectos Mixtos	83
4.12.3. Modelo de K-Folds anidados	85
4.13. builtPredictiveModels_HCtoPD.m	86
4.14. analysis_withSavedData_Mux.m	87
4.15. Conclusión del capítulo	87
5. Resultados	91
5.1. Control de calidad	92
5.1.1. Atrofia del volumen hipocampal y la corteza entorrinal	92
5.1.2. Histogramas del volumen hipocampal y la corteza entorrinal	92
5.1.3. Correlación mínima	94
5.2. Análisis de varianza ANOVA	94
5.3. Trayectorias medias suavizadas	96
5.4. Modelos predictivos	99
5.4.1. Resultados con la edad como efecto fijo	100
5.4.2. Resultados con la edad, el género y los años de educación como efectos fijos	103
5.5. Conclusión del capítulo	106
6. Conclusiones	107
6.1. Discusiones y conclusiones	107
6.1.1. Modelos predictivos basados en las características de las ROIs	107
6.1.2. Modelos predictivos basados en los test neuropsicológicos	107
6.1.3. Modelos predictivos basados en las características de las ROIs y los test neuropsicológicos	108
6.2. Limitaciones	109
6.3. Impacto socioeconómico	109
6.4. Desarrollos futuros	110
A. Anexo A: Criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y el deterioro cognitivo leve	113
A.1. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson [43]	113
A.2. Criterios de exclusión absoluta	114
A.3. Criterios de apoyo	114
A.4. Banderas rojas	115
A.5. Diagnóstico del deterioro cognitivo leve [37]	116
B. Anexo B: Conceptos básicos de estadística y <i>machine learning</i>	119
B.1. Contraste de hipótesis	119
B.1.1. Hipótesis nula e hipótesis alternativa [14]	119
B.1.2. Región mínima y nivel de significación [14]	120
B.1.3. Tipos de errores en el contraste de hipótesis [13]	120
B.1.4. Procedimiento en el contraste de hipótesis [13]	121
B.1.5. Nivel crítico o p-valor [14]	121
B.1.6. Sensibilidad y especificidad y precisión en pruebas diagnósticas	121
B.1.7. Curvas ROC	122
B.1.8. Análisis de varianza con un factor (ANOVA)	123
B.2. <i>Machine learning</i>	125

C. Anexo C: Registro de imágenes de T1-NM al espacio estándar	127
C.0.1. Conceptos teóricos	127
C.0.2. Registro de imágenes al espacio estándar	127
D. Anexo D: Segmentación manual y segmentación semiautomática	133
D.1. Segmentación manual	133
D.2. Segmentación semiautomática	135
D.2.1. Pedúnculos cerebrales	135
D.2.2. Sustancia nigra	136
D.2.3. Algoritmos empleados para la obtención de la segmentación de la sustancia nigra	138
D.3. Evaluación de los resultados de las segmentaciones	142
D.3.1. Algoritmo empleado para el cálculo del coeficiente DICE	142
D.3.2. Resultados Irene Sánchez - Lidia López	143
D.3.3. Resultados Víctor Cavero - Lidia López	143
E. Anexo E: Diccionario de siglas	147
E.1. Diagnóstico	147
E.2. PPMIMERGE	147
E.3. Test neuropsicológicos	151
E.4. Modelos predictivos	152
E.4.1. Regiones corticales y subcorticales	152
E.4.2. Test neuropsicológicos	153
Bibliografía	155

Índice de figuras

1.1.	Progresión de los síntomas a lo largo de la PD [34].	4
1.2.	Imágenes ponderadas en T1 (izquierda) y T2 (derecha) [10].	9
1.3.	Planos de adquisición.	9
1.4.	Imagen DTI	10
3.1.	Captura de la web de PPMI. En rojo se señalan los distintos accesos a la sección de registro. En azul se resalta el acceso al registro	38
4.1.	Captura de la web de PPMI. En rojo se señalan los distintos apartados de los que se ha obtenido la información clínica de los sujetos.	52
4.2.	Captura de la web de PPMI. Primera forma de búsqueda	58
4.3.	Captura de la web de PPMI. Resultado de la primera forma de búsqueda	58
4.4.	Captura de la web de PPMI. Segunda forma de búsqueda	61
4.5.	Captura de la web de PPMI. Resultado segunda forma de búsqueda .	62
4.6.	Captura de la web de PPMI. En azul se resalta la casilla “All”, en rojo se resalta la casilla “NiFTI” y en verde se resaltan ambos botones de descarga.	63
4.7.	Captura de la web de PPMI. En rojo se resalta el botón “Download Zip File” y en verde el botón “Download Metadata”	63
4.8.	Etapas generales de la función recon-all	66
4.9.	Representación gráfica del paso 14.	68
4.10.	Representación gráfica del paso 22.	69
4.11.	Primera parte del flujo de trabajo de la función recon-all (Pasos 1 a 10).	70
4.12.	Segunda parte del flujo de trabajo de la función recon-all (Pasos 10 a 23).	71
4.13.	Esquema del desarrollo del procesamiento de las imágenes.	81
4.14.	Esquema de realización del método de K-Folds anidados llevado a cabo en el presente estudio	86
5.1.	Gráficas del control de calidad de la atrofia del volumen hipocampal (NHV) (izquierda) y la corteza entorrinal (ECT) (derecha). Los resultados de Bernal se muestran en azul (HC_{Bernal}). Los resultados del presente estudio se muestran en verde (PD_{our}) y en negro (HC_{our}).	92
5.2.	Histograma del volumen hipocampal (NHV). Los resultados de Bernal se muestran en azul, mientras que los resultados del presente estudio se presentan en marrón. A la izquierda se presentan los resultados obtenidos para el grupo de sujetos control sanos y a la derecha los resultados correspondientes a los sujetos con PD.	93

- 5.3. Histograma de la corteza entorrinal (ECT). Los resultados de Bernal se muestran en azul, mientras que los resultados del presente estudio se presentan en marrón. A la izquierda se presentan los resultados obtenidos para el grupo de sujetos control sanos y a la derecha los resultados correspondientes a los sujetos con PD. 93
- 5.4. Gráfica del coeficiente de correlación mínima para parejas de imágenes de un mismo sujeto. En color verde se representan los sujetos con PD y en rojo los sujetos control sanos. 94
- 5.5. Diagrama de caja-bigotes y gráfico de dispersión con un p-valor inferior a 0,05 para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. LCV = Volumen del núcleo Caudado izquierdo (*Left Caudate Volume*), RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (*Right Pallidum Volume*). 95
- 5.6. Diagrama de caja-bigotes y gráfico de dispersión con un p-valor inferior a 0,05 para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*, LNSTOTRAW = Puntuaciones obtenidas en el *Letter-Number Sequency test*. 95
- 5.7. Diagrama de caja-bigotes y gráfico de dispersión con un p-valor inferior a 0,05 para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. LCV = Volumen del núcleo Caudado izquierdo, RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho, MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*, LNSTOTRAW = Puntuaciones obtenidas en el *Letter-Number Sequency test*. 96
- 5.8. Trayectorias medias suavizadas para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. SPT_RH = Grosor cortical del área Parietal Superior izquierdo (*Superior Parietal Thickness Left Hemisphere*), ITT_RH = Grosor cortical del globo Temporal derecho (*Inferior Temporal Thickness Right Hemisphere*), RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (*Right Pallidum Volume*), ITT = Grosor cortical del globo Temporal, MTT_LH = (*Middle Temporal Thickness Left Hemisphere*). 97
- 5.9. Trayectorias medias suavizadas para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*, LNSTOTRAW = Puntuaciones obtenidas en el *Letter-Number Sequency test*, UPDRS-TOT = Puntuaciones obtenidas en el *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, JLOTOT = Puntuaciones obtenidas en el *Benton Judgement of Line Orientation*, DVT_TOTAL_RECALL = Puntuaciones T de la recuperación total en el *Hopkins Verbal Learning Test*. 98

5.10. Trayectorias medias suavizadas para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el <i>Montreal Cognitive Assessments</i> , SPT_RH = Grosor cortical del área Parietal Superior izquierdo (<i>Superior Parietal Thickness Left Hemisphere</i>), ITT_RH = Grosor cortical del globo Temporal derecho (<i>Inferior Temporal Thickness Right Hemisphere</i>), LNSTOTRAW = Puntuaciones obtenidas en el <i>Letter-Number Sequency test</i> , RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (<i>Right Pallidum Volume</i>).	99
B.1. Esquema de distribución de hipótesis nula [14]	120
B.2. Esquema de contrastes, sienta T el estadístico de contraste. Contraste unilateral izquierdo (1). Contraste bilateral (2), Contraste unilateral izquierdo (3)	121
B.3. Representación gráfica de los puntos de corte (izquierda) y la curva ROC (derecha) [2].	123
B.4. Ejemplo de tres tipos de curvas ROC. En rojo, un predictor excelente, en azul un buen predictor y en verde un mal predictor, no tiene valor para el diagnóstico.	123
B.5. Representación gráfica del fenómeno conocido como <i>overfitting</i>	125
C.1. Primer paso: Transformación de la imagen de neuromelanina a la imagen de T1.	128
C.2. Segundo paso: Transformación de la imagen de T1 a la imagen de T1 del soma 25.	128
C.3. Tercer paso: Transformación de la imagen de neuromelanina del soma 25 a la imagen de T1 del soma 25.	129
D.1. Esquema de la sección transversal del mesencéfalo.	134

Índice de tablas

2.1. Evaluación neuropsicológica y motora	14
2.2. Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo 1 y el grupo de HC	15
2.3. Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo 2 y el grupo de HC	15
2.4. Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo 1 y el grupo 2	16
2.5. Áreas en las que se produce reducción del grosor cortical en PD frente a HC	19
2.6. Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo PD y el grupo HC	20
2.7. Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo PD-CNT y el grupo HC	20
2.8. Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo PD-MCI y el grupo HC	21
2.9. Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo PD-MCI y el grupo PD-NCT	21
2.10. Evaluación neuropsicológica y motora	22
2.11. Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI y HC	24
2.12. Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-NC y HC	24
2.13. Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI y PD-NC	24
2.14. Evaluación neuropsicológica y motora	25
2.15. Áreas afectadas por el aumento de volumen. Comparacion entre el grupo PD-MCI y el grupo HC	26
2.16. Áreas afectadas por la disminución de volumen. Comparacion entre el grupo PD-MCI y el grupo HC	26
2.17. Evaluación neuropsicológica	29
2.18. Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-NC Y HC	31
2.19. Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI Y HC	31
2.20. Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI Y PD-CN	31
2.21. Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-CN y HC	31
2.22. Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI Y HC	31
2.23. Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI Y PD-CN	32
2.24. Evaluación neuropsicológica	34
4.1. Medidas de las regiones de interés que se incluyen en Tresults	80

- 4.2. Características clínicas y demográficas de los sujetos utilizados en el estudio en la primera visita. PD-NC = Pacientes con la enfermedad de Parkinson sin deterioro cognitivo leve, PD-MCI = Pacientes con la enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve, HC = sujetos control sanos. H = Hombre, M = Mujer. D = Derecha, I = Izquierda, A = Ambidiestro. H&Y = Estadios de Hohen Yhar, UPDRS-III = *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte III, GDS = *Geriatric Depression Scale*. 82
- 4.3. Medidas de las regiones de interés para la realización de los modelos predictivos 88
- 5.1. Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad como variable fija en base a las características de las ROIs para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (*Baseline*), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. LAV = Volumen de la Amígdala izquierda (*Left Amygdala Volume*), RVEN = Volumen del Ventrículo derecho (*Right Ventricle*), TPT = Grosor cortical del Polo Temporal (*Temporal Pole Thickness*), LPaV = Volumen del Globo Pálido izquierdo (*Left Pallidum Volume*), MTT_RH = Grosor cortical del Lóbulo Temporal Medio derecho (*Middle Temporal Thickness Right Hemisphere*), SPT_LH = Grosor cortical del Globo Parietal Superior Izquierdo (*Superior Parietal Thickness Left Hemisphere*), RPaV = Volumen del Globo Pálido Derecho (*Right Pallidum Volume*), PRT_RH = Grosor cortical del Precuneo Derecho (*Precuneus Thickness Right Hemisphere*). 100
- 5.2. Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad como variable fija en base a los test neuropsicológicos para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (*Baseline*), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. UPDRSTOT = Puntuaciones obtenidas en el *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, GDS = Puntuaciones obtenidas en el *Geriatric Depression Scale*, MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*, JLO_TOT = Puntuaciones obtenidas en el *Benton Judgment of Line Orientation*, ANXTOT = Puntuaciones obtenidas en el *State-Trait Anxiety Inventory*, DVT_TOTALRECALL = Puntuaciones T de la recuperación total en el *Hopkins Verbal Learning Test*, SDMTOTAL = Puntuaciones obtenidas en el *Symbol Digit Modalities*, SDMTOTAL = Puntuaciones obtenidas en el *Symbol Digit Modalities*, VLTANIM = Número de animales identificados en el *Lexical and semantic fluency test* (FAS). 101

5.3. Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad como variable fija en base a y las características de las ROIs los test neuropsicológicos para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (*Baseline*), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. RAV = Volumen de la Amígdala derecha (*Right Amygdala Volume*), RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (*Right Pallidum Volume*), IPT = Grosor cortical del Lóbulo Parietal Inferior (*Inferior Parietal Thickness*), PRT_RH = Grosor cortical del Precuneo Derecho (*Precuneus Thickness Right Hemisphere*). GDS = Puntuaciones obtenidas en el *Geriatric Depression Scale*, SDMTOTAL = Puntuaciones obtenidas en el *Symbol Digit Modalities*, UPDRSTOT = Puntuaciones obtenidas en el *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, DVT_TOTAL_RECALL = Puntuaciones T de la recuperación total en el *Hopkins Verbal Learning Test*, VLTANIM = Número total de animales indicados en el *Lexical and semantic fluency test* (FAS). 102

5.4. Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad como variable fija en base a y las características de las ROIs los test neuropsicológicos para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (*Baseline*), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. RAV = Volumen de la Amígdala derecha (*Right Amygdala Volume*), RVEN = Volumen del Ventrículo derecho (*Right Ventricle*), TPT = Grosor cortical del Polo Temporal (*Temporal Pole Thickness*), LPaV = Volumen del Globo Pálido Izquierdo (*Left Pallidum Volume*), LAV = Volumen de la Amígdala izquierda (*Left Amygdala Volume*), RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (*Right Pallidum Volume*), MTT_LH = Grosor cortical del Lóbulo Temporal Medio izquierdo (*Middle Temporal Thickness Left Hemisphere*), SPT_LH = Grosor cortical del Área Parietal Superior Derecha (*Superior Parietal Thickness Left Hemisphere*), TPT_RH = Grosor cortical del Polo Temporal derecho (*Temporal Pole Thickness Right Hemisphere*) PRT_RH = Grosor cortical del Precuneo Derecho (*Precuneus Thickness Right Hemisphere*). 103

5.5.	Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad, el género y los años de educación como variables fijas en base a y las características de las ROIs los test neuropsicológicos para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (<i>Baseline</i>), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. UPDRSTOT = Puntuaciones obtenidas en el <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> , GDS = Puntuaciones obtenidas en el <i>Geriatric Depression Scale</i> , MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el <i>Montreal Cognitive Assessments</i> , VLTANIM = Número total de animales indicados en el <i>Lexical and Semantic fluency test</i> (FAS), ANXTOT = Puntuaciones obtenidas en el <i>State-Trait Anxiety Inventory</i> , DVT_TOTAL_RECALL = Puntuaciones T de la recuperación total en el <i>Hopkins Verbal Learning Test</i> , SDMTOTAL = Puntuaciones obtenidas en el <i>Symbol Digit Modalities</i> , JLO_TOT = puntuaciones obtenidas en el <i>Benton Judgment of Line Orientation</i>	104
5.6.	Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad como variable fija en base a y las características de las ROIs los test neuropsicológicos para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (<i>Baseline</i>), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. RAV = Volumen de la Amígdala derecha (<i>Right Amygdala Volume</i>), RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (<i>Right Pallidum Volume</i>), LPaV = Volumen del Globo Pálido izquierdo (<i>Left Pallidum Volume</i>), IPT = Grosor cortical del Lóbulo Parietal Inferior (<i>Inferior Parietal Thickness</i>), RVEN = Volumen del Ventrículo derecho (<i>Right Ventricle</i>), LPaV = Volumen del Globo Pálido izquierdo (<i>Left Pallidum Volume</i>), TPT = Grosor cortical del Polo Temporal (<i>Temporal Pole Thickness</i>), SPT_LH = Grosor cortical del Globo Parietal Superior Izquierdo (<i>Superior Parietal Thickness Left Hemisphere</i>). UPDRSTOT = Puntuaciones obtenidas en el <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> , GDS = Puntuaciones obtenidas en el <i>Geriatric Depression Scale</i> , SDMTOTAL = Puntuaciones obtenidas en el <i>Symbol Digit Modalities</i> , VLTANIM = Número total de animales indicados en el <i>Lexical and Semantic fluency test</i> (FAS), MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el <i>Montreal Cognitive Assessments</i> , JLO_TOT = puntuaciones obtenidas en el <i>Benton Judgment of Line Orientation</i> , DVT_TOTAL_RECALL = Puntuaciones T de la recuperación total en el <i>Hopkins Verbal Learning Test</i>	105
D.1.	Ejemplo segmentación de los pedúnculos cerebrales	135
D.2.	Ejemplo segmentación de los pedúnculos cerebrales	136
D.3.	Ejemplo de la creación de la máscara de la sustancia nigra	137
D.4.	Coefficiente DICE entre Irene Sánchez y Lidia López	144
D.5.	Coefficiente DICE entre Víctor Cavero y Lidia López	145

Capítulo 1

Introducción

1.1. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (*Parkinson Disease*, PD) es un desorden neurodegenerativo progresivo caracterizado clínicamente por una disfunción motora y patológicamente por la pérdida de dopamina [54], un neurotransmisor encargado de la coordinación de ciertos movimientos musculares.

La PD es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, por detrás del Alzheimer. En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó unas 6.3 millones de personas afectadas por esta enfermedad en el mundo, y prevé que para el 2030 llegarán a ser más de 12 millones. Esta previsión radica en el aumento de la esperanza de vida, puesto que la PD aparece, normalmente, en edades avanzadas. Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), esta enfermedad afecta al 2% de la población con edad superior a los 60 años, sin embargo, esta enfermedad puede aparecer incluso en edades inferiores a los 50 años. Se estima que sólo en España existen unas 150.000 personas diagnosticadas de Parkinson y, actualmente se diagnostican cada año unos 10.000 nuevos casos de la enfermedad.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la muerte temprana de un elevado número de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, una estructura situada en la parte media del cerebro. La deficiencia de dopamina resultante dentro de los ganglios basales conduce a un trastorno del movimiento caracterizado por síntomas motores.

Sin embargo, la enfermedad de Parkinson también se caracteriza por síntomas no motores, los cuales, suelen aparecer antes que los síntomas motores. Se cree que la pérdida de neuronas nigrales dopaminérgicas empieza varios años antes del inicio de la enfermedad y los síntomas aparecen cuando un 60% de las neuronas dopaminérgicas nigrales han degenerado [39].

1.1.1. Síntomas motores [22]

Los síntomas motores son aquellos relacionados con el movimiento.

Principales síntomas motores

- **Temblor en el reposo:** Este tipo de temblor o agitación ocurre cuando la persona no realiza ninguna actividad y disminuye cuando se inicia alguna acción.

Suele aparecer primero en las extremidades (pie o mano), pero también puede afectar a la cara (boca, párpados). Este temblor se puede agravar en situaciones de ansiedad o si la persona se pone nerviosa.

- **Bradiquinesia:** Se refiere a la lentitud para realizar un movimiento y a la dificultad para iniciar o finalizar un movimiento concreto, de manera que la persona tarda más tiempo de lo habitual en realizar una tarea. A consecuencia de este síntoma, pueden darse los llamados “bloques”, momentos en los que la persona experimenta una incapacidad súbita para reiniciar la marcha ante un obstáculo.

La bradiquinesia también puede afectar a las tareas de motricidad fina, es decir, aquellas que requieren una mayor precisión. La escritura también se puede ver afectada y la letra tiende a hacerse muy pequeña (micrografía).

La marcha también se puede ver alterada, siendo más lenta, con pasos cortos, arrastrando los pies y con una disminución o ausencia de braceo al caminar.

La acinesia sería la situación más grave de bradiquinesia, con incapacidad para iniciar un movimiento preciso, así como pérdida del movimiento automático.

- **Rigidez:** Este síntoma se produce por un aumento del tono muscular, provocando resistencia en la movilidad de músculos y articulaciones. La amplitud de los movimientos tiende a ser menor, y puede producir dolor y calambres en las extremidades y afectar a la musculatura de la cara, disminuyendo la expresión facial y el parpadeo.
- **Inestabilidad postural:** La inestabilidad postural se debe a una afectación de los reflejos posturales por la cual las personas tienen dificultades para mantener la postura y el equilibrio.
La postura tiende a ser encorvada hacia delante o hacia un lado, lo que contribuye al desequilibrio e incrementa el riesgo de caídas en situaciones cotidianas, como pueden ser levantarse de una silla o hacer un giro al andar. Este síntoma puede producir lesiones.

Otros síntomas motores

- **Hipomimia:** Consiste en la disminución de la expresión facial y del parpadeo de la persona por la rigidez de la musculatura de la cara.
- **Hipofonía:** Disminución del tono de voz.
- **Disartría:** Alteración de la articulación del habla, es decir, de la precisión con la que se articulan los sonidos al hablar.
- **Sialorrea:** Este síntoma se refiere a la acumulación de saliva en la boca, bien por un aumento de la producción o bien por una dificultad para tragarla.

Los síntomas de la enfermedad comienzan típicamente en un lado del cuerpo, sin embargo, con el tiempo, la enfermedad afecta ambos lados. Incluso después de que la enfermedad afecta ambos lados del cuerpo, los síntomas a menudo son menos fuertes en un lado que en el otro [25]. Sin embargo, no todos los pacientes tienen por qué presentar todos estos síntomas; además, la aparición de los mismos no sigue un patrón y su evolución no sigue el mismo curso.

1.1.2. Síntomas no motores [22]

Si bien la enfermedad de Parkinson es comúnmente conocida por sus síntomas motores, existen numerosos síntomas no motores que igualmente la caracterizan.

Principales síntomas no motores

- **Trastornos neuropsiquiátricos:** Las personas con Parkinson pueden presentar cambios en el estado de ánimo y experimentar ansiedad, depresión o apatía (pérdida de motivación e indiferencia hacia el contexto). Las capacidades cognitivas pueden verse alteradas por problemas de memoria, dificultades de atención o lentitud de pensamiento. Pueden presentar alteración de las habilidades perceptivas y experimentar alucinaciones o delirios. Por último, pueden presentar cambios en su forma de comportarse (trastornos del control de impulsos).
- **Trastornos del sueño:** Es muy común que se produzca un trastorno del comportamiento del sueño, como el sueño de movimientos oculares rápidos¹. Asimismo, las personas con PD son proclives a tener insomnio o sueños muy vívidos, despertarse a lo largo de la noche (sueño fragmentado) o somnolencia diurna.
- **Trastornos digestivos:** Es posible que se experimente estreñimiento, náuseas o incluso disfagia (alteración de la deglución o tragar).
- **Trastornos sensoriales:** Las personas afectadas por esta enfermedad pueden presentar alteraciones en sus habilidades perceptivas y experimentar cambios en su percepción visual, auditiva, olfativa o táctil. El deterioro olfativo destaca entre estas alteraciones sensoriales, puesto que es común que el paciente presente hiposmia (disminución de la capacidad olfativa) o incluso anosmia (pérdida total de la función olfativa).

Otros síntomas no motores

- **Hipotensión ortostática:** Bajada de la tensión arterial que apenas dura entre unos pocos segundos a minutos que se produce generalmente al cambiar de forma súbita la posición del cuerpo.
- **Sudoración excesiva.**
- **Seborrea:** alteración de la función de las glándulas sebáceas en la que aumenta la secreción de grasa que producen (sebo).
- **Disfunción sexual.**
- **Alteraciones de la micción.**
- **Fatiga.**

El avance de la enfermedad produce un empeoramiento de los síntomas, tanto motores como no motores. Tras aproximadamente 17 años con la enfermedad, un 80 % de los pacientes presenta congelación en la marcha y hasta un 50 % reportan

¹El comportamiento del sueño con movimientos oculares rápidos es una parasomnia (trastorno de la conducta del sueño) caracterizada por comportamientos anormales o disruptivos, como por ejemplo hablar, gesticular o reír, que ocurren durante el sueño de movimientos oculares rápidos y que se relacionan con la ejecución de los sueños.

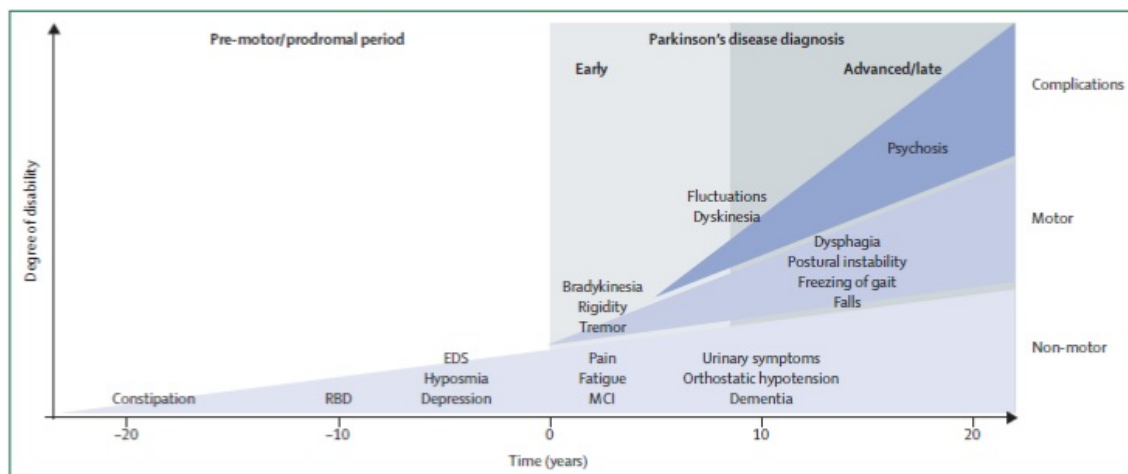


Figura 1.1: Progresión de los síntomas a lo largo de la PD [34].

asfixia. Tras 20 años de la presencia de la enfermedad un 83% de los pacientes presenta demencia. En la figura 1.1 se presentan los diferentes síntomas que se producen en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson.

1.1.3. Factores de riesgo y causas de la enfermedad

La causa de la enfermedad de Parkinson sigue siendo desconocida, pero el riesgo de desarrollar esta enfermedad ya no se considera principalmente debido a factores ambientales, sino que parece ser el resultado de una interacción de factores genéticos y ambientales que afectan a numerosos procesos celulares fundamentales.

Factores ambientales

La prevalencia de la enfermedad de Parkinson parece ser mayor en Europa, América del Norte y América del Sur en comparación con los países africanos, asiáticos y árabes. El género es un factor de riesgo establecido, con una proporción de hombres a mujeres de aproximadamente 3 : 2. Por su parte, la etnicidad también parece ser un factor de riesgo para la enfermedad [34]. Diversos estudios han demostrado que la exposición a sustancias tóxicas, tales como pesticidas, y un historial de lesiones en la cabeza pueden aumentar el riesgo de padecer la PD.

Sin embargo, el factor de riesgo más importante es la edad. Como se ha mencionado anteriormente, la edad promedio de inicio es de 60 años, y la incidencia aumenta significativamente con la edad. No obstante, entre el 5 y el 10 por ciento de las personas con enfermedad de Parkinson tiene una enfermedad de “inicio temprano” que comienza antes de los 50 años de edad. En casos muy raros, los síntomas parkinsonianos pueden aparecer en las personas antes de los 20 años de edad. Esta enfermedad se conoce como parkinsonismo² juvenil, generalmente comienza con distonía y bradicinesia [25].

²El parkinsonismo se refiere a cualquier condición que implique los tipos de problemas de movimiento observados en la enfermedad de Parkinson. Estos problemas incluyen temblores, movimiento lento, y rigidez de los brazos y piernas.

Factores genéticos

El factor de la genética es sugerido como el mayor riesgo en la enfermedad de Parkinson, asociado con antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson o temblor. Las mutaciones en los genes LRRK2 y parkin son las causas más comunes de la enfermedad de Parkinson hereditaria de forma dominante y recesiva, respectivamente. Las mutaciones de LRRK2 se encuentran en aproximadamente el 4% de la enfermedad de Parkinson familiar y representan el 1% de la enfermedad de Parkinson esporádica en todo el mundo [34].

1.1.4. Diagnóstico

Aunque existen criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, actualmente, la única forma de proporcionar un diagnóstico totalmente fiable de esta enfermedad es mediante la realización de una autopsia: entre el 75% y el 95% de los pacientes diagnosticados con PD por expertos tienen su diagnóstico confirmado en este procedimiento. La precisión diagnóstica varía considerablemente según la duración de la enfermedad, la edad, la experiencia del diagnosticador y la evolución en la comprensión de la PD. Los estudios más recientes generalmente muestran una mayor precisión.

En el apéndice A se exponen y explican los criterios utilizados actualmente para el diagnóstico clínico de la PD.

1.1.5. Tratamiento [22]

Actualmente, la enfermedad de Parkinson no tiene cura; además, no existen tratamientos que retrasen el proceso neurodegenerativo. Sin embargo, existen diversos tratamientos que sirven para paliar sus síntomas.

Tratamientos farmacológicos

Los principales tratamientos farmacológicos utilizados para el tratamiento de la PD son los siguientes:

- **Precusores de la dopamina (Levodopa):** Es un fármaco que en el organismo se transforma en dopamina. Se suele administrar junto a otros medicamentos para que su eficacia sea mayor. La aparición de complicaciones motoras limita parcialmente su uso en personas jóvenes y/o con síntomas leves. Su efectividad se ve reducida con el paso de los años. Se considera que alrededor del quinto año de tratamiento con este fármaco, aparecen complicaciones motoras derivadas del tratamiento.
- **Inhibidores de la dopamina:** Son fármacos que permiten aumentar la disponibilidad de la dopamina en el cerebro al inhibir las enzimas que la degradan.
- **Agonistas de la dopamina:** Estos fármacos actúan como si fueran dopamina, activando sus receptores. Resultan eficaces para controlar los síntomas en estados iniciales.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la PD se denomina estimulación cerebral profunda (ECP) y está indicado cuando los síntomas motores no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico. Consiste en la implantación de electrodos en un área concreta del cerebro para administrar estimulación eléctrica. Con ello se consigue modular las señales que causan los síntomas motores. Los electrodos están conectados a un neuroestimulador que se coloca en el tórax a través de una extensión que se conduce bajo la piel, desde la cabeza pasando por el cuello.

Tratamientos no farmacológicos

- **Fisioterapia.**
- **Logopedia.**
- **Terapia ocupacional:** Trabaja las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria con el objetivo de mantener la autonomía de la persona.
- **Psicología.**

Recientemente se ha empezado a desarrollar el Ultrasonido Focal de Alta Intensidad (HIFU). Este proceso consiste en aplicar en una diana de pocos milímetros, un tratamiento de ultrasonidos que genera hipertermia localizada y finalmente, ablación de la zona diana. De esta forma, permite erradicar la actividad cerebral anormal que origina los síntomas y tratar otros procesos neurológicos sin necesidad de cirugía. En España, este procedimiento puede realizarse en el Hospital de Puerta del Sur, en el Centro Integral de Neurociencias (CINAC). España es el segundo país en Europa, junto con Suiza, que posee el HIFU [21].

1.2. Neuroimagen y Parkinson

Debido a la imposibilidad de realizar un diagnóstico de la enfermedad antes de que hayan aparecido los síntomas motores, se hace necesaria la búsqueda de biomarcadores que permitan detectar esta enfermedad en su fase prodrómica. Aquí es donde la neuroimagen juega un papel decisivo.

En los últimos 30 años, los estudios de neuroimagen han proporcionado información muy significativa sobre los mecanismos subyacentes a la enfermedad de Parkinson. Asimismo, las técnicas de neuroimagen multimodal³ han advertido cambios en la estructura cerebral y la actividad metabólica, y una serie de cambios neuroquímicos que afectan los sitios receptores y los sistemas de neurotransmisores. Las imágenes por resonancia magnética convencional y el transportador de dopamina se usan comúnmente como apoyo en el diagnóstico diferencial entre la PD y las causas no degenerativas del parkinsonismo. Por otro lado, la neuroimagen también tiene un papel importante en los ensayos clínicos, particularmente en aquellos que evalúan la eficacia de las terapias celulares.

Durante muchos años, el enfoque principal de los estudios de neuroimagen en la

³Fusiona la información de diferentes modalidades.

PD fue el sistema dopaminérgico. Sin embargo, el desarrollo de las modalidades de neuroimagen ha experimentado un gran auge en los últimos años, con más de una docena de técnicas basadas en imágenes de resonancia magnética (*Magnetic Resonance Image*, MRI) y más de 100 radioligandos de PET (Tomografía de emisión de positrones) y SPECT (Tomografía de Emisión de fotones simples) disponibles con potencial aplicaciones a PD. Pese a ello, muy pocos de ellos se han traducido en la práctica clínica. Las técnicas PET, SPECT y MRI se han empleado repetidamente en entornos de investigación para aumentar la eficiencia del diagnóstico diferencial en pacientes con parkinsonismo. La diferencia principal entre estos dos tipos de imágenes es que, mientras que PET y SPECT utilizan una variedad de radiotrazadores para medir cuantitativamente los cambios metabólicos y neuroquímicos, las MRI utilizan diferentes secuencias y contrastes para estudiar la estructura y funciones del cerebro [42]; además, las MRI tienen un coste mucho menor.

1.2.1. Imágenes moleculares

Las imágenes moleculares mediante las técnicas de medicina nuclear PET y SPECT permiten determinar la distribución de los radioligandos empleados, entregando información tanto estructural como cinética sobre la molécula analizada. Mediante estas técnicas es posible evaluar distintas vías de neurotransmisión, así como cambios inflamatorios y metabólicos a nivel cerebral.

Si bien ambas técnicas permiten el estudio de procesos neurobiológicos in vivo, existen diferencias entre ellas [19]:

- El PET presenta una sensibilidad 2 a 3 órdenes de magnitud sobre el SPECT, así como una mejor resolución temporal y espacial (aproximadamente 5 mm en PET y 10 mm en SPECT). Además la técnica de PET tiene una mayor capacidad técnica en estudios cuantitativos, especialmente en cuantificación de flujo sanguíneo cerebral y densidad de receptores de neurotransmisores.
- El SPECT, en tanto, se caracteriza por ser una técnica de menor costo y mayor disponibilidad.

1.2.2. Imágenes dopaminérgicas

Las imágenes del transportador de dopamina (DAT) se han empleado en gran parte con SPECT. La DAT-SPECT generalmente revela niveles normales de DAT en el caudado y el putamen de los participantes sanos de control y en pacientes con temblor esencial o con parkinsonismo psicógeno o inducido por medicamentos, pero se observan niveles reducidos de DAT en pacientes con PD, demencia de DP (EPD), atrofia multisistema (MSA, por sus siglas en inglés) o parálisis supranuclear progresiva (PSP) [42].

Los receptores D2 y D3 de dopamina, se ha empleado para diferenciar la PD de otros síndromes parkinsonianos neurodegenerativos.

1.2.3. Imágenes de resonancia magnética

El desarrollo de las técnicas de adquisición de imágenes de resonancia magnética ha mejorado la precisión en el diagnóstico diferencial del parkinsonismo neurodegenerativo en las últimas tres décadas. Asimismo, las MRI permiten detectar de una

manera cualitativa los cambios regionales en el volumen del tejido y la deposición de hierro, que son reconocidos como marcadores sustitutos de la neurodegeneración subyacente y pueden reflejar la pérdida de células, la proliferación microglial y la activación astrogial [31].

Debido a su alta resolución espacial y de contraste, las imágenes ponderadas en T1 y T2 permiten realizar una inspección in vivo de las alteraciones regionales de tejidos específicos de la enfermedad y ciertos patrones característicos de los trastornos parkinsonianos atípicos.

Imágenes ponderadas en T1

Los patrones de atrofia se muestran mejor mediante imágenes ponderadas en T1, que muestran detalles anatómicos y proporcionan un excelente contraste de materia gris y blanca. Más recientemente, se desarrollaron secuencias avanzadas de T1 para mejorar la detección de cambios en la sustancia nigra (SN) en pacientes con PD. Estos incluyen una variedad de imágenes de recuperación de inversión y una secuencia potenciada en T1 sensible a neuromelanina desarrollada recientemente. En las imágenes de resonancia magnética sensibles a la neuromelanina (NM-MRI), la neuromelanina actúa como un agente paramagnético debido a su potencial de unión al hierro. En estas imágenes, los tejidos que contienen neuromelanina aparecen con una alta intensidad de señal, lo que permite realizar mediciones de volumen y concentración de neuromelanina en la sustancia nigra y el locus coeruleus (LC). Además, parece que la inspección visual de las secuencias NM-MRI por neurorradiólogos experimentados proporciona resultados comparables a los análisis cuantitativos en la detección de cambios de SN en la etapa temprana de la PD [31].

Imágenes ponderadas en T2

Las secuencias ponderadas en T2 son más sensibles a los cambios en las propiedades del tejido. Mientras que la señal T2 aumentada refleja degeneración, desmielinización o gliosis de la materia blanca afectada, la señal T2 disminuida generalmente se limita a los núcleos de materia gris subcortical y puede apuntar hacia un depósito de sustancias paramagnéticas. La sensibilidad de los cambios de señal debidos a la deposición de hierro se puede aumentar utilizando eco de gradiente ponderado en $T2^*$ o secuencias ponderadas en susceptibilidad. La combinación de sensibilidad aumentada a los efectos de susceptibilidad magnética atribuibles al hierro y resolución espacial aumentada a intensidades de campo más altas puede resultar en una cuantificación más precisa de la deposición de hierro en núcleos subcorticales como SN y estriado, lo que puede ser útil en la discriminación de trastornos neurodegenerativos parkinsonianos. De hecho, el aumento de la señal de T2 parece detectarse mejor a intensidades de campo más altas [31].

La introducción de la tecnología de resonancia magnética de alto campo con 3.0 Tesla (T), o mayores intensidades de campo (7T), ha proporcionado muchas ventajas. La ventaja más directa de la MRI de campo alto es el aumento de la relación señal/ruido (SNR), que se escala linealmente con la intensidad de campo. El aumento de la SNR puede investigarse en el tiempo de adquisición disminuido, la resolución

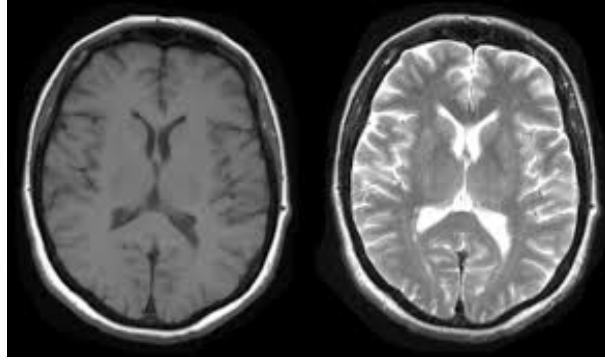


Figura 1.2: Imágenes ponderadas en T1 (izquierda) y T2 (derecha) [10].

espacial aumentada o una combinación de ambos. La delineación anatómica que proporciona la exploración de alta definición puede mejorar la sensibilidad a lesiones más pequeñas. Además, la MRI de campo alto conduce a un mejor contraste de la materia gris a la blanca, mostrando imágenes nítidas y transiciones suaves entre las diferentes estructuras cerebrales [31].

Imágenes de resonancia magnética estructural y funcional

Existen diferentes tipos de imágenes de resonancia magnética, entre los que destacan las imágenes de resonancia magnética estructural (sMRI) e imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI). Ambos tipos de imágenes parten del fenómeno de la resonancia magnética; sin embargo, mientras que la sMRI obtiene información sobre la estructura y composición del cuerpo analizado, la fMRI utiliza los principios generales que relacionan la actividad neuronal con el metabolismo y el flujo sanguíneo.

Es importante señalar que las MRI pueden tomarse en tres planos diferentes: axial, sagital y coronal (ver figura 1.3).

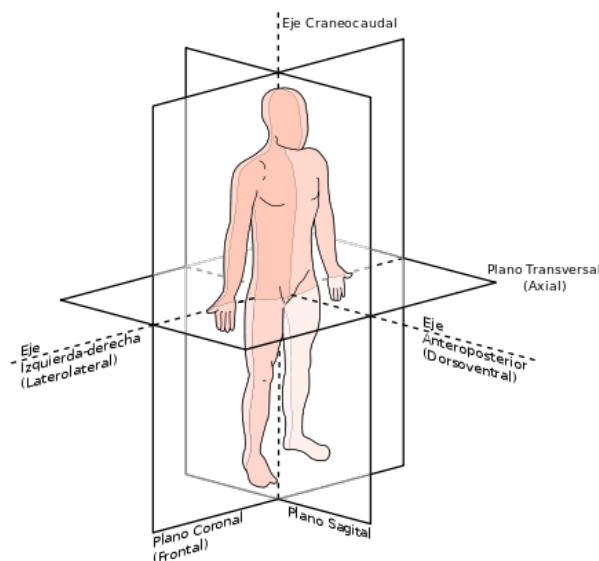


Figura 1.3: Planos de adquisición.

Imágenes de tensor de difusión

La imagen con tensor de difusión (DTI) es una técnica basada en MRI, utilizada para describir microestructuras de tejidos biológicos, que explota la cuantificación de la difusión de agua en los tejidos. Crea imágenes a color del recorrido de las fibras nerviosas del cerebro mediante el análisis del movimiento de las moléculas de agua a lo largo de las mismas. La difusión puede ser [45]:

- Isotrópica, cuando no hay obstáculos para la difusión, siendo estadísticamente la misma en todas las direcciones en el espacio.
- Anisotrópica, cuando tiene barreras contra la difusión en algunas direcciones.

Los parámetros de difusión son la anisotropía fraccional y el coeficiente de difusión aparente.

- La anisotropía fraccional (AF) representa el grado de direccionalidad de la difusión, la preferencia por una sola dirección de difusión.
- El coeficiente de difusión aparente (ADC) estima la difusión total para cada voxel analizado. También determinamos la magnitud de la difusividad axial y radial.

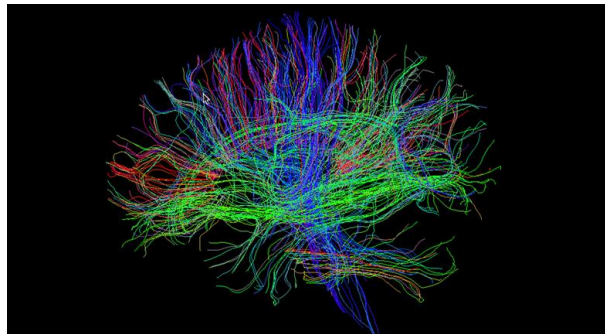


Figura 1.4: Imagen DTI

1.2.4. Morfometría basada en vóxel

La morfometría basada en voxel (*Voxel Based Morphometry*, VBM) es una técnica automatizada que evalúa los patrones de atrofia regional de la sustancia blanca y gris en la MRI entre dos grupos de sujetos. Las técnicas de VBM se han utilizado para evaluar los patrones de atrofia regional en sujetos con trastornos del movimiento.

1.3. Objetivos

Los principales objetivos que se perdiguen en este estudio son los siguientes:

1. Abrir las puertas a una nueva dirección en la investigación de la enfermedad del Parkinson centrada en el espesor y el volumen de diversas estructuras corticales y subcorticales, tal y como se realiza en estudios sobre la enfermedad de Alzheimer (AD) y en algunos sobre la PD.

2. Estudiar de forma longitudinal las principales características involucradas en la enfermedad de Parkinson mediante el uso de imágenes de resonancia magnética e información clínica y demográfica de diversos grupos de sujetos:
 - Pacientes con la enfermedad de Parkinson sin deterioro cognitivo leve.
 - Pacientes con la enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve.
 - Sujetos control sanos.
3. Recoger y organizar en una misma tabla que facilite el trabajo y la realización del estudio la información obtenida de PPMI (*Parkinson's Progression Markers Initiative*): PPMIMERGE.
4. Realizar una adaptación de algunos de los algoritmos empleados en el presente estudio. Dichos algoritmos se utilizan en estudios sobre el grosor y volumen cortical en la AD pero, debido a las diferencias entre ambas enfermedades así como en los datos disponibles, es preciso realizar algunos cambios para que funcionen correctamente y se ajusten a la naturaleza del proyecto.
5. Estudiar cómo varían los resultados obtenidos en los modelos predictivos al variar las características implicadas en la construcción de los mismos, como pueden ser la información correspondiente a las estructuras cerebrales, los resultados obtenidos en los diversos test neuropsicológicos o la combinación de ambos tipos de características.
6. Documentar los procedimientos y herramientas empleadas a lo largo del estudio con el fin de proporcionar una memoria completa que sirva como precedente y punto de partida en posteriores estudios sobre la Enfermedad de Parkinson.

1.4. Estructura del documento

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

- En el capítulo 1 se explica qué es y en que consiste la enfermedad de Parkinson, así como sus síntomas, causas y tratamiento. Asimismo, se explican los conceptos principales que sirven de base para la realización de este proyecto.
- En el capítulo 2 se hace un resumen de los artículos que se han seguido y que han servido como referencia para la realización del presente estudio.
- En el capítulo 3 se describen los materiales, herramientas y datos empleados a lo largo del proyecto.
- En el capítulo 4 exponen los criterios de inclusión y exclusión, tanto en PPMI como en el presente estudio. Asimismo, se explican los procedimientos seguidos para la realización del estudio longitudinal.
- En el capítulo 5 se muestran los resultados obtenidos.
- En el capítulo 6 se discuten los resultados y se presentan las conclusiones obtenidas. De igual forma, se presentan las limitaciones presentes en el proyecto y se abre la puerta a futuros trabajos a realizar en este campo de investigación.

Capítulo 2

Estado del arte

En este capítulo se pretende llevar a cabo una exposición, con el fin de dar una idea general, de diversos estudios longitudinales sobre la Enfermedad de Parkinson centrados en el análisis del grosor y volumen de las estructuras corticales y subcorticales relacionadas con esta enfermedad. Así, se resumirán los diferentes artículos que se han utilizado como referencia para la realización de este proyecto.

2.1. Cortical atrophy patterns in early Parkinson's disease patients using hierarchical cluster analysis [52] (Uribe2018)

Numerosos estudios demuestran la presencia de atrofia cortical del cerebro en estadios avanzados de la enfermedad del Parkinson, sin embargo, la existencia de esta en estadios tempranos de la enfermedad precisa más investigación.

Es frecuente que pacientes no tratados para la enfermedad del Parkinson presenten dificultades cognitivas. Más del 20 % de ellos cumplen con los criterios de deterioro cognitivo leve (MCI), afectando a funciones cognitivas tales como la memoria, la atención o la visión espacial. Las imágenes de resonancia magnética (MRI) permiten identificar la implicación cortical en los sujetos.

De esta forma, el objetivo del estudio es encontrar pautas de reducción del espesor cortical en pacientes recién diagnosticados desprovistos de tratamiento farmacológico para la enfermedad del Parkinson (*novo*).

Se analizaron tanto las imágenes de resonancia magnética como diversos test neuropsicológicos y motores de 77 pacientes novo y 50 sujetos sanos. Los datos fueron obtenidos de la base de datos del PPMI y los criterios de inclusión de los pacientes fueron los siguientes:

- Diagnóstico reciente de la PD con temblor asimétrico en el reposo o bradikinesia asimétrica.
- Falta de tratamiento farmacológico para la PD.
- Pruebas de neuroimagen de un déficit significativo de transporte de dopamina compatible con el diagnóstico clínico de la PD, descartando afecciones parecidas a la PD tales como el parkinsonismo inducido por fármacos y vascular o el temblor esencial.

Test	Dominio evaluado
Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III)	Aspectos motores
Montreal Cognitive Assesment (MoCA)	Deterioro cognitivo
Modified Schwab and England Activities of Daily Living (ADL)	Capacidad para funcionar en las actividades de la vida diaria.
Geriatric Depression Scale (GDS-15)	Depresión
Hopckins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR)	Memoria
Benton Judgement of Line Orientation (versión de 15 ítems)	Habilidades visuoespaciales
Symbol Digit Modalities Score (SDM)	Atención
Letter-Number Sequencing	Memoria
Phonemic fluency	Función ejecutiva
Semantic fluency	Función ejecutiva

Tabla 2.1: Evaluación neuropsicológica y motora

- Existencia de imágenes ponderadas en T1 en un escáner Siemens 3T.
- Pacientes de edad superior a 50 años.

Se descartaron pacientes diagnosticados con demencia, disfunciones neurológicas o psiquiátricas, parientes en primer grado de otros enfermos de Parkinson o pacientes en cuyas imágenes MRI se apreciaran distorsiones, falta de homogeneidad en la intensidad o lesiones cerebrales.

La evaluación clínica y neuropsicológica se realizó a través de diversas pruebas. Dichas pruebas y el dominio que evalúan se recogen en la tabla 2.1.

Inicialmente, las puntuaciones z (z score) para cada prueba y para cada sujeto se calcularon en función de las medias y las desviaciones estándar del grupo de control. Las puntuaciones z esperadas ajustadas por edad, sexo y educación para cada prueba y cada sujeto se calcularon en base a un análisis de regresión múltiple realizado en el grupo de control. La presencia de MCI se definió utilizando los criterios de diagnóstico usados en otro estudio:

- Puntuaciones en el MoCA por debajo de 26 como medida de la cognición global.
- Puntuación z de una prueba dada, al menos 1,5, más baja que la puntuación esperada en 2 resultados de las pruebas.

El deterioro en cada dominio cognitivo también se estableció si se mostraba deterioro en, al menos, una prueba del dominio.

Se utilizó Matlab para realizar un análisis de agrupamiento jerárquico aglomerado utilizando datos de grosor cortical de los 77 pacientes con PD. Para reducir la dimensionalidad y mejorar el rendimiento del modelo calculando las medidas de similitud/distancia, se utilizaron los valores de grosor cortical medio para las 360 áreas del HCP-MMP1.0¹ como características en el análisis de conglomerados de información de vértice de cerebro completo. Para controlar las variaciones en la atrofia global entre pacientes, los vértices se normalizaron utilizando el grosor medio bilateral. Se usó el método de vinculación de agrupamiento de Ward para combinar pares

¹Máscara volumétrica en el espacio nativo

Grupo 1	HC
Área orbitofrontal bilateral	-
Cingulado anterior	-
Área lateral temporal anterior	-
Área media temporal anterior	-
Cuneo derecho	-

Tabla 2.2: Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo 1 y el grupo de HC

Grupo 2	HC
Giro postcentral	-
Área parietal bilateral posterior	-
Cuneo	-
Giro occipital	-

Tabla 2.3: Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo 2 y el grupo de HC

de agrupamientos en cada paso al tiempo que minimizaba la suma de los errores cuadrados de la media del agrupamiento. Cada uno de los 77 pacientes se colocó en su propio grupo y luego se agrupó progresivamente con otros.

Así, se identificaron dos subgrupos dentro del grupo de pacientes que fueron comparados individualmente con el grupo de sujetos sanos y entre sí.

Las comparaciones del grosor cortical entre los diferentes grupos se realizaron utilizando un modelo lineal general vértice a vértice con Freesurfer. Todos los resultados fueron corregidos para comparaciones múltiples utilizando la simulación de Monte Carlo con 10000 iteraciones.

De esta forma, las diferentes comparaciones realizadas dieron lugar a los siguientes resultados:

- Los pacientes del grupo 1 mostraron reducción del espesor cortical en el área orbitofrontal, el cingulado anterior, las áreas temporales medias anteriores y el cuneo derecho en comparación con el grupo de sujetos control sanos.
- Los pacientes del grupo 2 mostraron reducción del grosor cortical en la corteza postcentral izquierda, el área bilateral posterior superior parietal, el cúneo y la corteza occipital en comparación con el grupo HC.
- Los pacientes del grupo 1 mostraron reducción del espesor cortical en el área orbitofrontal derecha, cingulado anterior derecho y las regiones bilaterales temporales anteriores en comparación con el segundo grupo. Por su parte, este último mostró reducción en el cuneo bilateral, el precuneo y las regiones parietales posteriores superiores en comparación con el primero.

Las áreas afectadas por el deterioro cortical se recogen en las tablas 2.2, 2.3 y 2.4.

Por otro lado, comparando los datos demográficos, no se obtuvieron diferencias significativas entre los sujetos sanos y los pacientes. Sin embargo, en cuanto a los datos clínicos, los pacientes del segundo grupo mostraron puntuaciones significativamente más bajas que las del primer grupo en el MoCA, además de mostrar síntomas

Grupo 1	Grupo 2
Cingulado anterior derecho	Cuneo bilateral
Área temporal anterior	Precuneo bilateral
Giro occipital	Área parietal posterior superior

Tabla 2.4: Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo 1 y el grupo 2

motores severos, mientras que obtuvieron puntuaciones más altas en el GDS-15 scale. Ambos subgrupos mostraron más dificultad en el desarrollo de actividades cotidianas, así como mayor discapacidad cognitiva global en comparación con los sujetos control.

Cabe destacar la reducción en el espesor cortical en la corteza primaria occipital en el momento del diagnóstico, el cual podría fundamentar el déficit de color en la PD incluso en estados prodrómicos. El deterioro en el aprendizaje y la recuperación retrasada han resultado ser buenos marcadores para el futuro deterioro en la PD, mientras que el SDM es un marcador adecuado del adelgazamiento en las regiones lateral temporo-parietales. Los déficits neuropsicológicos basados en el espesor cortical posterior están relacionados con un mayor riesgo de evolución a la demencia.

2.2. The pattern of gray matter atrophy in Parkinson's disease differs in cortical and subcortical regions [36] (Lewis2016)

La atrofia cortical y subcortical de la materia gris puede producirse de manera diferente a lo largo del desarrollo de la enfermedad del Parkinson, y afecta tanto a las funciones motoras como no motoras.

Los estudios post mortem han mostrado una patología focalizada en la sustancia nigra de los ganglios basales, así como una patología más difusa en las regiones cerebrales extranigrales. Sin embargo, estos estudios tienen la limitación de no poder realizarse en pacientes vivos, por lo que no puede verse su degradación a lo largo de la enfermedad.

Por su parte, las imágenes MRI en volumetría permiten medir la atrofia macroscópica in vivo, así como evaluar longitudinalmente los cambios nigrostriatales y extranigrales.

Evidencias anatómicas, biológicas y clínicas sugieren que la tasa de progresión patológica motora y nigrostriatal en la enfermedad de Parkinson es más rápida durante los primeros cinco años para, posteriormente, disminuir o incluso detenerse; mientras que los síntomas extra-nigrostriatales y no motores continúan progresando durante el curso de la enfermedad. Es por ello que los cambios en la sustancia gris en las regiones nigrostriatal y extra-nigrostriatal del cerebro pueden evolucionar de manera diferente durante el desarrollo de la enfermedad.

Numerosos estudios, tanto transversales como longitudinales, han mostrado atrofia en la materia gris cortical y subcortical. Sin embargo, otros estudios longitudinales

no informan de cambios significativos en el volumen cortical.

El objetivo de este estudio es encontrar cambios en las regiones corticales y subcorticales de la materia gris para obtener sus patrones de deterioro durante el transcurso de la enfermedad del Parkinson. De esta forma, se analizaron tanto imágenes de MRI como datos clínicos y demográficos de 76 pacientes en tratamiento con Levodopa y 70 sujetos control sanos. Estos datos fueron obtenidos en la primera visita (*baseline*), a los 18 meses y a los 36 meses.

Todos los sujetos debían estar libres de afecciones del hígado, riñones, tiroides, enfermedades cerebrovasculares o neurológicas y deficiencia de vitamina B. El grupo de pacientes se divide en tres subgrupos en función de la duración de la enfermedad:

- Menos de un año (PD_E)
- Entre uno y cinco años (PD_M)
- Más de 5 años (PD_L)

Por su parte, las imágenes de 3T ponderadas en T1 fueron preprocesadas automáticamente (extracción del cráneo, realización de transformaciones de Talairach, registro de atlas y creación de mapas de superficie esféricas y su parcelación) mediante el empleo de Freesurfer, generando además un volumen intracraneal promedio para cada sujeto a lo largo de las visitas.

La asociación ente los datos clínicos y los resultados volumétricos fueron comparados mediante la correlación de Pearson.

La mayor parte de los sujetos del grupo de pacientes mostraron más depresión en comparación con los sujetos sanos, pero puntuaciones más bajas tanto en UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*, para medir la capacidad olfativa) como en el MoCA. Además, sus volúmenes corticales y estriarales (Putamen y Caudado) en la sustancia gris fueron menores al inicio del estudio y disminuyeron en mayor medida a lo largo del mismo.

Por su parte, los análisis de subgrupos demostraron que la atrofia cortical acelerada era más significativa en sujetos con una duración de la enfermedad entre 1 y 5 años (PD_M), pareciendo persistir en etapas posteriores; mientras que la atrofia estriatal se produjo mayormente en los subgrupos PD_E y PD_M y se redujo significativamente en los sujetos PD_L. De esta forma, se demuestra que el patrón de pérdida de la sustancia gris en la PD difiere en las regiones corticales y subcorticales, puesto que la atrofia en el estriado ocurre antes mientras la atrofia cortical extraestriatal ocurre más tarde.

2.3. Progression of Cortical Thinning in Early Parkinson's Disease [32] (Ibarretxe2012)

Es común que aparezcan disfunciones cognitivas en los primeros estadios de la enfermedad. Estudios transversales de imágenes de resonancia magnética han encontrado patrones variables en la degeneración estructural. En concreto, la morfometría basada en vóxel (VBM) y diversas técnicas de volumetría han demostrado que los pacientes novo sufren una mayor pérdida de materia gris y materia blanca en el

estriado, la amígdala y el córtex orbitofrontal. Por otro lado, estudios transversales sobre el espesor cortical han encontrado reducción del grosor cortical en áreas como el córtex prefrontal o el córtex occitoparietal. Estas discrepancias en los resultados hacen visibles la importancia de los estudios longitudinales, en los que puede apreciarse de forma más precisa el deterioro cortical en los sujetos.

Las técnicas de VBM proporcionan una medida mixta de la materia gris cortical, así como del grosor cortical, mientras que el análisis de grosor cortical tiene la ventaja de proporcionar un valor cuantitativo que representa una propiedad física del manto cortical.

El objetivo de este estudio es evaluar los cambios cerebrales que se producen en estadios tempranos de la enfermedad. Para ello se emplean técnicas de análisis de espesor cortical, análisis VBM del cerebro completo y análisis volumétricos en el sistema ventricular y las estructuras subcorticales de la materia gris.

Asimismo, también se analizaron los cambios cognitivos a lo largo del tiempo de estudio con el fin de establecer si las medidas de resonancia magnética cerebral corresponden con posibles cambios neurofisiológicos.

Un total de 16 pacientes y 15 sujetos control fueron incluidos en el estudio. Los pacientes elegidos eran pacientes con un diagnóstico reciente de la enfermedad (menos de 5 años), sin síntomas de demencia, desórdenes psiquiátricos o neurológicos ni alucinaciones y en un estadio menor que dos en la escala de Hoen-Yar (H&Y).

Ambos grupos de sujetos fueron sometidos a diversos test neuropsicológicos tanto en la primera visita como en las siguientes. Además, fueron tomadas imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 mediante máquinas de 3T en cada una de las visitas.

Los análisis del grosor cortical fueron realizados mediante el empleo de Freesurfer, por lo que primero fue necesario un preprocesamiento de las imágenes. El espesor cortical fue calculado como la distancia entre los límites entre las materias blanca y gris y la materia gris y el fluido cerebroespinal. Las medidas volumétricas fueron obtenidas automáticamente de siete estructuras subcorticales y fueron procesadas con Freesurfer. Los volúmenes obtenidos fueron comparados usando PASW-18 y se examinaron longitudinalmente mediante el empleo de RMANOVA. Por otro lado, se empleó SMP8 para procesar las imágenes de MVB.

Los resultados mostraron que, en la primera visita, los pacientes poseían peor rendimiento cognitivo en funciones asociadas a la dopamina, mientras que no existían diferencias ni en el espesor cortical ni en el volumen cortical en comparación con los sujetos sanos.

Si bien se observó que este grupo de pacientes sufrió una pérdida mayor de espesor cortical que el de sujetos control, la pérdida de volumen en la materia gris fue similar en ambos grupos. Esta pérdida de materia gris se asoció con el deterioro cognitivo. Por otro lado, se produjo un aumento del volumen en el sistema ventricular también en los dos grupos. Las áreas afectadas en ambos grupos se resumen en la tabla 2.5.

Hemisferio derecho	Hemisferio izquierdo
Giro frontal superior	Giro caudado medio frontal
Caudado frontal medio	Giro medio rostral
Sulco paracentral	Región precentral
Giro paracentral	Giro temporal
Giro pars opercularis	Giro temporal superior
Giro precentral	Sulco temporal superior
Giro paracentral	Lóbulo parietal inferior
Giro temporal superior	
Sulco temporal superior	
Área supramarginal	

Tabla 2.5: Áreas en las que se produce reducción del grosor cortical en PD frente a HC

2.4. Anatomical Correlates of Cognitive Functions in Early Parkinson's Disease Patients [17] (Biundo2013)

Las deficiencias cognitivas pueden aparecer en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson.

Estudios previos basados en la morfometría basada en vóxel (VBM) han demostrado que se produce mayor atrofia cerebral regional en pacientes con Parkinson que en sujetos control. Sin embargo, esta técnica puede resultar insuficiente para detectar cambios anatómicos tempranos debido a limitaciones técnicas. La reciente introducción del análisis del espesor cortical basado en la superficie puede minimizar parcialmente estos problemas y proporcionar información complementaria en la exploración de los cambios corticales.

Este estudio busca la identificación de patrones en la reducción del espesor cortical en pacientes *novo*, así como su relación con las discapacidades cognitivas.

De esta forma, se incluyeron en el estudio tanto pacientes sin deterioro cognitivo (PD-CN) como pacientes con deterioro cognitivo leve (PD-MCI), todos ellos sin síntomas de demencia y en tratamiento con Levodopa.

Un total de 29 pacientes de ambos tipos (PD) y 21 sujetos control sanos (HC) compusieron la batería de sujetos a estudiar. De todos ellos fueron obtenidas imágenes de resonancia magnética de T1 mediante máquinas de 1.5T. Además, fueron sometidos a diversos test neuropsicológicos y no motores.

Las imágenes fueron procesadas antes de realizar la parcelación del espesor cortical mediante Freesurfer, usando un enfoque basado en la superficie para realizar la reconstrucción de la superficie del cerebro a partir de datos estructurales. El proceso de procesamiento incluyó etapas tales como la extracción del cráneo, la segmentación de la materia blanca, teselado del límite entre la materia blanca y gris o la corrección topológica automática. Los resultados fueron utilizados para crear un algoritmo que permitiese encontrar los límites entre la materia gris y la materia blanca (WM) y entre la materia gris (GM) y el fluido cerebroespinal (CSF). Por último se hizo un registro en el espacio estándar MNI.

Una vez obtenidos los resultados del espesor cortical, se realizaron cuatro comparaciones entre grupos diferentes:

Mientras que el grupo de HC no mostró reducciones ni en el volumen ni en el espesor cortical en ninguna de las comparaciones, el grupo total de pacientes presentó ambas afecciones: reducción del espesor cortical en el área occipital-parietal derecha, áreas frontales medias y el cuneo derecho y reducción del volumen cortical en el putamen bilateral, el núcleo accumbens derecho, caudado derecho, área pálida, hipocampo derecho y amígdala derecha.

Por su parte, el grupo de pacientes PD-MCI presentó reducción del espesor cortical de forma significativa en las áreas parietales-frontales y áreas temporales-occipitales en comparación con los pacientes sin deterioro cognitivo. Esto puede ser debido a la acción de diversos mecanismos asociados con la plasticidad y la reorganización neuronal.

Las tablas 2.6, 2.7, 2.8 y 2.9 recogen los datos anteriormente explicados.

	PD	HC
Hemisferio derecho	Cuneo	-
	Precuneo	-
	Área occipital superior	-
	Área orbito-frontal superior	-
	Área olfatia	-
	Giro angular	-
	Hemisferio izquierdo	-

Tabla 2.6: Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo PD y el grupo HC

	PD-CNT	HC
Hemisferio derecho	Cuneo	-
	Precuneo	-
	Área occipital superior	-
	Área orbito-frontal superior	-
	Área olfatia	-
	Área fusiforme	-
	Área recta	-
	Área supramarginal	-
	Área parietal inferior	-
	Lóbulo paracentral	-
Hemisferio izquierdo	Área occipital inferior	-

Tabla 2.7: Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo PD-CNT y el grupo HC

	PD-MCI	HC
Hemisferio derecho	Cuneo	-
	Giro angular	-
	Área fusiforme	-
	Área olfativa	-
	Polo temporal superior	-
	Área orbito-frontal media	-
	Área supramarginal	-
	Área occipital superior	-
Hemisferio izquierdo	-	-

Tabla 2.8: Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo PD-MCI y el grupo HC

	PD-MCI	PD-NCT
Hemisferio derecho	Área parietal superior	-
	Área parietal superior	-
	Precuneo	-
	Lóbulo paracentral	-
	Área frontal superior	-
	Área orbitofrontal superior	-
Hemisferio izquierdo	Área temporal superior	-
	Área temporal inferior	-
	Área occipital media	-

Tabla 2.9: Comparación de las áreas afectadas por el deterioro cortical entre el grupo PD-MCI y el grupo PD-NCT

Por otro lado, los análisis de los datos clínicos mostraron correlaciones significativas entre las matrices progresivas de Raven (PM47) y las áreas inferiores temporales, el polo temporal y las áreas medias occipitales en el hemisferio izquierdo. Se encontraron también relaciones entre la prueba de figura compleja de Rey-Osterrieth (ROCF) en diversas áreas del hemisferio izquierdo y área orbitofrontal superior del derecho y entre el test de *Scrop Color/World Interference* y el Precuneo, el Lóbulo Paracentral y las áreas superiores frontales del hemisferio derecho y las áreas Mediales Occipitales del izquierdo.

2.5. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study [38] (Mak2015)

La enfermedad del Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta alrededor de cuatro millones de personas y que se prevé que afecte a unas 9.3 millones en el 2030. Las afecciones cognitivas están comunmente asociadas con esta enfermedad, afectando hasta un 80 % de pacientes que, finalmente, desarrollan deterioro cognitivo leve y demencia (PD-MCI).

Test	Campo evaluado
Geriatric Depression Scale (GDS)	Depresión
Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III)	Aspectos motores
Hoehn and Yahr staging (H&Y)	Progresión de los síntomas de la Enfermedad de Parkinson
Cognitive Drug Research Computerised Assessment	Atención
Power of Attention Score	Respuestas temporales
Pattern Recognition Memory (PRM)	Memoria de reconocimiento de patrones
Spatial Recognition Memory (SRM)	Memoria espacial
Paired Associates Learning (PAL)	Memoria visual y aprendizaje
One Touch Stockings (OTS)	Función ejecutiva
Mini-Mental State Examination (MMSE)	Deterioro cognitivo
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	Deterioro cognitivo

Tabla 2.10: Evaluación neuropsicológica y motora

Estudios basados en morfometría basada en vóxel (VBM) han encontrado atrofia en las cortezas parietal y temporal en pacientes con deterioro cognitivo leve, así como reducción de volumen cortical en el hipocampo, el tálamo o el núcleo accumbens frente a pacientes sin esta afección. Sin embargo aún no se ha encontrado un patrón que defina el desarrollo de esta atrofia en pacientes con MCI.

El objetivo de este estudio longitudinal es evaluar y asociar las reducciones en el espesor cortical y volumen subcortical al deterioro cognitivo a través de imágenes de resonancia magnética (MRI) e información clínica y demográfica a lo largo de 18 meses. En la tabla 2.10 se recogen los test empleados para la evaluación clínica de los sujetos. Los datos fueron obtenidos de un total de 105 enfermos de Parkinson, siendo 36 de ellos sujetos con deterioro cognitivo leve, y 37 sujetos control sanos (HC).

La hipótesis de partida fue que el grupo PD-MCI debía de tener menor espesor cortical al inicio del estudio y desarrollar más atrofia a lo largo del mismo en comparación con el resto de sujetos.

Por su parte, las imágenes de resonancia magnética, ponderadas en T1, fueron tomadas con máquinas de 3T. El procesamiento de estas imágenes entrañó los siguientes pasos:

- Extracción del tejido del tejido no cerebral.
- Transformación automática de Talairach.
- Segmentación de la materia blanca subcortical y las estructuras volumétricas de la materia gris.
- Normalización de la intensidad.
- Teselado del límite entre las materias blanca y gris.
- Corrección topológica automática.

- Deformación de la superficie para localizar correctamente los límites entre las sustancias blanca y gris y entre la sustancia gris y el fluido cerebroespinal (CSF) en cada vértice.

Para el procesamiento longitudinal las imágenes se pasaron a un espacio estándar (elegido de uno de los sujetos pertenecientes al estudio), se extrajo el cráneo y se realizaron transformaciones de Talairach.

Las comparaciones del espesor cortical entre los diferentes grupos en el *baseline* se realizaron mediante el uso de un modelo lineal general (GLM).

Por otro lado, se procedió a la segmentación automática de diversas estructuras subcorticales mediante el empleo de Freesurfer. Con el fin de calcular el volumen cortical se realizó la siguiente operación:

$$\frac{Volumen_{mes18} - Volumen_{baseline}}{Volumen_{baseline}} \times 100$$

Las comparaciones clínicas y demográficas entre los tres grupos dio lugar a los siguientes resultados: Mientras que el grupo PD-MCI era significativamente mayor al de pacientes sin deterioro cognitivo (PD-NC), su periodo educativo era menor. Por otra parte, no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos en las puntuaciones obtenidas en el UPDRS-III y H&Y.

En comparación con el grupo HC, los pacientes con Parkinson obtuvieron puntuaciones más altas en el GDS, mientras que no se apreciaron diferencias significativas entre ambos subgrupos. Sin embargo, el grupo PD-MCI obtuvo peores puntuaciones tanto en el MMSE ² como en el MoCA. Asimismo, se observó que al final del estudio el declive de las puntuaciones en ambos test fue mucho mayor en el grupo con deterioro cognitivo.

A lo largo del estudio, 18 pacientes pertenecientes al grupo PC-CN acabaron desarrollando deterioro cognitivo leve.

Por otro lado, de la comparación de las MRI se obtuvo que el grupo PD-MCI se caracterizaba por un menor espesor cortical en ambas cortezas temporo-parietales así como atrofia del Núcleo Accumbens y el Hipocampo. Además, en comparación con los otros dos grupos, este grupo desarrolló mayor pérdida del espesor cortical en las cortezas Frontal y Temporo-Parietal así como atrofia hipocampal. Asimismo, el grupo sin deterioro cognitivo desarrolló mayor pérdida cortical en el Caudado izquierdo del Córtex Frontal en comparación con los sujetos sanos, así como un patrón asimétrico en la pérdida de grosor cortical en el hemisferio izquierdo. Este hecho sugiere que los cambios corticales podrían comenzar en uno de los dos hemisferios y, posteriormente, extenderse en el otro, tal y como ocurre en aquellos pacientes con deterioro cognitivo leve. Por su parte, los 17 sujetos convertidos en PD-MCI mostraron menor espesor cortical en el córtex temporal en comparación con el resto de sujetos de su grupo original.

Análisis realizados con las puntuaciones obtenidas en el MoCA revelaron una relación directa entre el y el espesor cortical en las cortezas Frontal y Temporo-Parietal.

Las comparaciones entre los diferentes grupos estudiados se recogen en las tablas 2.11, 2.12 y 2.13.

²Prueba utilizada para medir el deterioro cognitivo

	PD-MCI	HC
Baseline	Córtex supramarginal izquierdo	-
	Córtex frontal medio rostral bilateral	-
	Istmo izquierdo cingulado	-
	Cingulados corticales posteriores derechos	-
	Córtex occipital lateral derecho	-
Mes 18	Córtex frontal superior derecho	-
	Córtex supramarginal izquierdo	-
	Precuneo derecho	-

Tabla 2.11: Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI y HC

	PD-NC	HC
Baseline	-	-
Mes 18	Córtex caudal frontal medio izquierdo	-

Tabla 2.12: Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-NC y HC

	PD-MCI	PD-NC
Baseline	-	-
Mes 18	Corteza frontal	-
	Corteza temporal	-
	Caudado frontal medio izquierdp	-
	Córtex frontal superior	-
	Córtex temporal superior izquierdo	-

Tabla 2.13: Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI y PD-NC

2.6. Longitudinal Study of Gray Matter Changes in Parkinson Disease [33] (Jia2015)

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida de dopamina en las neuronas de la sustancia nigra (SN). Esta enfermedad también afecta a otras neuronas del Córtex y del Núcleo Subcortical y es proclive a presentar cambios morfológicos en el cerebro.

El objetivo de este estudio es investigar los patrones de dichos cambios, así como el cambio progresivo en el volumen de la materia gris mediante el uso del análisis morfométrico basado en vóxel (VBM).

Los datos utilizados en esta investigación fueron obtenidos de la Iniciativa de Marcadores de Progresión de la Enfermedad de Parkinson (*Parkinson's Progression Markers Initiative data base*, PPMI). Los criterios de inclusión para los pacientes con EP fueron:

- Al menos dos de los siguientes: temblor en reposo, bradiquinesia y rigidez, o bien temblor en el reposo asimétrico o bradiquinesia asimétrica.
- Estadios 1 o 2 en la escala de Hoehn y Yahr al inicio del estudio.

- Déficit del transportador de dopamina.
- Falta de requerimiento de medicación para la PD en, al menos, los 6 meses posteriores al inicio del estudio.
- Edad superior a 50 años.

Por otro lado, se incluyeron aquellos sujetos control sanos con edad igual o superior a 30 años y se excluyeron aquellos con las siguientes características:

- Trastornos neurológicos clínicamente significativos.
- Pariente en primer grado de paciente con PD idiopática.
- Puntuación menor o igual a 26 en el test de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA).
- Uso de medicamentos o dispositivos de investigación dentro de los 60 días anteriores al inicio del estudio.

Ninguno de los sujetos incluidos en el estudio tenía depresión, demencia, deficiencia cognitiva o disminución de la función premórbida.

De esta forma, 89 pacientes con PD y 55 sujetos control sanos conformaron la batería de sujetos utilizados para la realización de este estudio longitudinal. De todos ellos se obtuvieron imágenes de resonancia magnética (MRI) ponderadas en T1 mediante máquinas de adquisición de 3T tanto al inicio del estudio como a los 12 meses. Asimismo, se obtuvieron los datos clínicos y demográficos para ser igualmente analizados.

Los datos clínicos incluyen las puntuaciones obtenidas por cada sujeto en los diferentes test neurológicos, motores y no motores. Estos test se recogen en la tabla 2.14.

Test	Dominio evaluado
Hoehn and Yahr staging (H&Y)	Progresión de los síntomas de la Enfermedad de Parkinson
Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III)	Aspectos motores
University of Pennsylvania Smell identification Test (UPSIT)	Olfato
Scales for Outcomes in Parkinson's Disease- Autonomic (SCOPA-AUT)	Intensidad de la enfermedad
Benton Judgement of Line Orientation	Habilidades visuoespaciales
Geriatric Depression Scale (GDS)	Depresión
Montreal Cognitive Assesment (MoCA)	Deterioro cognitivo
Semantic Fluency total score	Fluidez semántica y fonética
Modified Schwab and England Activities of Daily Living	Capacidad para funcionar en las actividades de la vida diaria.
Symbol Digit Modalities Score	Deterioro cognitivo

Tabla 2.14: Evaluación neuropsicológica y motora

El preprocesamiento de las imágenes de T1 utilizadas para la realización del método VBM incluyó los siguientes pasos:

	PD-MCI	HC
Hemisferio derecho	Cuerpo caudado	Cuerpo caudado
	Giro frontal medio	-
	Lóbulo parietal superior	-
	Lóbulo parietal inferior	-
	Giro angular	-
	Giro frontal superior	-
Hemisferio izquierdo	Cuerpo caudado	Cuerpo caudado
	Giro frontal superior	-
	Giro frontal medio	-

Tabla 2.15: Áreas afectadas por el aumento de volumen. Comparacion entre el grupo PD-MCI y el grupo HC

	PD-MCI	HC
Hemisferio derecho	Giro occipital medio	-
	Córtex cingulado anterior	-
	Globo pálido interno	-
	Putamen	-
	Área límica	-
	Área paralímbica	-
Hemisferio izquierdo	Globo frontal inferior	-
	Globo pálido interno	-
	Hipocampo	-
	Núcleo subtalmámico	-
	Tálamo	-

Tabla 2.16: Áreas afectadas por la disminución de volumen. Comparacion entre el grupo PD-MCI y el grupo HC

- Segmentación de las imágenes utilizando el modelo estándar de segmentación unificada en SPM8 en el espacio MNI (*Montreal Neurological Institute*) para crear mapas de probabilidad de la sustancia gris, sustancia blanca y fluido cerebroespinal.
- Creación de plantillas de materia gris a partir del conjunto de datos de las imágenes utilizando la técnica DARTEL.
- Registro afín de las plantillas de materia gris a los mapas de probabilidad de tejidos en el espacio MNI.
- Deformación no lineal de las imágenes de GM a la plantilla de GM en el espacio MNI.
- Suavización de las imágenes moduladas y normalizadas con un ancho completo de 6 mm a la mitad del núcleo gaussiano isotrópico máximo.

Una vez obtenido el volumen de la sustancia gris se realizaron comparaciones entre ambos grupos de sujetos, tanto al inicio del estudio como al año. De esta forma, se observó que se habían producido cambios en los volúmenes cortical y subcortical en los sujetos enfermos en comparación con aquellos sanos. Dichos resultados se resumen en las tablas 2.15 y 2.16.

Los resultados sugieren que la pérdida en el volumen de caudado contribuyó al deterioro cognitivo en ambos grupos, mientras que la deficiencia dopaminérgica del cuerpo estriado en pacientes con PD puede empeorar la pérdida de volumen de caudado en comparación con los controles sanos.

Del análisis de datos clínicos, se encontró una correlación positiva entre el volumen caudal y las puntuaciones obtenidas en el MoCA: debido a que el Caudado está vinculado con la corteza Prefrontal dorsolateral y la corteza Orbitofrontal lateral, se relaciona la alteración de esta región con el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson.

No se encontró relación relevante entre las puntuaciones en el UPDRS-III y el aumento de volumen en el Tálamo; sin embargo, se dedujo que este aumento de volumen puede deberse a una respuesta compensatoria a la función cerebral alterada en la PD temprana y así como relacionarse con la gravedad del temblor en la enfermedad de Parkinson.

2.7. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease [40] (Pereira2014)

La búsqueda de un patrón de deterioro cognitivo en estadios tempranos de la enfermedad está ganando importancia en el estudio de la enfermedad de Parkinson. Existe evidencia de que los déficits en dominios cognitivos específicos presentan un mayor riesgo de desarrollo de demencia. Según esta hipótesis, mientras que los pacientes con déficits ejecutivos frontales tempranos permanecen estables a lo largo del tiempo, los pacientes con déficits corticales posteriores tempranos parecen tener un mayor riesgo de desarrollar demencia posteriormente. Además, los dominios cognitivos específicos no solo tienen diferentes fundamentos regionales, sino que también difieren en sus sustratos patológicos, ya que los déficits frontales se relacionan con las variaciones en la actividad dopaminérgica en las regiones frontales, mientras que los déficits cognitivos posteriores son no dopaminérgicos y están asociados con cambios estructurales en las áreas temporoparietales.

El objetivo del estudio es estudiar la asociación entre el espesor cortical y la cognición en pacientes *novo*, con y sin deterioro cognitivo leve, sin tratamiento farmacológico de la PD. Tres fueron las hipótesis de partida:

1. Los pacientes con deterioro cognitivo leve (PD-MCI) poseerían mayor atrofia cortical en comparación con los pacientes sin problemas cognitivos (PD-CN).
2. Los dominios cognitivos relacionados con la corteza temporoparietal se asociarían con adelgazamiento cortical en esta región, mientras que el deterioro ejecutivo y de atención se asociarían con adelgazamiento frontal o no se asociarían a ningún cambio estructural.
3. La fluidez semántica y la codificación verbal se correlacionarían con el adelgazamiento cortical posterior, de acuerdo con investigaciones que muestran que los déficits de fluidez semántica predicen la demencia y que los déficits de memoria se deben a un deterioro en la codificación más que a la recuperación en la PD temprana.

Para la realización del estudio se incluyeron 123 pacientes y 56 sujetos control sanos provenientes de PPMI. Los criterios de inclusión fueron:

- Para los pacientes:
 - Diagnóstico reciente de la enfermedad de Parkinson (dos años o menos).
 - Ausencia de tratamiento para la PD.
 - Déficit de transporte de dopamina que respalde el diagnóstico de la EP.
- Para los controles:
 - Ausencia de disfunciones neurológicas.
 - Ausencia de parientes de primer grado con PD diagnosticada.
 - Puntuación total en el test MoCA mayor que 26.

Sólo los sujetos que tuviesen imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1, de la calidad adecuada, adquiridas con máquinas de 3T fueron incluidos en el estudio.

Las pruebas empleadas para la evaluación clínica llevada a cabo se recogen en la tabla 2.17.

Las puntuaciones obtenidas en los test neuropsicológicos se transformaron en *z score* utilizando la media y la desviación típica del grupo de control.

La clasificación de sujetos con MCI se realizó mediante una variación a los criterios de la Sociedad Internacional de Parkinson y Movimientos anormales (MDS) para el diagnóstico de nivel II de PD-MCI. Debido a que el estudio PPMI se inició antes de la publicación de estas directrices y no incluye al menos 2 pruebas neuropsicológicas integrales para los 5 dominios o una medida validada para abordar el deterioro cognitivo, fueron necesarios algunos ajustes. De esta forma, se incluyeron los siguientes elementos de MoCA para la evaluación de los dominios cognitivos:

- Intervalo de dígitos hacia atrás.
- Vigilancia.
- *Serial 7s*.
- Fluidez fonética.
- *Trail making*.
- Repetición de oraciones.
- Abstracción y denominación.
- Dibujo del reloj y el cubo.

Los pacientes clasificados como MCI fueron aquellos que mostraron deterioro en 2 o más pruebas o elementos dentro del mismo dominio cognitivo o en 2 o más dominios. El deterioro fue definido como una puntuación por debajo de una desviación típica de 2 para las pruebas continuas individuales o una puntuación por debajo del máximo para los test ordinales y categóricos, en base a los criterios de la MDS para el diagnóstico de la demencia en la enfermedad del Parkinson.

Test	Dominio evaluado
Benton Judgment of Line Orientation (JoLO)	Funciones visuoespaciales
Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Ítem: copiar el dibujo de un cubo	Funciones visuoespaciales
Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Ítem: dibujar un reloj	Funciones visuoespaciales
Hopkins Verbal Learning Test (HVLT)	Memoria verbal
Test de fluidez semántica: nombrar animales	Funciones ejecutivas
Test de fluidez semántica: nombrar frutas	Funciones ejecutivas
Test de fluidez semántica: nombrar verduras	Funciones ejecutivas
Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Fluidez fonética	Funciones ejecutivas
Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Ítem: <i>Trail making</i>	Funciones ejecutivas
Letter Number Sequencing (LNS)	Atención
Symbol Digit Modality Test (SDMT)	Atención
Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Ítem: intervalo de dígitos hacia atrás	Atención
Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Ítem: vigilancia	Atención
Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Ítem: <i>serial 7s</i>	Atención
Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Ítem: repetición de oraciones	Lenguaje
Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Ítem: abstracción	Lenguaje
Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Ítem: naming	Lenguaje
Geriatric Depression Scale (GDS-15)	Depresión
Hoehn and Yahr staging (H&Y)	Progresión de los síntomas de la Enfermedad de Parkinson
Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III)	Exploración de aspectos motores
Modified Schwab and England Activities of Daily Living	Capacidad para funcionar en las actividades de la vida diaria

Tabla 2.17: Evaluación neuropsicológica

Se realizó una segunda modalidad de clasificación de sujetos con deterioro cognitivo leve. Para ello, se calculó el z score; además, se evaluaron dos dominios cognitivos utilizando las pruebas cognitivas continuas: memoria (puntuación z de pruebas de recuperación inmediata y diferida) y ejecución/atención (puntuación z de fluidez semántica, fluidez fonémica, SDMT y LNS). Un tercer dominio visuoespacial se basó únicamente en el JoLO test. El deterioro en estos dominios cognitivos se estableció en una puntuación por debajo de una desviación típica de 2 en comparación con las medias del grupo de control.

Usando la primera modalidad, 33 pacientes con PD se clasificaron como PD-MCI. La comparación entre los grupos mostró que los pacientes con PD-MCI eran significativamente mayores que los controles. Sólo 18 pacientes se clasificaron como PD-MCI con la segunda modalidad. Ambos métodos de clasificación coincidieron en la clasificación de 16 pacientes con MCI.

En cuanto al procesamiento de imágenes, se utilizó FreeSurfer para generar un modelo de superficie cortical, que proporciona una medida del grosor cortical en cada vértice. También se utilizó FreeSurfer para examinar las diferencias en el grosor cortical entre los controles, PD-CN y PD-MCI a partir los mapas corticales obtenidos. Asimismo, se realizaron correlaciones entre el grosor cortical y las puntuaciones z de los 3 dominios cognitivos y entre el grosor cortical y las puntuaciones z de las pruebas cognitivas continuas individuales. En todos los análisis de imágenes, se aplicó la corrección por grupos utilizando la simulación de Monte Carlo con 10000 iteraciones.

Los resultados mostraron que, siguiendo la primera modalidad de clasificación, los pacientes sin deterioro cognitivo presentaban adelgazamiento cortical en el Giro temporal inferior derecho, mientras que el hemisferio derecho no presentó ninguna diferencia significativa en comparación con los controles.

Por su parte, el grupo PD-MCI también presentó reducción del espesor cortical en la región temporal inferior derecha; sin embargo, mostraron mayor adelgazamiento cortical en el hemisferio izquierdo en comparación con el grupo de control. Comparando ambos grupo de pacientes, aquellos con deterioro cognitivo mostraron reducción cortical en el precúneo izquierdo.

Siguiendo la segunda modalidad de clasificación, los resultados fueron similares a los anteriores; sin embargo, no se encontró disminución del espesor cortical en el grupo PD-CN en comparación con el grupo control. Por su parte, el grupo PD-MCI presentó adelgazamiento cortical bilateral, en comparación con los controles, en las siguientes áreas: temporal, parietal superior, áreas precentrales, precúneo y occipital media derecha en la superficie cortical. Las comparaciones entre grupos de pacientes con la enfermedad mostraron cambios más generalizados en las regiones temporal, precentral y parietal superior en PD-MCI.

No se encontró ninguna región que mostrase un aumento del grosor cortical en pacientes con EP con o sin MCI en comparación con los controles.

Estos resultados se recogen en las tablas 2.18, 2.19, 2.20, 2.21, 2.22 y 2.23.

Primera modalidad		
	PD-CN	HC
Hemisferio derecho	-	
Giro temporal inferior	-	
Hemisferio izquierdo	-	-

Tabla 2.18: Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-NC Y HC

Primera modalidad		
	PD-MCI	HC
Hemisferio derecho	Giro temporal inferior	-
Hemisferio izquierdo	Corteza parietal superior	-
	Precúneo	-
	Área lateral occipital	-
	Área temporal	-
	Cingulado anterior	-
	Giro frontal superior	-

Tabla 2.19: Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI Y HC

Primera modalidad		
	PD-MCI	PD-CN
Hemisferio derecho	-	-
Hemisferio izquierdo	Precúneo	-

Tabla 2.20: Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI Y PD-CN

Segunda modalidad		
	PD-CN	HC
Hemisferio derecho	-	-
Hemisferio izquierdo	-	-

Tabla 2.21: Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-CN y HC

Segunda modalidad		
	PD-MCI	HC
Hemisferio derecho	Área temporal	-
	Área parietal superior	-
	Precúneo	-
	Área precentral	-
	Área occipital	-
Hemisferio izquierdo	Área temporal	-
	Área parietal superior	-
	Precúneo	-
	Área precentral	-
	Área occipital	-

Tabla 2.22: Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI Y HC

Segunda modalidad	
PD-MCI	PD-CN
Área temporal	-
Área precentral	-
Área parietal superior	-

Tabla 2.23: Comparación de áreas afectadas entre los grupos PD-MCI Y PD-CN

El dominio visuoespacial se asoció con la reducción bilateral cortical parietal superior, que en el hemisferio derecho se extendió al Giro frontal superior derecho y Precuneo. Las puntuaciones visuoespaciales también se correlacionaron con el grosor temporal y precentral en el hemisferio izquierdo. Las puntuaciones del dominio de la atención ejecutiva se correlacionaron con el grosor cortical en varias áreas, incluidas las regiones Frontal, Precentral, Temporal y Parietal superiores. Por otro lado, las puntuaciones en el dominio de la memoria no se correlacionaron con el grosor en ninguna área cortical. En contraposición, mediante el uso de las subpruebas de memoria, un mayor rendimiento en la codificación verbal se asoció con un aumento del grosor en las áreas temporales media, superior e inferior en ambos hemisferios. Por el contrario, las puntuaciones de recuperación retrasadas (recuperación) no mostraron correlaciones significativas con el grosor cortical. Las puntuaciones más altas en la fluidez semántica se relacionaron con un mayor grosor en las regiones temporal superior, supramarginal, occipital, parietal media y frontal. Por el contrario, el rendimiento de la fluidez fonémica no se asoció con el grosor en ningún área. Las puntuaciones de las pruebas del LNS se correlacionaron con el grosor en un área restringida que comprende los giros parietales postcentral, precentral y superior. No hubo correlaciones significativas entre el grosor y las puntuaciones obtenidas en el SDMT, las puntuaciones motoras en el UPDRS-III o la duración de la enfermedad en pacientes con EP o controles.

La detección específica de cambios corticales en áreas temporales se relacionó con un estudio en el que se encontró un patrón de atrofia en áreas temporoparietales, similar al observado en la enfermedad de Alzheimer, en pacientes con deterioro cognitivo leve. Se sugirió este patrón como un biomarcador preclínico de deterioro cognitivo incluso en pacientes con cognición normal al inicio del estudio. La asimetría encontrada en el adelgazamiento cortical en los pacientes PD-CN, que afecta solamente al hemisferio derecho, sugiere que los cambios corticales podrían comenzar inicialmente en un hemisferio y más adelante, a medida que la enfermedad progresa, extenderse al otro, como se observa en el grupo PD-MCI. Además, este patrón asimétrico se correlacionó significativamente con el rendimiento de recuperación inmediata en el grupo PD-CN, en línea con la correlación de grosor-memoria encontrada en todos los sujetos con la enfermedad y la asociación conocida entre la memoria y las áreas temporales.

2.8. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally [30] (Hanganu2014)

Diversos estudios han demostrado que se produce mayor atrofia en la materia gris y blanca de varias regiones del cerebro en pacientes con enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve que en aquellos que no lo tienen. Estas diferencias anatómicas probablemente explican los distintos perfiles clínicos observados entre esos grupos, pero no explican el deterioro cerebral regional observado a medida que evoluciona la enfermedad. Además, se ha reportado que aquellos pacientes con MCI poseen mayor riesgo de desarrollar demencia que aquellos pacientes con una cognición normal, siendo aproximadamente un 40 % el número de pacientes de Parkinson con esta afección. El presente estudio longitudinal tiene como objetivo el estudio de los cambios corticales y subcorticales en pacientes de la enfermedad de Parkinson con y sin deterioro cognitivo leve, partiendo de la hipótesis de que el primer grupo presentaría mayor degradación anatómica en el área motora suplementaria, así como en los lóbulos Occipital y Temporal. Para ello se estudiaron dos grupos de pacientes, con y sin deterioro cognitivo leve que sumaron un total de 34 sujetos, y 18 sujetos control sanos. Ambos grupos de pacientes se encontraban en estadios tempranos de la enfermedad (estadios I o II en la escala de Hoehn y Yahr). Todos los sujetos fueron evaluados mediante el empleo de diversos test neuropsicológicos dos veces a lo largo del estudio (Primera y Segunda vez) con una diferencia de aproximadamente 20 meses. Asimismo, se les hizo una resonancia magnética en ambos puntos temporales y en ninguno de ellos los pacientes tomaban medicación para la enfermedad. Los criterios de inclusión para los sujetos con MCI, tanto para sujetos control sanos como para pacientes fueron los siguientes:

1. Evidencia objetiva de declive cognitivo: obtención de una desviación estándar de 1.5 puntos por debajo de la media en dos o más subtest.
2. Testimonio subjetivo de demencia por parte del propio sujeto o de un acompañante. Un neuropsicólogo evaluó la presencia de diversos síntomas:
 - Olvido de las actividades de la vida diaria.
 - Dificultad para evocar recuerdos.
 - Dificultad para retener nueva información.
 - Dificultad en la realización de cálculos mentales.
 - Dificultades en el lenguaje.
 - Dificultad para la orientación.
3. Ausencia o disminución significativa de las actividades de la vida diaria (basado en observaciones clínicas de los neurólogos y neuropsicólogos pertinentes).
4. Ausencia de demencia según lo diagnosticado por el neuropsicólogo evaluador (basado en las pautas de la Sociedad Internacional de Parkinson y Movimientos anormales (prueba de Nivel I) para el diagnóstico de demencia en la enfermedad de Parkinson).
5. Evidencia de anormalidades cognitivas que no pueden ser atribuidas a la edad.

Fueron excluidos del estudio tanto aquellos sujetos control sanos que presentaron MCI como aquellos pacientes cognitivamente estables que presentaron deterioro cognitivo la Segunda vez.

No existieron diferencias significativas en cuanto a género, edad y años de educación entre los tres grupos evaluados.

Para llevar a cabo la evaluación neuropsicológica se emplearon diversos test mediante los que se evaluaron los cinco dominios cognitivos (véase Tabla 2.24).

Test	Dominio evaluado
Trail Making Test (Parte A) Digit Span Test Stroop Colour-World Test	Atención
Trail Making Test (Parte A) Digit Span Test Stroop Colour-World Test	Memoria de trabajo
Tower of London Test Brixton Test Ortographic Verbal Fluency subtest Trail Making Test (Parte B) Stroop Colour-World Test	Función ejecutiva
Semantic Verbal Fluency subtest <i>Boston Naming Test</i> (test de denominación de Boston)	Lenguaje
Rey Auditory Verbal Learning Test Logical Memory subtest of the Wechsler Memory Scale	Memoria
Hooper Visual Organization Test Clock drawing subtest of MoCA	Función visuoespacial

Tabla 2.24: Evaluación neuropsicológica

Las imágenes de resonancia magnética, ponderadas en T1, fueron tomadas con máquinas de 3T y procesadas con Freesurfer. El procesamiento incluyó corrección del movimiento, eliminación del cráneo y el tejido no cerebral, transformación de Talairach, segmentación y teselado de las sustancias blanca y gris, normalización de la intensidad y deformación de la superficie, entre otros.

El grosor cortical se calculó como la distancia mínima entre el límite entre la sustancia gris o blanca y el fluido cerebroespinal, mientras que el ratio de cambio del grosor cortical entre los dos grupos de Parkinson y el grupo de sujetos sanos se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Grosor_cortical}_{primera_vez} - \text{Grosor_cortical}_{segunda_vez}}{\text{primera_vez} - \text{segunda_vez}}$$

Además, se determinó la correlación entre el ratio de cambio en el grosor cortical y la diferencia en las puntuación obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) en ambas visitas.

Los resultados mostraron que se había producido una reducción significativa en el espesor cortical de todo el cerebro en aquellos pacientes con MCI. De una forma más específica, se encontró mayor deterioro en el grosor cortical en el Lóbulo Temporal

(Giro Medial Temporal, Giro Temporal Transversal, Polo Temporal), Ínsula derecha, Giro Inferior Frontal derecho y el área motora suplementaria en los sujetos con MCI comparando ambos grupos de pacientes. Comparándolos con los sujetos sanos, se encontró un adelgazamiento del espesor cortical en el lóbulo temporal derecho y en el área motora suplementaria derecha, así como en el Precuneo bilateral, Cuneo bilateral, Lingual bilateral, Parietal Inferior derecho, Occipital Lateral derecho y la región Orbitofrontal izquierda.

Por otra parte, la comparación entre el grupo de pacientes sin MCI y el grupo de sujetos sanos reveló una reducción del espesor cortical en el occipital lateral izquierdo y las regiones fusiformes izquierdas.

En lo que se refiere a volumetría, se detectó una reducción del volumen subcortical en el Tálamo, el Núcleo Caudado, el Putamen e Hipocampo en ambos grupos de pacientes en comparación con el grupo sano, mientras que sólo se detectó una reducción significativa en la Amígdala y el Núcleo Accumbens en el grupo con MCI frente al grupo de pacientes sin MCI.

En cuanto a la correlación entre el espesor cortical y las puntuaciones obtenidas en el MoCA, los resultados indicaron una correlación positiva entre la reducción del grosor cortical y la disminución en la puntuación. Además, se demostró que estas correlaciones son impulsadas por el grupo con enfermedad de Parkinson con MCI y se revelaron grupos significativos en el Lóbulo Temporal Bilateral, el Lóbulo Medial Occipital derecho y el Giro Poscentral izquierdo. Por otro lado, se revelaron grupos de correlación negativa en la región Cingulada anterior en la agrupación total de pacientes y en el Giro Temporal transversal en el grupo con MCI. Asimismo, se identificó una correlación significativa entre la alteración de la cognición y el cambio del volumen de la amígdala en el conjunto formado por ambos grupos de pacientes, y esto fue impulsado por el grupo con MCI. Además, ambos grupos de pacientes revelaron una correlación entre la cognición y el volumen del tálamo.

De esta forma se concluyó que los pacientes con MCI tienen un ratio mayor de reducción del espesor cortical en el lóbulo temporal, el Lóbulo Occipital Medio y el área motora suplementaria. Además, la correlación entre los resultados del MoCA y el aumento de la atrofia en los Lóbulos Occipitales y Temporales se asocia con el deterioro cognitivo. Finalmente, este estudio sugiere que la atrofia del Lóbulo Temporal, el Lóbulo Occipital, el área motora suplementaria y las estructuras subcorticales límbicas deben relacionarse con el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson, y no necesariamente del deterioro frontoestriatal. Estas regiones podrían ser buenos predictores de demencia en esta enfermedad.

2.9. Conclusión del capítulo

En este capítulo se ha realizado un resumen de algunos de los artículos que han servido como referencia para el desarrollo del presente estudio. En Uribe2018 se describen los criterios de inclusión y exclusión que se han empleado en este proyecto. Todos estos estudios han empleado imágenes de resonancia magnética, posteriormente procesadas por Freesurfer, con el fin de estudiar el grosor y el volumen de las estructuras corticales y subcorticales del cerebro y encontrar aquellas que se ven más

afectadas por la PD. Las estructuras más repetidas son las que se han utilizado en la construcción de los modelos predictivos en el presente estudio. De la misma forma, estos estudios se han servido de diversos test neuropsicológicos para complementar los resultados obtenidos a partir de las MRI, lo que ha servido de precedente en este proyecto.

Capítulo 3

Materiales, herramientas y datos empleados

3.1. Introducción

En este capítulo se presentarán los materiales, herramientas y datos empleados en el presente estudio. La base de datos de PPMI cobra gran importancia en este proyecto puesto que todos los datos empleados se han obtenido de esta plataforma. Asimismo, se describen tanto las herramientas de software empleadas como su utilización.

3.2. PPMI

La Iniciativa de Marcadores de Progresión de Parkinson (PPMI, por sus siglas en inglés) es un estudio clínico observacional histórico para evaluar de manera integral grupos de interés significativo mediante el uso de imágenes avanzadas, muestreo biológico y evaluaciones clínicas y de comportamiento para identificar biomarcadores de la progresión de la enfermedad de Parkinson. PPMI se lleva a cabo en sitios clínicos en los Estados Unidos, Europa, Israel y Australia. Los datos y las muestras obtenidas de los participantes permiten el desarrollo de una base de datos y un bio-repositorio de la enfermedad de Parkinson. Actualmente está disponible para que la comunidad científica realice investigaciones en este campo [44].

A continuación se procede a desarrollar los pasos a seguir para registrarse en PPMI con el fin de poder obtener los datos necesarios para la realización de cualquier estudio científico.

Para comenzar con el registro se deberá acceder a la página oficial de PPMI, en el apartado de descarga de datos (<https://www.ppmi-info.org/access-data-specimens/download-data/>). A esta dirección también se puede acceder a partir de la página de inicio de PPMI (<https://www.ppmi-info.org/>) y pulsar, bien en “*DOWNLOAD DATA*”, bien “*Data Login*” o bien “*Access Data & Specimens*” y a continuación “*Download Data*” (véase la figura 3.1).

Una vez pulsado “*APPLY FOR DATA ACCES*” se abrirá, automáticamente, una nueva pestaña en el navegador en la que se deberán aceptar los términos y condiciones de PPMI. Tras aceptar los términos y condiciones, el siguiente paso será

The screenshot shows the PPMI website interface. At the top left is the PPMI logo and the text 'PARKINSON'S PROGRESSION MARKERS INITIATIVE'. To the right is a search bar and links for 'Contact Us', 'Data Login', and 'WG Login'. Below this is a main navigation bar with 'Access Data & Specimens' highlighted in red. A secondary navigation bar includes 'Download Data' also highlighted in red. The main content area is titled 'DOWNLOAD DATA' and contains two columns of information. The left column is for 'New Users Apply Now' with an 'APPLY FOR DATA ACCESS' button highlighted in blue. The right column is for 'Registered Users' with a 'LOGIN' button. On the far right, there are three vertical buttons: 'DOWNLOAD DATA', 'REQUEST SPECIMENS', and 'REQUEST PBMC or CELL LINES', all highlighted in red. At the bottom right, there is a graphic for 'PROSPECTIVE PARTICIPANTS'.

Figura 3.1: Captura de la web de PPMI. En rojo se señalan los distintos accesos a la sección de registro. En azul se resalta el acceso al registro

introducir una dirección de correo electrónico: PPMI enviará a dicha dirección de correo un código de acceso que deberá ser introducido a continuación. Por último se deberá rellenar un formulario con la información personal del investigador así como el motivo del registro (información sobre el estudio a realizar).

Por último se debe esperar un periodo de tiempo máximo de una semana para que el comité decida si la información aportada es correcta y suficiente.

Una vez aceptada la solicitud de registro, PPMI enviará un correo informativo a la dirección de correo indicada.

A partir de este momento se puede proceder a descargar los datos que se precisen necesarios. En este caso los datos descargados comprenden imágenes de resonancia magnética y datos clínicos y demográficos.

3.2.1. Imágenes de resonancia magnética

En este estudio se emplean imágenes de resonancia magnética (MRI) tomadas con máquinas de adquisición de imágenes de 3T. Todas las imágenes utilizadas están ponderadas en T1 y tomadas en el plano sagital.

Las imágenes empleadas son aquellas pertenecientes tanto a sujetos control sanos como a pacientes de diagnóstico reciente de la enfermedad de Parkinson (*novo*) tomadas en la primera visita (*baseline*), cuarta visita (12 meses), sexta visita (24 meses) y décima visita (48 meses).

3.2.2. Evaluación neuropsicológica

Se trata del conjunto de puntuaciones obtenidas en los diferentes test motores y no motores disponibles en PPMI. En sección se pretende explicar de forma detallada los test neuropsicológicos utilizados por PPMI para la evaluación de los sujetos.

1. Test motores

- UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*): permite evaluar los síntomas motores y no motores asociados a la enfermedad de Parkinson. Se trata de un examen de cincuenta preguntas dividido en cuatro partes que serán rellenadas por los mismos evaluados, sus familiares o bien el médico encargado de la realización del examen [6]. Las cuatro partes evalúan los siguientes aspectos:

- Parte I: Estado mental. Comportamiento y estado del ánimo.
- Parte II: Actividades de la vida diaria.
- Parte III: Exploración de aspectos motores.
- Parte IV: Complicaciones del tratamiento.

Para el presente estudio se ha utilizado únicamente la tercera parte de este examen (UPDRS-III).

- H&Y (*Hoehn and Yhar Stages*): la Enfermedad de Parkinson se clasifica en estadios clínicos según el grado de afectación. El sistema de Hoehn y Yhar es un sistema que se utiliza para describir cómo progresan los síntomas de la PD. La escala asigna etapas o estadios de 0 a 5 para indicar el nivel relativo de discapacidad y se incluye dentro del MDS-UPDRS [6]. Los estadios de H&Y son los siguientes:

- Estadio cero: No hay síntomas.
- Estadio uno: Síntomas en un solo lado del cuerpo (afectación unilateral).
- Estadio dos: Síntomas en ambos lados del cuerpo (afectación bilateral). Sin deterioro del equilibrio.
- Estadio tres: Afectación bilateral con alteración del equilibrio. Enfermedad leve a moderada. Físicamente independiente.
- Estadio cuatro: Discapacidad severa, aunque puede caminar o estar de pie sin ayuda.
- Estadio cinco: En silla de ruedas o en cama, a menos que reciba asistencia.

- ADL (*Schwab England Dayly scale*): calcula las habilidades de las personas que viven con la enfermedad de Parkinson en relación con una situación cotidiana. Se calcula en tanto por ciento, siendo el 100% una autonomía total y el 0% estado vegetativo, en el que funciones como la deglución, la vejiga y las funciones intestinales no funcionan [3].
- PASE (*Household Activity*) es una breve encuesta diseñada específicamente para evaluar la actividad física de personas de 65 años o más. La evaluación combina información sobre el ocio, el hogar y la actividad laboral, y puntúa la duración y el nivel de intensidad de la actividad durante la semana anterior, en un rango entre 0 y 793. Puntuaciones altas indican mayor actividad física [7].

2. Test no motores

- JoLo (*Benton Judgement of Line Orientation*): es una prueba de percepción de la visión visuoespacial. El impreso consta de 5 elementos de práctica además de los estímulos de prueba, que consisten en segmentos de línea que aparecen en varios intervalos angulares en la mitad superior del impreso y tarjetas de respuesta de opción múltiple en la mitad inferior. La prueba se llevará a cabo de manera que 15 de los 30 elementos se completen en cada administración [6].
- GDS (*Geriatric Depression Scale*): es un cuestionario que evalúa la depresión del sujeto. Tiene dos versiones: la versión larga de 30 puntos y la corta, de 15. En ambas, los pacientes deben responder “sí” o “no” con respecto a cómo se sintieron en la última semana. Para la versión corta, se seleccionaron aquellas preguntas del cuestionario largo que guardaban la mayor correlación con los síntomas depresivos. De los 15 puntos, 10 indican la presencia de depresión cuando se contestan afirmativamente, mientras que el resto (preguntas número 1, 5, 7, 11 y 13) indican depresión cuando se responden negativamente. Entre 0 y 4 puntos se considera normal, según la edad, educación y afecciones; una puntuación entre 5 y 8 indica depresión leve; entre 9 y 11, moderada y entre 12 y 15, depresión severa [35]. En este estudio se utiliza la versión de 15 cuestiones (GDS-15) por ser el empleado por PPMI.
- HVLT (*Hopkins Verbal Learning Test*): es un examen de aprendizaje verbal y de memoria a corto plazo que requiere una codificación rápida de la información. El HVLT consta de tres pruebas de reconocimiento de palabras. En cada una de las pruebas el sujeto debe escuchar una lista de 12 palabras conformada por cuatro palabras de tres categorías semánticas diferentes (por ejemplo, animales, piedras preciosas, viviendas). Dicha lista se lee al sujeto con una velocidad aproximada de una palabra cada dos segundos. Se registra la retirada libre de la lista por parte del paciente. El mismo procedimiento se repite durante dos ensayos más. Después, en la tercera prueba, se leen 24 palabras al sujeto; este debe indicar verbalmente (con “sí” o “no”) y después de cada palabra, cuáles aparecieron en las listas anteriores (objetivos) y cuáles no (distractores). La mitad de los distractores se extraen de las mismas categorías semánticas que los objetivos (distractores) y la otra mitad de otras categorías semánticas (distractores no relacionados) [4].
- MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*): en la enfermedad de Parkinson temprana, cuando se producen deficiencias cognitivas, son sutiles y leves, y los pacientes generalmente se desempeñan en el rango normal en el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) ampliamente utilizado. La Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) es un instrumento de detección rápida como el MMSE, pero fue desarrollado para ser más sensible a los pacientes que presentan problemas cognitivos leves. Evalúa la memoria de corto plazo y de trabajo, las capacidades visuoespaciales, la función ejecutiva, la atención, la concentración, el lenguaje y la orientación. La puntuación total varía de 0 a 30 [6].

- LNS (*Letter - Number Sequency Test*): la prueba de secuenciación de números y letras es una medida de la memoria de trabajo verbal. En esta prueba, a los sujetos se les lee una combinación de letras y números aleatorios y se les pide que repitan la cadena al experimentador, pero ordenada de tal forma que los números estén primero en orden ascendente y las letras en orden alfabético. La longitud de la cadena se incrementa en cada prueba. La puntuación total es el número de intentos repetidos correctamente [6].
- SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*): evalúa el deterioro cognitivo mediante el uso de una tarea de sustitución simple que los adultos con funcionamiento normal pueden realizar fácilmente. Usando una clave de referencia, el examinado tiene 90 segundos para hacer coincidir números específicos con figuras geométricas. Las respuestas pueden ser orales o escritas, lo que permite que la prueba se use con una amplia variedad de personas, incluidas aquellas con discapacidades motoras o trastornos del habla. El SDMT es relativamente independientemente del nivel cultural, ya que utiliza solo figuras y números geométricos. Las normas para adultos están separadas por grupos de edad y nivel educativo [6].
- FAS (*Lexical and Semantic fluency*): evalúa la fluidez fonémica solicitando a un individuo que produzca oralmente tantas palabras como sea posible que comiencen con las letras F, A y S dentro de un período de tiempo prescrito. La fluidez semántica se medirá de manera similar utilizando la categoría de animales. Se les pedirá a los sujetos que nombren tantos animales como puedan en una prueba de un minuto [6].
- STAI-Y (*State-Trait Anxiety Inventory*): el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI, por sus siglas en inglés) es una medida comúnmente utilizada para el rasgo y la ansiedad estatal. La versión Y está compuesto de 20 apartados para evaluar la ansiedad de los rasgos y 20 para la ansiedad del estado. Los ítems de ansiedad del estado incluyen: “Estoy tenso; Estoy preocupado” y “Me siento tranquilo; Me siento seguro”. Entre los elementos de ansiedad de rasgos se incluyen: “Me preocupo demasiado por algo que realmente no importa” y “Estoy contento; Soy una persona estable”. Todos los artículos se califican en una escala de 4 puntos (por ejemplo, de “Casi nunca” a “Casi siempre”). Las puntuaciones más altas indican mayor ansiedad. El STAI es apropiado para aquellos que tienen al menos un nivel de lectura de sexto grado [15].
- *Cognitive Categorization*: La evaluación de la Categorización Cognitiva se utiliza para determinar la demencia en la Enfermedad de Parkinson (PDD) y el deterioro cognitivo leve (PD-MCI). La evaluación se realizará sobre la base de criterios desarrollados por la *Movement Disorders Society* (MDS). La información proporcionada por el sujeto u otro informante, así como el juicio del investigador y los resultados de las pruebas cognitivas que cubren cuatro dominios cognitivos se utilizan para esta evaluación [6]. La determinación de PDD se hará en base a los siguientes factores [6]:
 - a) Historial de deterioro cognitivo determinado por el investigador basándose en la información del paciente, otro informante (cónyuge, familiar o amigo) y el criterio del propio investigador.

- b) Deterioro cognitivo definido como una puntuación mínima de 1 punto (con un máximo de 6) de al menos dos de los cuatro dominios y desviación típica de 1.5 por debajo de la media estandarizada.
- c) Limitación funcional como consecuencia del deterioro cognitivo.

Por su parte, la determinación de PD-MCI vendrá determinada por los siguientes factores [6]:

- a) Queja cognitiva por parte del paciente o del informante (cónyuge, familiar o amigo).
 - b) Deterioro cognitivo definido como una puntuación mínima de 2 puntos (con un máximo de 6) de al menos uno de los cuatro dominios y desviación típica de 1.0 por debajo de la media estandarizada.
 - c) No hay deterioro funcional como resultado del deterioro cognitivo.
- UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Test*): es una prueba de 40 elementos, de elección múltiple, utilizada para evaluar la identificación de olores. En esta prueba, los sujetos deben identificar un olor entre cuatro alternativas de respuesta. De esta forma, se evalúa de forma absoluta el estado de la capacidad olfativa del sujeto evaluado [6] normosmia, hiposmia o anosmia.

3.2.3. Datos clínicos

Los datos clínicos reúnen las siguientes características de los sujetos:

- Existencia de consanguinidad de primer grado con algún paciente de PD, ya sea tanto progenitores como hijos.
- Diagnóstico del sujeto al inicio del estudio.
- Características de la enfermedad en el caso de ser paciente con PD: temblor en reposo, bradicinesia y rigidez.
- Tratamiento farmacológico para la enfermedad de Parkinson.

3.2.4. Datos demográficos

Entre estos datos se encuentran los siguientes:

- Año de nacimiento del sujeto.
- Género (Masculino o femenino).
- Años de educación.
- Mano dominante, asociada al hemisferio dominante del cerebro.

3.3. MATLAB

MATLAB (abreviatura de *MATrix LABoratory*) es un sistema de cómputo numérico que ofrece un entorno de desarrollo integrado (IDE, por sus siglas en inglés) con un lenguaje de programación propio (lenguaje M).

Matlab es concebido como una herramienta de software basada en matrices para

realizar cálculos numéricos, científicos y de ingeniería, con vectores y matrices. Asimismo, es capaz de trabajar con números escalares, tanto reales como complejos, con cadenas de caracteres y con otras estructuras de información más complejas. Además, posee la capacidad de realizar una amplia variedad de gráficos en dos y tres dimensiones, así como procesamiento de imágenes.

Matlab constituye un entorno abierto que incluye numerosos paquetes específicos adicionales (*toolboxes*) que consisten en paquetes de ampliación al software básico. Estos paquetes están constituidos por un conjunto de funciones que pueden ser llamadas desde el programa y mediante las cuales se pueden realizar multitud de operaciones [53].

En este estudio se ha utilizado la versión MATLAB2017b por su capacidad para trabajar con cadenas de caracteres (*strings*) y tablas, una competencia esencial para el desarrollo del mismo por la cantidad de datos que se manejan.

3.4. Freesurfer

Freesurfer es una herramienta de software libre que permite analizar y visualizar el cerebro humano de forma automática con el fin de obtener datos de neuroimagen estructural y funcional para estudios transversales o longitudinales. Es desarrollado por el Laboratorio de Neuroimagen Computacional en el Centro Athinoula A. Martinos para Imágenes Biomédicas. Freesurfer posee un conjunto de herramientas para el análisis de datos de neuroimagen que proporcionan una serie de algoritmos para cuantificar las propiedades funcionales, de conexión y estructurales del cerebro humano. Esto incluye, entre otras cosas, la segmentación volumétrica de la mayoría de las estructuras cerebrales visibles macroscópicamente o la segmentación de los subcampos del hipocampo [27].

En el caso de las imágenes de resonancia magnética estructural, esta herramienta proporciona un flujo de procesamiento completo para los datos estructurales de MRI, que incluyen [49]

- Eliminación de cráneo, corrección de campo de polarización B1 y segmentación de materia gris-blanca
- Reconstrucción de modelos de superficie cortical (superficie límite gris-blanca y superficie pial)
- Etiquetado de regiones en la superficie cortical, así como estructuras cerebrales subcorticales
- Registro no lineal de la superficie cortical de un individuo con un atlas estereotáxico
- Análisis estadístico de las diferencias morfométricas grupales.

3.4.1. Descarga

La descarga de Freesurfer se deberá realizar a través de la página oficial (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/DownloadAndInstall>). Una vez allí se descargará el archivo comprimido correspondiente al sistema operativo que se utilice.

En este caso, Linux.

A continuación se descomprimirá el fichero en /usr/local mediante el comando

```
tar -C /usr/local -xzvf freesurfer-Linux-centos6_x86_64-stable-pub-v6.0.0.tar.gz
```

El último paso será obtener la licencia, consistente en un archivo .txt. Bastará con seguir el hipervínculo ofrecido por la página oficial, el cual se encuentra en el apartado *License*, y rellenar el formulario. Tras ello, la licencia será enviada a la cuenta de correo proporcionada. Finalmente, la licencia deberá ser movida al directorio en el que se instaló el programa (/usr/local/freesurfer).

3.4.2. Utilización

Para poder utilizar Freesurfer es necesario introducir en el terminal los siguientes comandos:

```
export FREESURFER_HOME=/usr/local/freesurfer
source $FREESURFER_HOME/SetUpFreeSurfer.sh
export SUBJECTS_DIR=<path to subject data>
```

La ruta que se deberá pasar en el último comando es aquella en la que se guardarán las imágenes procesadas por Freesurfer.

3.5. Xming y PuTTY

Xming es una implementación del sistema X Window para el sistema operativo Microsoft Windows, se basa en X.Org Server, compilado en GNU Linux con el compilador MinGW y Pthreads-Win32. Xming puede utilizarse con aplicaciones Secure Shell (SSH) para realizar conexiones seguras a sesiones X11 en otros equipos de la red. Soporta PuTTY como cliente de SSH [11]. PuTTY es una implementación gratuita de SSH y Telnet para plataformas Windows y Unix, junto con un emulador de terminal *xterm* [12]. PuTTY se utiliza, en este caso, para conectarse desde el servidor remoto con Sistema Operativo (SO) Windows al servidor con SO Linux, desde el cual se usará Freesurfer para procesar las imágenes. Este procesamiento se explicará detalladamente en el siguiente capítulo.

Para usar el servidor Linux se emplearán comandos desde la consola bash, aunque también se puede utilizar un entorno gráfico para la visualización de directorios mediante el comando “nautilus”. PuTTY permite ejecutar varios procesos de forma simultánea (se abrirá un entorno para cada uno de ellos), siempre y cuando no se sobrecarguen los recursos de la computadora.

3.6. ITK-SNAP

ITK-SNAP es una aplicación de software gratuita, multiplataforma y de código abierto utilizada para segmentar estructuras en imágenes médicas en 3D.

ITK-SNAP proporciona una segmentación semiautomática utilizando métodos de contorno activo, así como la delineación manual y la navegación de imágenes. Además de estas funciones básicas, este programa ofrece diversas utilidades [8]. Algunas de ellas son:

- Segmentación manual en tres planos ortogonales a la vez.
- Soporte para muchos formatos de imagen 3D diferentes, incluyendo NIfTI y DICOM.
- Soporte para visualización concurrente, enlazada y segmentación de múltiples imágenes.
- Soporte para imágenes en color, multicanal y con variación de tiempo.
- Herramienta 3D de corte de plano para un rápido procesamiento posterior de los resultados de segmentación.

La version utilizada en este estudio es la versión 3.2.0. Por su parte, el formato de las imágenes de resonancia magnética utilizadas es NIfTI.

Capítulo 4

Métodos

4.1. Introducción

El presente estudio busca analizar los cambios en las estructuras corticales y subcorticales del cerebro. Para ello, se examinarán tanto el espesor como el volumen cortical y subcortical de pacientes *novo* y sujetos control sanos a lo largo de cuatro años. El grupo de pacientes se divide en dos subgrupos: pacientes con deterioro cognitivo leve (PD-MCI) y pacientes sin deterioro cognitivo leve (PD-CN). Los criterios comúnmente utilizados para el diagnóstico del deterioro cognitivo se recogen en el Apéndice A.

En este capítulo se describirán los requisitos de exclusión e inclusión aplicados para la elección de los sujetos para la realización del análisis. Primeramente se explicarán los criterios que utiliza PPMI; a continuación se detallarán los empleados en el presente estudio, siguiendo los criterios utilizados en Uribe et. al 2018 [52]. Finalmente se explicará el procedimiento utilizado para el tratamiento y organización de los datos, así como el procesamiento de las imágenes, el control de calidad y la construcción de los modelos predictivos.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son las características que deben tener los posibles participantes para considerar su participación en un ensayo. Describen la población y los criterios de selección de pacientes [26].

Los criterios de exclusión son las condiciones que tiene un sujeto u objeto de estudio y que, habiendo cumplido con los criterios de inclusión, pueden alterar la medición de las variables a estudiar y que, como consecuencia, lo hacen no elegible para el estudio. No son contrarios a los criterios de inclusión [46].

Es necesario definir unos criterios de inclusión y exclusión puesto que una correcta definición de los mismos aumenta las probabilidades de que el ensayo genere resultados fiables. Asimismo, los criterios de inclusión y exclusión se utilizan para proteger a las personas que participan en los ensayos.

4.2.1. Criterios de inclusión en PPMI

Criterios de inclusión de pacientes con PD

Todos sujetos incluidos en PPMI deben cumplir las siguientes características:

- Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez (deben tener temblor en reposo o bradicinesia); o bien temblor de reposo asimétrico o bradicinesia asimétrica.
- Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson de 2 años o menos en el *Screening*¹.
- Estadios I o II en la escala de Hohen y Yhar en la primera visita (*baseline*).
- No se espera que requiera medicación para la PD dentro de, al menos, 6 meses desde el inicio del estudio.
- Diagnóstico de la PD a una edad igual o superior a 30 años, tanto en hombres como en mujeres.
- Déficit del transportador de dopamina a través de exploración con SPECT.
- Capacidad para proporcionar un consentimiento informado por escrito de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (GCP, por sus siglas en inglés), la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) y las regulaciones locales.
- Disposición y capacidad de cumplir con las visitas programadas, los procedimientos de estudio requeridos y las pruebas de laboratorio.
- Las mujeres no pueden estar embarazadas, amamantando o planeando un embarazo durante el desarrollo del estudio. Se debe incluir una prueba de embarazo en orina negativa el día de la exploración de detección antes de la inyección (DaTSCAN y / o F-AV-133), así como una prueba de embarazo en suero negativa antes de la inyección de exploración de detección (solo 18F-AV-133).
- Las mujeres que participan en VMAT-2 PET deben tener un potencial no reproductivo o usar un método anticonceptivo altamente efectivo 14 días antes y hasta 24 horas después de la inyección de 18F-AV-13.

Criterios de exclusión de pacientes con PD

Los criterios de exclusión que sigue PPMI son:

- Síndromes de PD atípicos debidos a medicamentos (por ejemplo, metoclopramida, flunarizina, neurolépticos) o trastornos metabólicos (por ejemplo, enfermedad de Wilson), encefalitis o enfermedades degenerativas (por ejemplo, parálisis supranuclear progresiva).
- Tratamiento farmacológico con levodopa, agonistas de la dopamina, inhibidores de la MAO-B, amantadina u otro medicamento para la PD.
- Que haya tomado levodopa, agonistas de la dopamina, inhibidores de la MAO-B o amantadina dentro o antes de los 60 días del *baseline*.

¹Proceso mediante el cual se examina la presencia de una enfermedad

- Diagnóstico clínico de demencia según lo determinado por el investigador.
- Que haya recibido cualquiera de los siguientes medicamentos que podrían interferir con la imagen de SPECT del transportador de dopamina: neurolépticos, metoclopramida, alfa metildopa, metilfenidato, reserpina o derivado de anfetamina, dentro de los 6 meses posteriores a la selección.
- Los sujetos que, participando en VMAT-2 PET, hayan recibido cualquiera de los siguientes medicamentos que podrían interferir con F-AV-133 PET: neurolépticos, metoclopramida, alfa metildopa, metilfenidato, reserpina o derivado de anfetamina, dentro de las 2 semanas previas a la inyección realizada en el *Screening*.
- Tratamiento actual con anticoagulantes (por ejemplo, coumadin, heparina) que podría impedir la realización segura de la punción lumbar.
- Condición que impida el desempeño seguro de la punción lumbar rutinaria.
- Cualquier otra condición médica o psiquiátrica o anomalía de laboratorio que, en opinión del investigador, pudiera impedir la participación.
- Uso de medicamentos o dispositivos en investigación dentro de los 60 días anteriores al *baseline*.
- Evidencia de trastorno neurológico clínicamente significativo previamente obtenida mediante la exploración con imágenes de resonancia magnética.

Criterios de inclusión de sujetos control sanos

Por su parte, los sujetos control elegidos para formar parte de PPMI deben cumplir las siguientes condiciones:

- Tanto hombres como mujeres deben tener 30 años o más en el *screening*.
- Capacidad para proporcionar un consentimiento informado por escrito de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (GCP, por sus siglas en inglés), la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) y las regulaciones locales.
- Disposición y capacidad de cumplir con las visitas programadas, los procedimientos de estudio requeridos y las pruebas de laboratorio.
- Las mujeres no pueden estar embarazadas, amamantando o planeando un embarazo durante el desarrollo del estudio. Se incluye una prueba de embarazo en orina negativa el día de la exploración de detección antes de la inyección (DaTSCAN y / o F-AV-133), así como una prueba de embarazo en suero negativa antes de la inyección de exploración de detección (solo 18F-AV-133).
- Las mujeres que participan en VMAT-2 PET deben tener un potencial no reproductivo o usar un método anticonceptivo altamente efectivo 14 días antes y hasta 24 horas después de la inyección de 18F-AV-133.

Criterios de exclusión de sujetos control sanos

- Trastorno neurológico clínicamente significativo actual o activo (en opinión del investigador).
- Consanguinidad en primer grado (padre, hijo, hermano) con una persona con PD ideopática.
- Obtención de una puntuación menor o igual a 26 en el MoCA.
- Que haya recibido cualquiera de los siguientes medicamentos que podrían interferir con la imagen de SPECT del transportador de dopamina: neurolépticos, metoclopramida, alfa metildopa, metilfenidato, reserpina o derivado de anfetamina, en los 6 meses posteriores a la selección.
- Los sujetos que, participando en VMAT-2 PET, hayan recibido cualquiera de los siguientes medicamentos que podrían interferir con F-AV-133 PET: neurolépticos, metoclopramida, alfa metildopa, metilfenidato, reserpina o derivado de anfetamina, dentro de las 2 semanas previas F -AV-133 inyección realizada en el *Screening*.
- Tratamiento actual con anticoagulantes (por ejemplo, coumadin, heparina) que podría impedir la realización segura de la punción lumbar.
- Condición que impida el desempeño seguro de la punción lumbar rutinaria.
- Cualquier otra condición médica o psiquiátrica o anomalía de laboratorio que, en opinión del investigador, pudiera impedir la participación.
- Uso de medicamentos o dispositivos en investigación dentro de los 60 días anteriores al *baseline*.
- Evidencia de trastorno neurológico clínicamente significativo previamente obtenida mediante la exploración con imágenes de resonancia magnética.

4.3. Criterios de inclusión y exclusión utilizados en el estudio

Para la elección adecuada de los sujetos incluidos en el presente estudio y con el fin de obtener resultados óptimos, se han seguido los criterios de inclusión y exclusión elegidos en Uribe et. al 2018 [52]. Se ha considerado que estos criterios son los que mejor se adaptan a los datos obtenidos de la base de datos de PPMI; así como los más completos y adecuados de seguir por la naturaleza del estudio, en comparación con otros criterios seguidos en los diferentes artículos que han sido utilizados como referencia para la realización del proyecto. En esta sección se presentarán dichos criterios.

4.3.1. Criterios de inclusión

En este apartado se enumeran los criterios de inclusión empleados en Uribe et. al 2018 uribe2018 y, por tanto, en el presente estudio.

1. Diagnóstico reciente de la PD caracterizada por, al menos, dos de los siguientes síntomas: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez (deben tener temblor en reposo o bradicinesia); o bien temblor de reposo asimétrico o bradicinesia asimétrica.
2. Falta de tratamiento farmacológico para la Enfermedad de Parkinson.
3. Pruebas de neuroimagen de un déficit significativo de transporte de dopamina compatible con el diagnóstico clínico de la PD, descartando afecciones parecidas a la PD, como el parkinsonismo inducido por fármacos y vascular o el temblor esencial.
4. Disponibilidad de imágenes ponderadas en T1 tomadas con un escáner de 3T.
5. Pacientes de edad superior a 50 años.

Como puede observarse, la mayoría de los criterios sigue aquellos utilizados por PPMI, los cuales se han explicado anteriormente. Sin embargo, la edad mínima de los sujetos se ha elevado hasta los 50 años.

4.3.2. Criterios de exclusión

De la misma forma que en el apartado anterior, en este se procede a enumerar aquellos criterios de exclusión seguidos tanto en Uribe et. al 2018 [52] como en el presente estudio.

1. Pacientes con PD diagnosticados con demencia, disfunciones neurológicas o psiquiátricas.
2. Pacientes en primer grado de otros enfermos de Parkinson.
3. Sujetos en cuyas imágenes MRI se apreciaran distorsiones, falta de homogeneidad en la intensidad o lesiones cerebrales.

En este caso, los criterios de exclusión son los mismos que aplica PPMI tanto para los sujetos sanos como los pacientes con PD.

4.4. Extracción de los datos empleados

Los estudios longitudinales se caracterizan por la utilización tanto de imágenes como de información clínica y demográfica sobre el sujeto con el fin de analizar su evolución temporal. De esta forma, para poder estudiar el espesor y volumen cortical mediante imágenes de resonancia magnética es necesario realizar primeramente una adquisición y organización de dicha información. Como se ha indicado anteriormente, los datos utilizados proceden todos de PPMI.

Una vez realizado el registro en PPMI, el proceso de descarga es sencillo: bastará simplemente con introducir el correo y la contraseña en el apartado de descarga (figura 4.1) y, a continuación hacer “click” en *DOWNLOAD*. Esta pestaña desplegará tres opciones:

- *Study Data*: donde se recogen los datos clínicos de los sujetos.
- *Image Collections*: donde se recogen las imágenes MRI de los sujetos.

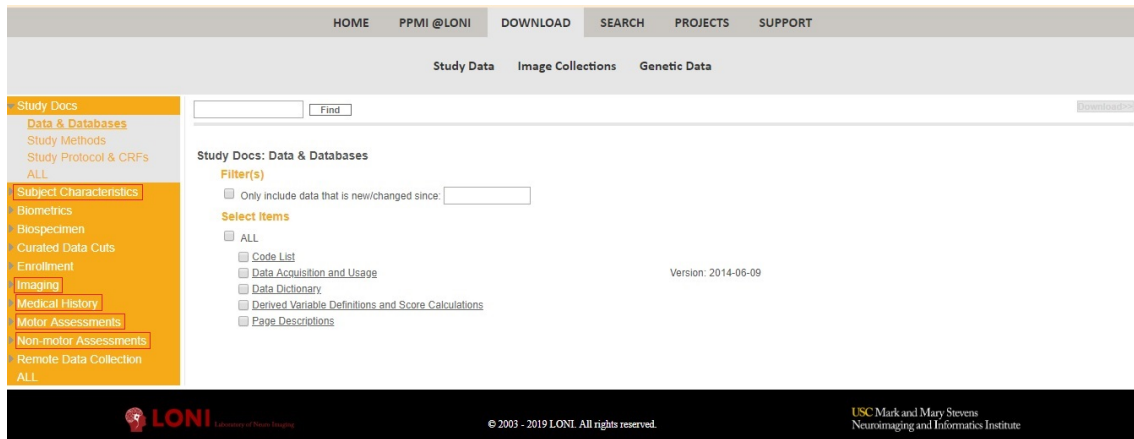


Figura 4.1: Captura de la web de PPMI. En rojo se señalan los distintos apartados de los que se ha obtenido la información clínica de los sujetos.

- *Genetic data*: donde se recogen los datos genéticos de los sujetos.

En este proyecto interesan los datos de las dos primeras opciones. En la figura 4.1 se marcan aquellos apartados de los datos clínicos en los que se encuentra la información necesaria para llevar a cabo el estudio.

Dentro de cada apartado se encuentran los archivos disponibles, bien en formato PDF o en formato .csv (Excel). Los que deberán descargarse son aquellos en formato .csv, que posteriormente deberán convertirse en formato .xlsx. De esta forma, la información obtenida de los sujetos es la siguiente:

1. Características del sujeto.
 - Historia Familiar: información sobre presencia de la enfermedad en familiares de primer y segundo grado.
 - Diagnóstico del sujeto (PD, HC, SWEED).
 - Datos demográficos: fecha de nacimiento y género.
 - Datos socioeconómicos: años de educación y mano dominante.
2. Datos sobre las imágenes de resonancia magnética: se utilizará la información sobre las imágenes de resonancia magnética, puesto que se indica en qué visitas se han tomado las imágenes. Para este estudio, se han elegido el *baseline* (BL), la visita 4 (V04), la 6 (V06) y la 10 (V10).
3. Historial médico.
 - Características de la PD: si el paciente tiene temblor, bradiquinesia, rigidez, inestabilidad postural u otro síntoma.
 - Uso de tratamiento farmacológico para la PD: Levodopa, agonistas dopaminérgicos u otro tipo.
4. Test motores.
 - UPDRS-III.
 - Modified Schwab England ADL.

5. Test no motores.

- Benton Judgement of Line Orientation.
- Geriatric Depression Scale.
- Hopkins Verbal Learning Test.
- Letter-Number Sequencing.
- Montral Congnitive Assessment.
- Semantic Fluency.
- Stait Trait Anxiety Inventory.
- Simbol-Digit Modalities.

4.5. Organización de los datos. Creación de PPMIMERGE

El análisis de la información de los sujetos resulta más fácil si los datos se encuentran recogidos en un único archivo, en este caso, en formato tabla de Excel. Es por ello que, antes de comenzar las descarga de imágenes, se llevará a cabo esta tarea. En esta sección se explicarán los pasos seguidos para crear lo que se ha denominado “PPMIMERGE”.

Una vez descargada toda la información necesaria, se ha utilizado Matlab para obtener qué pacientes poseen imágenes en T1 en las visitas elegidas. En el pseudocódigo 1 se presenta el algoritmo utilizado.

Algoritmo 1 OBTENCIÓN DE LOS SUJETOS CON IMAGEN MRI EN LAS VISITAS BL, V04, V06 Y V10

Entrada: Archivo .xlsx con la información sobre las MRI

Salida: Estructura que contiene los números de los sujetos para cada una de las visitas

- 1: Apertura del archivo Subjects_Imaging.xlsx
 - 2: Lectura del archivo Subjects_Imaging.xlsx
 - 3: Creación de contadores para cada una de las visitas
 - 4: **for** $i = 1$ hasta *final del archivo* **do**
 - 5: para cada una de las visitas se suma 1 en el contador correspondiente
 - 6: **end for**
 - 7: Creación de una estructura Imaging que contiene una subestructura para cada una de las visitas existentes en Subjects_Imaging.xlsx (cada subestructura contiene los números de los pacientes que tienen MRI en la visita correspondiente)
 - 8: Creación de la estructura strPatientsMRI con las columnas: BL, V04, V06 y V10
 - 9: Conversión de la estructura strPatientsMRI a tabla
 - 10: Cálculo del número de visitas totales (numVisits)
 - 11: Creación de una matriz de ceros de tamaño numVisits x 3
 - 12: **for** $i = 1$ hasta longitud de la columna BL **do**
 - 13: Encontrar los números de los pacientes que tienen MRI en BL y V04, BL y V06 y BL y V10 (find)
 - 14: **end for**
 - 15: Creación de la tabla ppmiViscode con una columna para el número de sujeto, una columna para la visita y otra columna para la fila de la estructura en la que se encontraba dicha visita
-

El siguiente paso será utilizar esta estructura para crear una tabla (tabla 1) compuesta por tres columnas: número de identificación del paciente, visita de la

que dispone el sujeto ($BL = 1$, $V04 = 2$, $V06 = 3$ y $V10 = 4$) y fila en la que se encontraba dicha visita en la estructura (ver algoritmo 2).

Algoritmo 2 CREACIÓN DE UNA TABLA QUE RECOGE EL NÚMERO DEL SUJETO Y LAS VISITAS QUE TIENE

Entrada: Estructura que recoge los pacientes en cada visita

Salida: Tabla con el número de identificación del sujeto, las visitas de las que dispone y fila en la que se encontraba dicha visita en la estructura de entrada

- 1: Convertir estructura de entrada a formato tabla
 - 2: Conversión de cada columna de la estructura en una matriz
 - 3: Obtención del número de visitas total
 - 4: Creación de una matriz de ceros de tamaño del número de visitas x 3
 - 5: **for** $i = 1$ hasta *tamaño de la matriz para la visita BL* **do**
 - 6: Asignación de la primera columna de la matriz de ceros a los sujetos con BL y/o V04, V06 y V10.
 - 7: Asignación de la segunda columna el número correspondiente de cada visita
 - 8: Asignación de la tercera columna al número de fila en la que se encontraba cada visita de la estructura
 - 9: **end for**
 - 10: Creación de una tabla con las tres columnas ya creadas
-

Debido a que en cada uno de los diferentes archivos de Excel obtenidos de PPMI se encuentra la información pertinente de diversos pacientes pertenecientes a esta base de datos y que en cada uno de los archivos el número de sujetos y cuáles son puede variar, es necesario obtener la información de únicamente aquellos pacientes que poseen MRI en las cuatro visitas elegidas para ese estudio. De esta forma, será necesario utilizar el algoritmo 3 para cada uno de dichos archivos. Antes de utilizar el script, será necesario abrir el fichero del cual se vayan a obtener los datos en Matlab e importarlo; así se obtendrá una tabla de Matlab que deberá ser guardada en un archivo .mat con el nombre que se dese. Una vez realizados estos pasos previos, se podrá emplear el algoritmo.

Algoritmo 3 CREACIÓN DE UNA NUEVA TABLA CON EL NÚMERO DE FILAS NECESARIO

Entrada: Archivo .xlsx proporcionado por PPMI

Salida: Nueva tabla con la información de, únicamente, los sujetos útiles para el estudio

- 1: Cargar el archivo .mat que contiene la tabla los pacientes con MRI en las visitas escogidas
 - 2: Definir el número de filas que debe tener la nueva tabla (2187) según el número de visitas totales (2186).
 - 3: Cargar el archivo .mat creado anteriormente
 - 4: Obtención de todas las visitas existentes en el archivo .mat
 - 5: Creación de una matriz de ceros de tamaño de la tabla (286 x 1)
 - 6: **for** $i = 1$ hasta *final de la tabla* **do**
 - 7: Llamada a la función `convert_viscode`
 - 8: Encontrar aquellos pacientes que coincidan en las tablas 1 y 2 en la visita correspondiente
 - 9: **end for**
 - 10: Se guardan los nombres de cada columna
 - 11: Se guarda el tipo de de variable de cada columna
 - 12: Definición de la tabla que se va a obtener finalmente
 - 13: Obtención de la tabla final
 - 14: Función `convert_viscode` que convierte las visitas BL, V04, V06 y V10 en variables las numéricas 1, 2, 3 y 4 respectivamente.
-

Tras obtenerse todas las tablas necesarias, el siguiente paso será indexarlas en una sola. Debido a que cada tabla obtenida mediante el logaritmo anterior cuenta con numerosas columnas y que no todas precisan ser incluidas en PPMIMERGE, primero deben elegirse aquellas columnas que son relevantes y cuya información es útil para el proyecto. Una vez elegidas, aunar todas en una sola tabla resultará una tarea sencilla, y se realizará mediante el algoritmo 4, el cual se presenta a continuación.

Algoritmo 4 CREACIÓN DE PPMIERGE

Entrada: Tablas de Matlab con la información de los pacientes

Salida: Tabla que recoge todos los pacientes, con sus datos en las visitas correspondientes (PPMIMERGE)

- 1: Se cargan las tablas de Matlab con la información de los pacientes
 - 2: Obtención de la puntuación total del GDS-15
 - 3: Obtención de la edad actual
 - 4: Obtención de la edad en el momento en el que se realizó la visita
 - 5: Obtención de la puntuación total del STAI-Y
 - 6: Obtención de la puntuación total del UPDRS-III
 - 7: Se guarda la columna deseada de cada una de las tablas en una variable
 - 8: Combinación de las diversas columnas para formar una única tabla final
-

Esta tabla, de tamaño 55 x 2187, se guardará en formato .xlsx para que sea más fácil de visualizar.

4.6. Aplicación de los criterios de inclusión y exclusión

Debido a que no todos los sujetos incluidos en PPMIMERGE cumplen con los criterios de inclusión y exclusión y a partir de PPMIMERGE se realizará un filtrado con el fin de obtener aquellos que finalmente formen parte de la batería de sujetos a estudiar en el presente proyecto. De esta forma, se empleará un algoritmo que realice el filtrado de forma automática (ver algoritmo 5).

Algoritmo 5 APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Entrada: PPMIMERGE

Salida: Tabla que recoge todos los pacientes que formarán parte del estudio

- 1: Cargar PPMIMERGE
 - 2: Conversión diagnóstico HC / PD a 0 / 1
 - 3: Eliminación de aquellos sujetos que no sean PD o HC
 - 4: Eliminación de aquellas visitas que no tengan MRI o DAT-SPECT
 - 5: Eliminación de aquellos sujetos que tengan menos de 50 años en alguna de las visitas
 - 6: Eliminación de aquellos sujetos que tengan pacientes en primer grado con PD (padres, hermanos, hijos)
 - 7: Eliminación de aquellos sujetos con demencia (valor 3 en la columna "COGSTATE")
 - 8: Eliminación de aquellos sujetos que cuyo género sea distinto de 1 (hombre) o 2 (mujer), en este caso 0
 - 9: Eliminación de aquellos sujetos que tengan sólo una visita
 - 10: Obtención de aquellos sujetos que tengan MCI (valor 2 en la columna "COGSTATE" en alguna de las visitas)
-

De esta forma, se obtendrá el número de identificador de los pacientes que formarán parte del estudio (con y sin MCI) así como el número total de visitas, es decir, de imágenes con las que se podrá trabajar (341).

El motivo por el que se han eliminado los sujetos con sólo una visita disponible radica en el hecho de que, en la gran mayoría de los casos, dicha visita es el *baseline*, dando lugar a un gran número de primeras visitas en comparación con las siguientes. Además, en el *baseline* no se realiza el test MoCA, el cual aporta información muy relevante sobre la enfermedad, por lo que disponer de un gran número de imágenes en dicha visita, en comparación con el de las demás, no resulta necesario.

Una vez recogidos aquellos sujetos que formarán parte del presente estudio, se procederá a la descarga de sus imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 a través de la plataforma de PPMI.

4.7. Descarga de las MRI-T1 de PPMI

El proceso de descarga de las imágenes comienza de la misma forma que el de los datos, ya explicado anteriormente. Sin embargo, esta vez deberá elegirse la opción *Image Collections*.

La decarga de las imágenes se puede realizar por dos vías, las cuales se explicarán a continuación; aunque, se recomienda usar la segunda, por ser más rápida.

4.7.1. Primera forma: *Search*

Esta forma resulta más básica, pudiendo filtrar los resultados de búsqueda según:

1. ***Subject ID***, que permite introducir el identificador de uno varios sujetos concretos.
2. ***Research Group*** (Grupo al que pertenecen los sujetos)
 - ***Control***: sujetos control sanos.
 - ***GenCohortPD (Genetic Cohort-PD)***: pacientes con, al menos dos, de los siguientes síntomas: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez (deben tener temblor en reposo o bradicinesia); O bien temblor de reposo asimétrico o bradicinesia asimétrica. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson de 7 años o menos en el *Screening*.
 - ***GenCohortPDUnaff (Unaffected Individuals)***: individuos de 45 años o más al inicio del estudio con una mutación LRRK2 o GBA y/o parientes de primer grado con una mutación LRRK2 o GBA; o bien de 30 años o más al inicio del estudio con una mutación SNCA y/o parientes de primer grado con individuos con una mutación SNCA. No se incluyen pacientes con PD clínicamente diagnosticada.
 - ***GenRegPD (Genetic Registry)***: Individuos con una mutación en los genes LRRK2, GBA o SNCA y/o un pariente de primer grado con una mutación en dichos genes.
 - ***PD***: pacientes con, al menos, dos de los siguientes: temblor en reposo, bradiquinesia, rigidez (deben tener temblor en reposo o bradiquinesia); o bien temblor de reposo asimétrico o bradiquinesia asimétrica. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson de 2 años o menos en el *Screening*. Un diagnóstico de enfermedad de Parkinson durante 2 años o menos en el cribado.

- **Phantom**
 - **Prodromal**: estos sujetos deben demostrar hiposmia y/o RBD, además deben ser elegibles en función de la evaluación DaTSCAN por núcleo de imagen.
 - **SWEDD**: sujetos con síntomas propios de la PD pero sin evidencia de déficit dopaminérgico.
3. **Sex**, que permite escoger el género de los sujetos a buscar
 - Masculino
 - Femenino
 4. **Age**: se puede escoger un rango de edad determinado.
 5. **Modality** (Tipo de imagen)
 - **MRI**: Imagen de resonancia magnética.
 - **fMRI**: Imagen por resonancia magnética funcional.
 - **PET**: Tomografía de emisión de positrones.
 - **SPECT**: Tomografía computarizada de emisión monofotónica.
 - **CT**: Tomografía computarizada.
 - **DTI**: Imagen de tensor de difusión.
 6. **Weighting** (Ponderación), en el caso de las MRI, que serán las imágenes a utilizar:
 - **PD**: Densidad de protones.
 - **T1**: Ponderadas en T1.
 - **T2**: Ponderadas en T2.
 7. **Slice Thickness** (Grosor de los slices): se puede escoger un rango en mm.
 8. **Acquisition Plane** (Plano de adquisición)
 - **Axial**
 - **Coronal**
 - **Sagital**

Asimismo, los resultados de la búsqueda se pueden ordenar en función de la edad, el grupo, el género y la especie, pudiendo incluirse dos parámetros de ordenación. Mientras que en la figura 4.2 se puede observar la interfaz utilizada por PPMI para la realización de esta primera forma de búsqueda, en la figura 4.3 se muestra el resultado de la misma.

4.7.2. Segunda forma: *Advanced Search*

Esta segunda forma es más completa, pues permite introducir un mayor número de filtros en la búsqueda de los sujetos. De esta forma, los filtros disponibles son :

1. **SEARCH SECTION**, que dispone de las siguientes opciones a incluir en la búsqueda:

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

Enter your selection criteria using the form below. Simple search returns only raw (unprocessed) images. To search for processed images, use the Advanced Search option.

SUBJECT INFORMATION		IMAGE INFORMATION	
Subject ID: <input type="text"/>	Leave blank unless searching for a specific subject.	Modality: MRI	
Research Group: All		Series Description: <input type="text"/>	
Sex: Both		Weighting: <input type="text"/>	
Age: Equals <input type="text"/> years		Slice Thickness: Equals <input type="text"/> mm	
		Acquisition Plane: <input type="text"/>	

SEARCH RESULTS

Order By: and then by: Image Count: 500


 LONI University of Texas at Dallas © 2003 - 2019 LONI. All rights reserved. USC Mark and Mary Stevens Neuroimaging and Informatics Institute

Figura 4.2: Captura de la web de PPMI. Primera forma de búsqueda

(3 of 35) < prev 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 next >

Subject	Research Group	Sex	Scan Date	Age	Modality	Series Description	Weighting	Slice Thickness	Acquisition Plane	View*	Select All
3108	PD	F	4/24/2013	52	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3108	PD	F	5/06/2015	54	MRI	Sag MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3111	PD	M	5/26/2011	65	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3111	PD	M	5/23/2012	66	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3111	PD	M	5/29/2013	67	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3113	PD	F	8/01/2011	59	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3113	PD	F	7/18/2012	60	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3113	PD	F	7/17/2013	61	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3116	PD	M	11/09/2011	65	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3116	PD	M	11/14/2012	66	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3116	PD	M	11/13/2013	67	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	AXIAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3116	PD	M	12/09/2015	69	MRI	Sag MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3118	PD	M	1/25/2012	60	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3118	PD	M	1/23/2013	61	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3118	PD	M	2/19/2014	62	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3118	PD	M	2/24/2016	64	MRI	MPRAGE GRAPPA2	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
						Sag MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3119	PD	M	2/29/2012	64	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3119	PD	M	2/20/2013	65	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3119	PD	M	3/12/2014	66	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3120	PD	F	4/17/2013	50	MRI	MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3120	PD	F	5/21/2014	52	MRI	Sag MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
3120	PD	F	5/18/2016	54	MRI	MPRAGE GRAPPA2	T1	1.2	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>
						Sag MPRAGE GRAPPA	T1	1.0	SAGITTAL	VIEW	<input type="checkbox"/>

Figura 4.3: Captura de la web de PPMI. Resultado de la primera forma de búsqueda

- **Subject**, que permitirá filtrar la búsqueda con características de los sujetos.
 - *Subject ID*, que permite introducir el identificador de uno varios sujetos concretos.
 - *Age*: se puede escoger un rango de edad determinado o una edad concreta.
 - *Sex*, que permite escoger el género de los sujetos a buscar
 - *Female* (Femenino)
 - *Male* (Masculino)
 - *Unknown* (Desconocido)
 - *Weight* (Peso del sujeto en kilogramos).
 - *Research Group* (Grupo al que pertenecen los sujetos)
 - *Control*: Sujetos control sanos
 - *GenCohortPD* (Genetic Cohort-PD): pacientes con, al menos dos, de los siguientes síntomas: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez (deben tener temblor en reposo o bradicinesia); O bien temblor de reposo asimétrico o bradicinesia asimétrica. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson de 7 años o menos en el *Screening*.
 - *GenCohortPDUnaff* (Unaffected Individuals): individuos de 45 años o más al inicio del estudio con una mutación LRRK2 o GBA y/o parientes de primer grado con una mutación LRRK2 o GBA; o bien de 30 años o más al inicio del estudio con una mutación SNCA y/o parientes de primer grado con individuos con una mutación SNCA. No se incluyen pacientes con PD clínicamente diagnosticada.
 - *GenRegPD* (Genetic Registry): Individuos con una mutación en los genes LRRK2, GBA o SNCA y/o un pariente de primer grado con una mutación en dichos genes.
 - *PD*: pacientes con, al menos, dos de los siguientes: temblor en reposo, bradiquinesia, rigidez (deben tener temblor en reposo o bradiquinesia); o bien temblor de reposo asimétrico o bradiquinesia asimétrica. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson de 2 a 0
 - *Phantom*
 - *Prodromal*: estos sujetos deben demostrar hiposmia y/o RBD, además deben ser elegibles en función de la evaluación DaTSCAN por núcleo de imagen.
 - *SWEDD*: sujetos con síntomas propios de la PD pero sin evidencia de déficit dopaminérgico.
- *Assessments*, que permitirá elegir la puntuación obtenida en el GDS.
- *Study/Visit*, que permitirá filtrar la búsqueda en función de las visitas que tengan o puedan tener los sujetos.
- *Image*, que permitirá filtrar la búsqueda en función del tipo de imagen.
 - *Image Description* (Descripción de la imagen)
 - *Image ID* (Identificador de la imagen)
 - *Modality* (Tipo de imagen)
 - CT: Tomografía computarizada.

- DTI: Imagen de tensor de difusión.
 - MRI: Imagen de resonancia magnética.
 - PET: Tomografía de emisión de positrones.
 - SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica
 - fMRI: Imagen por resonancia magnética funcional.
 - *Imaging Protocol*, que permitirá filtrar la búsqueda en función del protocolo de la imagen.
 - *Acquisition Plane*
 - Axial
 - Coronal
 - Sagital
 - *Field Strength* (tesla), que permite elegir el intervalo de fuerza del campo magnético (en T).
 - *Manufacturer*, que permite elegir la máquina con la que se ha tomado la imagen.
 - 0000000
 - *GE MEDICAL SYSTEMS—PMOD Technologies*
 - *Philips Medical Systems—PMOD Technologies*
 - *SIEMENS—PMOD Technologies*
 - *GE MEDICAL SYSTEMS*
 - *Philips Medical Systems*
 - *SIEMENS*
 - *Matrix Z*
 - *Mfg Model*
 - *Slice Thickness* (mm), que permite elegir un intervalo de grosor de los slices de la imagen en mm
 - *Weighting* (ponderación)
 - PD: Densidad de protones.
 - T1: Ponderadas en T1.
 - T2: Ponderadas en T2.
 - *Image Processing*
 - *Image File Type*
 - *Anatomic Structure*
 - *Tissue Type*
 - *Laterality*
 - *Registration*
2. **IMAGE TYPES**, que dispone de las siguientes opciones a incluir en la búsqueda:
- *Original*
 - *Pre-processed*
 - *Post-processed*

The screenshot displays the PPMI search interface, divided into several sections:

- Search Options:** Includes checkboxes for 'Exclude Previous Downloads', 'ProjectPhase', 'Subject', 'Subject Specific Information', 'Assessments', 'Study/Visit', 'Image', 'Imaging Protocol', 'Image Status', and 'Image Processing'. It also has 'IMAGE TYPES' (Original, Pre-processed, Post-processed) and 'Display Options' (Order by: Subject ID, and).
- Search Criteria:** A central area with 'RESET ALL' and 'SEARCH' buttons. It contains:
 - PROJECT/PHASE:** Projects (checked), PPMI (checked).
 - SUBJECT:** Subject ID (text input), Age (years) (dropdown), Sex (Both), Weight (kgs) (dropdown). Research Group includes Control, GenCohort PD, GenReg PD, GenReg Unaff, Phantom, and Volunteer.
 - ASSESSMENTS:** GDSCALE Total Score (dropdown).
 - STUDY/VISIT:** Study Date and Archive Date (dropdowns). A list of visits including Screening, Baseline, and various months (3, 6, 9, 12, 16, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 72, 84). Other visits include Symptomatic Therapy, Premature Withdrawal, and Unscheduled Visits 01-06.
 - IMAGE:** Image Description (text input), Image ID (text input). Modality includes CT, DTI, MRI (checked), PET, SPECT, and fMRI.
 - IMAGING PROTOCOL:** Acquisition Plane (AXIAL, SAGITTAL, CORONAL), Field Strength (tesla) (dropdown), Manufacturer (GE MEDICAL SYSTEMS/PMOD Technologies, Philips Medical Systems/PMOD Technologies, SIEMENS/PMOD Technologies), Matrix Z, and Mfg Model (Achieva, Biograph_mMR, DISCOVERY MR750v, GENESIS_SIGNA, Ingenia, Optima MR450v, Prisma_fit, SIGNA HDx, Signa HDxt/PMOD, Symphony, TrioTim, Verio). Slice Thickness (mm) (dropdown) and Weighting (PD, T1, T2).
 - IMAGE PROCESSING:** Image File Type (image volume), Anatomic Structure (Brain), Tissue Type (All), Laterality (Both), and Registration (native, Corrected EPI, T1).

Figura 4.4: Captura de la web de PPMI. Segunda forma de búsqueda

3. **Display Options**, permitiendo ordenar la búsqueda en función del número de identificador del sujeto, el grupo al que pertenece y el género, pudiendo elegir dos parámetros de ordenación.

Mientras que en la figura 4.2 se puede observar la interfaz utilizada por PPMI para la realización de esta segunda forma de búsqueda, en la figura 4.3 se muestra el resultado de la misma.

PPMI permite elegir bien todas las imágenes disponibles para un determinado paciente, bien una imagen determinada. Una vez elegidas las imágenes que se desean descargar, se deberá crear (si es la primera vez que se realiza la descarga de imágenes) o elegir una colección. En este caso se han creado tres:

- HC, en la que se guardarán aquellos los sujetos control sanos
- PD-CN, en la que se guardarán aquellos pacientes sin MCI
- PD-MCI, en la que se guardarán aquellos pacientes sin MCI

La descarga de imágenes se hace desde la colección de datos. Para acceder a las colecciones creadas basta entrar en la pestaña “Data collections”, donde aparecerán las colecciones que se hayan creado. A partir de ahí se elegirá una de las colecciones

Your Current Search		Displaying Results 61-80 of 1701		0 images selected		Select All		CSV Download
SUBJECT		STUDY		IMAGE		Description		
Select	Subject ID	Sex	Select	Age	Select	View	Description	Type
<input type="checkbox"/>	3107	M	<input type="checkbox"/>	73.7	<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space Sag MPRAGE GRAPPA	Processed
<input type="checkbox"/>	3108	F	<input type="checkbox"/>	50.9	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VIEW	T1-anatomical	Processed
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	51.8	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VIEW	T1-anatomical	Processed
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	53.8	<input type="checkbox"/>	VIEW	Sag MPRAGE GRAPPA	Original
<input type="checkbox"/>	3111	M	<input type="checkbox"/>	64.7	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VIEW	T1-anatomical	Processed
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	65.7	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VIEW	T1-anatomical	Processed
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	66.7	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original
<input type="checkbox"/>	3113	F	<input type="checkbox"/>	59.3	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VIEW	T1-anatomical	Processed
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	60.3	<input type="checkbox"/>	VIEW	MPRAGE GRAPPA	Original
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VIEW	T2 in T1-anatomical space	Processed

Figura 4.5: Captura de la web de PPMI. Resultado de segunda forma de búsqueda

y se marcará la casilla de las imágenes que se deseen descargar. Se pueden elegir una a una o bien haciendo click en el botón “All”, marcando así todas las imágenes de la colección. Por defecto se encuentra marcada la casilla “As Archived”, lo que hará que las imágenes se descarguen en formato *DICOM*. Para descargarlas en formato *NIfTI*, se deberá elegir la casilla “*NIfTI*” y bastará simplemente con pulsar cualquiera de los dos botones de descarga: “1-CLICK TO DOWNLOAD” o “ADVANCED DOWNLOAD”. Ambas opciones permitirán descargar tanto las imágenes como sus archivos .xml correspondientes, sin embargo se ha usado la primera opción. En la figura 4.6 se muestra la interfaz para la descarga de las imágenes.

Para descargar las imágenes se pulsará “Download Zip File”, mientras que para descargar los archivos .xml se pulsará “Download Metadata”, tal y como se muestra en la figura 4.7.

4.8. Organización de los datos

4.8.1. Organización de las imágenes

Las imágenes se descargarán en formato comprimido .zip que tendrá el mismo nombre que el de la colección de la que se han descargado las imágenes; sin embargo, al descomprimirlo, la carpeta se llamará PPMI. Dentro de ella se encuentra una carpeta para cada uno de los pacientes elegidos y dentro de ella una carpeta dependiendo de la forma de adquisición de la imagen:

- *MPRAGE_GRAPPA*
- *Sag_MPRAGE_GRAPPA*
- *MPRAGE_GRAPPA2*
- *MPRAGE_T1_SAG*
- *SAG_MPRAGE_GRAPPA*

Search | Advanced Search (beta) | Data Collections

COLLECTIONS

REFRESH COUNTS

Collection: PD-NC

As Archived NiFTI MINC ANALYZE

1-CLICK DOWNLOAD ADVANCED DOWNLOAD

246 items selected REMOVE REGROUP

Subject	Group	Sex	Age	Visit	Modality	Description	Type	Acq Date	Format	Downloaded	All
3111	PD	M	67	7	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	5/29/2013	DCM	5/23/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3111	PD	M	65	1	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	5/26/2011	DCM	5/31/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3111	PD	M	66	5	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	5/23/2012	DCM	5/23/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3113	PD	F	61	7	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	7/17/2013	DCM	5/23/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3113	PD	F	60	5	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	7/18/2012	DCM	5/23/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3113	PD	F	59	1	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	8/01/2011	DCM	5/23/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3119	PD	M	66	7	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	3/12/2014	DCM	5/07/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3119	PD	M	65	5	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	2/20/2013	DCM	5/07/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3119	PD	M	64	1	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	2/29/2012	DCM	5/07/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3122	PD	M	62	1	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	5/09/2012	DCM	5/09/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3122	PD	M	63	5	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	5/22/2013	DCM	5/09/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3123	PD	M	73	11	MRI	Seq MPRAGE GRAPPA	Original	6/09/2016	DCM	5/07/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3123	PD	M	73	11	MRI	MPRAGE GRAPPA2	Original	6/09/2016	DCM	5/07/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3123	PD	M	70	21	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	6/19/2013	DCM	5/07/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3123	PD	M	69	1	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	6/13/2012	DCM	5/07/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3123	PD	M	71	7	MRI	Seq MPRAGE GRAPPA	Original	5/21/2014	DCM	5/07/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3126	PD	M	66	7	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	7/23/2014	DCM	5/07/2019	<input checked="" type="checkbox"/>
3126	PD	M	65	21	MRI	MPRAGE GRAPPA	Original	9/18/2013	DCM	5/07/2019	<input checked="" type="checkbox"/>

Figura 4.6: Captura de la web de PPMI. En azul se resalta la casilla “All”, en rojo se resalta la casilla “NiFTI” y en verde se resaltan ambos botones de descarga.

1-Click Download

i

- This download will stop if your connection is interrupted or session expires.
- For more download options, close this window and then click the Advanced Download button on the Collections page.

Download Zip File

Size: 2.62 GB Time estimate: ...

Download Metadata

CLOSE WINDOW

Figura 4.7: Captura de la web de PPMI. En rojo se resalta el botón “Download Zip File” y en verde el botón “Download Metadata”

Dependiendo de qué imágenes se han tomado con qué forma de adquisición, así aparecerá una carpeta para cada visita dentro de la carpeta del tipo de imagen. Dicha carpeta tendrá un nombre en función de la fecha en la que se tomó la imagen, y contendrá una carpeta cuyo nombre será el identificador de la imagen y que, finalmente, contendrá la imagen de la visita. El nombre de esta imagen está compuesto por el número de identificación del sujeto, la fecha en la que se tomó la imagen y el número de identificación de la misma. Esta organización es igual para los archivos .xml.

Debido a que esta estructura de carpetas es demasiado complicada y puede dificultar posteriores utilidades de las imágenes, se ha desarrollado un algoritmo con el fin de crear una estructura más sencilla e intuitiva (ver algoritmo 6).

Algoritmo 6 ORGANIZACIÓN DE LAS IMÁGENES

Entrada: Rutas en las que se encuentran las imágenes

Salida: Nueva estructura de carpetas

```

1: for  $i = 3$  hasta numero de carpetas de los sujetos do
2:   Creación de una carpeta para cada uno de los sujetos cuyo nombre es el identificador del sujeto
3:   Creación de una carpeta para cada una de las cuatro visitas dentro de la carpeta del sujeto
4:   Definición de los tipos de carpetas existentes según el tipo de imagen
5:   if existe la carpeta del tipo de imagen then
6:     Buscar carpetas que empiecen por 2
7:     Crear un array de ceros del tamaño del número de carpetas que empiezan por 2 para almacenar los años de las imágenes
8:     Crear un cell array del tamaño de la ruta de la imagen que empieza por 2
9:     for  $j = 1$  hasta número de carpetas que empiezan por 2 do
10:      Convertir el string del año contenida en el nombre de la carpeta a número y almacenarlo en una variable
11:      Guardar la ruta de la carpeta que empieza por 2 en el cell array en una variable
12:    end for
13:  end if
14:  Almacenar todas las variables de los años en el array de ceros
15:  Almacenar la ruta de las carpetas en el cell array
16:  for  $m = 1$  hasta longitud del array de los años do
17:    resta de los años (0: BL, 1: V04, 2:V06, 4:V10)
18:    if resultado de la resta es 0 then
19:      Copiar la imagen en la ruta de destino con el nombre BL_raw
20:    else
21:      resultado de la resta es 1 Copiar la imagen en la ruta de destino con el nombre V04_raw
22:    else
23:      resultado de la resta es 2 Copiar la imagen en la ruta de destino con el nombre V06_raw
24:    else
25:      resultado de la resta es 4 Copiar la imagen en la ruta de destino con el nombre V10_raw
26:    end if
27:  end for
28: end for

```

4.8.2. Organización de los archivos xml

Los archivos xml recogen información tanto sobre las imágenes como sobre el sujeto. Al ser descargados, se obtendrán dos tipos de archivos xml. El primer tipo recoge sólo el ID del sujeto, el UID de la imagen, el estudio y la serie, y tiene la misma

estructura que las imágenes. El segundo tipo se almacena en el mismo directorio y recoge la siguiente información:

- Fecha en la que se tomó la imagen.
- UID de la imagen.
- Tipo de imagen e información relacionada con la adquisición de la misma.
- ID del sujeto.
- Diagnóstico.
- Género.
- Edad.
- Peso.

Este segundo tipo es el que se utilizará posteriormente para extraer la información más relevante (fecha de la imagen, UID de la imagen e ID del sujeto, diagnóstico, edad y género). Estos archivos se guardarán todos juntos en un mismo directorio y su nombre se cambiará en función de la visita en la que se tomó la imagen mediante un algoritmo, el cual se describirá a continuación:

Algoritmo 7 ORGANIZACIÓN DE LOS ARCHIVOS XML

Entrada: Rutas en las que se encuentran los archivos xml

Salida: Nueva estructura de organización

- 1: Creación de una estructura en la que se guardará la información relevante de los archivos xml
 - 2: **for** $i = 1$ hasta *numero de carpetas de los sujetos* **do**
 - 3: Lectura del archivo xml mediante la función `xml2struct`
 - 4: **if** la fecha de la imagen es 'Baseline' **then**
 - 5: Copiar el archivo xml en una nueva carpeta con el nombre formado por el ID del sujeto.BL la fecha de la imagen es 'Month 12'
 - 6: Copiar el archivo xml en una nueva carpeta con el nombre formado por el ID del sujeto_V04 la fecha de la imagen es 'Month 24'
 - 7: Copiar el archivo xml en una nueva carpeta con el nombre formado por el ID del sujeto_V06 la fecha de la imagen es 'Month 48'
 - 8: Copiar el archivo xml en una nueva carpeta con el nombre formado por el ID del sujeto_V10
 - 9: **end if**
 - 10: **end for**
-

4.9. Procesamiento de las imágenes mediante Freesurfer

4.9.1. Recon-all

El procesamiento de imágenes se lleva a cabo mediante la función `recon-all`. El nombre de esta función viene de la palabra “reconstrucción”, puesto que reconstruye una superficie cortical a partir de una imagen de T1 en la que se distingan correctamente las sustancias gris y blanca. Esta función procesa y analiza la imagen con el objetivo de obtener información estadística sobre la mismas, y sus etapas generales se muestran en la imagen 4.8.

Sin embargo, la función `recon-all` ejecuta diversas subetapas, las cuales se describen a continuación:

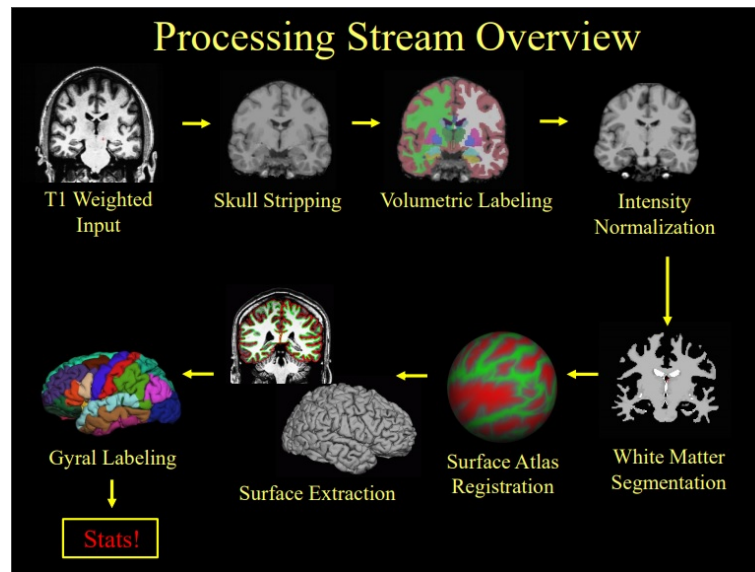


Figura 4.8: Etapas generales de la función recon-all

1. **Corrección de movimiento:** En el caso de que existan múltiples volúmenes de origen, este primer paso corregirá las pequeñas variaciones entre ellos y calculará la media. Los datos de entrada serán los volúmenes que se encuentran en los archivos *mri/orig/XXX.mgz*, siendo $XXX=001,0002,etc$. La salida será el volumen *mri/orig.mgz*. En el caso de encontrarse sólo un único archivo *XXX.mgz*, este será considerado como *mri/orig.mgz*. Si no se encuentra un volumen, entonces se producirán errores en el proceso.
2. **Corrección de intensidad no uniforme:** Se realiza una normalización no paramétrica de la intensidad no uniforme (N3); es decir, corrige la no uniformidad de la intensidad en los datos de MRI.
3. **Talairach:** Se calcula la transformación afín a partir del volumen inicial al atlas MNI305, creando los archivos *mri/transform/talairach.auto.xfm* y *talairach.xfm*.
Varios de los procesos posteriores utilizan coordenadas de talairach como puntos de partida.
4. **Normalización:** Se realiza una segunda normalización de la intensidad del volumen original *orig.mgz*. El resultado se guarda en *mri/T1.mgz*. Esta etapa tiene como objetivo corregir las fluctuaciones en la intensidad que, de otra manera, harían que la segmentación basada en la intensidad fuese mucho más difícil. Las intensidades para todos los vóxeles se escalan de modo que la intensidad media de la materia blanca sea 110.
5. **Eliminación del cráneo:** En esta etapa se elimina el cráneo de *mri/T1.mgz* y se almacena el resultado en *mri/brainmask.auto.mgz* y *mri/brainmask.mgz*.
6. **Segmentación subcortical automática:** Esta etapa se desarrolla en seis pasos:
 - a) Registro de EM (GCA): Los cálculos se transforman para alinear el volumen *mri/nu.mgz* con el atlas GCA predeterminado que se encuentra en

FREESURFER_HOME/average.

- b) Normalización CA: Calcula una transformada no lineal para alinearse con el atlas GCA.
 - c) Eliminación del cuello: La región del cuello se elimina del volumen corregido por NU (*mri/nu.mgz*). Hace uso de la transformación calculada en el paso anterior.
 - d) Registro de EM con cráneo: Los cálculos se transforman para alinear el volumen *mri/nu_noneck.mgz* creado en el paso previo con el volumen GCA procesando el cráneo.
 - e) Etiquetado CA: Etiqueta las estructuras subcorticales basándose en modelo GCA y crea los archivos *mri/aseg.auto.mgz* y *mri/aseg.mgz*.
7. **ASeg Stats:** Calcula estadísticas sobre las estructuras subcorticales segmentadas que se encuentran en *mri/aseg.mgz*. El resultado se guarda en *stats/aseg.stats* y de él se pueden extraer los datos necesarios para realizar un estudio trasversal. Debido a que este estudio no es trasversal, sino longitudinal, serán precisos otros tipos de procesamiento.
 8. **Normalización 2:** Realiza una segunda corrección de intensidad utilizando únicamente el volumen cerebral como entrada y crea un nuevo volumen de *brain.mgz*. La normalización de la intensidad funciona mejor cuando se retira el cráneo, por lo que debe realizarse después de este paso.
 9. **Segmentación de la materia blanca:** En este paso se intenta separar la materia blanca de todo lo demás del archivo *mri/brain.mgz*. Para ello, utiliza restricciones de intensidad, vecindad y suavizado. El resultado se guarda en *mri/wm.mgz*.
 10. **Corte/relleno:** Se crea la masa subcortical a partir de la cual se calculará la superficie. En este paso, el hipotálamo se extrae del cerebelo y los hemisferios se separan. El hemisferio izquierdo se binariza a 255, mientras que el izquierdo se binariza a 127. La entrada es *mri/wm.mgz* y la salida es *mri/filled.mgz*. Cabe destacar que esta es la última etapa del procesamiento volumétrico.
 11. **Teselación:** Este es el paso donde se crea la superficie orig (*surf/?h.orig.nofix*) cubriendo el hemisferio con triángulos. Los lugares donde se unen los puntos de los triángulos se llaman vértices.
 12. **Suavizado de superficie orig:** Tras la teselación, la superficie original es muy angulosa debido a que cada triángulo está en el borde de una cara de vóxel y, por lo tanto, están en ángulo recto entre sí. En este paso se ajustan ligeramente las posiciones de los vértices para reducir el ángulo. Esto es necesario para los procesos de inflación que se realizarán posteriormente. El resultado de este proceso es la superficie *surf/?h.smoothwm(.nofix)*.
 13. **Inflado:** En este paso se produce un inflado de la superficie *surf/?h.smoothwm(.nofix)* para crear *surf/?h.inflated*. La inflación intenta minimizar la distorsión métrica para que las distancias y las áreas se conserven; es decir, que la superficie no se estire.

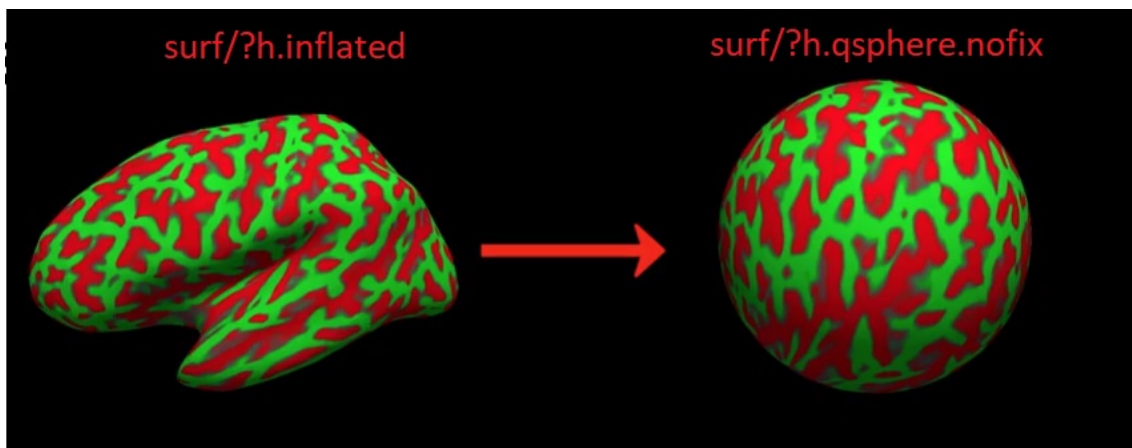


Figura 4.9: Representación gráfica del paso 14.

14. **QSphere:** Este es el paso inicial de la fijación automática de topologías. Consiste en una transformación esférica cuasi-homeomórfica de la superficie inflada (véase la figura 4.10) diseñada para localizar defectos topológicos con el fin de preparar la superficie para el siguiente paso. El resultado de esto es el archivo *surf/?h.qsphere.nofix*.
15. **Corrector automático de topologías:** Encuentra y elimina defectos topológicos (agujeros en el hemisferio) utilizando *surf/?h.qsphere.nofix*, y cambia la superficie original (*surf/?h.orig.nofix*) para eliminar los defectos. Cambia el número de vértices y crea *surf/?h.orig* (fijando iterativamente *surf/?h.orig.nofix*).
16. **Superficies finales:** Crea las superficies *?h.white* y *?h.pial*, así como el archivo de grosor *?h.thickness* y el archivo de curvatura *?h.curv*. La superficie blanca se crea al “empujar” la superficie original para que siga de cerca el gradiente de intensidad blanco-gris que se encuentra en el volumen T1. La superficie pial se crea expandiendo la superficie blanca de modo que siga de cerca el gradiente de intensidad existente entre el fluido cerebrospinal (CSF) y la materia gris.
17. **Máscara del ribete cortical:** Crea máscaras de volumen binario del ribete cortical; es decir, cada vóxel es un 1 o un 0 dependiendo de si forma parte del ribete cortical o no. El resultado se guarda como *?h.ribbon.mgz*.
18. **Inflado esférico:** En este paso se infla la superficie original de la esfera mientras minimiza la distorsión métrica. Este paso es necesario para registrar la superficie en el atlas esférico. El resultado se guarda como *?surf/?h.sphere*.
19. **Registro de la superficie ipsilateral (morfología esférica):** Registra la superficie de origen en el atlas esférico a partir de *surf/?h.sphere*. Las superficies se registran primero de forma gruesa, alineando los patrones de plegado a gran escala que se encuentran en *?h.sulc* y, posteriormente, se ajustan con precisión utilizando los patrones a pequeña escala como en *?h.curv*. Genera el archivo *surf/?h.sphere.reg*.
20. **Registro de la superficie contralateral (morfología esférica):** Este paso es análogo al anterior, pero esta vez se registra en el atlas contralateral. Genera

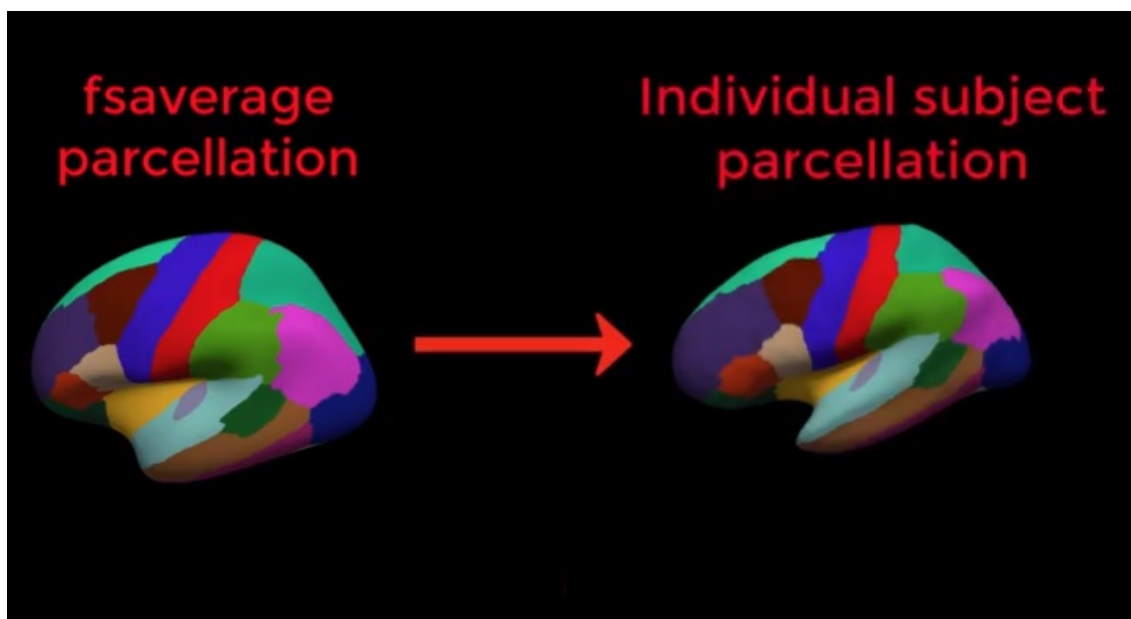
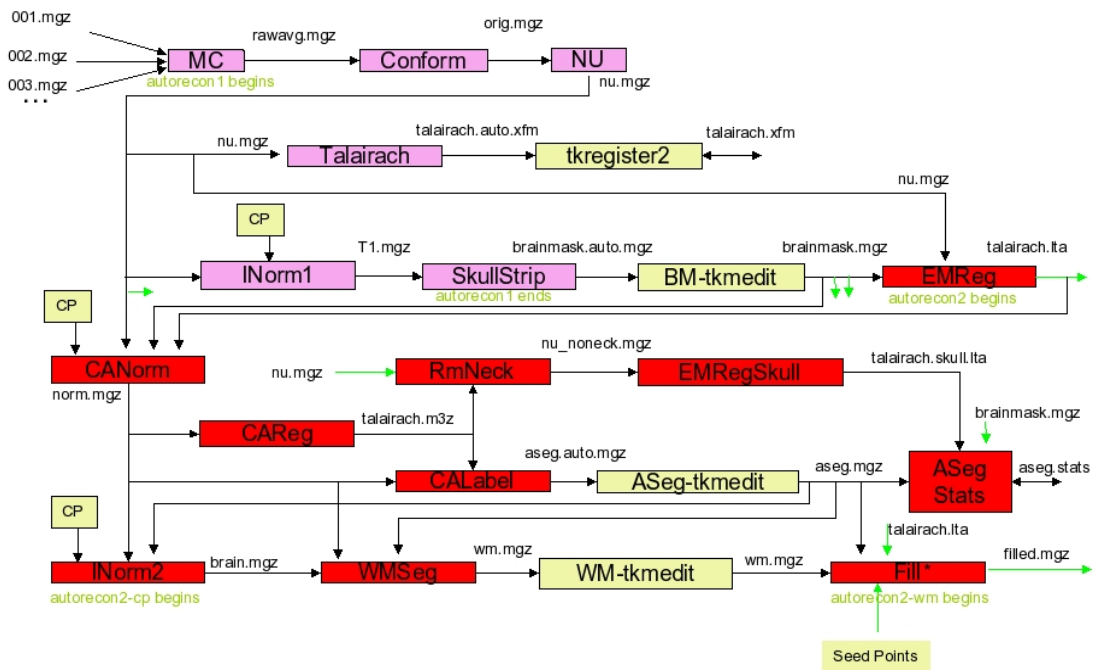


Figura 4.10: Representación gráfica del paso 22.

los archivos *lh.rh.sphere.reg* y *rh.lh.sphere.reg*.

21. **Curvatura media:** Vuelve a muestrear la curvatura media del atlas a la del sujeto y permite mostrar la actividad en la superficie de un sujeto con el patrón de pliegues de un grupo. Genera la superficie *surf/?h.avg_curv*.
22. **Parcelación cortical:** Asigna una etiqueta neuroanatómica a cada punto la superficie cortical (creación de regiones de interés o ROIs) e incorpora tanto la información geométrica derivada del modelo cortical (surco y curvatura), como la convención neuroanatómica. Crea el archivo */label/?h.aparc.a2005s.annot*.
23. **Parcelación estadística:** En este último paso se genera información estadística de cada ROI, incluyendo:
 - a) Nombre de la estructura.
 - b) Número de vértices.
 - c) Área de superficie total en mm^2 .
 - d) Volumen total de materia gris mm^3 .
 - e) Grosor cortical medio (en mm).
 - f) Error estándar de grosor cortical (en mm).
 - g) Curvatura media rectificadora integrada.
 - h) Curvatura gaussiana rectificadora integrada.
 - i) Índice de pliegue.
 - j) Índice de curvatura intrínseca.

Toda esta información se guarda en el archivo *stats/?h.aparc.stats*.



WMSeg includes mri_segment, edit_wm_with_aseg, and mri_pretext
 CP = Control Points
 Fill can have (aseg.mgz&tal.lta) or (tal.xfm,cutting planes) as input, but not both

Figura 4.11: Primera parte del flujo de trabajo de la función recon-all (Pasos 1 a 10).

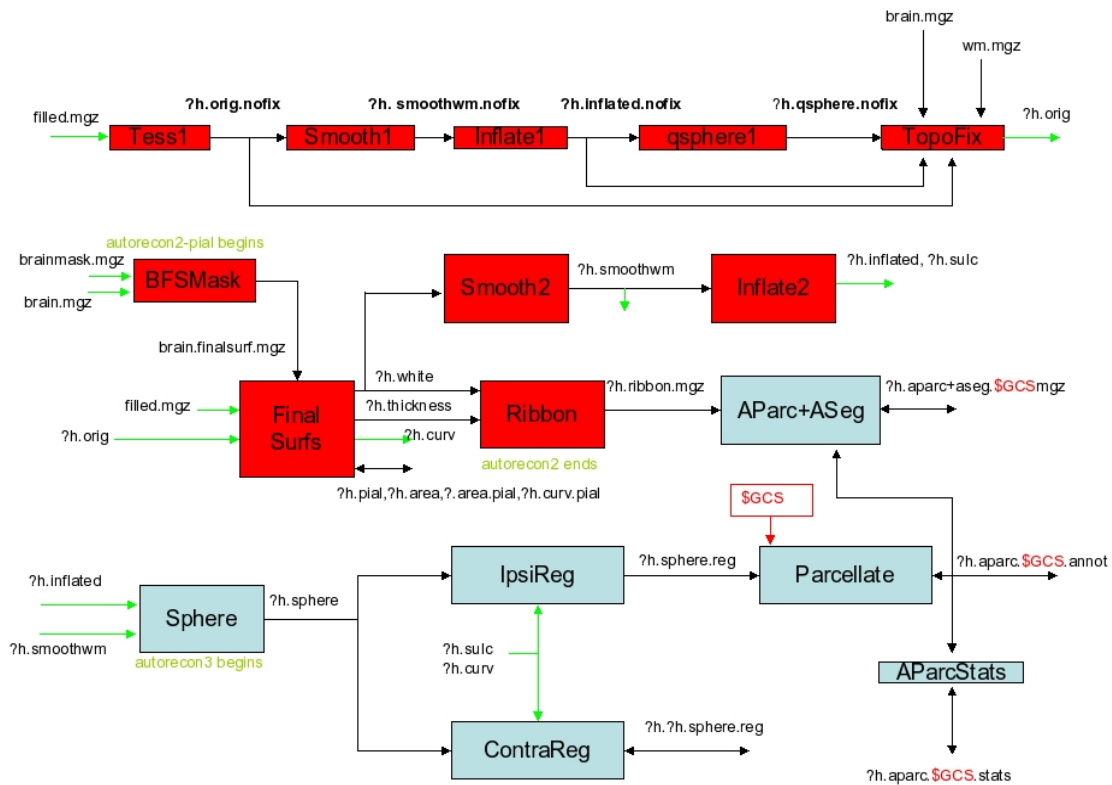


Figura 4.12: Segunda parte del flujo de trabajo de la función recon-all (Pasos 10 a 23).

Estas etapas, sin embargo, pueden llevarse a cabo de forma agrupada mediante el uso de diversas funciones, las cuales se explicarán más adelante:

- -autorecon1: pasos 1 a 5.
- -autorecon2: pasos 6 a 16.
- -autorecon3: pasos 17 a 23.

En este estudio la función autorecon1 se ha utilizado de forma individual en un solo script, mientras que las otras dos (autorecon2 y autorecon3) se han agrupado en un mismo script.

4.9.2. recon-all autorecon1

El procesamiento de las imágenes comenzará con el empleo de la función autorecon1, obteniéndose una imagen sin cráneo para cada una de las visitas procesadas. Esta función se utilizará en un script (recon_all_cross1) y, con el fin de asegurarse de que el proceso se está realizando correctamente, se tomará como referencia la existencia del archivo *brainmask.mgz*. La función recon-all crea una carpeta individual para cada una de las imágenes en el directorio elegido (SUBJECTS_DIR) por lo que, antes de ejecutar las funciones encargadas del procesamiento, es necesario que la búsqueda de las imágenes se realice correctamente.

Este primer paso se realiza con el fin de eliminar errores que puedan complicar el

procesamiento de las imágenes en pasos posteriores, los cuales son más complejos y de mayor duración.

Algoritmo 8 recon_all_cross1

Entrada: Rutas en las que se encuentran las imágenes

Salida: Archivos generados por la función recon-all autorecon1

```

1: for  $i = 3$  hasta numero de carpetas de los sujetos (en paralelo) do
2:   for  $i = 3$  hasta numero de carpetas de las visitas do
3:     La imagen en la carpeta de la visita
4:     if La carpeta de la visita contiene una imagen then
5:       Creación de la ruta en la que se guardará la imagen
6:       Creacion de brainmask.mgz
7:       if No existe el archivo brainmask then
8:         Creación de la carpeta de la imagen
9:         Definición de la ruta en la que se encuentra la imagen (niiFile)
10:        Definición del archivo 001.mgz (mgzFile)
11:        Conversión del archivo
12:        autorecon1
13:        if Sigue sin existir brainmask then
14:          Mover la carpeta de la visita a la carpeta de error
15:        end if
16:      end if
17:    end if
18:  end for
19: end for

```

FUNCIONES

Las funciones utilizadas en el script son las siguientes:

1. *mksubjdirs*: Crea una carpeta para cada imagen de la que cuelgan otras carpetas necesarias para el procesamiento mediante Freesurfer.

`mksubjdirs <input_image>`

- *input_image*: Ruta en la que se guardará el archivo brainmask.mgz.

2. *mri_convert* : Se utilizapara la conversiónentrediferentes formatosdearchivo.

`mri_convert -it nii <input_image> -ot mgz <output_image>`

- *input_image*: Ruta de la imagen que se va a convertir.
- *output_image*: Ruta en la que se guardará la imagen convertida, con nombre 001.mgz.

recon-all -autorecon1: Corrige el movimiento de la imagen, normaliza la intensidad y elimina el cráneo.

`recon-all -subjid <output_image> -autorecon1 -cw256`

- *output_image*: Nombre de la imagen. Esta imagen se guardará en la ruta definida como SUBJECTS_DIR con el número de identificador del sujeto seguido de la visita. Si la imagen es demasiado grande, el flag -cw256 recortará la imagen a 256.

4.9.3. recon-all autorecon2 y autorecon3

Tras procesar las imágenes mediante el uso de autorecon1, el siguiente paso en la obtención de información trasversal se llevará a cabo mediante el uso de las funciones autorecon2 y autorecon3, las cuales se han fusionado en un único script.

Algoritmo 9 recon_all_cross23

Entrada: Rutas en las que se encuentran las imágenes

Salida: Archivos generados por la función recon-all autorecon2 y autorecon3

```

1: for  $i = 3$  hasta numero de carpetas de los sujetos (en paralelo) do
2:   for  $i = 3$  hasta numero de carpetas de las visitas do
3:     La imagen en la carpeta de la visita
4:     if La carpeta de la visita contiene una imagen then
5:       Creación de la ruta en la que se guardará la imagen
6:       Creación del archivo stats
7:       if No existe el archivo stats then
8:         reconall-autorecon2 y autorecon3
9:       if Sigue sin existir stats then
10:        Mover la carpeta de la visita a la carpeta de error
11:       end if
12:     end if
13:   end if
14: end for
15: end for

```

FUNCIONES

Las función utilizada en el script es la siguiente:

1. *recon-all autorecon2*: Calcula estadísticas sobre las estructuras subcorticales previamente segmentadas y las guarda en stats/aseg.stats, que servirá como referencia para comprobar que el procesamiento se está realizando correctamente. Asimismo, realiza una teselación de la superficie original, la infla y la convierte en una esfera.
2. *recon-all autorecon3*: Registra las diferentes superficies y, finalmente, obtiene valores estadísticos de cada ROI creada.

```
recon-all -subjid <output_image> -autorecon2 -autorecon3
```

- *output_image*: Nombre de la imagen. Esta imagen se guardará en la ruta definida como SUBJECTS_DIR con el número de identificador del sujeto seguido de la visita.

4.9.4. recon-all base

En este paso se crea una plantilla (*Template*) a partir de los resultados obtenidos en el procesamiento *cross*, partiendo de los archivos *norm.mgz*. Para crear la plantilla emplea las n visitas de cada sujeto; el número de visitas es indiferente a la hora de crear la plantilla, pudiendo crearse incluso con una sola imagen. Esta plantilla, junto con los resultados obtenidos en el procesamiento *cross*, será utilizada en la última fase del procesamiento (*long*); partiendo de la suposición de que el tamaño del cráneo no cambia con el paso del tiempo. El procesamiento *long* se explicará en el siguiente

punto de este mismo capítulo.

Las operaciones que lleva a cabo el procesamiento *base* son las siguientes [9]:

- **Inicialización de plantilla:** Usa la media y la mediana para construir la plantilla, obteniendo el archivo *norm_template.mgz*, que se alinea con la transformación de cada visita.
- **Normalización:** Obtiene puntos de control (*ctrl_vol.mgz*) y el campo de variación (*bias_vol.mgz*).
- **Eliminación del cráneo:** Mapea el archivo *brainmask.mgz* obtenido en el procesamiento *cross* y realiza un promedio. Sólo se incluyen aquellos vóxeles que no se consideran parte del cerebro.
- **Registro EM (GCA):** Utiliza el archivo *norm_template.mgz* en lugar de *nu.mgz* para el registro de Talairach.
- **Normalización CA:** Utiliza el archivo *norm_template.mgz* en lugar de *nu.mgz* para la normalización. Esto asegura que *norm_template* está correctamente normalizado.

La implementación de este tercer procesamiento se explica mediante el pseudocódigo 10:

Algoritmo 10 recon_all_base

Entrada: SUBJECTS_DIR

Salida: Archivos generados por la función recon-all base

```

1: Definición del número de imágenes de las que puede disponer cada sujeto (4)
2: Obtención de una lista con el número de archivos contenidos en SUBJECTS_DIR
3: Inicialización de las primeras fila y columna en las que se almacenará cada sujeto y visitas
   respectivamente
4: for  $i = 1$  hasta numero de visitas do
5:   if El nombre encontrado en SUBJECTS_DIR concide con '.', '..', 'fsaverage', 'lh.EC_average'
   o 'rh.EC_average' then
6:     Eliminar el dicho archivo o directorio de la lista de SUBJECTS_DIR
7:   end if
8: end for
9: Definición del nombre de la plantilla (ID del sujeto)
10: for  $i = 1$  hasta numero de visitas do
11:   if Los primeros cuatro caracteres del archivo de la visita coincide con el nombre de la plantilla
   then
12:     Se introduce la visita en la siguiente columna
13:   else
14:     Se introduce el nombre de la visita en la siguiente fila
15:   end if
16: end for
17: for  $i = 1$  hasta numero de filas (en paralelo) do
18:   Definición de la variable aux como los cuatro primeros caracteres de cada visita ubicada en
   la primera columna (varía en función de la fila): aux=listImgi,1(1:10)
19:   for  $i = 1$  hasta numero máximo de visitas por sujeto do
20:     if No está vacía la celda en la matriz irregular constuida then
21:       aux=[aux, ' -tp ' pathSubj, '/', listImgi, j]
22:     end if
23:   recon_all_base
24: end for

```

FUNCIONES

La función utilizada en el script es la siguiente:

1. *recon-all base*: Crea una plantilla a partir de las visitas de cada sujeto.

```
recon-all -base <input> -all
```

- *input*: En este caso la variable aux, que concatena las distintas visitas del sujeto.

Cabe destacar que el SUBJECTS_DIR debe ser el mismo que en el procesamiento cross, en el que se creará una carpeta nueva para cada plantilla cuyo nombre será el identificador del sujeto correspondiente.

4.9.5. recon_all_long

El procesamiento *long* es la última etapa del procesamiento de las MRI. Se trata de un procesamiento longitudinal, y utiliza algunos de los datos obtenidos en los dos procesamientos anteriores (*cross* y *base*). Coloca las n imágenes de los sujetos, generando así una matriz en 4 dimensiones (4D) con el fin de analizar la variación de la morfología del cerebro del sujeto a lo largo del tiempo, pues, a pesar de producirse un deterioro cortical y subcortical, debe existir una morfología semejante debido a la continuidad de la materia.

Una vez finalizado este procesamiento se procederá a analizar y obtener los datos necesarios para la realización del análisis masivo.

Los pasos realizados por la función recon-all-long, los cuales son similares a los realizados en la función recon-all, son los siguientes:

1. **Imagen de entrada**: Copia el volumen *orig/00?.mgz* trasversal; es decir, el generado en el procesamiento *cross*.
2. **Correcciones de movimiento**: Mapea el volumen *orig/00?.mgz* al espacio generado en el procesamiento base y realiza la media para crear el archivo *orig.mgz*.
3. **Corrección de intensidad no uniforme**: Se trata del mismo proceso llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
4. **Talairach**: Copia el archivo *talairach.xfm* de la plantilla.
5. **Normalización**: Mapea y usa los puntos de control *control.dat* del procesamiento *cross*. En el caso de existir dichos puntos de una vez anterior, estos no se sobrescribirían.
6. **Eliminación del cráneo**: Copia el archivo *brainmask.mgz* de la plantilla y la usa para crear la máscara *T1.mgz*. Con esto se obtiene la máscara final.
7. **Registro EM (GCA)**: Copia el archivo *talairach.lta* de la plantilla.
8. **Normalización CA**: La normalización se inicia con el archivo *aseg.mgz* de la plantilla.
9. **Registro CA no lineal**: Utiliza el archivo *talairach.m3z* de la plantilla como punto de partida.

10. **Registro CA inverso no lineal:** Proceso análogo al llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
11. **Eliminación del cuello:** Se trata del mismo proceso llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
12. **Registro EM con el cráneo pero sin el cuello:** Proceso análogo al llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
13. **Etiquetado CA:** Copia la transformación lineal de cada visita (*cross*) a la plantilla. A continuación crea el archivo *aseg.fused.mgz* mediante el mapeo e incorporación de la segmentación de todas las visitas. Finalmente utiliza esta combinación como punto de partida en el etiquetado final.
14. **Normalización 2:** Se trata del mismo proceso llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
15. **Máscara de la superficie final del cerebro:** Realiza cambios únicamente en las ediciones manuales. En el caso de no haberse realizado se copia directamente del procesamiento *cross*.
16. **Segmentación de la sustancia blanca:** Al igual que en el paso anterior, realiza cambios únicamente en las ediciones manuales. En el caso de no haberse realizado se copia directamente del procesamiento *cross*.
17. **Corte/relleno:** Proceso análogo al llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
18. **Superficies finales:** Copia y utiliza los archivos *?h.white* y *?h.pial* de la plantilla para inicializar las superficies "white", "pial" y "orig". Esto asegura que todas las superficies estén indirectamente registradas a lo largo de todos los puntos en el tiempo.
19. **Volumen de la superficie:** Se trata del mismo proceso llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
20. **Suavizado de la superficie orig 2:** Proceso análogo al llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
21. **Inflado 2:** Se trata del mismo proceso llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
22. **ASeg Stats:** Proceso análogo al llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
23. **Inflado esférico:** Se trata del mismo proceso llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
24. **Registro de la superficie ipsilateral (morfología esférica):** Proceso análogo al llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
25. **Jacobiana:** Se trata del mismo proceso llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
26. **Curvatura media:** Proceso análogo al llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
27. **Parcelación cortical:** Se trata del mismo proceso llevado a cabo en el procesamiento *cross*.

28. **Estadísticas de parcelación:** Proceso análogo al llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
29. **Parcelación cortical 2:** Se trata del mismo proceso llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
30. **Máscara del ribete cortical:** Proceso análogo al llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
31. **Agregación de la parcelación a Aseg:** Se trata del mismo proceso llevado a cabo en el procesamiento *cross*.
32. **Actualización de WMparc:** Proceso análogo al llevado a cabo en el procesamiento *cross*.

La implementación de este último procesamiento se recoge en el pseudocódigo 11:

Algoritmo 11 recon_all_long

Entrada: SUBJECTS_DIR y archivos generados por recon-all y recon-all-base

Salida: Archivos generados por la función recon-all-long

- 1: Obtención de una lista con el número de archivos contenidos en SUBJECTS_DIR
 - 2: **for** $i = 1$ hasta *numero de archivos contenidos en SUBJECTS_DIR* (en paralelo) **do**
 - 3: La longitud del nombre del archivo es mayor que 4 y menor que 9
 - 4: Asignación a la variable template los cuatro primeros caracteres del archivo, en este caso de la visita (ID del sujeto)
 - 5: Asignación a la variable imge el nombre de la visita
 - 6: Asignación a la variable longname nombre de la visita junto con la extensión "long y e ID del sujeto
 - 7: recon-all -long
 - 8: **end for**
 - 9: **if** El nombre encontrado en SUBJECTS_DIR concide con '.', '..', 'fsaverage', 'lh.EC_average' o 'rh.EC_average' **then**
 - 10: Eliminar el dicho archivo o directorio de la lista de SUBJECTS_DIR
 - 11: **end if**
 - 12: **for** $i = 1$ hasta *numero de archivos contenidos en SUBJECTS_DIR* **do**
 - 13: Mover los archivos realizados en el *base* al directorio "Base y aquellos realizados en **long** en el directorio "Long
 - 14: **end for**
-

FUNCIONES

La función utilizada en el script es la siguiente:

1. *recon-all -long*: Procesamiento longitudinal.

<pre>recon-all -long <input_image> <input_template> -all</pre>
--

- *input_image*: Cada una de las visitas del sujeto.
- *input_template*: Plantilla del sujeto.

4.10. Tratamiento de la información obtenida por Freesurfer

4.10.1. getAsegAparcPPMI.m

Una vez realizados los procesamientos cross y long, debe obtenerse la información estadística de las estructuras extraída por Freesurfer a partir de las MRI así como la información demográfica de los sujetos recogida en los archivos xml y PPMIMER-GE. Para ello, se ha desarrollado un script que permite llevar a cabo esta acción para ambos procesamientos, pues basta simplemente con comentar y descomentar la parte del código desarrollada especialmente para cada uno de ellos.

Para llevar a cabo este procedimiento se ha usado un script principal (AsegAparcPPMI), cuya función principal es **QdecTable**, la cual emplea diversas funciones para obtener la información de los archivos xml:

- **getPatientsInfor**: crea una estructura que recoge la información referente al ID del sujeto, el fsid (nombre que se le ha dado a la carpeta de resultados de Freesurfer), el género, la edad, el diagnóstico, la puntuación obtenida en el test GDS, la visita correspondiente, el UID de la imagen y la fecha en la que esta fue tomada.
 - **Read_xml2structPPMI**: es llamada por la función getPatientsInfor y se encarga de leer los archivos xml y obtener la información mencionada en el punto anterior.
- **sortData**: se encarga de ordenar los sujetos.

Si bien la función QdecTable se emplea para obtener los datos de los archivos xml, AsegAparcPPMI también hace uso de dos funciones de Freesurfer:

- **asegstats2table**: que convierte la información del archivo aseg.stats con información estadística de las estructuras subcorticales en una tabla.

```
asegstats2table -qdec, <32>, <name_dat>, <32>, -t ./aseg_cross., <name_dat>
```

- **aparcstats2table**: que convierte la información del archivo aparc.stats con información estadística de las estructuras corticales en una tabla tanto para el hemisferio derecho como para el izquierdo.

```
aparcstats2table -qdec, <32>, <name_dat>, <32>, -t ./aparc_cross_lh.,
<name_dat>, <32>, -hemi lh -meas thickness
```

```
aparcstats2table -qdec, <32>, <name_dat>, <32>, -t ./aparc_cross_rh.,
<name_dat>, <32>, -hemi rh -meas thickness
```

Para ambas funciones, la variable name_dat es el nombre que se usará para denominar el archivo generado por las mismas.

El script getAsegAparcPPMI explica mediante el siguiente pseudocódigo:

Algoritmo 12 AsegAparcPPMI

Entrada: Ruta en las que se encuentran los archivos xml

Ruta en la que se encuentra el resultado del procesamiento cross (SUBJECTS_DIR)

Salida: clinicaldata_tipoprocesamiento_conversores_precl.dat: archivo que contiene la información demográfica

aseg_tipoprocesamiento_lh.clinicaldata.dat

aseg_tipoprocesamiento_rh.clinicaldata.dat

- 1: Para el procesamiento cross:
 - 2: typePross='Cross';
 - 3: name_dat='clinicaldata_cross_conversores_precl.dat';
 - 4: QdecTable(xmlpath,path_subj,typePross,name_dat);
 - 5: asegstats2table
 - 6: aparstats2table
 - 7: aparstats2table
 - 8: Para el procesamieto long:
 - 9: typePross='Long';
 - 10: name_dat='clinicaldata_long_conversores_precl.dat';
 - 11: QdecTable(xmlpath,path_subj,typePross,name_dat);
 - 12: asegstats2table
 - 13: aparstats2table
 - 14: aparstats2table
-

4.10.2. asegAparc2table.m

Si bien la función `getAsegAparcPPMI` extrae toda la información estadística proporcionada por los procesamientos *corss* y *long*, en este proyecto sólo se usará la más relevante en el ámbito de la enfermedad de Parkinson; es decir, sólo se usará la información estadística referente a aquellas estructuras corticales y subcorticales (ROIs) que se ven afectadas por esta enfermedad (ver tabla 4.1). El estudio de las referencias hace posible dilucidar cuáles son dichas estructuras.

Esta función se encarga de aunar en un solo archivo la información de los xml con la información estadística relevante. Para ello utiliza varias funciones:

- **readClinicalData:** Lee el archivo .dat en el que se recoge la información de los xml y crea una tabla.
- **convertAsegAparc2Table:** Almacena la información de las ROIs en una tabla.

Para un mejor entendimiento, se describe esta función mediante el pseudocódigo 13.

Algoritmo 13 asegAparc2table

Entrada: clinicaldata_tipoprocesamiento_conversores_precl.dat: archivo que contiene la información demográfica

aseg_tipoprocesamiento_lh.clinicaldata.dat

aseg_tipoprocesamiento_rh.clinicaldata.dat

Salida: Tabla con la información de las ROIs y los xml (Tresults)

- 1: Llamada a la función `readClinicalData`
 - 2: Llamada a la función `convertAsegAparc2Table`
 - 3: Concatenación de ambas tablas
-

Medida de la ROI	Acrónimo	Hemisferio
Volumen hipocampal izquierdo	LHippVol	Izquierdo
Volumen hipocampal derecho	RHippVol	Derecho
Volumen del Putamen izquierdo	LPutamen	Izquierdo
Volumen del Putamen derecho	RPutamen	Derecho
Volumen del globo pálido izquierdo	LPallidum	Izquierdo
Volumen del globo pálido derecho	RPallidum	Derecho
Volumen del núcleo caudado izquierdo	LCaudete	Izquierdo
Volumen del núcleo caudado derecho	RCaudete	Derecho
Volumen de la Amígdala izquierda	LAmygdala	Izquierdo
Volumen de la Amígdala derecha	RAmygdala	Derecho
Volumen del Tercer Ventrículo	Vent_3	Bilateral
Volumen del Cuarto Ventrículo	Vent_4	Bilateral
Volumen del Tálamo izquierdo	LThalam	Izquierdo
Volumen del Tálamo derecho	RThalam	Derecho
Volumen del núcleo Accumbens izquierdo	LAccumb	Izquierdo
Volumen del núcleo Accumbens derecho	RAccumb	Derecho
Volumen del ventrículo lateral izquierdo	LLatVentric	Izquierdo
Volumen del ventrículo lateral derecho	RLatVent	Derecho
Volumen del ventrículo lateral inferior izquierdo	L_Inf.LatVent	Izquierdo
Volumen del ventrículo lateral inferior derecho	R_Inf.LatVent	Derecho
Volumen del ventrículo dorsal izquierdo	LVentralDC	Izquierdo
Volumen del ventrículo dorsal derecho	RVentralDC	Derecho
Volumen del ganglio basal izquierdo	L_vessel	Izquierdo
Volumen del ganglio basal derecho	R_vessel	Derecho
Volumen de la corteza izquierda	LCortVol	Izquierdo
Volumen de la corteza derecha	RCortVol	Derecho
Volumen Intracraneal total estimado	ICV	Bilateral
Grosor cortical de la corteza Cingulada anterior izquierda	L_Cingul	Izquierdo
Grosor cortical del Giro Cingulada anterior derecha	R_Cingul	Derecho
Grosor cortical del Cuneo izquierdo	L_Cuneus	Izquierdo
Grosor cortical del Cuneo derecho	R_Cuneus	Derecho
Grosor cortical del Precuneo izquierdo	L_Precun	Izquierdo
Grosor cortical del Precuneo derecho	R_Precun	Derecho
Grosor cortical del Caudal medio frontal izquierdo	L_CaudalMidFront	Izquierdo
Grosor cortical del Caudal medio frontal derecho	R_CaudalMidFront	Derecho
Grosor cortical del Parietal inferior izquierdo	L_InfPariet	Izquierdo
Grosor cortical del Parietal inferior derecho	R_InfPariet	Derecho
Grosor cortical del Parietal superior izquierdo	L_SupPariet	Izquierdo
Grosor cortical del Parietal superior derecho	R_SupPariet	Derecho
Grosor cortical de corteza Lateral Occipital izquierda	L_LatOcc	Izquierdo
Grosor cortical de la corteza Lateral Occipital derecha	R_LatOcc	Derecho
Grosor cortical de la corteza Lateral Orbitofrontal izquierda	L_LatOrbit	Izquierdo
Grosor cortical de la corteza Lateral Orbitofrontal derecha	R_LatOrbit	Derecho
Grosor cortical de la corteza Orbitofrontal izquierda	L_Orbit	Izquierdo
Grosor cortical de la corteza Orbitofrontal derecha	R_Orbit	Derecho
Grosor cortical de la corteza media Temporal izquierda	L_MidTemp	Izquierdo
Grosor cortical de la corteza media Temporal derecha	R_MidTemp	Derecho
Grosor cortical de la corteza media Temporal izquierda	L_Paracent	Izquierdo
Grosor cortical de la corteza media Paracentral derecha	R_Paracent	Derecho
Grosor cortical de la corteza media Postcentral izquierda	L_PostCent	Izquierdo
Grosor cortical de la corteza media Postcentral derecha	R_PostCent	Derecho
Grosor cortical de la corteza Frontal superior izquierda	L_SupFront	Izquierdo
Grosor cortical de la corteza Frontal superior derecha	R_SupFront	Derecho
Grosor cortical de la corteza Temporal superior izquierda	L_SupTemp	Izquierdo
Grosor cortical de la corteza Temporal superior derecha	R_SupTemp	Derecho
Grosor cortical del Polo Temporal izquierdo	L_TempPole	Izquierdo
Grosor cortical del Polo Temporal derecho	R_TempPole	Derecho
Grosor cortical del área Precentral izquierdal	L_Precent	Izquierdo
Grosor cortical del área Precentral derecha	R_Precent	Derecho
Grosor cortical del área Media Orbitofrontal izquierda	L_MedOrbitofront	Izquierdo
Grosor cortical del área Media Orbitofrontal derecha	R_MedOrbitofront	Derecho
Grosor cortical del área Temporal inferior izquierda	L_InfTemp	Izquierdo
Grosor cortical del área Temporal inferior derecha	R_InfTemp	Derecho
Grosor cortical de la corteza Entorrinal izquierda	L_ECT	Izquierdo
Grosor cortical de la corteza Entorrinal derecha	R_ECT	Derecho

Tabla 4.1: Medidas de las regiones de interés que se incluyen en Tresults

4.10.3. joinAsegAparc_PPMIMERGE.m

Finalmente la tabla obtenida anteriormente se juntar con PPMIMERGE mediante un algoritmo muy sencillo, el cual se muestra en el pseudocódigo 14. El objetivo es obtener en una sola tabla (*Tresults*) la información proporcionada por PPMI (PPMIMERGE), la de proveniente de los archivos xml y los resultados obtenidos del procesamiento de las MRI con Freesurfer.

Algoritmo 14 asegAparc2table

Entrada: Tablas Tresults y PPMIMERGE (archivos .csv)

Salida: Tabla con la información de las ROIs, los xml y PPMIMERGE

- 1: Lectura de los archivos .csv
 - 2: Asignación a la variable E_ID cada visita (BL, V04, V06 y V10) contenida en Tresults
 - 3: **for** $i = 1$ hasta *longitud de Tresults* **do**
 - 4: Encontrar coincidencias entre la variable E_ID y la visita contenida en PPMIMERGE (find)
 - 5: **end for**
 - 6: Concatenación de ambas tablas sólo para los casos en los que se produce una coincidencia
-

La figura 4.13 muestra un esquema de los procedimientos realizados a lo largo de el procesamiento de las MRI.

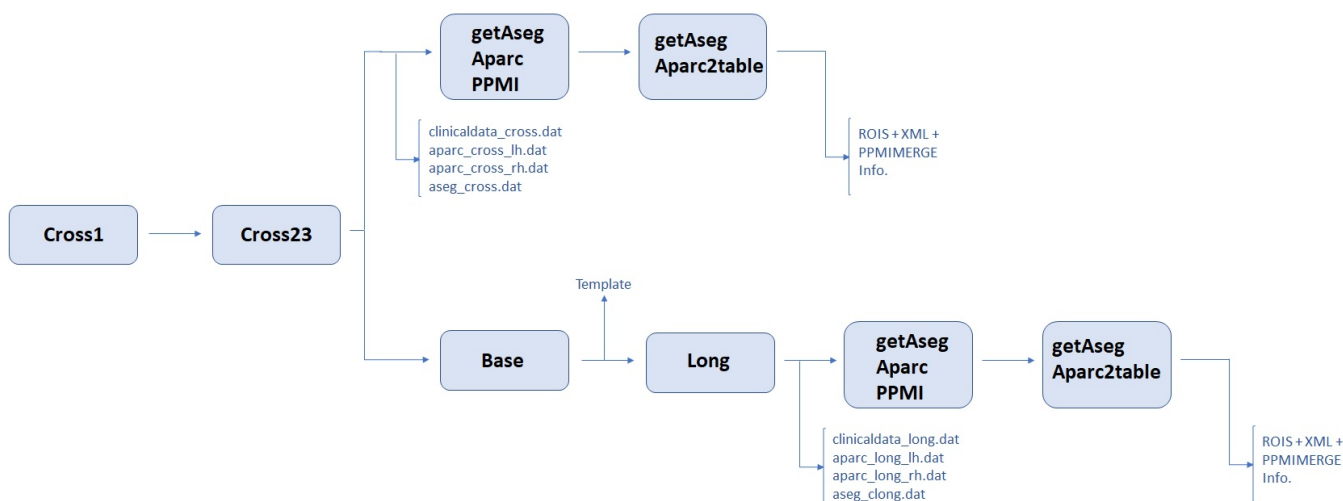


Figura 4.13: Esquema del desarrollo del procesamiento de las imágenes.

En la tabla 4.2 se presentan las características clínicas y demográficas de los sujetos finalmente empleados en el control de calidad y en la construcción de los modelos predictivos.

	PD-NC (n = 41)	PD-MCI (n = 28)	HC (n = 39)
Género (H/M)	17/24	7/21	15/24
Edad	61.76	67.01	63.91
Años de educación	14.73	15.04	16.07
Mano dominante (D/I/A)	38/1/2	27/0/1	30/2/7
H&Y	1.51	1.75	0
UPDRS-III	18.44	22.82	0.61
GDS	5.12	5.21	5.33

Tabla 4.2: Características clínicas y demográficas de los sujetos utilizados en el estudio en la primera visita. PD-NC = Pacientes con la enfermedad de Parkinson sin deterioro cognitivo leve, PD-MCI = Pacientes con la enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve, HC = sujetos control sanos. H = Hombre, M = Mujer. D = Derecha, I = Izquierda, A = Ambidiestro. H&Y = Estadios de Hohen Yhar, UPDRS-III = *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte III, GDS = *Geriatric Depression Scale*.

4.11. Control de calidad

Una vez procesadas las imágenes y obtenida y la información relevante de los sujetos se realiza un control de calidad. Este paso, previo al análisis de los resultados, se realiza con el objetivo de comprobar la calidad y validez de la información de las estructuras corticales y subcorticales obtenida por Freesurfer.

Primeramente se analizan los coeficientes de correlación de intensidad y dice entre los etiquetamientos. A continuación se utilizan estos resultados, junto con la tabla de datos Tresults, con los resultados obtenidos por Bernal [16].

En este proceso se compara la atrofia hipocampal y la atrofia de la corteza entorrinal con el paso del tiempo.

Debido a que Bernal basa su estudio en la enfermedad de Alzheimer, diferenciando entre aquellos sujetos que se convierten en enfermos de alzheimer y aquellos que se mantienen estables, se ha realizado una adaptación para que se distinga entre sujetos sanos y sujetos con la Enfermedad de Parkinson, sin distinguir entre PD-CN o PD-MCI.

Gracias a este control de calidad se obtienen diversas representaciones gráficas que permiten comprobar a simple vista y de una forma intuitiva si los resultados obtenidos concuerdan con los esperados por Bernal. Las representaciones gráficas que se obtienen en este control de calidad son las siguientes:

1. Control de calidad de la atrofia del volumen hipocampal y la corteza entorrinal.
2. Histogramas del volumen hipocampal y la corteza entorrinal, que muestran los datos del *baseline* y la atrofia tanto para el volumen hipocampal como para la corteza entorrinal. De esta forma se comprueba si la dispersión de la población es similar a la de Bernal, siendo menor el número de sujetos empleados en este estudio que en el realizado por este.
3. Correlación mínima. Esta representación se basa en la premisa de que dos visitas muy próximas en el tiempo deben tener un coeficiente de correlación muy alta. El valor de correlación oscila entre 0 y ± 1 .

4.12. Análisis estadístico

En la realización de este proyecto se han empleado técnicas y conceptos tanto de estadística como de *machine learning*, es por ello que se recomienda leer previamente el Anexo para una mejor comprensión.

4.12.1. Algoritmo de selección de características mRMR

Con el fin de llevar a cabo la selección de las características más relevantes, se ha empleado el algoritmo de selección de características de mínima redundancia y máxima relevancia (*minimum Redundancy Maximum Relevance*, mRMR) propuesto por Chris Ding y Hanchuan Peng en el año 2005 [23] del tal forma que se optimice la selección atendiendo a los dos siguientes criterios:

- **Mínima redundancia:** aunque dos características sean relevantes por separado, si existe redundancia entre ellas, no puede esperarse que aporten mejores resultados al juntarse. El objetivo de la mínima redundancia es escoger aquellas características que resulten más representativas. Esta condición se representa mediante la siguiente expresión matemática:

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

donde S es el conjunto deseado y c el coeficiente de correlación de Pearson entre las características x_i y x_j

Para optimizar ambos criterios, estos deben unirse en una única fórmula. Los métodos más sencillos son los siguientes:

- **Diferencia (d_mRMR):** la optimización se lleva a cabo a través de la resta de ambos criterios:

$$\max(V_F - W_c)$$

- **Coficiente (q_mRMR):** la optimización se lleva a cabo a través del cociente entre ambos criterios:

$$\max\left(\frac{V_F}{W_c}\right)$$

MATLAB proporciona dos implementaciones del método, gracias al trabajo de Chris Ding y Hanchuan Peng, utilizadas en este proyecto (<https://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/14608-mrmer-feature-selection-using-mutual-information-computation>).

A continuación se presenta el pseudocódigo del algoritmo utilizado en la selección de características con mRMR.

4.12.2. Modelo Lineal de Efectos Mixtos

Un estudio longitudinal permite medir diversas variables en distintos puntos temporales, por lo que se podrá ver su evolución a lo largo del tiempo. Esto supone una ventaja frente a los estudios trasversales, aumentando el número de datos y permitiendo dar una explicación más razonable la variabilidad de los mismos. Si bien en

un estudio transversal puede emplearse el modelo de regresión lineal, para llevar a cabo un estudio longitudinal se precisa de un modelo de efectos mixtos.

En estadística la regresión lineal es un modelo matemático usado para aproximar la relación de dependencia entre una variable dependiente Y , las variables independientes x_i y un término aleatorio ε . Este modelo puede ser expresado como:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots + \beta_ix_i + \varepsilon$$

donde la variable y es la variable dependiente, cada uno de los elementos x_i una característica, β_0 una variable constante y cada uno de los elementos β_i el peso asociado a la misma.

Por su parte, los modelos mixtos son una generalización del modelo lineal de regresión clásico, contemplando la posible existencia de observaciones correlacionadas o con variabilidad heterogénea, vinculadas a la presencia de factores aleatorios. La nomenclatura modelos mixtos se refiere precisamente al hecho de que el análisis debe lidiar con efectos fijos y aleatorios simultáneamente. El modelo longitudinal de efectos mixtos (LME) impone una estructura en la covarianza a través de Introducción de efectos aleatorios. Este enfoque proporciona modelos flexibles para la covarianza y es particularmente adecuado para el manejo de datos longitudinales. Una característica única de estos modelos es que distinguen explícitamente y permiten el análisis de las fuentes de variabilidad entre sujetos y dentro de los mismos [16].

Según se propone en Bernal et. al [16], existen tres posibles fuentes de variabilidad:

1. Variación entre sujetos: no existen dos sujetos iguales, por lo que su evolución a lo largo del tiempo tampoco lo será.
2. Cambio biológico inherente dentro del sujeto: refleja la variación natural en la trayectoria de medición del individuo.
3. Errores de medición: es posible que existan errores inherentes al proceso de medida.

El modelo LME se puede expresar como:

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

donde Y_i es un vector de dimensión $(n_i \times 1)$ y representa el valor de una medida, siendo n_i el número de visitas de cada sujeto; X_i es la denominada matriz de efectos fijos cuya dimensión $(n_i \times p)$, siendo p el número de efectos fijos; β es un vector de dimensión $(p \times 1)$ que contiene los coeficientes de regresión para los efectos fijos, los cuales son compartidos por la totalidad de los sujetos; Z_i es la llamada matriz de efectos aleatorios, cuya dimensión $(n_i \times q)$ y $q \leq p$. Esta matriz representa el conjunto de variables de X que se espera adquieran un carácter aleatorio y otro genérico por acción de β . b_i es un vector de dimensión $(q \times 1)$ que contiene los coeficientes de efectos aleatorios y, por último, e_i es un vector de dimensión $(n_i \times 1)$ que contiene los errores de medida.

El modelo LME proporciona una distinción importante entre los medios condicionales y marginales de Y_i . La media condicional o específica del sujeto de Y_i , dada b_i , es:

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

Por otro lado, la media marginal o promediada por la población de Y_i es:

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

4.12.3. Modelo de K-Folds anidados

La Validación Cruzada o *k-fold Cross Validation* consiste en tomar los datos originales y crear a partir de ellos dos conjuntos separados: un primer conjunto de entrenamiento (y prueba), y un segundo conjunto de validación. El conjunto de entrenamiento se dividirá en k subconjuntos y, al momento de realizar el entrenamiento, se tomará cada k subconjunto como conjunto de prueba del modelo, mientras que el resto de los datos se tomará como conjunto de entrenamiento. Este proceso se repetirá k veces, y en cada iteración se seleccionará un conjunto de prueba diferente, mientras los datos restantes se emplearán como conjunto de entrenamiento. Una vez finalizadas las iteraciones, se calcula la precisión y el error para cada uno de los modelos producidos, y para obtener la precisión y el error final se calcula el promedio de los k modelos entrenados.

Implementación en el proyecto

El modelo de K-Folds anidados implementado en este proyecto consiste en dos bucles: un bucle externo (*external loop*), en el que se repite 10 veces la división entre el grupo de entrenamiento y el de test, y un bucle interno (*inner loop*), en el que se consigue la mejor combinación para el grupo de entrenamiento. De esta forma, se construye el modelo con todo el grupo de entrenamiento.

Para la realización de las divisiones o particiones se utilizó la función **cvpartition**, propia de MATLAB. Ésta divide las observaciones en k submuestras disjuntas (*folds*) elegidas al azar pero con un tamaño aproximadamente igual. El valor predeterminado de k es 10. En este proyecto el número de repeticiones se ha fijado en 100, dando lugar a un número total de 1000 iteraciones para cada uno de los resultados.

Cabe destacar que dentro del flujo de trabajo del modelo de K-Folds anidados, concretamente en el bucle interno, se lleva a cabo la elección de características más relevantes mediante el algoritmo mRMR así como la implementación del modelo LME.

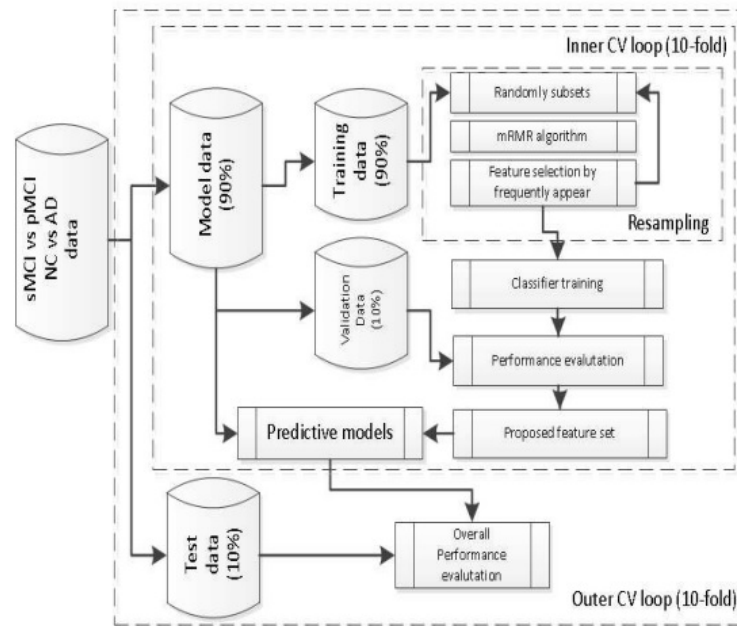


Figura 4.14: Esquema de realización del método de K-Folds anidados llevado a cabo en el presente estudio

Algoritmo 15 Modelo de K-Folds anidados

Entrada: Número de repeticiones del bucle externo (*external_kfolds*), número de repeticiones del bucle interno (*inner_kfolds*), número de repeticiones para la creación de particiones (*repeat_kf*)

- 1: **for** $i = 1$ hasta *repeat_kf* **do**
 - 2: cvpartition
 - 3: **for** $i = 1$ hasta *NumTestSets de cada partición* **do**
 - 4: División entre los grupos de entrenamiento y test
 - 5: Bucle interno
 - 6: Evaluación del modelo entrenado con el grupo de entrenamiento con el grupo de test
 - 7: **end for**
 - 8: **end for**
 - 9: Concatenación de ambas tablas sólo para los casos en los que se produce una coincidencia
-

El uso de este modelo de Validación Cruzada permite evitar el fenómeno denominado *overfitting* ²

4.13. builtPredictiveModels_HCtoPD.m

Gracias a este algoritmo se consigue llevar a cabo la construcción de los modelos predictivos. Para ello se sirve del modelo de validación cruzada de K-Folds anidados, el cual engloba el algoritmo de selección de características mRMR y el modelo lineal de efectos mixtos LME, todos ellos anteriormente explicados. Este algoritmo permite crear un modelo para cada una de las visitas (BL, V04, V06 y V10), eligiendo el tipo de modelo lineal (LME en este caso), las covariantes a utilizar (Ag: Edad o AgS-Ed: Edad, sexo y años de educación) y el tipo de características (ROI: estructuras

²El algoritmo considera como válidos sólo los datos idénticos a los del conjunto de entrenamiento, siendo incapaz de distinguir entradas buenas como fiables si se salen un poco de los rangos ya preestablecidos [18].

cerebrales, CAM: test neuropsicológicos y ROICAM: estructuras cerebrales + test neuropsicológicos). Cabe destacar la importancia de la función **getDataPPMI**, la cual permite extraer de **Tresults** tanto la información de las ROIs elegidas para la creación de los modelos predictivos (ver tabla 4.3) como de los test neuropsicológicos. Este algoritmo se resume mediante el pseudocódigo 16.

Algoritmo 16 Modelo de K-Folds anidados

Entrada: Modelo lineal, covariantes, visita y características

Salida: Archivo con la información correspondiente para cada modelo predictivo

- 1: Definición de la dimensión de la característica a emplear
 - 2: Definición del número de subconjuntos de características obtenidos de mRMR para cada dimensión y cada *fold* (10)
 - 3: Definición del número de mejores combinaciones utilizadas para cada dimensión y cada *fold* (3)
 - 4: Definición del número de bucles externos, internos y el número de repeticiones para la creación de particiones (*external_kfolds* = 10, *inner_kfolds* = 10 y *repeat_kf* = 0)
 - 5: Obtención de todas las características (ver tabla D.3.3)
 - 6: Definición de la matriz de efectos fijos X para todo el conjunto de entrenamiento, de tal forma que no interfiera con el conjunto de pruebas
 - 7: Modelo de K-Folds anidados (algoritmo 15)
-

4.14. analysis_withSavedData_Mux.m

Este último algoritmo permite interpretar los resultados obtenidos en los modelos predictivos permitiendo elegir varias opciones:

1. Generar un archivo con las mejores características y guardar los resultados en él (*true*) o mostrar los resultados por pantalla (*false*)
2. Tipo de modelo utilizado (LME).
3. Número de covariantes (Ag: Edad o AgSxEd: Edad, sexo y años de educación)
4. Visita cuyo modelo se va a mostrar (BL, V04, V06 o V10)
5. Características a mostrar (ROI: estructuras corticales y subcorticales, CAM: test neuropsicológicos o ROICAM: ROIs y test neuropsicológicos).
6. Iteración que se desee mostrar (50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000).

De esta forma, se obtendrá la sensibilidad, la especificidad, la precisión y el área bajo la curva de cada modelo e iteración elegida.

4.15. Conclusión del capítulo

En este capítulo se recogen y explican todos los procedimientos y métodos empleados para la realización del presente estudio. Si bien los algoritmos descritos entre las secciones 4.5 y 4.8 son originales y propios de este proyecto, los descritos entre las secciones 4.9 y 4.14 se tratan de variantes y modificaciones de algoritmos empleados originalmente en proyectos enfocados en el estudio de la enfermedad de Alzheimer (AD). Esto se debe a que, al igual que en trabajos sobre la AD, este

Medida de la ROI	Acrónimo	Hemisferio
Volumen hipocampal normalizado	NHV	Bilateral
Volumen normalizado de la amígdala	NAV	Bilateral
Volumen normalizado del Putamen	NPV	Bilateral
Volumen normalizado del núcleo Caudado	NCV	Bilateral
Volumen normalizado del globo pálido	NPaV	Bilateral
Volumen normalizado del ventrículo	NVEN	Bilateral
Volumen hipocampal izquierdo	LHV	Izquierdo
Volumen de la amígdala izquierda	LAV	Izquierdo
Volumen del Putamen izquierdo	LPV	Izquierdo
Volumen del núcleo Caudado izquierdo	LCV	Izquierdo
Volumen del globo pálido izquierdo	LPaV	Izquierdo
Volumen del ventrículo izquierdo	LVEN	Derecho
Volumen hipocampal derecho	RHV	Derecho
Volumen de la amígdala derecha	RAV	Derecho
Volumen del Putamen derecho	RPV	Derecho
Volumen del núcleo Caudado derecho	RCV	Derecho
Volumen del globo pálido derecho	RPaV	Derecho
Volumen del ventrículo derecho	RVEN	Derecho
Grosor cortical de la corteza entorrinal	ECT	Bilateral
Grosor cortical del área Parietal inferior	IPT	Bilateral
Grosor cortical del área Temporal inferior	ITT	Bilateral
Grosor cortical del área Temporal medial	MTT	Bilateral
Grosor cortical del Precuneo	PRT	Bilateral
Grosor cortical de la corteza Parietal Superior	SPT	Bilateral
Grosor cortical del Polo Temporal	TPT	Bilateral
Grosor cortical de la corteza entorrinal izquierda	ECT_LH	Izquierdo
Grosor cortical del área Parietal inferior izquierdo	IPT_LH	Izquierdo
Grosor cortical del área Temporal inferior izquierdo	ITT_LH	Izquierdo
Grosor cortical del área Temporal medial izquierda	MTT_LH	Izquierdo
Grosor cortical del Precuneo izquierdo	PRT_LH	Izquierdo
Grosor cortical de la corteza Parietal Superior izquierda	SPT_LH	Izquierdo
Grosor cortical del Polo Temporal izquierdo	TPT_LH	Izquierdo
Grosor cortical de la corteza entorrinal derecha	ECT_RH	Derecho
Grosor cortical del área Parietal inferior derecha	IPT_RH	Derecho
Grosor cortical del área Temporal inferior derecho	ITT_RH	Derecho
Grosor cortical del área Temporal medial derecha	MTT_RH	Derecho
Grosor cortical del Precuneo derecho	PRT_RH	Derecho
Grosor cortical de la corteza Parietal Superior derecha	SPT_RH	Derecho
Grosor cortical del Polo Temporal derecho	TPT_RH	Derecho

Tabla 4.3: Medidas de las regiones de interés para la realización de los modelos predictivos

proyecto estudia la evolución de los sujetos con el paso del tiempo con el fin de encontrar patrones que relacionen la PD con el deterioro de determinadas estructuras corticales y subcorticales.

Capítulo 5

Resultados

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en los experimentos llevados a cabo empleando los métodos utilizados en el capítulo anterior.

En primer lugar se expondrán y explicarán los resultados obtenidos en el control de calidad, pues esto determinará la calidad de los modelos predictivos; y, a continuación, se presentarán los resultados de estos últimos. La interpretación de los resultados permitirá llevar a cabo una serie de conclusiones, las cuales se expondrán en el siguiente capítulo.

5.1. Control de calidad

Como se ha explicado anteriormente, en este proyecto se ha realizado un control de calidad basado en el estudio realizado por Bernal en el 2013. Así se han obtenido tres resultados diferentes, los cuales se presentan a continuación.

5.1.1. Atrofia del volumen hipocampal y la corteza entorrinal

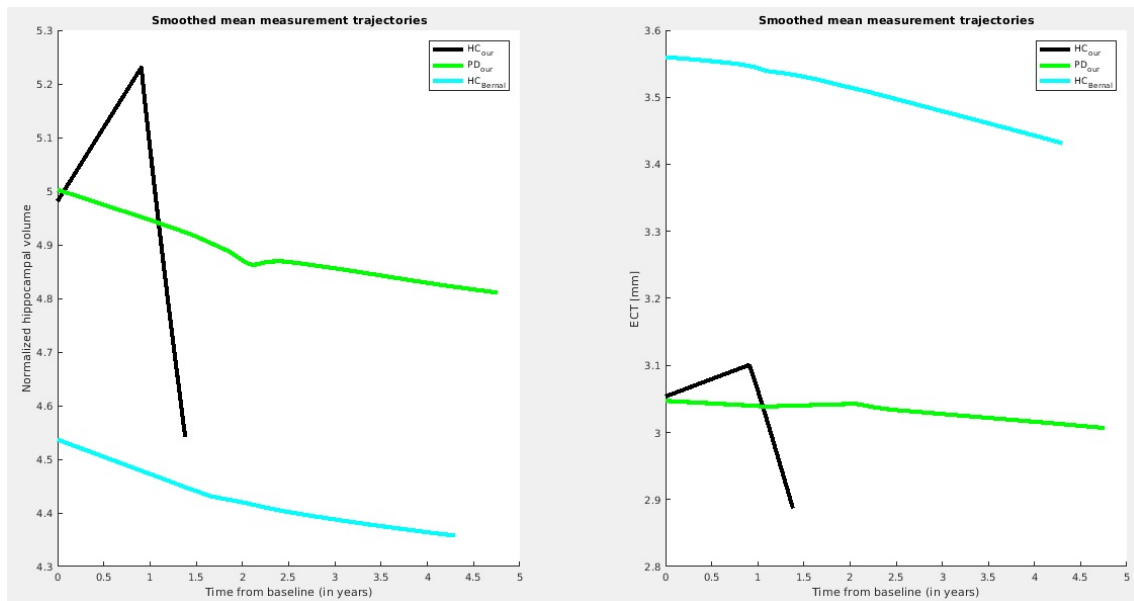


Figura 5.1: Gráficas del control de calidad de la atrofia del volumen hipocampal (NHV) (izquierda) y la corteza entorrinal (ECT) (derecha). Los resultados de Bernal se muestran en azul (HC_{Bernal}). Los resultados del presente estudio se muestran en verde (PD_{our}) y en negro (HC_{our}).

Como puede verse en la figura 5.1, tanto la trayectoria de Bernal como la trayectoria para los sujetos enfermos utilizados en este proyecto descienden con el paso del tiempo. Esto se debe a que, con el transcurso de los años, la atrofia del volumen hipocampal y la corteza entorrinal aumenta.

Por lo que respecta a la trayectoria de los sujetos sanos pertenecientes al estudio, pueden apreciarse unas trayectorias irregulares debido a la falta de sujetos sanos, ya que no tiene suficientes puntos temporales para calcular la trayectoria. Asimismo, también se observa que esta trayectoria acaba a los dos años, esto se debe a que la mayoría de sujetos control sanos disponibles carecen de visitas a de este punto temporal.

5.1.2. Histogramas del volumen hipocampal y la corteza entorrinal

El objetivo de estos histogramas es comprobar si la dispersión de la población utilizada en el estudio es similar a la obtenida por Bernal. Como puede verse en las figuras 5.2 y 5.3 los resultados obtenidos distan de aquellos obtenidos por Bernal, en especial para el caso de los sujetos control sanos. Como ya se comentó en el apartado correspondiente al control de calidad en el capítulo de Métodos, la población utilizada en el estudio de Bernal es mucho mayor a la empleada en este proyecto.

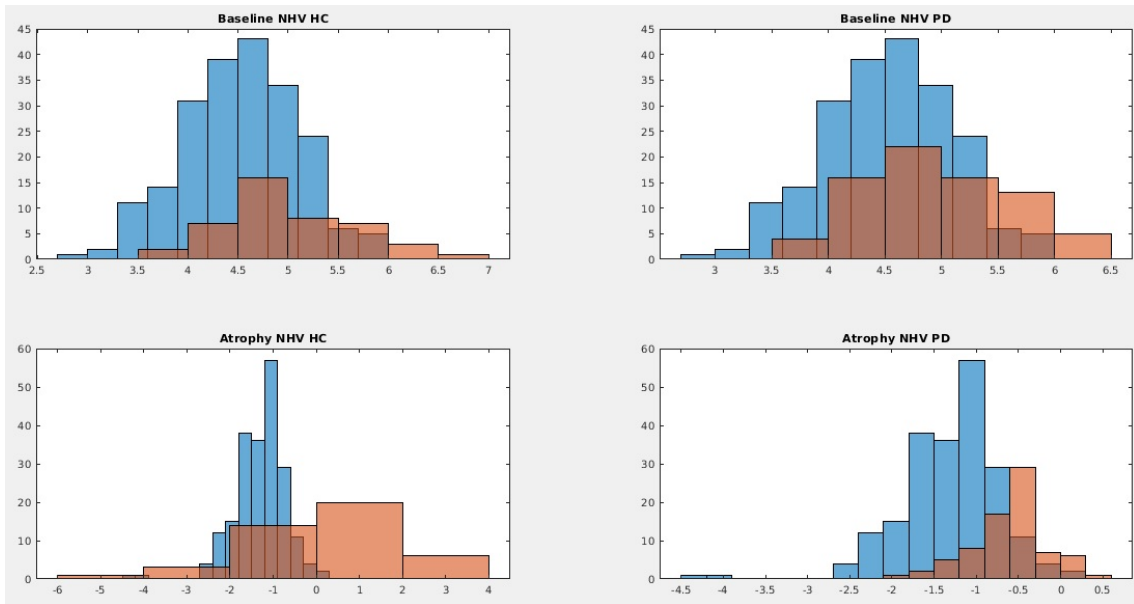


Figura 5.2: Histograma del volumen hipocampal (NHV). Los resultados de Bernal se muestran en azul, mientras que los resultados del presente estudio se presentan en marrón. A la izquierda se presentan los resultados obtenidos para el grupo de sujetos control sanos y a la derecha los resultados correspondientes a los sujetos con PD.

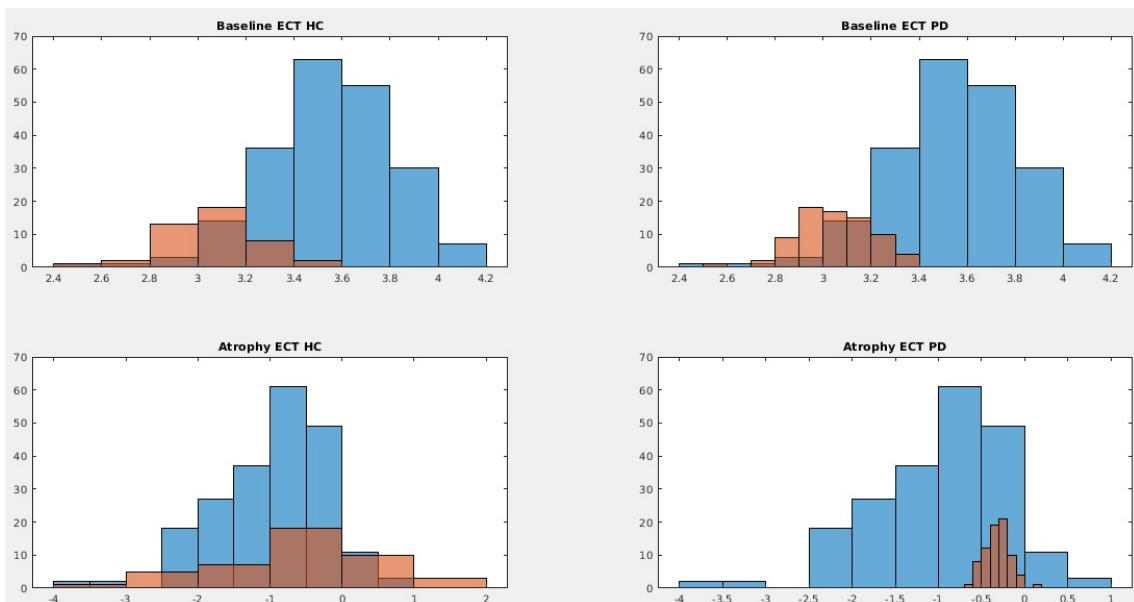


Figura 5.3: Histograma de la corteza entorrinal (ECT). Los resultados de Bernal se muestran en azul, mientras que los resultados del presente estudio se presentan en marrón. A la izquierda se presentan los resultados obtenidos para el grupo de sujetos control sanos y a la derecha los resultados correspondientes a los sujetos con PD.

5.1.3. Correlación mínima

En la figura 5.4 se presenta el coeficiente de correlación mínima, ya explicado en la sección 4.11 del capítulo de Métodos. Unos buenos resultados implicarán que los diversos puntos que pueden apreciarse en la gráfica se encuentren lo más próximos al punto (1,1).

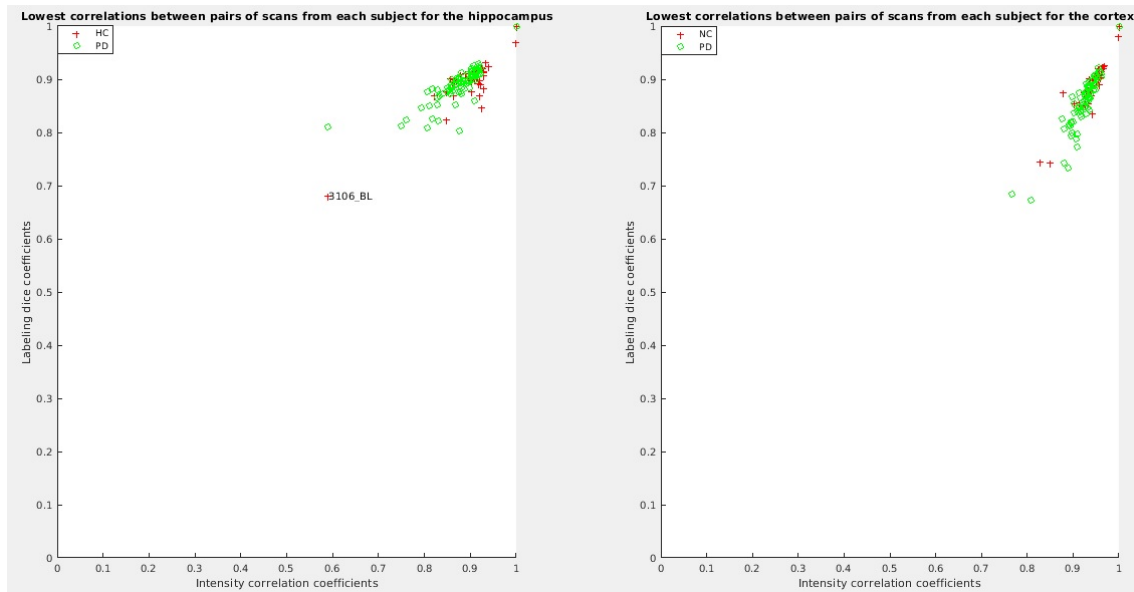


Figura 5.4: Gráfica del coeficiente de correlación mínima para parejas de imágenes de un mismo sujeto. En color verde se representan los sujetos con PD y en rojo los sujetos control sanos.

Este control de calidad sirve para determinar en qué sujetos puede haber ocurrido algún fallo en el procesamiento Long. Tal y como puede observarse en la figura 5.4, el sujeto 3106 resalta sobre los demás, con un coeficiente mucho menor. Gracias a los resultados obtenidos mediante el procesamiento con Freesurfer se ha encontrado que este sujeto posee estructuras corticales y subcorticales con grosor y volumen inferiores a los normales para un sujeto sano.

5.2. Análisis de varianza ANOVA

El análisis ANOVA suele utilizarse como prueba preliminar para detectar si los grupos difieren en las variables de clasificación seleccionadas [20]. Además, se puede demostrar que es equivalente a un modelo lineal con un efecto aleatorio como máximo [16]. En la figura 5.5 se muestran los resultados obtenidos para las ROIs y en la figura 5.6. Finalmente, el conjunto de ambas características se muestra en la figura 5.7

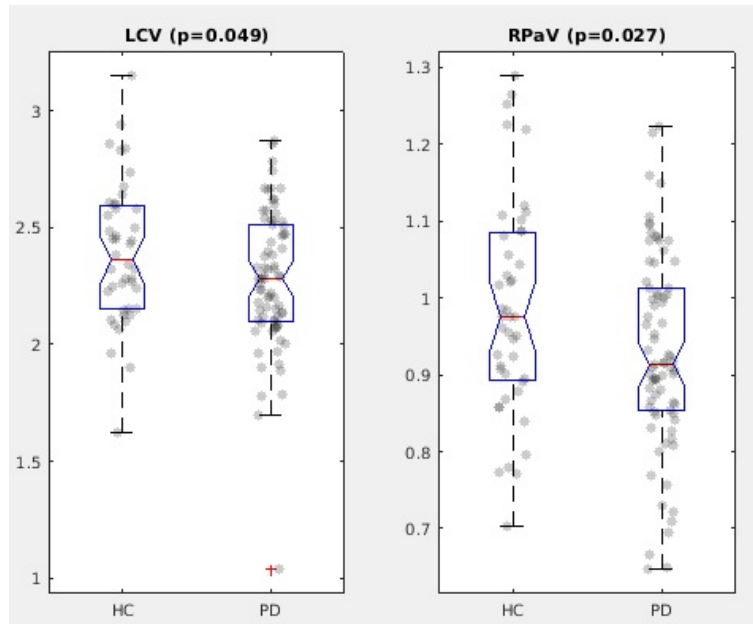


Figura 5.5: Diagrama de caja-bigotes y gráfico de dispersión con un p-valor inferior a 0,05 para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. LCV = Volumen del núcleo Caudado izquierdo (*Left Caudate Volume*), RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (*Right Pallidum Volume*).

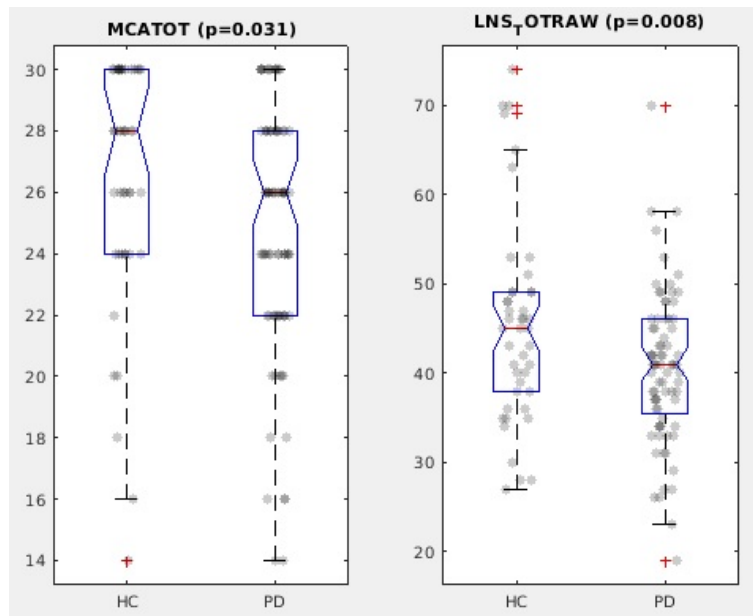


Figura 5.6: Diagrama de caja-bigotes y gráfico de dispersión con un p-valor inferior a 0,05 para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*, LNSTOTRAW = Puntuaciones obtenidas en el *Letter-Number Sequency test*.

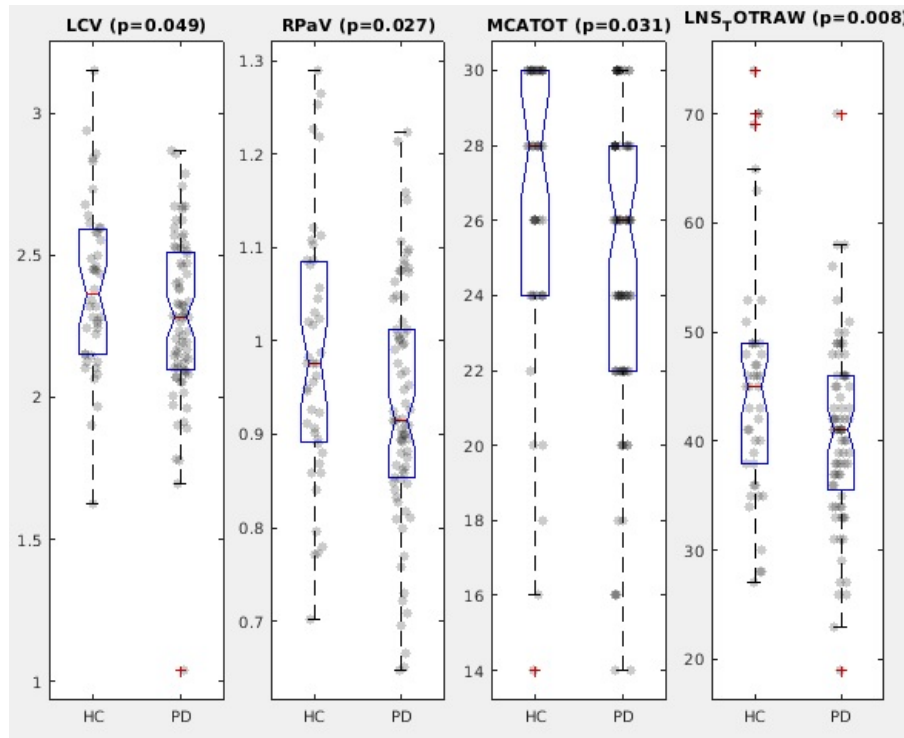


Figura 5.7: Diagrama de caja-bigotes y gráfico de dispersión con un p-valor inferior a 0,05 para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. LCV = Volumen del núcleo Caudado izquierdo, RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho, MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*, LNSTOTRAW = Puntuaciones obtenidas en el *Letter-Number Sequency test*.

5.3. Trayectorias medias suavizadas

Otra forma de analizar los datos de un estudio longitudinal es mediante el uso de trayectorias suavizadas a lo largo del tiempo. Este método de análisis longitudinal produce una curva suave al centrar una ventana de tamaño fijo en cada punto de tiempo y ajustar una línea recta a los datos dentro de esa ventana. La estimación más baja de la media en un punto temporal es simplemente los valores pronosticados en ese punto temporal desde la línea de regresión ajustada. Mediante este método se eligen las características para las que convergen los distintos grupos de estudio, en este caso para el grupo de pacientes de Parkinson (PD) y el grupo de sujetos sanos (HC). En la figura 5.8 se muestran los resultados obtenidos para las ROIs y en la figura 5.9. Finalmente, el conjunto de ambas características se muestra en la figura 5.10.

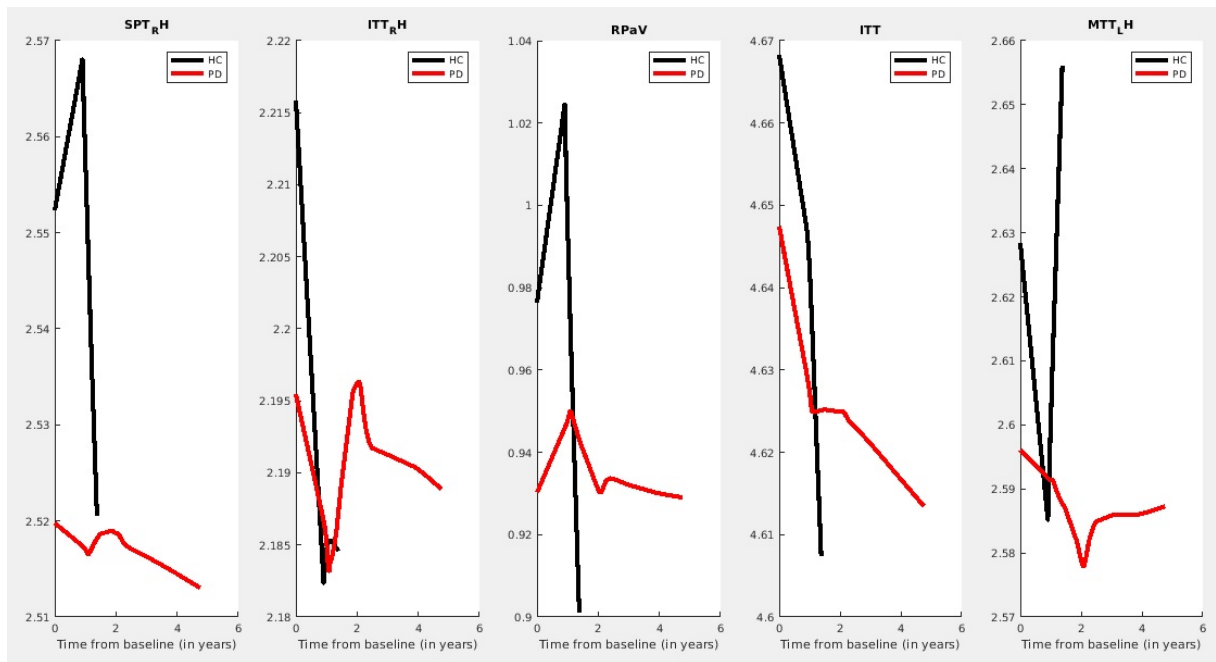


Figura 5.8: Trayectorias medias suavizadas para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. SPT_{RH} = Grosor cortical del área Parietal Superior izquierdo (*Superior Parietal Thickness Left Hemisphere*), ITT_{RH} = Grosor cortical del globo Temporal derecho (*Inferior Temporal Thickness Right Hemisphere*), RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (*Right Pallidum Volume*), ITT = Grosor cortical del globo Temporal, MTT_{LH} = (*Middle Temporal Thickness Left Hemisphere*).

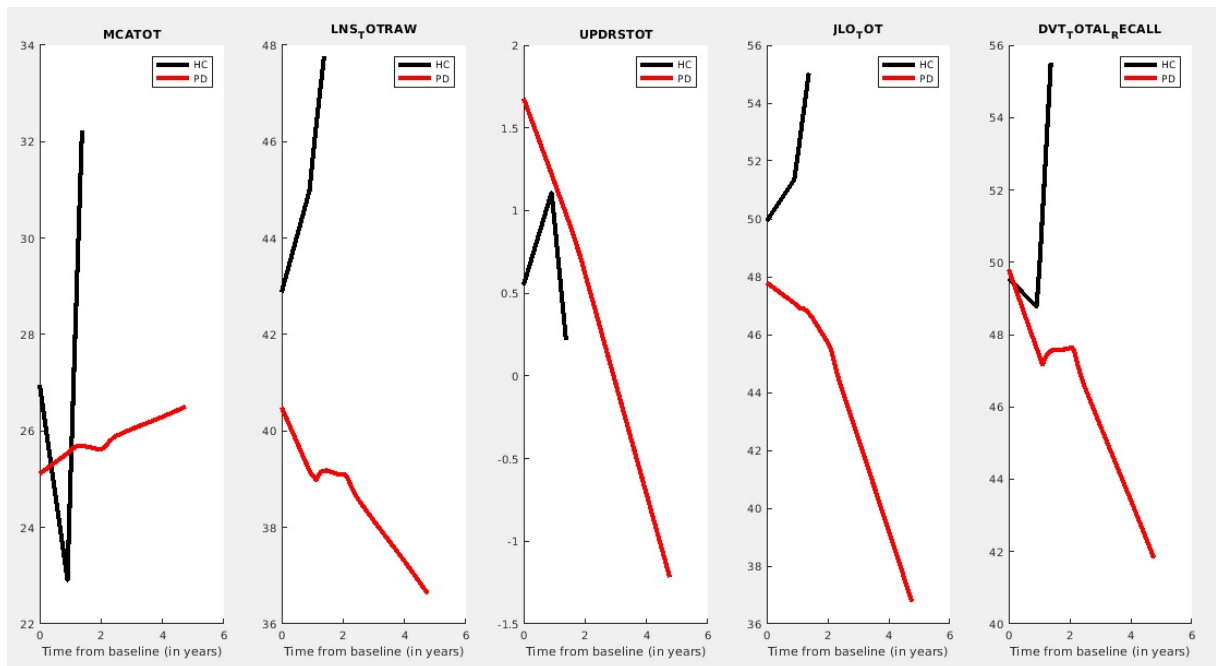


Figura 5.9: Trayectorias medias suavizadas para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*, LNSTOTRAW = Puntuaciones obtenidas en el *Letter-Number Sequency test*, UPDRSTOT = Puntuaciones obtenidas en el *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, JLOTOT = Puntuaciones obtenidas en el *Benton Judgement of Line Orientation*, DVT_TOTAL_RECALL = Puntuaciones T de la recuperación total en el *Hopkins Verbal Learning Test*.

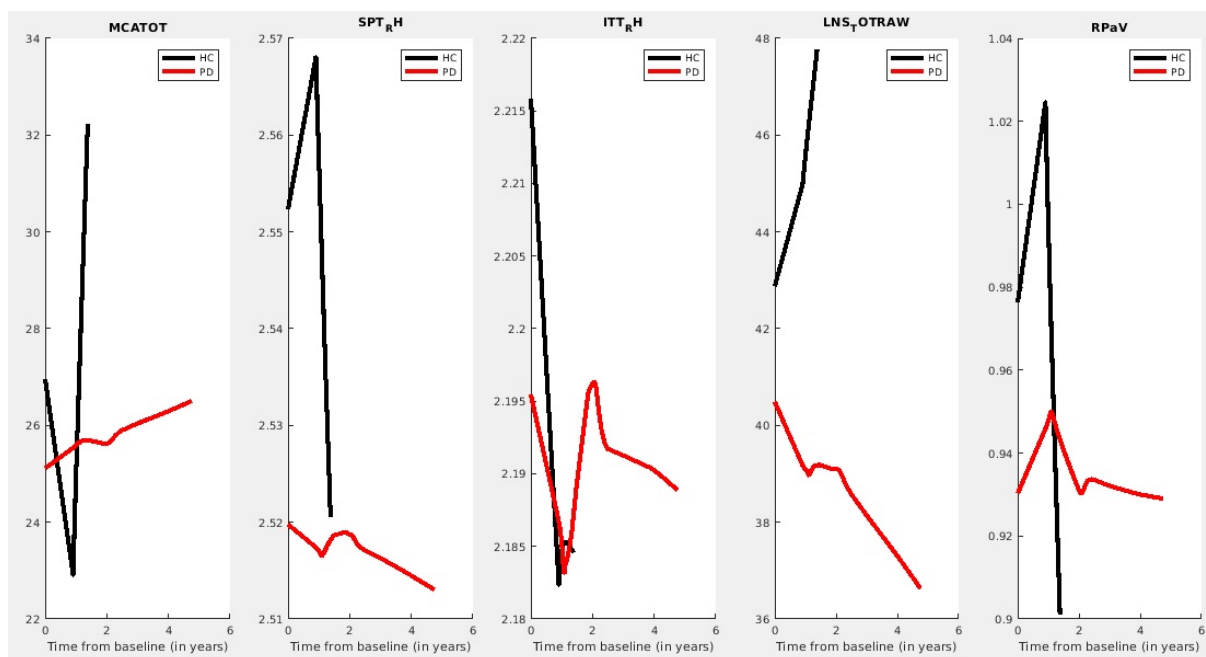


Figura 5.10: Trayectorias medias suavizadas para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*, SPT_RH = Grosor cortical del área Parietal Superior izquierdo (*Superior Parietal Thickness Left Hemisphere*), ITT_RH = Grosor cortical del globo Temporal derecho (*Inferior Temporal Thickness Right Hemisphere*), LNSTOTRAW = Puntuaciones obtenidas en el *Letter-Number Sequency test*, RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (*Right Pallidum Volume*).

Al igual que en el control de calidad, las trayectorias suavizadas del grupo de los HC no son correctas por la falta de sujetos y visitas en este grupo.

5.4. Modelos predictivos

En esta sección se dispone a presentar los resultados obtenidos en la realización de diferentes modelos predictivos cuyo objetivo es determinar si un sujeto podrá desarrollar la PD observando sus resultados en los test neuropsicológicos y el estado del volumen y espesor cortical en las diferentes estructuras cerebrales.

En este proyecto se han realizado modelos para únicamente estructuras corticales y subcorticales (ROIs), únicamente test neuropsicológicos y finalmente, para la suma de ambos grupos de características. Asimismo, se han usado como efectos fijos únicamente la edad para unos modelos, y la edad, el género y los años de educación para otros modelos.

5.4.1. Resultados con la edad como efecto fijo

Resultados de los modelos basados en las características de las ROIs

Visita	SEN(%)	SPE(%)	ACC(%)	AUC(%)	Características
BL	57.1 (55.0 59.2)	54.3 (51.5 57.1)	55.6 (54.1 57.2)	57.8 (55.8 59.8)	LAV RVEN TPT LPaV TPT RVEN TPT
V04	54.0 (52.3 55.7)	56.6 (53.9 59.3)	54.6 (53.1 56.1)	58.8 (56.9 60.8)	LAV RVEN TPT LAV LPaV TPT LPaV TPT
V06	59.8 (57.3 62.2)	64.7 (59.8 69.6)	60.4 (58.2 62.6)	64.8 (61.9 67.7)	LAV LPaV TPT LAV SPT_LH RAV RPaV SPT_LH
V10	59.0 (56.4 61.6)	49.0 (43.1 54.9)	57.0 (54.5 59.4)	56.0 (52.5 59.5)	LPaV TPT MTT_RH RVEN TPT RAV PRT_RH

Tabla 5.1: Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad como variable fija en base a las características de las ROIs para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (*Baseline*), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. LAV = Volumen de la Amígdala izquierda (*Left Amygdala Volume*), RVEN = Volumen del Ventrículo derecho (*Right Ventricle*), TPT = Grosor cortical del Polo Temporal (*Temporal Pole Thickness*), LPaV = Volumen del Globo Pálido izquierdo (*Left Pallidum Volume*), MTT_RH = Grosor cortical del Lóbulo Temporal Medio derecho (*Middle Temporal Thickness Right Hemisphere*), SPT_LH = Grosor cortical del Globo Parietal Superior Izquierdo (*Superior Parietal Thickness Left Hemisphere*), RPaV = Volumen del Globo Pálido Derecho (*Right Pallidum Volume*), PRT_RH = Grosor cortical del Precuneo Derecho (*Precuneus Thickness Right Hemisphere*).

Cabe destacar que, si bien los resultados presentados en la tabla 5.1 de las visitas V04, V06 y V10 son aquellos obtenidos en la iteración número mil, en el caso de la visita BL el resultado es el de la iteración 700, puesto que el algoritmo no fue capaz de converger más allá de 700 iteraciones.

Para los modelos predictivos construidos con la edad como único efecto fijo en base a las características de las ROIs las dimensiones del vector de características varían de 2 a 3, siendo el volumen de la Amígdala izquierda (LAV), el volumen del Ventrículo derecho (RVEN) el volumen del Globo Pálido izquierdo (LPaV) y el Grosor cortical del Polo Temporal (TPT) las características más significativas. En cuanto a las puntuaciones obtenidas para la sensibilidad, especificidad, precisión y área bajo la curva son poco superiores al 50 %, por lo que el modelo no es capaz de diferenciar correctamente entre un sujeto sano y uno enfermo.

Resultados de los modelos basados en los resultados obtenidos en los test neuropsicológicos

Visita	SEN (%)	SPE (%)	ACC (%)	AUC (%)	Características
BL	51.4 (50.0 52.7)	98.8 (98.6 99.1)	67.8 (66.9 68.7)	84.5 (83.8 85.2)	UPDRSTOT GDS MCATOT GDS ANX.TOT MCATOT DVT.TOTAL.RECALL VLTANIM UPDRSTOT GDS MCATOT DVT.TOTAL.RECALL SDMTOTAL
V04	57.3 (50.9 56.4)	98.8 (98.5 99.2)	71.2 (69.6 72.7)	87.4 (86.4 88.5)	UPDRSTOT GDS ANX.TOT MCATOT DVT.TOTAL.RECALL VLTANIM UPDRSTOT GDS MCATOT VLTANIM UPDRSTOT GDS MCATOT
V06	70.4 (68.8 72.0)	95.7 (94.4 97.0)	74.4 (73.1 75.8)	95.7 (94.8 96.6)	UPDRSTOT GDS ANX.TOT JLO.TOT DVT.TOTAL.RECALL SDMTOTAL VLTANIM UPDRSTOT GDS MCATOT JLO.TOT DVT.RETENTION VLTANIM UPDRSTOT GDS JLO.TOT DVT.TOTAL.RECALL SDMTOTAL
V10	92.1 (91.6 92.6)	54.5 (52.8 56.3)	84.2 (83.7 84.6)	87.3 (86.5 88.2)	UPDRSTOT GDS MCATOT VLTANIM UPDRSTOT GDS DVT.TOTAL.RECALL VLTANIM UPDRSTOT GDS ANX.TOT MCATOT VLTANIM

Tabla 5.2: Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad como variable fija en base a los test neuropsicológicos para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (*Baseline*), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. UPDRSTOT = Puntuaciones obtenidas en el *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, GDS = Puntuaciones obtenidas en el *Geriatric Depression Scale*, MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*, JLO.TOT = Puntuaciones obtenidas en el *Benton Judgment of Line Orientation*, ANXTOT = Puntuaciones obtenidas en el *State-Trait Anxiety Inventory*, DVT.TOTAL.RECALL = Puntuaciones T de la recuperación total en el *Hopkins Verbal Learning Test*, SDMTOTAL = Puntuaciones obtenidas en el *Symbol Digit Modalities*, SDMTOTAL = Puntuaciones obtenidas en el *Symbol Digit Modalities*, VLTANIM = Número de animales identificados en el *Lexical and semantic fluency test* (FAS).

Las dimensiones del vector de características de los modelos predictivos con la edad como único efecto fijo realizados en base a los test neuropsicológicos varían entre 3 y 7, siendo el UPDRS-III, el GDS, el STAI-Y, el MoCA y el HVLTA aquellas pruebas motóricas y no motóricas más significativas. Como puede verse en la tabla 5.2, los valores de precisión y área bajo la curva son bastante altos, sin embargo, existe una gran diferencia entre las puntuaciones de sensibilidad y especificidad: mientras que en las tres primeras visitas la especificidad adopta valores superiores al 95 %, la sensibilidad alcanzada se encuentra entre, aproximadamente, el 50 y el 70 %. En contraposición, en la última visita se obtiene una sensibilidad superior al 90 % y una especificidad de menos del 55 %. Si bien unos valores altos de sensibilidad y especificidad indicarían que el modelo es capaz de diferenciar correctamente entre sujetos sanos y sujetos enfermos, esta gran diferencia entre los puntajes evidencia el bajo número de sujetos sanos con respecto a los sujetos enfermos y convierte al modelo en un mal predictor.

Resultados de los modelos basados en las características de las ROIs y los resultados obtenidos en los test neuropsicológicos

Visita	SEN (%)	SPE (%)	ACC (%)	AUC (%)	Características
BL	69.3 (54.5 84.0)	99.4 (98.0 100.7)	81.5 (72.2 90.7)	88.7 (79.9 97.5)	RAV RPaV IPT GDS SDMTOTAL VLTANIM IPT UPDRSTOT MCATOT LPaV ITP UPDRSTOT
V04	64.0 (51.7 76.3)	99.2 (98.2 100.3)	77.0 (69.0 85.1)	87.1 (80.7 93.5)	RAV TPT UPDRSTOT GDS JLO.TOT SDMTOTAL VLTANIM RVEN IPT UPDRSTOT GDS DVT_TOTAL.RECALL SDMTOTAL VLTANIM RAV ITP PRT_RH UPDRSTOT GDS SDMTOTAL VLTANIM
V06	71.5 (57.3 82.2)	100.0 (100.0 100.0)	75.9 (70.6 81.2)	94.0 (90.6 97.4)	RAV RPaV IPT UPDRSTOT GDS SDMTOTAL VLTANIM RAV ITP UPDRSTOT MCATOT LPaV RAV ITP UPDRSTOT GDS MCATOT VLTANIM
V10	91.2 (87.1 95.4)	64.0 (50.2 77.8)	86.6 (83.4 89.8)	91.0 (85.7 96.3)	RAV TPT UPDRSTOT GDS JLO.TOT SDMTOT VLTANIM RPaV ITP UPDRSTOT GDS MCATOT SDMTOTAL VLTANIM RAV ITP UPDRSTOT GDS SDMTOTAL VLTANIM

Tabla 5.3: Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad como variable fija en base a y las características de las ROIs los test neuropsicológicos para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (*Baseline*), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. RAV = Volumen de la Amígdala derecha (*Right Amygdala Volume*), RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (*Right Pallidum Volume*), IPT = Grosor cortical del Lóbulo Parietal Inferior (*Inferior Parietal Thickness*), PRT_RH = Grosor cortical del Precuneo Derecho (*Precuneus Thickness Right Hemisphere*). GDS = Puntuaciones obtenidas en el *Geriatric Depression Scale*, SDMTOTAL = Puntuaciones obtenidas en el *Symbol Digit Modalities*, UPDRSTOT = Puntuaciones obtenidas en el *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, DVT_TOTAL.RECALL = Puntuaciones T de la recuperación total en el *Hopkins Verbal Learning Test*, VLTANIM = Número total de animales indicados en el *Lexical and semantic fluency test* (FAS).

Cabe destacar que, si bien los resultados presentados en la tabla 5.3 de las visitas V04, V06 y V10 son aquellos obtenidos en la iteración número mil, en el caso de la visita BL el resultado es el de la iteración 500, puesto que el algoritmo no fue capaz de converger más allá de este número de iteraciones.

Finalmente, de los modelos predictivos con la edad como único efecto fijo que aúnan ambos grupos de características se obtienen vectores que varían de 3 a 7, destacando seis características más significativas. En cuanto a las estructuras corticales y subcorticales destacan el volumen de la Amígdala derecha (RAV), el grosor cortical del Lóbulo Parietal Inferior (IPT) y el volumen del Globo Pálido derecho (RPaV). Por su parte, los test neuropsicológicos más significativos serían los siguientes: UPDRS-II, GDS y el FAS. En este caso, aunque las puntuaciones de la sensibilidad en las tres primeras tres visitas oscilan entre el 64 y el 72 %, unas puntuaciones de casi el 100 % o incluso el 100 % para la especificidad hacen que la diferencia entre ambos parámetros sea demasiado alta. Esta gran diferencia entre ambos valores ocurre también en la última visita, aunque en este caso concreto es la sensibilidad aquella que tiene una puntuación más elevada con respecto a la especificidad. La problemática es similar a la encontrada en caso anterior; sin embargo, se puede apreciar una mejoría con respecto a los resultados obtenidos en los anteriores modelos puesto que los valores en general son más altos que los obtenidos para las ROIs y los test neuropsicológicos la diferencia entre sensibilidad y especificidad es menor que en estos últimos.

5.4.2. Resultados con la edad, el género y los años de educación como efectos fijos

Resultados de los modelos basados en las características de las ROIs

Visita	SEN(%)	SPE(%)	ACC(%)	AUC(%)	Características
BL	55.5 (53.7 57.2)	55.3 (52.9 57.6)	55.6 (54.2 56.9)	56.4 (54.6 58.2)	LAV RVEN TPT LPaV TPT RVEN TPT
V04	54.7 (52.5 56.9)	56.1 (52.7 59.6)	54.4 (52.7 56.1)	56.2 (53.9 58.5)	LAV LPaV TPT LPaV TPT LAV RVEN TPT
V06	60.1 (57.2 63.0)	58.2 (50.9 65.5)	59.8 (56.3 58.9)	62.7 (60.9 64.5)	RAV RPaV MTT_LH SPT_LH RAV RPaV SPT_LH LAV SPT_LH
V10	60.6 (56.5 64.6)	51.2 (42.9 59.6)	57.6 (53.9 61.3)	57.3 (52.0 62.6)	RAV RPaV TPT_RH LPaV RAV TPT RAV PRT_RH

Tabla 5.4: Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad como variable fija en base a y las características de las ROIs los test neuropsicológicos para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (*Baseline*), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. RAV = Volumen de la Amígdala derecha (*Right Amygdala Volume*), RVEN = Volumen del Ventrículo derecho (*Right Ventricle*), TPT = Grosor cortical del Polo Temporal (*Temporal Pole Thickness*), LPaV = Volumen del Globo Pálido Izquierdo (*Left Pallidum Volume*), LAV = Volumen de la Amígdala izquierda (*Left Amygdala Volume*), RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (*Right Pallidum Volume*), MTT_LH = Grosor cortical del Lóbulo Temporal Medio izquierdo (*Middle Temporal Thickness Left Hemisphere*), SPT_LH = Grosor cortical del Área Parietal Superior Derecha (*Superior Parietal Thickness Left Hemisphere*), TPT_RH = Grosor cortical del Polo Temporal derecho (*Temporal Pole Thickness Right Hemisphere*) PRT_RH = Grosor cortical del Precuneo Derecho (*Precuneus Thickness Right Hemisphere*).

El vector de características que se obtiene de los modelos predictivos construidos con la edad, el género y los años de educación como efectos fijos en base a las características de las ROIs posee unas dimensiones que varían entre 3 y 4. Así, las regiones más características son los volúmenes de la Amígdala izquierda y derecha (LAV y RAV, respectivamente), los volúmenes del Globo Pálido izquierdo y derecho (LPaV y RPaV, respectivamente) y el grosor cortical del Polo Temporal. En cuanto a las puntuaciones cabe destacar que, aunque valanceadas entre SEN y SPE, son bastante bajas (entre el 54 y el 61 %), en especial en las dos primeras visitas. De la misma forma, las puntuaciones correspondientes a la precisión tienen valores semejantes, poco superiores al 50 %. Todo esto implica que el modelo no es capaz de diferenciar ni clasificar correctamente los sujetos con o sin la enfermedad. De esta forma, se puede decir que este modelo no resulta muy buen predictor.

Resultados de los modelos basados en los resultados obtenidos en los test neuropsicológicos

Visita	SEN(%)	SPE(%)	ACC(%)	AUC(%)	Características
BL	55.7 (54.7 56.1)	99.1 (98.9 99.3)	70.9 (70.3 71.6)	84.7 (84.2 85.3)	UPDRSTOT GDS UPDRSTOT GDS MCATOT VLTANIM UPDRSTOT GDS MCATOT
V04	58.0 (55.9 60.1)	98.7 (98.4 99.1)	71.4 (70.0 72.9)	86.5 (85.4 87.6)	UPDRSTOT GDS ANX_TOT MCATOT DVT_TOTAL_RECALL VLTANIM UPDRSTOT GDS MCATOT UPDRSTOT GDS MCATOT VLTANIM
V06	70.6 (69.1 72.1)	95.8 (94.5 97.1)	74.7 (73.4 76.0)	95.2 (96.1)	UPDRSTOT GDS JLO_TOT DVT_TOTAL_RECALL SDMTOTAL UPDRSTOT GDS JLO_TOT DVT_TOTAL_RECALL SDMTOTAL VLTANIM UPDRSTOT GDS MCATOT JLO_TOT DVT_TOTAL_RECALL SDMTOTAL VLTANIM
V10	91.2 (90.7 91.6)	60.8 (59.4 62.2)	85.3 (84.9 85.7)	86.3 (85.5 87.0)	UPDRSTOT GDS MCATOT UPDRSTOT GDS MCATOT VLTANIM UPDRSTOT GDS JLO_TOT VLTANIM

Tabla 5.5: Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad, el género y los años de educación como variables fijas en base a y las características de las ROIs los test neuropsicológicos para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (*Baseline*), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. UPDRSTOT = Puntuaciones obtenidas en el *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, GDS = Puntuaciones obtenidas en el *Geriatric Depression Scale*, MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*, VLTANIM = Número total de animales indicados en el *Lexical and Semantic fluency test* (FAS), ANXTOT = Puntuaciones obtenidas en el *State-Trait Anxiety Inventory*, DVT_TOTAL_RECALL = Puntuaciones T de la recuperación total en el *Hopkins Verbal Learning Test*, SDMTOTAL = Puntuaciones obtenidas en el *Symbol Digit Modalities*, JLO_TOT = puntuaciones obtenidas en el *Benton Judgment of Line Orientation*.

Para los modelos predictivos construidos con la edad, el género y los años de educación como efectos fijos en base a los test neuropsicológicos basados en los test neuropsicológicos, las dimensiones del vector de características varían entre 2 y 7 y entre ellas destacan los siguientes test: UPDRS-III, GDS, MoCA y FAS para la prueba de enumeración de animales. Al igual que en el caso de los modelos predictivos construidos en base a los test neuropsicológicos con únicamente la edad como efecto fijo, aunque la precisión y el área bajo la curva posean valores altos, las diferencias entre sensibilidad y especificidad son demasiado elevadas para dar por correcto el modelo. El caso la tercera visita sería el mejor en comparación a los demás, pues tiene los puntajes más altos de precisión y área bajo la curva y la menor diferencia entre sensibilidad y especificidad, sin embargo ésta sigue siendo muy elevada. La razón de todo ello radica en una población de sujetos control sanos demasiado baja en comparación con los sujetos con la enfermedad.

Resultados de los modelos basados en las características de las ROIs y los resultados obtenidos en los test neuropsicológicos

Visita	SEN (%)	SPE (%)	ACC (%)	AUC (%)	Características
BL	71.5 (56.2 86.8)	100.00 (100.0 100.0)	80.7 (69.7 91.6)	90.0 (80.9 99.1)	RAV RPaV IPT UPDRSTOT GDS SDMTOTAL VLTANIM RAV IPT UPDRSTOT GDS MCATOT JLO_TOT VLTANIM RVEN IPT UPDRSTOT GDS MCATOT JLO_TOT VLTANIM
V04	70.5 (56.5 84.6)	100.0 (100.0 100.0)	78.7 (68.1 89.4)	87.3 (78.4 96.2)	LPaV IPT UPDRSTOT GDS DVT_TOTAL.RECALL SDMTOTAL VLTANIM RAV TPT UPDRSTOT GDS JLO_TOT SDMTOTAL SDMTOTAL VLTANIM RAV IPT UPDRSTOT GDS MCATOT
V06	71.0 (59.8 82.3)	100.0 (100.0 100.0)	76.2 (66.985.4)	95.1 (90.3 99.9)	RPaV IPT SPT_LH UPDRSTOT GDS MCATOT VLTANIM RVEN IPT UPDRSTOT GDS MCATOT VLTANIM RAV IPT UPDRSTOT GDS MCATOT SDMTOTAL VLTANIM
V10	90.0 (88.7 91.4)	69.3 (65.3 73.3)	85.7 (84.6 86.9)	88.7 (86.5 90.9)	LPaV IPT UPDRSTOT MCATOT NPaV IPT UPDRSTOT GDS MCATOT VLTANIM LPaV IPT UPDRSTOT GDS MCATOT VLTANIM

Tabla 5.6: Resultados obtenidos de los modelos predictivos construidos con la edad como variable fija en base a y las características de las ROIs los test neuropsicológicos para el grupo de sujetos control sanos y el grupo de enfermos de Parkinson. BL = Primera visita (*Baseline*), V04 = Segunda visita (un año), V06 = Tercera visita (dos años), V10 = Cuarta visita (cuatro años). SEN = Sensibilidad, SPE = Especificidad, ACC = Precisión, AUC = Área bajo la curva. RAV = Volumen de la Amígdala derecha (*Right Amygdala Volume*), RPaV = Volumen del Globo Pálido derecho (*Right Pallidum Volume*), LPaV = Volumen del Globo Pálido izquierdo (*Left Pallidum Volume*), IPT = Grosor cortical del Lóbulo Parietal Inferior (*Inferior Parietal Thickness*), RVEN = Volumen del Ventrículo derecho (*Right Ventricle*), LPaV = Volumen del Globo Pálido izquierdo (*Left Pallidum Volume*), TPT = Grosor cortical del Polo Temporal (*Temporal Pole Thickness*), SPT_LH = Grosor cortical del Globo Parietal Superior Izquierdo (*Superior Parietal Thickness Left Hemisphere*). UPDRSTOT = Puntuaciones obtenidas en el *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, GDS = Puntuaciones obtenidas en el *Geriatric Depression Scale*, SDMTOTAL = Puntuaciones obtenidas en el *Symbol Digit Modalities*, VLTANIM = Número total de animales indicados en el *Lexical and Semantic fluency test* (FAS), MCATOT = Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*, JLO_TOT = untuaciones obtenidas en el *Benton Judgment of Line Orientation*, DVT_TOTAL_RECALL = Puntuaciones T de la recuperación total en el *Hopkins Verbal Learning Test*.

Cabe destacar que, si bien los resultados presentados en la tabla 5.6 de las visitas V04 y V10 son aquellos obtenidos en la iteración 900, en el caso de la visita BL el resultado es el de la iteración 800. Por su parte, el resultado el de la visita V06 es el correspondiente a la iteración 300 debido a que el algoritmo no fue capaz de converger más allá de este número de iteraciones.

Por último, en lo que respecta a los modelos predictivos construidos con la edad, el género y los años de educación como efectos fijos en base a los test neuropsicológicos en base a las ROIs y los test neuropsicológicos se obtiene un vector de características cuyas dimensiones varían entre 4 y 7. Como puede observarse en la tabla 5.6, las características más representativas en la combinación de ambos grupos de características son el volumen de la Amígdala derecha (RAV), el volumen del Globo Pálido derecho (RPaV) y el grosor cortical del Lóbulo Parietal Inferior (IPT) en lo que respecta a las estructuras corticales y subcorticales y el UPDRS-III, el GDS y el FAS en cuanto a los test neuropsicológicos. En este caso los valores de especificidad alcanzan el 100 % en las tres primeras visitas, sin embargo, sin embargo cae hasta el 69.3 % en la última. En lo que respecta a la sensibilidad, los puntajes se encuentra entre el 70.5 y el 71.5 % en las tres primeras visitas y asciende hasta 90 % en la última. Tal y como ocurre en todos los casos anteriores, la elevada di-

ferencia entre estas dos variables a causa de la disparidad entre poblaciones en los distintos grupos, hace que el modelo pierda fuerza como predictor a pesar de tener unas puntuaciones altas en precisión y área bajo la curva. A pesar de esto se puede apreciar una mejora con respecto a los dos anteriores modelos, basados en un único tipo de características, pues los valores de sensibilidad y especificidad no sólo han aumentado sino que se encuentran más próximos entre sí. Además, la precisión y el área bajo la curva adquieren unos valores más lógicos en para el caso de los modelos basados solamente en los test neuropsicológicos.

De la comparación entre los modelos construidos con la edad como único efecto fijo y aquellos con la edad, el género y los años de educación se observa que los resultados guardan semejanza entre parejas entre modelos de la misma naturaleza. Es decir, las puntuaciones más bajas se obtienen para el caso de los modelos basados en las ROIs, la mayor diferencia entre sensibilidad y especificidad se da para el caso de los modelos predictivos basados en los test neuropsicológicos y los resultados más balanceados se obtienen en ambos modelos que aúnan estos dos tipos de características.

5.5. Conclusión del capítulo

En este capítulo han recopilado y presentado los resultados obtenidos a lo largo del presente estudio. Cabe destacar que no sólo se han incluido los resultados extraídos de los modelos predictivos, los cuales son el objetivo final del proyecto, sino que también se presentan aquellos pertenecientes al control de calidad. Esto radica en la importancia de un proceso de control de calidad de los datos disponibles que permita comprobar la veracidad de los resultados que posteriormente se obtendrán así como localizar posibles errores.

Capítulo 6

Conclusiones

En este último capítulo se presentan las conclusiones, obtenidas en base a los resultados anteriormente expuestos. Además, se presentarán las limitaciones que se han afrontado en el presente estudio así como los posibles desarrollos futuros.

6.1. Discusiones y conclusiones

Una vez finalizado el proyecto es el momento de analizar y discutir los resultados obtenidos con el fin de generar unas conclusiones que faciliten la comprensión y el alcance del presente estudio.

6.1.1. Modelos predictivos basados en las características de las ROIs

Tal y como se ha observado en las tablas 5.1 y 5.4, destacan por encima de las demás regiones de interés la Amígdala, el Globo Pálido y el Polo Temporal, en concordancia con otros estudios sobre el deterioro del grosor y volumen cortical explicados en el segundo capítulo de este documento escrito. De esta forma cabe destacar que adquiere más importancia el volumen de las regiones corticales y subcorticales, pues las características más significativas son aquellas referentes al volumen. En cuanto al análisis de las puntuaciones obtenidas para la sensibilidad, especificidad, precisión y área bajo la curva (poco superiores al 50 % en todas las visitas) deja en evidencia unos modelos incapaces de clasificar correctamente ambos tipos de pacientes (con o sin la PD), así como unas pruebas que no resultan útiles para un diagnóstico correcto. Sin embargo, para estos dos casos, las puntuaciones obtenidas por SEN y SPE resultan bastante similares entre sí. Para ambos tipos de modelos los mejores resultados se dan en la tercera visita, realizada a los dos años, en comparación con las demás; sin embargo, estos resultados siguen resultando muy bajos. De esta forma, y tras analizar y discutir los resultados, puede concluirse que los modelos construidos en base a las características de las ROIs no han resultado adecuados para la detección del Parkinson.

6.1.2. Modelos predictivos basados en los test neuropsicológicos

De la observación de las tablas 5.2 y 5.5 se obtiene que los test neuropsicológicos que resultan más característicos tanto para los modelos predictivos con la edad como único efecto fijo como aquellos con a edad, el género y los años de educación

como efectos fijos son el UPDRS-III, el GDS y MoCA. Esto resulta muy remarcable, pues la tercera parte del UPDRS es uno de los test más realizados y significativos en el diagnóstico clínico de la Enfermedad de Parkinson. Lo mismo ocurre con el MoCA, que resulta el test más completo así como empleado de entre los test neuropsicológicos utilizados en el diagnóstico de la enfermedad. Por su parte, el GDS resulta un test muy significativo por evaluar la depresión del paciente, uno de los síntomas no motores más representativos de esta enfermedad neurodegenerativa. En lo referente a las puntuaciones obtenidas en las diferentes variables estadísticas cabe destacar la alta diferencia resultante entre sensibilidad y especificidad debido al reducido número de sujetos control y visitas en comparación con los de los sujetos con la enfermedad. Esta desigualdad produce que los pacientes incluidos en los grupos de entrenamiento, validación y test estén descompensados, disminuyendo la probabilidad de clasificar y diagnosticar correctamente un sujeto control sano o un sujeto enfermo. Como puede observarse en ambas tablas, para las tres primeras visitas es la especificidad la que adquiere valores más elevados con respecto a la sensibilidad; sin embargo, en la última visita ocurre al contrario. La disparidad entre ambas poblaciones de sujetos provoca que puedan darse ambos casos. Por su parte, las puntuaciones para la precisión y el área bajo la curva resultan muy elevados, hecho que debería aportar consistencia a los modelos, sin embargo los resultados anteriormente explicados convierten al modelo en un predictor inadecuado.

6.1.3. Modelos predictivos basados en las características de las ROIs y los test neuropsicológicos

Finalmente, y tras realizar un análisis de los resultados expuestos en las tablas 5.3 y 5.6 se observa que los modelos predictivos basados en las características de las ROIs y los test neuropsicológicos coinciden completamente en sus características más representativas: volumen de la Amígdala derecha (RAV), volumen del Globo Pálido derecho (RPaV) y grosor cortical del Globo Inferior Parietal (IPT) en cuanto a las estructuras corticales y subcorticales y el UPDRS-III, el GDS y el FAS lo que respecta a los test neuropsicológicos. Cabe destacar que de la unión de ambos tipos de características se obtienen los mejores resultados; sin embargo, estos siguen sin ser aceptables para dar por válido los modelos predictivos en la detección de la enfermedad de Parkinson. Para ambos casos se han obtenido los valores más altos de sensibilidad y especificidad con la menor diferencia entre ellas. Además, las puntuaciones de la precisión y el área bajo la curva son más razonables en comparación con los obtenidos para los modelos predictivos basados únicamente en test neuropsicológicos y más elevados que aquellos obtenidos en los modelos predictivos basados únicamente en las ROIs.

Cabe destacar que en los tres casos, el hecho de añadir el género y los años de educación como factores fijos en la construcción de los modelos predictivos mejora los resultados obtenidos, al disminuir la distancia entre la sensibilidad y especificidad y aportar resultados más coherentes para la precisión y el área bajo la curva.

La conclusión general del presente estudio es que, aunque las características más significativas obtenidas se relacionen con aquellas obtenidas en otros estudios sobre la Enfermedad de Parkinson y su implicación en el deterioro y evolución de las

estructuras corticales y subcorticales en base al análisis longitudinal del grosor y volumen de las mismas y de los resultados en diversas pruebas neuropsicológicas [32], [17], [33], los resultados obtenidos en variables estadísticas tales como la sensibilidad o la especificidad revelan unos modelos predictivos inadecuados para ser utilizados en la detección de la PD. La razón principal de esto es la disparidad entre el número de integrantes en el grupo de sujetos con la Enfermedad de Parkinson y el de sanos, siendo este último mucho menor. Cabe destacar que esta limitación ya fue acusada a partir de los resultados del control de calidad, igualmente importante para determinar la validez de un estudio longitudinal.

6.2. Limitaciones

La principal limitación que se ha debido afrontar en este proyecto ha sido el escaso número de sujetos control sanos frente al de pacientes con la enfermedad de Parkinson debido a su ausencia en PPMI. Además, la disponibilidad de visitas realizadas a los dos y cuatro años para estos sujetos también ha sido menor, por lo que el estudio no ha sido balanceado.

Es imprescindible destacar que de las 391 imágenes previstas a incluir en el estudio sólo han podido utilizarse finalmente 334 por diversos problemas surgidos durante el procesamiento con Freesurfer. Además, algunos de los archivos XML han producido errores en su lectura, por lo que las imágenes correspondientes a los mismos han tenido que ser retiradas en posteriores experimentos.

En cuanto a la información demográfica de los sujetos empleados en el estudio, cabe destacar que en algunos casos ha resultado incompleta, puesto que no se disponía de toda la información en todas y cada una de las visitas. Este puede ser, por ejemplo, el caso de los resultados obtenidos en el *Montral Cognitive Assessment*, el cual no se realiza en el *baseline*.

Finalmente, es necesario remarcar que el control de calidad se ha realizado con resultados obtenidos por Bernal en un estudio sobre la enfermedad de Alzheimer a partir de sujetos extraídos de ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) por lo que la evolución del deterioro de los sujetos a lo largo del tiempo puede variar entre ambas baterías de sujetos.

6.3. Impacto socioeconómico

Si bien la enfermedad de Parkinson no es una enfermedad mortal, se ha registrado una tasa de mortalidad de casi el doble con respecto a personas que no padecen esta enfermedad. Asimismo, se registra una tasa de mortalidad más elevada en provincias del norte y en áreas rurales de España [28].

Cabe destacar que esta enfermedad no sólo afecta a la persona que la padece, sino también a su entorno: su sintomatología provoca una dependencia incluso total en estadios avanzados de la enfermedad. Numerosos estudios relacionan el estado del paciente con la calidad de vida de su cuidador, produciendo depresión, estrés, ansiedad, bajo estado de ánimo y aislamiento social. La edad del paciente afecta significativa-

mente a su entorno, aceptándose con mayor dificultad en pacientes de poca edad. Son frecuentes los trastornos conductuales en pacientes jóvenes, pudiendo desembocar en divorcio o desestructuración de la familia [28].

La enfermedad de Parkinson también produce costes económicos, entre los que se pueden diferenciar dos tipos: costes directos y costes indirectos. Los costes directos son aquellos generados por la asistencia médica y los tratamientos así como los ocasionados por el cuidado ambulatorio del paciente. Los costes indirectos se relacionan con la disminución de la productividad laboral por jubilación anticipada del paciente o con la disminución de la misma por parte de los cuidadores. Dentro de los costes directos, el tratamiento farmacológico mediante el uso de fármacos dopaminérgicos es el que supone mayores costes, en especial los agonistas dopaminérgicos. Asimismo, los costes económicos aumentan con la progresión de la enfermedad [28]. Es de suma importancia destacar que el aumento de la esperanza de vida media mundial lleva consigo el aumento de personas que, con el tiempo padecerán esta enfermedad, pues, normalmente, aparece en edades por encima de los 60 años.

En conclusión, la PD genera un gran gasto socioeconómico. La severidad de la enfermedad y el grado de discapacidad ocasionado tanto por síntomas motores como no motores contribuyen notablemente al incremento de los costes tanto directos como indirectos, pero sobre todo los costes intangibles pues afecta y dificulta la vida de la persona que la padece y de aquellos que le rodean. Por todo ello se hace imprescindible contribuir en el estudio de esta enfermedad, tanto para mejorar el tratamiento como para facilitar el diagnóstico de la misma. Esta ha sido la motivación principal del proyecto.

6.4. Desarrollos futuros

Una vez finalizado el estudio y, a la vista de las diversas limitaciones del estudio, es importante hacer un apunte sobre los posibles desarrollos futuros y mejoras que pueden realizarse:

- Aumentar el tamaño de la muestra, en especial de sujetos control sanos, para obtener unos mejores y más fiables resultados tanto en el control de calidad como en los modelos predictivos.
- Aumentar el número de visitas disponibles para los sujetos control sanos a los dos y cuatro años de tal forma que se pueda hacer un seguimiento similar al de los sujetos enfermos.
- Hacer una distinción entre sujetos enfermos con y sin deterioro cognitivo leve con el fin de encontrar biomarcadores y características propias de cada estado cognitivo.
- Realizar un control de calidad más exhaustivo y ajustado a las características de la enfermedad de Parkinson.
- Ampliar PPMIMERGE con información relativa a características genéticas, así como realizar modelos predictivos con dicha información con el fin de estudiar el peso de la genética en el desarrollo y evolución de esta enfermedad.

- Complementar el estudio mediante la incorporación de imágenes de tensor de difusión (DTI), de tal forma que se investiguen nuevos biomarcadores.

Apéndice A

Anexo A: Criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y el deterioro cognitivo leve

A.1. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson [43]

Los criterios del Banco de cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (*The UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria*) han sido y son unos de los criterios más comúnmente utilizados para la EP. Se han utilizado muchos elementos de estos criterios en la generación de criterios más actuales. Desde la publicación de los criterios anteriores, el conocimiento ha avanzado y los conceptos de la enfermedad están cambiando; por lo tanto, mientras que algunas características de estos criterios fueron mantenidas, otras fueron omitidas o revisadas. La Sociedad Internacional de Parkinson y Movimientos anormales (MDS, por sus siglas en inglés) ha definido unos criterios para el diagnóstico de la enfermedad basados en los criterios anteriores, e incluyen dos niveles distintos de certeza diagnóstica:

1. EP clínicamente establecida: maximizando la especificidad. La categoría está definida con el objetivo de que la gran mayoría (es decir, al menos el 90 %) tenga EP. Se presume que muchos casos verdaderos de DP no alcanzarán este nivel de certeza.
2. EP clínicamente probable: equilibrio de sensibilidad y especificidad. La categoría está definida con el objetivo de que al menos el 80 % de los pacientes diagnosticados como enfermos de Parkinson probablemente tengan la enfermedad, pero también que se identifique el 80 % de los casos reales de EP.

El requisito previo para aplicar los criterios MDS es el diagnóstico de parkinsonismo, que se basa en tres manifestaciones motoras cardinales (bradiquinesia, rigidez y temblor en el reposo). El criterio del examinador será decisivo en esta tarea.

Una vez establecido que el paciente tiene parkinsonismo, se aplicarán los criterios MDS para determinar si el paciente cumple con los criterios de EP como la causa de este parkinsonismo. El diagnóstico clínico de la EP requiere:

1. Ausencia de criterios de exclusión absoluta.

2. Al menos dos criterios de apoyo.
3. Ausencia de “banderas rojas”

A.2. Criterios de exclusión absoluta

La presencia de cualquiera de estas características descarta la PD:

- Anomalías cerebelosas inequívocas en el examen, como marcha cerebelosa¹, ataxia² de las extremidades u anomalías oculomotoras cerebelosas.
- Parálisis de la mirada supranuclear vertical descendente, o ralentización selectiva de las saccadas verticales descendentes.
- Diagnóstico de variación conductual, definida según criterios de consenso dentro de los primeros 5 años de la enfermedad.
- Rasgos parkinsonianos restringidos a las extremidades inferiores durante más de 3 años.
- Tratamiento con un bloqueador del receptor de dopamina o un agente reductor de dopamina en una dosis y un curso de tiempo compatibles con el parkinsonismo inducido por fármacos.
- Ausencia de respuesta observable a la dosis alta de levodopa a pesar de al menos una gravedad moderada de la enfermedad.
- Pérdida sensorial cortical inequívoca, apraxia ideomotora de extremidades claras o afasia progresiva.
- Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico.
- Documentación de una afección alternativa que se sabe que produce parkinsonismo y que esté plausiblemente conectada con los síntomas del paciente.

A.3. Criterios de apoyo

1. Respuesta beneficiosa clara y dramática a la terapia dopaminérgica. Para cumplir con este criterio, durante el tratamiento inicial, los pacientes deben haber vuelto a su nivel de función normal o casi normal. En ausencia de una documentación clara de la respuesta inicial (por ejemplo, tratamiento inicial con agentes de baja eficacia o dosis muy bajas), La respuesta también se puede clasificar como:
 - Mejoría marcada con aumentos de dosis o empeoramiento marcado con disminuciones de dosis. Los cambios leves con cambios de dosis no califican. Esto puede documentarse de manera objetiva (definida como $\geq 30\%$ en UPDRS III con cambio de tratamiento) o subjetivamente con un historial claro de cambios marcados proporcionados por un paciente o cuidador confiable.

¹Marcha vacilante sintomática de las afecciones del cerebelo.

²Torpeza o pérdida de coordinación

- Fluctuaciones marcadas inequívocas de “*on/off*”³, que deben haber incluido en algún momento el final predecible de “*wearing-off*”⁴.
2. Presencia de disquinesia inducida por levodopa.
 3. El temblor de reposo de una extremidad, documentado en un examen clínico (en el pasado o en el examen actual). Esto se incluye principalmente por dos razones:
 - a) El temblor en reposo es menos común en condiciones alternativas.
 - b) El temblor en reposo puede ser ocasionalmente menos sensible a la terapia; si es así, el criterio 1 puede ser más difícil de cumplir en la EP con predominio de temblor.
 4. Resultados positivos de al menos una prueba de diagnóstico auxiliar con una especificidad superior al 80 % para el diagnóstico diferencial de la EP de otras afecciones parkinsonianas. Las pruebas actualmente disponibles que cumplen con este criterio incluyen:
 - Alteración del sentido del olfato (en el rango anósmico o claramente hiposmático, ajustado por edad y sexo).
 - Denervación simpática cardíaca identificada mediante una gammagrafía.

A.4. Banderas rojas

1. Progresión rápida de la alteración de la marcha que requiere el uso regular de la silla de ruedas dentro de los 5 años de inicio.
2. Ausencia completa de progresión de síntomas o signos motores durante 5 o más años, a menos que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento.
3. Disfunción bulbar temprana, definida como disfunción grave, disartria (habla ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia grave (que requiere alimentación blanda, sonda o alimentación por gastrostomía) dentro de los primeros 5 años de la enfermedad.
4. Disfunción respiratoria inspiratoria, definida como estridor inspiratorio diurno o nocturno o suspiros inspiratorios frecuentes.
5. Fallo autonómico grave en los primeros 5 años de la enfermedad. Esto puede incluir:
 - Hipotensión ortostática: disminución ortostática de la presión arterial dentro de los 3 minutos de reposo en ausencia de deshidratación, medicación u otras enfermedades que puedan plausiblemente explicar la disfunción autonómica.

³El fenómeno “*on/off*” es una fluctuación de la actividad motora, y se caracteriza por periodos en los que el paciente alterna la actividad con un estado de dificultad motora e incluso congelación de duración variable (de algunos segundos a minutos). Parece que este fenómeno se asocia a variaciones en el nivel de levodopa en sangre[47].

⁴El fenómeno *wearing-off* es un deterioro de fin de dosis que tiene estrecha relación con los periodos de toma de levodopa; se producen fluctuaciones asociadas cuya latencia disminuye progresivamente a medida que avanza la enfermedad[47].

- Incontinencia urinaria grave o retención urinaria en los primeros 5 años de la enfermedad.
- 6. Caídas recurrentes (más de una al año) debido a un deterioro en el balance dentro de los 3 años posteriores al inicio.
- 7. La presencia de anterocollis desproporcionada o contracturas de manos o pies dentro de los primeros 10 años.
- 8. Ausencia de cualquiera de las características comunes no motrices de la enfermedad a pesar de 5 años de duración de la enfermedad (disfunción del sueño, de la conducta o disminución psiquiátrica).
- 9. Parkinsonismo simétrico bilateral a lo largo del curso de la enfermedad: El paciente o el cuidador informan el inicio de síntomas bilaterales sin predominio lateral, y no se observa predominio lateral en el examen objetivo.

A.5. Diagnóstico del deterioro cognitivo leve [37]

El deterioro cognitivo leve en pacientes con EP es un síndrome definido por criterios clínicos, cognitivos y funcionales. La Sociedad Internacional de Parkinson y Movimientos anormales propuso en 2011 unos criterios para diagnosticar esta afección. Estos criterios utilizan un esquema operacional de dos niveles dependiendo de la exhaustividad de las pruebas neuropsicológicas. Las categorías de nivel I y II difieren en cuanto al método de evaluación, el nivel de certeza diagnóstica y el alcance de la caracterización clínica. A continuación se resumen las pautas para las categorías de diagnóstico de nivel I y II.

- Nivel I (evaluación abreviada)
 - Deterioro en una escala de habilidades cognitivas globales validadas para su uso en PD o
 - Deterioro en al menos dos pruebas, cuando se realiza una batería limitada de pruebas neuropsicológicas (es decir, la batería incluye menos de dos pruebas dentro de cada uno de los cinco dominios cognitivos, o se evalúan menos de cinco dominios cognitivos).
- Nivel II (evaluación integral) Se realizan pruebas neuropsicológicas que incluyen dos test para cada uno de los cinco dominios cognitivos: ejecutivo, lenguaje, memoria y visuoespacial y atención y memoria de trabajo. Se diagnostica deterioro cognitivo si se encuentra deterioro en al menos dos pruebas neuropsicológicas: ya sea en las dos pruebas del mismo dominio cognitivo (deterioro unidominio) o bien, en una prueba de dos dominios cognitivos diferentes (deterioro multidominio).

El deterioro en las pruebas neuropsicológicas puede ser demostrado por uno de los siguientes criterios:

- Rendimiento de aproximadamente de una desviación típica de 1 a 2 SD por debajo de las normas establecida.
- Disminución significativa demostrada en pruebas cognitivas seriales.

- Disminución significativa de los niveles premórbidos⁵ estimados.

⁵La premorbilidad se refiere al estado de la funcionalidad antes de la aparición de una enfermedad o enfermedad.

Apéndice B

Anexo B: Conceptos básicos de estadística y *machine learning*

B.1. Contraste de hipótesis

Una hipótesis estadística (H) es una asunción relativa a una o varias poblaciones, que puede ser cierta o no. Las hipótesis estadísticas se pueden contrastar con la información extraída de las muestras y tanto si se aceptan como si se rechazan se puede cometer un error. Existen diferentes tipos de hipótesis estadísticas [14]

- **Hipótesis paramétrica:** se trata de una proposición sobre los valores que toma un parámetro.
 - Hipótesis simple: aquella que especifica un único valor para el parámetro.
 - Hipótesis compuesta: aquella que especifica un intervalo de valores para el parámetro. E
- Hipótesis no paramétrica: se trata de una proposición sobre cualquier otra característica de la población.

B.1.1. Hipótesis nula e hipótesis alternativa [14]

La hipótesis nula, representada por H_0 , es la hipótesis que se desea contrastar. Es la que se plantea en primer lugar y la que se mantendrá a no ser que los datos indiquen su falsedad.

- Siempre contiene los signos = , \leq y \geq .
- Nunca se acepta, se rechaza o no se rechaza.

La hipótesis alternativa, representada por H_1 , es la negación de la hipótesis nula. Es generalmente la hipótesis que se quiere verificar.

- Nunca contiene los signos = , \leq y \geq .
- Puede aceptarse o no aceptarse.

B.1.2. Región mínima y nivel de significación [14]

Un contraste de hipótesis es una regla que determina, a un cierto nivel de significación, α , para qué valores de la muestra se rechaza o no se rechaza la hipótesis nula. Se trata de determinar, a un nivel de significación α , una región crítica o de rechazo, RC_α , y una región de aceptación, RA_α [14] (ver figura B.1).

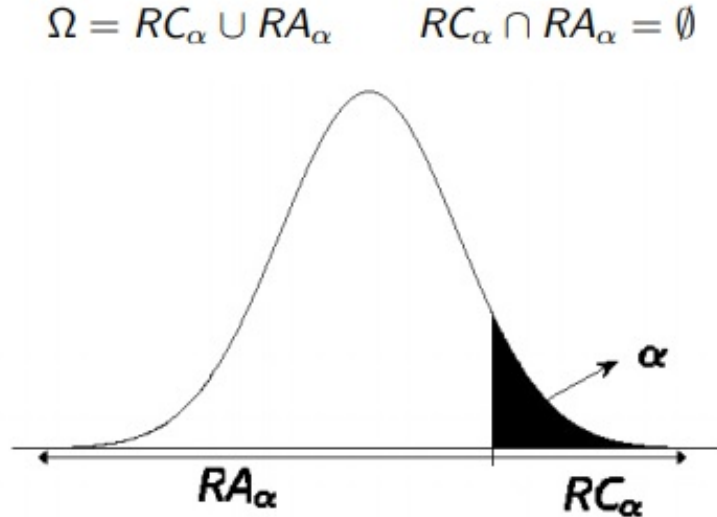


Figura B.1: Esquema de distribución de hipótesis nula [14]

El estadístico del contraste es un estadístico ¹ que se construye a partir de un estimador del parámetro y cuya distribución bajo H_0 es conocida. El nivel de significación α es la probabilidad de que, bajo H_0 , el estadístico del contraste tome valores en la RC_α . De esta forma, α representa el mínimo valor más allá se rechazará la hipótesis nula.

B.1.3. Tipos de errores en el contraste de hipótesis [13]

En el contraste de hipótesis existen dos tipos de errores:

- **Error de Tipo I:** rechazar una hipótesis nula correcta. El error de Tipo I se considera importante. La probabilidad de un error de Tipo I es igual a α .

$$\alpha = P(\text{rechazar la nula} | H_0 \text{ es correcta})$$

- **Error de Tipo II:** no rechazar una hipótesis nula incorrecta. La probabilidad de un error de Tipo II es igual a β .

$$\beta = P(\text{norechazar la nula} | H_1 \text{ es correcta})$$

Por su parte, la potencia es probabilidad de rechazar una hipótesis nula (cuando es incorrecta).

$$\text{potencia} = 1 - \beta = P(\text{norechazar la nula} | H_1 \text{ es correcta})$$

¹Medida cuantitativa, derivada de un conjunto de datos de una muestra, con el objetivo de estimar o inferir características de una población o modelo estadístico.

Situación actual \ Decisión	H_0 correcta	H_0 incorrecta
No rechazar H_0	Sin error ($1 - \alpha$)	Error Tipo II (β)
Rechazar H_0	Error Tipo I (α)	Sin error ($1 - \beta = \text{potencia}$)

B.1.4. Procedimiento en el contraste de hipótesis [13]

1. Especificar las hipótesis nula y alternativa.
2. Calcular el valor observado del estadístico del contraste.
3. Para un nivel de significación α dado, definir la región de rechazo.

B.1.5. Nivel crítico o p-valor [14]

El nivel crítico, p, p-valor o nivel de significación observado es el nivel de significación α más pequeño para el que la muestra particular obtenida obligaría a rechazar la hipótesis nula H_0 . Es la probabilidad de que se obtenga un valor del estadístico del contraste que sea al menos tan extremo (\leq o \geq) como el observado, suponiendo que H_0 sea cierta.

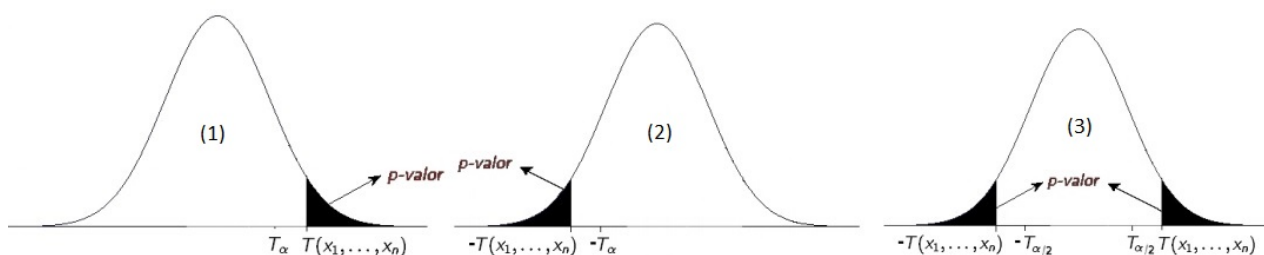


Figura B.2: Esquema de contrastes, siendo T el estadístico de contraste. Contraste unilateral izquierdo (1). Contraste bilateral (2), Contraste unilateral izquierdo (3)

B.1.6. Sensibilidad y especificidad y precisión en pruebas diagnósticas

Una buena prueba diagnóstica es la que ofrece resultados positivos en enfermos y negativos en sanos. Por lo tanto, las condiciones que deben exigirse a un test son [41]:

- **Validez:** es el grado en que un test mide lo que se supone que debe medir.
- **Reproductividad:** es la capacidad del test para ofrecer los mismos resultados cuando se repite su aplicación en circunstancias similares. La variabilidad biológica del hecho observado, la introducida por el propio observador y la derivada del propio test, determinan su reproductividad.
- **Seguridad:** La seguridad viene determinada por el valor predictivo de un resultado positivo o negativo.

En esta sección se presentarán los conceptos que determinan la validez de un test (sensibilidad y especificidad) y su seguridad (valores predictivos positivos y negativos); sin embargo, es necesario explicar previamente los conceptos de “verdadero positivo”, “verdadero negativo”, “falso positivo” y “falso negativo” [5].

- **Verdadero Positivo (VP)**: número de pacientes enfermos en los que la prueba dió positiva (diagnóstico correcto).
- **Falso Positivo (FP)**: número de pacientes sanos en los que la prueba dió positiva (diagnóstico incorrecto).
- **Verdadero Negativo (VN)**: número de pacientes sanos en los que la prueba dió negativa (diagnóstico incorrecto).
- **Falso negativo (FN)**: número de pacientes enfermos en los que la prueba dió negativa (diagnóstico correcto).

	Enfermo	No enfermo
Prueba positiva	VP	FP
Prueba negativa	FN	VN

- **Sensibilidad**: Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo; es decir, es la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad [41].

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

La sensibilidad también se conoce como “fracción de verdaderos positivos (FVP)”.

- **Especificidad**: Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano; es decir, es la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos [41].

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

La especificidad también se conoce como “fracción de verdaderos negativos (FVN)”.

- **Precisión**: refleja la probabilidad de que la prueba haya hecho un diagnóstico correcto.

$$\text{Precision} = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN}$$

B.1.7. Curvas ROC

Las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) presentan la sensibilidad de una prueba diagnóstica en función de los falsos positivos para distintos puntos de corte.

La separación entre los grupos de enfermos y sanos representa la capacidad discriminativa de una prueba para clasificar sanos como sanos y enfermos como enfermos. Un parámetro para evaluar la bondad de una prueba diagnóstica que produce resultados continuos es el área bajo la curva (AUC). Este área puede interpretarse como la probabilidad de que ante un par de individuos, uno enfermo y el otro sano, la prueba los clasifique correctamente [2].

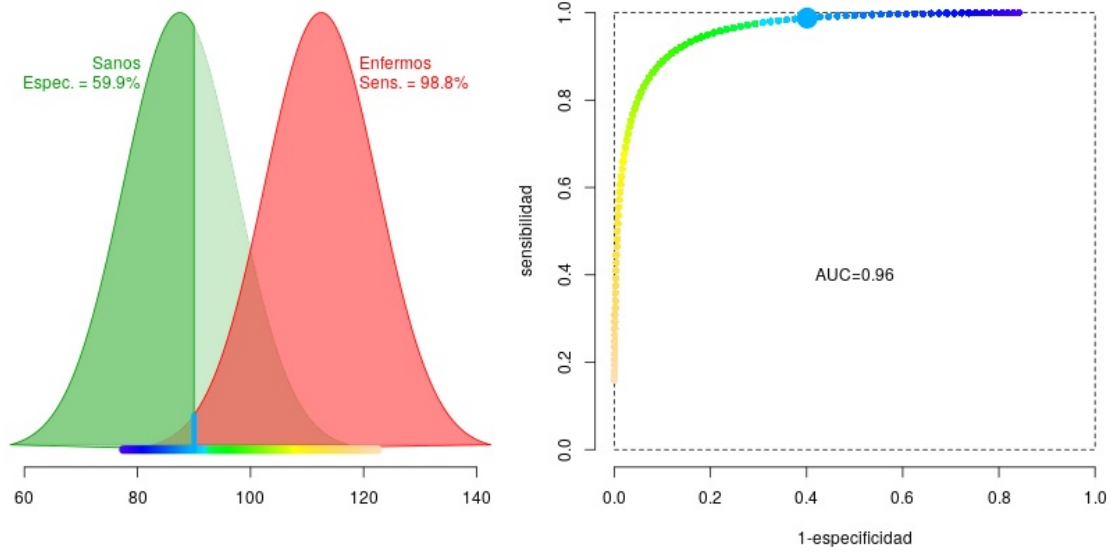


Figura B.3: Representación gráfica de los puntos de corte (izquierda) y la curva ROC (derecha) [2].

En una curva ROC, el eje x es $(1 - \text{sensibilidad})$ y el eje y la especificidad (ver figura B.5). De esta forma, el caso ideal se encontraría en el punto $(1, 1)$, siendo la sensibilidad = 0 y la especificidad = 1. En función de cómo sea la curva y, por consiguiente el AUC, se tratará de un buen o un mal predictor (ver figura B.4).

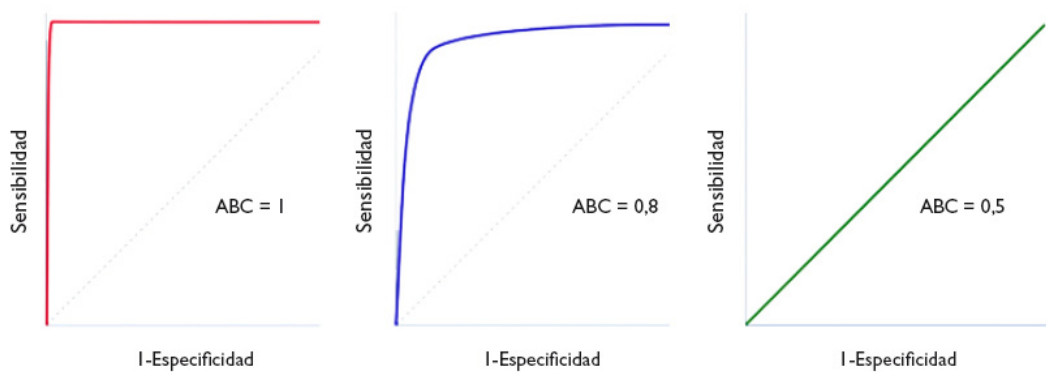


Figura B.4: Ejemplo de tres tipos de curvas ROC. En rojo, un predictor excelente, en azul un buen predictor y en verde un mal predictor, no tiene valor para el diagnóstico.

B.1.8. Análisis de varianza con un factor (ANOVA)

El análisis de la varianza permite contrastar la hipótesis nula de que las medias de K poblaciones ($K > 2$) son iguales, frente a la hipótesis alternativa de que por lo menos una de las poblaciones difiere de las demás en cuanto a su valor esperado. Este contraste es fundamental en el análisis de resultados experimentales, en los que interesa comparar los resultados de K 'tratamientos' o 'factores' con respecto a la

variable dependiente o de interés [1].

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k = \mu$$

$$H_1 : \exists \neq \mu_j = 1, 2, \dots, K$$

El ANOVA requiere el cumplimiento los siguientes supuestos [1]:

- Las poblaciones (distribuciones de probabilidad de la variable dependiente correspondiente a cada factor) son normales.
- Las K muestras sobre las que se aplican los tratamientos son independientes.
- Las poblaciones tienen todas igual varianza (homoscedasticidad).

El ANOVA se basa en la descomposición de la variación total de los datos con respecto a la media global (SCT) que, bajo el supuesto de que H_0 es cierta, es una estimación de σ^2 obtenida a partir de toda la información muestral, en dos partes [1]: Variación dentro de las muestras (SCD) o Intra-grupos, cuantifica la dispersión de los valores de cada muestra con respecto a sus correspondientes medias. Variación entre muestras (SCE) o Inter-grupos, cuantifica la dispersión de las medias de las muestras con respecto a la media global.

- Variación dentro de las muestras (SCD) o Intra-grupos, cuantifica la dispersión de los valores de cada muestra con respecto a sus correspondientes medias.
- Variación entre muestras (SCE) o Inter-grupos, cuantifica la dispersión de las medias de las muestras con respecto a la media global.

El procedimiento para el contraste de la hipótesis nula es el siguiente [51]:

1. Utilizar una herramienta que permita obtener resultados (STATDISK ², Minitab ³, Excel o una calculadora adecuada).
2. Identificar el valor P en los resultados.
3. Formar una conclusión basada en estos criterios:
 - Si el valor $P \leq \alpha$, rechazar la hipótesis nula de medias iguales y concluir que al menos uno de los medios de la población es diferente de los demás.
 - Si el valor $P > \alpha$, no se puede rechazar la hipótesis nula de medias iguales.

Suponiendo que las poblaciones tienen la misma varianza σ^2 , el estadístico de prueba F es la relación de estas dos estimaciones de σ^2 [51]:

1. Variación entre muestras (en función de la variación entre las medias de la muestra).
2. Variación dentro de las muestras (en función de las variaciones de la muestra).

$$F = \frac{\text{varianza_entre_las_muestras}}{\text{varianza_dentro_de_las_muestras}}$$

²Herramienta de estudios estadísticos que se puede obtener de forma gratuita para cualquier Sistema Operativo

³Programa de computadora diseñado para ejecutar funciones estadísticas básicas y avanzadas para Mac y Windows.

B.2. Machine learning

El *machine learning* es uno de los subcampos de la Inteligencia Artificial (IA) que permite que las máquinas, concretamente los algoritmos, aprendan a partir de datos e información procedente del mundo real. Actualmente tiene diversas aplicaciones, como pueden ser el razonamiento probabilístico, la investigación basada en la estadística, la recuperación de información, el reconocimiento de patrones o la creación de modelos.

A la hora de generar un modelo mediante el uso del *machine learning*, es necesario disponer de tres grupos diferentes [48]:

- **Grupo de entrenamiento (*training set*):** es el conjunto de datos utilizado para entrenar al modelo: el modelo ve y aprende de esos datos. La mayoría de los enfoques que buscan relaciones empíricas en los datos de entrenamiento tienden a sobreajustar los datos, lo que significa que pueden identificar y explotar relaciones aparentes en los datos de entrenamiento que no se mantienen en general. Este fenómeno es el denominado *overfitting* y produce que el algoritmo considere como válidos sólo los datos idénticos a los del conjunto de entrenamiento, siendo incapaz de distinguir entradas buenas como fiables si se salen un poco de los rangos ya preestablecidos.
- **Grupo de validación (*validation set*):** es la muestra de datos utilizada para proporcionar una evaluación imparcial de un modelo ajustado en el conjunto de datos de entrenamiento mientras se ajustan los hiperparámetros del modelo. La existencia de este grupo permitirá evitar el *overfitting*.
- **Grupo de test (*test set*):** es la muestra de datos utilizada para proporcionar una evaluación imparcial de un ajuste final del modelo en el conjunto de datos de entrenamiento. El conjunto de datos de prueba proporciona el estándar de oro utilizado para evaluar el modelo. Solo se usa una vez que un modelo está completamente entrenado (usando los conjuntos de entrenamiento y validación).

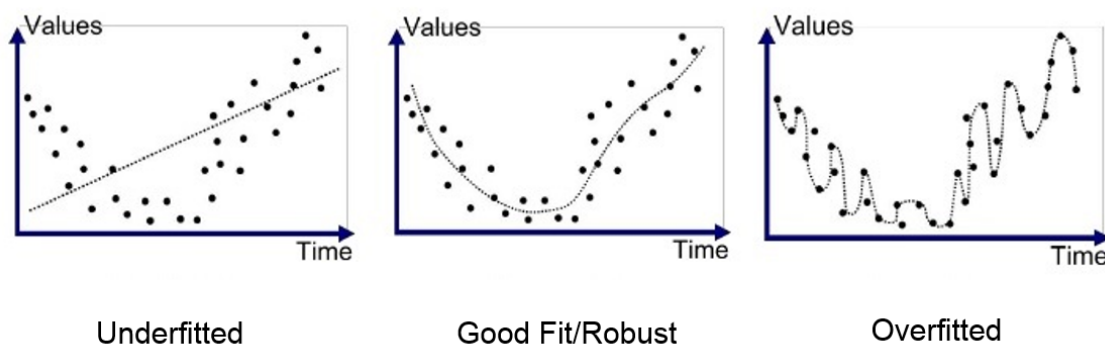


Figura B.5: Representación gráfica del fenómeno conocido como *overfitting*.

Apéndice C

Anexo C: Registro de imágenes de T1-NM al espacio estándar

En este anexo se describirá la metodología seguida para el registro de imágenes de T1-NM del espacio nativo al espacio estándar. Además, para facilitar la comprensión del procedimiento se explicarán los conceptos teóricos necesarios. De esta forma, la estructura de la sección será la siguiente:

1. Explicación de los conceptos teóricos.
2. Descripción de la metodología seguida.
3. Desarrollo del pseudocódigo empleado y descripción de las funciones utilizadas en el mismo.

C.0.1. Conceptos teóricos

- El espacio nativo se refiere al espacio de obtención de la imagen de resonancia magnética; es decir, el cráneo propio de cada individuo. En este estudio se disponen de 43 imágenes de resonancia magnética en el espacio nativo.
- El espacio estándar se refiere al espacio elegido como referencia por ser el espacio que mejor se ajusta a la forma y tamaño craneal teórico. Aunque todos los sujetos poseen una estructura similar, existen diferencias morfológicas entre ellos. El espacio nativo elegido para este estudio es el *soma 25*.
- Las imágenes de T1 sensibles a la neuromelanina (T1-NM) son aquellas en las que se aprecia de forma significativa aquellas estructuras cerebrales que contienen neuromelanina.

C.0.2. Registro de imágenes al espacio estándar

El registro de imágenes al espacio estándar es un procedimiento que se realiza con el fin de orientar las imágenes de los sujetos de tal forma que las estructuras cerebrales estén en las mismas coordenadas y tengan la misma orientación.

Para este procedimiento se parte de la imagen T1 de neuromelanina (T1-NM) del sujeto y se tiene como referencia la imagen de T1. Para realizar el registro se realizan 4 pasos, los cuales serán desarrollados a continuación:

1. Transformación de la imagen de neuromelanina a la imagen de T1.

- Adaptación de la imagen T1-NM a la imagen de T1: obtención del *reslice*.
- Obtención de la máscara del *reslice*.
- Aplicación de la máscara.
- Obtención de la matriz de transformación.

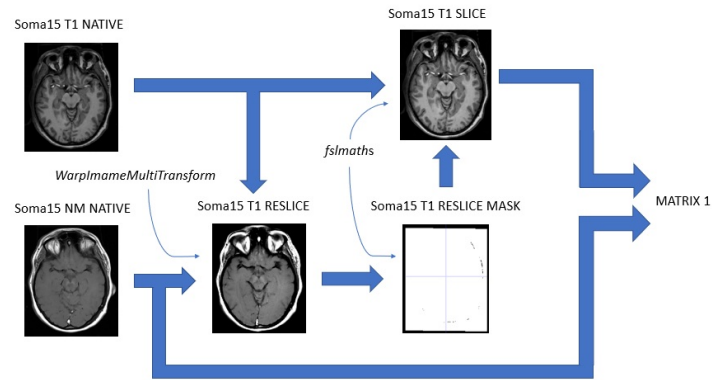


Figura C.1: **Primer paso:** Transformación de la imagen de neuromelanina a la imagen de T1.

2. Transformación de la imagen de T1 a la imagen de T1 del soma 25.

- Eliminación del cráneo de las imágenes tanto en el espacio nativo como en el soma 25.
- Obtención de la matriz de transformación.

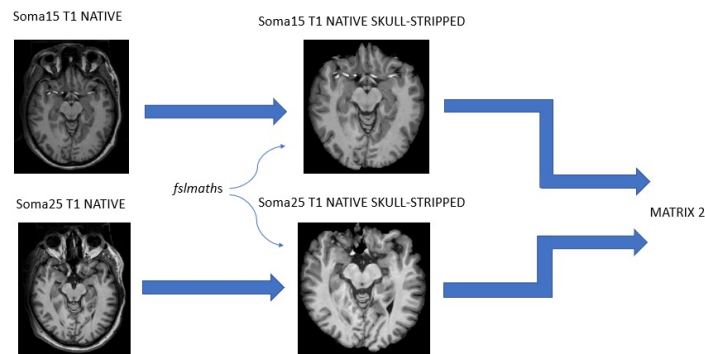


Figura C.2: **Segundo paso:** Transformación de la imagen de T1 a la imagen de T1 del soma 25.

3. Transformación de la imagen de neuromelanina del soma 25 a la imagen de T1 del soma 25.

- Adaptación de la imagen T1-NM a la imagen de T1: obtención del *reslice*.
- Obtención de la máscara del *reslice*.
- Aplicación de la máscara.
- Obtención de la matriz de transformación.

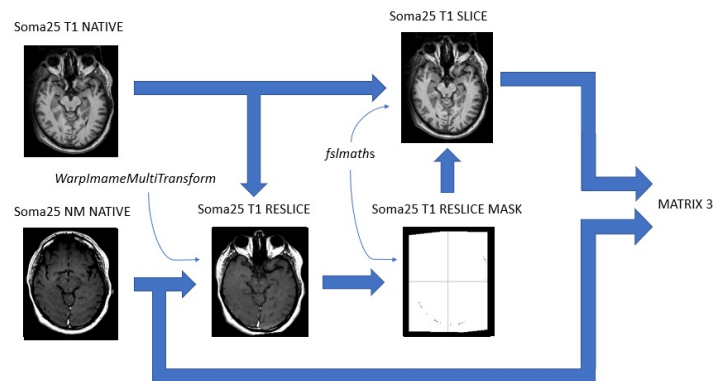


Figura C.3: **Tercer paso:** Transformación de la imagen de neuromelanina del soma 25 a la imagen de T1 del soma 25.

Como puede observarse, este paso es igual al primero. Sin embargo, por tratarse del espacio estándar, solo es necesario realizarlo una vez.

4. Aplicación de las matrices a la imagen T1-NM. La imagen obtenida es la transformada al espacio estándar.

Algoritmo empleado para la obtención del registro de imágenes al espacio estándar

El proceso de registro se describe en el siguiente pseudocódigo:

Algoritmo 17 REGISTRO DE IMÁGENES DE T1-NM A T1 EN EL ESPACIO ESTÁNDAR

Entrada: Imágenes de T1 sensibles a la neuromelanina ponderadas en T1 captadas en el espacio nativo

Salida: Imágenes ponderadas en T1 en el espacio estándar

- 1: **for** $i = 3$ hasta num_{suj} **do**
 - 2: Primer paso: Transformación de la imagen de neuromelanina a la imagen de T1
 - 3: Segundo paso: Transformación de la imagen de T1 a la imagen de T1 del soma 25
 - 4: Tercer paso: Transformación de la imagen de neuromelanina del soma 25 a la imagen de T1 del soma 25
 - 5: Cuarto paso: Aplicación de las matrices a la imagen T1-NM. La imagen obtenida es la transformada al espacio estándar
 - 6: **end for**
-

FUNCIONES

Las funciones utilizadas en el script son las siguientes:

1. *WarpImageMultiTransform*: Utilizada para realizar el Reslice de la imagen.

<pre>WarpImageMultiTransform 3 <input_image> <output_image> -R <reference> -reslice-by-header</pre>

- *input_image*: Ruta de la imagen T1-NM.
- *output_image*: Ruta en la que se guardará el resultado de la transformación (*Reslice*).
- *reference*: Ruta de la imagen que se usa como referencia (imagen de T1).

- *reslice-by-header*: Opción que se a de indicar para que se lleve a cabo el “rebanado”.
2. *fslmaths*: Utilizada para obtener la máscara del *Reslice*.

```
fslmaths <iinput_image> -bin <output_image>
```

- *input_image*: Ruta del *Reslice* obtenido anteriormente.
 - *output_image*: Ruta en la que se guardará la máscara.
3. *fslmaths*: Utilizada para aplicar la máscara del *Reslice*.

```
fslmaths <input_image> -mul <mask>  
<output_image>
```

- *input_image*: Ruta de la imagen en T1.
 - *mask*: Ruta de la máscara del *Reslice*.
 - *output_image*: Ruta en la que se guardará la imagen una vez aplicada máscara (*Slice*).
4. *ANTS*: Utilizada para obtener la matriz de transformación afín.

```
ANTS 3 -m CC[<input_image>, <reference>, >weight> ,<radius>] -i 0 o <matrix>  
-rigid-affine true
```

- *input_image*: Ruta del *Slice*.
 - *reference*: Ruta de la imagen T1-NM.
 - *matrix*: Ruta en la que se guardará la matriz obtenida.
5. *bet*: Utilizada para extraer el cráneo de las imágenes. Este proceso se denomina “*Skull-Stripping*”.

```
bet <input_image>, <output_image> -B -f 0.3 -g  
0 -m
```

- *input_image*: Ruta de la imagen de la que se quiere extraer el cráneo.
 - *output_image*: Ruta en la que se guardará la imagen una vez extraído del cráneo.
6. *WarpImageMultiTransform*: Utilizada para aplicar todas las matrices obtenidas a la imagen T1-NM.

```
WarpImageMultiTransform 3 <input_image> <output_image> -R <reference>  
<matrix1> <matrix2> -i <matrix3>
```

- *input_image*: Ruta de la imagen de la imagen T1-NM.
- *output_image*: Ruta en la que se guardará la imagen obtenida una vez finalizada la transformación.

- reference: Ruta de la imagen de T1-NM del espacio estándar.
- matrix1: Ruta de la matriz obtenida en el primer paso.
- matrix2: Ruta de la matriz obtenida en el segundo paso.
- matrix2: Ruta de la matriz obtenida en el tercer paso.

Apéndice D

Anexo D: Segmentación manual y segmentación semiautomática

La búsqueda de biomarcadores para la detección del Parkinson ha dado lugar a la utilización de regiones de interés (ROIs) en las que se aprecie la sustancia nigra. Esto se debe a que es la estructura en la que se encuentran las células dopaminérgicas, cuya muerte produce el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Para obtener las ROIs se utiliza una técnica denominada segmentación; la cual puede realizarse de forma manual, de forma semiautomática y de forma automática; esta última está, aún, en desarrollo. En este apartado se va a desarrollar el proceso de las segmentaciones manual y semiautomática. La segmentación manual se ha realizado sobre el mesencéfalo (MES) tanto en el espacio nativo como en el espacio estándar, mientras que la segmentación semi-automática se ha realizado sobre la SN en el espacio estándar.

Existen varios programas para la realizar la segmentación de imágenes; sin embargo, se va a realizar una descripción del procedimiento mediante la utilización del programa ITK-SNAP.

D.1. Segmentación manual

La segmentación manual se ha realizado sobre el mesencéfalo. El mesencéfalo es una de las partes del tronco cerebral. Está situado en su zona superior y presenta una apariencia más oscura que las zonas que lo rodean debido a la neuromelanina. Es la parte del tronco del encéfalo más cercana al centro del cerebro.

En cuanto a su morfología, el mesencéfalo se compone del tectum y el tegmentum. Es en este último donde se encuentra la sustancia nigra, ubicada en la zona superior del mesencéfalo y repartida a ambos lado de la estructura, siguiendo la división de los hemisferios cerebrales [50].

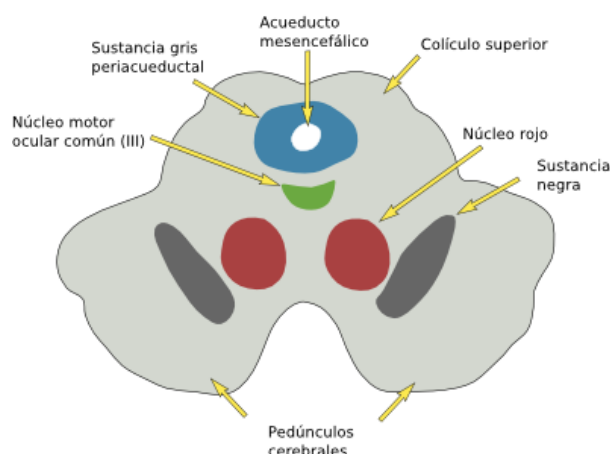


Figura D.1: Esquema de la sección transversal del mesencéfalo.

Para poder segmentar correctamente el MES, es necesario ajustar el balance de grises y la iluminación de la imagen, de tal forma que la zona a segmentar se diferencie fácilmente.

Como ya se indicó previamente, el MES está ubicado, aproximadamente, en el centro del cerebro, por lo que su localización es, relativamente, sencilla a simple vista. Los slices que deben segmentarse son aquellos en los que se pueda distinguir la SNC. Dichos slices suelen ser aquellos comprendidos en el intervalo entre el slice 8 y el 12, aunque esto puede variar en función del espacio nativo.

Una vez localizado el MES en los slices adecuados, es conveniente ampliar la imagen en dicha zona. Para ello, basta con presionar el botón derecho del ratón y arrastrar hacia adelante.

En la parte inferior izquierda de la pantalla se verá la imagen completa en miniatura con la zona ampliada recuadrada en blanco. Dicho recuadro se puede desplazar para centrar la imagen.

Una vez ampliada y centrada la zona del mesencéfalo se procederá a su segmentación:

Primero debe elegirse la etiqueta. Se pueden elegir 8 etiquetas diferentes, cada una de ellas en un color distinto. A continuación se colorea el mesencéfalo para obtener las ROIs. Una forma sencilla de hacerlo es mediante la opción “polígono”, pues bastará con delinear el borde de la zona y la propia herramienta la coloreará completamente.

Si se quiere más precisión en algunas partes, se puede elegir la opción “pincel” y ajustar su tamaño para colorear los vóxeles deseados.

Este procedimiento se repetirá en los cuatro o cinco slices propios de cada sujeto nativo y finalmente se guardará la segmentación.

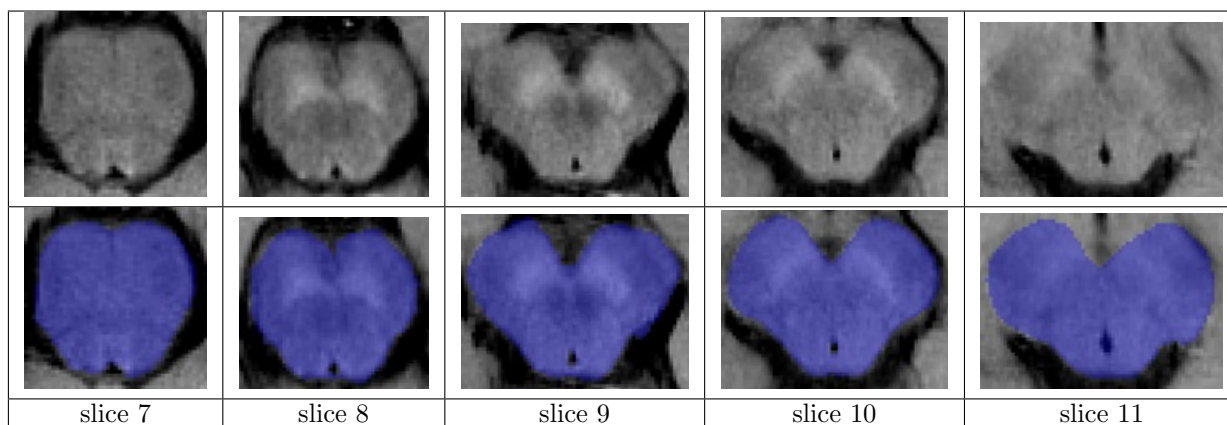


Tabla D.1: Ejemplo segmentación de los pedúnculos cerebrales

D.2. Segmentación semiautomática

Para la realización de la segmentación semiautomática de la sustancia nigra es necesario segmentar primeramente los pedúnculos cerebrales (PC) y a continuación realizar la máscara de la SN. Ambos procesos serán explicados en esta sección.

D.2.1. Pedúnculos cerebrales

Los pedúnculos cerebrales son unas estructuras cerebrales compuestas en su totalidad por sistemas de fibras que conducen los impulsos hacia, y desde, la corteza cerebral. Cada cerebro humano presenta dos pedúnculos cerebrales ubicados en la parte superior del tronco del encéfalo, es decir, la región cerebral compuesta por el mesencéfalo, el bulbo raquídeo y el puente de Varolio. No obstante, su estructura resulta más larga que la de las otras regiones del tronco del encéfalo, extendiéndose hasta los hemisferios cerebrales [29].

La función principal de estas regiones del cerebro consiste en comunicar el mesencéfalo con el cerebro. Intervienen en el control reflejo de los movimientos oculares y en la coordinación de estos movimientos con la cabeza y el cuello [29].

Para poder realizar las marcas de los PC correctamente, es necesario realizar un balance de grises de la imagen y ajustar adecuadamente la iluminación de la misma. En este caso no se van a segmentar completamente los PC, sino que se marcará una pequeña zona de los mismos. Según el protocolo de segmentación de los PC, dicha zona a marcar se encuentra entre la SN y el borde del MES, de tal forma que no se encuentre en contacto con el fluido cefalorraquídeo. Asimismo, es importante no marcar ningún vóxel de la SN, por lo que se recomienda aumentar el contraste de tal forma que esta se vea como dos zonas de color blanco bien diferenciadas.

Los slices a segmentar son aquellos en los que se encuentre la SN. Dado el protocolo de adquisición de la MN-T1, dichos slices suelen encontrarse entre el 8 y el 12, aunque pueden variar en función del espacio nativo.

Como se indicó anteriormente, los PC se localizan en la parte superior del MES, por lo que para poder comenzar con su segmentación primero ha de localizarse el mesencéfalo, de la misma forma que se ha explicado anteriormente.

Una vez ampliada y centrada la zona se procederá a segmentar los pedúnculos cerebrales:

Como se indicó anteriormente, los PC no se segmentarán completamente. De esta forma, se realizará una marca circular, de 4 mm de diámetro, a ambos lados del mesencéfalo. Cada una de estas marcas debe tener una etiqueta diferente.

Para realizar las marcas de 4 mm se recomienda utilizar la opción “pincel” con tamaño de 6 y una forma circular. La colocación de las marcas no tiene por qué ser simétrica a ambos lados del MES, pues lo que se pretende principalmente es escoger el mayor número de tonos de gris posibles en cada marca y que, además, contrasten lo máximo posible con los vóxeles hipertensos de la SN.

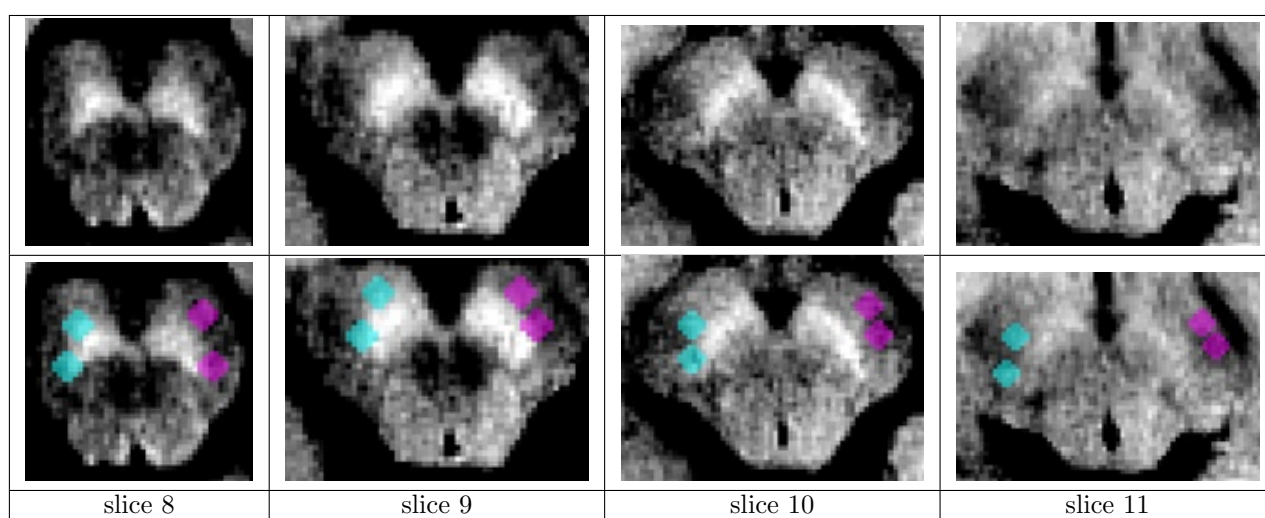


Tabla D.2: Ejemplo segmentación de los pedúnculos cerebrales

D.2.2. Sustancia nigra

La sustancia nigra forma parte de los ganglios basales y se encuentra localizada en el mesencéfalo, repartida a ambos lados del mismo y situada en su zona superior. Se divide en dos secciones: la sustancia nigra compacta y sustancia nigra reticulada. Mientras que la compacta envía señales al resto de los ganglios basales, la reticulada envía eferencias de los ganglios basales a otras zonas del encéfalo.

Al igual que en el caso de los pedúnculos cerebrales, para comenzar la segmentación de la sustancia nigra es necesario localizar el mesencéfalo. Asimismo, es necesario realizar un balance de grises de la imagen y ajustar adecuadamente la iluminación de la misma. Por ser imágenes realizadas en T1, la dopamina presente en la sustancia nigra se verá a través de vóxeles hiperintensos, por lo que se recomienda aumentar el contraste. De esta forma, la SN se verá como dos zonas de color blanco y gris claro en contraposición con el mesencéfalo, en negro y gris oscuro. Dichas zonas hiperintensas pueden asemejarse a dos óvalos o dos lágrimas. También se recomienda ampliar y centrar la imagen.

Una vez ampliada y centrada la zona se procederá a la creación de la máscara. Si bien la SN se aprecia de una forma más definida en tres, o incluso dos, slices, deben segmentarse al menos cuatro para asegurar la continuidad de la materia. Dado el protocolo de adquisición de la MN-T1, los slices a segmentar suelen encontrarse entre el 8 y el 12 aunque pueden variar en función del espacio nativo.

Debido a que la SN está repartida en ambos lados del MES, deben elegirse dos etiquetas, cada una de ellas para diferenciar cada óvalo o lágrima. A continuación se procederá a realizar la segmentación. Por la dificultad que entraña segmentar la SN total y correctamente, se realiza lo que se denomina una máscara. Dicha máscara será posteriormente utilizada, gracias al uso de MATLAB y a la segmentación de los PC, para obtener la sustancia nigra de forma más concreta.

De esta forma, la segmentación de la sustancia nigra se realizará de una forma menos precisa, pues el objetivo es seleccionar los vóxeles hiperintensos de la zona. Para ello, es adecuado escoger una región amplia en la zona donde se aprecie la SN a simple vista.

Una forma sencilla de hacerlo es mediante la opción “polígono”, pues bastará con delinear la región que se desee etiquetar y la propia herramienta la coloreará automáticamente. Si se desea segmentar una zona más pequeña o un vóxel concreto se recomienda usar la opción “pincel”, que permite, además, elegir el tamaño del mismo.

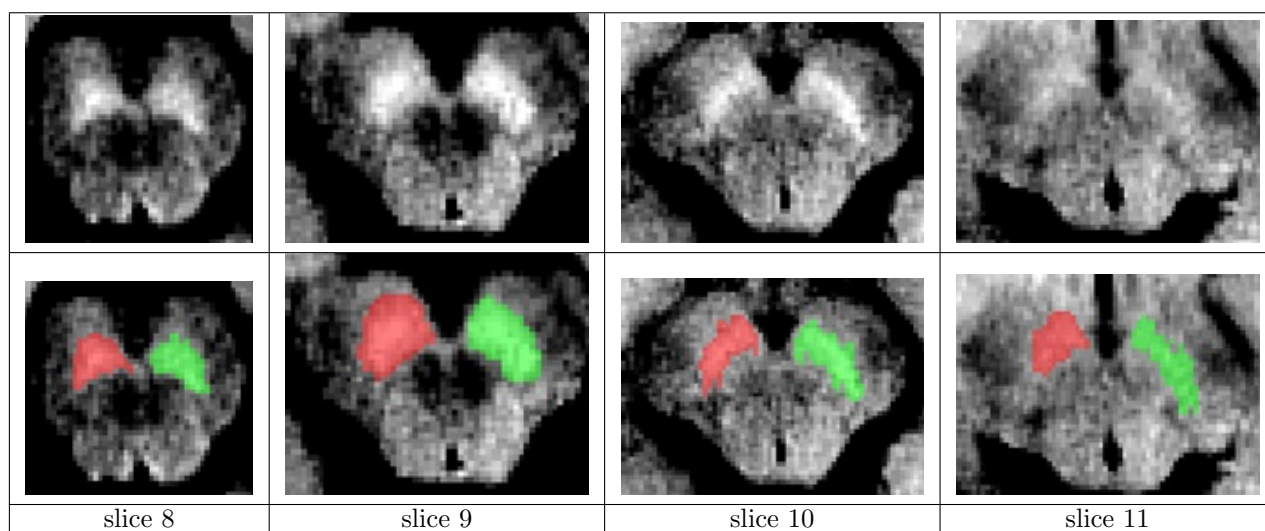


Tabla D.3: Ejemplo de la creación de la máscara de la sustancia nigra

Como se ha indicado anteriormente, para obtener la segmentación de la SN se hará uso de Matlab.

D.2.3. Algoritmos empleados para la obtención de la segmentación de la sustancia nigra

El proceso de segmentación semiautomática se describe en los siguientes pseudocódigos:

Algoritmo 18

- 1: Multiplicador de la varianza (POND=2)
 - 2: Llamada al algoritmo 19
 - 3: Llamada al algoritmo 20
-

Algoritmo 19 OBTENCIÓN DE LA SEGMENTACIÓN DE LA SN PREVIA AL LIMPIADO

Entrada: Imágenes T1-NM y ROIs de referencia

Salida: Segmentación obtenida mediante umbralización

- 1: Fijación de las etiquetas utilizadas en cada uno de los PC
 - 2: **for** $i = 3$ hasta num_{suj} **do**
 - 3: **if** el soma de la imagen de neuromelanina coincide con el soma de las ROIs de los PC **then**
 - 4: Lectura de las imágenes de entrada (niftiread)
 - 5: **for** $j = 1$ hasta $size(IMG,3)$ **do**
 - 6: Umbralización slice a slice (T_slice)
 - 7: **end for**
 - 8: Guardar la imagen umbralizada
 - 9: **else**
 - 10: Mensaje de error
 - 11: **end if**
 - 12: **end for**
-

Algoritmo 20 ELIMINACIÓN DE LOS VÓXELS SEGMENTADOS NO PERTENECIENTES A LA SN TRAS EL PROCESO DE UMBRALIZACIÓN

Entrada: segmentaciones tras umbralización, ROIs de referencia e imagen T1 NM

Salida: Segmentación de la SN

- 1: Fijación de las etiquetas utilizadas en cada uno de los lados de los PC y la SN
 - 2: **for** $i = 3$ hasta $(listIMG)$ **do**
 - 3: Lectura de las imágenes de entrada (niftiread)
 - 4: Obtención de los cuatro slices que contienen la SN
 - 5: **for** $j = 1$ hasta $size(IMG,3)$ **do**
 - 6: Binarización de las segmentaciones manuales (máscara de la SN y de los PCs)
 - 7: Búsqueda de los slices que contienen la nigra
 - 8: **end for**
 - 9: **for** $w=1$ hasta 2 **do**
 - 10: Aplicación de las ROIs de la SN a la segmentación previa
 - 11: **if** $w=1$ **then**
 - 12: lado derecho
 - 13: **else**
 - 14: lado izquierdo
 - 15: **end if**
 - 16: Obtención de la SN
 - 17: **end for**
-

FUNCIONES

Las funciones utilizadas en los scripts son las siguientes:

1. Lectura de la imagen en formato NIFTI.

```
niftiread(image)
```

- image: Imagen a leer.
2. Creación de una matriz auxiliar de ceros con las mismas dimensiones que la imagen original.

```
Pzeros=(size(image))
```

- image: Imagen leída.
3. Extracción de un *slice* de la imagen y su equivalente en la ROI en cada interacción.

```
slice_IMG = double(IMG(:,:,j))
slice_ROI = ROI(:,:,j)
```

4. Extracción los valores de intensidad del *slice* de la imagen en la región delimitada por la segmentación en el slice de las ROIs.

```
slice_ROI = (slice_ROI == level_CP_IZQ —
slice_ROI == level_CP_DCH)
```

- slice_ROI: Matriz binaria con 1 en las posiciones de las ROIs y 0 en el resto.
 - level_CP_IZQ: Etiqueta del PC izquierdo.
 - level_CP_DCH: Etiqueta del PC derecho.
5. Obtención de los valores de la intensidad del slice imagen en la región definida por las ROIs.

```
I_slice_ROI = double(slice_IMG(slice_ROI));
```

- I_slice_ROI: Vector que contendrá los valores de intensidad de *slice_IMG* en aquellas posiciones en las que *slice_ROI* tenga valor 1.
6. Cálculo de la media y la desviación típica.

```
MEAN=mean(I_slice_ROI)
SD=std(I_slice_ROI)
T_slice=MEAN + (POND*SD)
```

- MEAN: Cálculo de la media del *I_slice_ROI*.
 - SD: Cálculo de la desviación típica de *I_slice_ROI*.
 - POND: Multiplicador de la varianza (valor variable).
7. Umbralización en el *slice* de la imagen.

```
SegP(:,:,j)= slice_IMG > T_slice
```

- SegP: Matriz que contendrá la segmentación al aplicar la umbralización.
8. Definición del grupo de vecinos que se evaluarán para cada vóxel de la segmentación.

```
NHOOD=true(1,2,1)
se=strel('arbitrary',NHOOD)
```

- *se*: Elemento estructurador para realizar las apertura y erosión.
9. Aplicación de los operadores.

```
afterOpening=imopen(SegP, se)
afterClosing=imclose(afterOpening, se)
```

- imopen: Apertura.
 - imclose: Erosión.
10. Guardado de la imagen en formato NIFTI.

```
niftiwrite(uint16(afterClosing),path,niftiinfo(pROIcp),'Compressed',true)
```

- path: Ruta en la que se guardará la imagen.
 - niftiinfo: Función que proporciona información sobre la imagen.
 - Compressed: Función que comprime la imagen resultante. Es necesario indicarlo mediante “true” para que lo realice.
11. Guardado de los slices equivalentes de la imagen original, la ROI de referencia, la ROI rectangular que define la SN y la segmentación previa.

```
slices_SNC(i).segPrev(:,:,k)=slice_SEG
slices_SNC(i).ROIcc(:,:,k)=slice_ROI
slices_SNC(i).img(:,:,k)=slice_IMG
slices_SNC(i).maskSNC_dcha(:,:,k)=slice_MASKdcha
sslices_SNC(i).maskSNC_izda(:,:,k)=slice_MASKizda
```

- slices SNC: Estructura en la que se guardan los *slices* equivalentes de la imagen original, la ROI de referencia, la ROI rectangular que definen la SN y la segmentación previa.
12. Aplicación de las máscaras de la ROI rectangular sobre la segmentación previa.

```
Seg = slices_SNC(i).segPrev & slices_SNC(i).maskSNC_dcha
Seg = slices_SNC(i).segPrev & slices_SNC(i).maskSNC_izda
```

13. Cálculo de la caja delimitadora de cada uno de los vóxels.

```
Seg = bwlabeln(Seg)
```

14. Obtención de la caja delimitadora y su área.

```
BB_seg = regionprops(Seg,'BoundingBox','Area')
```

15. Determinación de la caja delimitadora que presenta mayor área.

```
[~,index] = sort(area,'descend')
```

16. Selección de los parámetros de la caja.

```
lim_struct1=BB_seg(index(1)).BoundingBox
```

17. Creación de la caja.

```
struct1 = [ceil(lim_struct1(2)),ceil(lim_struct1(2)+lim_struct1(5))-1,...
ceil(lim_struct1(1)),ceil(lim_struct1(1)+lim_struct1(4))-1,...
ceil(lim_struct1(3)),ceil(lim_struct1(3)+lim_struct1(6))-1]
```

- *struct1*: Estructura que contiene la SN.

18. Creación de la máscara de la caja.

```
mask_struct1 = zeros(size(IMG,1),size(IMG,2),numSlices)
mask_struct1 (struct1(1):struct1(2),struct1(3):struct1(4),struct1(5):struct1(6))
= 1
mask_struct1 = logical(mask_struct1)
```

- *mask_struct1*: Máscara con 1 en la estructura de la SNc.

19. Aplicación de la máscara sobre la segmentación.

```
segPrev=mask_struct1 & Seg
```

- *mask_struct1*: Máscara con 1 en la estructura de la SNc.

20. Guardado de la imagen en formato NIfTI.

```
niftiwrite(uint16(slice_segFIN),path,niftiinfo(pROIcc),'Compressed',true)
```

- *slice_segFIN*: Matriz de intensidad de la segmentación final.
- *path*: Ruta en la que se guardará la imagen.
- *niftiinfo*: Función que proporciona información sobre la imagen.
- *Compressed*: Función que comprime la imagen resultante. Es necesario indicarlo mediante “true” para que lo realice.

D.3. Evaluación de los resultados de las segmentaciones

Con el fin de comprobar la validez de las segmentaciones realizadas, se utiliza el coeficiente DICE. El coeficiente DICE es un coeficiente estadístico que se utiliza para comprobar la similitud entre dos muestras; en este caso, serán las segmentaciones realizadas por Irene Sánchez Altable y Lidia López Olmeda y Víctor Cavero Herranz y Lidia López Olmeda. De esta forma se comprobará si existen diferencias significativas en la forma de segmentación entre los distintos estudiantes.

La expresión matemática del coeficiente DICE es la siguiente:

$$Q = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (\text{D.1})$$

Siendo A y B los conjuntos de vóxels segmentados por cada uno de los segmentadores respectivamente. Por su parte, el valor de Q varía en un rango entre 0 y 1, siendo 0 una similitud del 0% y 1 una similitud del 100%.

D.3.1. Algoritmo empleado para el cálculo del coeficiente DICE

Para el cálculo del coeficiente DICE se ha empleado Matlab. A continuación se presenta el pseudocódigo del algoritmo utilizado:

Algoritmo 21 CÁLCULO DEL COEFICIENTE DICE

Entrada: ROIs sobre las que se desea calcular el coeficiente DICE

Salida: Coeficiente DICE entre las dos segmentaciones

- 1: Función que permite calcular el DICE
 - 2: Fijación de los parámetros para la obtención de las matrices binarias (etiquetas utilizadas para cada una de las dos segmentaciones)
 - 3: Obtención de las matrices de las imágenes
 - 4: Paso a binario de las matrices obtenidas
 - 5: Cálculo del coeficiente DICE
-

FUNCIONES

Las funciones utilizadas en el script son las siguientes:

$$\text{dice} = @(X,Y) (2*\text{sum}(X(:) \& Y(:)))/(\text{sum}(X(:)+Y(:)))$$

- X: Matriz lógica que contiene 1 en los vóxels de la estructura y 0 en el resto.
- Y: Matriz lógica que contiene 1 en los vóxels de etiquetados en ambas segmentaciones y 0 en el resto.

$$\text{segmentation}=(\text{segmentation} == \text{etiqueta})$$

- *segmentation*: Ruta de las segmentaciones.
- *etiqueta*: etiqueta utilizada en cada segmentación.

A continuación se presentan los resultados de cálculo del coeficiente DICE de todas las segmentaciones (mesencéfalo, pedúnculos cerebrales, máscara de la SN y resultado de la segmentación semiautomática de la sN) de los 43.

D.3.2. Resultados Irene Sánchez - Lidia López

Los coeficientes DICE sobre las segmentaciones del mesencéfalo y la sustancia nigra en los espacios nativo y estándar entre Irene Sánchez y Lidia López se recogen en la tabla B.1.

D.3.3. Resultados Víctor Cavero - Lidia López

Los coeficientes DICE calculados sobre las segmentaciones del mesencéfalo y la sustancia nigra en el espacio estándar entre Víctor Cavero y Lidia López se recogen en la tabla B.2.

soma	DICE del MES en el espacio nativo	DICE del MES en el espacio estándar	DICE de la SN en el espacio nativo
soma 13	0,9393	0,6185	0,7434
soma 15	0,9499	0,6047	0,8763
soma 19	0,9384	0,5662	0,7975
soma 20	0,9624	0,6249	0,8271
soma 22	0,9627	0,7503	0,8305
soma 25	0,9456	0,7569	0,8945
soma 26	0,9546	0,6811	0,8629
soma 27	0,9465	0,6565	0,8630
soma 28	0,9465	0,6049	0,9176
soma 29	0,9527	0,6040	0,8772
soma 31	0,9630	0,6798	0,6725
soma 32	0,9645	0,6888	0,9115
soma 35	0,9331	0,6658	0,9309
soma 36	0,9337	0,5906	0,7903
soma 38	0,9451	0,5588	0,8679
soma 39	0,9471	0,6748	0,8221
soma 40	0,9513	0,5990	0,7785
soma 43	0,9486	0,6705	0,8538
soma 44	0,9552	0,6800	0,8580
soma 45	0,9353	0,6381	0,8836
soma 46	0,9593	0,6785	0,8651
soma 48	0,9306	0,5403	0,9123
soma 51	0,9306	0,6795	0,8138
soma 52	0,9621	0,7365	0,8973
soma 53	0,9531	0,6454	0,8897
soma 54	0,9400	0,8536	0,8747
soma 60	0,9434	0,5363	0,7758
soma 61	0,9400	0,6049	0,8881
soma 62	0,9687	0,6268	0,8689
soma 63	0,9510	0,6567	0,8301
soma 64	0,9465	0,5844	0,9119
soma 66	0,9302	0,6770	0,8945
soma 67	0,9412	0,7503	0,8605
soma 68	0,9442	0,5912	0,8192
soma 69	0,9567	0,6943	0,9633
soma 70	0,9672	0,6724	0,8391
soma 72	0,9519	0,5939	0,9102
soma 74	0,9672	0,5220	0,8696
soma 75	0,9097	0,3681	0,6325
soma 76	0,9615	0,6979	0,8600
soma 77	0,8266	0,6334	0,8707
soma 78	0,9443	0,6099	0,8601
soma 79	0,9667	0,6925	0,7779

Tabla D.4: Coeficiente DICE entre Irene Sánchez y Lidia López

soma	DICE del MES en el espacio estándar	DICE de la SN en el espacio estándar
soma 13	0,9428	0,6827
soma 15	0,8318	0,7165
soma 19	0,9384	0,7964
soma 20	0,7360	0,8337
soma 22	0,9554	0,8349
soma 25	0,7450	0,8369
soma 26	0,8396	0,8240
soma 27	0,9131	0,7056
soma 28	0,9234	0,8506
soma 29	0,8169	0,7865
soma 31	0,9072	0,8601
soma 32	0,7265	0,8325
soma 35	0,8095	0,6630
soma 36	0,7770	0,7466
soma 38	0,9193	0,8301
soma 39	0,9141	0,8303
soma 40	0,8243	0,7992
soma 43	0,8197	0,8419
soma 44	0,8540	0,7686
soma 45	0,9250	0,8132
soma 46	0,8239	0,8824
soma 48	0,8191	0,7429
soma 51	0,8391	0,6622
soma 52	0,8443	0,8835
soma 53	0,9135	0,8450
soma 54	0,8308	0,8634
soma 60	0,8483	0,8467
soma 61	0,7189	0,8467
soma 62	0,8661	0,7700
soma 63	0,9302	0,7528
soma 64	0,9282	0,7658
soma 66	0,8332	0,8004
soma 67	0,9331	0,8461
soma 68	0,8954	0,7568
soma 69	0,9570	0,8107
soma 70	0,9200	0,8046
soma 72	0,8457	0,8624
soma 74	0,7286	0,7286
soma 75	0,9330	0,7571
soma 76	0,8687	0,7796
soma 77	0,6065	0,8953
soma 78	0,8263	0,8595
soma 79	0,8284	0,8685

Tabla D.5: Coeficiente DICE entre Víctor Cavero y Lidia López

Apéndice E

Anexo E: Diccionario de siglas

A lo largo de este trabajo se han empleado numerosas siglas y acrónimos con el fin de agilizar la lectura del mismo. Si bien cada una de las siglas utilizadas ha sido citada junto a su término correspondiente en su primera aparición, se hace necesario un diccionario de siglas con el fin de facilitar la comprensión de las mismas y del trabajo.

E.1. Diagnóstico

- **HC:** Sujeto control sano (*Healthy Control*)
- **MCI:** Deterioro cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*)
- **NC:** Cognición normal (Normal Cognitive)
- **PD:** Enfermedad de Parkinson (*Parkinson Disease*)

E.2. PPMIMERGE

Por su parte, PPMI utiliza sus propios acrónimos y siglas para hacer referencia a cada uno de los datos de los pacientes que recoge, los cuales se explican a continuación en orden de aparición en PPMIMERGE:

- **ID:** Número de identificación del paciente.
- **Viscode:** Visita en la que se realiza la imagen o el test identificada por un número.
 - Baseline: 1
 - Mes 12: 2
 - Mes 24: 3
 - Mes 48: 4
- **EVENT_ID:** Visita en la que se realiza la imagen o el test identificada por su número.
 - Baseline: BL
 - Mes 12: V04

- Mes 24: V06
- Mes 48: V10
- **AGE_AT_VISIT**: Edad del paciente en el momento en el que se realizó la visita.
- **ACTUAL_AGE**: Edad del paciente actualmente (2019).
- **GENDER**: Género del paciente.
- **EDUCYRS**: Años de educación.
- **HANDED**: Mano dominante identificada por un número.
- **MRICMPLT**: MRI disponible; es decir, realida (1 = Sí, 0 = No).
- **RECRUIMENT_CAT**: Grupo al que pertenece el paciente.
 - *PD*: Enfermo de Parkinson.
 - *HC*: Sujeto control sano.
 - *GENPD (Genetic Registry)*: Individuos con una mutación en los genes LRRK2, GBA o SNCA y/o un pariente de primer grado con una mutación en dichos genes.
 - *GENUN (Unaffected Individuals)*: individuos de 45 años o más al inicio del estudio con una mutación LRRK2 o GBA y/o parientes de primer grado con una mutación LRRK2 o GBA; o bien de 30 años o más al inicio del estudio con una mutación SNCA y/o parientes de primer grado con individuos con una mutación SNCA. No se incluyen pacientes con PD clínicamente diagnosticada.
 - *PRODROMA*: sujetos con hiposmia y/o RBD, además deben ser elegibles en función de la evaluación DaTSCAN por núcleo de imagen.
 - *REGPD (Genetic Registry)*: Individuos con una mutación en los genes LRRK2, GBA o SNCA y/o un pariente de primer grado con una mutación en dichos genes. Posteriormente, esta clasificación se simplificó de tal forma que se indicase si el sujeto pertenece al grupo de sujetos sanos o de pacientes, expresado con un 0 o un 1 respectivamente. De esta forma, se sustituyó la etiqueta *RECRUIMENT_CAT* por *DIAGNOSE*.
- **IMAGING_CAT**: Categoría de la imagen.
 - *PD*: Enfermo de Parkinson.
 - *HC*: Sujeto control sano.
 - *GENPD (Genetic Registry)*: Individuos con una mutación en los genes LRRK2, GBA o SNCA y/o un pariente de primer grado con una mutación en dichos genes.
 - *GENUN (Unaffected Individuals)*: individuos de 45 años o más al inicio del estudio con una mutación LRRK2 o GBA y/o parientes de primer grado con una mutación LRRK2 o GBA; o bien de 30 años o más al inicio del estudio con una mutación SNCA y/o parientes de primer grado con individuos con una mutación SNCA. No se incluyen pacientes con PD clínicamente diagnosticada.

- *PRODROMA*: sujetos con hiposmia y/o RBD, además deben ser elegibles en función de la evaluación DaTSCAN por núcleo de imagen.
 - *REGPD (Genetic Registry)*: Individuos con una mutación en los genes LRRK2, GBA o SNCA y/o un pariente de primer grado con una mutación en dichos genes.
 - *no image*: el sujeto no dispone de imagen.
- **ENROLL_CAT**: Categoría en la que se inscribe el paciente. Las categorías son las mismas que en *RECRUIMENT_CAT*.
 - **ONLDOPA**: Si el sujeto toma Levodopa (1 = Si, 0 = No)
 - **ONDOPAG**: Si el sujeto toma antagonistas dopaminérgicos (1 = Si, 0 = No)
 - **ONOTHER**: Si el sujeto toma otro tipo de medicación (1 = Si, 0 = No)
 - **BIOMOM**: Madre biológica (1 = Si, 0 = No)
 - **BIOMOMPD**: Madre biológica con PD (1 = Si, 0 = No)
 - **BIODAD**: Padre biológico (1 = Si, 0 = No)
 - **BIODADPD**: Padre biológico con PD (1 = Si, 0 = No)
 - **FULSIB**: Número de hermanos de mismo padre y misma madre
 - **FULSIBPD**: Número de hermanos de mismo padre y misma madre con PD
 - **HAFSIB**: Número de hermanos por parte de padre o madre biológicos
 - **HAFSIBPD**: Número de hermanos por parte de padre o madre biológicos con PD
 - **KIDSNUM**: Número de hijos
 - **KIDSPD**: Número de hijos con PD
 - **MAGPAR**: Abuelos maternos
 - **MAGPARPD**: Abuelos maternos con PD
 - **PAGPAR**: Abuelos paternos
 - **PAGPARPD**: Abuelos paternos con PD
 - **MATAU**: Tíos maternos
 - **MATAUPD**: Tíos maternos con PD
 - **PATAU**: Tíos paternos
 - **PATAUPD**: Tíos paternos con PD
 - **NHY**: Estadio de Hohen Yhar
 - **PAG_NAME**: Nombre del libro de excel del que se ha extraído la información
 - **UPDRSTOT**: Puntuación total obtenida en el UPDRS-III

- **DYSKPRES:** Presencia de disquinesia (1 = Si, 0 = No)
- **DYSKIRAT:**
- **ON_OFF_DOSE:** Uso de medicación para la Enfermedad de Parkinson antes de la realización de la prueba; en este caso: UPDRS-II
 - Vacío: Ninguna
 - 1: En un periodo de tiempo de 6 horas o más
 - 2: En un periodo de tiempo de menos de 6 horas
- **PD_MED_USE:** Tipo de medicación usada antes de la prueba; en este caso: UPDRS-III
 - 0: ninguna
 - 1: Levodopa
 - 2: Agonistas dopaminérgicos
 - 3: Otro
 - 4 = 1 + 3: Levodopa + otro
 - 5: 1 + 2: Levodopa + agonistas dopaminérgicos
 - 6: 2 + 3: Agonistas dopaminérgicos + otro
 - 7: 1 + 2 + 3: Levodopa + agonistas dopaminérgicos + otro
- **MSEADLG:** Puntuación total obtenida en el *Modified Schwab and England* (ADL) test
- **GDS_TOT:** Puntuación total obtenida en el *Geriatric Depression Scale test* (GDS) calculada manualmente siguiendo las referencias...
- **ANX_TOT:** Puntuación total obtenida en el *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-Y) calculada manualmente siguiendo las referencias...
- **MCATOT:** Puntuación total obtenida en el *Montral Cognitive Assessment* (MoCA) test
- **JLO_TOTCALC:** Puntuación total obtenida en el *Benton Judgement and Orientation test* (JoLO)
- **DVT_TOTAL_RECALL:** Puntuación T (T-Score) de la recuperación total en el Hopkins Verbal Learning Test.
- **DVT_DELAYED_RECALL:** Puntuación T (T-Score) de la recuperación retardada en el Hopkins Verbal Learning Test (HVLT).
- **DVT_RETENTION:** Retención (T-Score) en el Hopkins Verbal Learning Test.
- **LNS_TOTRAW:** Puntuación total obtenida en el *Letter-Number Sequencing* (LNS) test
- **SDMTOTAL:** Puntuación total obtenida en el *Symbol Digit Modalities* (SDM) test

- **VLTANIM**: Número total de animales indicados en el *Lexical and semantic fluency test* (FAS)
- **VLTVEG**: Número total de verguras indicados en el *Lexical and semantic fluency test* (FAS)
- **VLTFRUIT**: Número total de frutas indicados en el *Lexical and semantic fluency test* (FAS)
- **COGDECLN**: Declive cognitivo:
 - Vacío: no se ha realizado ninguna prueba para determinarlo
 - 0: No presenta
 - 1: Sí presenta
- **COGSTATE**: Estado cognitivo [24]:
 - Vacío: no se ha realizado ninguna prueba para determinarlo
 - 1: No presenta
 - 2: Presenta deterioro cognitivo leve
 - 3: Presenta demencia

E.3. Test neuropsicológicos

- **ADL**: Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab England (*Schwab England Daily scale*)
- **FAS**: Fluidez léxica y semántica (*Lexical and Semantic fluency*)
- **GDS**: Escala de depresión geriátrica (*Geriatric Depression Scale*)
- **HVLT**: Test de aprendizaje verbal de Hopkins (*Hopkins Verbal Learning Test*)
- **H&Y**: Estadios de Hoehn y Yhar *Hoehn and Yhar Stages*
- **JoLo**: Prueba de juicio de orientación de línea de Benton (*Benton Judgement of Line Orientation*)
- **LNS**: Secuenciación de números y letras (*Letter - Number Sequency Test*)
- **MoCA**: Evaluación cognitiva de Montreal (*Montral Cognitive Assessment*)
- **PASE**: Prueba de las actividades de la vida diaria (*Household Activity*)
- **SDMT**: Test de Símbolos y Dígitos (*Symbol Digit Modalities Test*)
- **STAI-Y**: Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (*State-Trait Anxiety Inventory*)
- **STAI-Y**: Escala Unificada para la Enfermedad de Parkinson (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)
- **UPSIT**: Prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania (*University of Pennsylvania Smell Test*)

E.4. Modelos predictivos

E.4.1. Regiones corticales y subcorticales

- **ROI:** Región de interés (*Regions Of Interest*)
- **NAV:** Volumen normalizado de la amígdala
- **NHV:** Volumen hipocampal normalizado
- **NPV:** Volumen normalizado del Putamen
- **NCV:** Volumen normalizado del núcleo Caudado
- **NPaV:** Volumen normalizado del globo pálido
- **NVEN:** Volumen normalizado del ventrículo
- **LAV:** Volumen de la amígdala izquierda
- **LHV:** Volumen hipocampal izquierdo
- **LPV:** Volumen del Putamen izquierdo
- **LCV:** Volumen del núcleo Caudado izquierdo
- **LCV:** Volumen del núcleo Caudado izquierdo
- **LPaV:** Volumen del globo pálido izquierdo
- **LVEN:** Volumen del ventrículo izquierdo
- **RAV:** Volumen de la amígdala derecha
- **RHV:** Volumen hipocampal derecho
- **RPV:** Volumen del Putamen derecho
- **RCV:** Volumen del núcleo Caudado derecho
- **RPaV:** Volumen del globo pálido derecho
- **RVEN:** Volumen del ventrículo derecho
- **ECT:** Grosor cortical de la corteza entorrinal
- **IPT:** Grosor cortical del área Parietal inferior
- **ITT:** Grosor cortical del área Temporal inferior
- **MTT:** Grosor cortical del área Temporal medial
- **PRT:** Grosor cortical del Precuneo
- **SPT:** Grosor cortical de la corteza Parietal Superior
- **TPT:** Grosor cortical del Polo Temporal
- **ECT_LH:** Grosor cortical de la corteza entorrinal izquierda
- **IPT_LH:** Grosor cortical del área Parietal inferior izquierdo

- **ITT_LH**: Grosor cortical del área Temporal inferior izquierdo
- **MTT_LH**: Grosor cortical del área Temporal medial izquierda
- **PRT_LH** : Grosor cortical del Precuneo izquierdo
- **SPT_LH**: Grosor cortical de la corteza Parietal Superior izquierda
- **TPT_LH**: Grosor cortical del Polo Temporal izquierdo
- **ECT_RH**: Grosor cortical de la corteza entorrinal derecha
- **IPT_RH**: Grosor cortical del área Parietal inferior derecha
- **ITT_RH**: Grosor cortical del área Temporal inferior derecho
- **MTT_RH**: Grosor cortical del área Temporal medial derecha
- **PRT_RH**: Grosor cortical del Precuneo derecho
- **SPT_RH**: Grosor cortical de la corteza Parietal Superior derecha
- **TPT_RH**: Grosor cortical del Polo Temporal derecho

E.4.2. Test neuropsicológicos

- **ANXTOT**: Puntuaciones obtenidas en el *State-Trait Anxiety Inventory*
- **DVT_TOTAL_RECALL**: Puntuaciones T de la recuperación total en el *Hopkins Verbal Learning Test*
- **GDS**: Puntuaciones obtenidas en el *Geriatric Depression Scale*
- **JLO_TOT**: Puntuaciones obtenidas en el *Benton Judgment of Line Orientation*
- **MCATOT**: Puntuaciones obtenidas en el *Montreal Cognitive Assessments*
- **SDMTOTAL**: Puntuaciones obtenidas en el *Symbol Digit Modalities*
- **UPDRSTOT**: Puntuaciones obtenidas en el *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
- **VLTANIM**: Número de animales identificados en el *Lexical and semantic fluency test*

Bibliografía

- [1] Anlisis de la varianza con un factor (anova). http://www.ub.edu/aplica_infor/spss/cap4-7.htm. Accedido 25-08-2019.
- [2] Curvas roc: Elecci puntos de corte y a bajo la curva (auc). <https://www.bioestadistica.uma.es/analisis/roc1/>. Accedido 24-08-2019.
- [3] Schwab and england activities of dayly living scale. <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/schwab-and-england-activities-daily-living-scale>. Accedido 12-04-2019.
- [4] The hopkins verbal learning test. <https://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/trait-state>. Accedido 12-04-2019.
- [5] Ansis discriminante. pruebas diagncas. partros fundamentales. https://www.sgapeio.es/INFORMEST/VICongreso/taller/applets/biomates/disc/disc_param/disc_param.htm, 2003. Accedido 24-08-2019.
- [6] The parkinson's progression markers initiative (ppmi). pdf, 2017.
- [7] Physical activity scale for the elderly (pase). [https://www.physio-pedia.com/Physical_Activity_Scale_for_the_Elderly_\(PASE\)](https://www.physio-pedia.com/Physical_Activity_Scale_for_the_Elderly_(PASE)), 2017. Accedido 12-04-2019.
- [8] itk-snap. <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>, 2018. Accedido 12-04-2019.
- [9] Longitudinal processsing (fs 5.1, 5.2, 5.3 and 6.0). <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/LongitudinalProcessing>, 2018. Accedido 02-08-2019.
- [10] Cerebral hemorrhage: Mri findings. <http://casemed.case.edu/clerkships/neurology/Web%20Neurorad/Intracerebral%20Hemorrhage> 2019. Accedido 11-04-2019.
- [11] Linux: Servidor x de linux para windows mediante putty y xming. <http://www.ajpdsoft.com/modules.php?name=Newsfile=articlesid=384>, 2019. Accedido 14-07-2019.
- [12] Putty: a free ssh and telnet client. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>, 2019. Accedido 13-07-2019.
- [13] Tema 2. contraste de hipis en una pobla-
cihttp://www.est.uc3m.es/esp/nueva_docencia/getafe/economia/estadistica_ii/documentacion_transp_archivos/tema2esp.pdf, 2019. Accedido 24-08-2019.

- [14] Tema 8: Contraste de hipis. http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/aarribas/esp/docs/estI.grado/estIG_tema8.pdf, 2019. Accedido 24 – 08 – 2019.
- [15] American Psychological Association. The state-trait anxiety inventory (stai). <http://static1.squarespace.com/static/548f3b5ce4b0ab0288d52cf5/t/5502073be4b0e85d639f7ec1/1426196283131/Hopkins.pdf>. Accedido 12-04-2019.
- [16] 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.
- [17] Roberta Biundo, Massimiliano Calabrese, Luca Weis, Silvia Facchini, Gianluigi Ricchieri, Paolo Gallo, and Angelo Antonini. Anatomical correlates of cognitive functions in early parkinson's disease patients. *PLoS One*, 8(5):e64222, 2013.
- [18] Enrique Blanco. qu overfitting y cvitarlo? <https://empresas.blogthinkbig.com/que-es-overfitting-y-como-evitarlo-html-2/>, 2019. Accedido 22-08-2019.
- [19] Carlos Juri C. and Vivian Wanner E. Neuroimágenes en enfermedad de parkinson: Rol de la resonancia magnética, el PET y el PET. *Revista Mca Clca Las Condes*, 27(3):380 – 391, 2016. Tema central: Enfermedades neurológicas degenerativas.
- [20] Laura de la Fuente Crespo. Análisis discriminante). http://www.estadistica.net/Master-Econometria/Analisis_Discriminante.pdf. Accedido 26-08-2019.
- [21] Centro Integral de Neurociencias hm CINAC. Tratar la enfermedad de parkinson y el temblor esencial con ultrasonido focal de alta intensidad hifu. <https://www.hmcinac.com/especialidades/parkinson-temblor-esencial-hifu>, 2019. Accedido 11-04-2019.
- [22] Federacispa de Parkinson. Parkinson: Conoce la enfermedad. <http://www.esparkinson.es/espacio-parkinson/conocer-la-enfermedad/>, 2017. Accedido 11-04-2019.
- [23] 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.
- [24] Ivo D Dinov, Ben Heavner, Ming Tang, Gustavo Glusman, Kyle Chard, Mike Darcy, Ravi Madduri, Judy Pa, Cathie Spino, Carl Kesselman, et al. Predictive big data analytics: a study of parkinson's disease using large, complex, heterogeneous, incongruent, multi-source and incomplete observations. *PloS one*, 11(8):e0157077, 2016.
- [25] NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS and STROKE. Enfermedad de parkinson: Esperanza de la investigación https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/parkinson_disease_spanish.htm, 2016. Accedido 31-03-2019.
- [26] EUPATI. Criterios de inclusión. <https://www.eupati.eu/es/glossary/criterios-de-inclusion/>, 2015. Accedido 25-03-2019.
- [27] Bruce Fischl. Freesurfer. *Neuroimage*, 62(2):774–781, 2012.

- [28] R García-Ramos, E López Valdés, L Ballesteros, S Jesús, and P Mir. Informe de la fundación del cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de parkinson en españa. *Neurología*, 31(6):401–413, 2016.
- [29] Marcel Gratacapednculos cerebrales: Anatom funciones. <https://www.lifeder.com/pedunculos-cerebrales/>, 2019. Accedido 06-04-2019.
- [30] Alexandru Hanganu, Christophe Bedetti, Clotilde Degroot, Beatriz Mejia-Constain, Anne-Louise Lafontaine, Valerie Soland, Sylvain Chouinard, Marie-Andree Bruneau, Samira Mellah, Sylvie Belleville, et al. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with parkinson?s disease longitudinally. *Brain*, 137(4):1120–1129, 2014.
- [31] Beatrice Heim, Florian Krismer, Roberto De Marzi, and Klaus Seppi. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of parkinson?s disease. *Journal of neural transmission*, 124(8):915–964, 2017.
- [32] Naroa Ibarretxe-Bilbao, Carme Junque, Barbara Segura, Hugo C Baggio, Maria J Marti, Francesc Valldeoriola, Nuria Bargallo, and Eduardo Tolosa. Progression of cortical thinning in early parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 27(14):1746–1753, 2012.
- [33] X Jia, P Liang, Y Li, L Shi, D Wang, and K Li. Longitudinal study of gray matter changes in parkinson disease. *American Journal of Neuroradiology*, 36(12):2219–2226, 2015.
- [34] Lorraine V Kalia and Anthony E Lang. Parkinson’s disease. *The Lancet*, 386(9996):896 – 912, 2015.
- [35] RN CS FAAN University of Pennsylvania School of Nursing y Sherry A. Greenberg MSN GNP-BC Hartford Institute for Geriatric Nursing NYU College of Nursing Lenore Kurlowicz, PhD. La escala de depresiriica (gds, por sus siglas en ingl. <https://consultgeri.org/try-this/general-assessment/issue-4-spanish.pdf>, 2017. Accedido 12-04-2019.
- [36] Mechelle M Lewis, Guangwei Du, Eun-Young Lee, Zeinab Nasrallah, Nicholas W Sterling, Lijun Zhang, Daymond Wagner, Lan Kong, Alexander I Tröster, Martin Styner, et al. The pattern of gray matter atrophy in parkinson?s disease differs in cortical and subcortical regions. *Journal of neurology*, 263(1):68–75, 2016.
- [37] Irene Litvan, Jennifer G Goldman, Alexander I Tröster, Ben A Schmand, Daniel Weintraub, Ronald C Petersen, Brit Mollenhauer, Charles H Adler, Karen Marder, Caroline H Williams-Gray, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in parkinson’s disease: Movement disorder society task force guidelines. *Movement disorders*, 27(3):349–356, 2012.
- [38] Elijah Mak, Li Su, Guy B Williams, Michael J Firbank, Rachael A Lawson, Alison J Yarnall, Gordon W Duncan, Adrian M Owen, Tien K Khoo, David J Brooks, et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed parkinson?s disease: Icicle-pd study. *Brain*, 138(10):2974–2986, 2015.
- [39] P Pastor and E Tolosa. La enfermedad de parkinson: diagnóstico y avances en el conocimiento de la etiología y en el tratamiento. *Medicina Integral*, 37(3), 2001.

- [40] Joana B Pereira, Per Svenningsson, Daniel Weintraub, Kolbjørn Brønne, Alexander Lebedev, Eric Westman, and Dag Aarsland. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early parkinson disease. *Neurology*, 82(22):2017–2025, 2014.
- [41] Pegas D S. Pita Fernez, S. Pruebas diagncas: Sensibilidad y especificidad. https://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp, 2014. Accedido 24-08-2019.
- [42] Marios Politis. Neuroimaging in parkinson disease: from research setting to clinical practice. *Nature Reviews Neurology*, 10(12):708, 2014.
- [43] Ronald B Postuma, Daniela Berg, Matthew Stern, Werner Poewe, C Warren Olanow, Wolfgang Oertel, José Obeso, Kenneth Marek, Irene Litvan, Anthony E Lang, et al. Mds clinical diagnostic criteria for parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 30(12):1591–1601, 2015.
- [44] PPMI. A landmark study of parkinson’s disease. <https://www.ppmi-info.org/>, 2018. Accedido 01-04-2019.
- [45] Adina ROCEANU, ONU Mihaela, Florina ANTOCHI, and Ovidiu BAJENARU. Diffusion tensor imaging (dti)-a new imaging technique applied in multiple sclerosis. *Maedica*, 7(4):355, 2012.
- [46] ESTEFANIA RODRIGUEZ. Criterios de inclusion y exclusion. <https://prezi.com/5uo94kmsxs6k/criterios-de-inclusion-y-exclusion/>, 2013. Accedido 25-03-2019.
- [47] Javier Tomas Romero. fenos on-off? wearing-off? por qun importantes en la enfermedad de parkinson? <https://blog.neuronup.com/fenomenos-on-off-wearing-off-en-la-enfermedad-de-parkinson/>, 2013. Accedido 01-04-2019.
- [48] Tarang Shah. About train, validation and test sets in machine learning. <https://towardsdatascience.com/train-validation-and-test-sets-72cb40cba9e7>, 2019. Accedido 25-08-2019.
- [49] Viviana Siless. Freesurfer. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>, 2018. Accedido 13-07-2019.
- [50] Adririglia. Mesenclo: caractericas, partes y funciones. <https://psicologiaymente.com/neurociencias/mesencefalo>, 2019. Accedido 06-04-2019.
- [51] Mario F Triola. *Elementary statistics*. Pearson/Addison-Wesley Reading, MA, 2006.
- [52] Carme Uribe, Barbara Segura, Hugo Cesar Baggio, Alexandra Abos, Anna Isabel Garcia-Diaz, Anna Campabadal, Maria Jose Marti, Francesc Valldeoriola, Yaroslau Compta, Eduard Tolosa, et al. Cortical atrophy patterns in early parkinson’s disease patients using hierarchical cluster analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 50:3–9, 2018.
- [53] Juan Carlos Vargas. Que es matlab? <https://juancarlosusomatlab2015.weebly.com/definicion-matlab.html>, 2015. Accedido 12-04-2019.

- [54] Lijun Zhang, Ming Wang, Nicholas W Sterling, Eun-Young Lee, Paul J Eslinger, Daymond Wagner, Guangwei Du, Mechelle M Lewis, Young Truong, F DuBois Bowman, et al. Cortical thinning and cognitive impairment in parkinson's disease without dementia. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics (TCBB)*, 15(2):570–580, 2018.