

# UNIVERSIDAD DE GRANADA

Departamento de Arquitectura y Tecnología de los Computadores



**Tesis Doctoral:**

**Bioingeniería aplicada a la creación de base de datos, análisis y clasificación de variables anatómicas y coordenadas estereotáxicas. Relación con el resultado clínico en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.**

**por**

Francisco Juan Estella Pérez (doctorando)

**Directores**

Fernando Rojas Ruiz (Director)

Ignacio Rojas Ruiz (Co-Director)

**Programa de Doctorado en Tecnologías de la Información y la Comunicación**

**Granada, 23 de mayo de 2022**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Francisco Juan Estella Pérez  
ISBN: 978-84-1117-476-3  
URI: <https://hdl.handle.net/10481/76834>



# Agradecimientos

*Cuando comencé hace años esta aventura llamada Tesis Doctoral, no imaginé que mi vida actual en este año 2022 sería tan plena, llena de amor y apoyo gracias a las personas clave que me rodean... creo firmemente que cada persona es una pequeña parte de todas las que le rodean, y yo me enorgullezco de que sea así en mi caso, ya que estoy rodeado de personas excepcionales...*

*Gracias a mi tutor y director de tesis, Fernando e Ignacio, que han sido el motor para continuar con tesón y resiliencia hasta la consecución de esta tesis, sin su confianza y apoyo en que podía seguir compaginando las facetas laborales, personales e investigadoras habría sido imposible...y gracias a mi tutora en la vida profesional, María, que desde que empecé en ese camino me ha apoyado y guiado para no dejar de lado mi interés investigador.*

*A mi familia, pilar fundamental en el que siempre me he apoyado y apoyaré... en especial en estos últimos años en los que situaciones de salud cercanas han hecho que estemos aún más unidos si cabe... nos hemos caído y levantado juntos continuamente, y esto es clave en lo que somos a día de hoy, en especial y gracias a Papá y Mamá, bastión inquebrantable que no ha parado ni un segundo, fuera cual fuese su situación en cada momento, de apoyarnos, querernos y ser ejemplo continuo de trabajo, amor y Fe. Mis cuñados, sobrinos, ahijado, suegros y amigos sin los que este tipo de hazañas sería imposible y por los que día a día me levanto mirando hacia adelante... A mis hermanos en especial decirles que no hay nada que no podamos conseguir estando los 5 unidos, juntos antes, ahora y siempre, sois ejemplo continuo para mí, el quinto, y no sería capaz de conseguir nada sin vosotros a mi lado, con apoyo continuo e incondicional...sin vosotros simplemente no sería lo que soy, y me enorgullezco cada día de llamarme vuestro hermano, os quiero...*

*A mi mujer, Charlie, y a nuestra hija Claudia, el mejor regalo que hemos podido tener, que nos hace ser cada día más y más felices... me completáis, y hacéis que el día a día y los proyectos comunes cobren sentido...Charlie, ejemplo de superación, lucha, tesón, fuerza y amor, todo en uno lo que le hace la persona más especial que conozco, apoyo en todo momento para que no decaiga, la que consigue que siga adelante en todo momento y que me regala su sonrisa cada mañana, sonrisa que nunca he podido ni podré quitarme de la cabeza... te quiero...*



*Para mi pequeña Claudia, para que siga  
firme en sus convicciones, y sea una mujer  
fuerte, inteligente, buena y valiente...  
adelante con lo que te propongas: hazlo,  
aunque te parezca que está demasiado  
lejos...*

*“Todo parece imposible  
hasta que se hace...”  
Nelson Mandela*





# Índice de contenidos

Resumen.....	14
GLOSARIO.....	16
INTRODUCCIÓN.....	19
A. Problema y motivación.....	19
B. Objetivos de la tesis.....	22
C. Contribuciones de la tesis.....	22
i. Contribuciones generales.....	23
ii. Contribuciones al diagnóstico temprano: la Enfermedad de Alzheimer.....	23
iii. Contribuciones al tratamiento optimizado: la Enfermedad de Parkinson.....	23
1. CAPÍTULO 1: Estudio de enfermedades neurodegenerativas. Enfermedad de Alzheimer y Demencias; Enfermedad de Parkinson.....	25
1.1. Envejecimiento.....	26
1.2. Demencia.....	27
1.2.1. Definición y tipología.....	27
1.3. Enfermedad de Alzheimer.....	35
1.3.1. Definición y tipología.....	35
1.3.2. Factores de riesgo.....	41
1.3.3. Anatomía y Alzheimer.....	43
1.3.4. Características clínicas.....	45
1.4. Enfermedad de Parkinson.....	49
1.4.1. Carga de la enfermedad.....	50
1.4.2. Definición y tipología.....	51
2. CAPÍTULO 2: Estado del Arte. Estudio sobre los sistemas de detección y clasificación mediante Neuroimagen de enfermedades neurodegenerativas.....	56
2.1. Neuroimagen por medio de RMN.....	57
2.1.1. Conceptos básicos de RMN.....	57
2.1.2. Principios físicos de la RMN.....	59
2.1.3. Imágenes médicas por RMN.....	61
2.2. Estado del Arte.....	63
2.2.1. Imágenes médicas para el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas.....	63
2.2.2. Valoración intra-operatoria sobre el éxito de la terapia quirúrgica en pacientes de EP.....	76
2.3. Variables de Neuroimagen e intraoperatorias utilizadas para el tratamiento quirúrgico de enfermedades neurodegenerativas como la EP.....	77
2.3.1. Localización de la diana quirúrgica.....	77
3. CAPÍTULO 3: Estudio de las imágenes médicas a utilizar. Cortes a tener en cuenta a la hora de realizar el trabajo.....	82

Índice	12
3.1. Cortes a estudiar para el desarrollo de la fase inicial de la tesis. Creación de algoritmos para el diagnóstico temprano de la EA .....	83
3.1.1. Variables extraídas de cada uno de los cortes .....	85
4. CAPÍTULO 4: Diseño e implementación de diversos algoritmos para cumplir los objetivos marcados.....	91
4.1. Objetivos propuestos.....	92
4.2. Algoritmos utilizados.....	92
4.2.1. Estructura de las imágenes de LONI.....	92
4.2.2. Definición de las funciones MATLAB desarrolladas .....	96
5. CAPÍTULO 5: Validación del algoritmo utilizado: Estudio de la eficiencia de los resultados. ....	121
5.1. Comparativa de métodos según eficacia.....	122
6. CAPÍTULO 6: Aplicación del algoritmo de clasificación a variables utilizadas para la toma de decisiones en Estimulación Cerebral Profunda.....	180
6.1. Aplicación del algoritmo a pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados con Estimulación Cerebral Profunda .....	181
6.2. Resultados obtenidos para los criterios de elección de coordenadas estereotáxicas para el tratamiento de EP con ECP. ....	186
7. CAPÍTULO 7: Conclusiones y trabajos futuros.....	194
7.1. Aportaciones novedosas del trabajo .....	195
7.2. Limitaciones y trabajos futuros.....	196
7.3. Conclusiones.....	197
Lista de Figuras.....	202
Lista de ecuaciones.....	203
Lista de Tablas.....	204
Bibliografía .....	207
Listado de publicaciones .....	218



## Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas representan un problema sanitario en auge, principalmente relacionado con el envejecimiento de la población a nivel mundial, y de este modo, el aumento de la prevalencia de este tipo de enfermedades.

Para optimizar su diagnóstico y detectar patrones de mejora de los tratamientos y de toma de decisiones sobre los mismos, en este trabajo doctoral se aborda el diseño e implementación de un algoritmo de clasificación que opera sobre 1.200 imágenes médicas registradas sobre una gran base de datos de pacientes que sufrían la Enfermedad de Alzheimer en sus diferentes fases, para poder detectar si se trata de un paciente sano, uno con riesgo alto de contraer la enfermedad debido a que ya sufre deterioro cognitivo, o un paciente que pueda en ese momento ser diagnosticado como enfermo de Alzheimer.

Una vez validado este algoritmo, se aplicó sobre determinadas tomas de decisiones para tratamientos de otras enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Parkinson, derivando en robustos patrones de decisión a la hora de decidir entre unas coordenadas u otras para el tratamiento de la enfermedad mediante Estimulación Cerebral Profunda (ECP). Esta aplicación predijo que la coordenada estereotáctica en el plano x, en pacientes en los que la desviación entre la planificación guiada por Tomografía Axial Computerizada (TAC), y el “gold standard” de coordenadas neurofisiológicas intra-operatorias, no superaba los 2,5mm, suponía una terapia posterior, en la mayoría de los casos, óptima.

La Estimulación Cerebral Profunda está probado como un tratamiento eficaz para diferentes patologías neurodegenerativas, especialmente de trastornos del movimiento como la Enfermedad de Parkinson (EP), distonías y Temblor Esencial; pero también para otros trastornos psiquiátricos como el Trastorno

Obsesivo Compulsivo (TOC), o el Dolor Crónico. Además, está actualmente en estudio para valorar su beneficio clínico en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. Por este motivo, ambas ramas de aplicación de los algoritmos de clasificación utilizados (diagnóstico y toma de decisiones para el tratamiento), están entrelazadas y definen un marco de trabajo común, que permitiría el potencial abordaje integral de este tipo de enfermedades, empezando por una mejora en los tiempos de diagnóstico y posibles diagnósticos tempranos, así como la optimización de terapias para el tratamiento de las mismas, como es el caso de la terapia estudiada en esta tesis, la Estimulación Cerebral Profunda.

*PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Alzheimer (EA), DCL (Deterioro Cognitivo Leve), RMN (Resonancia Magnética Nuclear), Árbol de Decisión, Enfermedad de Parkinson (EP), Estimulación Cerebral Profunda (ECP).*

## GLOSARIO

ADNI	Iniciativa de Neuroimagen en Enfermedad de Alzheimer	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
ANOVA	Análisis de varianza	<i>Analysis of Variance</i>
CL	Cuerpos de Lewy	<i>Lewy Bodies (LB)</i>
DL	Dependencia Lineal	<i>Linear Dependency (LD)</i>
EEG	Electroencefalograma	<i>Electroencephalogram</i>
EA	Enfermedad de Alzheimer	<i>Alzheimer's Disease (AD)</i>
EP	Enfermedad de Parkinson	<i>Parkinson's Disease (PD)</i>
EPI	Enfermedad de Parkinson Idiopática	<i>Idiopathic Parkinson's Disease (IPD)</i>
EPK	Enfermedad de Pick	<i>Pick's Disease (PKD)</i>
ECP	Estimulación Cerebral Profunda	<i>Deep Brain Stimulation (DBS)</i>
LCR	Líquido Cefalorraquídeo	<i>Cerebrospinal Fluid (CSF)</i>
LDA	Análisis por Discriminación Lineal (ADL)	<i>Linear Discriminant Analysis</i>
LONI	Laboratorio de Neuroimagen	<i>Laboratory of Neuro Imaging</i>
MCI	Deterioro Cognitivo Leve (DCL)	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
NMRI	Imagen por Resonancia Magnética Nuclear (IRMN)	<i>Nuclear Magnetic Resonance Imaging</i>
PCA	Análisis de Componentes Principales (ACP)	<i>Principal Component Analysis</i>
PD-D	Parkinson-Demencia	<i>Parkinson-Dementia</i>
PET	Tomografía por Emisión de Positrones	<i>Positron Emission Tomography</i>
QDA	Análisis por Discriminación cuadrática (ADC)	<i>Quadratic Discriminant Analysis</i>
RF	Radio Frecuencia	<i>Radiofrequency</i>
RM	Resonancia Magnética	<i>Magnetic Resonance (MR)</i>
RMN	Resonancia Magnética Nuclear	<i>Nuclear Magnetic Resonance (NMR)</i>
ROC	Características operativas del receptor	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)</i>
SNC	Sistema Nervioso Central	<i>Central Nervous System (CNS)</i>
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
TAC	Tomografía Axial Computerizada	<i>Axial computed tomography (ACT)</i>
UE	Unión Europea	<i>European Union (EU)</i>
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana	<i>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</i>







# INTRODUCCIÓN

## A. Problema y motivación

Debido a la creciente complejidad de la instrumentación médica y de la interpretación de los datos que ésta nos proporciona, la bioingeniería o ingeniería biomédica se presenta como una de las áreas de investigación y desarrollo con más futuro de entre las existentes en la actualidad.

Las enfermedades neurodegenerativas son síndromes clínicos cuyas causas no son completamente conocidas, que no son parte del envejecimiento normal y cuya existencia implica un proceso que afecta adversamente a las funciones cognitivas, motoras, funcionales, psíquicas y sociales.

La afectación que se produce en las diferentes estructuras del sistema nervioso central se traduce en patrones neuropsicológicos identificables. Las alteraciones que se producen en el cerebro no afectan a todas las zonas por igual. Cada tipo de enfermedad afecta a algunas estructuras más que a otras y la topografía específica de la afectación se manifiesta clínicamente por diferentes patrones de alteración del estado mental, que pueden ser reconocidos mediante diferentes técnicas de neuroimagen.

Aún no se conocen indicadores definitivos, por lo que el diagnóstico diferencial de estas enfermedades, y en especial de las demenciales, puede llegar a ser, cuanto menos, controvertido.

Dentro de las demencias, y según un estudio realizado por EURODEM en Europa, el 50-70% de los casos de demencia corresponden con la Enfermedad de Alzheimer (1) (porcentaje mayor para el sexo femenino), sin embargo, se debe aclarar que, pese a la importancia obvia de esta demencia, no es ni mucho menos la única que existe dentro de este cuadro de enfermedades.

El diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (EA) se basa en hechos clínicos y se confirma sólo por un examen anatomopatológico del cerebro. La importancia de discriminar los diferentes tipos de demencia y la evidencia de que el tratamiento debe iniciarse en las fases más tempranas de la enfermedad hace necesario la búsqueda de marcadores diagnósticos.

La importancia de esta enfermedad radica en que la padece un porcentaje bastante amplio de la población de edad avanzada, y en que este porcentaje de población seguirá aumentando a una velocidad vertiginosa con el paso de los años.

Según datos del informe "Perspectivas de la población mundial 2019", en 2050, una de cada seis personas en el mundo tendrá más de 65 años (16%), más que la proporción actual de una de cada 11 en este 2019 (9%). Para 2050, una de cada cuatro personas que viven en Europa y América del Norte podría tener 65 años o más. Se estima que el número de personas de 80 años o más se triplicará, de 143 millones en 2019 a 426 millones en 2050 (2). Por estos motivos, y debido a que la EA afecta a casi el 50% de los individuos mayores de 85 años, el estudio de técnicas para paliar su efecto cobra gran importancia.

35 millones de personas en el mundo están afectadas por la enfermedad de Alzheimer, 54 % de los cuales viven en países con una renta per cápita baja o media. Se sabe que la estimación del coste global actual de la enfermedad es de 604 miles de millones de dólares americanos. Si la enfermedad de Alzheimer fuera un país, estaría en la posición 21 entre Polonia y Arabia Saudita. Actualmente los costes de la Enfermedad de Alzheimer equivalen a cerca del 1,1% del producto interior bruto (PIB) mundial (818 billones de dólares) (3). En España se estima que hay unos 800.000 afectados por Alzheimer. El coste de las familias por número de afectados supone casi 25.000 millones de euros anuales invertidos para atender esta enfermedad. Además, el 80% de los pacientes es cuidado por sus familias, que asumen una media del 87% del coste total de los gastos y el 13% restante es asumido por fondos públicos y corresponde en su mayor parte a gastos sanitarios

Se ha calculado que el retraso del inicio de la enfermedad en cinco años podría reducir a la mitad los costos de la Enfermedad de Alzheimer y que retrasando la aparición y la progresión sólo un año, se reduciría el número de casos de Alzheimer en un 10% (4).

El diagnóstico de la EA debería basarse en marcadores extraídos de la información del examen clínico, de las técnicas de neuroimagen y resultados de pruebas bioquímicas, beneficiándose el diagnóstico de la combinación de diferentes marcadores combinados.

El aumento de información sobre la enfermedad y sus potenciales posibilidades de tratamiento ha promovido que los pacientes soliciten valoración médica en fases tempranas, cuando el cuadro clínico característico de demencia aún no se ha desarrollado.

El diagnóstico temprano de la enfermedad será la base para el inicio de tratamiento con diferentes técnicas con el objetivo de enlentecer y detener el proceso degenerativo.

En los pacientes con el denominado Deterioro Cognitivo Leve (MCI, *Mild Cognitive Impairment*), aún no existen métodos clínicos que determinen cuántos de ellos desarrollarán EA y cuántos no lo harán. Las investigaciones deben enfocarse en encontrar la manera de realizar un diagnóstico precoz de los síntomas que llevan a padecer EA, para poder realizar un tratamiento temprano que ralentice el deterioro que provoca esta enfermedad.

Una de las finalidades de esta tesis fue encontrar un patrón clínico, de cambios morfológicos estructurales en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y MCI que permita diferenciar con mayor exactitud pacientes que se encuentran en estadios precoces de la enfermedad, de los que no se encuentran en ese nivel de afectación.

Tras conseguir el objetivo mencionado previamente, y con la idea de abordar este tipo de enfermedades de forma integral desde el diagnóstico hasta el tratamiento, se aplicó el algoritmo clasificatorio creado a otras enfermedades neurodegenerativas que hoy están siendo tratadas con un procedimiento quirúrgico en estudio también para la Enfermedad de Alzheimer, la Estimulación Cerebral Profunda.

La Enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa que tiene como cuadro clínico los trastornos del movimiento, es la enfermedad neurodegenerativa con más prevalencia en este tipo de tratamiento avanzado a día de hoy (5).

En esta tesis doctoral, se muestra como los algoritmos de clasificación pueden también ayudar a conseguir definir patrones de decisión para la optimización del procedimiento quirúrgico y la toma de decisiones durante el mismo, siendo capaz de predecir las desviaciones máximas sobre las coordenadas calculadas por medio de imagen médica y las neurofisiológicas, que se pueden plantear para asegurar una terapia mantenida posterior óptima.

El hecho de que este tratamiento está siendo estudiado para su aplicación en la EA, permitiría que en el futuro estos algoritmos estudiados puedan aplicarse para el abordaje integral de esta enfermedad, desde su diagnóstico precoz, hasta la optimización de su tratamiento posterior.

## B. Objetivos de la tesis

Los objetivos para los cuales se ha desarrollado esta tesis están, en su mayoría, relacionados con el análisis y procesado de imágenes encefalográficas tomadas por medio de la técnica de Resonancia Magnética Nuclear (NMRI, *Nuclear Magnetic Resonance Imaging*), de Tomografía Axial Computerizada (TAC) y otros métodos de imagen médica y de registro de variables anatómicas cerebrales. El objetivo común de todos estos análisis será poder conseguir un abordaje integral de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson, desde el diagnóstico precoz a la toma de decisiones en el tratamiento para conseguir beneficio clínico óptimo.

Algunos de los problemas y objetivos que buscamos resolver con esta tesis son los siguientes:

- ¿Es posible diseñar un sistema de análisis, procesado y normalización de las imágenes que permita realizar un tratamiento y estudio sobre las mismas de manera común?
- ¿Es posible diseñar un algoritmo que permita la extracción automática de diferentes cortes cerebrales de importancia relevante para su posterior extracción de características para el estudio de forma simplificada y ordenada?
- ¿Es posible diseñar y comparar diferentes sistemas clasificadores para la detección de la EA de manera eficaz?
- ¿Se podrían aplicar estos algoritmos a la toma de decisiones concretas de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en el marco común de tratamientos potencialmente aplicables a la EA?
- ¿Existe el marco común de tratamiento entre diferentes enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Parkinson (EP) y la Enfermedad de Alzheimer (EA), con la motivación de encontrar patrones comunes para el abordaje integral de estas enfermedades?

## C. Contribuciones de la tesis

La principal contribución de esta tesis es el desarrollo de estrategias para el abordaje integral de enfermedades neurodegenerativas, desde su diagnóstico temprano hasta la creación de árboles de decisión que ayuden a identificar marcadores que predigan un tratamiento optimizado. Estas estrategias estarán basadas en un marco común de trabajo planteado desde la creación de algoritmos de decisión y clasificación. Estos algoritmos serán estudiados desde el punto de vista de casos prácticos de enfermedades concretas como la Enfermedad de Alzheimer y la Enfermedad de Parkinson, para una posterior validación y aplicación integral de todo el proceso a cada una de ellas.

## i. Contribuciones generales

Capítulo 1: Análisis del problema planteado mediante un profundo proceso de documentación y estudio acerca de distintas enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer y del resto de las demencias, así como la Enfermedad de Parkinson y los trastornos del movimiento.

Capítulo 2: Estudio sobre todos los sistemas de detección de la Enfermedades Neurodegenerativas mediante Neuroimagen existentes en la actualidad y sobre las variables de Neuroimagen utilizadas para el tratamiento quirúrgico de este tipo de enfermedades (Estado del arte).

## ii. Contribuciones al diagnóstico temprano: la Enfermedad de Alzheimer

Capítulo 3: Estudio de las imágenes médicas a utilizar. Cortes para tener en cuenta a la hora de realizar el trabajo.

Capítulo 4: Diseño e implementación de diversos algoritmos que intenten cumplir los objetivos marcados. Prueba de dichos algoritmos gracias a las imágenes proporcionadas por la base de datos orientada a la investigación de la corporación ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), *LONI (Image Data Archive)*.

Capítulo 5: Validación del algoritmo utilizado: Estudio de la eficiencia de los resultados con diferentes tipos de clasificadores sobre las características extraídas de las imágenes para la detección temprana de la enfermedad.

## iii. Contribuciones al tratamiento optimizado: la Enfermedad de Parkinson

Capítulo 6: Aplicación del algoritmo de clasificación a variables utilizadas para la toma de decisiones en Estimulación Cerebral Profunda (ECP).



# 1. CAPÍTULO 1: Estudio de enfermedades neurodegenerativas. Enfermedad de Alzheimer y Demencias; Enfermedad de Parkinson.

*Este capítulo se dedica a analizar desde el punto de vista médico los distintos tipos de enfermedades neurodegenerativas que existen de una forma general, centrándonos a continuación en la Enfermedad de Alzheimer y la Enfermedad de Parkinson.*

## 1.1. Envejecimiento

El primer factor que estudiar antes de analizar los datos publicados y clasificaciones sobre los diferentes tipos de enfermedades neurodegenerativas será como es de esperar el estudio sobre el envejecimiento de la población actual, ya que como veremos esto tendrá un impacto directo sobre la aparición de diferentes tipos de demencias en la población.

Estudios demográficos revelan que se espera que la proporción de individuos ancianos aumente en los próximos años de forma vertiginosa. La evolución de la medicina en general, junto con una mucho mejor calidad de vida, se traducen en un aumento de la esperanza de vida de la población. Esto, sumado a una disminución de las tasas de natalidad y de mortalidad infantil, nos llevan hacia un inevitable aumento de la edad media de la población mundial. (1)

En España, según los datos del INE, en el año 2020 el 19,7% de la población era mayor de 65 años, y en el año 2050 el porcentaje alcanzará el 31,2%, siendo el grupo de mayores de 75 años quien más sufra este incremento, ya que pasará de ser el 7,6% en el 2020 al 16,8% en el 2050. Será además uno de los países de la Unión Europea en los que el envejecimiento poblacional será más acusado, en el año 2050 llegará a tener la tasa más alta de mayores de 65 años y ese mismo año será el tercer país con mayor proporción de mayores de 80 años (12,8% de la población), cifra solo superada por Italia (14,1%) y Alemania (13,6%). (2)

Llama la atención el envejecimiento de la población que se está produciendo en Europa, pero todavía lo es más en los países en desarrollo, en los que se prevé que pasen de una situación de pobreza a una de envejecimiento, sin pasar por el estado del bienestar.

El aumento de la esperanza de vida se acompaña de un incremento de enfermedades crónicas e incapacitantes tanto en el área física como psíquica y social. En la población europea se estima una prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas, y en especial de la demencia está entre el 5,9 y el 9,4% en mayores de 65 años, según datos del consorcio Eurodem y de estudios posteriores (7). La prevalencia se duplica aproximadamente cada 5 años, por ejemplo, en Eurodem fue del 1% entre las personas de 60 a 65 años, 13% en las de 80 a 85 años, y del 32% en las de 90 a 95 años. (6).

Se entiende el término envejecimiento como un proceso intrínseco, progresivo y universal condicionado por factores raciales, ambientales, hereditarios, sanitarios e higiénico-dietéticos. Es un proceso dinámico, complejo y multifactorial.

Los cambios asociados al envejecimiento cerebral resultan de gran importancia tanto por la coordinación del Sistema Nervioso Central (SNC) en la actividad integradora del



organismo, como por la dificultad que existe para diferenciar el proceso de envejecimiento fisiológico del patológico, y por su influencia en la calidad de vida del individuo. Su estudio reviste una especial complejidad. Las fronteras entre los cambios fisiológicos dependientes tan sólo del paso del tiempo y aquellos que implican la existencia de enfermedad, no siempre se presentan con claridad.

## 1.2. Demencia

Definiremos el significado de demencia y realizaremos un estudio detallado de la clasificación de las demencias conocidas hasta la fecha, estudiando un poco más en profundidad cada una de las más destacas o frecuentes.

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un déficit adquirido en más de un dominio cognitivo, que representa una pérdida respecto al nivel previo y que reduce de forma significativa la autonomía funcional (según los criterios de la Sociedad Española de Neurología (SEN), 2018). La demencia cursa frecuentemente con síntomas conductuales y psicológicos que producen importantes limitaciones en la actividad y restricciones a la participación. (7)

El envejecimiento poblacional conduce a la presencia de un número importante de enfermedades ligadas a la edad. De ellas, la demencia provoca una gran preocupación clínico-sanitaria, convirtiéndose en el tercer problema de salud de los países superdesarrollados, por detrás de la patología cardiológica cerebrovascular y el cáncer. En España desde 1980 el número de personas mayores de 60 años diagnosticadas de demencia ha aumentado un 50% y se estima que se duplicará para el año 2050. (1)

### 1.2.1. Definición y tipología

El término demencia significa ausencia de pensamiento y fue introducido por Pinel en el siglo pasado con el amplio sentido de “falta de juicio”. El síndrome de las demencias carece de criterios diagnósticos bien establecidos.

Actualmente podemos definir la demencia como un síndrome adquirido de causa orgánica, capaz de provocar deterioro persistente de las funciones mentales superiores, frecuentemente acompañado de otras manifestaciones psicopatológicas y del comportamiento, que termina provocando en la mayoría de los casos incapacidad funcional tanto en el ámbito social como laboral, sin alteración del nivel de conciencia. El trastorno cognoscitivo debe representar un decremento significativo de un nivel previo de funcionamiento y no debe presentarse exclusivamente durante el curso de un *delirium* (no equivalente al término delirio. Designa un síndrome clínico caracterizado por una alteración transitoria de la atención y de la cognición) (8).

Respecto al concepto de organicidad es, probablemente, el más unánimemente aceptado,

como condición “sine qua non” que le diferencia de otros trastornos funcionales, psiquiátricos. El criterio de cronicidad para definir la demencia es incluido por diversos autores y códigos diagnósticos, pero en los últimos años se ha modificado, aceptándose la categoría de “demencias reversibles”.

La demencia es un síndrome constituido por una serie coincidente de síntomas neuropsicológicos. Cummings lo define como trastorno en la comprensión del lenguaje y la memoria, habilidades visuo-espaciales, emoción y cognición.

**a. Clasificación**

Podemos distinguir: demencias primarias o degenerativas, vasculares y sintomáticas como veremos en las tablas a continuación. Y además en función de las áreas cerebrales donde se localizan los cambios histopatológicos se producirán unos síntomas cognoscitivos y psicopatológicos diferentes, diferenciando tres tipos principales: cortical, subcortical y global; pudiendo añadir a estos las demencias de inicio focal.

**Tabla 1. Tipos de Demencia clasificados según su origen o patología concreta (9)**

<p style="text-align: center;"><b>I - Demencias Degenerativas primarias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit en el proceso sensorial cortical.</li> <li>- Déficit en la organización superior motriz cortical (apraxias).</li> <li>- Déficit en el procesado del lenguaje (afasias).</li> <li>- Déficit en el almacenamiento de la información (amnesias).</li> <li>- Déficit en la integración global de la conducta (alteración conductual).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4- Formas de inicio focal (Classic Pick)</li> <li>5- Formas infrecuentes</li> <li><b>a) Demencias Degenerativas Primarias Subcorticales</b></li> <li>1- Enfermedad de Huntington.</li> <li>2- Parálisis Supranuclear Progresiva</li> <li>3- Parkinson-Demencia</li> <li>4- Degeneración córtico-basal</li> <li>5- Atrofias multisistémicas</li> <li>6- Demencia Mesolimbocortical</li> <li>7- Gliosis Subcortical Progresiva</li> <li>8- Heredoataxias Progresivas</li> <li>9- Otras formas.</li> </ul>
---	--

<p><b>II - Demencias Vasculares</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Demencia Multiinfarto.</li><li>b) Demencia por infarto estratégico.</li><li>c) Demencia por enfermedad de pequeño vaso.</li><li>d) Otras formas: Síndrome de Sneddon, vasculitis.</li><li>e) Demencia por isquemia-hipoxia.</li><li>f) Demencia por Hemorragias.</li></ul>
---	---

<p><b>III - Demencias Sintomáticas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Demencia por priones</li> <li>b) Demencia asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA).</li> <li>c) Síndromes demenciales causados por infecciones.</li> <li>d) Demencia y enfermedad Hepática.</li> <li>e) Demencia y enfermedades endocrinas.</li> <li>f) Demencias, déficit vitamínicos y nutricionales.</li> <li>g) Demencia en procesos neuroquirúrgicos.</li> <li>h) Traumatismo craneoencefálico, alteraciones cognoscitivas y demencias.</li> <li>i) Demencia en los trastornos desmielinizantes.</li> <li>j) Epilepsia, trastornos cognoscitivos y demencia</li> </ul>
--	---

Resaltaremos a continuación algunos de los tipos de demencia considerados más importantes, ya sea por la cantidad de casos existentes, o por cualquier otro motivo.

**Enfermedad de Alzheimer:**

- Suele deberse a un proceso intercurrente.
- Supervivencia de entre los 3,4 años y los 5,9 años desde que se realiza el diagnóstico.
- Si se produce un inicio temprano de la enfermedad, la probabilidad de supervivencia es menor.
- Mortalidad mayor para el sexo masculino.
- Es la demencia más frecuente en el mundo industrializado : 50-70% del total de los casos de demencia.
- Afecta a uno de cada 3 individuos mayores de 85 años.
- Casi en su totalidad, las personas con Síndrome de Dawn mayores de 40 años, presentan EA.

**Demencia con cuerpos de Lewy.**

- Deterioro cognitivo de carácter fluctuante (funciones atencionales y ejecutivas).
- Parkinsonismo leve-moderado.
- Rasgos psicóticos.
- Del 12 al 36 % del total de demencias.
- Tipos:
  - \* Difusa: con lesiones de EA
  - \* Pura: sin apenas lesiones propias de EA.
- Hallazgo de Cuerpos de Lewy (CL), en las neuronas del cortex cerebral y otros núcleos subcorticales o del tronco, pero con frecuencia se asocian a cantidades variables de lesiones degenerativas tipo Alzheimer.

**Enfermedad de Pick (EPK).**

- Atrofia lobar: Primero focal, para extenderse más adelante (la EA presenta atrofia global/difusa y no focal).
- Demencia y falta de memoria solo ausente los dos primeros años.
- Las atrofas frontotemporales se distinguen bien de la EA.
- Las atrofas parieto-occipitales no se distinguen bien de las de la EA.
- Esta enfermedad afecta de modo simétrico a los lóbulos frontales y temporales (puede ser asimétrica con predominio en el lado izquierdo de todos modos). También presenta, al igual que la EA, atrofia en la región hipocampal.

**Parkinson-Demencia (PD-D).**

- Funciones cognitivas afectadas en la EPI: visuoespaciales, memoria, ejecutivas, lenguaje y habla, velocidad de procesamiento de la información.
- Pérdida neuronal, pero inferior a la de la EA.
- 29-35 % de los enfermos de PD-D: cambios patológicos propios de la EA.
- 10 % de los enfermos de PD-D: presencia de Cuerpos de Lewy (CL).
- 6-8 % de los enfermos de PD-D: cambios vasculares.
- Demencia que se presenta en personas que padecen EPI (Enfermedad de Parkinson Idiopática), con un porcentaje entre ellos del 25-55 % (10)

**Enfermedad de Huntington.**

- Trastorno genético hereditario.
- Los síntomas suelen aparecer en personas de mediana edad.
- Produce alteración cognoscitiva, psiquiátrica y motora.

- Disminuye la memoria.
- Rasgos externos como movimiento exagerado de las extremidades o muecas repentinas.

### **Demencia Vascular.**

- Es la segunda causa de demencia en adultos (solo por detrás de la EA).
- 15-20 % del total de casos de demencia.
- Deterioro de la memoria.
- Afasia, apraxia, agnosia (fallo en la identificación de objetos).
- Alteración de la actividad constructiva (organización, planificación...).
- Este tipo de demencia se desarrolla por lesiones cerebrales producidas por daños en los vasos sanguíneos del cerebro.

### **b. Relevancia**

El número de pacientes con demencia es una buena medida del impacto económico que tiene el síndrome demencial en los sistemas de salud, lo que resulta de importancia a la hora de planificar recursos.

Se ha estimado que, en el año 2000, el número de personas con demencia en el mundo era de 25.5 millones, aproximadamente el 0,4% de la población mundial, de los cuales 15.7 millones eran mujeres. Según estas estimaciones casi la mitad la población demenciada viviría en Asia (4,6 millones en China y 1.5 millones en Japón), más que Europa (4,6 millones) y Norte América (EEUU 2.8 millones).

Las previsiones de las Naciones Unidas indican un incremento considerable en el número de individuos afectados, 78 millones en el 2030 y 139 millones en el 2050, de los cuales 41 y 84 millones respectivamente se encuentran en las regiones menos desarrolladas. (11)

A nivel europeo el estudio EURODEM (investigación epidemiológica multicéntrica de demencias) ha recogido datos epidemiológicos de diferentes países, aportando

información de gran interés. Los resultados publicados a partir de 1999 arrojan importantes datos de la frecuencia e impacto de enfermedades neuropsiquiátricas en ancianos europeos. En relación con las demencias estimó que aproximadamente 3.286.000 personas en la UE la padecen y que surgen unos 800.000 casos nuevos por año.

### **c. Neuroimagen y Demencia.**

Las técnicas de neuroimagen son una ayuda cada vez mayor para el diagnóstico de las demencias.

El diagnóstico específico influye cada vez más en el manejo del tratamiento, tanto en el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa en la EA, (12) como en la modificación de los factores de riesgo vascular en la Demencia Vascular, y en las precauciones al usar neurolépticos en la Demencia por Cuerpos de Lewy (CL), por ejemplo. La posibilidad de terapias que ralenticen estas enfermedades aumenta de forma progresiva la necesidad de un diagnóstico temprano y eficiente.

La importancia de las diversas técnicas de neuroimagen se basa en:

- 1.- Su utilidad en el diagnóstico específico sobre el deterioro cognitivo. Durante años las técnicas de neuroimagen eran consideradas como de exclusión. En la actualidad se están utilizando los hallazgos de neuroimagen como criterios diagnósticos de inclusión.
- 2.- Su valor para establecer el perfil evolutivo. Los hallazgos observados en pacientes con demencia y su intensidad pueden ser de utilidad para definir la historia natural de la enfermedad en cada paciente.
- 3.- Como prueba que determina la eficacia de los diferentes métodos terapéuticos farmacológicos y no farmacológicos.



### 1.3. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA), es un síndrome anatomoclínico de etiopatogenia diversa, íntimamente relacionado con el envejecimiento. La enfermedad causa depósitos cerebrales proteicos insolubles, intracelular, la degeneración neurofibrilar y extracelular, la sustancia amiloide de las placas seniles. Finalmente ocasiona una pérdida neuronal y atrofia cerebral, con las consiguientes alteraciones de la neurotransmisión, alteraciones que se manifiestan clínicamente por una demencia.

(13)

Alois Alzheimer presentó sus hallazgos clínicos y neuropatológicos en Tübingen, en 1906, en una comunicación titulada “sobre una enfermedad peculiar de la corteza cerebral” durante la conferencia de West German Society of Alienist, que fue publicada en 1907. Sus hallazgos correspondían a una mujer, Auguste Deter, de 51 años procedente de Frankfurt que mostraba desorientación, celos, pérdida de memoria, déficit perceptivo, afasia, apraxia, agnosia, manía persecutoria, conductas anómalas y una progresión rápida en su enfermedad, falleciendo a los 56 años de edad (Este médico alemán identificó la enfermedad en la paciente en el año 1901). En 1910 se describe la enfermedad en la octava edición del Compendium der Psychiatrie. Fue Kraepelin quien la denominó Enfermedad de Alzheimer.

#### 1.3.1. Definición y tipología

La EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con características clínicas y anatomopatológicas propias, ligada íntimamente con la edad.

Morfopatológicamente, la EA se define por la aparición de placas seniles y ovillos neurofibrilares. Estas lesiones neuropatológicas se sitúan fundamentalmente en la corteza cerebral sobre todo en áreas temporoparietales (14).

Clínicamente la EA se define por la existencia de una demencia de inicio a simple

vistainofensivo, pero sin embargo malicioso y dañino, y un deterioro cognitivo y funcional progresivo con la aparición gradual de alteraciones psicológicas y conductuales.

Es una enfermedad de causas complejas, multifactorial y multigénica, que se define de manera heterogénea desde el punto de vista genético, al poderse presentar con un patrón familiar o esporádico. La incidencia del Alzheimer (y de otras demencias), está directamente relacionada con la edad. Aunque se han certificado algunos casos en personas que estaban todavía en la veintena, se trata de casos extremadamente raros, al igual que lo es el diagnóstico de la enfermedad antes de los cincuenta. De estudios que se han realizado en diversos lugares del mundo, sabemos que la demencia se da en aproximadamente el 8% del conjunto de la población de más de 65 años, aunque la incidencia varía de un país a otro, así como también difiere entre los distintos estudios efectuados. Entre las personas de más de 80 años el porcentaje se sitúa en torno al 25%; y alcanza el 40% entre quienes sobrepasan los 90 años. También significa que entre quienes viven 90 años o más la proporción sube a una persona de cada tres (15) La edad de inicio varía ampliamente, y esta puede ser la base para clasificarla en enfermedad de inicio precoz o tardío, siendo el punto de corte habitual los 60-65 años. En las llamadas formas típicas de la EA, el comienzo de la enfermedad se fecha en torno a una edad de 65 años (se estima que aproximadamente el 50 %) (16).

**Tabla 2. Casos de Alzheimer por cada 100.000 habitantes**

<b>CASOS DE ALZHEIMER POR CADA 100.000 HABITANTES</b>		
	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
Japón	0,8	1,5
Rusia	1,1	3,8
Escandinavia	1,6	2,2
Reino Unido	3	4,9
Estados Unidos / Canadá	0,7	2,1

En el origen y evolución de la EA de inicio tardío intervienen factores ambientales y desusceptibilidad genética, mientras que en la de inicio precoz autosómico dominante (referente a cromosomas no sexuales, del 1 al 22) existe una gran carga genética.

El diagnóstico clínico de la EA se realiza por exclusión de otras patologías utilizando los criterios establecidos, realizándose la confirmación del diagnóstico mediante el examen neuropatológico con la demostración de los hallazgos característicos.

Los límites que diferencia a la EA de otros tipos de enfermedades no están claramente establecidos al carecer, de momento, de un marcador diagnóstico definitivo; y ni siquiera los hallazgos patológicos son totalmente concluyentes, ya que la carga lesional necesaria para producir la enfermedad depende en parte de la edad del paciente y de la asociación con otras lesiones que pudieran coexistir con la enfermedad.

Los criterios diagnósticos de demencia más utilizados son los establecidos por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) en 1992, y por la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-III-R) en 1987 y (DSM-IV) en 1994 respectivamente. En ellos se refleja la necesidad de alteración de la memoria y otras funciones cognitivas, así como de un adecuado nivel de conciencia, presencia de deterioro respecto al nivel previo e interferencias en las actividades cotidianas. Sin embargo, los criterios más utilizados en la práctica diaria están definidos por el National Institute of Neurological and communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA, 1984).

Tanto los criterios de la NINCDS-ADRDA, que definen la EA como “probable” como los del DSM-IV, han logrado una buena sensibilidad (81%, márgenes) y especificidad (70%).

Si tenemos en cuenta el diagnóstico de “posible” EA (NINCDS-ADRDA), la sensibilidad es de hasta un 93%, aunque la especificidad se reduce de manera considerable a un 48%; lo cual pone en evidencia las características que comparte la enfermedad de Alzheimer con otras demencias.

La realidad es que con estos criterios el diagnóstico se realiza por exclusión, lo que implica tener que realizar estudios complementarios para descartar otras demencias, como análisis de sangre, de LCR, EEG, *técnicas de neuroimagen* (TAC, RM, PET, SPECT), que son potenciales biomarcadores.

Lo ideal sería poder realizar el diagnóstico de la EA basándose no en la exclusión de otros procesos, sino en datos positivos, que es precisamente lo que intentamos abordar con la realización de este Trabajo doctoral.

**Tabla 3. Tabla de guía de diagnóstico clínico de la EA: DSM-IV (17)**

<p><b>A. La presencia de los múltiples déficits cognoscitivos se manifiesta por:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1- deterioro de la memoria</li><li>2- una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:<ul style="list-style-type: none"><li>a) afasia (alteración del lenguaje)</li><li>b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)</li><li>c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta)</li><li>d) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)</li></ul></li></ul> <p><b>B. Los déficits cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.</b></p> <p><b>C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.</b></p> <p><b>D. Los déficits cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1. otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral)</li><li>2. enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B2 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH)</li><li>3. enfermedades inducidas por sustancias</li></ul> <p><b>E. Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.</b></p> <p><b>F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</b></p>
---

**Tabla 4. Tabla de guía de diagnóstico clínico de la EA: NINCDS-ADRDA (18)****I Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable**

1. Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el minexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos.
2. Deficiencias en dos o más áreas cognitivas
3. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
4. No alteración del nivel de conciencia
5. Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas

**II Apoyan el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”:**

1. Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia)
2. Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales
3. Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica, y pruebas complementarias:
  - líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar
  - EEG (Electroencefalografía) normal, o con alteraciones específicas como incremento de la actividad de ondas lentas, atrofia cerebral en TAC.

**III Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”, tras excluir otras causas de demencia:**

1. Mesetas en la progresión de la enfermedad
2. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
3. Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada.
4. Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad

**IV Aspectos que convierten el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable” en incierto o improbable:**

1. Instauración brusca o muy rápida

2. Manifestaciones neurológicas focales, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución
3. Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad

**V Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:**

1. Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”
2. Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia
3. En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

**VI Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva :**

1. Criterios clínicos de “enfermedad de Alzheimer probable”, y
2. Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

1.3.2. Factores de riesgo

- a) **Edad:** Existe consenso al considerar la edad como principal factor de riesgo a la hora del desarrollo de la EA.
- b) **Sexo:** Tendencia a aumentar en las mujeres en edades avanzadas (15).
- c) **Herencia familiar:** Familiares de primer grado de enfermos de EA presentan una incidencia más alta de demencia, siendo la causalidad

genética la explicación más fiable hasta el momento.

- d) **Factores genéticos:** En realidad se considera una enfermedad de origen predominantemente esporádico, aunque se discute la posibilidad de mutación de tres tipos de genes que producen la EA; sin embargo, un 30% de las familias con EA no son portadores de mutaciones en ninguno de estos genes.
- e) **Enfermedades asociadas:** Los factores de riesgo cardiovascular resultan también factores de riesgo de la EA. Entre otras se ha asociado la EA a la presencia de hipertensión arterial, tabaquismo o diabetes.
- f) **Factores ambientales:** Como el consumo de tabaco (incremento de hasta 0,13 puntos de riesgo) y alcohol (estudios concluyen que la ingesta de más de tres copas de vino al día se asociaba a una reducción del riesgo de padecer EA en la población anciana (19)).
- g) **Dieta rica** en antioxidantes no modifica el riesgo de padecer demencia, pero el consumo de ciertos complejos vitamínicos (vitaminas C y E, combinadas o no con la B), podrían disminuir la incidencia de la EA (19).



### 1.3.3. Anatomía y Alzheimer

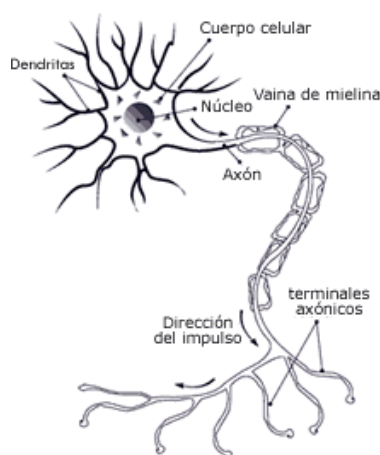
La enfermedad de Alzheimer es una afección del cerebro. El trastorno se circunscribe únicamente a este órgano. Todas las señales y síntomas del Alzheimer son consecuencia del daño que sufren las células del cerebro. La enfermedad afecta al funcionamiento de estas células a nivel microscópico, causando el deterioro de la capacidad mental y del comportamiento cotidiano.

Con objeto de poder entender qué áreas del cerebro son afectadas por el trastorno y cómo las células cerebrales dañadas en estas áreas producen síntomas, analizaremos brevemente la anatomía y el funcionamiento de un cerebro normal y, a continuación, se verá lo que sucede en un cerebro afectado de Alzheimer.

#### **El córtex**

Si se observa el interior del cráneo para examinar el cerebro humano, la primera estructura anatómica que se encuentra es una membrana brillante y clara denominada "duramadre", que es la capa externa de las meninges. Éstas son membranas que sostienen los principales vasos sanguíneos cerebrales.

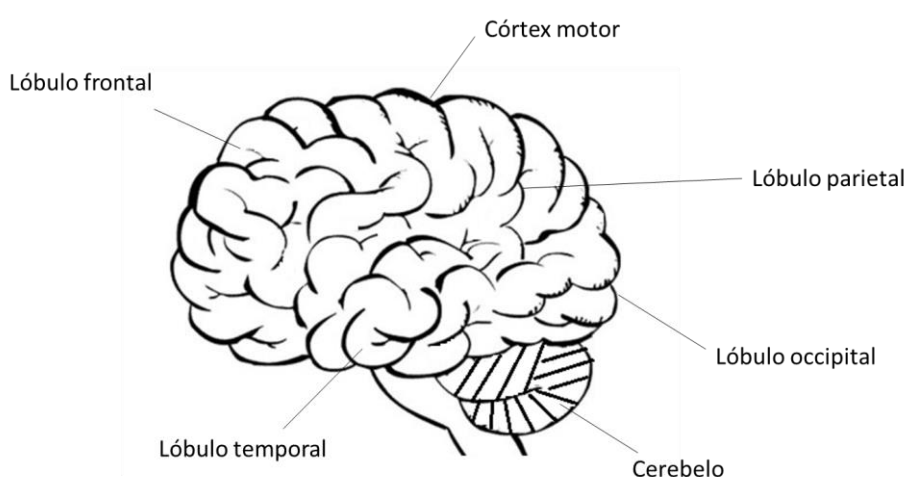
Debajo de esta cubierta protectora se encuentra el cerebro. La parte exterior arrugada, el *córtex*, contiene millones de neuronas. Éstas activas células del cerebro tienen un color ligeramente gris. Las protuberancias que tienen las neuronas (que sirven para transmitir los impulsos que parten del núcleo de estas células), tienen una tonalidad blanquecina. De esta forma, al hablar de "materia gris" nos referimos a los núcleos de las células cerebrales, en tanto que al referirnos a "materia blanca" estaremos hablando sobre los elementos que transmiten los impulsos desde los núcleos de las células. Las neuronas no están exactamente en contacto la una con la otra. Están separadas entre sí por un espacio muy pequeño: la *sinapsis*. Este espacio no está vacío, sino lleno de un rico y complejo sustrato de sustancias químicas cerebrales. Los mensajes se transmiten de una neurona a otra a través de este pequeño espacio. Es importante entender este proceso, puesto que muchos de los fármacos que se emplean para tratar la EA tienen sus efectos en las sustancias químicas de la sinapsis (12).



**Figura 1. Neurona (célula cerebral)**

El córtex es lo que nos convierte en seres humanos, ya que en esta capa exterior del cerebro se encuentra situada la capacidad para planear, calcular, imaginar y crear. También sabemos que cuando esta capa funciona correctamente crea una personalidad, una persona con reacciones y pensamientos.

Desgraciadamente, esta fina capa de células cerebrales de 1,25 cm de grosor que se encuentra en la parte externa del cerebro, es la zona más afectada por la enfermedad de Alzheimer (20).



**Figura 2. Áreas cerebrales**

El córtex está dividido en cuatro áreas principales o lóbulos, cada una de las cuales es responsable de una función determinada (21):

- a) Lóbulo Temporal: Capta cualidades sonoras en la corteza auditoria primaria. Comprensión del lenguaje, memoria y aprendizaje.
- b) Lóbulo Frontal: Corteza motora primaria. Neuronas que controlan los músculos del cuerpo.
- c) Lóbulo Parietal: Corteza somatosensorial primaria. Tacto.
- d) Lóbulo Occipital: Corteza visual primaria. Procesa la información visual que llega a la retina.

En el centro del cerebro, justo encima de donde comienza la médula espinal, existe otro amplio conjunto de neuronas. Ellos son las responsables de las funciones más básicas y regulan el hambre y la sed, el apetito sexual, la temperatura corporal y el grado de alerta. Esta área se denomina cerebro medio. Sujeto a su parte trasera, o posterior, se encuentra el cerebelo, que tiene una apariencia arrugada y protuberante. Este órgano es el responsable del complicado proceso del movimiento. Sólo en la fase final de la EA queda afectado.

La EA producen daños en las distintas neuronas cerebrales. Estos daños no se producen de forma uniforme en todo el cerebro, sino que son mucho más graves en unas zonas que en otras y siempre empiezan en unas regiones específicas. Si se examina el cerebro en las primeras fases de la enfermedad, se puede observar que únicamente en algunas zonas se produce un efecto de "apolillado". Las funciones que corresponden a estos lugares anatómicos quedan notablemente afectadas o reducidas. Sin embargo, puede suceder que, justo al lado de esta área donde se manifiesta el daño anatómico, haya otras células cerebrales que funcionen de una manera totalmente normal. A medida que la enfermedad progresa, queda dañada una mayor extensión de tejido cerebral, y la consecuencia es un progresivo declive general en la capacidad mental. Cuando se produce la muerte, la mayor parte del cerebro está afectada, aunque todavía entonces existen zonas más dañadas que otras. (22)

#### 1.3.4. Características clínicas

Clínicamente, la EA se caracteriza por ser una enfermedad heterogénea, que comienza con deficiencias en la memoria y evoluciona de forma gradual hacia un deterioro cognitivo global. Por otra parte estas alteraciones cognitivas van acompañadas de una variedad de conductas anormales que se vuelven más frecuentes a medida que avanza la enfermedad.

Se pueden clasificar las manifestaciones en dos grandes grupos: cognitivas y no cognitivas, conductuales o psiquiátricas. La secuencia en la que se suceden suele ser: la pérdida de funciones cognitivas, deterioro de la personalidad, comportamiento psicótico y agitación. Todas ellas son útiles en el establecimiento del diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer afecta y daña de forma directa el hipocampo, situado en el lóbulo temporal (23), por lo que el reconocimiento de este daño se convierte en un factor básico a la hora de diagnosticar la enfermedad. Sin embargo, éste hecho también es un marcador para otras enfermedades como la hipoxia, la encefalitis o la epilepsia del lóbulo temporal, por lo que necesitaremos como hemos dicho anteriormente, otros marcadores para que la EA quede completamente definida.

Esta zona del cerebro, el hipocampo, se encarga de forma directa de funciones cognitivas como la memoria y el manejo del espacio; de ahí que estos sean síntomas claros de que el paciente puede padecer EA. Sin embargo, el daño en esta zona hipocampal, no afecta a la capacidad de adquirir nuevas competencias o a la "familiaridad", ya que son memorias de otro tipo (24). Se produce inicialmente una alteración de la memoria semántica con moderado o leve deterioro de la memoria fonémica y léxica. En estadios moderados la amnesia resulta incapacitante.

Los trastornos del lenguaje, apraxias y alteraciones de la percepción visuoespacial se observan posteriormente, y pueden verse acompañados de apatía, irritabilidad y otros cambios de comportamiento.

La desorientación temporal ocurre en fases tempranas, para más adelante verse afectado el enfermo con desorientación espacial. Los trastornos visuoespaciales, la capacidad de planificación y la apraxia se pueden presentar en estadios leves.

También aparecen relacionados con la EA, factores que no están dentro de las funciones cognitivas, como pueden ser los que afectan al pensamiento y la percepción (como delirios, alucinaciones y falsos reconocimientos), a la afectividad (depresión y manía), al comportamiento (cambio de personalidad, agresividad, vagabundeo), o a las alteraciones del sueño (25). La apatía es el síntoma no cognitivo más frecuente de la EA, y su prevalencia se observa hasta en un 72 % de los casos de EA. Le siguen, por este orden, agitación en un 60%, ansiedad en un 48%, irritabilidad en un 42%, disforia y trastornos motores en un 38%, desinhibición en un 36%, delirios en un 22%, y alucinaciones en un 10% de los casos de EA. La apatía, hay que añadir, difiere de los demás síntomas psicóticos en que sí está relacionada con el deterioro cognitivo y el daño funcional (26).

Algunos autores afirman que la depresión en la EA no existe (27), otros afirman que puede observarse hasta en el 80% de los pacientes (28). En un estudio realizado en Girona, en el que se utilizó el test CAMDEX (29) para conocer el diagnóstico clínico, se halló una prevalencia del 43,7% en pacientes con EA utilizando preguntas de la escala NPI, y del 9,8% utilizando CAMDEX, sin que se observasen diferencias en cuanto al sexo o a la gravedad de la demencia. La especificidad de los síntomas depresivos en la EA no ha sido estudiada de forma rigurosa, aunque muchos investigadores sugieren que la depresión mayor en estos pacientes tiene una sintomatología clínica y una evolución diferentes.

Desde el punto de vista del campo que vamos a utilizar para el tratamiento de esta enfermedad, la neuroimagen, destacamos una serie de puntos, sobre todo morfológicos y a nivel macroscópico indicados a continuación, que pueden ser útiles para el diagnóstico de la misma. Estas características a tener en cuenta en la neuroimagen con la que se trabaja, para lograr un diagnóstico eficaz de la EA son:

- a) Disminución progresiva del volumen total de los hemisferios cerebrales.
- b) Disminución progresiva del volumen de los lóbulos frontales y temporales.
- c) Disminución progresiva del volumen del complejo amigdalario-hipocámpico (corteza entocrinal, corteza temporal, amígdala).

- d) Hiperintensidades de la sustancia blanca (aunque este rasgo define más a la demencia vascular).
- e) Tiempos de relajación T1 y T2 (no han sido tenidos en cuenta a la hora de la obtención de nuestros resultados, ya que para ello se ha trabajado directamente sobre las imágenes ya obtenidas).
- f) Cambio en el volumen de la sustancia gris (reducido) y la sustancia blanca en el lóbulo temporal.
- g) Dilatación del sistema ventricular (*ex vacuo*, como consecuencia de la atrofia general).
- h) Surcos corticales ensanchados.
- i) También hay que destacar, aunque no se analicen en este trabajo, la aparición de placas seniles, las hemorragias múltiples y de localización variables y la posible pérdida de pigmentación en el cerebelo y el tronco del encéfalo.

## 1.4. Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por James Parkinson hace 200 años, y la definición y conocimiento sobre la misma ha evolucionado a lo largo de los años.

James Parkinson la definió por dos grandes síntomas: un temblor en movimiento involuntario, y la tendencia de la inclinación hacia adelante pasando de ritmo andado a acelerado. Más tarde, el concepto de EP se definió como un síndrome caracterizado por movimientos anormales como el temblor, la rigidez, la bradiquinesia y las posturas anormales, asociadas con una patología concreta (inclusiones tipo Levy). (30)

Una definición más clásica de la EP incluye las características motoras clásicas, las inclusiones tipo Levy, y otros agregados de proteínas en regiones extensas del cerebro, anomalías de varios neurotransmisores, y síntomas no motores clínicamente significativos (31). En el 2014, la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (MDS), creó una comisión para redefinir la EA; esta definición incluyó (32):

- 1- Un síndrome clínico motor, con Parkinsonismo respondedor a la Levodopa, características clínicas típicas, y ausencia de marcadores que sugieran otra enfermedad.
- 2- Confirmación patológica de deposición  $\alpha$ -sinucleína y pérdida dopaminérgica en la Substancia Nigra (SN) pars compacta. (33)

Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer. La prevalencia de la EA se incrementa por la edad (todos por 100.000): 41 en el rango de 40 a 49 años; 107 en el de 50 a 59 años; 173 en el de 55 a 64 años; 428 en el de 60 a 69 años; 425 de 65 a 74 años; 1087 de 70 a 79 años; y 193 en mayores de 80. Debido al aumento en la esperanza de vida, este número incrementará en 50% aproximadamente en el 2030. (34)

Las causas que desencadenan la EP se desconocen en la actualidad, pero se cree que se debe a una combinación de factores genéticos y medioambientales. El diagnóstico de la

EP es mayoritariamente clínico, siendo la opinión de expertos el modo de diagnóstico estándar. Se recomienda el uso de los criterios validados del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria, UK-PDSBB) para el diagnóstico clínico de la EP (nivel de evidencia B, según EFNS 2004) (35). Estos criterios permiten definir con una alta probabilidad de alrededor del 90% que se trata de la EP.

La Enfermedad de Parkinson (EP) pertenece a las denominadas enfermedades de los trastornos del movimiento. Es una enfermedad degenerativa, irreversible y progresiva producida por un déficit de dopamina (DA) a nivel del sistema nigroestriado, y que se caracteriza por temblor de reposo, rigidez, bradicinesia (enlentecimiento de movimientos) e inestabilidad postural. Su prevalencia actual es de 108-257/100.000 habitantes y su incidencia de 11-19/100.000 habitantes/año (36).

#### 1.4.1. Carga de la enfermedad

Recientemente, se han obtenido los datos de un estudio español en el que se comparaban los costes de las terapias avanzadas en EP como la cirugía con estimulación cerebral profunda (ECP), la infusión continua de levodopa intraduodenal (ICLI) y la infusión continua de apomorfina subcutánea (ICAS). Teniendo en cuenta los gastos de cada procedimiento, se calculó el coste a cinco años, siendo la ECP el tratamiento que ocasionaba un menor coste (88.104€) comparado con la ICAS (141.393€) y la ICLI (233.986€) ( $p < 0,0001$ ).

Anualmente el gasto de cada tratamiento suponía 17.603€ para ECP, 28.279€ para ICAS y 46.796€ para ICLI. La reducción del gasto generado por la cirugía se determina por un menor consumo de fármacos en pacientes tratados con ECP en comparación con las otras técnicas avanzadas, que emplean la administración continua de fármacos dopaminérgicos (37).

La comparación entre la terapia farmacológica convencional y el uso de terapias



avanzadas en EP evidencian datos favorables para éstas últimas. Así, en pacientes intervenidos mediante ECP el gasto sanitario en pacientes es 34,7% inferior a aquéllos con tratamiento farmacológico convencional.

Los tratamientos empleados en la EP influyen los costes no sólo directos sino también indirectos e intangibles debidos al grado de discapacidad y calidad de vida de los pacientes (38). La utilización de terapias avanzadas como la ECP, que ocasiona una mejoría de los pacientes tanto en el plano motor como en el no motor así como en la calidad de vida, disminuyen los gastos indirectos e intangibles en pacientes con complicaciones.

La severidad de la enfermedad, el grado de discapacidad y el incremento de los costes sanitarios y no sanitarios, demandan la adopción de terapias efectivas, por lo que es importante desarrollar y optimizar nuevos abordajes que contribuyan a reducir el impacto socioeconómico que esta enfermedad genera en la población.

#### 1.4.2. Definición y tipología

El diagnóstico clínico de la EP se basa en la existencia de al menos dos de estos síntomas: bradicinesia, rigidez, temblor y alteración de reflejos posturales. La EP produce incapacidad severa en el 22% de los casos, mediana en el 48% y pequeña en el 30%.

Aunque la etiología de la EP es desconocida, existen los llamados parkinsonismos sintomáticos los cuales aparecen por enfermedades como la encefalitis, arterioesclerosis cerebral, tumores cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, intoxicaciones, infecciones y determinados medicamentos (39).

Los criterios para diagnosticar parkinsonismo son la bradicinesia, en combinación con temblor de reposo, rigidez, o ambos. El examen debe realizarse según se describe en la sección de exploración motora (parte III) de la escala UPDRS (Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson):

La histología de la enfermedad consiste, preferentemente, en la degeneración de una

estructura llamada sustancia nigra compacta (SNc), siendo la única prueba concluyente de EP la presencia de cuerpos de Lewy en ella.

La EP suele manifestarse unos 10 años antes de la aparición de la clínica motora mediante alteraciones del sueño, alteraciones del humor, pérdida de olfato y disautonomía (40). Los síntomas clínicos suelen clasificarse en hipercinéticos: temblor, rigidez, discinesias y distonía e hipocinéticos: bradicinesia y estados "off".

La rigidez (hipertonía) se debe a un desequilibrio a nivel de un núcleo denominado Striatum (ST) y cuya causa es la pérdida de control inhibitor dopaminérgico de la SNc sobre el ST.

Esta hipertonía produce un aumento de la resistencia plástica a los movimientos pasivos de la musculatura ocasionando el llamado "signo del tubo de plomo". La rigidez suele ser igual a lo largo de todo el recorrido de la extremidad, afectando por igual a los músculos agonistas y antagonistas. El "signo de la rueda dentada", percibido a nivel del tendón del bíceps en los movimientos pasivos, ocurre cuando el temblor se superpone a la rigidez.

La bradicinesia consiste en una disminución y lentitud del movimiento voluntario y automático, manifestándose por ausencia o pobreza de movimientos espontáneos y asociados, inexpresión, falta de parpadeo, alteración en el comienzo de la marcha, marcha vacilante, episodios de congelación y fatigabilidad en el movimiento repetitivo.

El temblor se produce por una actividad rítmica anormal a nivel de una estructura cerebral denominada tálamo. Este temblor, clasificado como de reposo está causado por contracciones alternantes de los músculos agonistas y antagonistas. Con los movimientos voluntarios este temblor tiende a decrecer y con las emociones a aumentar. El temblor afecta principalmente a las manos produciendo un movimiento como de contar monedas "pill-rolling movements".

Otros síntomas son amimia facial (cara de máscara), parpadeo infrecuente, voz

disártrica, hipofónica y monocorde, postura encorvada, marcha lenta (arrastre de pies), pérdida de los movimientos asociados (balanceo de los brazos durante la marcha) y alteración de reflejos posturales.

Todos estos síntomas denominados negativos influyen principalmente en la estabilidad postural, equilibrio, locomoción, fonación y articulación de la palabra. El enfermo parkinsoniano también presenta seborrea, sialorrea, alteraciones de la deglución (rigidez de los músculos de la faringe y acinesia) cefaleas, dolores erráticos, calambres, sensación de frialdad, mareos, palilalia, acatisia, alteraciones del sueño etc.

Todo esto influye de forma importante en la vida diaria como el pasear, dar vueltas en la cama, comer y beber, vestirse, lavarse, etc, lo que provoca una importante disminución en la calidad de vida del enfermo (41).

La EP debe diferenciarse de otras enfermedades que causan síntomas parecidos como son los parkinsonismos atípicos (atrofia múltiple sistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración cortico-basal, los parkinsonismos secundarios (parkinsonismo inducido por fármacos, problemas vasculares e hidrocefalia), y otros tipos de temblores (temblor esencial, temblor inducido por fármacos, temblor psicógeno, temblores atípicos) (42).

El tratamiento médico actualmente disponible consiste en (43):

- Anticolinérgicos para mejorar la rigidez y síntomas vegetativos (hipersalivación, etc), como el trihexifenidilo.
- Precursores de dopamina como la levodopa/carbidopa (inhibidor periférico de la decarboxilasa) para mejorar principalmente la acinesia y rigidez y secundariamente el temblor.

A los 5-10 años de tratamiento con levodopa, el 60-85% de los pacientes con EP sufren el fenómeno denominado "síndrome de la levodopa a largo plazo" caracterizado por una gran pérdida de su eficacia, discinesias (75%) y presencia de fenómenos de "on-off" (fluctuaciones rápidas entre un estado hipercinético coreo-distónico, "on", y otro acinético bradicinético-

rígido, "off"), bloqueos ("freezing") así como alteraciones gastro-intestinales, bradipsiquia progresiva, empeoramiento de la marcha y cambios mentales (agitación, alucinaciones, delirios, ilusiones etc).

Para mejorar las discinesias de la levodopa se suele dar grandes dosis distanciadas y/o sustitución de levodopa por agonistas dopaminérgicos.

- Agonistas dopaminérgicos como amantadina, apomorfina, bromocriptina, pergolida, lisurida y ropinirol.
- Inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa-B que producen disminución del catabolismo de la dopamina como la selegilina.
- Inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa que producen aumento de la levodopa por disminución de su metabolismo.
- Inhibidores de la descaboxilasa periférica de aminoácidos como la benserazida.

•

## 2. CAPÍTULO 2: Estado del Arte. Estudio sobre los sistemas de detección y clasificación mediante Neuroimagen de enfermedades neurodegenerativas.

*En este apartado repasaremos el Estado del Arte actual de los sistemas existentes para la detección y clasificación de enfermedades neurodegenerativas desde el punto de vista de la Neuroimagen.*

## 2.1. Neuroimagen por medio de RMN

Normalmente, las técnicas de neuroimagen se han utilizado en el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas como la EA o la EP para descartar causas secundarias como tumor, hidrocefalia normotensiva o lesiones vasculares. Sin embargo, el desarrollo de nuevas técnicas ha permitido identificar algunas características en las imágenes que apoyan el diagnóstico de EA o de otras demencias y enfermedades neurodegenerativas (44)

La RM es uno de los métodos diagnósticos menos invasivos de los utilizados en biología y medicina, como se ha comentado anteriormente. Su elección frente al TAC se basa en que tiene un poder de resolución mayor; lo que permite diferenciar sustancia blanca, de la gris y del LCR. También ha demostrado una gran sensibilidad para la detección de alteraciones en la sustancia blanca (45).

### 2.1.1. Conceptos básicos de RMN

Fue Raymond Damadian Vahan, un médico americano-armenio, el inventor de la primera RM (resonancia magnética) de la máquina de exploración - una de las herramientas de diagnóstico más útiles de nuestro tiempo. Su investigación en sodio y potasio en las células vivas lo llevó a sus primeros experimentos con resonancia magnética nuclear (RMN), lo que le llevó a proponer el primer escáner de cuerpo MR en 1969. Damadian descubrió que los tumores y el tejido normal se pueden distinguir en vivo por resonancia magnética nuclear (RMN) a causa de sus tiempos de relajación. Damadian fue el primero en realizar una exploración completa del cuerpo de un ser humano en 1977 para diagnosticar el cáncer. Damadian inventó un aparato y método para el uso de RMN con seguridad y precisión para explorar el cuerpo humano, un método ahora conocido como la imagen por resonancia magnética (MRI).

La resonancia magnética nuclear fue descrita y medida en rayos moleculares por Isidor Rabi en 1938 (46) . Ocho años después, en 1946, Félix Bloch y Edward Mills Purcell refinan la técnica usada en líquidos y en sólidos, por lo que compartieron el Premio Nobel de física en 1952.

Ellos se dieron cuenta de que los núcleos magnéticos, como  $^1\text{H}$  (protio) y  $^{31}\text{P}$ , podían

absorber energía de RF cuando se colocaban en un campo magnético de una potencia específica y así lograban identificar los núcleos. Cuando esa absorción ocurre, los núcleos se describen como en estado de resonancia. Diferentes núcleos atómicos dentro de una molécula resuenan a diferentes frecuencias de radio para la misma fuerza de campo magnética. La observación de tales frecuencias resonantes magnéticas de los núcleos presentes en una molécula permite al usuario entrenado descubrir información esencial, química y estructural acerca de las moléculas (47)

Actualmente, la RMN constituye unas de las herramientas más importantes para el diagnóstico médico por imagen. Algunas de las ventajas que supone este método como técnica de imagen médica son (48):

- a. Puede penetrar huesos y estructuras huecas con atenuación despreciable.
- b. Es una técnica no ionizante, por lo que es segura.
- c. Permite obtener buenos contrastes en las imágenes, por lo que se pueden diferenciar correctamente los tejidos.
- d. Facilita la obtención de imágenes en cualquier plano del espacio.



### 2.1.2. Principios físicos de la RMN

La materia está constituida por átomos, y estos a su vez tienen ciertas partículas elementales que componen su núcleo atómico, como el caso de los protones (carga positiva) y los neutrones (carga neutra), dejando los electrones (carga negativa) en la corteza. Estas partículas tienen la propiedad mecánico-cuántica del espín, que se podría modelar como un giro de la partícula alrededor del propio eje.

El espín, como toda carga en movimiento o corriente eléctrica, presenta propiedades magnéticas. El electrón, el protón y el neutrón tienen un momento magnético asociado  $\mu$  representado por un vector con dirección la del eje de giro y sentido en función del sentido de giro de la partícula. La orientación del vector  $\mu$  es de vital importancia en todo el proceso que conlleva el fenómeno de la RMN (49).

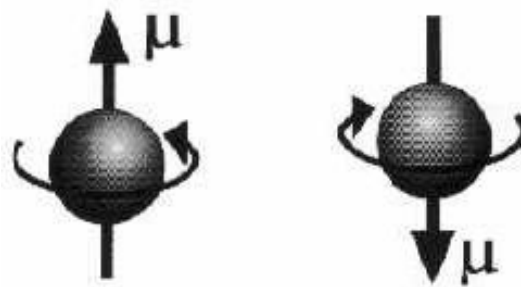


Figura 3. Espín de una partícula y momento magnético asociado

El espín de un núcleo está determinado por el número cuántico del espín  $S$ . Si el número combinado de protones y neutrones en un isótopo dado es par, los espines tienen sentidos opuestos y sus efectos magnéticos se anulan. En este caso tenemos que  $S=0$ . Por tanto, la RMN solo es útil en núcleos atómicos que tengan un número impar de neutrones o protones, en cuyo caso tenemos que  $S$  está asociado a un momento magnético distinto de cero.

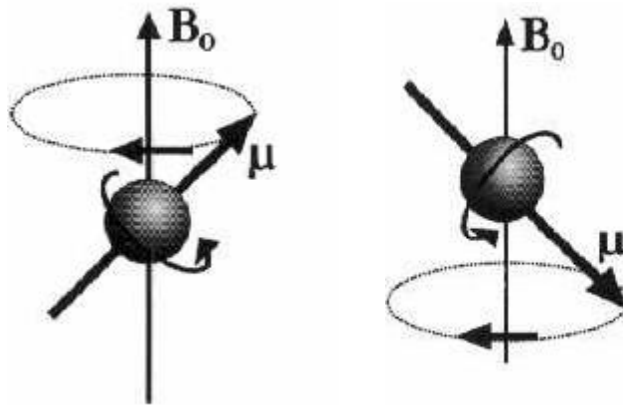
El núcleo del átomo de hidrogeno ( $H^+$ ) tiene solo un protón y es un elemento muy abundante en el cuerpo humano, por lo que es idóneo para el uso de la RMN en la obtención de imágenes médicas.

En ausencia del campo magnético, los espines de los protones están orientados al azar y el momento magnético resultante de sumar todos los  $\mu$  en un elemento de volumen es igual a cero.

Cuando sobre los protones actúa un campo magnético  $B_0$  éstos tienden a orientarse de tal manera que su  $\mu$  sea paralelo a  $B_0$ . Dado que llevan incorporado un movimiento de rotación, éste se combina con el movimiento producido por la fuerza magnética que ejerce  $B_0$  sobre el protón dando como resultado un movimiento giroscópico consistente en que al mismo tiempo que el protón gira alrededor de su eje, el eje gira alrededor de la dirección del  $B_0$ .

Cuando los protones se alinean en la misma dirección que  $B_0$ , pueden adoptar dos orientaciones diferentes (50):

- a. Orientación paralela o up. Corresponde a un estado energético bajo y es en el cual  $\mu$  apunta en el mismo sentido que  $B_0$ .
- b. Orientación antiparalela o down. Corresponde a un estado energético alto y es en el que  $\mu$  apunta en sentido opuesto a  $B_0$ .



**Figura 4. Posibilidades de orientación: lado izdo. paralela; lado dcho. antiparalela**

### 2.1.3. Imágenes médicas por RMN

Como hemos comentado antes, la RM es una técnica de diagnóstico por imagen. Esta definición la engloba dentro de un conjunto de técnicas medicas cuyo objetivo es facilitar un diagnóstico mediante una “visualización” del interior del cuerpo. Dentro de estas técnicas se encuentran la ecografía, la tomografía axial computerizada (TAC, popularmente conocida como escáner) y los famosos rayos X; y todas ellas forman imágenes del interior de nuestro cuerpo (51).

Para la realización de esta Tesis, se utiliza la base de datos de la corporación ADNI, LONI (Image Data Archive); en la que las imágenes de los pacientes almacenados fueron tomadas por medio de la técnica de Resonancia Magnética Nuclear. Por este motivo este estudio de los primeros capítulos de esta tesis, durante la validación de los algoritmos aplicándolos a la EA, estará centrado en esa técnica en concreto.

La imagen por resonancia magnética tiene ventajas significativas sobre el resto de los métodos empleados en la actualidad para la obtención de imágenes médicas:

1. No utiliza radiaciones ionizantes. La imagen se obtiene mediante campos magnéticos y radiofrecuencia, con lo que se evitan los pequeños riesgos

que acompañan a las dosis bajas de radiación administradas en TAC y Rayos X convencionales.

2. Mejor resolución de bajo contraste. Esta característica permite diferenciar unos tejidos de otros, caracterizar tejidos y lesiones y determinar con precisión su extensión.
3. Imagen multiplanar. Se pueden obtener planos: transversales, coronales, sagitales y oblicuos. Se pueden obtener imágenes volumétricas.
4. Las medidas de flujo son directas. Se puede visualizar y cuantificar directamente el flujo de sangre.
5. No resulta invasiva. Dado su excelente resolución de bajo contraste no es necesario utilizar medios de contraste.

Como desventajas podríamos citar que la realización de la prueba se realiza dentro de un entorno un tanto claustrofóbico donde los movimientos son limitados; que es bastante costosa y que no registra una alta velocidad de realización de las tareas.

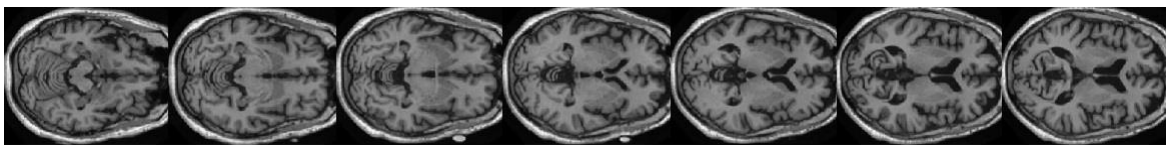
Para obtener la imagen se realizan cuatro pasos que se resumen de manera elemental como:

- a) Se coloca al paciente dentro de un campo magnético.
- b) Se le envía una onda de radio.
- c) Se interrumpe la onda de radio.
- d) El paciente emite una señal que es recibida y utilizada para reconstruir la imagen.

En reposo, los núcleos de los tejidos (por ejemplo, Hidrógeno), se encuentran orientados aleatoriamente en el organismo. Al aplicar un campo magnético, se

produce una orientación de los núcleos, que quedan alineados en la dirección del campo magnético.

Cuando el estímulo se suspende, los protones regresan a su posición original, liberando energía que se transforma en señales de radio para ser captadas por una computadora que las transforma en imágenes, que describen la forma y funcionamiento de los órganos. En una pantalla aparece la imagen, la cual es fotografiada por una cámara digital, para producir placas con calidad láser que son interpretadas por los médicos especialistas (49). La concentración de núcleos es diferente en cada tejido del cerebro y el número de ondas por tanto también. Esto se traduce a escala de grises, obteniendo finalmente nuestra imagen deseada.



**Figura 5.** Secuencia de cortes del plano coronal realizados con RMN

## 2.2. Estado del Arte

### 2.2.1. Imágenes médicas para el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas

#### a) **Atrofia cerebral en EA y EP**

Diversas investigaciones afirman, de forma controvertida, que las alteraciones mielínicas (proteína que compone la vaina de las fibras nerviosas), se asocian a trastornos cognitivos. En general en ancianos sanos (52), está demostrado que un 46% no tienen alteraciones en la sustancia blanca, en 27% existen cambios de pequeño tamaño, y en el 21% de un tamaño un poco mayor, pero aún no determinante; y en 6% casos las alteraciones en la sustancia suelen ser mayores de 10 cm<sup>2</sup>. Solo en este último grupo se evidencian cambios cognitivos discretos, sin relación con otras causas, demostrando que otros factores, aparte del vascular, juegan un papel en la aparición de estos cambios en la sustancia blanca de las

personas de edad avanzada.

Estudios con RM en los que se relaciona el grado de atrofia cerebral y la edad, han demostrado que con el paso de los años hay una disminución del volumen total de los hemisferios cerebrales, así como de los lóbulos frontales, temporales y del complejo amigdalario-hipocámpal. La atrofia cortical aumenta significativamente con la edad.

Muchos de los pacientes con EA presentan cambios en la sustancia blanca que, aunque no son relevantes, se han relacionado tanto con alteraciones motoras como con un avance más rápido de la enfermedad y una muerte más temprana. Estos cambios, o pérdidas de la sustancia blanca, se producen en las regiones temporales, centro- diencefálicas, frontales y parietales.

Cuando se analiza la distribución topográfica de las hiperintensidades y se diferencian entre las que están en disposición periventricular de las situadas en la profundidad de la sustancia blanca, se ha evidenciado una mayor presencia de lesiones periventriculares en los pacientes con EA que en los pacientes sanos (53); como también una correlación entre dichas lesiones y las alteraciones cognitivas tanto en EA como en EP (siendo mayor en pacientes con EA) (54)

Uno de los puntos fuertes de esta Tesis es la enorme base de datos de la que se parte (del orden de unos 2500 pacientes). En general, y hasta tiempos actuales en los que ya si empiezan a aparecer estudios a mayor escala (aun así, todavía insuficientes) las poblaciones utilizadas para definir el patrón constitutivo de la llamada atrofia cerebral patológica con RM se han caracterizado por ser un número escaso de participantes o de edades demasiado jóvenes.

La mayor parte de los estudios de volumen con RM se han centrado a nivel de las estructuras del lóbulo temporal, tanto del volumen de la sustancia gris como de la sustancia blanca. Han sido varios los autores que han demostrado una reducción significativa del tamaño de la formación hipocámpal de los enfermos que padecían EA

comparados con los pacientes sanos (55). Los resultados del estudio de la amígdala y del tálamo en la EA han sido contradictorios. Tampoco han sido concluyentes los trabajos que indican la existencia de una reducción del tamaño del cuerpo caloso, aunque algunas publicaciones resalten una correlación significativa entre el volumen del hipocampo o del cuerpo caloso y las funciones cognitivas. Este es otro motivo más que da ventaja al estudio realizado con esta Tesis, ya que, en el estudio de las variables morfológicas estudiadas a la hora de realizar la clasificación, se considera esta relación, entre cambio o atrofia en la región hipocampal, como un factor determinante para diagnosticar un paciente con deterioro de sus funciones cognitivas, o un paciente que padece de EA.

El estudio volumétrico del hipocampo mediante RM es un método, como ya se ha comentado, sensible para la detección de la EA inicial. Si bien, su especificidad es escasa en la mayoría de las investigaciones, ya que el mismo grado de reducción del volumen hipocampal se encuentra en la demencia vascular y en los enfermos de PD, por lo que al tener pocos pacientes, y al no ser estos completamente diagnosticados anteriormente como enfermos de Alzheimer, los diagnósticos son difusos. Sin embargo, la base de datos de la que se dispone en este trabajo, además de ser de una extensión más que considerable, divide de forma clara a los pacientes entre Sanos, pacientes MCI o con deterioro cognitivo leve, y pacientes que padecen la EA; lo que nos dará una especificidad mayor en conjunto, uniendo estas variables con las demás que se estudian más adelante en este documento.

El grado de atrofia que sufren los enfermos que padecen EA, es entre 15 y 70 veces mayor que en los pacientes sanos. Por este motivo, será importante estudiar el porcentaje de este grado de atrofia que corresponde a cada estadio de la enfermedad. Este estudio también se aborda en la realización de este trabajo, ya que se distingue entre sujetos que no presentan ningún síntoma de enfermedad o de posibilidades de padecerla (pacientes sanos); sujetos con deterioro cognitivo leve (pacientes MCI); y pacientes que ya se encuentra en un estado más o menos avanzado de la enfermedad (pacientes con Enfermedad de Alzheimer) (56).

La EP está definida, en último término, por la presencia a la anatomía patológica de los hallazgos habituales, tales como muerte neuronal dopaminérgica y depósito de cuerpos de Lewy en las neuronas dopaminérgicas remanentes. Si bien el cuadro clínico (historia y examen físico y neurológico) constituye el pilar fundamental del diagnóstico, varios trabajos han demostrado que la certeza diagnóstica es baja en los pacientes con EP idiopática, aún en manos expertas y requiere en ocasiones de varios años de evolución de las manifestaciones motoras, para poder establecer con certeza el diagnóstico. Debido a esto, desde hace ya varias décadas existen esfuerzos continuos por establecer métodos de imágenes estructurales y funcionales, que permitan mejorar el diagnóstico de esta enfermedad (57).

Adicionalmente se ha intentado determinar mediante neuroimágenes el avance o progresión de la muerte neuronal y evaluar el potencial terapéutico de compuestos que detengan o enlentezcan este proceso. Además, en las últimas décadas, se ha realizado intenso trabajo en detectar manifestaciones clínicas que aparecen antes del inicio de los síntomas clásicos de la EP (58). Esas manifestaciones precoces o prodrómicas podrían facilitar un diagnóstico más temprano y permitir establecer terapias modificadoras de la EP de mayor beneficio (59). También se ha propuesto la utilidad de las neuroimágenes en este aspecto de la EP.

Los objetivos fundamentales del uso de las neuroimágenes en EP son:

- Contribuir al diagnóstico diferencial con otros cuadros clínicos.
- Uso como biomarcador de progresión de la enfermedad y, por ende, demostrar la utilidad de potenciales terapias que retarden el avance de la misma.
- Permitir el diagnóstico pre-sintomático o prodrómico en aquellos sujetos en riesgo de padecer EP.
- Predecir la aparición de complicaciones motoras y no motoras.



La EP es secundaria a la degeneración progresiva de diversas regiones cerebrales, de ellas la más afectada es la sustancia nigra pars compacta (SNpc), donde se encuentran los somas de las neuronas dopaminérgicas que proyectan al estriado, para ejercer allí el efecto modulador de este neurotransmisor sobre los ganglios basales. Una limitación del uso de la RM en el estudio de la EP es la falta de adecuado contraste para identificar las estructuras afectadas por la EP. En especial, las secuencias convencionales en equipos de 1.5T ponderadas en T1 y T2 muestran una estructura normal de la SNpc en la EP y no son por tanto útiles en el diagnóstico de esta condición.

### **b) Normalización**

La sustracción automática de imágenes de resonancia es un punto necesario para los problemas que se nos presentan a la hora de analizar las distintas imágenes cerebrales, ya que las pequeñas variaciones de ciertas áreas hacen complicado el estudio por la enorme variabilidad biológica de los individuos normales.

La dificultad más importante de esta técnica reside en que se debe conseguir un alineamiento muy cuidadoso de las distintas imágenes para poder compensar las distintas posiciones en las que se realizan las sesiones de resonancia. El registro automático de imágenes es posible obtenerlo mediante algoritmos que permiten una correcta adquisición de imágenes mediante subvoxels (*Vóxel*: unidad cúbica que compone un objeto tridimensional; es el equivalente al píxel en un objeto 2D (60)). Fox y cols han desarrollado un método que produce un registro cuidadoso de los escaners, a la vez que permite controlar las variaciones de la adquisición de imágenes, tales como el tamaño de los voxels y la intensidad. El procesamiento de las imágenes se realizaba en un tiempo aproximado de 10 minutos. Sin embargo, y debido a que este procesamiento era llevado a cabo mediante la sustracción de la última imagen con respecto de la imagen previa; finalmente sólo se realizó el estudio sobre 11 enfermos de Alzheimer (ya que tenían que tener unas características muy similares para poder concatenar todas las imágenes), y 11 pacientes sanos o controles. Un dato importante que apoya la hipótesis de diagnóstico de Alzheimer por medio de la atrofia cerebral que aporta este estudio es que se les realizaron

dos mediciones en el período de un año, y se evidenció que el grado de atrofia era mayor en los enfermos que en los controles, habiendo una gran separación entre los grupos.

Sin embargo, en esta Tesis se aborda el problema desde una perspectiva más general, en la que se supone que no tendremos el control de como se ha realizado el escáner (aunque siempre teniendo en cuenta que se realiza dentro de las reglas normales para su desarrollo, de posicionamiento y demás); por lo que realizamos una normalización espacial directamente sobre todas las imágenes de RMN que tenemos en nuestra base de datos, con su previo preprocesado y división en imagen general, imagen de sustancia blanca, e imagen de sustancia gris; para cada uno de los pacientes. Este proceso tuvo una gran carga computacional y el desarrollo del procesado y normalización de cada sujeto se realizaba en un tiempo aproximado de unos 15 minutos. Aun así, los resultados fueron los esperados y se consiguió realizar un posterior procesado automático de todas las imágenes, lo que facilitó mucho la labor a la hora de tener que trabajar con las 1000 imágenes finales con las que se decidió realizar el estudio y la clasificación posterior.

### **c) Trabajos similares**

#### ***i. Trabajo de la Universidad de Hong Kong***

Este grupo de investigación (56), trabajó mediante métodos de machine Learning, basados en imágenes de RMN, en la clasificación de diferentes variables para poder predecir el diagnóstico y/o evolución de diferentes sub-grupos de pacientes de estudio sobre la EA (Pacientes sanos, pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI), y pacientes con EA).

El estudio se realizó sobre variables anatómicas/morfológicas, extrayendo un índice de atrofia característico. Este índice (AD-RAI), se demostró que influía en la evolución de la enfermedad (de paientes MCI a pacientes con evolución progresiva a EA avanzada); o probabilidad de aparición de la misma en pacientes sanos (de pacientes sanos a pacientes MCI). Se demostró que índices  $AD-RAI > 0,5$  desencadenaban esa evolución al siguiente

estado de la enfermedad.

Como limitación comparativa con esta Tesis Doctoral, el número de pacientes incluidos en la base de datos fue mucho más limitado, ya que solo se estudiaron 128 pacientes repartidos entre los diferentes sub-grupos.

## **ii. PredictAD**

PredictAD (61) (62) es un trabajo de investigación financiado por la UE, el cual desarrolla métodos objetivos de diagnóstico de la EA. El diagnóstico requiere la combinación de varias fuentes como, por ejemplo, ensayos clínicos, imágenes y muestras de sangre; mientras que nuestra clasificación se centrará exclusivamente en imágenes cerebrales para realizar la clasificación o división entre tipos de pacientes, para conseguir el diagnóstico.

Una de las secciones desarrolladas en este trabajo de investigación se basa en el uso de la resonancia magnética para identificar la atrofia cerebral. Desarrollan instrumentos para medir el tamaño del hipocampo, la tasa de atrofia del hipocampo, y comparan los datos de los pacientes con casos diagnosticados previamente disponibles en grandes bases de datos. También utilizan la tomografía por emisión de positrones (PET), como tecnología de imágenes para estudiar estos cambios cerebrales.

Como punto fuerte de esta Tesis realizada, en contraposición a este trabajo de investigación, podemos afirmar que el uso de la técnica de neuroimagen en el caso de la primera profundiza mucho más en los recursos que podemos obtener de una imagen cerebral, ya que se extraen no sólo variables sobre la variación del tamaño o de la atrofia del hipocampo; si no que se realizan medidas sobre muchos otros cortes relevantes también. Por otro lado, indicar que, sobre cada uno de los cortes interesantes de estudio, incluido el hipocampo, no solo se extraen un par de características morfológicas, como son las variaciones del tamaño, si no que se llegan a extraer de cada corte a estudiar, más de 20 características morfológicas importantes; a las que se les suman diferentes características matemáticas de la imagen, o coeficientes de distintos tipos de la misma.

Por consiguiente, el estudio de neuroimagen aportado por esta Tesis será mucho más extenso y aportará mucha más información sobre las imágenes, que lo que el PredictAD aporta hasta el momento en este campo.

Por otro lado, se puede considerar que PredictAD, además de aportar técnicas de neuroimagen para el diagnóstico, se basa en otro tipo de técnicas que apoyen la clasificación, como electrofisiología del cerebro o biomarcadores moleculares. Sin embargo, el enfoque que se le ha dado desde esta Tesis que se aborda en esta memoria, ha sido un enfoque mucho más pragmático a la hora de que un médico tuviera que realizar el diagnóstico en el mismo instante en el que el paciente se encuentra en su consulta. Es decir, se intenta que, con el simple hecho de tener la Imagen por Resonancia Magnética del paciente, el médico, considerando sólo unos parámetros sobre la imagen, que estudiaremos más adelante, sea capaz de realizar un diagnóstico acertado con una probabilidad de acierto alta.

**iii. Estudio "Resonancia Magnética estructural y funcional: estudio multicéntrico de las fases iniciales del Alzheimer en la Comunidad de Madrid"**

Con este estudio, y al igual que el anterior y que el Trabajo que resume esta memoria, se pretenden utilizar múltiples medidas de Resonancia Magnética, junto con la automatización de los procesos de cuantificación y análisis propios de la inteligencia artificial, para contribuir al diagnóstico precoz de la EA, antes del estadio de demencia, que es la fase donde actualmente se realiza el diagnóstico de presunción. Con este objetivo se persigue, como ya hemos comentado anteriormente, seleccionar de forma eficiente a los pacientes susceptibles de ser tratados en fases en las que el efecto de los tratamientos que actualmente se está desarrollando sean más efectivos (63).

El estudio sobre "Resonancia Magnética estructural y funciona: estudio multicéntrico de las fases iniciales del Alzheimer en la Comunidad de Madrid", es el primer trabajo piloto que realiza el Grupo de Demencia de la Comunidad de Madrid (Demcam).

Este trabajo se puso en marcha en 2009, y utiliza para el desarrollo y obtención de sus resultados, equipos con un campo magnético de 3Tesla (1T = 30 mil veces el campo magnético de nuestro planeta). Por el contrario, en el desarrollo de nuestro Trabajo, nos encontraremos con imágenes por Resonancia Magnética que fueron tomadas aplicando un campo magnético de 3T, pero también con imágenes tomadas aplicando un campo magnético de entre 1.5T y los 3T mencionados, lo que hace de nuevo de este Trabajo, un estudio en el que se disponen de muchos más tipos de posibilidades posibles, por lo que en la clasificación hay un número mucho más extenso de variables a tener en cuenta.

En este estudio de la Comunidad de Madrid, se comparó la aplicación en el estudio de cuatro tipos de técnicas de imagen: volumetría (información sobre el volumen estudiado, imágenes volumétricas, conocida como RM morfológica. Es el método usado en el Trabajo), tensor de difusión (información sobre el estado de las arterias), perfusión (información sobre la microvasculatura y el flujo sanguíneo), y espectroscopia (información sobre el metabolismo celular). Finalmente llegaron a la conclusión de que la técnica que globalmente se comportaba mejor en todos los grupos era la volumetría.

El estudio se realizó sobre 170 pacientes de las unidades de demencia, lo que de nuevo resalta el punto fuerte del trabajo doctoral ante el que nos encontramos, ya que como hemos comentado, el estudio de este último se realizó sobre un número de pacientes que rondaba los 1.200, escogidos de una base de datos con una cantidad de pacientes de aproximadamente 2.500.

Según este estudio de la Comunidad de Madrid, se obtuvieron, utilizando las cuatro técnicas de imagen aplicadas, más de 238 variables para cada sujeto estudiado. Sin embargo, para realizar la clasificación en este trabajo doctoral, se partió de un número de variables, tanto morfológicas como de parámetros de la imagen de diferentes tipos, de 430 para cada paciente, con lo que de nuevo se consideran más variables a la hora de realizar el estudio, lo que lo hace, en un primer momento, más fiable que el anterior.

En este trabajo realizado por el Grupo de Demencia de Madrid, se diferenció entre 3 grandes grupos de paciente: pacientes cognitivamente sanos (pacientes sanos), pacientes con deterioro cognitivo leve (pacientes MCI; entre los que se diferenció, resaltando este punto como valor positivo del trabajo, entre pacientes con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico, y de tipo multidominio), y pacientes que padecen la EA (pacientes con Alzheimer).

Los resultados obtenidos aportan una exactitud en diferenciar entre un paciente sano y uno que padecía EA superior al 95%; y en el caso de diferenciar entre un paciente con deterioro cognitivo leve y un paciente con EA, superior al 90%. Estas probabilidades son muy altas, lo que es un punto muy relevante de este trabajo.

Por otro lado, otra diferencia con los resultados obtenidos en el estudio que estamos analizando en este apartado del Estado del Arte, es que los resultados de este trabajo doctoral van más encaminados a que el paciente no se encuentra aún en condiciones de descartar ningún estado de entre los tres posibles, por lo que en el clasificador se debe diferenciar entre los tres tipos de estados (Sano, MC y enfermo de Alzheimer), teniendo en cuenta que cualquiera puede darse. Sin embargo, en el estudio de la Comunidad de Madrid, las probabilidades de éxito publicadas sólo distinguen la diferencia entre los pacientes con EA, y cualquiera de los otros dos grupos, pero por separado.

En todo caso, si se tuviera que hacer una división entre dos grandes grupos, se debería de incluir a los pacientes con deterioro cognitivo leve dentro de un grupo más amplio de "enfermos o posibles enfermos de Alzheimer", debido a la posibilidad de que estos pacientes desarrollen la enfermedad en años posteriores; y debido a que el objetivo principal de estos trabajos es la detección precoz de la enfermedad, por lo que habrá que diagnosticar a un paciente como Posible Enfermo, ya que de este modo se empezaría a poner en práctica diferentes técnicas o tratamientos, para que la EA sea controlada o al menos retrasada en su aparición. Por este motivo, en este trabajo doctoral, si se contempla

la separación entre dos grandes grupos: el grupo de pacientes Sanos fuera de riesgo, y el grupo de pacientes Enfermos o con posibilidad de adquirir la EA con una probabilidad alta.

Para apoyar esta última conclusión, se definen los pacientes con deterioro cognitivo leve como pacientes con deterioro cognitivo, pero que no cumplen con los criterios de demencia. Según varios estudios existe un porcentaje variable de estos que sufrirán demencia; por lo que esto hace pensar que se trata de personas con demencia en la fase inicial, pero que la metodología actual es incapaz de diagnosticar. Como datos estadísticos se puede comentar que el 0,2% de estos pacientes sufrirán EA entre los 65 y los 69 años, y que el 3,9% la padecerán entre los 85 y los 89 años (Lo que indica una progresión anual entre el 6 y el 25 %, muy a tener en cuenta lógicamente).

**iv. Estudio del Centro de Imágenes Biomédicas de Athinoula A. Martinos (64). *MALINI Tool***

The MALINI toolbox extracts functional and effective connectivity features from preprocessed rs-fMRI data and performs classification between healthy and disease groups using any of 18 popular and widely used machine learning algorithms that are based on diverse principles.

La herramienta MALINI (*Machine Learning in NeuroImaging*), extrae características funcionales y de conectividad efectiva de bases de datos de imagen de RMN funcional y realiza métodos de clasificación entre grupos sanos y enfermos utilizando hasta 18 métodos de machine learning, aplicados a diferentes indicaciones (autismo, EA o déficit de atención)

En el estudio centrado en los métodos de clasificación de EA, se tomaron los resultados estudiando 132 pacientes (65); de nuevo un número menor que en esta Tesis (aunque obtenidos también de la misma base de datos del mismo, ADNI). Emplearon análisis factoriales y modelos de Cox (técnica estadística para saber la relación existente entre el rango de supervivencia de un paciente y varias variables explicatorias de la enfermedad

en cuestión), para identificar un conjunto de medidas neuroanatómicas que midieran de la manera más precisa, el tiempo de progreso desde un estado de deterioro cognitivo leve hasta un estado considerado de EA.

Durante tres años siguieron la evolución de dos grupos, uno de 60 individuos, y otro de 58, con distintos niveles de deterioro cognitivo, hasta un estado en el que se les pudo diagnosticar como enfermos de Alzheimer. Los modelos de Coz mostraron efectos significativos en el primer grupo en la zona mediano-temporal, la fronto-parietoccipital y latero-temporal. Mientras que en el segundo grupo las variables significativas derivaban de las zonas mediano-temporal y latero-temporal. Sin embargo, en un análisis en conjunto de todos los grupos, la única zona relevante resultó ser la mediano-temporal. Este descubrimiento apoya la teoría de que el córtex mediano-temporal puede predecir de manera fiable el tiempo de progresión de la enfermedad, y puede potencialmente servir como un marcador de predicción de la EA.

Como se ha indicado anteriormente, este Trabajo tiene gran parte de su base teórica a la hora de obtener las imágenes en el hecho de que la atrofia de esta parte del cerebro, la temporal, es un marcador significativo de la evolución de la EA.



v. **Alzheimer Disease: Quantitative Structural Neuroimaging for Detection and Prediction of Clinical and Structural Changes in Mild Cognitive Impairment (66)**

El propósito de este estudio es usar imágenes de RMN para identificar patrones de la atrofia por regiones característicos de la EA, e investigar si la presencia de estos biomarcadores puede ayudar a la predicción a un año de la disminución o incremento de la pérdida estructural de los pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI).

El estudio fue conducido por varias instituciones en siguiendo las regulaciones HIPAA (Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico). Se realizó segmentación volumétrica y reconstrucción de la superficie cortical sobre las imágenes de Resonancia Magnética sobre 84 sujetos con EA, 175 con pacientes de MCI, y 139 individuos Sanos. Se aplicó un análisis de discriminación lineal para identificar las regiones que mejor se diferenciaban entre pacientes que padecían la EA y pacientes Sanos. Un clasificador entrenado con datos de los pacientes Sanos y de los de EA se aplicó los sujetos con CI, para determinar si la atrofia reconocida en la línea base era un marcador fiable para la predicción de la aparición de síntomas EA y la pérdida estructural.

Como resultados más relevantes se obtuvo que la atrofia en las áreas mediano temporal, y la zona frontal ayudaban a la discriminación entre los pacientes que se encontraban en estado Sano de los pacientes con EA, con una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 93%. Sujetos con deterioro cognitivo leve (MCI), que tenían atrofia típica de EA, mostraron un mayor incremento a un año de los síntomas de EA que los que no la tenían, y tenían más probabilidad de contraer la enfermedad (29 % contra el 8%).

vi. **ADNI initiative for harmonizing data sets to be used to correlate brain aging and white matter disease (67) (68)**

Se aplicó para la realización de la investigación de este apartado un clasificador de altas prestaciones para realizar un seguimiento sobre imágenes de RMN de pacientes con MCI

para investigar su conversión al grupo de pacientes con EA, extraídas de la base de datos de ADNI, LONI.

Los pacientes que evolucionaban en pacientes enfermos (después de una media de 15 meses), presentaban un volumen significativamente menor en regiones de materia gris, y en las de materia blanca. El clasificador utilizado también fue entrenado anteriormente con datos de pacientes Sanos y con EA. Tras el estudio se comprobó como los pacientes que evolucionaron a pacientes con EA desde el grupo de MCI, padecían antes de la evolución de atrofia cerebral casi en su totalidad.

Se consiguió una eficiencia de clasificación de hasta un 81,5 %, mientras que en nuestra Tesis, como veremos más adelante, se llegaron a alcanzar máximos de hasta un 90 % de eficacia en la clasificación.

Para terminar el Estado de Arte que nos acontece en esta sección, cabe recalcar que es cierto que hoy en día ya hay muchos trabajos y estudios sobre este campo, y que se está invirtiendo aún más en la creación de otros nuevos. Sin embargo, en el estudio de esta Tesis destaca la enorme base de datos con la que se decidió trabajar. También cabe mencionar como puntos novedosos y a favor, que se centra en una gran variedad de marcadores y tiene en cuenta muchas posibilidades al mismo tiempo, simplificándolos para su mayor entendimiento de forma transparente; y lo que es más importante, que se intenta centrar el estudio con un objetivo claramente pragmático para que con una mucho menor cantidad de técnicas y trabajo por parte del usuario final se consigan resultados altamente fiables.

### 2.2.2. Valoración intra-operatoria sobre el éxito de la terapia quirúrgica en pacientes de EP

El trabajo expuesto en los resultados de esta tesis intenta abordar el planteamiento sobre la valoración del porcentaje de éxito de la terapia quirúrgica en pacientes de EP, teniendo en cuenta las variables utilizadas para la toma de decisión del implante del electrodo en

la terapia de Estimulación Cerebral Profunda.

No existen trabajos que realicen una comparativa directa entre los métodos utilizados para la decisión de las coordenadas estereotáxicas finales de posicionamiento del electrodo y los resultados clínicos posteriores, analizando la base de datos retrospectiva y generando árboles de decisión que nos den suficiente información para la toma de decisiones intraoperatorias posteriores. Por este motivo, el trabajo expuesto en esta tesis cobra especial valor, y resulta una aportación muy innovadora en este campo.

### 2.3. Variables de Neuroimagen e intraoperatorias utilizadas para el tratamiento quirúrgico de enfermedades neurodegenerativas como la EP

#### 2.3.1. Localización de la diana quirúrgica

##### a) Radiológica

Al realizar el abordaje quirúrgico para la Estimulación Cerebral Profunda (ECP), la colocación de los electrodos y su validación es muy importante. El NST es una diana de tamaño muy pequeño y con una orientación oblicua, lo que hace que la colocación de los electrodos en la diana quirúrgica requiera de gran precisión.

Normalmente, se usan dos métodos (a veces combinados) , para estimar la ubicación del NST:

- Segmentación indirecta
- Segmentación directa.

La segmentación indirecta era el más utilizado antes de la aparición y evolución de la RMN de T2. Se trata de la selección de la diana en base a puntos anatómicos de referencia,

y calculando las coordenadas según un atlas. Estas coordenadas a menudo se han relacionado con el punto intercomisural (entre la comisura anterior y la comisura posterior), a través de imágenes radiológicas. (69) (70) (71) Por la variabilidad del NST, este método es intrínsecamente inexacto ya que los atlas no tienen en cuenta la variabilidad en la anatomía de los pacientes. También se ha estudiado que existe una variabilidad entre cada técnica y especialista implantador sobre la selección de puntos anatómicos escogidos en cada caso. (72) (73)

Mediante la identificación visual directo de la diana o estructura deseada se puede realizar la segmentación directa. Esto es posible para el NST en la secuencia T2 de la rMN, SWI o FLAIR, donde las áreas laterales al núcleo rojo indican la localización del NST y la SNr. Esta metodología es útil para localizar el NST de forma individual para cada paciente.

En las RMN de 1,5T, la identificación por RM del NST ser más difícil de conseguir, por el limitado contraste de imágenes y la mala identificación del borde NST-SNr. Este punto mejora en las RMN de 3T, el único problema es que a día de hoy no están disponibles en todos los hospitales en las que se realiza este tipo de terapia de ECP.

Por otro lado, tanto de forma pre-operatoria para la planificación, como post-operatoria, se realizan imágenes por medio de TAC al paciente con EP. La obtención de la imagen pre-operatoria se realiza una vez el paciente tiene el marco de estereotaxia colocado, para fusionar esta imagen con la RMN, y poder definir las coordenadas pre-operatorias en relación a los marcadores externos del sistema de estereotaxia colocado (marco).

Por último, se obtiene una imagen de TAC post-operatoria de control, para confirmar y descartar que no haya ningún problema relacionado con la técnica quirúrgica (hemorragias, etc), y para reconfirmar que la posición final de los electrodos está en las coordenadas finales definidas intra-operatoriamente, pese a la variabilidad que se puede considerar al tener en cuenta fenómenos descritos anteriormente como el *brainshift* intra-

operatorio.

**b) Neurofisiológica: MER (*Micro-electrode Recording*)**

Existen patrones fisiológicos funcionales en el circuito de los ganglios basales (74), que se ven afectados y alterados por la degeneración dopaminérgica del tronco cerebral y sus proyecciones a estos ganglios (75). Los núcleos como el NST y el GPi (Globo Pálido interno), aumentan su actividad neurofisiológica, lo que se identifica por un incremento en las descargas de sus neuronas al realizar el registro neuronal. Esto también se muestra con un aumento de la sincronía y de las oscilaciones en los ganglios basales en pacientes con EP, en particular sobre el NST en la banda de frecuencias entre 15 y 35 Hz (banda Beta) (76).

Este hecho específico del NST en pacientes con EP es único (77), y facilita la identificación utilizando este tipo de técnicas para la colocación de los electrodos en ECP. Este mismo NST puede dividirse en tres áreas funcionales diferenciadas: la motora dorsolateral, la límbica medial y la asociativa ventral (78) (79).

De estas zonas, la motora dorsolateral del NST es la mejor opción a la hora de realizar la estimulación para pacientes con EP, y maximiza el beneficio terapéutico, a la vez que produce menos efectos secundarios (80) (81). Sin embargo, el límite entre el NST y la SNr no está muy claro en muchas ocasiones, por lo que la estimulación únicamente en la zona motora es muy complicada (82). Los sistemas de estimulación con electrodos direccionales, en conjunto con sistemas de estimulación en los que cada contacto tenga una fuente única e independiente de estimulación, son capaces de dirigir la estimulación en una dirección u otra de forma más delimitada que antiguamente, permiten también tener más flexibilidad a la hora de obtener una estimulación óptima a nivel de beneficio clínico, teniendo un control mayor a su vez de los efectos secundarios, en comparación con los sistemas tradicionales en anillo (83) (84). Igualmente, hay que tener en consideración que el NST humano tiene variaciones morfométricas entre los diferentes

pacientes, dificultando aún más la definición de estas estructuras únicamente a través de las técnicas de RMN.

El registro intraoperatorio con microelectrodos (MER) del NST se utiliza a menudo para la verificación electrofisiológica del mismo. Los factores que hacen necesario el mapeo neurofisiológico intraoperatorio que permite verificar la correcta colocación del electrodo, se deben a que las técnicas de neuroimagen pueden incluir cierto rango de error o distorsión al comparar la imagen obtenida quirúrgicamente y la situación intraoperatoria, y/o al cambio de posición de las estructuras cerebrales debido al posicionamiento, pérdida de líquido cefalorraquídeo, cambios de presión y potencial neumoencéfalo intraoperatorio (85) (86).

Los microelectrodos de registro son capaces de aislar la actividad de una sola neurona y por lo tanto son útiles para definir con precisión las propiedades de las neuronas individuales dentro de los ganglios basales. La estimulación intraoperatoria a través de los microelectrodos también es posible. Se pueden utilizar uno o varios registros de MER simultáneos, lo que permite identificar el núcleo diana en relación con el aumento de las descargas; determinar la longitud máxima del núcleo; o delimitar las fronteras con estructuras vecinas, lo que contribuye a la optimización la posición final del macroelectrodo o electrodo definitivo. Las principales limitaciones del registro de MER se deben a que pueden conllevar asociado mayor riesgo de hemorragia cerebral, debido a que el riesgo de sangrado está relacionado directamente con el número de trayectorias realizadas durante el procedimiento y al tiempo quirúrgico, además de que es necesario mantener al paciente despierto durante la intervención, y sin medicación (87) (88).

Para la elaboración de esta Tesis Doctoral, se ha definido que las coordenadas definidas por el micro registro intraoperatoria son las que normalmente se utilizan en la toma de decisiones quirúrgicas sobre la posición final del electrodo, por lo que se consideran como *gold standard* a la hora de comparar los diferentes métodos de cálculo de coordenadas estereotáxicas.



### 3. CAPÍTULO 3: Estudio de las imágenes médicas a utilizar. Cortes a tener en cuenta a la hora de realizar el trabajo.

*En este capítulo, se estudian las técnicas para la obtención de imágenes médicas. A continuación, se mostrará y justificará con detalle los cortes más relevantes de cada imagen, usados para obtener los resultados y realizar la clasificación posterior. También se describirán y detallarán todas las variables, tanto morfológicas como de otro tipo, que se extrajeron de cada uno de los cortes y estudios realizados durante la Tesis.*



### 3.1. Cortes a estudiar para el desarrollo de la fase inicial de la tesis. Creación de algoritmos para el diagnóstico temprano de la EA

El punto clave para el estudio de la EA desde el punto de vista de la Neuroimagen, como hemos comentado ya varias veces a lo largo de esta memoria, es el seguimiento de la atrofia generalizada en el cerebro, y más particularmente la que se produce en los lóbulos fronto-temporales; siendo de gran importancia específica la zona de la región hipocampal (89).

A continuación, se detallan los diferentes cortes escogidos a la hora de realizar los cálculos; justificando su uso mediante una comparación directa del mismo corte, pero entre dos sujetos que se encuentran en dos estados completamente diferentes: un individuo Sano, y otro que padece de EA. Se explica que características o cambios son los más importantes en cada corte, y por qué destacan de entre las demás en el estudio de la EA.

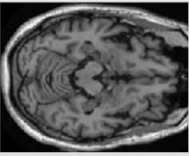
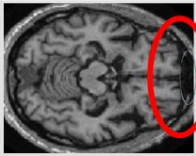
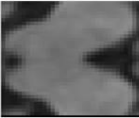

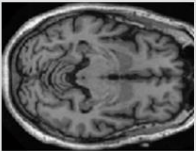
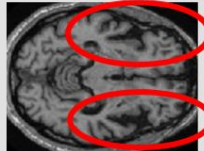
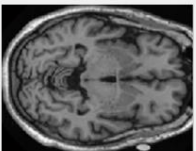
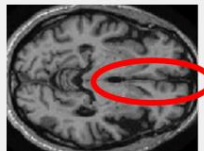
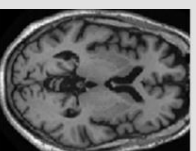
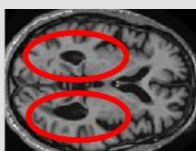
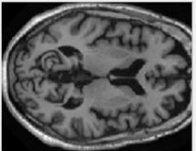
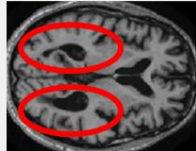
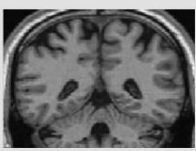

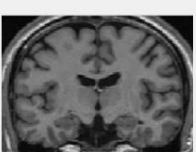

Paciente sano	Paciente con EA	Comentarios
		Atrofia simétrica de los lóbulos frontales
		Atrofia hipocámpal
		Atrofia del lóbulo temporal
		Fisuras expandidas
		Expansión ex-vacuo del sistema ventricular
		
		Expansión del sistema ventricular
		Reducción del volumen del cortex en la región del lóbulo temporal

Figura 6. Cortes utilizados para la extracción de variables en EA y racional específico

### 3.1.1. Variables extraídas de cada uno de los cortes

A la hora de la extracción de los datos más relevantes que nos ayudarán al diagnóstico de la EA, se decidió optar por la obtención de 23 biomarcadores morfológicos de cada uno de los cortes detallados anteriormente, para cada paciente.

También se ha utilizado un número muy alto de coeficientes y características de la imagen en sí, extraídos por medio de los siguientes cálculos matemáticos: valores medios de la imagen; coeficientes de la Transformada de Fourier; coeficientes de la transformada de Fourier de dos dimensiones; coeficientes de la Transformada Coseno; distancia Euclídea; distancia de Chebychev; distancia de Minkowsky; el valor de 1 menos la correlación entre filas y columnas; el valor de 1 menos la correlación Spearman; y finalmente las distancias City Block y de Mahalanobis.

A continuación, detallamos individualmente cada una de las variables estudiadas.

#### a) Variables Morfológicas

Las variables morfológicas serán sobre las que primordialmente nos centremos a la hora de escoger unos resultados u otros, ya que intentamos que nuestro sistema se convierta en algo pragmático y fácil de entender y usar por parte del médico. Y precisamente este tipo de variables se pueden ver de forma directa sobre la imagen, además de que los médicos las entienden mejor a la hora de detectarlas en incluso a la hora de explicárselas al paciente.

Las variables morfológicas utilizadas para el estudio de cada uno de los cortes, con la intención de conseguir un diagnóstico fiable de la EA, son las siguientes en orden de aparición en el estudio:

1. Área (*Area*): El área es una medida de la extensión de una superficie, expresada en unidades de medida denominadas superficiales. En nuestro caso se define como el número de píxeles dentro de la región estudiada.

2. Centroide (*Centroid*): El centro de simetría de una figura geométrica es el centroide. En nuestro caso se define como el centro de masas de la región. (El primer elemento es la coordenada  $x$  del centro de masas; y el segundo la coordenada  $y$  del mismo).
3. Cuadrado delimitador (*Bounding Box*): el rectángulo mínimo que contiene a la región analizada. (Los dos primeros elementos especifican la esquina superior izquierda del cuadrado delimitador; y los dos últimos especifican el ancho a lo largo del eje  $x$  y del eje  $y$  respectivamente, del cuadrado delimitador o *bounding box*).
4. Longitud axial máxima (*Major Axis Length*): Escalar que especifica la longitud (en píxeles), del eje mayor de la elipse que tiene los mismos momentos centrales que la región.
5. Longitud axial mínima (*Minor Axis Length*): Igual que la anterior pero especifica la longitud del eje menor de la citada elipse.
6. Excentricidad (*Eccentricity*): Escalar que especifica la excentricidad de la elipse mencionada. La excentricidad es el radio de la distancia entre el foco de la elipse y la longitud del eje mayor.
7. Orientación (*Orientation*): Escalar que indica el ángulo (entre  $-90$  y  $90$  grados), entre el eje  $x$  y el eje mayor de la elipse.
8. Área convexa (*Convex Area*): Escalar que especifica el número de píxeles que se encuentran dentro de la imagen convexa que se trata de una imagen binaria que especifica el mínimo polígono convexo, que se trata de un polígono en el que todos sus ángulos interiores miden menos de  $180^\circ$  y en el que todas sus diagonales son interiores. En este caso coincide con el tamaño del cuadrado delimitador de la imagen.
9. Área de relleno (*Filled Area*): Escalar que especifica el número de píxeles que se

encuentran dentro de la imagen de relleno. Esta imagen de relleno se define como una imagen binaria del mismo tamaño que el cuadrado delimitador; en la que se han rellenado todos los agujeros de la misma.

10. Número de Euler (*Euler Number*): Especifica el número de objetos en la región, menos el número de agujeros en esos objetos.
11. Diámetro equivalente (*Equivalent Diameter*): Con este parámetro se obtiene el diámetro del círculo que tiene el mismo área que la región analizada.
12. Solidez (*Solidity*): Porporción de píxeles en el polígono convexo que también se encuentra en la región estudiada.
13. Alcance (*Extent*): Radio de píxeles en la región entre el total de píxeles dentro del cuadrado delimitador. ( $\text{Área}/\text{Área del cuadrado delimitador}$ ).
14. Perímetro (*Perimeter*): Distancia a lo largo del borde de la imagen.
15. Compactación (*Compactness*): Definida por  $\text{Perímetro}^2/\text{Área}$ .
16. Rectangularidad (*Rectangularity*): Área del cuadrado delimitador. Viene dada por la multiplicación entre el ancho y el alto del cuadrado delimitador.
17. Volumen de masa gris (*Grey Matter Volume*): Números de píxeles en la imagen binaria que representa la misma imagen estudiada, pero en la que aparece sólo la masa gris.
18. Volumen de masa blanca (*White Matter Volume*): Números de píxeles en la imagen binaria que representa la misma imagen estudiada, pero en la que aparece sólo la masa blanca.
19. Volumen total (*Whole Volume*): Número de píxeles en la imagen binaria original, que no es más que la unión de las dos anteriores de masa gris y masa blanca (90)

#### **b) Variables Coeficientes**

Estos son todos los tipos de medidas y de coeficientes que hemos obtenido de cada uno de los cortes de los sujetos que se estudiaron.

1. Media: Vector que contiene los valores medios de cada una de las columnas pertenecientes a la imagen.
2. Coeficientes de Fourier de 1er. orden: Devuelve un vector con las transformadas discretas de Fourier de cada una de las columnas.
3. Coeficientes de Fourier de 2 dimensiones: Lo que realiza es la transformada de Fourier de cada una de las columnas, como el anterior, y a continuación averigua la transformada de Fourier del resultado, de la fila con las transformadas de Fourier realizadas antes.
4. Coeficientes de la Transformada Coseno: Devuelve un vector con las transformadas Coseno (transformada basada en la transformada de Fourier discreta, pero utilizando únicamente números reales), de cada una de las columnas, y sobre este vector realiza de nuevo una transformada Coseno que nos da los coeficientes resultados de este apartado (Coeficientes de dos dimensiones también).
5. Distancia Euclídea: Definida como la distancia entre dos puntos de un espacio euclídeo. En nuestro caso, entre los dos puntos formados por cada fila y columna de nuestra matriz imagen. ( $r = 2$ )
6. Distancia de Chebychev: Conocida como la "distancia del tablero de ajedrez". Define el número de posiciones que separan cada uno de los elementos de las filas, de los de las columnas. Es la máxima distancia entre los dos puntos cuando nos encontramos en una dimensión. ( $r = \infty$ )
7. Distancia de Minkowsky: Es considerada una generalización entre la distancia Euclídea y la de Manhattan (la que va haciendo cuadrados). Cuando  $p$  tiende a infinito, se trata de la Distancia Euclídea.

8. Vector dado por el valor de 1 menos la correlación entre dos puntos de la matriz imagen. Sin embargo, en este caso la correlación es de tipo Spearman (mismo significado que la correlación anterior, pero utilizando una escala ordinal).
9. Distancia City Block: También conocida como distancia de Manhattan. Calcula la distancia realizando la suma de las diferencias de distancias de sus coordenadas (es como si fuera en cuadrícula). ( $r = 1$ )
10. Distancia de Mahalanobis: Esta distancia considera la correlación entre las variables y no depende de la escala de medida.

Estas variables de coeficientes serán reducidas mediante un proceso de *principal component analysis* (PCA) (91), en el que simplificaremos la matriz obtenida con las variables obtenidas de los coeficientes de cada paciente, a 108 variables por cada individuo, manteniendo aun así coeficientes que contienen hasta el 90% de toda la información de la matriz de coeficientes.

Por otro lado, tenemos hasta 322 variables de tipo morfológico por cada paciente, que nos ayudaran a realizar el estudio.

De este modo, realizaremos el estudio desde un punto de vista morfológico (usando solo variables de este tipo); desde el punto de vista del uso exclusivo de las variables coeficientes; y finalmente utilizando una matriz que contenga tanto las variables morfológicas, como las obtenidas de los coeficientes, distancias y demás. Esta última matriz mezcla, estará compuesta por un total inicial de 430 variables por cada uno de los pacientes.





## 4. CAPÍTULO 4: Diseño e implementación de diversos algoritmos para cumplir los objetivos marcados.

*Este capítulo aborda la manera de llevar a cabo un análisis mediante un procesado de una serie de imágenes que permita detectar automáticamente diferentes variables para la clasificación y toma de decisiones clínicas. A continuación, se presenta el proceso seguido para que los algoritmos ofrecieran una solución robusta a los objetivos demandados.*

## 4.1. Objetivos propuestos

El objetivo fundamental, en un principio, que se le pedía resolver a los algoritmos era el diagnóstico de un sujeto sobre si se encuentra Sano, tiene deterioro de las funciones cognitivas (MCI), o padece la EA. Para ello, se usaron las imágenes descritas anteriormente, escogiendo los cortes más relevantes (expuestos en el capítulo anterior), para la realización de la clasificación, por ser los que nos proporcionan más información sobre este tipo de enfermedad.

Otros objetivos que se fueron añadiendo posteriormente fueron:

- Normalización de las imágenes, ya que se descubrió que era imposible tratarlas de manera automática, ya que no coincidían sus dimensiones ni colocación sobre el plano espacial.
- Comparación de varios métodos clasificatorios, decidiendo cuál es el óptimo para resolver nuestro problema.
- Creación de matrices de confusión y curvas ROC para el análisis de la eficiencia del método.

## 4.2. Algoritmos utilizados

Antes de empezar a pensar en cualquier tipo de algoritmo, lo que se tiene que poder hacer es ser capaz de poder abrir y visualizar correctamente los archivos guardados en las bases de datos de *ADNI*, *LONI* (*Image Data Archive*).

### 4.2.1. Estructura de las imágenes de LONI

Existen dos tipos de imágenes en esta base de datos: las que se realizaron por medio de RMN a 3 T y las que se realizaron también por RMN, pero en este caso a 1,5 T. Se dividen los grupos de imágenes en imágenes de pacientes normales o sanos; imágenes de pacientes que presentan deterioro cognitivo leve (MCI), e imágenes de pacientes que han sido ya

diagnosticados como enfermos de Alzheimer. La base de datos almacena los archivos para facilitar también un seguimiento longitudinal, ya que posee capturas de imágenes de los pacientes desde el principio, a los 6 meses, a los 12 y a los 24 meses desde que se tomó la primera imagen; de tal manera que se facilita este tipo de seguimiento longitudinal en el que se vería cómo evoluciona la enfermedad en el paciente en cuestión. Sin embargo, en nuestro caso de estudio no se realiza el estudio de manera longitudinal, sino que se analiza cada registro de imágenes de manera individual, y la división se realiza entre los tres grupos o estadios de la enfermedad mencionados, y no se realiza esta división temporal del estudio longitudinal. Como aclaración indicar que cada una de las imágenes tenía un tamaño de unos 40 MBytes, por lo que el manejo de la gran cantidad de imágenes de este calibre que se utilizaron fue también un problema a la hora de trabajar con ellas, llegando a tener almacenada para el trabajo una base de datos propia tras la descarga, de unos 240 GBytes (sólo de imágenes).

La distribución jerárquica de las carpetas en las que están almacenadas estas imágenes es la que se muestra en el siguiente ejemplo:

Normal-m12-

```
1.5 T\ADNI\005_S_0602\MPR___GradWarp___B1_Correction___N3___Scaled\2007-08-08_13_13_55.0\S37063\ADNI_005_S_0602_MR_MPR_____GradWarp B1_Correction___N3_Scaled_Br_20070921133414775_S37063_I74184.NII
```

Por lo que se hace completamente necesario realizar un algoritmo automatizado que renombre las imágenes para que todas tengan nombres parecido y las guarde en una organización de carpetas más sencilla.

El formato utilizado en las imágenes es el formato .nii, que se trata de un formato NIfTI, ó formato Analyze mejorado para permitir la inclusión de más información en el *header* (cabecera) y de compresión. El formato *Analyze* es un formato en el que cada imagen se compone de un archivo *header* de información (\*.hdr) y de un archivo de datos (\*.img). En nuestro caso, el archivo .nii es un formato paralelo y equivalente a un formato en el que haya

una cabecera o *header* más un archivo de datos.

Antes de comenzar con el análisis de cada uno de los algoritmos llevados a cabo para la realización del Trabajo, resaltar el hecho de que se tuvieron que añadir varias *toolbox* a las librerías de MATLAB. Estas *toolbox* son: la *toolbox* NIFTI\_20100819, que incluyen funciones para facilitar el manejo de las imágenes en formato .nii; y la *toolbox* SPM12 (*Statistical Parametric Mapping* versión 12), que será la encargada de proporcionarnos las funciones necesarias para realizar la normalización de las imágenes.

Cada una de las imágenes .nii al cargarlas en Matlab, almacenan toda su información dentro de una variable tipo estructura, en la que se almacena lo siguiente:

Field ▲	Value	Min	Max
hdr	<1x1 struct>		
filetype	2	2	2
fileprefix	'C:\Users\Paco\Desktop...		
machine	'ieee-be'		
img	<187x224x98 single>	<Too many el...	<Too many elements>
original	<1x1 struct>		

Figura 7. Información en la variable estructural de cada imagen

Vemos que aparecen varios elementos dentro de cada una de las variables tipo struct de Matlab:

1. **hdr**: *Header*, Cabecera. En ella se almacena información sobre el tamaño de la cabecera, o del campo de datos; sobre el tamaño de los vóxel que componen la imagen, y datos en general que darán toda la información necesaria sobre el archivo en sí.
2. **filetype**: Tipo de archivo, que en nuestro caso se tratará de archivos tipo 2, que es el tipo que corresponde a este formato.
3. **fileprefix**: Ruta en la que se encuentra guardada la imagen en nuestro equipo.
4. **machine**: ieee-be; que se traduce como una interpretación de la arquitectura iee-big endian, o lo que es lo mismo, la forma en la que se almacenan los datos de

más de 1byte. Al ser big endian, los datos se almacenan en su orden "natural", conforme aparecen de izquierda a derecha digamos.

5. *img*: Este apartado es en el que se encuentra la imagen en sí; la matriz tridimensional que no es más que la representación del cerebro del sujeto.
6. *original*: Se trata de otro elemento estructural, en el que se almacena siempre la cabecera original, antes de que se haya modificado de algún modo, como realizaremos nosotros al realizar la normalización.

Y de esta manera visualizaremos una interfaz gráfica en la que nos aparecerán los tres planos cerebrales: coronal, sagital, y transversal o axial, en ese orden de izquierda a derecha y de arriba a abajo. Gracias a los cursores situados sobre cada plano, o a la interfaz numérica editable situada a la derecha, podremos ser capaces de observar diferentes zonas cerebrales situadas en diferentes planes espaciales y en diferentes posiciones.

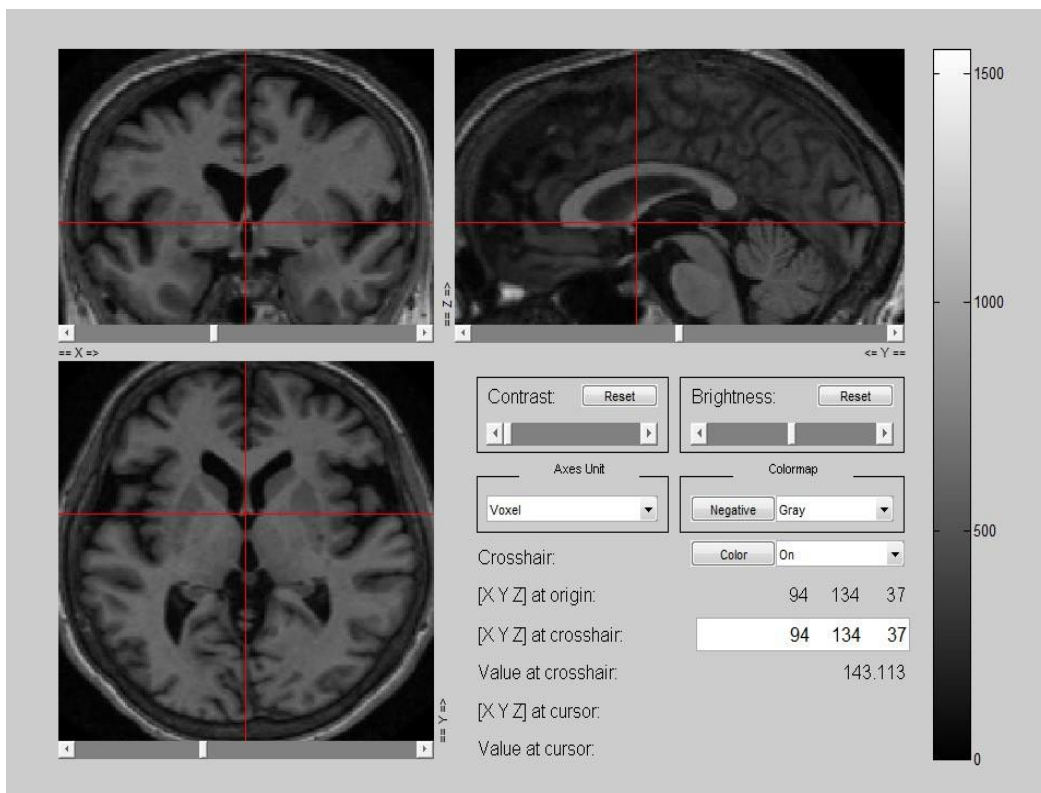
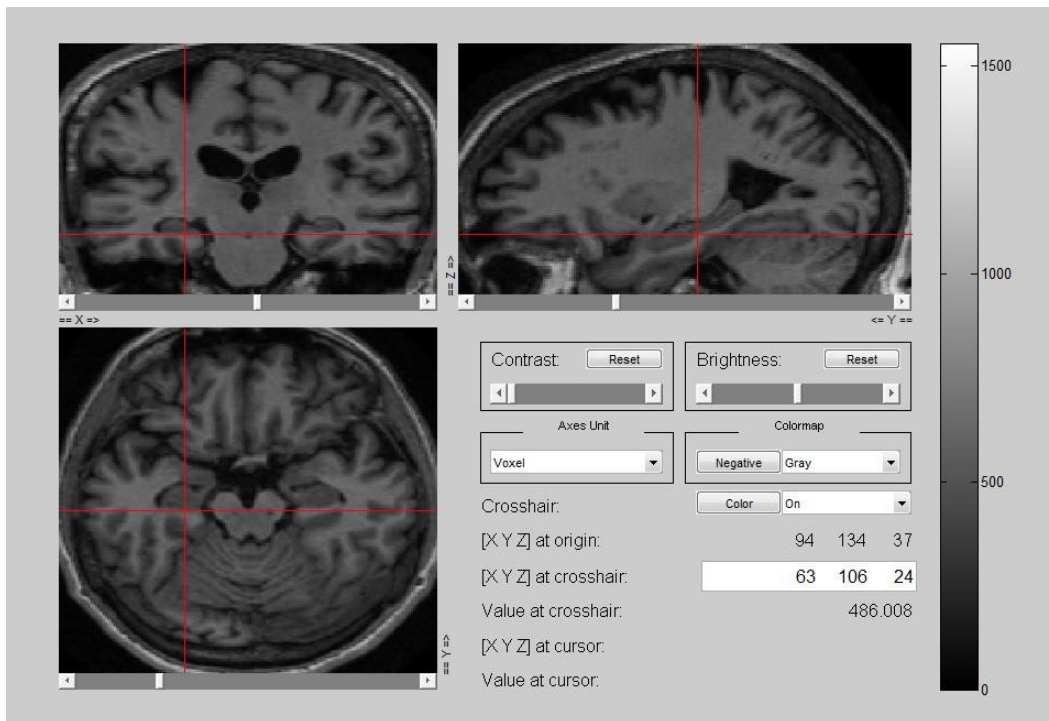


Figura 8. Visualización en 3D de la imagen cerebral tomada por RMN



**Figura 9. Visualización en 3D de la imagen cerebral tomada por RMN (otro punto del espacio)**

#### 4.2.2. Definición de las funciones MATLAB desarrolladas

En este apartado se irán describiendo, de una forma más o menos general, todas las funciones desarrolladas durante todo el proceso de desarrollo de los algoritmos.

El primer grupo de funciones realiza un objetivo claro: intentar ser capaces de poder analizar correctamente y de forma automática el contenido de las imágenes cerebrales almacenados en la base de datos *LONI*, ya que este es el paso previo para poder llevar a cabo el desarrollo de algoritmos que se ejecuten sobre dichas imágenes.

Para este cometido, se crearon diversas clases de MATLAB o archivos “.m”.

##### a) Funciones de preprocesado y normalización de las imágenes:

###### i. cambiarNombre.m

Para la realización de este algoritmo, nos tuvimos que apoyar en una de las funciones que realiza la interfaz de SPM, la cual consiste en recorrer una carpeta, pasando por cada una de sus subcarpetas, buscando y almacenando en un vector cada una de las rutas en las que se guardan los archivos de un tipo específico, en nuestro caso \*.nii. Lo realizamos siguiendo estos pasos: >>*SPM fmri* para inicializar la interfaz de SPM, y en *segment/data/select all* con el filtro \*.nii para encontrar las imágenes de este tipo, guardandolas a continuación en un vector.

Seguidamente, nuestro archivo .m, encontrará dentro de ese vector de rutas, la posición en la que empieza a aparecer la cadena '.nii'. A continuación creará una nueva ruta cambiando todo lo que se encuentra delante del .nii, por el nombre que nosotros le queremos dar para facilitar la automatización, concatenando con números consecutivos cada paciente (para facilitar el manejo mediante bucles posteriormente). Finalmente moverá el archivo situado en la ruta origen, a la nueva ruta destino bajo su nuevo nombre. Este nuevo nombre de archivo vendrá dado con estos formatos:

Pacientes Sanos: 'G:\IMAGENESTESIS\normal\nr6.nii' Pacientes MCI:  
'G:\IMAGENESTESIS\mci\mc6.nii' Pacientes con EA: 'G:\IMAGENESTESIS\ad\ad6.nii'

## ii. Norm.m

Éste archivo recorre las carpetas de cada uno de los grupos: normal (Pacientes Sanos), mci (Pacientes que sufren deterioro cognitivo leve), y ad (Pacientes que padecen la EA), y llama a la función *normalizar* para que normalice espacialmente todas las imágenes dentro de unos rangos específicos.

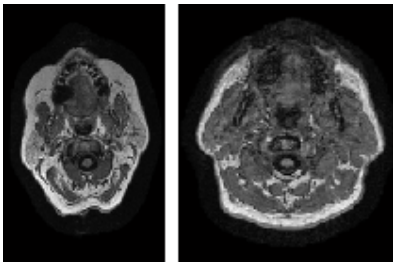
A continuación, y tras la normalización de todas las imágenes que se encuentran en esa carpeta, realiza un borrado de los originales, ya que no los utilizaremos para la realización del estudio, y como hemos comentado anteriormente, ocupan muchísimo espacio en la memoria (del orden de unos 200Gbytes).

**iii. función normalizar.m: normalizar(archivo)**

Con esta función, se pretende que al pasarle un archivo (en nuestro caso la ruta de cualquier imagen estudiada), la imagen quede normalizada dentro de unos parámetros espaciales definidos en la función (92).

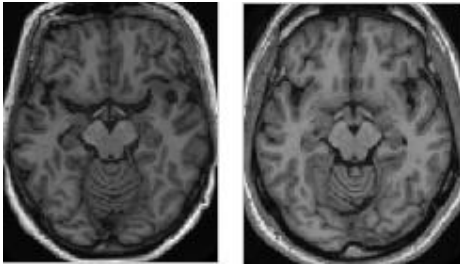
Dentro de estos parámetros, destaca siendo el más importante, el cambio realizado en el tamaño de los voxel (unidades de medida tridimensionales), normalizando todos ellos a un tamaño de (0,84 0,84 1,4), en vez del tamaño de (2 2 2) original. Este procedimiento se lleva a cabo para normalizar todas las imágenes al mismo espacio estereostático estándar; que en este caso será teniendo en cuenta que el tamaño definido, es el tamaño real de los voxel en los scans funcionales (93) (Escáner que tiene en cuenta las funciones del elemento estudiado, en nuestro caso el cerebro. Es un escáner en el que se ve cómo van cambiando algunos de los elementos capturados (realiza varias capturas), a lo largo del tiempo, mientras el paciente realiza algún tipo de actividad).

En las siguientes ilustraciones vamos a ver las imágenes del mismo corte coronal (en la posición 27 del eje Z, la que se puede apreciar el hipocampo en las imágenes normalizadas), de dos pacientes diferentes. Primero veremos el corte de la imagen de los sujetos sin normalizar, y a continuación los cortes de los mismos archivos ya normalizados.



**Figura 10. Cortes sin normalizar de los dos sujetos (dimensiones y posición diferentes)**





**Figura 11. Cortes normalizados de los dos pacientes (mismo espacio estándar y posición)**

A partir de este punto, ya estamos preparados para el procesado y estudio automatizado de todos los casos y de todos los sujetos.

Cabe destacar la enorme carga computacional que este proceso conllevó, teniendo como media de tiempo en ejecutar el preprocesado y la normalización, unos 15 minutos por imagen (Trabajamos finalmente con 1200 imágenes, por lo que el tiempo invertido fue enorme). Éste hecho nos llevó incluso al pensamiento de la posibilidad de utilizar un Clúster de varios superordenadores que aceleraran el proceso. Se invirtió un tiempo en el aprendizaje del uso y en familiarizarse con este sistema. Sin embargo, finalmente se decidió realizar la normalización poco a poco en el ordenador personal, ya que habría que esperar a la inclusión de algún elemento en el Clúster (como un disco duro adicional), y a manejar de manera fluida éste para el desarrollo de estas funciones ya automatizadas en el ordenador personal y que, pese a lo costoso con respecto al tiempo de esta operación, seguía resultando más beneficioso que todo el proceso hasta llegar al uso del Clúster (Ya que mientras lo aprendía iban normalizándose imágenes, con lo que al final no quedaron muchas, por lo que se decidió continuar con este sistema más sencillo).

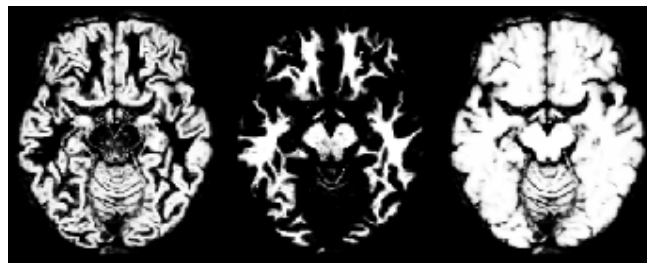
**b) Funciones de extracción de las propiedades de cada corte:**

**i. Funciones auxiliares: función binario.m, función volúmenes.m**

Binario.m y volúmenes.m nos servirán de ayuda a la hora de realizar los cálculos para la extracción de las variables de las imágenes. (Tenemos que tener en cuenta que todos los

cortes, al extraerlos, se normalizan también en intensidad, lo que quiere decir que se dividen por su valor máximo, lo que hace que el valor en intensidad de los píxeles de la imagen esté comprendido entre [0,1]).

Calcula los diferentes volúmenes (total, materia blanca, materia gris) requeridos dentro de las variables morfológicas que deseamos obtener. Toma como valor umbral 0.5 también, y calcula los volúmenes como el número de píxeles que se encuentran, con respecto a su intensidad, por encima de ese valor umbral. Como argumentos se le pasan, para cada uno de los volúmenes respectivamente, la imagen total (a la que se le extrae el cráneo que también aparece en la resonancia, o lo que es lo mismo, es la suma de las imágenes de materia gris y de materia blanca), la imagen que representa la materia gris, y la imagen que representa la materia blanca.



**Figura 12. Imagen corte materia gris (1°), Imagen corte materia blanca (2°), Imagen corte cerebral total (3°)**

**ii. Extracción de las propiedades o variables: `propiedadescortez.m`, `propiedadescortey.m`**

En primer lugar aclarar, ya que como se puede comprobar sólo aparecen los archivos que extraen las características de los cortes en el plano transversal o axial (corte por el eje Z), y las de los cortes en el plano coronal (corte en el eje Y), se descartó la posibilidad de extracción de características de cortes del otro plano, el sagital (corte en el eje X), ya que según la mayoría de los estudios realizados no aporta tanta información sobre la EA, al menos a nivel de características morfológicas, como lo que pueden aportar los dos planos

que se eligió estudiar. Por este motivo, y ya que decidimos coger 15 cortes en total para extraer las variables (Expuestos en un capítulo anterior), decidimos que estos fueran los 7, a nuestro parecer más importantes desde el punto de vista de la EA, más el hipocampo en corte transversal o axial, que definitivamente era digno de resaltar en este estudio.

Como diferencia entre los archivos *propiedadescortez.m* y *propiedadescortey.m*, sólo denotar que la única que hay es que en el primero se escogen cortes del plano transversal o axial; y que del segundo se escogen los cortes desde el plano coronal. El único problema a resolver por este motivo en *propiedadescortey.m*, fue el hecho de que al extraer los cortes del plano coronal, se observaba como al cargar esas imágenes .nii, seguía apareciendo un resultado tridimensional con el que no se podía continuar trabajando. Para resolver esto, y como podemos observar al principio del bucle que extrae las características, en el código que encontramos en el Anexo, se crea una nueva matriz, esta vez de dos dimensiones, para almacenar los elementos de la 1ª y la 3ª dimensión de nuestra imagen coronal, ya que son los que pueden variar a lo largo del corte perpendicular sobre el eje Y, y por tanto, los que nos interesan para el estudio.

Se selecciona el corte que vamos a estudiar en cada caso, almacenado dentro del vector z. Al principio, se rellenó el vector z con todos y cada uno de los valores del corte que quisiésemos realizar sobre un eje determinado. Sin embargo, y al comprobar que este método tenía alta carga computacional, y que en algunas ocasiones tardaba demasiado o nuestro ordenador personal se sobrecargaba y quedaba colgado, se decidió rellenar este vector con los valores del corte de uno en uno, para que se fueran guardando los datos cada vez que terminara con un corte, y así evitar que, si el ordenador se quedara colapsado, se perdiera el trabajo realizado hasta ese momento. Como solución para este problema, también habría sido beneficioso el uso de un ordenador más potente, o de nuevo el uso del Clúster de ordenadores mencionado anteriormente.

Estos archivos lo que hacen es en un primer momento recorrer cada uno de los grupos de estudio, que tienen sus casos específicos almacenados por carpetas (Sanos, MCI y

Alzheimer). Sobre cada una de las imágenes de cada carpeta, extraen el corte que interese para su estudio en ese momento. Extraen el corte de la imagen total, de la imagen que representa la materia gris y de la imagen que representa la materia blanca.

A continuación, realiza el cálculo de las variables volumen sobre cada una de las tres imágenes pertenecientes a ese corte; y extrae el resto de las características morfológicas mediante la función *regionprops*. Une todas estas variables morfológicas en un vector llamado vector V, que almacena todas las variables morfológicas de cada paciente.

En caso de que nos encontremos en el corte a la altura del valor 27 del eje Z, considera también la zona hipocampal, la detecta y le extrae sus respectivas variables morfológicas; añadiéndolas por último al vector anterior V.

Ahora toca el turno de las variables provenientes de los diferentes coeficientes, distancias y demás cálculos matemáticos. Cabe reseñar que cada vez que realiza los cálculos sobre el corte calculando los distintos coeficientes, añade éstos a un vector final para cada una de las variables; de esta manera al final se tendrá una matriz con las variables coeficiente obtenidas de todos los pacientes y de todos sus cortes juntos. En un primer lugar, extrae los valores medios de cada columna de la imagen corte mediante la función *mean*, y los coeficientes de la transformada de Fourier tanto de una como de dos dimensiones mediante las funciones *fft* y *fft2* de MATLAB. También calcula los coeficientes de la transformada Coseno mediante la función *dct2* en este caso.

A continuación, calcula y va almacenando todas las variables provenientes de las distancias expuestas anteriormente mediante diferentes nomenclaturas de la función de MATLAB *pdist*. Cuando extrae todas las variables coeficiente, las almacena; para seguidamente, una vez terminado el bucle para ese sujeto en cuestión, ir apilando los dos vectores, tanto el de variables morfológicas V que se apila en la matriz A; como los diferentes vectores que comprenden las variables coeficiente (estos vectores con los coeficientes de todos los cortes, se van sumando a matrices independientemente, para después poder realizar el PCA(Principal Component Analysis), a las matrices para simplificarlas y unir las.

Tras hacer esto, se comprueba si se ha terminado de recorrer todos los archivos de esa carpeta grupo, y si es así se pasa a la siguiente, y vuelta a empezar. Finalmente, cuando la rutina termina de recorrer todos los individuos de todas las carpetas, el programa guarda los datos obtenidos en un fichero .mat.

**c) Funciones de simplificación y ordenación de las variables:**

**i. Función *pcaultimo.m*:**

Función que se encarga de la simplificación de las matrices que contienen las variables con la información; concretamente realizado sobre las matrices de variables coeficiente, ya que no nos importa que los coeficientes pierdan su significado y se conviertan en algo abstracto (sin embargo, queremos que las variables morfológicas que se están utilizando sean completamente transparentes para el usuario durante todo el tiempo).

En el desarrollo de esta función, primero se detectan los elementos de la matriz (o pacientes en nuestro caso), que contienen valores erróneos, *NaN*(Not a Number), ya que impedirán el correcto funcionamiento de nuestros algoritmos. Detecta que filas son las conflictivas y las almacena en un vector de *ImagenesDefectuosas*. Antes de seguir adelante con el Trabajo, realizamos la detección de todos los individuos defectuosos en el estudio, y limpiamos las matrices de variables de éstos, eliminando esas observaciones y sustituyéndolas por otras correctas.

Esta función realiza sobre la matriz especificada en *cA* (en nuestro caso pasaremos como argumentos las matrices coeficientes o distancias de cada tipo), el análisis de las componentes principales en la matriz de  $N \times P$ , y devuelve los coeficientes de las componentes principales. Especificando la funcionalidad '*econ*' de esta función, se devuelven en *latent* los elementos que no son cero. Esta funcionalidad es muy adecuada en nuestro caso ya que consigue que el método sea mucho más rápido cuando  $P$  (variables), es mucho más grande que  $N$ (pacientes u observaciones).

*Coefs* será una matriz de  $P \times P$ , donde cada columna contendrá los coeficientes de una componente principal. Las columnas están en orden decreciente de varianza. La función también devolverá *s*, que contendrá la puntuación de las componentes principales; y *latent*, que es un vector que contiene los valores propios de la matriz de covarianza de la matriz de estudio.

Usando el cálculo anterior, obtendremos una medida de la variabilidad de las componentes, y el porcentaje de información que contiene la unión de las componentes desde la primera hasta la que estemos analizando en cada caso. De esta manera podremos elegir las principales componentes de las variables coeficiente que contenga hasta un 90% de la información original, a la hora de realizar la simplificación. Nos dará como salida un vector de longitud igual al número de observaciones, y la rutina elegirá las primeras observaciones hasta un valor inmediatamente menos a 0.9. Esas serán las componentes principales que contienen el 90 % de la información, y en definitiva, las que nos interesarán para realizar la simplificación de la matriz de coeficientes.

Por último, multiplicará la matriz a la que le estamos realizando el análisis (cA), por la matriz de coeficientes principales, que ahora tendrá unas dimensiones de  $P \times K$ , donde  $K$  corresponde al número de componentes principales que contienen hasta el 90% de la información. Por lo que a la salida tendremos una matriz de:

***MatrizDeCaracteristicas (NxK) = matriz (NxP)xCoefs90(PxK)***

Este procedimiento se realiza sobre cada una de las matrices que contienen información de coeficientes. Tras esta primera simplificación, quedan matrices simplificadas para cada una de las variables coeficiente. A continuación, se unen todas estas matrices en una única matriz de coeficientes, y se le vuelve a realizar la simplificación con el Análisis de Componentes Principales (PCA), de nuevo conservando el 90% de la información (con lo que finalmente estaremos conservando una cantidad de información del total, superior al 80 %, que es más que aceptable). Al final, obtenemos una matriz con las variables coeficientes de dimensiones  $750 \times 108$ ; mientras que la matriz de variables morfológicas, a la que no se le realiza el PCA

ya que queremos que estas variables sean tratadas de forma transparente y sin perder el sentido (Al realizar el PCA se simplifican las matrices, pero también pasa a ser una representación abstracta de la matriz original, ya que estará compuesta por combinaciones lineales con las componentes principales, y las variables perderán su sentido como tales), estará determinada por unas dimensiones de 750x322.

**ii. Función de establecimiento del ranking de importancia de las variables:**

Función que ordena las variables que componen una matriz, de mayor a menos orden de relevancia, utilizando las matrices de información mutua entre sus variables.

Los argumentos que se le pasan a la función son los siguientes:

- x: Vector de variables; en nuestro caso, la matriz que queremos ordenar.
- y: Vector de salida; en nuestro caso, vector clase, que contiene las etiquetas de clasificación de los grupos que estamos estudiando.
- tipo: Vector de tamaño igual al número de columnas de x (número de variables), más 1; relleno de 1.
- debug: Lo definimos como 0, ya que sirve para que se vea que la rutina está funcionando correctamente, y a nosotros no nos interesa eso tampoco.

Este método, primero realiza el cálculo entre las variables de la matriz de estudio (morfológicas, de coeficientes o de la mezcla entre ambas, según cuál de ellas estemos ordenando en cada caso), y las variables del vector de salida (en este caso el que contiene las etiquetas de los grupos que nos acontecen, ya sea una división entre los tres iniciales: Sanos, MCI y Alzheimer; ó en el segundo caso la división entre dos grupos más genéricos: Sanos y Alzheimer), de la matriz de Información Mutua,  $MI_{xy}$ ; en la que cada elemento definirá la información aportada por una variable aleatoria sobre la otra. Matemáticamente, la Información Mutua viene expresada de la siguiente manera:

$$I(X; Y) = H(X) - H\left(\frac{X}{Y}\right)$$

Por lo que la Información Mutua lo que nos está diciendo es cuánto reduce la incertidumbre sobre la variable X, el conocimiento de la variable Y.

El siguiente paso que realiza es de nuevo calcular la matriz de Información Mutua, pero en este caso entre las variables de la matriz de datos.  $MI_{xx}$

Para la realización del ranking de variables en sí mismo, esta función utiliza un método iterativo para su desarrollo. En primer lugar, escoge como variable *CRITERIO*, el valor de la Información Mutua entre los datos y la salida  $MI_{xy}$ , en esa primera posición. A continuación, y para las siguientes iteraciones, rellena el vector *CRITERIO* con la diferencia entre las dos Informaciones Mutuas en esas posiciones,  $MI_{xy}-MI_{xx}$ . Para terminar de ordenar, escoge el máximo valor de este vector *CRITERIO*, y almacena su índice, ó posición, en el vector ranking. Realiza lo mismo, realizando la resta entre los dos tipos de Informaciones Mutuas, entre la nueva variable a comparar y la variable declarada como máxima hasta el momento, y hacia abajo en importancia, hasta que ha recorrido todas las variables, escogiendo finalmente una ordenación entre todas las variables existentes, y rellenando el vector *ranking* con las variables ordenadas de mayor a menor importancia según la información que proporcionan las matrices de Información Mutua.

Realizamos este proceso tanto para la matriz que almacena las variables morfológicas, como la que contiene las variables coeficientes y distancias, y para la matriz mezcla de ambas, obteniendo tres vectores con los índices de cada una de ellas ordenados de mayor a menos: *rankingMorfo*, *rankingCoef* y *rakingMezlca*, que serán los utilizados como criterio a la hora de seleccionar e ir simplificando las variables para estudiar clasificadores cada vez más simples y ver su eficiencia.

**d) Funciones de clasificación:**

**i. Auxiliares: eficiencia.m y eficienciaDiagnostico.m**

Ficheros auxiliares para la clasificación que nos proporcionarían los valores de la eficiencia



de cada método, definida como el número de resultados acertados total entre el número de resultados totales (eficiencia.m, y eficiencia2.m para el caso de clasificación entre únicamente 2 grupos); y la veracidad en los diagnósticos (eficienciaDiagnostico.m y eficienciaDiagnostico2.m). Esta veracidad en el diagnóstico vendrá definida como el porcentaje de positivos diagnosticados correctos para cada grupo de clasificación.

Estos ficheros fueron útiles para ver de forma más clara y realizar las tablas comparativas entre métodos y variables de entrada diferentes. Sin embargo, al realizar medidas como la Matriz de Confusión, la curva ROC, la sensibilidad y la especificidad, tanto la eficiencia como la veracidad en el diagnóstico vendría incluida en estos últimos, por lo que para el análisis final de los resultados no vamos a usar estos ficheros.m, si no los otros resultados, ya que se pueden realizar las comparativas de una manera más sencilla y gráfica. Estas matrices serán las utilizadas para la realización de la Matriz de Confusión más adelante.

## **ii. Clasificadores**

En este apartado en primer lugar vamos a realizar un breve resumen de cada uno de los clasificadores comparados en nuestro Trabajo, así como de las distintas variables de medida de la eficacia de cada uno de ellos, como son la Matriz de Confusión, las curvas ROC, la sensibilidad y la especificidad; para a continuación realizar la descripción de las rutinas de MATLAB utilizadas para su procesado en el siguiente apartado.

- **Clasificador Decision Tree**

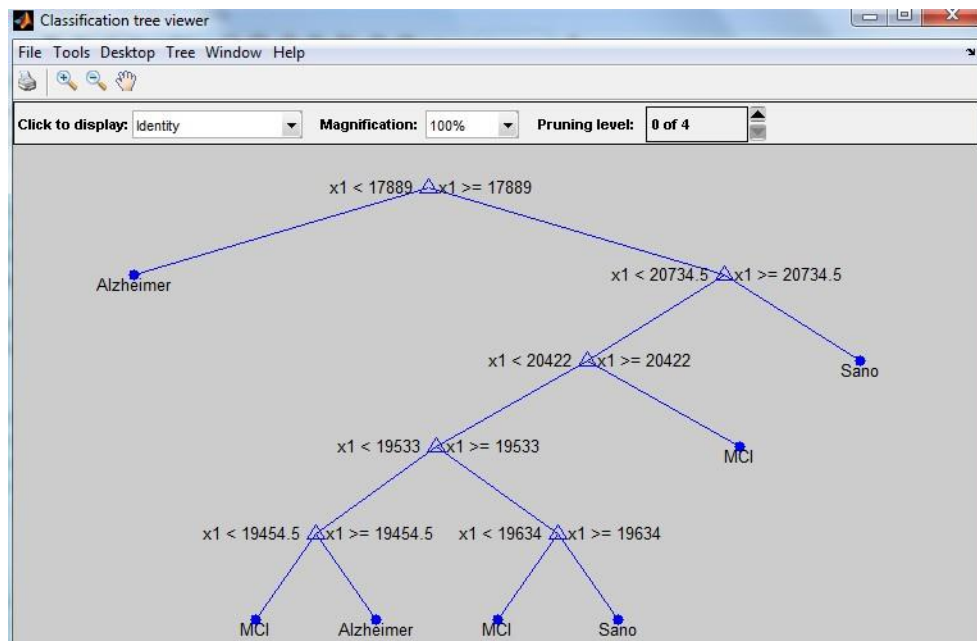
En el análisis de decision, un árbol de decision (*decision tree*), es utilizado como una herramienta de soporte de decisión analítica de forma visual, donde los valores esperados entre las alternativas posibles son calculados (94).

Un árbol de decisión consiste en 3 tipos de nodos:

1. Nodos de decisión: Cuadrados

2. Nodos de posibilidad: Círculos

3. Nodos finales: Triángulos



**Figura 13.** Árbol de decisión utilizando sólo la primera variable morfológica, en este caso el área del corte a nivel 27 del eje Z (al árbol se le ha pasado la función prune a nivel 18, por lo que está muy simplificado)

Dibujado de arriba a abajo, un árbol de decisión tiene solo ráfagas de nodos (camino que se separan), pero no caminos convergentes. Como podemos observar, este método clasificatorio tiene la enorme ventaja de que se puede observar, de forma transparente, tal y como indica uno de los principales objetivos del Trabajo, cómo se realiza la clasificación que estamos realizando, sobre qué variables se realiza la división para cada uno de los caminos; y qué valor de estas variables es el que separa unos resultados de otros en cada separación entre dos caminos posibles a seguir. Este hecho es de gran utilidad, sobre todo pensando en un enfoque sobre las variables morfológicas (ya que las de coeficientes son variables con un significado abstracto para el usuario, y aún más abstracto tras la realización del PCA sobre ellas), ya que el usuario podrá comprobar de manera clara qué variables discriminan unos resultados de diagnóstico de otros. De esta manera, y tras interpretar los

resultados obtenidos más adelante; el médico que realice el diagnóstico sabrá perfectamente que conjunto de variables debe observar de forma directa en cada corte de la imagen de RMN del paciente a diagnosticar.

Un árbol de decisión, continuando con la definición, es un conjunto de normas sencillas, tales como "Si el área del corte X es mayor que 900, clasificar al sujeto como Paciente Sano". Los árboles de decisión son no paramétricos, ya que no requieren el conocimiento de ningún tipo de distribución de las variables.

Si el árbol de decisión sobre ajusta el conjunto de variables de entrenamiento, estará clasificando el conjunto de variables originales de una forma correcta, pero la estructura del árbol será muy sensible a este conjunto de variables en particular (Como vemos en nuestros resultados, cuando usamos un conjunto de variables para probar el sistema igual a las observaciones utilizadas para el entrenamiento), por lo que el rendimiento del sistema con nuevos datos decaerá en muchos casos. Normalmente, es posible encontrar un árbol más simple que tenga mayor rendimiento para los nuevos datos que el árbol más complejo. Esta es una de las mejoras a destacar de nuestro sistema en el futuro; ir variando las complejidades de los árboles de decisión para observar si se obtiene mayor rendimiento que el obtenido con nuestros resultados. Realizamos algunas observaciones usando la función *prune* para simplificar nuestros árboles de decisión, pero no de una manera profunda. De hecho, los resultados obtenidos para árboles de decisión más sencillos que obtuvimos fueron bastante peores que los originales. Por este motivo, en un estudio futuro se podría estudiar esta característica de los árboles de decisión de una manera mucho más en profundidad, para saber si existen otras combinaciones que posean un rendimiento mayor.

- **Clasificador Linear Discriminant Analysis (LDA)**

Este método de clasificación mediante un análisis linear discriminativo se usa para encontrar una combinación lineal entre las características que separará dos o más clases de objetos o eventos (en nuestro caso de grupos de diagnóstico). La combinación resultante puede ser usada como un clasificador linear, o incluso como una reductor de las dimensiones de las

matrices de estudio para su posterior clasificación (opción no adoptada en el estudio de este trabajo, pero que podría ser digna de estudios futuros que sigan la misma vía de estudio que este trabajo).

Está relacionado con la ANOVA (*Analysis of Variance*) y el análisis de regresión (estudio de la relación entre una variable dependiente, y una o varias variables independientes. Es decir, cómo cambia la variable dependiente cuando una de las independientes varía; mientras que las variables independientes permanecen inalterables).

Sin embargo, en el LDA la variable dependiente no será numérica (95), si no que será una variable categórica (uno de los tres grupos clasificatorios). También destacar que, en este tipo de clasificador, las variables independientes están normalmente distribuidas (distribución Gaussiana). Esta clasificación está muy relacionada con el PCA descrito anteriormente, ya que también busca combinaciones lineales de las variables que expliquen de la mejor manera posible los datos que se están estudiando; pero la diferencia estriba en que LDA modela y tiene en cuenta la diferencia entre clases de datos (grupos de diagnóstico), mientras que PCA no lo hace. (96)

Si la separación entre unos grupos de datos, o clases, y otros no es lo suficientemente clara, es más conveniente el uso del clasificador QDA que estudiaremos a continuación.

- **Clasificador Quadratic Discriminant Analysis (QDA)**

La definición geométrica de este método consiste en la separación de las medidas de dos o más grupos o clases, mediante superficies cuadrática (superficie de  $D$  dimensiones en el espacio de  $(D+1)$  dimensiones).

La diferencia entre este clasificador basado en un análisis cuadrático discriminatorio con el clasificador basado en LDA, radica en que en QDA no se asume de antemano que la covarianza (cuánto cambian dos variables juntas) de cada una de las clases es idéntica, como se realizaba en LDA (97).

La clasificación estadística considera un conjunto de vectores de observaciones  $X$ , de un objeto o evento (Grupos diagnósticos en nuestro caso), cada uno de un tipo conocido  $Y$ . Éste es el conocido como conjunto de entrenamiento. El problema está en determinar, para un nuevo vector de observación (nuevos pacientes sin diagnosticar aún), cuál es el grupo en el que mejor se enmarca cada caso. Para un clasificador cuadrático, la solución correcta se asume cuadrática en las medidas, así que el resultado del nuevo vector con los grupos o clases asignados a cada caso, vendrá dado por la siguiente ecuación (96):

$$X^T a X + b^T X + c$$

**Ecuación 2. Ecuación que nos da el resultado de un clasificador QDA**

- **Clasificador Naive Bayes**

Se trata de un clasificador probabilístico simple basado en la aplicación del Teorema de Bayes, con una fuerte independencia de las suposiciones.

Este clasificador asume que la presencia de una característica en particular de un tipo de clase no está relacionada con la presencia de ninguna otra característica. Asume que todas las propiedades o variables, contribuyen de manera independiente a la probabilidad de que un sujeto sea de una clase determinada.

A pesar de su fuerte independencia con su diseño naive, y sus aparentemente demasiado simples suposiciones, estos clasificadores han funcionado bastante bien en diversas situaciones más o menos complejas del mundo real (Aunque como veremos en el apartado de Análisis de los Resultados, en nuestro caso es un método desechado por su poca eficiencia). Una ventaja de este tipo de clasificador es que sólo necesita una pequeña cantidad de datos para el entrenamiento, para estimar los parámetros necesarios para la clasificación (el problema es que en nuestro caso, y aunque busquemos el menor número de variables para realizar la clasificación; los parámetros proporcionados por este clasificador no logran proporcionar un rendimiento muy alto)-

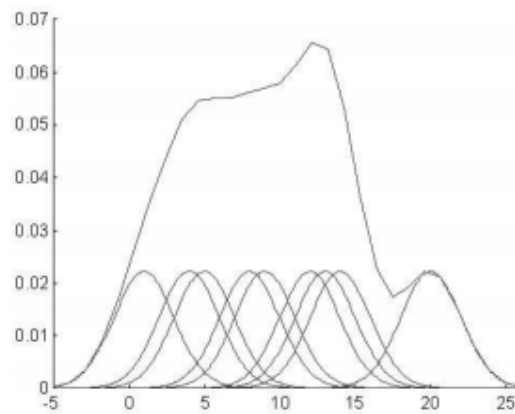


Figura 14. Ejemplo de estimación tipo núcleo o kernel mostrando los núcleos individuales.

- **Variables para medir el rendimiento de un clasificador**

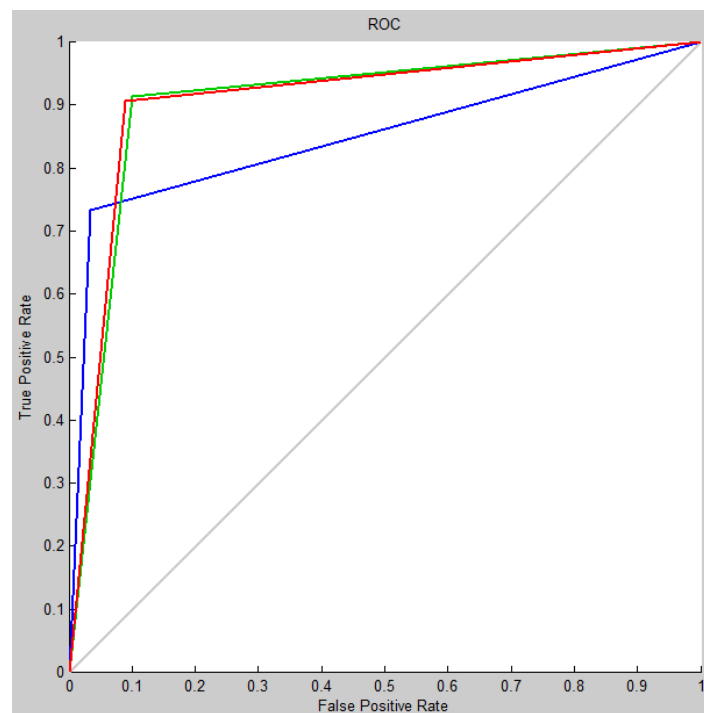
1. **Sensibilidad:** Nos indica la capacidad de nuestro estimador o clasificador para dar como casos positivos los que realmente los son (Si acaso positivo nos referimos con Alzheimer, entonces se define como la capacidad para dar como casos positivos los que realmente sufren de Alzheimer).
2. **Especificidad:** Nos indica lo bien que detecta nuestro clasificador los casos negativos de la variable asociada (En el caso anterior, capacidad para dar como casos negativos los casos que realmente sean Pacientes Sanos).

Como aclaración, resaltar que los cálculos que se realizan sobre `classperf` sólo pueden realizarse cuando se habla de la existencia de dos solos grupos en los que clasificar los sujetos, por lo que estos cálculos se hicieron realizando la bi-división grupal comentada anteriormente, entre los pacientes sanos, por un lado, y el resto, los pacientes con MCI y los que sufren EA, conformando el grupo de pacientes de riesgo, por el otro.

3. **Curva ROC:** (*Receiver Operating Characteristic, ó Característica Operativa del receptor*).

Se trata de una representación gráfica de la sensibilidad frente a (1- especificidad), para un sistema clasificador binario (por esto y por la matriz de confusión se rellenan las matrices *evaluacionconfusion* y *clasetestconfusion*) según se varía el umbral de discriminación. Otra interpretación de este gráfico es la representación de la razón de verdaderos positivos, frente a la razón de falsos positivos, también según se varía el umbral de discriminación (valor a partir del cual decidimos que un caso es positivo).

La línea azul representa en nuestro caso la veracidad de los diagnósticos Sanos, la verde de los diagnósticos MCI, y la roja la veracidad de un diagnóstico de Alzheimer



**Figura 15. Curva ROC ejemplo**

#### 4. *Matriz de Confusión:*

Cada fila de la matriz de confusión representa el número de predicciones de cada clase, mientras que cada fila representa a las instancias en la clase real. Uno de los beneficios de

las matrices de confusión es que facilitan ver si el sistema está confundiendo dos clases. Es decir, en las columnas de la matriz aparecen las clases que deberían darse, frente a las filas que nos dan la salida que hemos obtenido, las clases que nos han dado como resultado al realizar la clasificación.

A continuación, se expone un ejemplo en el que se explicarán detalladamente las variables, tanto de una matriz de confusión simple, como de la matriz de confusión con toda la información adicional que nos ofrecerá la función *plotconfusion* de MATLAB. Ejemplo basado en una clasificación con 3 grupos, aunque las explicaciones son aplicables a tantos grupos como se desee, en nuestro caso a la otra posibilidad existente, en la que se hace la división entre 2 grupos (Pacientes Sanos y Pacientes Enfermos de Alzheimer o con riesgo de estarlo).

**- Matriz de confusión simple:**

**Tabla 5. Ejemplo de matriz de confusión simple**

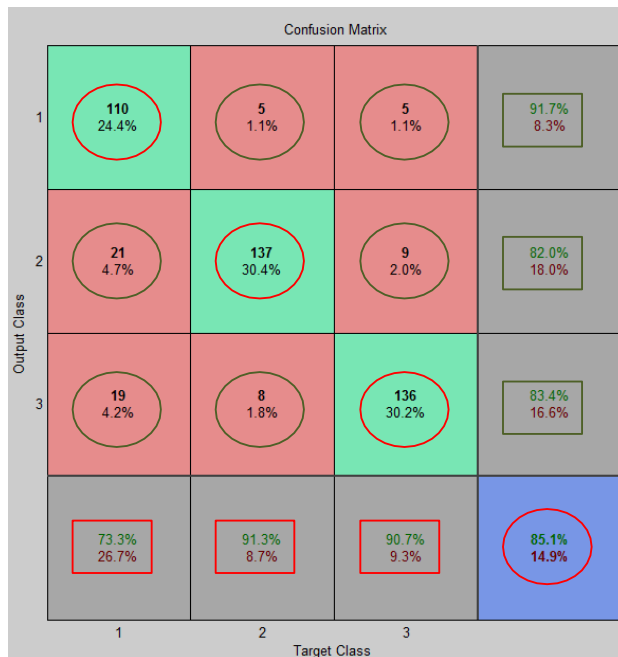
$$C =$$

110	21	19
5	137	8
5	9	136

En esta matriz de confusión, los elementos de la diagonal corresponden al número de sujetos diagnosticados correctamente. Es decir, el número de positivos de cada clase posible, que se son realmente positivo, que se han clasificado correctamente. El resto de los elementos corresponden a los elementos clasificados incorrectamente. En el caso de la primera fila, los elementos que no pertenecen a la diagonal son considerados sujetos que han sido catalogados como pertenecientes al primer grupo, pero que en realidad no pertenecen a este grupo.




**- Matriz de confusión utilizada para el análisis:**




**Figura 16. Matriz de confusión para el estudio**

○ → Valores pertenecientes a la diagonal de la matriz: Los tres primeros, con el fondo verde son, como se ha explicado en la matriz de confusión sencilla, el número de positivos de cada clase clasificados correctamente. El porcentaje indica el porcentaje sobre el total de casos, en los que se han dado estas situaciones. El último elemento de la diagonal representa la eficiencia del clasificador en total, lo que significa que es el porcentaje sobre el total de casos que se están estudiando, que se han clasificado correctamente (el porcentaje en color rojo es el resto, el porcentaje de casos clasificados incorrectamente).

○ → Valores que no pertenecen a la diagonal de la matriz. Representan los positivos que se han dado de cada clase (si miramos por filas), pero que en realidad no deberían de serlo (deberían de haber salido como resultado, el grupo de la columna en el que se encuentran); lo que viene a decir que son los falsos positivos que se han dado de cada grupo.

 → El porcentaje en color verde representa cuántos casos, de los 150 (en este caso) totales que deberían haber dado como resultado un cierto grupo (Columna 1 para Pacientes Sanos, Columna 2 para Pacientes con MCI, Columna 3 para Pacientes con Alzheimer), han dado un resultado positivo, y por tanto correcto. El porcentaje en rojo representa el resto, el porcentaje de falsos negativos de esa clase en particular por cada columna.

 → Los porcentajes en verde en las casillas con esta marca representan lo que habíamos calculado mediante uno de los métodos auxiliares para calibrar el rendimiento de un clasificador. Representan la veracidad de un diagnóstico. Es decir, si la fila 3 representa a pacientes cuyo diagnóstico ha resultado ser que padecen EA, el porcentaje verde en la última casilla de esa fila, representa el porcentaje de aciertos sobre ese diagnóstico. Es decir, en el caso del ejemplo, el 83,4 % de los diagnósticos que han dado como resultado EA, serán acertados. Por otro lado, el porcentaje en rojo representa lo contrario, el número de los diagnósticos de ese tipo que en realidad están equivocados.

### iii. **Ficheros.m clasificadores: DecisionTree.m, LDA.m, QDA.m, NaiveB.m**

En vez de analizar y explicar cada uno por separado, es más conveniente remarcar que los 4 ficheros .m que contienen los comandos necesarios para la realización de cada una de las clasificaciones poseen exactamente la misma estructura. Las dos únicas diferencias derivan en que cada uno utilizará los comandos de MATLAB necesarios, e indicados en el apartado anterior para cada uno de los tipos de clasificadores, en el lugar que se deba realizar el entrenamiento del clasificador con el grupo de 750 sujetos (150 individuos de cada una de las tres clases, Sanos, con MCI o que sufren EA; ó 250 individuos Sanos, y 500 considerados Enfermos o con riesgo de estarlo, en el caso de que se realice el estudio sobre una división en dos clases), y su posterior prueba sobre un grupo de test de 450 pacientes (150 de cada uno de los tres grupos; o 150 Sanos y 300 enfermos en el caso de la bidivisión grupal). La segunda y última diferencia entre unos ficheros clasificadores .m y otros, estriba en el guardado final, ya que el nombre con el que se guarda el archivo. mat con toda la información

obtenida en cada simulación, tendrá un prefijo que lo diferenciará del resto de clasificadores: DT para clasificadores DecisionTree; LDA para clasificadores LDA; QDA para clasificadores QDA; y NB para clasificadores de la clase NaiveBayes.

En primer lugar, el fichero .m clasificador crea las matrices tanto de entrenamiento como de test, que usaremos para la realización del estudio. *matrizprioritarias* y *matrizprioritariastest* para un estudio sobre todas las variables en conjunto, sobre las matrices de variables *mezcla*; *matrizprioritarias2* y *matrizprioritariastest2* para un estudio sobre las matrices de variables morfológicas (*morfo*); y *matrizprioritaria3* y *matrizprioritariastest3* para un estudio sobre las matrices de variables coeficiente (*coef*).

A continuación, escoge el tanto por ciento de variables que le indiquemos (o un número específico en su defecto), de la matriz *mezcla* total creada entre las morfológicas y los coeficientes, y lo introduce en las matrices de entrenamiento y de test correspondientes a ese grupo. Este tanto por ciento o cantidad de variables escogidas puede ser un grupo de variables ordenadas de las más importantes a las que tienen menor importancia de cada grupo, extraídas del vector *ranking* para cada grupo; o una cantidad desordenada de variables, sino se utiliza este vector ranking para escoger las principales. La rutina realiza lo mismo para los grupos de variables *morfológicas* y los grupos de variables *coeficiente*.

Ahora introducirá tanto en la matriz *training*, como en la matriz *testing* (matrices de entrenamiento y de test finales que le pasaremos como argumento a los clasificadores), las matrices de entrenamiento como de test del grupo escogido para la clasificación en cada caso, no sin antes convertir éstas al dominio de los números reales (la función *real* elimina la parte compleja de cada uno de los valores de la matriz).

El siguiente paso es la parte correspondiente al clasificador en sí mismo. Durante este tramo se utilizan en cada uno de los ficheros .m, dependiendo del clasificador que estemos abordando, unos u otros comandos, ya expuestos en el apartado anterior. Como argumentos le introducimos las matrices *training* y *testing*, y como matrices con las etiquetas correspondientes, *clase* o *clase2* (para la bidivisión grupal), para realizar el entrenamiento

del clasificador; y *clasetest* o *clasetest2*, para ejecutar la evaluación sobre el grupo de prueba. De tal manera que a la salida se obtendrá el vector *evaluación*, con las etiquetas o nombre de la clase a la que el clasificador ha deducido que pertenece cada paciente.

Este vector evaluación será el resultado final de nuestra ejecución y servirá para realizar las pruebas, comparándolo con el vector que debería haber salido, para determinar el rendimiento y demás figuras de mérito que definirán si el clasificador utilizado, con unos datos específicos de entrada en cada caso, justifica su uso sobre los demás o no. Estas pruebas son las que se obtienen como resultado al ejecutar los últimos comandos de los ficheros .m clasificadores:

- se calcula la eficiencia y la veracidad de cada diagnóstico, con *eficiencia*, *eficiencia2* (para la bidivision grupal), y *eficienciaDiagnostico* y *eficienciaDiagnostico2*;
- se realiza una representación de la dispersión mediante *gscatter*, para poder comprobar gráficamente los diagnósticos obtenidos para cada paciente;
- se averiguan la sensibilidad y la especificidad mediante la función *classperf*;
- finalmente se hace el cálculo y la representación gráfica tanto de la matriz de confusión (*confusion*, *confusionmat* y *plotconfusion*), como de las curvas ROC (*roc*, *plotroc*).

#### e) **Automatización**

Existiría un fichero .m que incluye todas y cada una de las funciones realizadas, una detrás de otra, y en el orden que se han explicado, con la única salvedad del cambio dependiendo del clasificador o la situación de división entre clases (2 o 3 clases de estudio).

Esta concatenación y automatización es posible ya que como hemos ido comprobando a lo largo de las explicaciones de los diferentes comandos, las salidas de uno serán consecutivamente los argumentos de entrada que se necesitarán para la realización del siguiente fichero.m en ejecutarse.

Sin embargo, y como ya se ha explicado en varios apartados en los que se ha especificado y

argumentado la razón, este fichero tendría una carga computacional extremadamente grande para un ordenador personal con las características del que hemos trabajado, por lo que hemos realizado la ejecución de cada método por separado, introduciendo las salidas necesarias de unos métodos como entradas de los siguientes.



## 5. CAPÍTULO 5: Validación del algoritmo utilizado: Estudio de la eficiencia de los resultados.

*En este capítulo se realiza un análisis exhaustivo y una comparación de todos los resultados obtenidos con el objetivo de decidir cuáles de los sistemas disponibles de clasificación son los más adecuados para la aplicación en Enfermedades neurodegenerativas siguiendo el algoritmo aplicado.*

## 5.1. Comparativa de métodos según eficacia

En este apartado mostraremos las tablas en las que, para cada método clasificatorio, aparecerán las diferentes pruebas realizadas con la eficiencia total generada tras el entrenamiento y evaluación de un grupo de test.

### 5.1.1. Matriz de prueba contiene elementos utilizados para el entrenamiento (150 pacientes de entrenamiento y 450 de prueba)

En un primer lugar vamos a representar los resultados obtenidos al realizar las pruebas de los métodos sobre variables de test donde se incluyen también pacientes utilizados en el mismo entrenamiento. Como comentaremos más adelante, estos son sólo resultados de una primera prueba; y fueron completamente desechados por considerarlos no válidos. En las tablas se muestran las pruebas realizadas solamente en el caso de una división entre los tres grupos clasificatorios iniciales (Sano, MCI, Alzheimer).

En cada tabla a continuación se resaltan los valores más altos de eficiencia para cada situación.



**Tabla 6. Resultados Decision Tree, en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz prueba con sujetos conocidos.**

<b>Decision Tree (Matriz de test contiene pacientes usados en el entrenamiento)</b>	
MatrizMezcla	<b>0,9422</b>
MatrizMezcla75	0,9356
MatrizMezcla50	0,9222
MatrizMezcla25	0,9244
MatrizMezcla10	0,9178
MatrizMezcla2533	0,9111
MatrizMezcla3333	0,9067
MatrizMezcla2525	0,9
MatrizMezcla2020	0,8933
MatrizMezcla1010	0,8511
MatrizMezcla55	0,8511
MatrizMezcla11	0,7822
MatrizMorfologicas	<b>0,9311</b>
MatrizMorfologicas75	0,9244
MatrizMorfologicas50	0,9222
MatrizMorfologicas25	0,9178
MatrizMorfologicas10	0,9022
MatrizMorfologicas_7	0,8311
MatrizMorfologicas_5	0,8156
MatrizMorfologicas_1	0,7511
MatrizCoef	0,9378
MatrizCoef75	0,9067
MatrizCoef50	<b>0,9378</b>
MatrizCoef25	0,8933
MatrizCoef10	0,9133
MatrizCoef_20	0,8867
MatrizCoef_10	0,84
MatrizCoef_5	0,8356
MatrizCoef_1	0,7022

**Tabla 7. Resultados LDA en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz prueba con sujetos conocidos.**

<b>LDA (Matriz de test contiene pacientes usados en el entrenamiento)</b>	
MatrizMezcla320349	DL
MatrizMezcla310249	<b>0,9978</b>
MatrizMezcla300249	0,9933
MatrizMezcla250249	0,9867
MatrizMezcla200200	0,9422
MatrizMezcla150150	0,8533
MatrizMezcla100100	0,7378
Matrizmezcla5050	0,6089
Matrizmezcla5030	0,5844
Matrizmezcla3050	0,5489
Matrizmezcla1	0,4222
Matrizmorfo310(máximo valor realizable, evitando la DL)	<b>0,84</b>
Matrizmorfo300	0,8178
Matrizmorfo250	0,7822
Matrizmorfo200	0,74
Matrizmorfo100	0,6133
Matrizmorfo50	0,5244
Matrizmorfo10	0,4222
Matrizmorfo1	0,4222
Matrizcoef	<b>0,8844</b>
Matrizcoef150	0,6689
Matrizcoef100	0,5689
Matrizcoef50	0,4822
Matrizcoef10	0,38
Matrizcoef1	0,3556

**Tabla 8. Resultados QDA en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz prueba con sujetos conocidos.**

QDA (Matriz de test contiene pacientes usados en el entrenamiento)	
MatrizMezcla320349	DL
MatrizMezcla12080	1
MatrizMezcla100100	1
MatrizMezcla7550	1
MatrizMezcla5050	0,9956
MatrizMezcla5025	0,9578
MatrizMezcla2525	0,9
MatrizMezcla1515	0,7244
Matrizmezcla55	0,4711
Matrizmezcla11	0,4311
Matrizmorfo200(maximo valor para que no sean LD)	1
Matrizmorfo150	0,9978
Matrizmorfo125	0,9933
Matrizmorfo100	0,9778
Matrizmorfo50	0,8733
Matrizmorfo39	0,7933
matrizmorfo37	0,7467
matrizmorfo35	0,7422
Matrizmorfo25	0,611
Matrizmorfo10	0,4978
Matrizmorfo1	0,4378
Matrizcoef100	1
Matrizcoef50	0,9133
Matrizcoef25	0,72
Matrizcoef10	0,5
Matrizcoef1	0,3844

**Tabla 9. Resultados Naive Bayes en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz prueba con sujetos conocidos.**

<b>Naive Bayes (Matriz de test contiene pacientes usados en el entrenamiento)</b>	
MatrizMezcla	0,4689
MatrizMezcla75	0,48
MatrizMezclakernel	0,6
MatrizMezcla75kernel	<b>0,62</b>
MatrizMezcla1010kernel	0,5778
MatrizMorfokernel	0,544
MatrizMorfo25kernel	<b>0,5556</b>
MatrizMorfo10kernel	0,5022
MatrizCoefkernel	<b>0,96</b>
MatrizCoef125Kernel	0,9067
MatrizCoef100Kernel	0,8844
MatrizCoef50kernel	0,7911
MatrizCoef40kernel	0,7667
MatrizCoef25kernel	0,6756

Como vemos, en un primer momento, y al introducir estos datos de prueba, el resultado de la clasificación fue asombrosamente óptimo. Sin embargo, al tratarse de una clasificación en la que se hace uso de las mismas variables que ya conoce el clasificador, para realizar las pruebas de la eficiencia del mismo, se desecharon los resultados ya que no son para nada fiables. Si nos fijamos por ejemplo en el clasificador de Decision Tree, como ya se indicó en el apartado en el que se definía su funcionamiento, estos resultados no serían fiables ya que se sabe que el rendimiento se degradaría muchísimo al utilizar pacientes aislados o no conocidos para la clasificación.

La justificación de este descarte de resultados se debe a un motivo muy sencillo; si ya se sabe de antemano a qué grupo pertenece el sujeto en cuestión, ya que se ha utilizado para el entrenamiento del clasificador, pasando como argumento la etiqueta con el grupo al que pertenece; no tiene sentido volver a realizarle un análisis para descubrir si está enfermo o no. No tiene sentido alguno, por lo que estos resultados son desechados.

### 5.1.2. Matriz de prueba contiene elementos desconocidos (150 pacientes de entrenamiento y 450 de prueba)

En este segundo apartado se van a mostrar los resultados que realmente hemos utilizado para la realización del estudio y análisis de los clasificadores llevado a cabo en este Trabajo doctoral.

Para la realización de los resultados en este caso, se ha utilizado de nuevo matrices con 750 pacientes u observaciones (150 de cada una de las 3 clases; o 250 Sanos y 500 de Riesgo para la clasificación en dos clases), para el desarrollo del aprendizaje y entrenamiento de los entrenadores; y matrices de 450 sujetos (150 de cada uno de los tres grupos ó 150 Sanos y 300 de Riesgo en el caso de la bividivisión grupal).

En primer lugar, se mostrarán los datos con las eficiencias de cada uno de los métodos desarrollados, analizando qué métodos son mejores considerando esta figura de mérito principal. A continuación, una vez que ya hayamos escogido los resultados más importantes, realizaremos un análisis más exhaustivo de cada uno de ellos, para finalmente decidir cuál o cuáles serían los más aconsejados para su uso.

Este primer análisis de resultados se va a realizar sobre el caso en el que se trate de una clasificación sobre las tres clases: Pacientes Sanos, Pacientes con MCI y Pacientes que sufren EA.

También cabe resaltar que el análisis se hizo sobre matrices de entrenamiento y de testeo las que se iban descartando variables de dos formas diferentes: una atendiendo a los criterios dados por el vector *ranking*, en el que se descartaban primero las variables supuestamente menos importante (selección ordenada); y otra en la que las variables estaban en el orden original en el que se las introdujo como argumentos, y en la que se descartaban primero las variables que se encontraban en las últimas columnas de la matriz, sin atender a ningún orden ni prioridad por importancia

(selección desordenada).

Pasamos a mostrar las tablas con los datos de las eficiencias para cada método y situación específicos, mostrando todos los casos supuestos, para después escoger sólo los más importantes para un análisis más profundo de los sistemas clasificadores. En primer lugar analizamos el comportamiento de los clasificadores basados en Decision Tree.

**Tabla 10. Resultados con el método de Decision Tree selección ordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.**

<b>Decision Tree selección ordenada. (Matriz de prueba con pacientes desconocidos)</b>	
MatrizMezcla(Morfologicas322+Coef108	0,7422
MatrizMezcla75	<b>0,7444</b>
MatrizMezcla50	0,7089
MatrizMezcla25	0,7244
MatrizMezcla10	0,6711
MatrizMezcla2533	0,72
MatrizMezcla3320	0,7022
MatrizMezcla2525	0,6756
MatrizMezcla2020	0,6844
MatrizMezcla1010	0,68
MatrizMezcla55	0,68
MatrizMezcla11	0,62
MatrizMorfologicas	0,7111
MatrizMorfologicas75	0,7156
MatrizMorfologicas50	<b>0,7311</b>
MatrizMorfologicas25	0,7267
MatrizMorfologicas10	0,6711
MatrizMorfologicas_25	0,6644
MatrizMorfologicas_20	0,6822
MatrizMorfologicas_15	0,6467
MatrizMorfologicas_10	0,6778
MatrizMorfologicas_7	0,6289
MatrizMorfologicas_5	0,6311
MatrizMorfologicas_1	0,5733
MatrizCoef	<b>0,6978</b>
MatrizCoef75	0,6733
MatrizCoef50	0,66
MatrizCoef25	0,6756
MatrizCoef10	0,64
MatrizCoef_20	0,6556
MatrizCoef_5	0,5756

**Tabla 11. Resultados Decision Tree selección desordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.**

<b>Decision Tree selección desordenada. (Matriz de prueba con pacientes desconocidos)</b>	
MatrizMezcla(Morfologicas322+Coef108	0,7289
MatrizMezcla75	<b>0,7356</b>
MatrizMezcla50	0,6889
MatrizMezcla25	0,74
MatrizMezcla10	0,6533
MatrizMezcla2533	0,6911
MatrizMezcla3320	0,6889
MatrizMezcla2525	0,7133
MatrizMezcla2020	0,6689
MatrizMezcla1010	0,6978
MatrizMezcla55	0,6556
MatrizMezcla11	0,62
MatrizMorfologicas	0,7444
MatrizMorfologicas75	<b>0,7578</b>
MatrizMorfologicas50	0,68
MatrizMorfologicas25	0,6978
MatrizMorfologicas10	0,6311
MatrizMorfologicas_25	0,68
MatrizMorfologicas_20	0,6689
MatrizMorfologicas_15	0,66
MatrizMorfologicas_10	0,6778
MatrizMorfologicas_7	0,5778
MatrizMorfologicas_5	0,6244
MatrizMorfologicas_1	0,5733
MatrizCoef	<b>0,6978</b>
MatrizCoef75	0,6778
MatrizCoef50	0,6689
MatrizCoef25	0,6511
MatrizCoef10	0,6689
MatrizCoef_20	0,6244
MatrizCoef_5	0,5978

Como podemos comprobar, el rendimiento del clasificador se degrada mucho al realizarla prueba del sistema entrenado sobre pacientes que no se han utilizado antes para el entrenamiento del clasificador. Sin embargo, estos resultados son más reales, como hemos comentado anteriormente, ya que el clasificador que diseñamos está destinado al uso de la predicción básicamente, por lo que realizar la predicción sobre



un paciente del que ya conocemos el diagnóstico no será útil.

Cabe destacar que realizar la clasificación ordenada o la desordenada, no hará que el sistema varíe su rendimiento a una escala muy alta. Sin embargo, si se debe resaltar que, en el caso de las variables morfológicas, al realizar la selección con las variables en el orden original sin ordenar, si tendrá un aumento más o menos significativo del rendimiento, llegando a tener un máximo de más del 75% de acierto en el caso de utilizar las 242 primeras variables morfológicas de las 322 (75% de las variables); y estamejoría en el rendimiento se mantendrá comparando uno a uno todos los casos. Como conclusión de esto se puede extraer, que al menos para este sistema, la realización del ranking considerando la Información Mutua entre las variables no es del todo necesario o incluso acertado.

Continuamos con el siguiente clasificador, en este caso el **LDA**.

**Tabla 12. Resultados LDA selección ordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.**

<b>LDA selección ordenada. (Matriz de prueba con pacientes desconocidos)</b>	
MatrizMezcla322108	DL
MatrizMezcla75	<b>0,7489</b>
MatrizMezcla50	0,7156
MatrizMezcla25	0,6778
MatrizMezcla10	0,5356
Matrizmezcla1	0,44
Matrizmorfo75	<b>0,6867</b>
Matrizmorfo50	0,6244
Matrizmorfo25	0,5489
Matrizmorfo_1	0,3911
Matrizcoef	<b>0,6778</b>
Matrizcoef75	0,6089
Matrizcoef50	0,5689
Matrizcoef25	0,4667

**Tabla 13. Resultados LDA selección desordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.**

<b>LDA selección desordenada. (Matriz de prueba con pacientes desconocidos)</b>	
MatrizMezcla322108 MatrizMezcla75	DL
MatrizMezcla50 MatrizMezcla25	DL
MatrizMezcla10	DL
Matrizmezcla1	<b>0,5111</b>
	0,5044
	0,44
Matrizmorfo75 Matrizmorfo50 Matrizmorfo25	DL
Matrizmorfo_1	<b>0,5778</b>
	0,5244
	0,3911
Matrizcoef	<b>0,6778</b>
Matrizcoef75	0,6289
Matrizcoef50	0,5556
Matrizcoef25	0,4844

Como conclusiones que se pueden extraer al observar las tablas del clasificador LDA, se puede comprobar en un primer lugar que, en este caso de clasificación, la selección de variables según los criterios de ordenación que nos da el vector *ranking* beneficia al rendimiento del sistema. La explicación de este fenómeno es que antes de esta ordenación, las variables coeficiente aparecen en el orden original, que es el que han obtenido al realizarse el PCA sobre las matrices originales. Este PCA no es más que una combinación lineal entre las variables, lo que hace que esta matriz inicial de coeficientes tenga una clara dependencia lineal entre sus variables. Por este motivo, al realizar la ordenación, las variables coeficientes sobre todo, perderán gran parte de esa dependencia lineal, con lo que el sistema LDA, que es mejor realizable cuando no existe un grado alto de dependencia lineal entre las variables, tendrá un mayor rendimiento, sobre todo para los casos en los que aparecen las matrices de variables coeficiente implicadas en el proceso, y más particularmente para el caso de la matriz *mezcla*, ya que al incluirse variables de todo tipo, la dependencia lineal está aún más debilitada.

Sin embargo, y pese que para el caso como hemos comentado de la matriz mezcla, el método clasificador de Decision Tree es en líneas generales más robusto, siendo de especial interés su mejor funcionamiento ante argumentos de entrada tipo morfológicos, por lo que el análisis mediante LDA en el caso de la división entre 3 clases queda relegado a un segundo plano.

También comentar como en realidad lo que importa en este tipo de métodos de clasificación, no es el orden en el que se introduzcan las variables, sino qué variables se introducen. Es decir, mientras estemos introduciendo como argumentos las mismas variables en dos situaciones distintas, exactamente las mismas, no importa que en un sistema se incluyan en un orden y en el otro en un orden diferente.

Como aclaración sobre el por qué algunas de las muestras no son realizables con este sistema clasificador LDA, el motivo es que, al haber tantas variables para tan pocas observaciones en este caso, la dependencia lineal entre las variables será demasiado alta, por lo que la matriz de covarianza puede no ser positiva para algunas variables, provocando el siguiente error en MATLAB:

??? Error using ==> classify at 245

The pooled covariance matrix of TRAINING must be positive definite. Error in ==> LDA at 57 evaluacion=CLASSIFY(testing,training,clase);

Con lo que la única solución será aumentar el número de observaciones considerablemente, o bien disminuir el número de variables con las que se realiza el estudio, que es la solución que adoptamos en nuestro caso como se observa en las tablas.

A continuación, se representa la tabla con los resultados de realizar la clasificación mediante el método de QDA:

**Tabla 14. Resultados QDA selección ordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.**

<b>QDA selección ordenada. (Matriz de prueba con pacientes desconocidos)</b>	
MatrizMezcla322108	DL
MatrizMezcla75	DL
MatrizMezcla50	0,8822
MatrizMezcla25	<b>0,8911</b>
MatrizMezcla10	0,7467
Matrizmezcla11	0,4422
MatrizMezcla40	0,9
MatrizMezcla35	0,9111
Matrizmorfo	DL
Matrizmorfo75	0,8644
Matrizmorfo50	<b>0,8844</b>
Matrizmorfo25	0,8311
Matrizmorfo10	0,6311
Matrizmorfo_20	0,56
Matrizmorfo_10	0,4756
Matrizmorfo_1	0,4156
Matrizcoef	<b>0,9111</b>
Matrizcoef75	0,8667
Matrizcoef50	0,7822
Matrizcoef25	0,6422
Matrizcoef1	0,4

**Tabla 15. Resultados QDA selección desordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.**

<b>QDA selección desordenada. (Matriz de prueba con pacientes desconocidos)</b>	
MatrizMezcla322108	DL
MatrizMezcla75	DL
MatrizMezcla50	DL
MatrizMezcla25	0,7889
MatrizMezcla10	0,5778
Matrizmezcla1	0,4422
MatrizMezcla35	<b>0,8444</b>
Matrizmorfo	DL
Matrizmorfo75	DL
Matrizmorfo50	<b>0,8511</b>
Matrizmorfo25	0,7578
Matrizmorfo10	0,5533
Matrizmorfo_20	0.4733
Matrizmorfo_10	0.4
Matrizmorfo_1	0,4156
Matrizcoef	<b>0,9111</b>
Matrizcoef75	0,8533
Matrizcoef50	0,7756
Matrizcoef25	0,5911
Matrizcoef1	0,4

Por lo que este sistema para realizar la clasificación, como se puede ver en las tablas anteriores, es el que alcanza hasta ahora, un nivel de robustez máximo mayor (llegando a superar el 90 % para las variables coeficiente).

El único problema, que hace que no nos podamos decantar completamente por este sistema, es que al ir reduciendo el número de variables utilizadas para la clasificación, el rendimiento en términos de eficiencia del método se degrada considerablemente, llegando a mínimos de incluso el 40%. Por otro lado, el clasificador basado en Decision Tree (máximos en torno al 75%), no llega a tener los máximos de eficiencia que se obtienen con QDA, pero es capaz de mantener una eficiencia en valores mínimos extremos, de al menos el 60%, lo que da un mayor margen de maniobra según qué casos.

A parte de eso, nuestro sistema tiene como objetivo prioritario alcanzar la mayor eficiencia posible usando el menor número de variables, a poder ser de variables morfológicas, ya que tienen un sentido para el médico o usuario que esté usando nuestro sistema. Como podemos observar, el sistema clasificador QDA se mantiene en niveles más o menos aceptables para la clasificación/diagnóstico (alrededor del 80% de eficiencia diagnóstica) mediante las variables morfológicas, hasta un límite de un 20% aproximadamente del total de estas variables para el caso de una matriz ordenada, lo que vienen siendo unas 65 variables morfológicas en total. Este resultado es muy positivo, y digno de resaltar. Sin embargo, para valores inferiores a ese punto de estudio, la eficacia del método decrece rápidamente, llegando como hemos dicho hasta valores alrededor del 40%. Por este motivo, se extrae como conclusión que este es un gran método para realizar este tipo de estudios, pero hasta ciertos límites, en este caso para ese mínimo número de variables morfológicas.

Como último caso para estudiar los métodos posibles para clasificar un grupo de pacientes que pueden pertenecer a tres tipos de clases diferentes, analizamos el comportamiento del clasificador basado en **Naive Bayes**, mostrando también los resultados obtenidos para la eficacia del método en las siguientes tablas, tanto para el caso de matrices seleccionadas por orden de importancia de las variables, y para matrices seleccionadas por el orden original de las matrices de estudio.

Antes de su representación, hay que aclarar que ya que en el caso de la matriz de prueba con pacientes ya conocidos por el entrenamiento, se estudió este sistema clasificatorio, y se comprobó que la opción que daba mejores resultados (aunque aún insuficientes comparados con los demás clasificadores hay que añadir), era la opción de Naive Bayes en la que se utilizaba una estimación kernel o tipo núcleo; se ha decidido para el nuevo estudio de este clasificador, utilizar directamente esta estimación para el análisis de los resultados.

**Tabla 16. Resultados con el método de Naive Bayes selección ordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.**

<b>NAIVE BAYES kernel selección ordenada. (Matriz de prueba con pacientes desconocidos)</b>	
MatrizMezclakernel	0,5156
MatrizMezcla1010kernel	<b>0,5756</b>
MatrizMorfokernel	0,4867
MatrizMorfo25kernel	<b>0,5889</b>
MatrizCoefkernel	<b>0,7333</b>
MatrizCoef50kernel	0,6667

**Tabla 17. Resultados Naive Bayes selección desordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.**

<b>NAIVE BAYES kernel selección desordenada. (Matriz de prueba con pacientes desconocidos)</b>	
MatrizMezclakernel	0,5156
MatrizMezcla1010kernel	<b>0,54</b>
MatrizMorfokernel	<b>0,4867</b>
MatrizMorfo25kernel	0,4711
MatrizCoefkernel	<b>0,7333</b>
MatrizCoef50kernel	0,6422

Al tratarse de un clasificador en el que se consideran todas las variables completamente independientes, se pierde la ventaja de la concatenación de variables, todas a la vez, a la hora de realizar un diagnóstico, por lo que la eficacia disminuye considerablemente.

Como curiosidad resaltar que en los casos de matrices mezcla y de matrices morfológicas como argumentos, la eficacia aumenta para un menor número de variables, lo que indica que el resto lo único que hacían según este sistema, era

confundir al clasificador dándole demasiada información inútil. Esto nos indica que Naive Bayes es un clasificador que no es válido para trabajar con tantas variables a la vez, pero que puede ser válido, y de forma ya demostrada en el mundo real como se ha indicado en un capítulo anterior, para otros tipos de clasificaciones en las que el número de variables a estudiar para la clasificación (independientes según el sistema Naive Bayes), sea mucho menor.

Hemos representado algunos resultados de este tipo de clasificador Naive Bayes con estimación kernel, sin embargo y como podemos observar, no es un método con unos resultados de eficacia realmente altos, ni siquiera utilizando la estimación kernel, por lo que también pasa a un segundo plano en comparación con los demás clasificadores.

Finalmente, para terminar con el análisis según la eficacia, en el caso de que la clasificación se divida entre Pacientes Sanos, Pacientes con MCI y Paciente con EA, concluir que los métodos basados en Decision Tree y QDA serán los más robustos, y ambos serán adecuados como elección de un método clasificador para realizar el diagnóstico. Sin embargo, si se dispone de muy pocas variables, deberíamos decantarnos por el método basado en Decision Tree, y si por el contrario disponemos de un número muy alto de variables extraídas, y buscamos una eficiencia de pico máxima, teniendo un gran procesador para realizar el análisis ya que introduciremos muchas variables, se debería escoger el método basado en QDA.

En nuestro caso, ya que el objetivo principal es conseguir un rendimiento al menos aceptable de clasificación, para un número mínimo de variables, deberíamos escoger el clasificador por Decision Tree, ya que en el caso de variables extremadamente mínimas (de 1 a 5 por ejemplo), la eficacia seguirá siendo de alrededor del 60%, mientras que en QDA habrá disminuido hasta el 40 %.

Para el desarrollo del segundo análisis de resultados según la eficiencia de los métodos, se va a realizar el estudio sobre el caso en el que se trate de una



***clasificación sobre dos clases: Pacientes Sanos, y Pacientes de Riesgo (Grupo que engloba a los pacientes con MCI y a los que ya sufren EA).***

También en este tipo de división se ha realizado el análisis tanto de los argumentos introducidos o matrices de entrenamiento y de prueba donde se han ido simplificando las variables atendiendo al orden impuesto por el vector *ranking*; como de las matrices en las que se ha ido realizando la simplificación atendiendo al mismo orden en el que ya se encontraban las matrices antes de entrar en el sistema clasificatorio.

El primer clasificador del que se representan las eficiencias obtenidas como resultado será como antes, el basado en Decision Tree.

**Tabla 18. Resultados Decision Tree selección ordenada utilizando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.**

<b>Decision Tree selección ordenada. 2 grupos de clasificación</b>	
MatrizMezcla(Morfologicas322+Coef108)	<b>0,8444</b>
MatrizMezcla75	0,8422
MatrizMezcla50	0,8133
MatrizMezcla25	0,8067
MatrizMezcla10	0,7778
MatrizMezcla2533	0,8
MatrizMezcla3320	0,8044
MatrizMezcla2525	0,7978
MatrizMezcla2020	0,8
MatrizMezcla1010	0,8311
MatrizMezcla55	0,8022
MatrizMezcla11	0,7444
MatrizMorfologicas	<b>0,8556</b>
MatrizMorfologicas75	0,8533
MatrizMorfologicas50	0,8067
MatrizMorfologicas25	0,8178
MatrizMorfologicas10	0,8133
MatrizMorfologicas_25	0,7911
MatrizMorfologicas_20	0,8022
MatrizMorfologicas_15	0,8022
MatrizMorfologicas_10	0,7711
MatrizMorfologicas_7	0,7778
MatrizMorfologicas_5	0,7333
MatrizMorfologicas_1	0,7533
MatrizCoef	0,7911
MatrizCoef75	<b>0,8022</b>
MatrizCoef50	0,7911
MatrizCoef25	0,7889
MatrizCoef10	0,78
MatrizCoef_20	0,7667
MatrizCoef_5	0,7844

**Tabla 19. Resultados Decision Tree selección desordenada usando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.**

<b>Decision Tree selección desordenada. 2</b> <b>Grupos de clasificación</b>	
MatrizMezcla(Morfologicas322+Coef108	0,8289
MatrizMezcla75	0,8267
MatrizMezcla50	0,8289
MatrizMezcla25	<b>0,8644</b>
MatrizMezcla10	0,8133
MatrizMezcla2533	0,8
MatrizMezcla3320	0,8
MatrizMezcla2525	0,8244
MatrizMezcla2020	0,7956
MatrizMezcla1010	0,8156
MatrizMezcla55	0,7822
MatrizMezcla11	0,7444
MatrizMorfologicas	0,8333
MatrizMorfologicas75	0,8089
MatrizMorfologicas50	0,8244
MatrizMorfologicas25	<b>0,8378</b>
MatrizMorfologicas10	0,7956
MatrizMorfologicas_25	0,8067
MatrizMorfologicas_20	0,82
MatrizMorfologicas_15	0,7933
MatrizMorfologicas_10	0,8044
MatrizMorfologicas_7	0,7467
MatrizMorfologicas_5	0,78
MatrizMorfologicas_1	0,7533
MatrizCoef	0,7889
MatrizCoef75	0,8
MatrizCoef50	0,7911
MatrizCoef25	<b>0,8244</b>
MatrizCoef10	0,7778
MatrizCoef_20	0,7956
MatrizCoef_5	0,7733

Los resultados de eficacia aumentan de manera abrumadora, llegando a máximos superiores al 85 % de eficacia (resultado catalogado como sobresaliente para un diagnóstico médico), y manteniéndose por encima del 75% de eficiencia incluso para números de variables de estudio mínimos. Incluso para el caso en el que sólo se escoge la primera variable morfológica, el área de la imagen que representa al

corte de valor 27 en el eje Z, la eficiencia sigue siendo superior al 75%, llegando a una eficacia del 80% escogiendo sólo las 10 primeras variables morfológicas en el caso de una selección en el orden original (las 10 primeras variables morfológicas de ese corte 27 en el eje Z), por lo que el sistema se convierte en algo sencillísimo de definir para cualquier usuario, ya que sólo tendría que localizar 10 variables morfológicas dentro de un mismo corte.

Realizamos el análisis de la eficiencia utilizando el método **LDA**:

**Tabla 20. Resultados utilizando el método de LDA selección ordenada usando dos grupos de clasificación**

<b>LDA selección ordenada. 2 Grupos de clasificación</b>	
MatrizMezcla322108	DL
MatrizMezcla75	0,8378
MatrizMezcla50	0,8244
MatrizMezcla25	0,7544
MatrizMezcla10	0,66
Matrizmezcla11	0,6333
Matrizmorfo	DL
Matrizmorfo50 Matrizmorfo10	DL
Matrizmorfo1	DL
	0,5933
Matrizcoef	DL
Matrizcoef50	DL
Matrizcoef10	DL
Matrizcoef1	0,6133

**Tabla 21. Resultados utilizando el método de LDA selección desordenada usando dos grupos de clasificación**

<b>LDA selección desordenada. 2 Grupos de clasificación</b>	
MatrizMezcla322108	DL
MatrizMezcla75	DL
MatrizMezcla50	DL
MatrizMezcla25	0,6733
MatrizMezcla10	0,6356
Matrizmezcla1	0,6333
Matrizmorfo	DL
Matrizmorfo50	DL
Matrizmorfo10	DL
Matrizmorfo1	0,5933
Matrizcoef	DL
Matrizcoef50	DL
Matrizcoef10	DL
Matrizcoef1	0,6133

Los resultados, tanto de este clasificador, como del clasificador QDA que se estudiará a continuación, no se pueden considerar como aplicables para un sistema clasificador en el que la división entre clases se produzca sólo ante la existencia de dos etiquetas de clases: Sanos y de Riesgo. Esto es así ya que, al tener incluso menos posibilidades de variabilidad entre los pacientes, la dependencia lineal es aún más fuerte que en el caso de tres grupos, por lo que estos métodos no podrán llevarse a cabo sobre nuestros datos casi nunca. Este hecho se observa de manera muy marcada al utilizar como argumentos de entradas tanto las matrices sólo con variables morfológicas, como las que poseen sólo las variables de coeficientes, ya que la relación entre sus variables es directa. Sin embargo, si introducimos para el estudio la matriz unión de las dos anteriores, sí tendremos, aunque tampoco con mucho margen de maniobra, más posibilidades de estudio. Esto ocurre ya que al unir las variables *morfológicas* con las de *coeficientes*, entre ellas no tienen relación, por lo que la dependencia lineal será mucho menos.

Por este motivo se desechan estos dos sistemas clasificatorios en este apartado de la

bidivision grupal. De todos modos, a continuación, se muestran las tablas con las diferentes eficacias obtenidas (en los casos que fue posible calcularlas), para el caso de un método clasificador basado en QDA.

**Tabla 22. Resultados utilizando el método de QDA selección ordenada usando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.**

<b>QDA selección ordenada. 2 Grupos de clasificación</b>	
MatrizMezcla322108	DL
MatrizMezcla75	DL
MatrizMezcla50	0,8244
MatrizMezcla25	<b>0,8933</b>
MatrizMezcla10	0,82
Matrizmezcla11	0,6733
Matrizmorfo	DL
Matrizmorfo50	DL
Matrizmorfo10 Matrizmorfo1	DL
	<b>0,6244</b>
Matrizcoef	DL
Matrizcoef50	DL
Matrizcoef10	DL
Matrizcoef1	<b>0,6578</b>

**Tabla 23. Resultados utilizando el método de QDA selección desordenada usando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.**

<b>QDA selección desordenada. 2 Grupos de clasificación</b>	
MatrizMezcla322108	DL
MatrizMezcla75	DL
MatrizMezcla150	<b>0,8511</b>
MatrizMezcla25	0,86
MatrizMezcla10	0,72
Matrizmezcla11	0,6733
Matrizmorfo	DL
Matrizmorfo50	DL
Matrizmorfo10	DL
Matrizmorfo1	<b>0,6244</b>
Matrizcoef	DL
Matrizcoef50	DL
Matrizcoef10	DL
Matrizcoef1	<b>0,6578</b>

Indicar que, aunque se obtienen eficiencias muy altas para valores elevados de conjuntode variables *mezcladas* entre morfológicas y de coeficientes, este método se sigue manteniendo en un segundo plano en la realización del Trabajo, ya que nosotros buscamos un clasificador útil para un número pequeño de variables, y a poder ser de variables morfológicas.

Para acabar de realizar el análisis de las eficiencias obtenidas cuando nos encontramos ante una separación en dos grupos de diagnósticos posibles para la clasificación, se exponen las tablas con los resultados obtenidos para un clasificador basado en **Naive Bayes**. Sin embargo, los resultados que obtuvimos fueron bastantes menores que los obtenidos con el método basado en Decision Tree, como comprobamos a continuación. (En este caso volvimos a probar el resto de las distribuciones, y no solo la estimación de kernel, y nos reafirmamos en el hecho de que es la más eficaz).

**Tabla 24. Resultados utilizando el método de Naive Bayes selección ordenada usando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.**

<b>Naive Bayes selección ordenada. 2 Grupos de clasificación</b>	
MatrizMezcla(Morfologicas322+Coef249	0,6533
MatrizMezcla75	0,6756
MatrizMezclakernel	0,6689
MatrizMezcla75kernel	0,6889
MatrizMezcla1010kernel	<b>0,7533</b>
MatrizMezcla75mvmn	0,4822
MatrizMezcla1010mvmn	0,4822
MatrizMezcla11mvmn	0,4822
MatrizMorfokernel	0,6489
MatrizMorfo25kernel	<b>0,7178</b>
MatrizMorfo10kernel	0,7
MatrizCoefkernel	<b>0,8356</b>
MatrizCoef50kernel	0,8044
MatrizCoef40kernel	0,78
MatrizCoef25kernel	0,7311

**Tabla 25. Resultados utilizando el método de Naive Bayes selección desordenada usando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.**

Naive Bayes selección desordenada. 2 Grupos de clasificación	
MatrizMezcla75kernel	0,6511
MatrizCoefkernel	0,8356
MatrizCoef50kernel	0,7911
MatrizCoef40kernel	0,7756
MatrizCoef25kernel	0,7511

Hay que indicar que, aunque se obtuvieron valores más o menos altos para estimaciones kernel en las que se utilizaban valores de coeficientes nada más, estos resultados no fueron útiles debido a que el resto de las simulaciones obtuvieron unos resultados muy bajos de eficiencia, y puesto que estamos más interesados en realizar un clasificador centrado en las variables morfológicas, este clasificador tampoco fue escogido en esta ocasión como el idóneo.

Por tanto, y como *conclusión* de esta comparación entre los cuatro métodos clasificatorios estudiados, utilizando para la obtención de los datos infinidad de combinaciones posibles, y considerando los dos tipos de clasificación, tanto de tres como de dos clases, se obtuvo que el clasificador basado en el método de Decision Tree es el más beneficioso en la mayoría de los casos para la división en tres clases de diagnóstico (Sanos, MCI y Alzheimer); y sin duda el más eficaz en el caso de una división de diagnósticos posibles en dos casos: Sanos y Pacientes de Riesgo. Sumado a este motivo, el hecho de que se trate de un método transparente en el que el usuario puede ver físicamente la clasificación y las divisiones en grupos que se están realizando según una u otra variable, hace de este método de clasificación, Decision Tree, el método más adecuado, y por tanto el elegido como óptimo, en este Trabajo doctoral.

NOTA:

Antes de comenzar con el siguiente apartado, es conveniente aclarar dos



puntos importantes que también se estudiaron a la hora de obtener los resultados.

- En el caso de una división entre sólo dos grupos posible, se realizó el entrenamiento incluyendo en la matriz argumento el doble de pacientes del grupo de riesgo (300), que del grupo de sanos (150). Se comprobó que la eficiencia del método no depende de que a la hora de clasificar se introduzcan más pacientes de un grupo que de otro, sino simplemente del número de pacientes incluido. Al realizar el balance disminuyendo el número total de paciente a 250 en cada grupo, la eficiencia del método Decision Tree bajó como en el caso ejemplo usando la matriz mezcla al 75%, de una eficiencia anterior del 84%, a una del 73%. Sin embargo, al realizar el balance, pero conservando el mismo número de observaciones/pacientes (150 pacientes en cada grupo), la eficiencia de este mismo método, por ejemplo, permaneció estable en torno al 84 % original.
- Concatenado con el punto anterior, indicar que se realizaron cálculos utilizando en vez de 700 de entrenamiento y 450 pacientes de test, 600 pacientes a la hora de realizar el entrenamiento y 150 para la evaluación de los clasificadores, y hay que resaltar que el rendimiento de los sistemas bajo considerablemente. Por eso añadir que la gran cantidad de pacientes con los que se trabaja en este trabajo a la hora de realizar el entrenamiento del clasificador para la obtención de un diagnóstico es un enorme punto a favor de su eficacia.

## 5.2. Estudio de otras figuras de mérito en la evaluación de los clasificadores destacados.

En este apartado realizaremos un estudio de las figuras de mérito (o índices representativos), a parte de la eficacia, que nos ayuden a obtener más información acerca de los métodos más destacados por su eficacia. De este modo se pretende especificar, dentro de los procedimientos ya seleccionados, cuáles son mejores particularmente.

Estas figuras de mérito serán las descritas anteriormente como la sensibilidad, la especificidad, las curvas ROC y las matrices de confusión.

### 5.2.1. División en 3 posibles diagnósticos (Sano, MCI, Alzheimer)

En un primer lugar realizamos el estudio sobre los métodos más favorables para la realización de la clasificación en la que nos encontramos con tres posibilidades distintas de diagnóstico.

Para empezar a realizar el análisis, escogemos entre los dos métodos óptimos de este tipo de clasificación, *QDA* y *Decision Tree*, situaciones específicas en ambos para comparar el rendimiento de los dos sistemas, en las mismas condiciones, de acuerdo a parámetros de mérito como son la sensibilidad y la especificidad. (Tomamos como resultado positivo el diagnóstico de Alzheimer).

Estas situaciones más destacadas, elegidas para la comparación, son las siguientes y resultaron tener una eficiencia como la mostrada.

**Tabla 26. Eficacia de las situaciones destacadas mostrando la comparación entre las metodologías QDA y Decision Tree, y resaltando el mix de variables y escenarios más favorables en términos de eficiencia.**

<b>Eficiencia</b>	<b>Decision Tree ordenado</b>	<b>Decision Tree desordenado</b>	<b>QDA ordenado</b>	<b>QDA desordenado</b>
Matriz Mezcla 75%	0,74	0,73	DL	DL
Matriz Mezcla 25%	0,724	0,74	0,89	0,7889
Matriz Mezcla 10%	0,67	0,65	0,746	0,5778
<b>Matriz Morfológicas 75%</b>	<b>0,73</b>	<b>0,75</b>	0,884	0,85
<b>Matriz Morfológicas _20</b>	0,68	0,68	0,56	0,4733
<b>Matriz Morfológicas _10</b>	0,677	0,66	0,4756	0,4
Matriz Coeficientes	0,69	0,6978	<b>0,91</b>	<b>0,91</b>
Matriz Coeficientes 25%	0,6756	0,6511	0,642	0,591

Como podemos comprobar mirando la tabla, el clasificador QDA tiene para los casos más relevantes, mayor eficiencia máxima, llegando hasta el 91% de eficiencia en el casode argumentos introducidos pertenecientes sólo a matrices de variables de coeficientes ydistancias.

Sin embargo, incluso con ese tipo de argumentos, la eficiencia decae abruptamente conforme vamos disminuyendo la cantidad de variables con las que trabajamos, llegando incluso a mínimos alrededor de sólo el 40% de la eficiencia. Por otro lado, elmétodo de **árboles de decisión** tiene menor eficiencia máxima, pero como ventaja importante tiene la capacidad de no bajar su eficiencia a rangos menores de un valor alrededor del 65%.

*Análisis de la Sensibilidad de los métodos.*

De acuerdo al parámetro que nos da la sensibilidad, definida como la capacidad que tiene el sistema para dar como casos positivos, los que realmente lo son (positivos correctos).

**Tabla 27. Escenarios destacados mostrando la comparación entre las metodologías QDA y Decision Tree, y resaltando el mix de variables y escenarios más favorables en términos de sensibilidad.**

Sensibilidad	Decision Tree ordenado	Decision Tree desordenado	QDA ordenado	QDA desordenado
Matriz Mezcla 75%	0,786667	0,713333	DL	DL
Matriz Mezcla 25%	0,673333	0,773333	0,8	0,66
Matriz Mezcla 10%	0,66	0,646667	0,693333	0,28667
<b>Matriz Morfológicas 75%</b>	0,746667	0,713333	0,78667	0,73333
<b>Matriz Morfológicas _20</b>	0,673333	0,666667	0,52	0,4
<b>Matriz Morfológicas _10</b>	0,633333	0,62	0,493333	0,2
Matriz Coeficientes	0,66	0,666667	0,86	0,86
Matriz Coeficientes 25%	0,83	0,826667	0,83	0,87667

A simple vista volvemos a comprobar cómo los valores máximos de sensibilidad pertenecen al método que clasifica según QDA, tanto en el caso de matrices de selección que siguen un orden, como las que no.

Sin embargo, en los casos que más nos interesan para obtener la mejora que queremos que nuestro sistema tenga con respecto a los demás, destaca más el Decision Tree. Estos casos, como ya se ha comentado, son los marcados con negrita, y serán en los que se obtenga una buena clasificación, utilizando el mínimo número de variables, y que preferiblemente estas variables sean morfológicas, ya que todo el mundo podrá entenderlas. Como vemos, en este tipo de situaciones los métodos basados en QDA tendrán una sensibilidad muy baja, incluso en algún caso de sólo el 20 % de los casos diagnosticados positivos correctos, lo que es una prueba más para decantarnos por el método basado en **árboles de decisión**.

#### *Análisis de la Especificidad de los métodos.*

De acuerdo al parámetro que nos da la especificidad, definida como la capacidad que tiene el sistema para dar como casos negativos, los que realmente lo son (negativos correctos).

**Tabla 28. Escenarios destacados mostrando la comparación entre las metodologías QDA y Decision Tree, y resaltando el mix de variables y escenarios más favorables en términos de especificidad.**

Especificidad	Decision Tree ordenado	Decision Tree desordenado	QDA ordenado	QDA desordenado
Matriz Mezcla 75%	0,86	0,8933	DL	DL
Matriz Mezcla 25%	0,8633	0,8766	0,9833	0,9633
Matriz Mezcla 10%	0,84	0,81	0,8866	0,9466
<b>Matriz Morfológicas 75%</b>	0,8733	0,83	0,98	0,9666
<b>Matriz Morfológicas _20</b>	0,86	0,8566	0,7533	0,7933
<b>Matriz Morfológicas _10</b>	0,88	0,8433	0,6966	0,9266
Matriz Coeficientes	0,8666	0,8633	0,98	0,98
Matriz Coeficientes 25%	0,64	0,6666	0,5866	0,5266

En este caso, analizando la especificidad, se ve claramente como en líneas generales el método basado en QDA es mejor que el Decision Tree, e incluso llega a tener valores de la especificidad cercanos al 100 en algunos casos (lo que quiere decir que los diagnósticos que dan como resultado 'Paciente Sano', casi en la totalidad de los casos serán acertados).

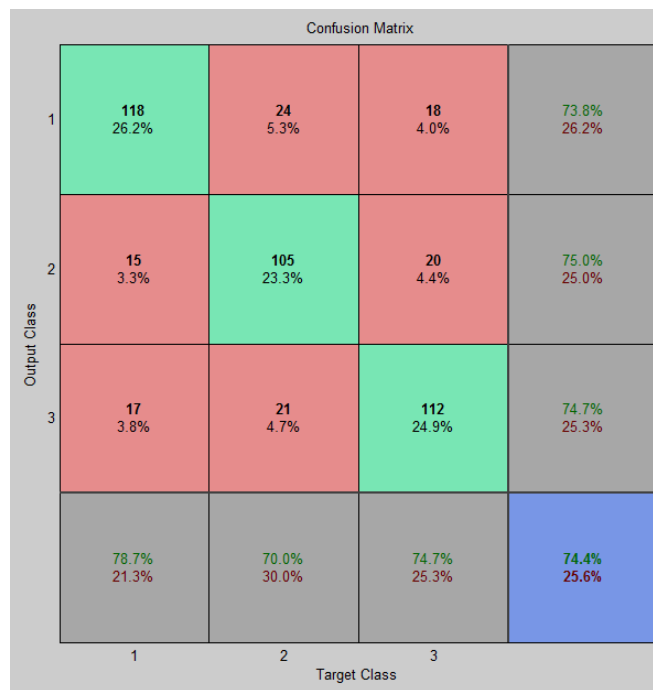
Sin embargo, y aunque es verdad que QDA posee una ventaja en este campo de la especificidad, tampoco quiere decir, como podemos observar, que el método basado en árboles de decisión tenga un valor de la especificidad mucho más bajo, y de hecho se mantiene en torno al 85% (valor considerado sobresaliente), en la mayoría de los casos, sobre todo en los importantes casos de variables morfológicas. Mientras que QDA falle de nuevo en el momento en el que se disminuye la cantidad de variables de estudio, tanto al disminuir las de coeficientes, como al disminuir las morfológicas; situándose en ambas por debajo de los valores obtenidos con Decision Tree.

Por todos estos motivos, decidimos finalmente decantarnos por el método de clasificación basado en **Decision Tree** también para la situación en la que la división entre las clases sea de tres tipos.

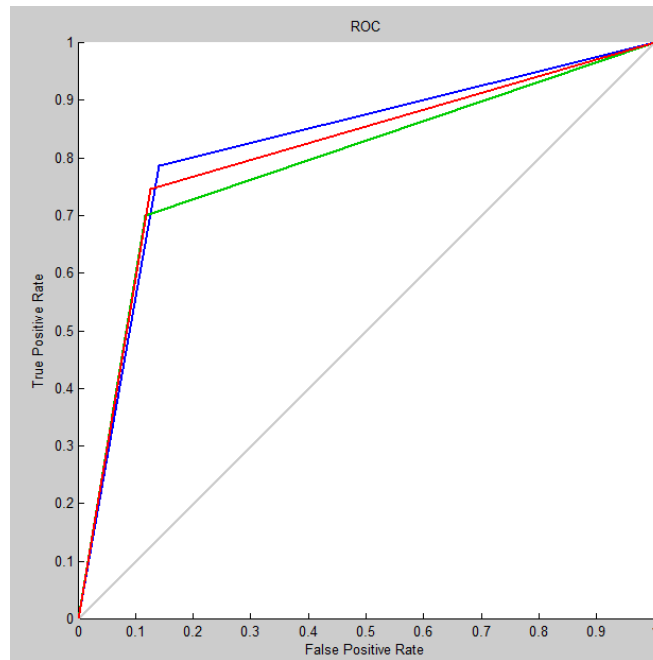
***Curvas ROC y matrices de confusión del método clasificatorio elegido.***

El siguiente paso en el análisis del método que elegimos es una exposición de las diferentes curvas ROC y matrices de confusión de algunas de las situaciones más idóneas del clasificador Decision Tree, de tal manera que podamos hacernos una idea de cuáles serán los argumentos que deberemos pasar como entrada para obtener un rendimiento lo mejor posible.

*-Matriz Variables Mezcladas 75%:(selección según orden de importancia rankingMezcla)*

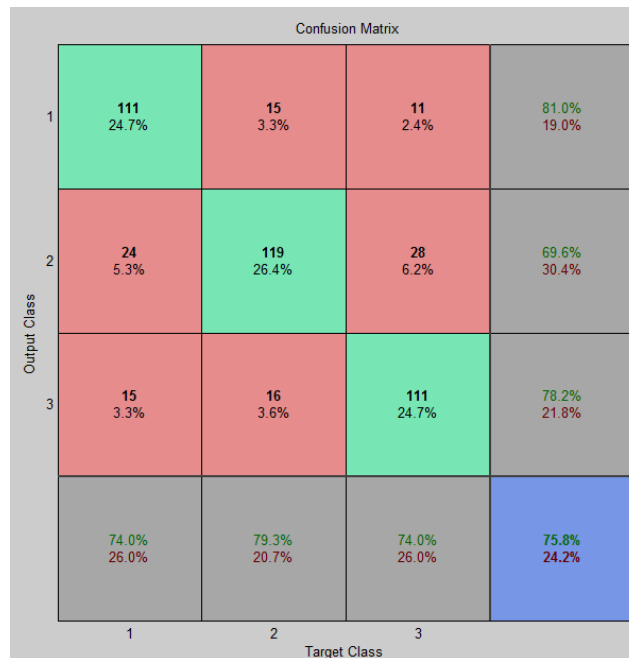


**Figura 17. Matriz de Confusión. Matriz Mezcla 75%**

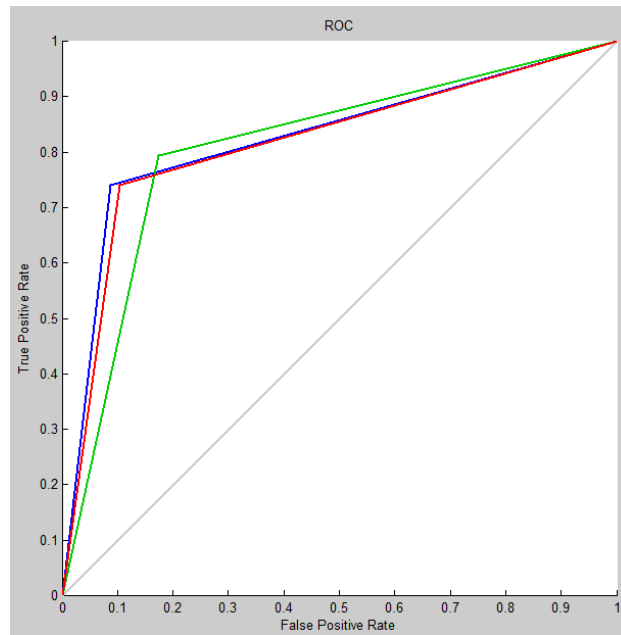


**Figura 18. Curvas ROC. Matriz Mezcla 75%**

- *Matriz Variables Morfológicas 75%: (selección sin orden de importancia)*

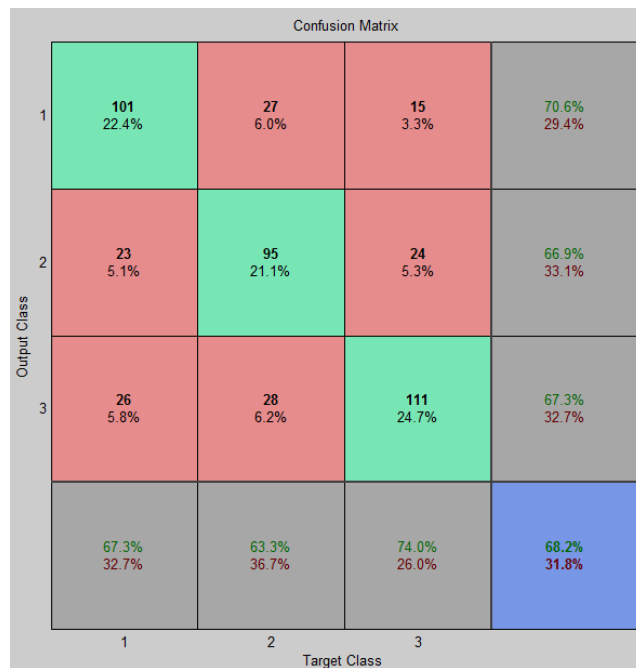


**Figura 19. Matriz de Confusión. Matriz Morfológicas desordenadas 75%**



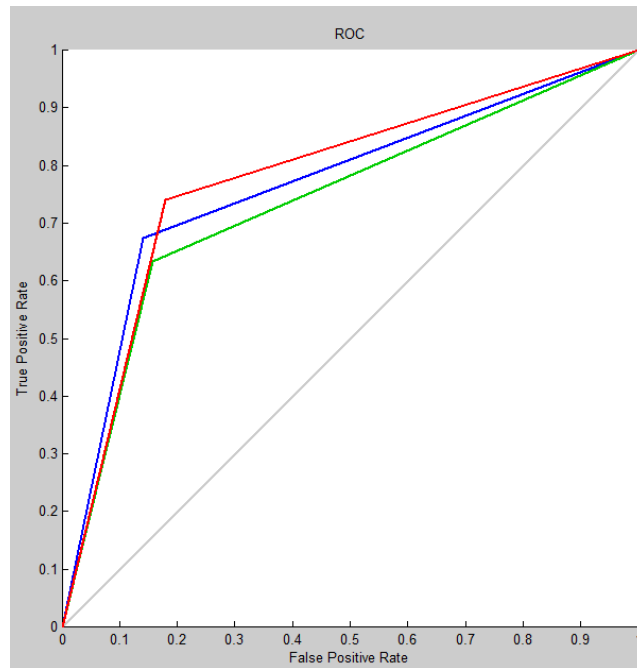
**Figura 20. Curvas ROC. Matriz Morfológicas desordenada 75%**

*-Matriz Variables Morfológicas \_20 variables: (selección según orden de importancia dado por rankingMorfo)*



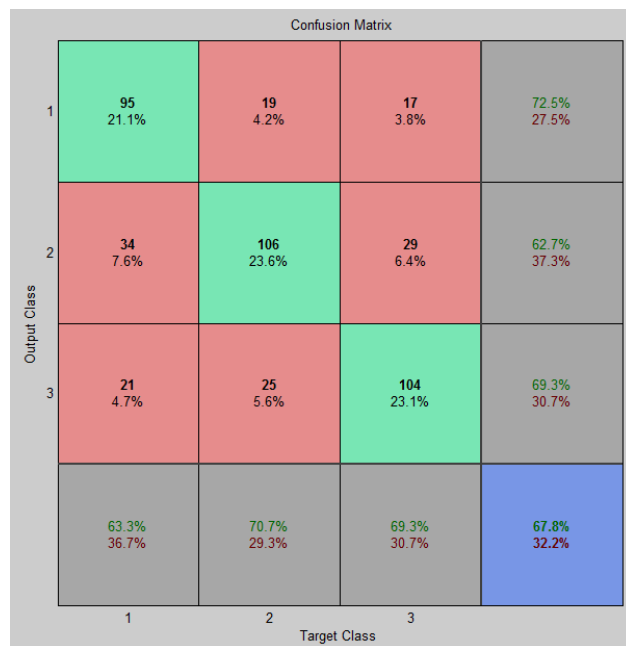
**Figura 21. Matriz de Confusión. Matriz Morfológicas\_20 variables**



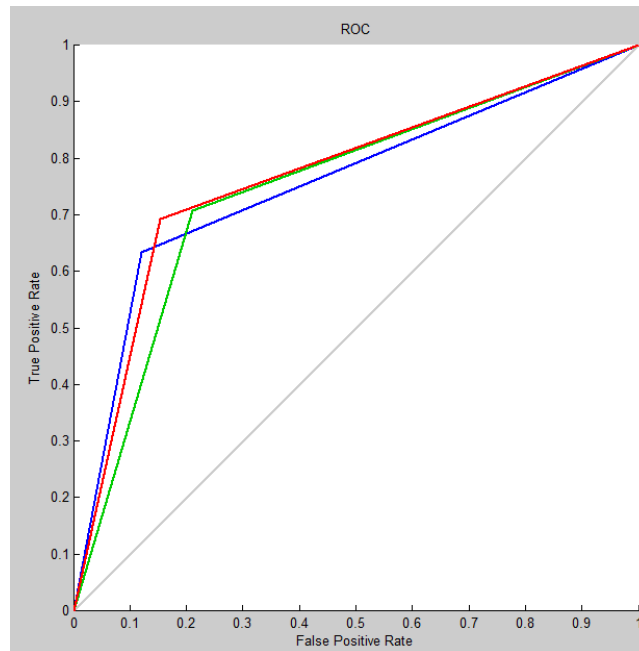


**Figura 22. Curvas ROC. Matriz Morfológicas\_20 variables**

*-Matriz Variables Morfológicas \_10 variables: (selección según orden de importancia dado por rankingMorfo)*



**Figura 23. Matriz de Confusión. Matriz Morfológicas\_10 variables**



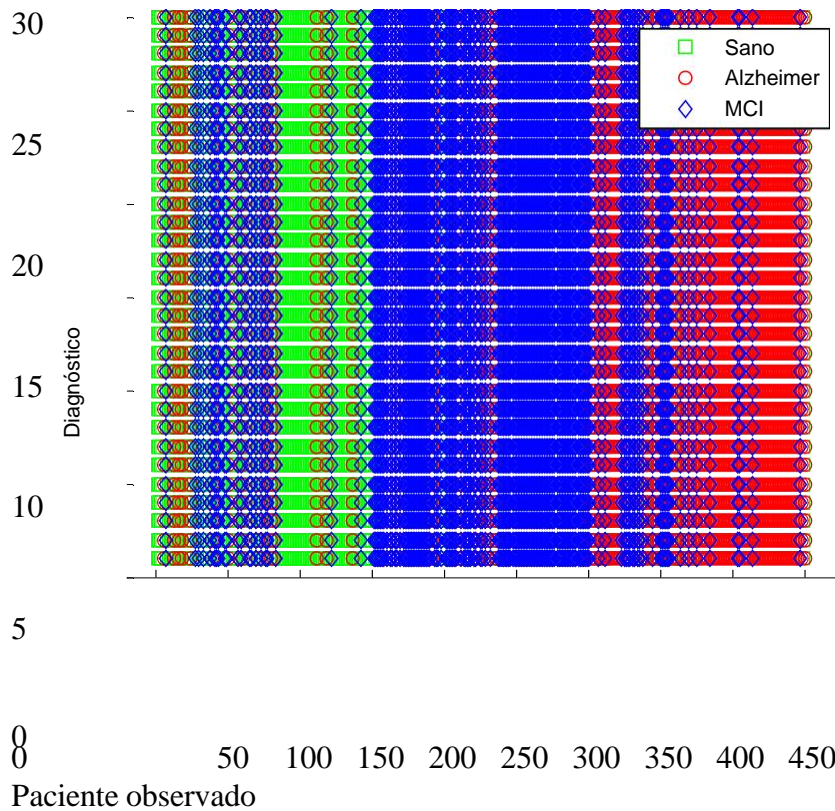
**Figura 24. Curvas ROC. Matriz Morfológicas\_10 variables**

Como podemos ver si nos fijamos en las matrices de confusión y en las curvas ROC expuestas anteriormente, la situación que nos proporciona una mayor eficiencia, y que a la vez es la más sencilla ya que sólo consiste en variables morfológicas, sería una situación en la que se escogieran el 75% de las primeras variables morfológicas, en el orden establecido original. En esta situación y utilizando el clasificador tipo Decision Tree, obtenemos, como vemos en la última casilla de la diagonal de su matriz de confusión, una eficiencia total del 75,8 %.

Las características que podemos extraer en esa situación son las siguientes, analizando los datos de sensibilidad y especificidad anteriores y los que nos proporciona la matriz de confusión y las curvas ROC para este caso (el significado de cada uno de los elementos de la matriz de confusión y de las curvas ROC está indicado en un capítulo anterior de la memoria, *apartado: Variables para medir el rendimiento de un clasificador*):

**Tabla 29. Clasificación mediante Decision Tree de Matriz Morfológicas al 75% sin orden de selección, métricas sobre su rendimiento.**

<b>Eficiencia total</b>	<b>75,80%</b>
Sensibilidad	71,00%
Especificidad	83,00%
Porcentaje de los diagnósticos que deberían haber sido Sano, que lo han sido	74,00%
Porcentaje de los diagnósticos que deberían haber sido MCI, que lo han sido	79,30%
Porcentaje de los diagnósticos que deberían haber sido Alzheimer, que lo han sido	74,00%
Veracidad del resultado de diagnóstico Sano (porcentaje de positivos, del total de positivos, línea azul de la curva ROC)	81,00%
Veracidad del resultado de diagnóstico MCI (línea verde curva ROC)	69,60%
Veracidad del resultado de diagnóstico Alzheimer (línea roja curva ROC)	78,20%



**Figura 25. Representación de la dispersión. Decision Tree Matriz Morfológicas 75% sin orden de selección**

Como datos más reseñables, podemos destacar como hemos dicho, que la eficiencia no baja del 75% total y que la especificidad y la sensibilidad poseen valores muy altos de porcentaje.

El sistema falla algo más al dar un diagnóstico de los casos de pacientes que el clasificador determina como sufren deterioro cognitivo leve (MCI), ya que sólo el 69,6 % de ellos será acertado. De todas formas, sobre todo para el caso de veracidad de un diagnóstico de Alzheimer, el porcentaje ronda el 80%, y ese es el que se considera más importante, ya que un diagnóstico final de EA, debe de ser un diagnóstico con una elevada tasa de acierto cuando ya se le da al paciente.

El árbol de decisión creado para esta clasificación se expone a continuación (Al ser tan grande, muchas etiquetas se superponen, por lo que representamos el árbol completo, y después una representación sin etiquetar los nodos de decisión).



Figura 26. Árbol de Decisión. Matriz Morfológicas 75% siguiendo un orden establecido de Simplificación.

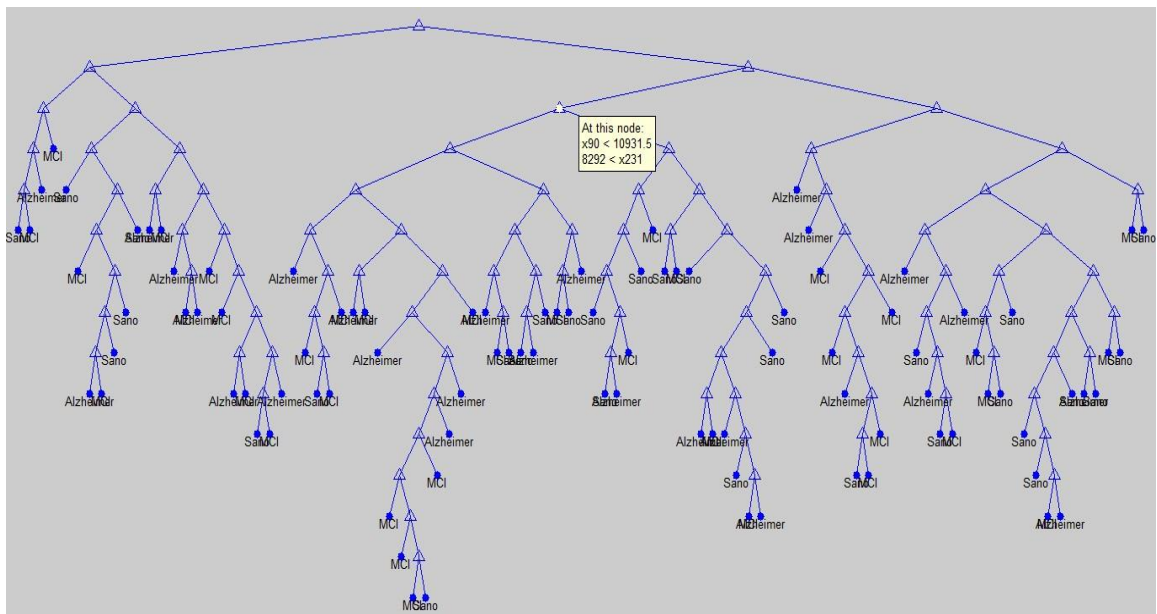
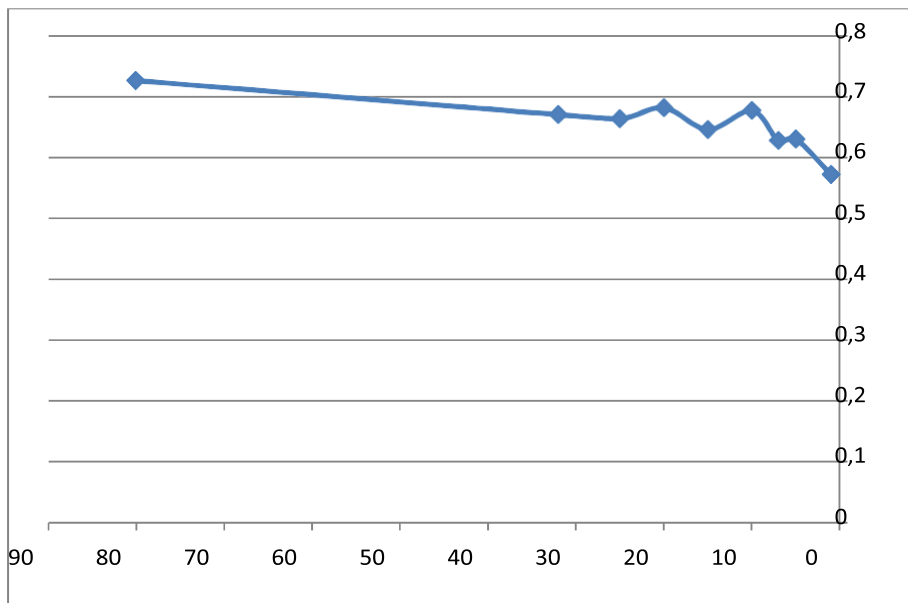


Figura 27. Árbol de Decisión. Matriz Morfológicas 75% siguiendo un orden establecido de Simplificación. Sin etiquetas en los nodos de decisión



**Figura 28. Gráfico de la variación de la eficiencia disminuyendo el número de variables morfológicas. Decision Tree. 3 grupos de clasificación. Caso de selección con orden establecido.**

De todas formas, y debido a que como hemos repetido incontables veces, uno de los objetivos de este trabajo era obtener la mayor eficacia utilizando el mínimo de variables posibles, y que a poder ser estas variables fueran del tipo morfológico; el resultado que nos da el realizar esta clasificación, con una muy pequeña cantidad de variables morfológicas, como por ejemplo 10 solamente, sigue rondando una eficacia total del 70%.

Este dato significativo lo sacamos de la observación de la gráfica anterior, en la que se ve como disminuyendo las variables morfológicas utilizadas para el estudio, el uso de las 10 variables ronda un valor de la eficiencia del 70 % como hemos comentado antes. Se ha usado para la elección de esta cantidad mínima el gráfico que representa la variación de la eficiencia disminuyendo las variables morfológicas en las que la simplificación se realizó siguiendo el orden establecido por *rankingmorfo*, ya que es la simplificación que nos daba mejores resultados desde el punto de vista de la eficiencia.

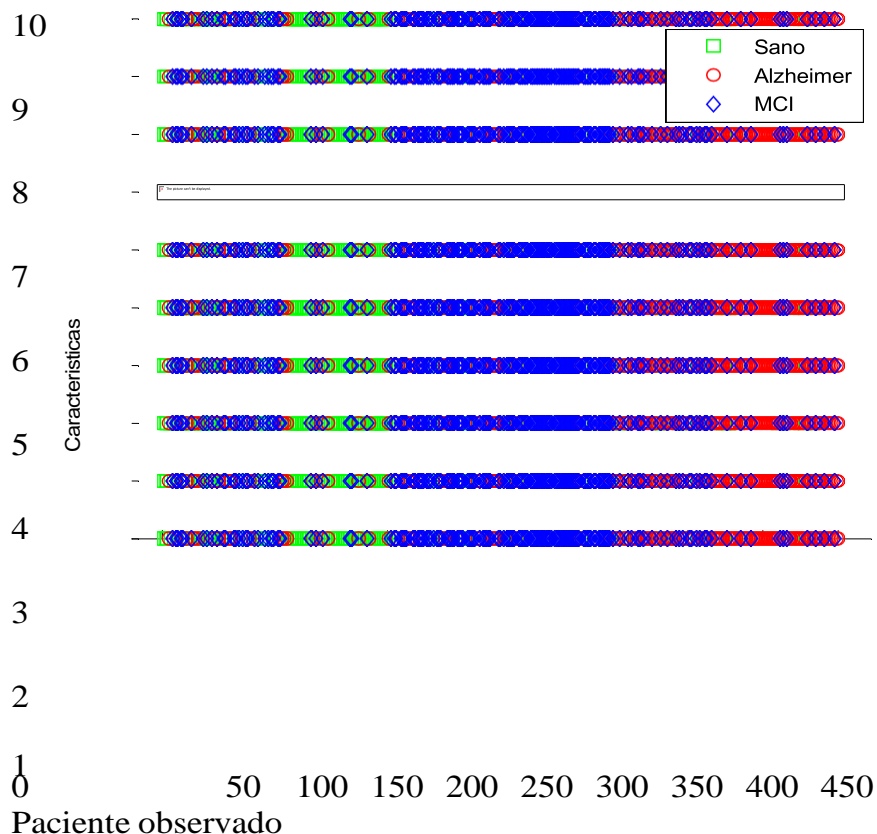
Por lo tanto, describimos en la siguiente tabla sus características finales, ya que a parte de la anterior situación escogida para el clasificador final, también vamos a

escoger como alternativa esta otra configuración, ya que con ésta el médico sólo tendrá que detectar las 10 variables morfológicas sobre la imagen de RMN del paciente, pasarla por el clasificador ya entrenado, y dar un diagnóstico final con una probabilidad relativamente alta (esta probabilidad es aceptable, en torno al 70%, sobre todo si se trata de un primer análisis, al menos para que el médico pudiera hacerse una idea de la situación).

**Tabla 30. Clasificación mediante Decision Tree de Matriz Morfológicas \_10 variables con orden de selección, métricas sobre su rendimiento.**

<b>Eficiencia total</b>	<b>67,80%</b>
Sensibilidad	63,00%
Especificidad	88,00%
Porcentaje de los diagnósticos que deberían haber sido Sano, que lo han sido	63,00%
Porcentaje de los diagnósticos que deberían haber sido MCI, que lo han sido	70,70%
Porcentaje de los diagnósticos que deberían haber sido Alzheimer, que lo han sido	69,00%
Veracidad del resultado de diagnóstico Sano (porcentaje de positivos, del total de positivos, línea azul de la curva ROC)	73,00%
Veracidad del resultado de diagnóstico MCI (línea verde curva ROC)	62,70%
Veracidad del resultado de diagnóstico Alzheimer (línea roja curva ROC)	69,30%

La representación de los diagnósticos de cada paciente, en forma de dispersión, es la que se muestra en la siguiente figura:



**Figura 29. Representación de la dispersión. Decision Tree con Matriz Morfológicas\_10 variables**

Como podemos observar, casi todos los resultados rondan una media del 70% en su evaluación en este caso. De todas formas, cabe remarcar el gran porcentaje de especificidad del método, casi del 90%, lo que indica que con este método, los casos que hayan sido diagnosticados como negativos de EA, suelen ser correctos.

Por otro lado, se vuelve a dar el caso en el que la veracidad obtenida para el diagnóstico de pacientes MCI, es la menor. La explicación de este fenómeno radica en que, al ser el caso intermedio, las clasificaciones de sujetos que no se decanten claramente por un diagnóstico de Paciente Sano, ó por uno de Paciente con EA, serán clasificados dentro del grupo intermedio, Pacientes con MCI. Por esto, la



cantidad de diagnósticos a la salida de MCI que en realidad no deberían de serlo, será más alta que para los demás, por lo que la veracidad de este tipo de diagnóstico disminuye.

Es muy importante para culminar objetivos, saber de qué variables se tratan a la hora de seleccionar las 10 primeras en orden de importancia, morfológicas, para la clasificación.

El siguiente es el orden de importancia y de aparición de las variables:

**Tabla 31. Variables morfológicas más importantes utilizando la clasificación en 3 grupos.**

1	Área total .....	Corte valor 27 eje Z
2	Área total región hipocampal .....	Región hipocampal
3	Coordenada Y en la que se encuentra el Centroide .....	Corte valor 85 eje Y
4	Vol. total de píxeles con intensidad > 0,5(imagen binaria) .....	Corte valor 27 eje Z
5	Orientación .....	Corte valor 117 eje Y
6	Orientación .....	Corte valor 37 eje Z
7	Coordenada Y en la que se encuentra el Centroide .....	Corte valor 35 eje Z
8	Excentricidad .....	Corte valor 30 eje Z
9	Orientación .....	Corte valor 107 eje Y
10	Excentricidad .....	Corte valor 42 eje Z

Por lo que, en realidad, el usuario o médico que dé el diagnóstico solamente tendrá que averiguar, 5 variables diferentes sobre las 9 imágenes o cortes especificadas en la tabla. Si lo desea, podría sacar las 5 variables sobre estos 9 cortes, es decir 45 variables en total, y obtendría un resultado óptimo para realizar un diagnóstico, con una eficacia del 70 % (como hemos comentado anteriormente, esto serviría en este caso como un primer diagnóstico, no definitivo, ya que 70% de eficacia es un porcentaje elevado, pero en nuestra opinión aún no suficiente como para que el diagnóstico sea definitivo).

Por último, representamos el árbol de decisión obtenido, en el que podremos observar como la primera variable, la décima y la séptima (ver tabla anterior), son las primarias o decisivas para la clasificación. La representación se ha realizado



**Tabla 32. Eficiencia estudiada para diferentes situaciones utilizando Decision Tree con 2 grupos de clasificación; resaltando el mejor escenario de mix de variables posible.**

<b>Eficiencia</b>	
Matriz Mezcla ordenada	0,844
Matriz Mezcla 25% desordenada	<b>0,864</b>
Matriz Mezcla 10Morfo 10Coef ordenada	0,831
<b>Matriz Morfológicas ordenada</b>	0,855
<b>Matriz Morfológicas 75% ordenada</b>	0,853
<b>Matriz Morfológicas _15</b>	0,802
<b>Matriz Morfológicas _10</b>	0,804
Matriz Coeficientes 25% desordenada	0,824
Matriz Coeficientes _20 desordenada	0,795

Por lo que vemos que en casi todos los casos se alcanza una eficiencia total superior al 80 %, e incluso de más del 85% en algunos casos (porcentaje sobresaliente de eficiencia en estos casos).

***Análisis de la Sensibilidad de los métodos.***

De acuerdo al parámetro que nos da la sensibilidad, definida como la capacidad que tiene el sistema para dar como casos positivos, los que realmente lo son (positivos correctos).

**Tabla 33. Sensibilidad estudiada para diferentes situaciones utilizando Decision Tree con 2 grupos de clasificación**

<b>Sensibilidad</b>	
Matriz Mezcla ordenada	0,88
Matriz Mezcla 25% desordenada	0,89
Matriz Mezcla 10Morfo 10Coef ordenada	0,896667
<b>Matriz Morfológicas ordenada</b>	0,903333
<b>Matriz Morfológicas 75% ordenada</b>	0,903333
<b>Matriz Morfológicas _15</b>	0,913333
<b>Matriz Morfológicas _10</b>	0,896667
Matriz Coeficientes 25% desordenada	0,876667
Matriz Coeficientes _20 desordenada	0,846667

Por lo que vemos que los casos en los que se realiza la clasificación utilizando solamente variables morfológicas (aunque en los otros el valor de la sensibilidad también es muy alto), son los casos en los que se consigue mayor sensibilidad, del orden del 90 % para todos los supuestos de uso de variables morfológicas únicamente.

***Análisis de la Especificidad de los métodos.***

De acuerdo al parámetro que nos da la especificidad, definida como la capacidad que tiene el sistema para dar como casos negativos, los que realmente lo son (negativos correctos).

**Tabla 34. Especificidad estudiada para diferentes situaciones utilizando Decision Tree con 2 grupos de clasificación**

<b>Especificidad</b>	
Matriz Mezcla ordenada	0,773333
Matriz Mezcla 25% desordenada	0,813333
Matriz Mezcla 10Morfo 10Coef ordenada	0,7
<b>Matriz Morfológicas ordenada</b>	0,76
<b>Matriz Morfológicas 75% ordenada</b>	0,753333
<b>Matriz Morfológicas _15</b>	0,58
<b>Matriz Morfológicas _10</b>	0,62
Matriz Coeficientes 25% desordenada	0,72
Matriz Coeficientes _20 desordenada	0,693333

Observamos un problema en el caso de la especificidad, y es que es bastante menor que la sensibilidad. Sin embargo, incluso con el uso de muy pocas variables, sigue manteniéndose al menos al 60%.

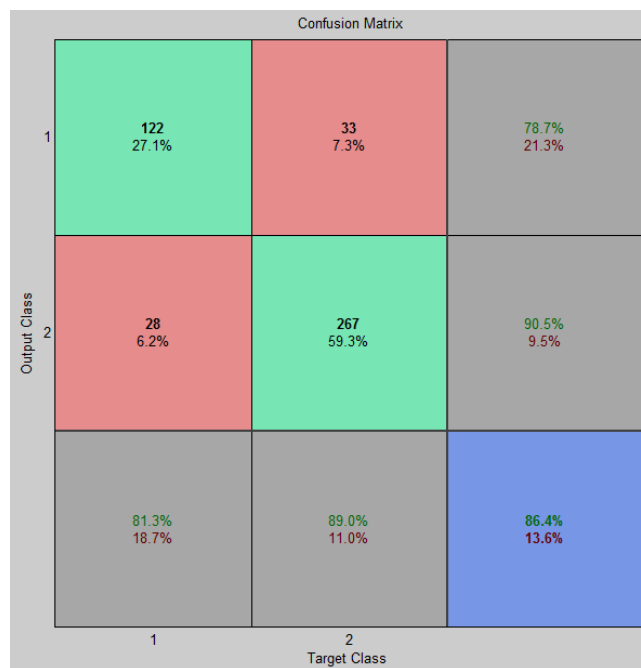
Por otro lado, en nuestro caso supuesto en el que los positivos estén relacionados con un diagnóstico de EA, el que la especificidad sea baja no es tan grave como que lo fuera la sensibilidad; ya que no es lo mismo equivocarse con una probabilidad alta diagnosticándole EA a un paciente; que hacerlo diciéndole que está sano. Lógicamente, al saber que la especificidad es baja, se realizarían más pruebas para corroborar el diagnóstico de Sano, pero sin embargo si fuera al revés, el paciente no estaría tan satisfecho con el resultado obtenido, e incluso se asustaría y se pondría

siempre en lo peor.

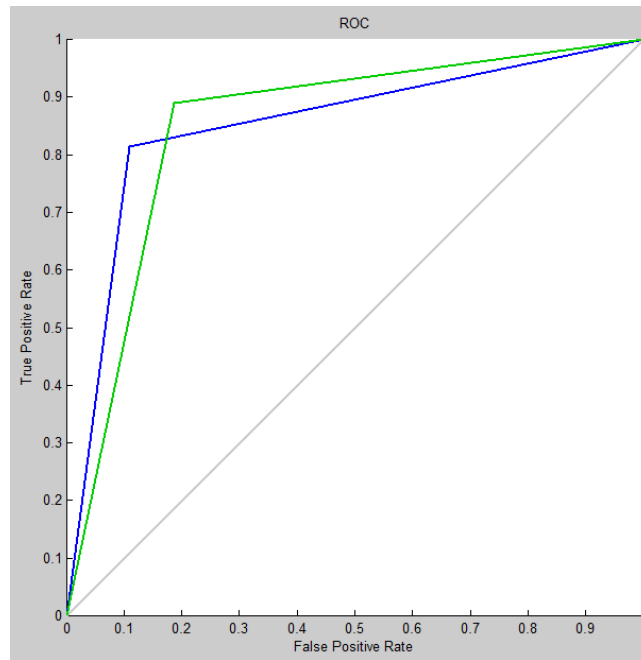
***Curvas ROC y matrices de confusión del método clasificatorio elegido.***

El siguiente paso en el análisis del método que elegimos es una exposición de las diferentes curvas ROC y matrices de confusión de algunas de las situaciones más idóneas del clasificador Decision Tree, de tal manera que podamos hacernos una idea de cuáles serán los argumentos que deberemos pasar como entrada para obtener un rendimiento lo óptimo posible.

- *Matriz Variables Mezcla 25%: (selección sin orden de importancia)*

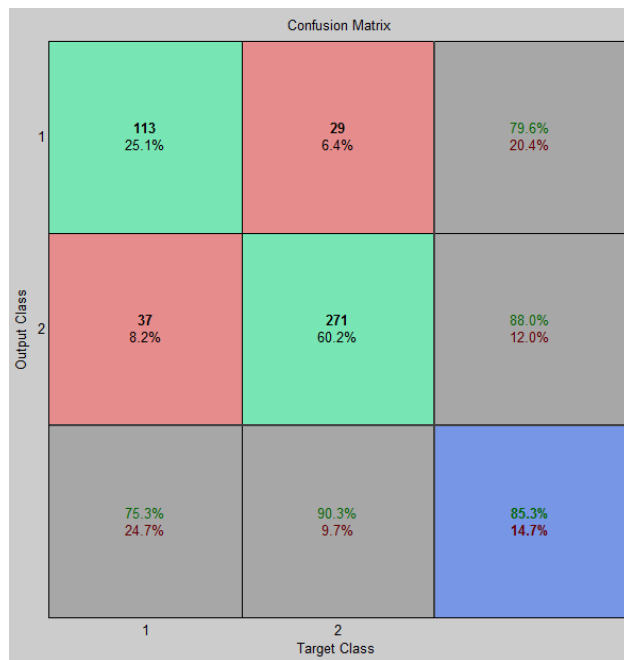


**Figura 31. Matriz de Confusión. Matriz Mezcla 25%. Decision Tree 2 grupos.**

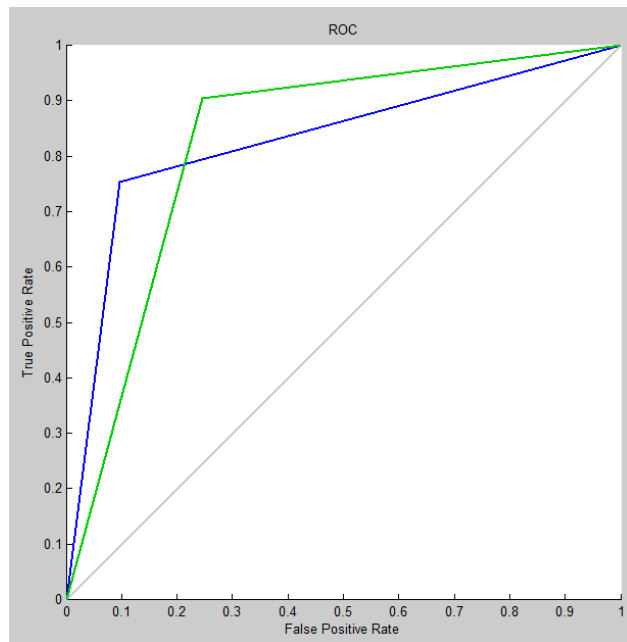


**Figura 32. Curvas ROC. Matriz Mezcla 25%. Decision Tree 2 grupos.**

*-Matriz Variables Morfológicas 75%: (selección según orden de importancia dado por rankingMorfo)*

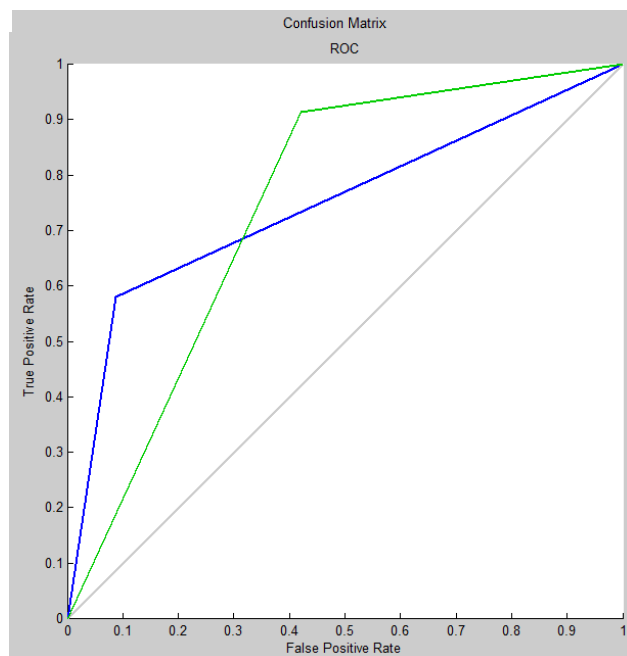


**Figura 33. Matriz de Confusión. Matriz Morfológicas 75%. Decision Tree 2 grupos.**



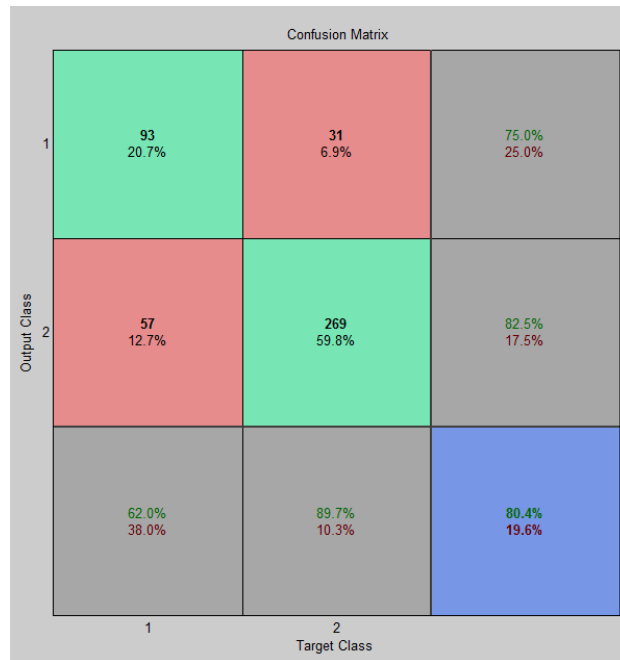
**Figura 34. Curvas ROC. Matriz Morfológicas 75%. Decision Tree 2 grupos.**

*-Matriz Variables Morfológicas \_15 variables: (selección según orden de importancia dado por rankingMorfo)*

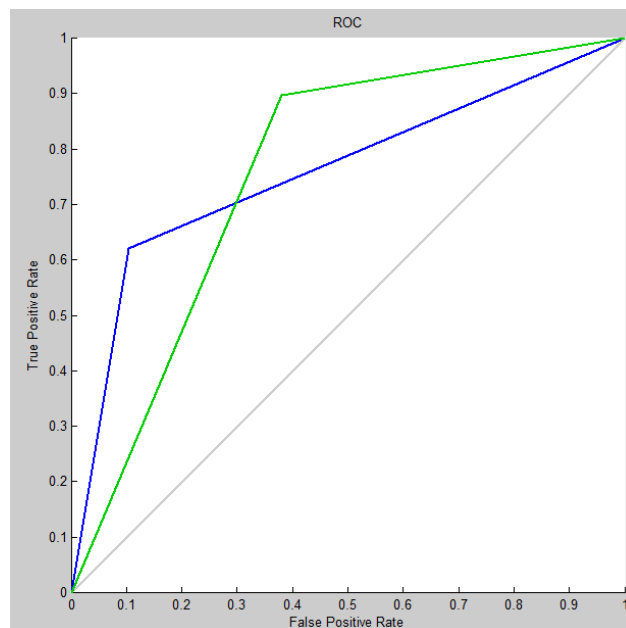


**Figura 35. Curvas ROC. Matriz Morfológicas\_15 variables. Decision Tree 2 grupos.**

- *Matriz Variables Morfológicas \_10 variables: (selección sin orden de importancia)*



**Figura 36. Matriz de Confusión. Matriz Morfológicas \_10 variables. Decision Tree 2 grupos.**



**Figura 37. Curvas ROC. Matriz Morfológicas \_10 variables. Decision Tree 2 grupos.**

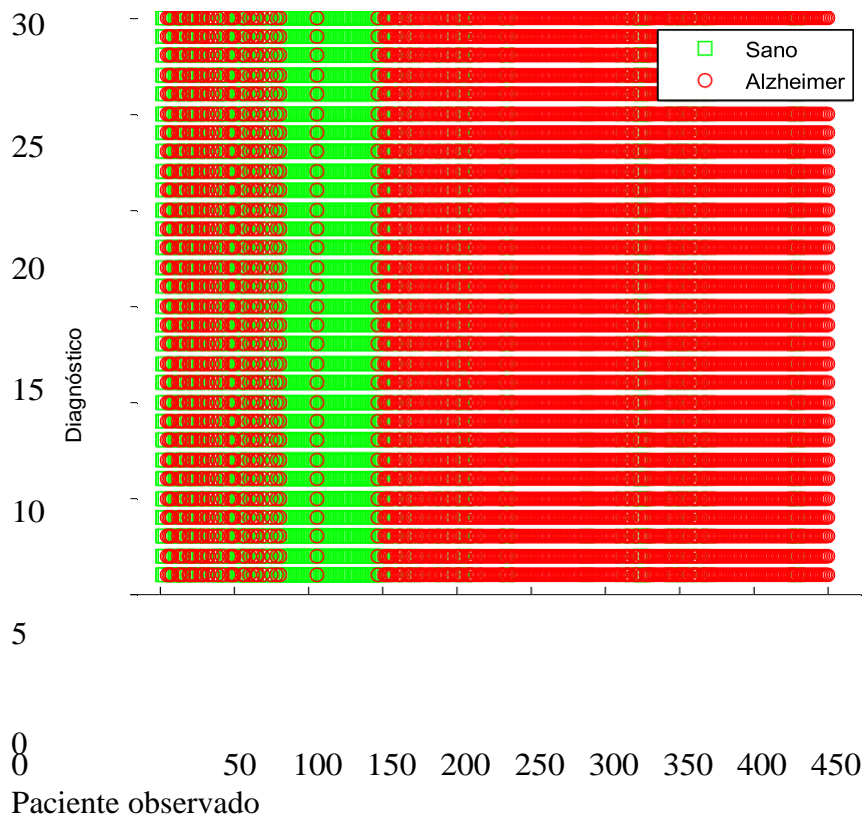


Como podemos ver si nos fijamos en las matrices de confusión y en las curvas ROC expuestas anteriormente, la situación que nos proporciona una mayor eficiencia, y que a la vez es la más sencilla ya que sólo consiste en variables morfológicas, sería una situación en la que se escogieran el 75% de las primeras variables morfológicas, en el orden establecido por el vector *rankingmorfo* de ordenación según las Informaciones Mutuas. En esta situación y utilizando el clasificador tipo Decision Tree, obtenemos, como vemos en la última casilla de la diagonal de su matriz de confusión, una eficiencia total del 85,3 %.

Las características que podemos extraer en esa situación son las siguientes, analizando los datos de sensibilidad y especificidad anteriores y los que nos proporciona la matriz de confusión y las curvas ROC para este caso, así como la gráfica de dispersión en la que podemos observar mejor los resultados que nos dieron a la salida para el diagnóstico de cada paciente evaluado.

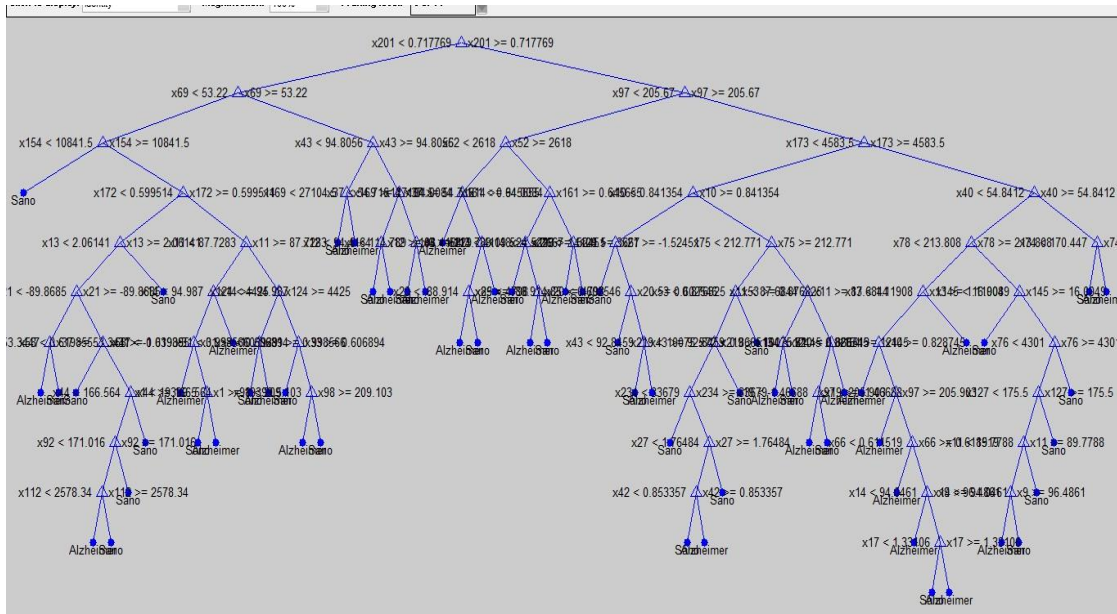
**Tabla 35. Clasificación mediante Decision Tree de Matriz Morfológicas 75%. Simplificación ordenada. 2 grupos clasificatorios. Se muestran las métricas sobre su rendimiento.**

<b>Eficiencia total</b>	<b>85,30%</b>
Sensibilidad	90,30%
Especificidad	75,30%
Porcentaje de los diagnósticos que deberían haber sido Sano, que lo han sido.	75,30%
Porcentaje de los diagnósticos que deberían haber sido Alzheimer, que lo han sido	90,30%
Veracidad del resultado de diagnóstico Sano (porcentaje de positivos, del total de positivos, línea azul de la curva ROC)	79,60%
Veracidad del resultado de diagnóstico Alzheimer (línea roja curva ROC)	88,00%



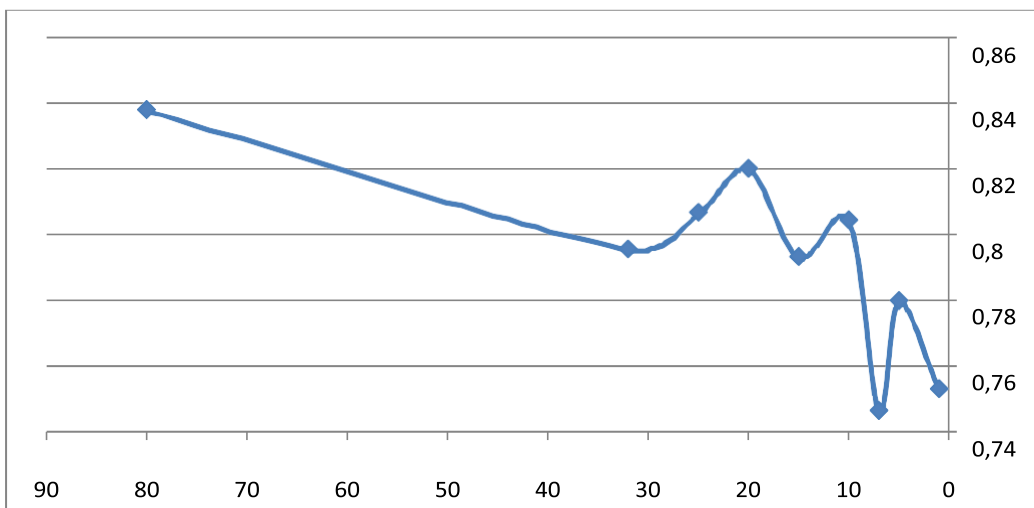
**Figura 38. Representación de la dispersión. Decision Tree Matriz Morfológicas 75%. Simplificación ordenada. 2 grupos**

El árbol de decisión obtenido para este caso, representado gráficamente, será el siguiente:



**Figura 39. Árbol de decisión. Matriz Morfológicas 75%. Simplificación ordenada. 2 grupos**

Donde vemos como el porcentaje de diagnósticos que deberían haber sido Sano y lo han sido, coincide con la Especificidad para el caso de esta clasificación en la que existen solo dos grupos posibles (Negativos correctos); y que el porcentaje de diagnósticos que deberían haber sido Alzheimer y lo han sido, coincide con la Sensibilidad en estos casos (Positivos correctos).



**Figura 40. Gráfico de la variación de la eficiencia disminuyendo el número de variables morfológicas. Decision Tree. 2 grupos de clasificación. Caso de selección sin orden establecido.**

Observando la gráfica anterior podemos obtener un valor mínimo de variables morfológicas que nos dé igualmente una eficiencia suficientemente óptima, y en este caso vemos como con el uso de 10 variables, la eficiencia total sigue estando por encima del 80%. Elegimos para la elección la gráfica que representa la eficiencia del uso de menos variables morfológicas, elegidas sin un orden establecido para su simplificación, ya que son las que son capaces de darnos más eficiencia, para un menos número de variables.

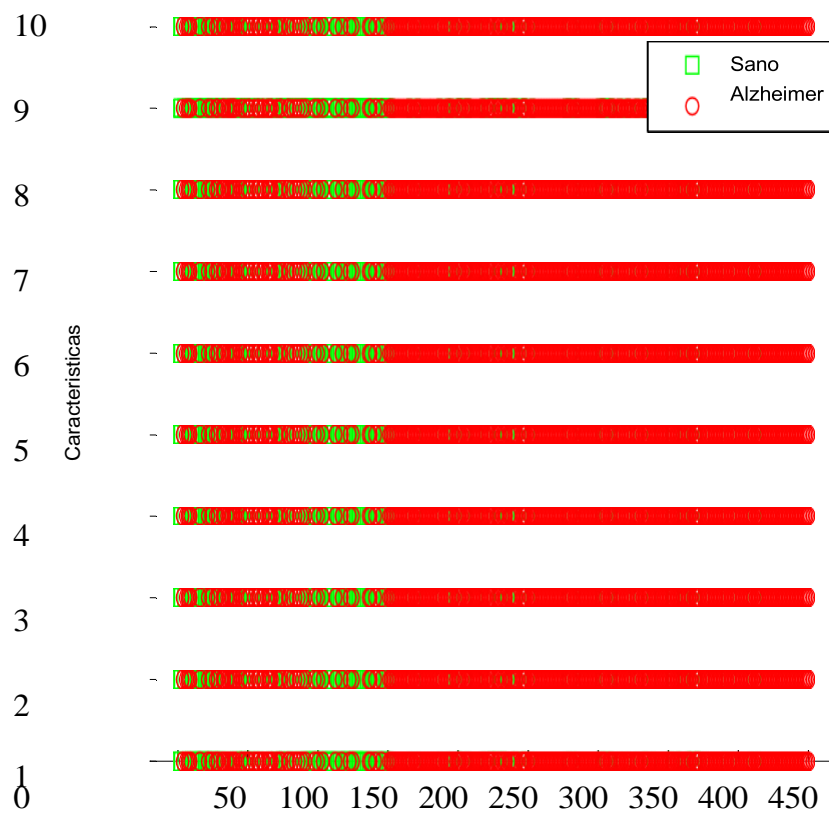
Como hemos hecho para el caso en el que había tres grupos de clasificación, cabe destacar el caso ó situación en la que le pasemos como argumentos sólo 10 variables morfológicas (que en este caso serán 10 diferentes a la clasificación en 3 grupos, ya que la selección se realizó con el orden original de la matriz de entrada al sistema).

Otra ventaja que se obtendrá será que al realizarse la selección de las variables para la simplificación en el mismo orden en el que se introdujo la matriz con las variables morfológicas para la realización de los cálculos clasificatorios; las 10 variables morfológicas que habrá que buscar coincidirán con las 10 primeras variables morfológicas obtenidas, que se asocian todas en este caso, con el corte en el valor 27 de  $Z$ . Estas variables son: el área total, el centroide ( $x_2$ ), el cuadrado delimitador ( $x_4$ ), la Longitud del Eje Mayor, la Longitud del Eje Menor, y la Excentricidad. Por lo que, con el cálculo de esas 6 variables sobre este corte, en total, se obtendrá una eficiencia de hasta el 80 %.

Los resultados generales obtenidos para esta situación son:

**Tabla 36. Clasificación mediante Decision Tree de Matriz Morfológicas \_10 variables desordenadas. 2 grupos clasificatorios. Se muestran las métricas sobre su rendimiento.**

<b>Eficiencia total</b>	<b>80,40%</b>
Sensibilidad	89,60%
Especificidad	62,00%
Porcentaje de los diagnósticos que deberían haber sido Sano, que lo han sido.	62,00%
Porcentaje de los diagnósticos que deberían haber sido Alzheimer, que lo han sido	89,00%
Veracidad del resultado de diagnóstico Sano (porcentaje de positivos, del total de positivos, línea azul de la curva ROC)	75,00%
Veracidad del resultado de diagnóstico Alzheimer (línea roja curva ROC)	82,50%



**Figura 41. Representación de la dispersión. Decision Tree Matriz Morfológicas \_10 variables.2 grupos**

A continuación, observamos el Árbol de Decisión correspondiente a esta situación, para intentar aclarar aún más cuáles de estas 10 variables morfológicas, son más importantes a la hora de desarrollar la clasificación.

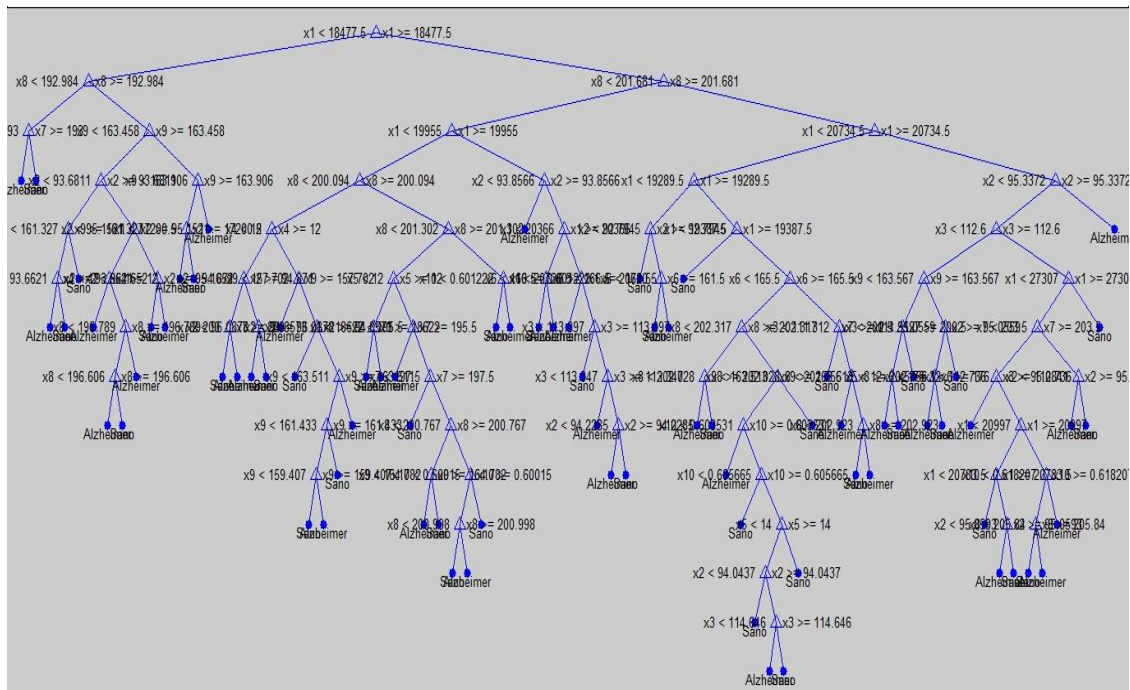


Figura 42. Árbol de decisión. Matriz Morfológicas\_10 variables.2 grupos

### 5.2.3. Conclusión

De este árbol, podemos extraer como conclusión que la primera y la octava de las variables morfológicas utilizadas, serán las más importantes a la hora del desarrollo del clasificador.

Estas variables morfológicas corresponden en este caso en el que no se sigue un orden establecido a la hora de realizar la clasificación, a dos variables morfológicas del corte de valor 27 del eje Z. La primera variable morfológica corresponde con el Área total de la imagen que representa al corte, y la octava variable morfológica, también considerada importante, corresponde con la Longitud del Eje Mayor de la elipse con los mismos momentos centrales que la imagen estudiada.

Como conclusión, se considera que únicamente se necesitarán 6 variables para el diagnóstico dentro de un grupo u otro y que la eficiencia total de aciertos supera el 80%, en esta situación en la que se realiza la clasificación entre los dos grupos posibles. Uniendo el método de Decision Tree o Árbol de Decisión, y la situación en la que se pase como argumentos para la realización de la clasificación una matriz que contenga sólo 10 componentes obtenidas de únicamente 6 variables morfológicas de un sólo corte; se puede afirmar que es la situación más beneficiosa, sencilla y transparente a la hora de realizar la clasificación y diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer o su posible riesgo de padecerla en un futuro no muy lejano.

**Tabla 37. Tabla de comparación de resultados con otros trabajos que siguen la misma línea de investigación**

	<b>3grupos división</b>	<b>2grupos división</b>	<b>Com. Mad</b>	<b>PubiMe</b>
<b>Eficiencia máxima alcanzada</b>	91% (QDA)	89,3% (QDA)	>90%	81,50%

	<b>3grupos división</b>	<b>2grupos división</b>	<b>ISI Web Knowledge</b>
<b>Sensibilidad</b>	78% (QDA)	89% (Decision Tree)	83%
<b>Especificidad</b>	98% (QDA)	81,3% (Decision Tree)	93%

Por lo que podemos concluir que, a efectos de eficiencia máxima obtenida, nuestro trabajo doctoral se mantiene dentro de los niveles de los trabajos en el mismo campo que poseen eficiencias más altas, e incluso las superan. Sin embargo, seguimos haciendo hincapié en que los resultados que nos parecieron más útiles fueron los obtenidos con un menor número de variables, utilizando solo variables del tipo morfológicas. También si comparamos desde el punto de vista de la sensibilidad y la especificidad, comprobamos como nuestro Trabajo tiene valores muy positivos de ambas figuras de mérito, e incluso llega a tener una sensibilidad y especificidad mayor que en alguno de los trabajos.





## 6. CAPÍTULO 6: Aplicación del algoritmo de clasificación a variables utilizadas para la toma de decisiones en Estimulación Cerebral Profunda.

*Este capítulo se centra en la aplicación del algoritmo de clasificación estudiado para la toma de decisiones intraoperatorias en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson mediante estimulación cerebral profunda, para ayudar en la toma de decisiones sobre las mejores coordenadas quirúrgicas a elegir para obtener un beneficio óptimo de la terapia.*

## 6.1. Aplicación del algoritmo a pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados con Estimulación Cerebral Profunda

El área más común para el tratamiento de la EP con ECP (Estimulación Cerebral Profunda), es el Núcleo Subtalámico (NST) (98) (99), el cuál es un núcleo cerebral muy pequeño (unos 3-4 mm de altura x 2-3 mm de ancho). La estimulación de estructuras vecinas podría derivar en efectos secundarios no deseados, y por lo tanto pobres resultados clínicos. La precisión en la localización y posicionamiento del electrodo es crítica durante el procedimiento quirúrgico. Además, un sistema de coordenadas estereotácticas es utilizado para identificar la estructura diana y colocar el electrodo en la localización correcta.

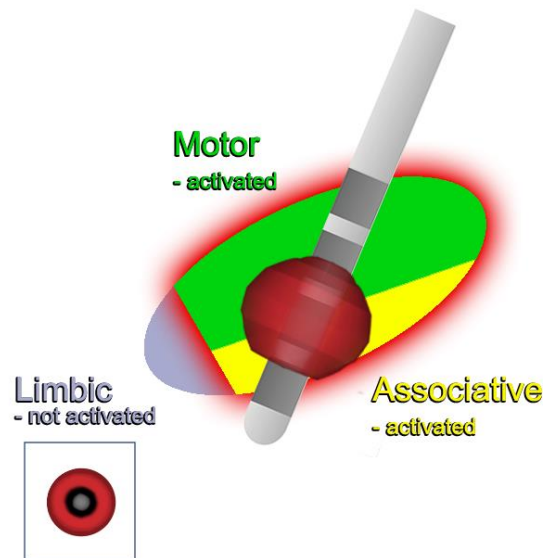
Estas coordenadas se aplican un marco de estereotaxia que se le coloca en la cabeza al paciente. Se adquieren entonces imágenes médicas (TAC y RMN), para identificar las comisuras anterior y posterior (CA-CP), y la diana objetivo. Estas “coordenadas diana” son traducidas a continuación y configuradas en el marco realizando los ajustes externos adecuados, para permitir que los electrodos sean correctamente colocados en las estructuras profundas del cerebro, guiándose el especialista por las coordenadas externas, que tienen su interpretación o correspondencia interna a nivel cerebral profundo.

En esta tesis, se aplicaron los algoritmos mencionados anteriormente para validar, según diferentes tipos de coordenadas utilizados, qué desviaciones máximas debían aparecer durante la cirugía en la colocación de los electrodos, para conseguir una terapia posterior óptima.

### 6.1.1. Materiales y método

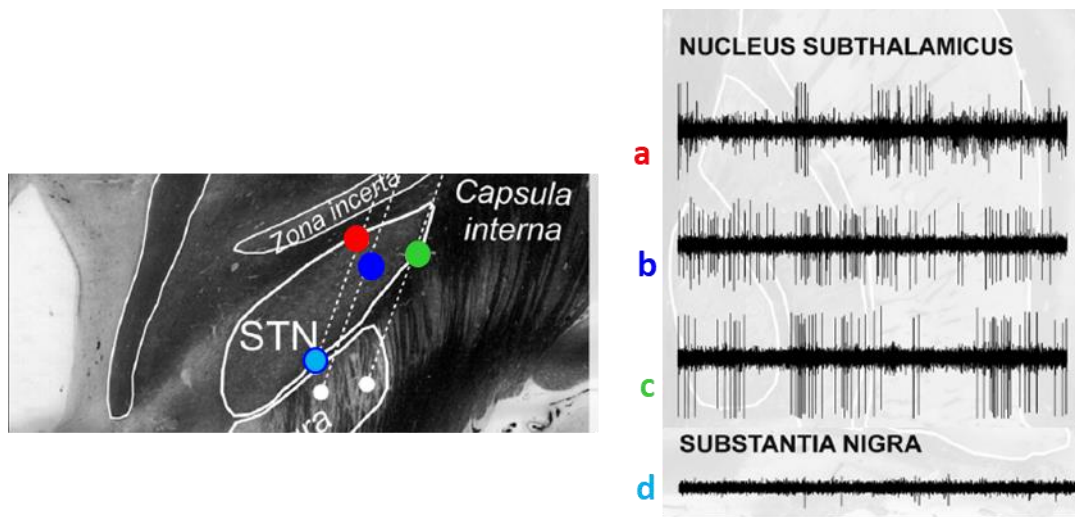
En el Hospital Central de Asturias (HUCA), se implantaron 72 electrodos usando los métodos de planificación pre-operatorios basados en las imágenes de TAC y

RMN tomadas previamente a la cirugía, para colocar el electrodo en el núcleo subtalámico, como se observa en la figura siguiente:



**Figura 43. Localización del electrodo más utilizada para la ECP aplicada a pacientes de EP. Posición del electrodo en relación a las áreas funcionales del NST y su activación con configuración monopolar de las áreas afectadas por el campo de estimulación.**

Las coordenadas estereotáxicas del NST se calcularon por el método directo y por cálculos manuales de los marcadores CA-CP. Las coordineadas neurofisiológicas y la longitud del NST, se calcularon intra-operatoriamente usando el sistema de microrregistro (MER), primero teniendo como diana las coordenadas teóricas (calculadas durante la fase de planificación pre-operatoria), para después desplazarse dependiendo de las respuestas clínicas y neurofisiológicas:



**Figura 44. Registro MER del NST y los diferentes registros dependiendo del area funcional.**

Los pacientes fueron tratados con Estimulación Cerebral Profunda utilizando una configuración óptima para la clínica, y la dosis de medicación (levodopa), se ajustó y minimizó siempre que fue posible. La escala de medición de síntomas motores (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS III), se utilizó para valorar los niveles basales de la enfermedad y la respuesta clínica a la terapia. Otras escalas se estudiaron también (UPDRS II o reducción de la medicación), pero nos centramos en este trabajo doctoral en la reducción del porcentaje de mejora en la escala UPDRS III ya que es la más utilizada para valorar la mejoría por esta terapia.

Un metaanálisis de artículos publicados para el tratamiento de la EP con ECP fue realizado para valorar las mejoras en la escala UPDRS III, en las que se asociaban a tratamientos óptimos:

**Tabla 38. Resumen de anteriores estudios clínicos de Estimulación Cerebral Profunda para pacientes con EP (100) (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107), y los resultados obtenidos en términos de mejoría clínica.**

Autor	N	Diseño	Tiempo de seguimiento	Resultados
Deuschl, 2006	78	Estudio randomizado	6 meses	41% mejora en UPDRS III
Follett, 2010	299	Multi-centrico, randomizado, ciego	24 meses	25,3% mejora en UPDRS III
Fraix, 2006	95	Prospectivo, multi-céntrico	12 meses	57% mejora en UPDRS III
Rodriguez-Oroz, 2005	69	Ciego, multi-céntrico	3-4 años	50% mejora en UPDRS III con NST y 39% mejora en Gpi
Gervais-Bernard, 2009	42	Prospectivo	5 años	55% mejora en UPDRS III
Moro 2010	51	No randomizado, prospective, ciego, multi-céntrico	5-6 años	20% (GPI) a 45% (NST) mejora en UPDRS III
Vitek 2020	157	Multi-céntrico, doble ciego, randomizado	1 año	46% (NST) mejora en UPDRS III
Timmermann 2015	40	No randomizado, prospective, multi-céntrico, abierto	1 año	62,6% (NST) mejora en UPDRS III

Observamos en el análisis para este trabajo doctoral que la mejoría máxima de media de la UPDRS III fue de un 55%; sin embargo, algunos estudios más recientes reportaron sobre un 60% de mejoría debido a nuevas tecnologías (108). Por este motivo, para este trabajo, los pacientes con más del 60% de mejoría en la escala UPDRS III fueron clasificados como “muy buena terapia” (“very successfull therapy” en nuestro algoritmo clasificador). En general, el 33% de los pacientes de la base de datos analizada fueron clasificados como “muy buena terapia”, 37% como “buena terapia” (“successful treatment” en nuestro algoritmo clasificador), y 14% como “terapia sin éxito” (“no major improvement” en nuestro algoritmo clasificador).

**Tabla 39. Grupos a comparar, basados en la respuesta clínica a la ECP, al comparar con los resultados pre-operatorios.**

<i>Very successful therapy</i>	<i>Successful therapy</i>	<i>No major improvement</i>
>60% UPDRS III mejoría	35–60% UPDRS III mejoría	<35% UPDRS III mejoría

### 6.1.2. Marco de trabajo común entre EP y EA

La Enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson son ambas enfermedades neurodegenerativas en las que ha sido probado que los pacientes responden mejor a la terapia cuando son diagnosticadas en estadios tempranos (109)

Por otro lado, la Estimulación Cerebral Profunda se ha demostrado como una terapia indicada para el tratamiento de EP, y ha sido recientemente estudiada para AD (110) lo que nos llevó a la idea de un marco común de trabajo al estar este trabajo doctoral utilizando algoritmos útiles para la toma de decisiones tanto en el diagnóstico como tratamiento de estas terapias con metodologías similares.

El trabajo realizado durante esta tesis doctoral presenta una clasificación de pre-diagnóstico que podría ser explorada para PD ya que los marcadores por imagen en este tipo de enfermedades neurodegenerativas son similares, y en cualquier caso útiles para el diagnóstico de la enfermedad. Por otro lado, la metodología desarrollada se centra en métodos de clasificación para determinar potenciales resultados clínico de la terapia de ECP, que podrían potencialmente ser aplicados a AD una vez expandido y reafirmado su beneficio clínico por medio de la terapia de ECP, ya que la técnica de implante sería la misma, además del sistema de estereotaxia utilizado para ambas indicaciones.

## 6.2. Resultados obtenidos para los criterios de elección de coordenadas estereotáxicas para el tratamiento de EP con ECP.

Métodos similares de clasificación han sido aplicados para el tratamiento de la EP por medio de Estimulación Cerebral Profunda. El objetivo de estos trabajos fue optimizar el proceso quirúrgico encontrando el “gold standard” para elegir las coordenadas finales para el procedimiento (107) (111). Sin embargo, ninguno de estos trabajos clasifica y selecciona las coordenadas más importantes para predecir la respuesta clínica posterior óptima de antemano.

Aplicando los algoritmos utilizados en el diagnóstico de pacientes de EA a los pacientes de EP tratados con ECP, observamos que la longitud del NST registrada por medio del sistema MER intra-operatoriamente, estaba en rangos similares en los tres grupos ([4.36, 4.50]mm), y no fue un valor significativo para definir los mejores resultados clínicos.

El cálculo directo de coordenadas diana mostró la mayor diferencia comparada con el “gold standard” de coordenadas neurofisiológicas, con la mayor desviación en el eje Z (desv. > 2.3mm). Había un patrón similar en el cálculo de coordenadas del TAC y RMN comparados con el “gold standard” en los ejes X e Y. Sin embargo, las coordenadas calculadas por RMN variaban de forma más significativa que las calculada con el TAC cuando comparamos el eje Z. La media de desviación comparada con el “gold standard” de coordenadas neurofisiológicas no mostraba que fuese significativo para determinar mejores resultados clínicos, ya que los tres grupos de control mostraron resultados similares para las desviaciones en cada coordenada y modalidad de cálculo.

Las variables estudiadas y su clasificación correspondiente (de X1 a X15) se muestran en la siguiente tabla:



**Tabla 40. Variables clínicas estudiadas con su correspondiente clasificación asignada para el estudio.**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>
X1	Longitud neurofisiológica del NST (mm.).
X2	Dosis de medicación L-Dopa en mg. (pre-op)
X3	Desviación entre las coordenadas Xct y Xnph (mm.)
X4	Desviación entre las coordenadas Xmri y Xnph (mm.)
X5	Desviación entre las coordenadas Xdir y Xnph (mm.)
X6	Desviación entre las coordenadas Xcontrol y Xnph (mm.)
X7	Desviación entre las coordenadas Yct y Ynph (mm.)
X8	Desviación entre las coordenadas Ymri y Ynph (mm.)
X9	Desviación entre las coordenadas Ydir y Ynph (mm.)
X10	Desviación entre las coordenadas Ycontrol y Ynph (mm.)
X11	Desviación entre las coordenadas Zct y Znph (mm.)
X12	Desviación entre las coordenadas Zmri y Znph (mm.)
X13	Desviación entre las coordenadas Zdir y Znph (mm.)
X14	Desviación entre las coordenadas Zcontrol y Xnph (mm.)
X15	Dosis de medicación L-Dopa en mg. (post-op, stim ON)

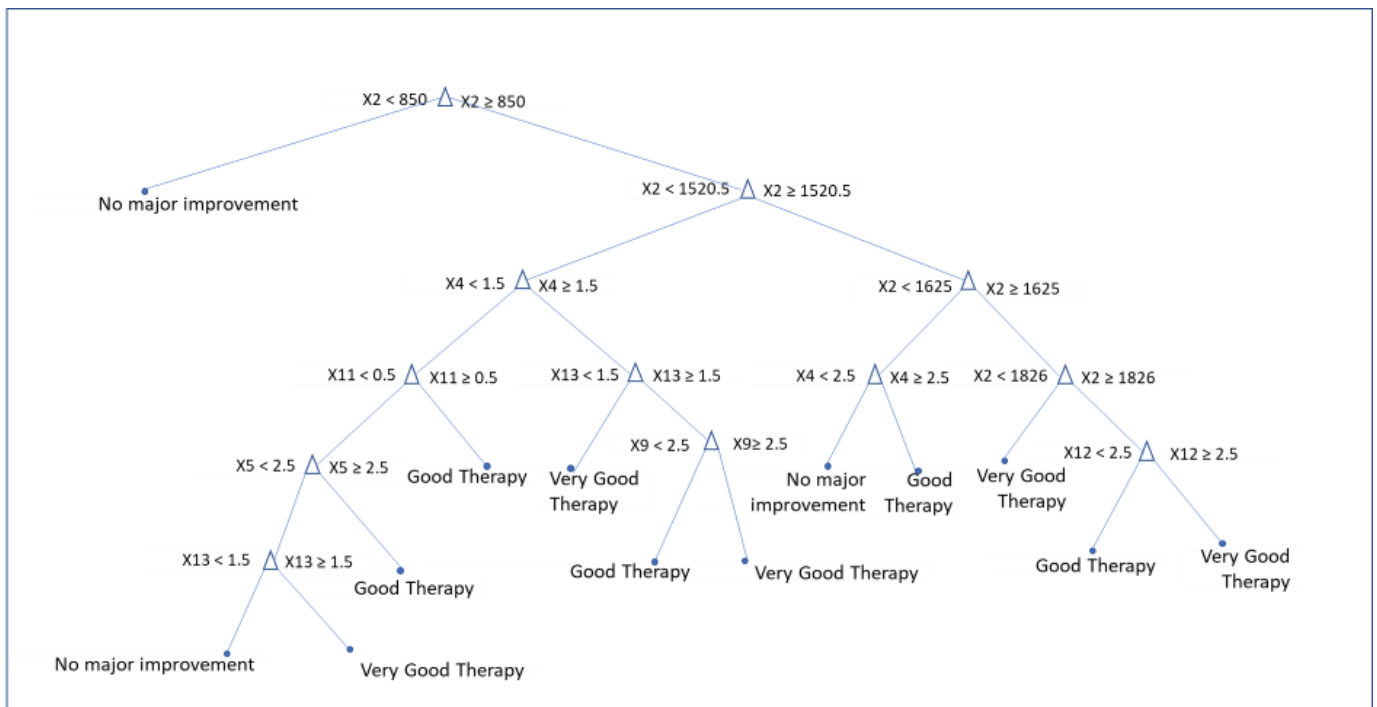
Los clasificadores de análisis de árboles de decisión se realizaron utilizando estas 15 variables clínicas como entrada. La salida de los algoritmos clasificatorios se obtuvo tras entrenar al algoritmo de clasificación con los distintos sub-grupos de estudio (y las 15 variables clínicas por sujeto estudiado). Los resultados se estudiaron siguiendo dos metodologías diferentes: considerando la medicación inicial o sin considerarla, con los siguientes puntos clave a destacar:

### 6.2.1. Clasificación de variables teniendo en cuenta la medicación inicial

El nivel de medicación es un factor clave para el éxito de la terapia por medio de ECP para la EP, y mostró un grupo de pacientes sin éxito (“no major improvement”), en aquellos que tenían una dosis de levodopa pre-operatoria <850 mg. Esto tiene sentido si consideramos que la mayoría de los pacientes elegibles para la terapia de ECP son normalmente pacientes con EP avanzado que ya están recibiendo una dosis alta de medicación.

En este trabajo, se observó que en los casos en los que la ECP fue realizada incluso cuando los pacientes no tenían pautadas altas dosis de medicación, la terapia no proporcionó mejoría significativa. Observador que, a mayor medicación preoperatoria, mayor fue el porcentaje de mejoría en la escala UPDRS III.

También observamos que la desviación entre las coordenadas calculadas por medio de RMN y las neurofisiológicas, cuando comparamos el eje X, proporcionó mejores resultados cuando la desviación era mayor. Esto significa que cuando los neurocirujanos intentan encontrar el NST intra-operatoriamente, deberían considerar que la desviación correcta debería tomarse en el eje X preferiblemente, más que en el eje Y.



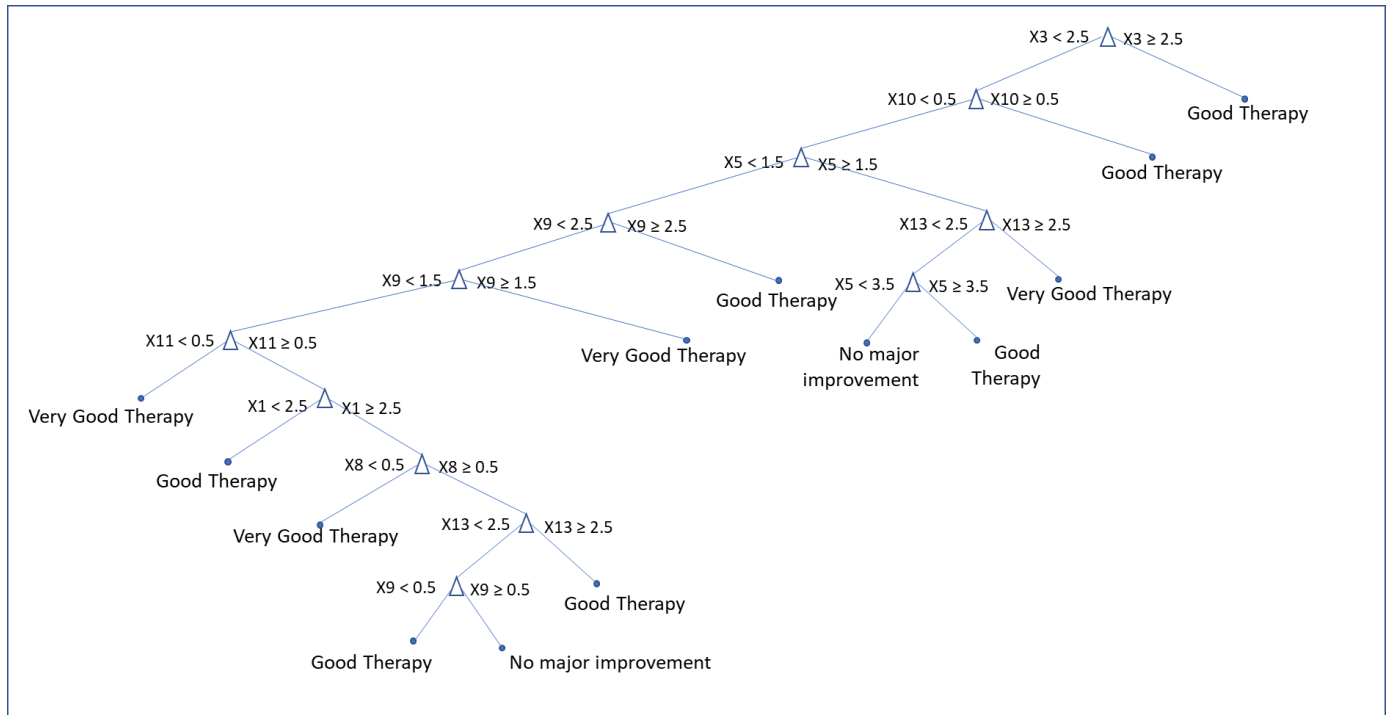
**Figura 45. Clasificación por medio de árbol de decisión incluyendo la medicación como variable de estudio. Se muestra como la variable 2 (medicación) y la 4 (desviación en el eje X entre MRI y NPH), son las variables de clasificación principales para determinar éxito en el tratamiento.**

### 6.2.2. Clasificación de variables sin tener en cuenta la medicación inicial

Como hemos definido anteriormente, las coordenadas con cálculo directo son las que añaden mayor desviación comparadas con el “gold estándar” neurofisiológico; además, éstas no deberían considerarse como primarias cuando comparamos con las coordenadas calculadas por medio de TAC o RMN.

Cuando analizamos el algoritmo de clasificación después de eliminar la medicación pre-operatoria de las variables estudiadas, se observó una salida de terapia óptima (“very Good outcome”), cuando coincidía con una desviación en el eje X de las coordenadas calculadas por TAC comparadas con las neurofisiológicas, menor a 2.5 mm y una desviación en el eje Z casi nula ( $<0.5\text{mm}$ ).

Considerando ambos análisis (con o sin medicación previa), observamos que una desviación mayor a 1.5mm de las coordenadas calculadas por RMN comparadas con el “gold standard” debería ser considerada intra-operatoriamente, pero también que los neurocirujanos no deberían desviarse más de 2.5 mm de las coordenadas calculadas pre-operatoriamente en el eje X por medio de escáner TAC.



**Figura 46. Clasificación por medio de árbol de decisión SIN incluir la medicación como variable de estudio. Se muestra como la variable 3 (desviación en el eje X entre CT y NPH), es la más importante para determinar éxito en el tratamiento.**

### 6.2.3. Discusión

Presentamos una nueva metodología basada en una base de datos de gran tamaño, que es capaz de clasificar entre tres tipos de imágenes médicas usando características que pueden ser interpretadas fácilmente por expertos (como por ejemplo Neurólogos o Neurocirujanos), y puede ayudar a la toma de decisiones, siendo un valor añadido para los especialistas a la hora de tomar decisiones sobre la colocación de los electrodos de ECP, crítica para una terapia óptima.

Esta herramienta utiliza la misma metodología que otros profesos de clasificación relacionados con imagen con otras características a elegir (disonía, temblor esencial o cualquier otra indicación con dianas cerebrales específicas definidas). Sin embargo, es importante recordad la variabilidad entre pacientes, por lo que es imposible plantear un proceso estandarizado para todas las indicaciones tratadas con ECP.

Como se observó, este método de clasificación fue validado y optimizado comprobando el mínimo número de variables a seleccionar siguiendo la selección de características mRMR. Este método de selección de variables fue aplicado y comprobado para ambas tareas, en el que tres clases diferentes fueron utilizadas (terapia con muy buenos resultados clínico, buenos o sin mejora tras la terapia, al igual que se utilizaron tres grupos para la validación de la metodología aplicando los algoritmos para AD, como ha sido descrito anteriormente en esta tesis doctoral). Para ambas terapias (EP y AD), el 10% del total del tamaño de la base de datos de variables se seleccionaron, siendo las anatómicas/morfológicas las que tuvieron mayor peso en la clasificación, confirmando a su vez el uso apropiado de estas técnicas de imagen como método estándar en la práctica médica a día de hoy.

Durante la aplicación del algoritmo en la EP, un hallazgo importante fue comprobar que la longitud del NST registrada no afectaba directamente a los resultados clínicos siempre que tuviera valores mayores de 4mm.

Los resultados también indicaron que las coordenadas calculadas basándose en la imagen de escáner TAC eran las más acertadas cuando se realizaba la planificación pre-operatoria. El cálculo directo debiera ser evitado, ya que se observó en el mismo la mayor desviación en el eje Z, lo que podría ser peligroso durante el procedimiento quirúrgico, llevando a potenciales hemorragias o estimulación no deseada.



## 7. CAPÍTULO 7: Conclusiones y trabajos futuros

*Capítulo que aporta la visión final de la Tesis sobre las aportaciones novedosas de la misma, trabajos futuros que podrían realizarse siguiendo esa línea de investigación, además de las ventajas, limitaciones y las conclusiones finales sobre los objetivos planteados.*



## 7.1. Aportaciones novedosas del trabajo

Como se ha comentado anteriormente, los puntos clave de esta Tesis Doctoral, que aportan un abordaje innovador y único en el campo de las enfermedades neurodegenerativas, son los siguientes:

- El algoritmo aplicado está validado y depurado utilizando una gran base de datos (1200 pacientes), tamaño que no se ha utilizado en otros proyectos, trabajos similares.
- El marco común de aplicación entre la EP y la EA es algo novedoso ya que la aplicación de terapias como la ECP a la EA es reciente y algunos sistemas ya han obtenido el marcado CE para esta indicación. Esto es especialmente novedoso e interesante, si consideramos un abordaje integral de diagnóstico y tratamiento de este tipo de enfermedades, dentro de un marco común en el que este tipo de algoritmos pueden ayudar a optimizar ambas fases del abordaje integral a estas patologías.
- No se han encontrado estudios o trabajos en los que se comparen los diferentes sistemas de cálculo de coordenadas estereotácticas para verificar o apoyar en la toma de decisiones quirúrgica a la hora de colocar los electrodos en el punto diana ideal. Por otro lado, el hecho de que este algoritmo se haya enlazado con el potencial beneficio clínico posterior aporta un nuevo abordaje que podría ayudar a optimizar los resultados de la terapia y a optimizar los tiempos quirúrgicos a su vez, permitiendo una mayor eficiencia y el potencial beneficio para disminuir la saturación hospitalaria, aún más importante tras los recientes acontecimientos como la pandemia por COVID. Los centros sanitarios están buscando alternativas/estrategias para aumentar la eficiencia de los procesos y reducir la saturación de la ocupación

general de los hospitales.

- El procedimiento de ECP requiere en la mayoría de los casos, el uso de camas de UCI o URPA tras el procedimiento quirúrgico; este tiempo podría verse minimizado si los tiempos quirúrgicos se reducen (112). Por este motivo, este tipo de algoritmos automáticos o herramientas que ayuden a la toma de decisiones en este tipo de terapias reduciendo los tiempos, puede ser clave para conseguir liberar tiempos de uso de este tipo de recursos hospitalarios, de nuevo claves en situaciones como la recientemente vivida con COVID.

## 7.2. Limitaciones y trabajos futuros

Como limitaciones de estas bases de datos, cabe destacar que la base de datos de pacientes de EP para valorar los potenciales resultados clínicos según las coordenadas elegidas para ECP, pertenecía a un único centro, lo que puede influir en los resultados en general al aplicarlo en otros centros, en los que el procedimiento de ECP varíe en alguno de los pasos a realizar. Lo que sí podemos afirmar es que este algoritmo es válido para centros con flujo de procedimiento de ECP estandarizado o similar al centro de estudio: uso de planificación estereotáxica utilizando marcadores directos/anatómicos para el cálculo de coordenadas, y uso de valoración por imagen y de registro intra-operatorio (MER), además de una verificación final por medio de escáner TAC sobre la localización de los electrodos.

Como propuesta, en trabajos futuros podría ampliarse la base de datos a diferentes centros con patrones al menos similares, aunque con ciertas diferencias en el flujo quirúrgico, para demostrar si este algoritmo pudiera ser extrapolable a nivel general en el tratamiento de la EP por medio de ECP.

Por otro lado, aunque la comparación y marco de trabajo común en la aplicación del algoritmo a ambas patologías (AD y EP), ha sido demostrado anteriormente, cabe mencionar una potencial limitación en el hecho de que existen biomarcadores

adicionales a los principales de anatomía y matemáticos estudiados en este trabajo doctoral, para cada indicación, tales como patrones de conducta, o escalas cognitivas.

Estudios adicionales futuros deberían realizarse utilizando todo este tipo de variables en nuevas bases de datos, por indicación, ya que podría desembocar en diferencias sobre el peso o importancia de las diferentes variables en los resultados sobre los árboles de decisión formulados.

### 7.3. Conclusiones

La principal ventaja observada al comparar las bases de datos utilizadas como estudio durante esta tesis doctoral, y otras en la misma línea de investigación, fue el tamaño muestral utilizado, muy por encima de publicaciones o vías de trabajo similares.

Además, no existen estudios similares que apliquen este tipo de algoritmo para la toma de decisiones, para comparar y valorar cuáles serían las mejores coordenadas que utilizar para conseguir una terapia óptima por ECP para la EP.

El hecho de que se hayan utilizado datos de solo un centro cuando se ha aplicado el algoritmo a la EP, también es positivo en el sentido de que no se introdujeron desviaciones en los resultados derivados de diferencias en el flujo quirúrgico propio de cada centro, lo que podría influir en los resultados; permitiendo que se haya realizado una comparación apropiada entre las diferentes técnicas para el cálculo de coordenadas del procedimiento de ECP.

Como ventaja adicional del uso de estas bases de datos, podemos concluir que los puntos en común entre ambas indicaciones con respecto a marcadores de atrofia cerebral, nos llevan a pensar que el algoritmo de diagnóstico utilizado para la AD podría potencialmente aplicarse al diagnóstico temprano de pacientes con EP y

deterioro cognitivo relacionado con la EP, o al futuro uso del algoritmo de toma de decisiones de coordenadas estereotáxicas al tratar la EA con ECP como se mencionó anteriormente en esta tesis.

Por otro lado, estas bases de datos se basan en datos recogidos de forma habitual en ambas indicaciones por los profesionales sanitarios, que a día de hoy utilizan biomarcadores anatómicos a través de técnicas de imagen como marcadores críticos tanto para el diagnóstico como el tratamiento de estas patologías. Estas bases de datos de gran tamaño validan la hipótesis y la actual práctica clínica, y añaden un patrón más claro y automático para considerar y filtrar los marcadores principales a la hora de la toma de decisiones clínicas para ambos, diagnóstico y validación de potenciales resultados de la terapia aplicada, claves en particular en terapias que incluyen intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de una patología específica.

Son necesarios análisis adicionales para determinar un marcador único como indicador concreto de terapia de éxito. Mientras tanto, el uso de estos métodos de clasificación resulta interesante para reducir las variables o marcadores necesarios al mínimo, en procedimientos quirúrgicos como la ECP, a la hora de definir dónde colocar los electrodos. Esto deriva de forma directa en la optimización de la terapia de ECP y el procedimiento quirúrgico en centros en los que el registro intra-operatorio se utiliza como “gold standard”, reduciendo potencialmente los tiempos de quirófano, lo que deriva en aumento del coste-eficiencia de la terapia, y en la reducción de potenciales riesgos asociados a un mayor tiempo intra-operatorio (sedación, infecciones, etc).

Además, se demuestra que el algoritmo es útil para el diagnóstico de estas enfermedades neurodegenerativas, reconfirmando que los biomarcadores anatómicos, como hasta ahora se viene utilizando en la práctica clínica, tienen la relevancia suficiente para la toma de decisiones clínicas apropiadas.

Con el avance de la tecnología, la necesidad de algoritmos que optimicen y

automaticen la toma de decisiones de los equipos clínicos está siendo cada vez más importante. Algoritmo de automatización pre-operatorios repercutirán en la optimización de los tiempos quirúrgicos, y permitirá a los equipos multidisciplinares que practiquen terapias como la ECP, entender y estimar mejor los potenciales resultados clínicos positivos para muchos pacientes.

Estos algoritmos son también de gran utilidad para el pre-diagnóstico de diferentes indicaciones, clave en muchas de las enfermedades neurodegenerativas como la EA o la EP. En esta tesis se han demostrado resultados prometedores en la clasificación y diagnóstico temprano de la EA, y en la toma de decisiones para la elección de coordenadas quirúrgicas apropiadas para obtener los mejores resultados clínicos posteriores en la aplicación a pacientes de EP tratados con ECP.

Este trabajo permite a los profesionales sanitarios empezar a tratar estas enfermedades neurodegenerativas de forma temprana, para evitar evoluciones de las mismas más rápidas (y/o permitiendo el retraso o ralentización de síntomas derivados), y para optimizar la toma de decisiones en el tratamiento.

También remarcar, que, al contrario de la creencia anterior, la longitud del NST registrado en pacientes de EP tratados con ECP no es el mejor indicador de trayectoria quirúrgica, y muestra que su peso es menor a otras variables, cuando se utiliza para valorar que la terapia será más o menos positiva tras los seguimientos y configuración de la terapia.

Serán necesarios trabajos futuros para desarrollar la aplicación del algoritmo a la toma de decisiones quirúrgicas de forma estándar en diferentes centros implantadores de ECP en pacientes de EP, sin embargo, lo que sí demuestra ya este trabajo, y podría optimizar el flujo de trabajo hoy en día, es que las imágenes obtenidas por TAC son las óptimas y las que deberían elegirse método inicial para el cálculo de coordenadas estereotáxicas. Esto está cambiando ya que la fusión y planificación automática está en auge, reduciendo los cálculos de coordenadas de forma manual. Sin embargo, este tipo de algoritmos seguirán siendo muy útiles, independientemente del cálculo de coordenadas utilizado, ya que la comparativa

entre las mismas puede venir definida por los softwares utilizados, consiguiendo una conjunción de automatización de proceso de toma de decisión clínicas intraoperatoriamente que puedan utilizarse para la consecución de mejores resultados clínicos de manera eficiente.



## Lista de Figuras

Figura 1. Neurona (célula cerebral)	44
Figura 2. Áreas cerebrales	44
Figura 3. Espín de una partícula y momento magnético asociado	59
Figura 4. Posibilidades de orientación: lado izdo. paralela; lado dcho. antiparalela	61
Figura 5. Secuencia de cortes del plano coronal realizados con RMN	63
Figura 6. Cortes utilizados para la extracción de variables en EA y racional específico	84
Figura 7. Información en la variable estructural de cada imagen	94
Figura 8. Visualización en 3D de la imagen cerebral tomada por RMN	95
Figura 9. Visualización en 3D de la imagen cerebral tomada por RMN (otro punto del espacio)	96
Figura 10. Cortes sin normalizar de los dos sujetos (dimensiones y posición diferentes)	98
Figura 11. Cortes normalizados de los dos pacientes (mismo espacio estándar y posición)	99
Figura 12. Imagen corte materia gris (1º), Imagen corte materia blanca (2º), Imagen corte cerebral total (3º)	100
Figura 13. Árbol de decisión utilizando sólo la primera variable morfológica, en este caso el área del corte a nivel 27 del eje Z (al árbol se le ha pasado la función prune a nivel 18, por lo que está muy simplificado)	108
Figura 14. Ejemplo de estimación tipo núcleo o kernel mostrando los núcleos individuales.	112
Figura 15. Curva ROC ejemplo	113
Figura 16. Matriz de confusión para el estudio	115
Figura 17. Matriz de Confusión. Matriz Mezcla 75%	152
Figura 18. Curvas ROC. Matriz Mezcla 75%	153
Figura 19. Matriz de Confusión. Matriz Morfológicas desordenadas 75%	153
Figura 20. Curvas ROC. Matriz Morfológicas desordenada 75%	154
Figura 21. Matriz de Confusión. Matriz Morfológicas_20 variables	154
Figura 22. Curvas ROC. Matriz Morfológicas_20 variables	155
Figura 23. Matriz de Confusión. Matriz Morfológicas_10 variables	155
Figura 24. Curvas ROC. Matriz Morfológicas_10 variables	156
Figura 25. Representación de la dispersión. Decision Tree Matriz Morfológicas 75% sin orden de selección	158
Figura 26. Árbol de Decisión. Matriz Morfológicas 75% siguiendo un orden establecido de Simplificación.	159
Figura 27. Árbol de Decisión. Matriz Morfológicas 75% siguiendo un orden establecido de Simplificación. Sin etiquetas en los nodos de decisión	159
Figura 28. Gráfico de la variación de la eficiencia disminuyendo el número de variables morfológicas. Decision Tree. 3 grupos de clasificación. Caso de selección con orden establecido.	160
Figura 29. Representación de la dispersión. Decision Tree con Matriz Morfológicas_10 variables	162
Figura 30. Árbol de Decisión. Matriz Morfológicas_10 variables siguiendo orden de simplificación. 2 grupos.	164
Figura 31. Matriz de Confusión. Matriz Mezcla 25%. Decision Tree 2 grupos.	167
Figura 32. Curvas ROC. Matriz Mezcla 25%. Decision Tree 2 grupos.	168
Figura 33. Matriz de Confusión. Matriz Morfológicas 75%. Decision Tree 2 grupos.	168
Figura 34. Curvas ROC. Matriz Morfológicas 75%. Decision Tree 2 grupos.	169
Figura 36. Curvas ROC. Matriz Morfológicas_15 variables. Decision Tree 2 grupos.	169
Figura 37. Matriz de Confusión. Matriz Morfológicas_10 variables. Decision Tree 2 grupos.	170
Figura 38. Curvas ROC. Matriz Morfológicas_10 variables. Decision Tree 2 grupos.	170
Figura 39. Representación de la dispersión. Decision Tree Matriz Morfológicas 75%. Simplificación ordenada. 2 grupos	172
Figura 40. Árbol de decisión. Matriz Morfológicas 75%. Simplificación ordenada. 2 grupos	173
Figura 41. Gráfico de la variación de la eficiencia disminuyendo el número de variables morfológicas. Decision Tree. 2 grupos de clasificación. Caso de selección sin orden establecido.	174
Figura 42. Representación de la dispersión. Decision Tree Matriz Morfológicas_10 variables. 2 grupos	175
Figura 43. Árbol de decisión. Matriz Morfológicas_10 variables. 2 grupos	176



<i>Figura 44. Localización del electrodo más utilizada para la ECP aplicada a pacientes de EP. Posición del electrodo en relación a las áreas funcionales del NST y su activación con configuración monopolar de las áreas afectadas por el campo de estimulación.</i>	182
<i>Figura 45. Registro MER del NST y los diferentes registros dependiendo del area funcional.</i>	183
<i>Figura 46. Clasificación por medio de árbol de decisión incluyendo la medicación como variable de estudio. Se muestra como la variable 2 (medicación) y la 4 (desviación en el eje X entre MRI y NPH), son las variables de clasificación principales para determinar éxito en el tratamiento.</i>	188
<i>Figura 47. Clasificación por medio de árbol de decisión SIN incluir la medicación como variable de estudio. Se muestra como la variable 3 (desviación en el eje X entre CT y NPH), es la más importante para determinar éxito en el tratamiento.</i>	190

## Lista de ecuaciones

<i>Ecuación 1. Ecuación matemática de la Información Mutua</i>	105
<i>Ecuación 2. Ecuación que nos da el resultado de un clasificador QDA</i>	111

## Lista de Tablas

Tabla 1. Tipos de Demencia clasificados según su origen o patología concreta (9)	28
Tabla 2. Casos de Alzheimer por cada 100.000 habitantes	36
Tabla 3. Tabla de guía de diagnóstico clínico de la EA: DSM-IV (17)	39
Tabla 4. Tabla de guía de diagnóstico clínico de la EA: NINCDS-ADRDA (18)	40
Tabla 5. Ejemplo de matriz de confusión simple	114
Tabla 6. Resultados Decision Tree, en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz prueba con sujetos conocidos.	123
Tabla 7. Resultados LDA en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz prueba con sujetos conocidos.	124
Tabla 8. Resultados QDA en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz prueba con sujetos conocidos.	125
Tabla 9. Resultados Naive Bayes en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz prueba con sujetos conocidos.	126
Tabla 10. Resultados con el método de Decision Tree selección ordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.	129
Tabla 11. Resultados Decision Tree selección desordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.	130
Tabla 12. Resultados LDA selección ordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.	131
Tabla 13. Resultados LDA selección desordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.	132
Tabla 14. Resultados QDA selección ordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.	134
Tabla 15. Resultados QDA selección desordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.	135
Tabla 16. Resultados con el método de Naive Bayes selección ordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.	137
Tabla 17. Resultados Naive Bayes selección desordenada en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta. Matriz de prueba con sujetos desconocidos para el sistema.	137
Tabla 18. Resultados Decision Tree selección ordenada utilizando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.	140
Tabla 19. Resultados Decision Tree selección desordenada usando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.	141
Tabla 20. Resultados utilizando el método de LDA selección ordenada usando dos grupos de clasificación	142
Tabla 21. Resultados utilizando el método de LDA selección desordenada usando dos grupos de clasificación	143
Tabla 22. Resultados utilizando el método de QDA selección ordenada usando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.	144
Tabla 23. Resultados utilizando el método de QDA selección desordenada usando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.	144
Tabla 24. Resultados utilizando el método de Naive Bayes selección ordenada usando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.	145
Tabla 25. Resultados utilizando el método de Naive Bayes selección desordenada usando dos grupos de clasificación; en los que se resalta la situación de mix de variables con una eficiencia más alta.	146
Tabla 26. Eficacia de las situaciones destacadas mostrando la comparación entre las metodologías QDA y Decision Tree, y resaltando el mix de variables y escenarios más favorables en términos de eficiencia.	148
Tabla 27. Escenarios destacados mostrando la comparación entre las metodologías QDA y Decision Tree, y resaltando el mix de variables y escenarios más favorables en términos de sensibilidad.	149
Tabla 28. Escenarios destacados mostrando la comparación entre las metodologías QDA y Decision Tree, y resaltando el mix de variables y escenarios más favorables en términos de especificidad.	151

<i>Tabla 29. Clasificación mediante Decision Tree de Matriz Morfológicas al 75% sin orden de selección, métricas sobre su rendimiento.</i>	156
<i>Tabla 30. Clasificación mediante Decision Tree de Matriz Morfológicas _10 variables con orden de selección, métricas sobre su rendimiento.</i>	161
<i>Tabla 31. Variables morfológicas más importantes utilizando la clasificación en 3 grupos.</i>	163
<i>Tabla 32. Eficiencia estudiada para diferentes situaciones utilizando Decision Tree con 2 grupos de clasificación; resaltando el mejor escenario de mix de variables posible.</i>	165
<i>Tabla 33. Sensibilidad estudiada para diferentes situaciones utilizando Decision Tree con 2 grupos de clasificación</i>	165
<i>Tabla 34. Especificidad estudiada para diferentes situaciones utilizando Decision Tree con 2 grupos de clasificación</i>	166
<i>Tabla 35. Clasificación mediante Decision Tree de Matriz Morfológicas 75%. Simplificación ordenada. 2 grupos clasificatorios. Se muestran las métricas sobre su rendimiento.</i>	171
<i>Tabla 36. Clasificación mediante Decision Tree de Matriz Morfológicas _10 variables desordenadas. 2 grupos clasificatorios. Se muestran las métricas sobre su rendimiento.</i>	175
<i>Tabla 37. Tabla de comparación de resultados con otros trabajos que siguen la misma línea de investigación</i>	178
<i>Tabla 38. Resumen de anteriores estudios clínicos de Estimulación Cerebral Profunda para pacientes con EP (100) (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107), y los resultados obtenidos en términos de mejoría clínica.</i>	184
<i>Tabla 39. Grupos a comparar, basados en la respuesta clínica a la ECP, al comparar con los resultados pre-operatorios.</i>	185
<i>Tabla 40. Variables clínicas estudiadas con su correspondiente clasificación asignada para el estudio.</i>	187

## Bibliografía

## Bibliografía

1. *Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.* **al, Villarejo Galende et.** 1, s.l. : Neurología, 2021, Neurología, Vol. 36, págs. 36 (1):39-49. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.10.005.
2. **beyond, United Nations Expert Group Meeting on methods for the World Population Prospects 2021 and.** *World Population Prospects 2021 Upgrade: Towards a more open and reproducible WPP.* s.l. : Department of Economics and Social affairs, 2021.
3. *Tip of the Iceberg: Assessing the Global Socioeconomic Costs of Alzheimer's Disease and Related Dementias and Strategic Implications for Stakeholders.* **Youssef H. El-Hayek, Ryan E. Wiley, Charles P. Khoura, Ritesh P. Daya, Clive Ballard, Alison R. Evans, Michael Karran, Jose Luis Molinuevo, Matthew Norton and Alireza Atri.** 323–341, s.l. : Journal of Alzheimer's Disease, 2019, Vol. 70 (2019) . DOI 10.3233/JAD-190426.
4. *Cognitive Activity and Onset Age of Incident Alzheimer Disease Dementia.* **Robert S. Wilson, Tianhao Wang, Lei Yu, Francine Grodstein, David A. Bennett, Patricia A. Boyle.** 9, s.l. : Neurology, 2021, Vol. 97. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012388>.
5. *Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders.* **Darrin J. Lee, Christopher S. Lozano, Robert F. Dallapiazza, and Andres M. Lozano.** 2, s.l. : Journal of Neurosurgery, 2019, Vol. 131. <https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS181761>.
6. *A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria.* **Bacigalupo, Ilaria, Mayer, Flavia, Lacorte, Eleonora, Di Pucchio, Alessandra, Marzolini, Fabrizio, Canevelli, Marco, Di Fiandra, Teresa, Vanacore, Nicola.** 4, s.l. : Journal of Alzheimer's Disease, 2018, Vol. 66. DOI: 10.3233/JAD-180416.
7. **Neurología, Sociedad Española de.** *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en demencias.* s.l. : Sociedad Española de Neurología, 2018. ISBN: 978-84-17372-34-7..
8. *Assessment of analgesia, sedation, physical restraint and delirium in patients admitted to Spanish intensive care units. Proyecto ASCyD.* **S Arias-Rivera, C López-López, M J Frade-Mera, G Via-Clavero, J J Rodríguez-Mondéjar, M M Sánchez-Sánchez, M Acevedo-Nuevo, D Gil-Castillejos, G Robleda , M Cachón-Pérez, I Latorre-Marco, Equipo ASCyD.** 1, s.l. : Enferm Intensiva (Engl Ed), 2019, Vol. 31. DOI: 10.1016/j.enfi.2018.11.002.
9. *Demencias.* **L. Ayuso Peralta, A. Ballesteros Barranco, A. Rojo Sebastián.** 4329-37, s.l. : Medicine, 2019, Vol. 12.
10. *Patterns of dementia treatment in older adults with Parkinson's disease using nationwide medical*

## Bibliografía

- claims data*. **Bora Yoon, Hwa-Jung Kim**. 1, s.l. : BMC Geriatrics, 2022, Vol. 22. DOI: 10.1186/s12877-022-03028-0.
11. **Organization, World Health**. *Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025*. s.l. : World Health Organization, 2017. ISBN: 9789241513487.
12. *Pharmacogenetic studies in Alzheimer disease*. **T Zúñiga Santamaría, P Yescas Góme, Fricke Galindo, M González González, A Ortega Vázquez, M López López**. 18, s.l. : Neurologia (Engl Ed), 2018, Vols. S0213-4853. DOI: 10.1016/j.nrl.2018.03.025.
13. *Development of Alzheimer's Disease Biomarkers: From CSF- to Blood-Based Biomarkers*. **Sakulrat Mankhong, Sujin Kim, Seongju Lee, Hyo-Bum Kwak, Dong-Ho Park, Kyung-Lim Joa, Ju-Hee Kang**. 4, s.l. : Biomedicines, 2022, Vol. 10. doi: 10.3390/biomedicines10040850.
14. *A $\beta$  Plaques*. **Walker, Lary C**. 31, s.l. : Neuropathology, 2021, Vol. 1. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2020-3025.
15. *Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. **Collaborators, GBD 2019 Dementia Forecasting**. 2, s.l. : Lancet Public Health, 2022, Vol. 7. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
16. *Age of Symptom Onset and Longitudinal Course of Sporadic Alzheimer's Disease, Frontotemporal Dementia, and Vascular Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. **Sally Day, Stefanie Roberts, Nathalie H Launder, Anita M Y Goh, Brian Draper, Alex Bahar-Fuchs, Samantha M Loi, Kate Laver, Adrienne Withall, Monica Cations**. 4, s.l. : Journal of Alzheimer's Disease, 2022, Vol. 85. DOI: 10.3233/JAD-215360.
17. *Evaluation of a research diagnostic algorithm for DSM-5 neurocognitive disorders in a population-based cohort of older adults*. **Ranmalee Eramudugolla, Moyra E Mortby, Perminder Sachdev, Chantal Meslin, Rajeev Kumar, Kaarin J Anstey**. 1, s.l. : Alzheimer's research and therapy, 2017, Vol. 9. DOI: 10.1186/s13195-017-0246-x.
18. *Alzheimer's disease: definition and National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)*. **Tamaoka, Akira**. 10, s.l. : Nihon Rinsho, 2011, Vol. 69. PMID: 22755191.
19. *Healthy lifestyle and life expectancy with and without Alzheimer's dementia: population based cohort study*. **Klodian Dhana, Oscar H Franco, Ethan M Ritz, Christopher N Ford, Pankaja Desai, Kristin R Krueger, Thomas M Holland, Anisa Dhana, Xiaoran Liu, Neelum T Aggarwal, Denis A Evans, Kumar B Rajan**. s.l. : BMJ, 2022, Vol. 377. DOI: 10.1136/bmj-2021-068390.
20. *Automatically computed rating scales from MRI for patients with cognitive disorders*. **ADNI, Juha R Koikkalainen et al**. 9, s.l. : European radiology, 2019, Vol. 29. doi: 10.1007/s00330-019-06067-1.

## Bibliografía

21. **Khalid H. Jawabri, Sandeep Sharma.** *Physiology, Cerebral Cortex Functions*. s.l. : StatPearls, 2021. PMID: 30860731.
22. *Biological subtypes of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis.* **Daniel Ferreira, Agneta Nordberg, Eric Westman.** 94, s.l. : *Neurology*, 2020, Vol. 10. doi: 10.1212/WNL.0000000000009058.
23. *Hippocampal atrophy based Alzheimer's disease diagnosis via machine learning methods.* **Gokce Uysal, Mahmut Ozturk.** 108669, s.l. : *Journal of neuroscience methods*, 2020, Vol. 337. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108669.
24. *Prediction of dementia of Alzheimer type by different types of subjective cognitive decline.* **Frank Jessen, Luca Kleineidam et al.** 12, s.l. : *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's association*, Vol. 16. DOI: 10.1002/alz.12163.
25. *Sleep and Alzheimer's disease.* **Laure Peter-Derex, Pierre Yammine, Hélène Bastuji, Bernard Croisile.** 29-38, s.l. : *Sleep medicine reviews*, 2015, Vol. 19. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.03.007.
26. *Revisiting Apathy in Alzheimer's Disease: From Conceptualization to Therapeutic Approaches.* **Antonio L Teixeira, Mitzi M Gonzales, Leonardo Cruz de Souza, Sara L Weisenbach.** s.l. : *Behavioural Neurology*, 2021. doi: 10.1155/2021/6319826.
27. *Depression and dementia: cause, consequence or coincidence?* **Sophia Bennett, Alan J Thomas.** 2, s.l. : *Maturitas*, 2014, Vol. 79. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.05.009.
28. *Brain structure and function related to depression in Alzheimer's disease: contributions from neuroimaging research.* **Jessica A Brommelhoff, David L Sultzer.** 3, s.l. : *Journal of Alzheimer's disease*, 2015, Vol. 45. DOI: 10.3233/JAD-148007.
29. *Comparison of different clinical diagnostic criteria for depression in Alzheimer disease.* **Joan Vilalta-Franch, Josep Garre-Olmo, Secundino López-Pousa, Antoni Turon-Estrada, Manoli Lozano-Gallego, Marta Hernández-Ferrándiz, Immaculada Pericot-Nierga, Regina Feij oo-Lorza.** 7, s.l. : *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, Vol. 14. doi: 10.1097/01.JGP.0000209396.15788.9d.
30. *Two-hundred Years Later: Is Parkinson's Disease a Single Defined Entity?* **Mayela Rodríguez-Violante, Amin Cervantes-Arriaga, Stanley Fahn, Eduardo Tolosa.** 6, s.l. : *Rev. Invest. Clin.*, 2017, Vol. 69. DOI: 10.24875/RIC.17002291.
31. *Parkinson's Disease.* **Lorraine V Kalia, Anthony E Lang.** 9996, s.l. : *Lancet*, 2015, Vol. 386. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
32. *MDS clinical diagnostic criteria for.* **Ronald B Postuma, Daniela Berg, Matthew Stern, Werner Poewe et al.** 12, s.l. : *Movement Disorders*, 2015, Vol. 30. DOI: 10.1002/mds.26424.
33. *Therapy of Parkinson's Disease Subtypes.* **Connie Marras, K Ray Chaudhuri, Nataliya Titova,**

## Bibliografía

**Tiago A Mestre.** 4, s.l. : Neurotherapeutics, 2020, Vol. 17. DOI: 10.1007/s13311-020-00894-7.

34. *The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.* **Tamara Pringsheim, Nathalie Jette, Alexandra Frolkis, Thomas D L Steeves.** 3, s.l. : Movement Disorders, 2014, Vol. 29. DOI: 10.1002/mds.25945.

35. *Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004.* **M Brainin, M Barnes, J-C Baron, N E Gilhus, R Hughes, K Selmaj, G Waldemar, Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee.** 9, s.l. : European Journal of Neurology, 2004, Vol. 11. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2004.00867.x.

36. *Parkinson disease.* **R Balestrino, A H V Schapira.** 1, s.l. : European Journal of Neurology, 2020, Vol. 27. DOI: 10.1111/ene.14108.

37. *Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study.* **Francesc Valldeoriola, Jaume Puig-Junoy, Ruth Puig-Peiró, Workgroup of the SCOPE study.** 2, s.l. : Journal of medical economics, 2013, Vol. 16. doi: 10.3111/13696998.2012.737392.

38. *Estimating the direct and indirect costs associated with Parkinson's disease.* **Carmen Rodríguez-Blázquez, Maria João Forjaz, Luis Lizán, Silvia Paz, Pablo Martínez-Martín.** 6, s.l. : Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2015, Vol. 15. DOI: 10.1586/14737167.2015.1103184.

39. *Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.* **Collaborators, GBD 2016 Parkinson's Disease.** 11, s.l. : The Lancet Neurology, 2018, Vol. 17. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.

40. *Who Can Diagnose Parkinson's Disease First? Role of Pre-motor Symptoms.* **Mayela Rodríguez-Violante, Rosalía Zerón-Martínez, Amin Cervantes-Arriaga, Teresa Corona.** 3, s.l. : Archives of medical research, 2017, Vol. 48. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.08.005.

41. *Quality of Life and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease.* **Paolo Barone, Roberto Erro, Marina Picillo.** 499-516, s.l. : International Review of Neurobiology, 2017, Vol. 133. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.05.023.

42. *Features in essential tremor and the development of Parkinson's disease vs. parkinsonism.* **Hsien Lee Lau, Sarah E Marmol, Jason Margolesky.** 11, s.l. : Neurological Sciences, 2020, Vol. 41. DOI: 10.1007/s10072-020-04439-w.

43. *Parkinson's Disease and Parkinsonism.* **Hayes, Michael T.** 7, s.l. : The American journal of medicine, 2019, Vol. 132. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001.

44. *Biomarkers in Neurodegenerative Diseases.* **Andreas Jeromin, Robert Bowser.** 491-528, s.l. : Advances in Neurobiology, 2017, Vol. 15. DOI: 10.1007/978-3-319-57193-5\_20.

45. *PET/MRI vs PET/CT in Head and Neck Imaging: When, Why, and How?* **Joshua L Ryan,**



## Bibliografía

**Vasantha D Aaron, Justin B Sims.** 5, s.l. : Seminars in Ultrasound, CT and MR, 2019, Vol. 40. DOI: 10.1053/j.sult.2019.07.002.

46. *Rabi resonance in spin systems: theory and experiment.* **Kelvin J Layton, Bahman Tahayori, Iven M Y Mareels, Peter M Farrell, Leigh A Johnston.** 136-42, s.l. : Journal of magnetic resonance, 2014, Vol. 242. DOI: 10.1016/j.jmr.2014.02.014.

47. *MRI exploiting frequency-modulated pulses and their nonlinear phase.* **Taylor Froelich, Michael Mullen, Michael Garwood.** 106779, s.l. : Journal of Magnetic Resonance, 2020, Vol. 318. DOI: 10.1016/j.jmr.2020.106779.

48. *MRI segmentation of the human brain: challenges, methods, and applications.* **Ivana Despotović, Bart Goossens, Wilfried Philips.** 450341, s.l. : Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2015, Vol. 2015. DOI: 10.1155/2015/450341.

49. *NMR Relaxation Measurements on Complex Samples Based on Real-Time Pure Shift Techniques.* **Xiaoqing Lin, Haolin Zhan 1, Hong Li, Yuqing Huang, Zhong Chen.** 3, s.l. : Molecules, 2020, Vol. 25. doi: 10.3390/molecules25030473.

50. *Magnetic resonance spectroscopy.* **Rhodes, Christopher J.** 3, s.l. : Science progress, 2017, Vol. 100. DOI: 10.3184/003685017X14993478654307.

51. *Benefits and Risks in Medical Imaging.* **Zanzonico, Pat B.** 2, s.l. : Health physics, 2019, Vol. 116. DOI: 10.1097/HP.0000000000001038.

52. *Imaging and neuropsychological correlates of white matter lesions in different subtypes of Mild Cognitive Impairment: A systematic review.* **Charlene L M Lam, Jenny Yiend, Tatia M C Lee.** 1, s.l. : NeuroRehabilitation, 2017, Vol. 41. DOI: 10.3233/NRE-171471.

53. *White Matter Hyperintensities in Alzheimer's Disease: A Lesion Probability Mapping Study.* **Anna Damulina, Lukas Pirpamer, Stephan Seiler, Thomas Benke, Peter Dal-Bianco, Gerhard Ransmayr, Walter Struhal, Edith Hofer, Christian Langkammer, Marco Duering, Franz Fazekas, Reinhold Schmidt.** 2, s.l. : Journal of Alzheimer's Disease, 2019, Vol. 68. DOI: 10.3233/JAD-180982.

54. *Age-dependent cognitive and affective differences in Alzheimer's and Parkinson's diseases in relation to MRI findings.* **Ryo Tokuchi, Nozomi Hishikawa, Kota Sato, Noriko Hatanaka, Yusuke Fukui, Mami Takemoto, Yasuyuki Ohta, Toru Yamashita, Koji Abe.** 3-8, s.l. : Journal of neurological sciences, 2016, Vol. 365. DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.031.

55. *Multivariate Prediction of Hippocampal Atrophy in Alzheimer's Disease.* **Hilkka Liedes, Jyrki Lötjönen, Juha M Kortelainen, Gerald Novak, Mark van Gils, Mark Forrest Gordon, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative y Ageing, the Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of.** 4, s.l. : Journal of Alzheimer's Disease, 2019, Vol. 68. DOI: 10.3233/JAD-180484.

## Bibliografía

56. *MRI-based Alzheimer's disease-resemblance atrophy index in the detection of preclinical and prodromal Alzheimer's disease.* **Wanting Liu, Lisa Wing Chi Au et al.** 10, s.l. : Aging, 2021, Vol. 13. DOI: 10.18632/aging.203082.
57. *Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies.* **Chand Raza, Rabia Anjum, Noor Ul Ain Shakeel.** 77-90, s.l. : Life sciences, 2019, Vol. 226. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.03.057.
58. *Early-Onset Parkinsonism and Early-Onset Parkinson's Disease: A Population-Based Study (2010-2015).* **Emanuele Camerucci, Cole D Stang, Mania Hajeb, Pierpaolo Turcano, Aidan F Mullan, Peter Martin, Owen A Ross, James H Bower, Michelle M Mielke, Rodolfo Savica.** 3, s.l. : Journal of Parkinson's Disease, 2021, Vol. 11. DOI: 10.3233/JPD-202464.
59. *The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention.* **Alberto Ascherio, Michael A Schwarzschild.** 12, s.l. : The Lancet Neurology, 2016, Vol. 15. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7.
60. *Brain tissues have single-voxel signatures in multi-spectral MRI.* **Alexander German, Angelika Mennecke et al.** Alexander German 1, Angelika Mennecke , s.l. : Neuroimage, 2021, Vol. 234. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.117986.
61. *Integrating Biomarkers for Underlying Alzheimer's Disease in Mild Cognitive Impairment in Daily Practice: Comparison of a Clinical Decision Support System with Individual Biomarkers.* **Hanneke F M Rhodius-Meester, Juha Koikkalainen, Jussi Mattila, Charlotte E Teunissen, Frederik Barkhof, Afina W Lemstra, Philip Scheltens, Jyrki Lötjönen, Wiesje M van der Flier.** 1, s.l. : Journal of Alzheimer's Disease, 2016, Vol. 50. doi: 10.3233/JAD-150548.
62. *Application of the PredictAD decision support tool to a Danish cohort of patients with Alzheimer's disease and other dementias.* **A H Simonsen, J Mattila, A M Hejl, E Garde, M van Gils, C Thomsen, J Lötjönen, H Soininen, G Waldemar.** 3-4, s.l. : Dementia and geriatric cognitive disorders, 2014, Vol. 37. DOI: 10.1159/000354372.
63. *Machine learning and social network analysis applied to Alzheimer's disease biomarkers.* **Javier Di Deco, Ana M González, Julia Díaz, Virginia Mato, Daniel García-Frank, Juan Álvarez-Linera, Ana Frank, Juan A Hernández-Tamames.** 5, s.l. : Current topics in medical chemistry, 2013, Vol. 13. DOI: 10.2174/1568026611313050008.
64. *MALINI (Machine Learning in NeuroImaging): A MATLAB toolbox for aiding clinical diagnostics using resting-state fMRI data.* **Pradyumna Lanka, D Rangaprakash, Sai Sheshan Roy Gotoor, Michael N Dretsch, Jeffrey S Katz, Thomas S Denney Jr, Gopikrishna Deshpande.** 105213, s.l. : Data in brief, 2020, Vol. 29. DOI: 10.1016/j.dib.2020.105213.
65. *Supervised machine learning for diagnostic classification from large-scale neuroimaging datasets.* **Pradyumna Lanka, D Rangaprakash, Michael N Dretsch, Jeffrey S Katz, Thomas S Denney Jr, Gopikrishna Deshpande.** 6, s.l. : Brain imaging and behavior, 2020, Vol. 14. DOI:

## Bibliografia

10.1007/s11682-019-00191-8.

66. *Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment.* **Linda K McEvoy, Christine Fennema-Notestine, J Cooper Roddey, Donald J Hagler Jr, Dominic Holland, David S Karow, Christopher J Pung, James B Brewer, Anders M Dale, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.** 1, s.l. : Radiology, 2009, Vol. 251. DOI: 10.1148/radiol.2511080924.

67. *Longitudinal ComBat: A method for harmonizing longitudinal multi-scanner imaging data.* **Joanne C Beer, Nicholas J Tustison, Philip A Cook, Christos Davatzikos, Yvette I Sheline, Russell T Shinohara, Kristin A Linn, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.** 117129, s.l. : Neuroimage, 2020, Vol. 220. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117129.

68. *The Brain Chart of Aging: Machine-learning analytics reveals links between brain aging, white matter disease, amyloid burden, and cognition in the iSTAGING consortium of 10,216 harmonized MR scans.* **Mohamad Habes et al, iSTAGING consortium, the Preclinical AD consortium, the ADNI, and the CARDIA studies.** 1, s.l. : Alzheimer's and dementia, 2021, Vol. 17. DOI: 10.1002/alz.12178.

69. *Advanced stages of PD: interventional therapies and related patient-centered care.* **Rejko Krüger, Rüdiger Hilker, Christian Winkler, Michael Lorrain, Matthias Hahne, Christoph Redecker, Paul Lingor, Wolfgang H Jost.** 1, s.l. : Journal of neural transmission, 2016, Vol. 123. DOI: 10.1007/s00702-015-1418-0.

70. *Magnetic resonance imaging techniques for visualization of the subthalamic nucleus.* **Ellen J L Brunenberg, Bram Platel, Paul A M Hofman, Bart M Ter Haar Romeny, Veerle Visser-Vandewalle.** 5, s.l. : Journal of neurosurgery, 2011, Vol. 115. DOI: 10.3171/2011.6.JNS101571.

71. *Pretargeting for the implantation of stimulation electrodes into the subthalamic nucleus: a comparative study of magnetic resonance imaging and ventriculography.* **Sorin Breit, Jean-Francois LeBas, Adnan Koudsie, Jörg Schulz, Abdelhamid Benazzouz, Pierre Pollak, Alim-Louis Benabid.** 2, s.l. : Neurosurgery, 2008, Vol. 62. DOI: 10.1227/01.neu.0000316286.29995.4c.

72. *Coordinate-based lead location does not predict Parkinson's disease deep brain stimulation outcome.* **Kelsey A Nestor, Jacob D Jones, Christopher R Butson, Takashi Morishita, Charles E Jacobson 4th, David A Peace, Dennis Chen, Kelly D Foote, Michael S Okun.** 4, s.l. : PloS One, 2014, Vol. 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0093524.

73. *Intersurgeon variability in the selection of anterior and posterior commissures and its potential effects on target localization.* **Srivatsan Pallavaram, Hong Yu, John Spooner, Pierre-François D'Haese, Bobby Bodenheimer, Peter E Konrad, Benoit M Dawant.** 2, s.l. : Stereotactic and functional Neurosurgery, 2008, Vol. 86. DOI: 10.1159/000116215.

74. *The Basal Ganglia: More than just a switching device.* **Tiziana Marilena Florio, Eugenio Scarnati, Iliara Rosa, Davide Di Censo, Brigida Ranieri, Annamaria Cimini, Angelo Galante,**

## Bibliografía

**Marcello Alecci.** 8, s.l. : CNS neuroscience & therapeutics, 2018, Vol. 24. DOI: 10.1111/cns.12987.

75. *Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease.* **Jose A Obeso, Maria Cruz Rodríguez-Oroz, Beatriz Benitez-Temino, Francisco J Blesa, Jorge Guridi, Concepció Marin, Manuel Rodriguez.** S548-59, s.l. : Movement Disorders, 2008, Vol. 23. DOI: 10.1002/mds.22062.

76. *Emergence of Beta Oscillations of a Resonance Model for Parkinson's Disease.* **Yaqian Chen, Junsong Wang, Yanmei Kang, Muhammad Bilal Ghori.** 8824760, s.l. : Neural Plasticity, 2020, Vol. 2020. DOI: 10.1155/2020/8824760.

77. *The subthalamic nucleus, oscillations, and conflict.* **Baltazar Zavala, Kareem Zaghoul, Peter Brown.** 3, s.l. : Movement Disorders, 2015, Vol. 30. DOI: 10.1002/mds.26072.

78. *Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: The Effect of Varying Stimulation Parameters.* **Viswas Dayal, Patricia Limousin, Thomas Foltynie.** 2, s.l. : Journal of parkinson's Disease, 2017, Vol. 7. DOI: 10.3233/JPD-171077.

79. *Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation.* **Ettore A Accolla, Maria Herrojo Ruiz, Andreas Horn, Gerd-Helge Schneider, Tanja Schmitz-Hübsch, Bogdan Draganski, Andrea A Kühn.** 9, s.l. : Brain, 2016, Vol. 139. DOI: 10.1093/brain/aww182.

80. *Deep brain stimulation of terminating axons.* **Kelsey L Bower, Cameron C McIntyre.** 6, s.l. : Brain Stimulation, 2020, Vol. 13. DOI: 10.1016/j.brs.2020.09.001.

81. *Stimulation Sweet Spot in Subthalamic Deep Brain Stimulation - Myth or Reality? A Critical Review of Literature.* **Alexis de Roquemaurel, Thomas Wirth, Nirosen Vijiaratnam, Francisca Ferreira, Ludvic Zrinzo, Harith Akram, Thomas Foltynie, Patricia Limousin.** 5, s.l. : Stereotactic and functional Neurosurgery, 2021, Vol. 99. DOI: 10.1159/000516098.

82. *The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation.* **William I A Haynes, Suzanne N Haber.** 11, s.l. : The journal of neuroscience, 2013, Vol. 33. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013.

83. *Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial.* **Till A Dembek, Paul Reker, Veerle Visser-Vandewalle, Jochen Wirths, Harald Treuer, Martin Klehr, Jan Roediger, Haidar S Dafsari, Michael T Barbe, Lars Timmermann.** 10, s.l. : Movement Disorders, 2017, Vol. 32. DOI: 10.1002/mds.27093.

84. *Directional local field potential recordings for symptom-specific optimization of deep brain stimulation.* **Carla Fernández-García, Guglielmo Foffani, Michele Dileone, M J Catalán-Alonso, Mercedes González-Hidalgo, J A Barcía, Fernando Alonso-Frech.** 4, s.l. : Movement Disorders, Vol. 32. DOI: 10.1002/mds.26949.

## Bibliografía

85. *Impact of brain shift on neural pathways in deep brain stimulation: a preliminary analysis via multi-physics finite element models.* **Ma Luo, Saramati Narasimhan, Paul S Larson, Alastair J Martin, Peter E Konrad, Michael I Miga.** 5, s.l. : Jorunal of neural engineering, 2021, Vol. 18. DOI: 10.1088/1741-2552/abf066.
86. *Model-Based Image Updating for Brain Shift in Deep Brain Stimulation Electrode Placement Surgery.* **Chen Li, Xiaoyao Fan, Jennifer Hong, David W Roberts, Joshua P Aronson, Keith D Paulsen.** 12, s.l. : IEEE transactions on bio-medical engineering, 2020, Vol. 67. DOI: 10.1109/TBME.2020.2990669.
87. *Intra-operative micro-electrode recording in functional neurosurgery: Past, present, future.* **Tanmoy K Maiti, Subhas Konar, Shyamal Bir, Piyush Kalakoti, Anil Nanda.** 166-72, s.l. : Journal of clinical neuroscience, 2016, Vol. 32. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.03.028.
88. *Surgical adverse events of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. The learning curve and the pitfalls.* **Fernando Seijo, Sayoa Alvarez de Eulate Beramendi, Elena Santamarta Liébana, Beatriz Lozano Aragonese, Antonio Saiz Ayala, Ramón Fernández de León, Marco Antonio Alvarez Vega.** 8, s.l. : Acta neurochirurgica, 2014, Vol. 156. DOI: 10.1007/s00701-014-2082-0.
89. *DeepAtrophy: Teaching a neural network to detect progressive changes in longitudinal MRI of the hippocampal region in Alzheimer's disease.* **Mengjin Dong, Long Xie , Sandhitsu R Das, Jiancong Wang , Laura E M Wisse, Robin deFlores, David A Wolk, Paul A Yushkevich, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.** 118514, s.l. : Neuroimage, 2021, Vol. 243. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118514.
90. *Whole volume brain extraction for multi-centre, multi-disease FLAIR MRI datasets.* **April Khademi, Brittany Reiche, Justin DiGregorio, Giordano Arezza, Alan R Moody.** 116-130, s.l. : Magnetic Resonance Imaging, 2020, Vol. 66. DOI: 10.1016/j.mri.2019.08.022.
91. *Principal component analysis.* **Rasmus Bro, Age K. Smilde.** 2812-2831, s.l. : Analytical Methods, 2014, Vol. 6. DOI: 10.1039/C3AY41907J.
92. *MRI Brain Images Classification: A Multi-Level Threshold Based Region Optimization Technique.* **P Kanmani, P Marikkannu.** 4, s.l. : Journal of medical systems, 2018, Vol. 42. P Kanmani 1, P Marikkannu 2.
93. *Optimizing full-brain coverage in human brain MRI through population distributions of brain size.* **Maarten Mennes, Mark Jenkinson, Romain Valabregue, Jan K Buitelaar, Christian Beckmann, Stephen Smith.** 513-20, s.l. : Neuroimage, 2014, Vol. 98. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.030.
94. *Fuzzy decision trees: issues and methods.* **CZ, Janikow.** Piscataway, NJ, USA : s.n., 1998. Man and Cybernetics. IEEE Press, .

## Bibliografía

95. *Linear Discriminant Analysis Achieves High Classification Accuracy for the BOLD fMRI Response to Naturalistic Movie Stimuli.* **Hendrik Mandelkow, Jacco A de Zwart, Jeff H Duyn.** 128, s.l. : Frontiers in human neuroscience, 2016, Vol. 10. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00128.
96. **Trevor Hastie, Robert Tibshirani, Jerome Friedman.** *The Elements of Statistical Learning.* s.l. : Springer, 2017.
97. *Automated differentiation of pre-diagnosis Huntington's disease from healthy control individuals based on quadratic discriminant analysis of the basal ganglia: the IMAGE-HD study.* **N Georgiou-Karistianis, M A Gray, J F Domínguez D, A R Dymowski, I Bohanna, L A Johnston, A Churchyard, P Chua, J C Stout, G F Egan.** 82-92, s.l. : Neurobiology of disease, 2013, Vol. 51. DOI: 10.1016/j.nbd.2012.10.001.
98. *Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Summary and Meta-Analysis of Outcomes.* **G.K. Fisman, J. Herzog, D. Fisman, A.E. Lang, G. Deuschl.** Suppl 14, 2006, Movement Disorders, Vol. Vol. 21, págs. S290–S304.
99. *The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease: A meta-analysis.* **Lilei Peng, Jie Fu, Yang Ming, Shan Zeng, Haiping He, Ligang Chen.** 35, s.l. : Medicine, 2018, Vol. 97. DOI: 10.1097/MD.00000000000012153.
100. *A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease.* **Deuschl G, Schade-Brittinger C et al.** 2006, New England Journal of Medicine, Vol. 355, págs. 896-908.
101. *Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease.* **Follett KA, Weaver FM, Stern M et al.** 2010, New England Journal of Medicine, Vol. 362, págs. 2077-91.
102. *Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease.* **Fraix V, Houeto JL, Lagrange C et al.** 2006, J Neurol Neurosurg Psychiatry, Vol. 77, págs. 443-449.
103. *Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up.* **MC, Rodriguez-Oroz.** 2005, Brain, Vol. 128, págs. 2240-2249.
104. *Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: Five-year follow-up.* **Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P et al.** 2009, J Neurol, Vol. 256, págs. 225-233.
105. *Long-Term Results of a Multicenter Study on Subthalamic and Pallidal Stimulation in Parkinson's Disease.* **Moro E, Lozano A, Pollak P et al.** 2010, Movement Disorders, Vol. 25, págs. 578-586.
106. *Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study.* **Vitek.** 2020, The Lancet, Vol. 19.
107. *Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's*

## Bibliografía

*disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study.*

**Timmermann L, Seijo F et al.** 7, 2015, *Lancet Neurology*, Vol. 14, págs. p693-701.

108. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up.* **Alireza Mansouri, Shervin Taslimi, Jetan H Badhiwala**

**Christopher D Witiw, Farshad Nassiri, Vincent J J Odekerken, Rob M A De Bie, Suneil K Kalia, Mojgan Hodaie, Renato P Munhoz, Alfonso Fasano, Andres M Lozano.** 4, s.l. : *Journal of Neurosurgery*, 2018, Vol. 128. DOI: 10.3171/2016.11.JNS16715.

109. *Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease.* **Michael**

**Schuepbach, Lisa Tonder, Alfons Schnitzler et al.** 10, s.l. : *Neurology*, 2019, Vol. 92. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007037.

110. *Deep Brain Stimulation Targetting the Fornix for Mild Alzheimer Dementia (the ADvance Trial):*

*A Two Year Follow-up Including Results of Delayed Activation.* **Jeannie-Marie S Leoutsakos, H. Jan, et al.** 2, s.l. : *Journal of Alzheimer's Disorders*, 2018, Vol. 64. DOI:3233/JAD-180121.

111. *Towards Machine Learning Prediction of Deep Brain Stimulation (DBS) Intra-operative Efficacy*

*Maps.* **Bermudez C, Rodriguez W, Huo Y, Hainline AE, Li R, Shults R, D'Haese PD, Konrad PE, Dawant BM, Landman BA.** 2019. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.*

112. *Experience with "Fast track" postoperative care after deep brain stimulation surgery.* **Nuria**

**Martín, Ricard Valero, Paola Hurtado, Isabel Gracia, Carla Fernández, Jordi Rumià, Francesc Valldeoriola, Enrique J Carrero, Francisco Javier Tercero, Nicolás de Riva, Neus Fàbregas.** 6, s.l. : *Neurocirugía*, 2016, Vol. 27. DOI: 10.1016/j.neucir.2016.02.004.

## Listado de publicaciones

### Revistas internacionales de alto impacto (SCI-Inexed):

- *Design and Application of Automated Algorithms for Diagnosis and Treatment Optimization in Neurodegenerative Diseases*, **Estella F, Suarez E, Lozano B, Santamaría E, Saiz A, Rojas F, Rojas I, Blazquez M, Nader L, Sol J, Seijo F**, 2022, Neuroinformatics. DOI: [10.1007/s12021-022-09578-3](https://doi.org/10.1007/s12021-022-09578-3)

### Conferencias internacionales

- *Parkinson's Disease Database Analysis of Stereotactic Coordinates Related to Clinical Outcomes*, **Estella F, Suarez E, Lozano B, Santamaría E, Saiz A, Rojas I, Rojas F, Seijo F**. IWBBIO 2018: Bioinformatics and Biomedical Engineering. Lectures Notes in Computer Science (LNBI, volume 10814).
- *Advanced System for Autously Classify Brain MRI in Neurodegenerative Disease*, **Estella F, Delgado-Márquez B, Rojas P, Valenzuela O, San Román B, Rojas I**, International Conference on Multimedia Computing and Systems (2012). DOI: [10.1109/ICMCS.2012.6320281](https://doi.org/10.1109/ICMCS.2012.6320281)