



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

TRABAJO FIN DE GRADO

INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS DE TELECOMUNICACIÓN

Estudio de la progresión de la enfermedad de Parkinson utilizando aprendizaje profundo

Autor

Enrique Sebastián Delgado de las Heras

Directores

Francisco Jesús Martínez Murcia

Ignacio Álvarez Illán



**ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍAS INFORMÁTICA Y DE
TELECOMUNICACIÓN**

—
Granada, septiembre de 2023

Enrique Sebastián Delgado de las Heras
Estudio de la progresión de la enfermedad de Parkinson utilizando aprendizaje profundo
Trabajo Fin de Grado. ©© 2023

Este documento ha sido redactado con L^AT_EX, usando una versión modificada de ARSCLASSICA, una reelaboración del estilo *ClassicThesis* diseñado por André Miede.

LICENCIA

Esta obra está bajo una licencia **Creative Commons** «Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional».



CONTACTO

enriquedelgado@correo.ugr.es

*El fracaso es simplemente
la oportunidad de empezar de nuevo,
esta vez, de forma más inteligente.*

—Henry Ford



Estudio de la progresión de la enfermedad de Parkinson utilizando aprendizaje profundo

Autor

Enrique Sebastián Delgado de las Heras

Directores

Francisco Jesús Martínez Murcia

Ignacio Álvarez Illán



DEPARTAMENTO DE TEORÍA DE LA SEÑAL, TELEMÁTICA Y COMUNICACIONES

—
Granada, septiembre de 2023

Estudio de la progresión de la enfermedad de Parkinson utilizando aprendizaje profundo

Enrique Sebastián Delgado de las Heras

Palabras clave: Neuroimagen, **SPECT**, red neuronal, Parkinson, aprendizaje profundo, **DaTSCAN**, Python, Pytorch, autoencoder, **CAE**, **CVAE**, **ACP**, sintomatología.

RESUMEN

El presente Trabajo de Fin de Grado ha sido enfocado como un proyecto de investigación en el que se ha propuesto el uso de modelos de redes neuronales artificiales de aprendizaje profundo para realizar un estudio de la progresión de la **Enfermedad de Parkinson (EP)**. Para ello, se ha realizado la creación e implementación de diferentes modelos de aprendizaje profundo de variables latentes, concretamente modelos de autoencoders convolucionales (**CAE**) y autoencoders convolucionales variacionales (**CVAE**).

El objetivo principal de este trabajo ha sido el de explorar la capacidad predictiva de las variables latentes obtenidas por los modelos previamente entrenados sobre la sintomatología clínica asociada a la **EP**. Esto implicaría que ciertos patrones de neurodegeneración en el cerebro están asociados a la aparición de los síntomas de la **EP**. Por lo tanto, un análisis de las características de estos patrones podría llevar a una mejor comprensión de la causa de estos síntomas y, en consecuencia, a un diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad.

Este enfoque novedoso en la manera de afrontar el estudio de la progresión de la **EP** ha demostrado ser efectivo en un conjunto de datos de sujetos con la **EP** y de sujetos control, mostrando una relación entre la sintomatología general de la **EP** y las variables latentes obtenidas de una descomposición d-dimensional de neuroimágenes en 3 dimensiones empleando un **CVAE**.

Para llevar a cabo este estudio, se ha dispuesto de un conjunto de datos consistente en 1457 neuroimágenes en 3 dimensiones, capturadas mediante tomografía computerizada por emisión de un solo fotón (**SPECT**¹). Además de ello, se ha dispuesto de información clínica detallada vinculada a cada neuroimagen en varias sesiones longitudinales para cada sujeto, abarcando un seguimiento integral de la evolución de la enfermedad.

¹ Single Photon Emission Computed Tomography (**SPECT**)

Study of the progression of Parkinson's disease using Deep Learning

Enrique Sebastián Delgado de las Heras

Keywords: Neuroimaging, **SPECT**, neural network, Parkinson, deep learning, **DaTSCAN**, Python, Pytorch, autoencoder, **CAE**, **CVAE**, symptomatology.

ABSTRACT

The present Bachelor's Thesis has been approached as a research project in which the creation and implementation of various deep learning models for latent variables have been carried out to explore the potential of deep learning in the field of neurology. Specifically, models such as **Convolutional AutoEncoder (CAE)** or **Convolutional Variational AutoEncoder (CVAE)** designed with different configurations to achieve a deeper level of understanding.

The main objective of this work has been to explore the predictive capability of the latent variables obtained from the previously trained models about the clinical symptomatology associated with **Parkinson's Disease (PD)**. This would imply that certain patterns of neurodegeneration in the brain are associated with the **PD** symptoms. Therefore, an analysis of the characteristics of these patterns could lead to a better understanding of the underlying cause of these symptoms and, consequently, to the early diagnosis and treatment of the disease.

The primary focus of this study is the exploration of how these deep learning models can uncover latent variables and patterns within the neuroimages. By examining the relationships between these latent variables and the clinical information, the aim is to shed light on the intricate connections between brain patterns and **PD** symptoms.

This innovative approach has proven effective on a dataset comprising 1457 three-dimensional neuroimages acquired through **SPECT** with detailed clinical information linked to each image and to each neuroimage across multiple longitudinal sessions for each subject. This dataset, supplied by the **Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI)**, provides a comprehensive overview of the disease's progression, offering detailed insights into how **PD** evolves over time.

The use of a **CVAE** has demonstrated the existence of a relationship between the overall symptomatology of **PD** and the latent variables derived from a d-dimensional decomposition of the neuroimages. These results were obtained using two widely-used regression algorithms in data science: **eXtreme Gradient Boosting (XGBoost)** and **Decision Trees (DT)**.

This Bachelor's Thesis, therefore, represents a significant contribution to the understanding of **PD** and holds the potential to model the disease's underlying mechanisms and pave the way for more accurate and early interventions. State-of-the-art deep learning techniques have been employed to reveal novel insights into the impact of this disease on the brain. The implications of these findings are promising, potentially leading to enhancements in diagnosis, treatment, and overall patient outcomes.

In addition to these findings, this study also highlights several areas for future research. For instance, while the focus of this work has been on **PD**, similar methodologies could be applied to other neurodegenerative diseases such as Alzheimer's or Huntington's disease. As deep learning technology continues to evolve, there may be opportunities to further refine these models or explore other types of models that could yield even more insights into these diseases.

Lastly, it is crucial to acknowledge that despite the promising outcomes yielded by this study, a substantial amount of work remains. The field of neurology is complex and constantly evolving. Although significant progress has been achieved in comprehending **PD** through this research, uncertainties still prevail.

AUTORIZACIÓN

Yo, **Enrique Sebastián Delgado de las Heras**, alumno del grado en Ingeniería de Tecnologías de Telecomunicación de la **Escuela Técnica Superior de Ingenierías Informática y de Telecomunicación de la Universidad de Granada**, con DNI 77389101N, autorizo la ubicación de la siguiente copia de mi Trabajo Fin de Grado en la biblioteca del centro para que pueda ser consultada por las personas que lo deseen.

A handwritten signature in dark ink, consisting of a series of overlapping, slanted strokes that form a stylized, elongated shape.

Fdo: Enrique Sebastián Delgado de las Heras

Granada a 8 de junio de 2023.

DECLARACIÓN

D. **Francisco Jesús Martínez Murcia**, Profesor del Área de Teoría de la Señal del Departamento de Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones de la Universidad de Granada.

D. **Ignacio Álvarez Illán**, Profesor del Área de Teoría de la Señal del Departamento de Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones de la Universidad de Granada.

Informan:

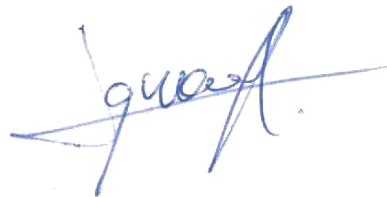
Que el presente trabajo, titulado *Estudio de la progresión de la enfermedad de Parkinson utilizando aprendizaje profundo*, ha sido realizado bajo su supervisión por **Enrique Sebastián Delgado de las Heras**, y autorizamos la defensa de dicho trabajo ante el tribunal que corresponda.

Y para que conste, expiden y firman el presente informe en Granada a 1 de septiembre de 2023 .

Los directores:



Francisco Jesús Martínez Murcia



Ignacio Álvarez Illán

AGRADECIMIENTOS

Este Trabajo Fin de Grado no habría sido posible de no haber contado con el apoyo de todas las personas que tengo la suerte de tener a mi alrededor. En primer lugar y como no puede ser de otra forma, quiero agradecer a mi familia su constante apoyo afectivo y financiero, a lo largo no solo de la realización de este trabajo, sino de todos los años dedicados a finalizar este desafiante grado.

En especial, quiero agradecer a mis padres Teresa y Enrique, a mi hermana Teresa y a mi pareja Sara, por su incondicional apoyo, por animarme siempre a seguir adelante y sobre todo, por aguantar y sufrir con entereza las consecuencias del agobio y del estrés propios de un joven estudiante de ingeniería en épocas de alta carga de trabajos y de exámenes finales. Sin vosotros este grado habría resultado el triple de largo.

A mis amigos, a los de toda la vida, a los nuevos que he tenido la suerte de ganar en los últimos años y a mis primos que han estado a mi lado todos estos años, por todos los buenos momentos que hemos pasado y por el inmensurable apoyo y cariño que me habéis proporcionado.

Quiero agradecer también a mis compañeros de carrera, en especial a Luis, Fran, Marta, Elena, Chati, Juan, Mario y Antonio, por toda la ayuda que me habéis proporcionado de manera altruista, para entender los conceptos más difíciles, animarme en los momentos más complicados y ayudarme a que el proceso de aprendizaje resultara lo más sencillo posible.

Por supuesto, gracias a mi tutor y ahora amigo Paco, cuya sabiduría y pasión por su trabajo me han llevado a superar mis límites y a encontrar en el proceso, una vocación hasta antes desconocida para mi. Gracias por guiarme y otorgarme una libertad total para poder realizar el proyecto que siempre quise hacer.

A todos los miembros de la comunidad universitaria: docentes, personal administrativo, de cafetería, secretaría, limpieza y mantenimiento por lograr que la universidad, donde he pasado tantos años, haya resultado un entorno más familiar y hogareño para todos.

Y por último, gracias a ti, que estás leyendo estas líneas, por interesarte por mi trabajo. Espero que sea de tu agrado y que pongas en valor el esfuerzo que ha conllevado su realización.

A todos vosotros, muchas gracias.

ÍNDICE GENERAL

I Introducción

1	Introducción	1
1.1	Motivación	2
1.2	Estado del arte	2
1.2.1	Modelos computacionales avanzados	3
1.2.2	Modelos generativos	3
1.2.3	Limitaciones	4
1.2.4	Marco de investigación precedente	4
1.3	Objetivos	6
1.3.1	Objetivos principales	6
1.3.2	Objetivos personales esperados	7
1.4	Estructura del trabajo	8
1.5	Contribuciones	9
1.6	Planificación y diagrama de Gantt	10

II Fundamento teórico

2	Enfermedad de Parkinson	15
2.1	Contexto médico de la enfermedad de Parkinson	15
2.1.1	Síndrome Parkinsoniano	16
2.1.2	Enfermedad de Parkinson idiopática	16
2.1.3	Anatomía cerebral: Ganglios basales	18
2.1.3.1	Dopamina y transportadores dopaminérgicos	18
2.1.4	Sintomatología clínica	19
2.2	DaTSCAN	20
3	Fundamentos de redes neuronales artificiales	21
3.1	Introducción a las redes neuronales	21
3.1.1	Redes neuronales biológicas	21
3.1.2	Redes neuronales artificiales	22
3.1.2.1	Función de activación	24
3.2	Introducción al Aprendizaje Profundo en redes neuronales artificiales	24
3.2.1	Algoritmo de backpropagation	26
3.2.2	Descenso del gradiente	27
3.2.3	Optimizador Adam	27
3.3	Autoencoders	28
3.3.1	Autoencoders convolucionales	29
3.3.2	Autoencoders variacionales	29

III Metodología y resultados

4	Diseño e implementación de los modelos de Autoencoder	33
---	---	----

4.1	Metodología general	33
4.2	Preprocesado y carga de datos	34
4.2.1	Dataset empleado	34
4.2.2	Preprocesado de los datos	35
4.2.3	Carga de los datos	36
4.3	Creación de los modelos	37
4.3.1	Diseño del codificador	37
4.3.2	Diseño del decodificador	38
4.3.3	Arquitectura completa del CVAE	39
4.3.4	Función de pérdidas	40
4.3.5	Configuración de los hiperparámetros	40
4.4	Evaluación del proceso de entrenamiento	41
5	Análisis de los resultados	45
5.1	Resultados obtenidos con los métodos de regresión	45
5.2	Interpretabilidad del espacio	48
5.3	Evaluación de la variedad topológica	49
 iv Conclusiones		
6	Conclusiones y vías futuras	53
6.1	Conclusiones finales	53
6.2	Alcance de los objetivos del proyecto	54
6.3	Vías futuras	56
 v Apéndice		
A	Apéndice	59
A.1	Presupuesto	59
A.2	Póster presentado en el congreso ASPAI 2023	61
A.3	Clase desarrollada en Python para la carga de datos	62
A.4	Creación de los modelos	64
A.4.1	Diseño del modelo de Autoencoder Convolutivo	64
A.4.2	Diseño del modelo del Autoencoder Convolutivo Variacional	65
Bibliografía		69

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1	Independencia entre biomarcadores a lo largo del transcurso de la enfermedad.	4
Figura 1.2	Diagrama de Gantt	12
Figura 2.1	Diagnóstico diferencial de los síndromes Parkinsonianos. . .	16
Figura 2.2	Componentes de los ganglios basales.	18
Figura 2.3	Estudio presináptico DaTSCAN.	20
Figura 3.1	Estructura de una neurona biológica	22
Figura 3.2	Paralelismo entre el modelo de la neurona biológica y la artificial	23
Figura 3.3	Aprendizaje profundo dentro de la IA	25
Figura 3.4	Topología de una red neuronal simple y una profunda. . . .	26
Figura 3.5	Estructura simple de un autoencoder.	28
Figura 3.6	Topología de un CAE.	29
Figura 3.7	Topología de un VAE.	30
Figura 4.1	Sexo de los sujetos estudiados.	34
Figura 4.2	Arquitectura completa del CVAE	39
Figura 4.3	Evaluación de las primeras épocas de entrenamiento del modelo	42
Figura 4.4	Evaluación del entrenamiento del modelo	43
Figura 5.1	Coeficientes de determinación para cada variable objetivo y dimensión del espacio latente	46
Figura 5.2	Dependencia SHAP del Regresor XGBoost en el espacio de 20 dimensiones	48
Figura 5.3	Variedad topológica para las variables 2 y 10 del espacio latente de 20 dimensiones del CVAE	49
Figura A.1	Gráfica circular con el porcentaje destinado a cada elemento del presupuesto	60
Figura A.2	Póster presentado en ASPAI 2023	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1	Objetivos principales esperados	7
Tabla 1.2	Objetivos personales esperados	8
Tabla 2.1	Factores de predisposición asociados a la enfermedad de Parkinson.	17
Tabla 2.2	Sintomatología clínica asociada a la enfermedad de Parkinson.	19
Tabla 4.1	Arquitectura del codificador del CVAE	38
Tabla 4.2	Arquitectura del decodificador del CVAE	39
Tabla 4.3	Hiperparámetros empleados en el modelo final	41
Tabla 5.1	Resultados de las regresiones.	47
Tabla A.1	Presupuesto del proyecto	59

ÍNDICE DE SCRIPTS

Script A.1	Clase implementada para crear el cargador de datos	62
Script A.2	Clase implementada para crear el modelo del CAE	64
Script A.3	Clase implementada para crear el modelo del CVAE	65

ACRÓNIMOS

MRI	Magnetic Resonance Imaging
ACP	Análisis de Componentes Principales
DaTSCAN	Dopamine Transporter Scan
AE	Auto Encoder
CAE	Convolutional AutoEncoder
VAE	Variational AutoEncoder
CVAE	Convolutional Variational AutoEncoder
IA	Inteligencia Artificial
EP	Enfermedad de Parkinson
PPMI	Parkinson's Progression Markers Initiative
ROC	Receiver Operating Characteristic
AUC	Area Under the Curve
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
PD	Parkinson's Disease
DT	Decision Trees
ASPAI	Advances in Signal Processing and Artificial Intelligence
RNA	Red Neuronal Artificial
ReLU	Rectified Linear Unit
VAE	Variational AutoEncoder
SP	Síndrome Parkinsoniano
AMS	Atrofia Multisistémica
DaT	Dopamine Transporters
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
XGBoost	eXtreme Gradient Boosting
CNN	Convolutional Neural Network
CSV	Comma Separated Values
NaN	Not a Number
KLD	Kullback-Leibler Divergence
KMF	K-Means Features
MAE	Mean Absolute Error
RMSE	Root Mean Square Error
SHAP	SHapley Additive exPlanations
Adam	Adaptive Moment Estimation
AdaGrad	Adaptive Gradient Algorithm

Parte I

INTRODUCCIÓN

Esta primera parte de la memoria ha sido concebida a modo de *introducción* del trabajo realizado, destacando las *motivaciones*, el *estado del arte* y los *objetivos* esperados. Asimismo, se incluye un breve resumen del *contenido de los capítulos* de la memoria, la *planificación* realizada para su elaboración y las *contribuciones* aportadas a la comunidad

1 | INTRODUCCIÓN

La investigación en el campo de la **Inteligencia Artificial (IA)** ha logrado avances asombrosos en tiempos recientes, revolucionando la manera en que se abordan problemas complejos en diversas disciplinas y proporcionando soluciones novedosas. En este contexto de constantes avances ininterrumpidos, el presente Trabajo Fin de Grado se sitúa en la intersección entre la inteligencia artificial y la medicina, explorando la aplicación de modelos de aprendizaje profundo a neuroimágenes en tres dimensiones obtenidas mediante tomografía computerizada por emisión de un solo fotón (**SPECT**), con el fin de obtener correlaciones entre las variables latentes obtenidas de los modelos y la sintomatología clínica de la enfermedad.

Una de las tecnologías más destacadas dentro de la inteligencia artificial son las redes neuronales artificiales, sistemas que han sido inspirados en la estructura y funcionamiento del cerebro[1]. Estas redes, particularmente en el caso del aprendizaje profundo, han demostrado una notable capacidad para aprender patrones y características complejas en datos de alta dimensionalidad.

Los modelos de redes neuronales utilizados en este proyecto, autoencoders convolucionales y autoencoders convolucionales variacionales (**CAE** y **CVAE**), representan una herramienta novedosa en la interpretación y extracción de información significativa de los datos médicos. Estos modelos tienen la capacidad de descubrir y representar características latentes y patrones ocultos en los datos, lo que permite una comprensión más profunda de la complejidad de las neuroimágenes y su relación con la sintomatología de la enfermedad de Parkinson.

Este enfoque innovador en la manera de afrontar el estudio de la progresión de la **EP**, ha demostrado ser efectivo en un conjunto de datos de sujetos con la **EP** y de sujetos control, aportado por la Iniciativa de Marcadores de Progresión de Parkinson (**PPMI**), mostrando una relación entre la sintomatología general de la **EP** y las variables latentes obtenidas de una descomposición d-dimensional, empleando para ello un **CVAE** y obteniendo valores de $R^2 > 0,25$ [2], lo que supone una mejora respecto a los resultados obtenidos en investigaciones previas que emplearon un enfoque diferente basado en la aplicación de modelos estadísticos, como el **Análisis de Componentes Principales (ACP)** [3].

El enfoque de este trabajo es en consecuencia, el de contribuir al esclarecimiento de los mecanismos subyacentes de la enfermedad de Parkinson. Al poder establecer conexiones entre los patrones cerebrales identificados por los modelos y los síntomas clínicos, se abre la puerta a una nueva perspectiva en la comprensión de cómo la neurodegeneración impacta en la manifestación de la enfermedad.

Esta propuesta no solo puede proporcionar información crucial para un diagnóstico temprano y preciso de la enfermedad, sino que también tiene el potencial de sentar las bases para futuras investigaciones y tratamientos más efectivos.

A lo largo de este trabajo, se presentarán en detalle los enfoques, implementaciones y resultados de los modelos de aprendizaje profundo aplicados en el estudio de la **EP**. Asimismo, se explorarán las implicaciones de estos hallazgos en el contexto más amplio de la medicina y la inteligencia artificial, allanando el camino hacia un futuro más esclarecedor en la comprensión y abordaje de enfermedades neurodegenerativas.

1.1 MOTIVACIÓN

La elección de este proyecto para el presente Trabajo Fin de Grado surge del creciente interés por parte del autor en la aplicación de las últimas innovaciones tecnológicas en el ámbito médico, a través de la integración de conceptos avanzados de programación, análisis masivo de datos y de inteligencia artificial.

En este trabajo, se busca no solo contribuir al diagnóstico y abordaje de la enfermedad de Parkinson mediante técnicas de aprendizaje profundo, sino también complementar la formación adquirida a lo largo del grado con habilidades interdisciplinarias con un alto grado de demanda en la era tecnológica actual.

Este proyecto aspira, por lo tanto, no solo a cumplir con los requisitos académicos del grado en Ingeniería de Tecnologías de Telecomunicación, sino también demostrar la adquisición de competencias específicas y transversales en un entorno multidisciplinario.

1.2 ESTADO DEL ARTE

Es innegable que la modelización de enfermedades está en proceso de transformación, con el impulso fundamental provisto por la abundancia de datos. En este contexto, las enfermedades neurodegenerativas están destinadas a ocupar un lugar central en la convergencia de la medicina, el análisis de datos y la **IA**. La creciente disponibilidad de conjuntos de datos clínicos y biológicos desafía la viabilidad de las evaluaciones puramente cualitativas, promoviendo un cambio hacia enfoques más cuantitativos y basados en evidencia. No obstante, esta gran cantidad de datos disponibles presenta desafíos propios. La heterogeneidad inherente a los diversos tipos de datos, que abarcan desde registros clínicos hasta imágenes cerebrales y perfiles genéticos, complica su integración mediante los métodos estadísticos convencionales. Por otro lado, la mera magnitud de los datos no es suficiente para garantizar una comprensión precisa; se requieren métodos analíticos avanzados

que puedan extraer patrones sutiles y relaciones interdependientes entre múltiples fuentes de información [4].

1.2.1 Modelos computacionales avanzados

En los últimos años se han creado complejos modelos para el estudio de la progresión de enfermedades [5, 6]. Estos modelos se basan en el análisis de datos para capturar patrones de progresión de enfermedades de manera precisa, evitando la necesidad de categorizar o dividir a los individuos de antemano.

Entre los principales modelos empleados destacan dos categorías:

- **Modelos discriminativos.** Estos modelos han sido empleados mediante aproximaciones tanto de aprendizaje supervisado (donde se utilizan datos etiquetados en las entradas y en las salidas para entrenar al modelo a predecir resultados), como de aprendizaje no supervisado (donde el modelo encuentra patrones y estructuras en los datos sin etiquetas predefinidas).
 1. **Modelos de aprendizaje supervisado.** Las aproximaciones de modelos supervisados han sido empleados para discriminar si un determinado sujeto posee o no cierta enfermedad, y para predecir el avance de la enfermedad. No obstante, esta aproximación se ve perjudicada por la inherente falta de etiquetado de los datos.
 2. **Modelos de aprendizaje no supervisado.** Por otro lado, los modelos de aprendizaje no supervisado tienen un enfoque diferente, ya que su potencial reside en su habilidad para subdividir y clasificar enfermedades. El inconveniente principal de esta aproximación es que para lograr un resultado óptimo es necesario una cantidad masiva de datos, mientras que los datos clínicos disponibles no disponen del número suficiente para ello.

1.2.2 Modelos generativos

Los modelos generativos avanzados (los cuales serán descritos en el [Capítulo 3](#)), han eliminado la necesidad de la etiquetación previa de datos al desarrollar perfiles cuantitativos a partir de biomarcadores. Estos modelos mejoran la comprensión de patologías y permiten inferencias sin requerir etiquetas predefinidas en la mayoría de los casos. No obstante, su implementación se encuentra actualmente limitada al ámbito de la investigación. Poseen un gran potencial para su aplicación pero aún requieren de varias etapas de desarrollo y ensayos clínicos para alcanzar el nivel de madurez necesario.

1.2.3 Limitaciones

Una de las limitaciones más comunes en los modelos de estudio de la progresión de enfermedades es la suposición de una trayectoria de enfermedad común entre sujetos. Las enfermedades neurodegenerativas son altamente heterogéneas y claramente violan esta suposición. Sin embargo, esta suposición permite que los modelos obtengan una trayectoria promedio, lo cual a menudo puede ser suficiente para capturar características generales de la enfermedad y discriminar diferentes condiciones.

Otra limitación que presentan estos modelos es la suposición de independencia entre biomarcadores. Esto puede ser válido para biomarcadores obtenidos en una fase temprana de la enfermedad frente los obtenidos en una fase tardía, pero es poco probable que sea cierto para todos los biomarcadores a lo largo del curso completo de la enfermedad [Véase [Figura 1.1](#)].

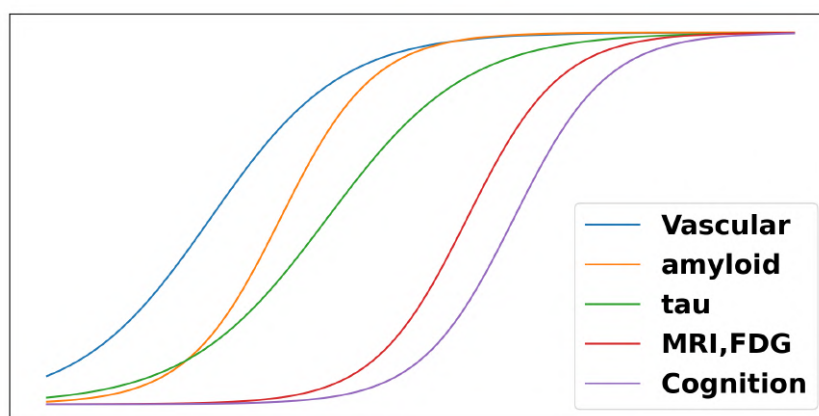


Figura 1.1: Independencia entre biomarcadores a lo largo del transcurso de la enfermedad.
Fuente: [7]

Por otro lado, también aparecen limitaciones que surgen de la falta de datos de progresión de sujetos, la cual puede llevar a un sub-muestreo de las etapas posteriores de la enfermedad y, si no se tiene en cuenta, puede sesgar los modelos hacia las etapas más tempranas de la enfermedad.

1.2.4 Marco de investigación precedente

En el contexto de la investigación en la detección temprana y el análisis de la sintomatología de la Enfermedad de Parkinson ([EP](#)), es importante destacar los esfuerzos previos que han abordado cuestiones similares utilizando enfoques estadísticos y de análisis de datos. Uno de estos trabajos relevantes es el estudio realizado por José Antonio Simón Rodríguez en su Trabajo Fin de Grado en 2022,

que se centró en la aplicación de modelos estadísticos, específicamente el **ACP**, para abordar la relación entre variables latentes y la sintomatología clínica en el contexto de la **EP**[3].

En su trabajo, José Antonio Simón exploró la representación de baja dimensión del conjunto de datos de imágenes **DaTSCAN**¹ de la Iniciativa de Marcadores de Progresión de Parkinson (**PPMI**), cuyo uso y aplicación serán descritos en el **Capítulo 3**. El objetivo principal de su investigación fue doble: en primer lugar, realizar un diagnóstico temprano de la **EP**, y en segundo lugar, establecer vínculos entre la representación de imágenes de baja dimensión y la sintomatología clínica. Estos objetivos son compartidos con el presente trabajo. Para lograr esto, empleó el **ACP**, una técnica de reducción de dimensionalidad lineal, así como *Isomap*, un algoritmo de descomposición no lineal basado en curvas geodésicas, identificando los componentes principales en los datos que maximizan la varianza[8, 9].

Los resultados obtenidos en su trabajo demostraron la viabilidad de utilizar **ACP** para obtener una representación de baja dimensión de las imágenes **DaTSCAN** y relacionarla con la sintomatología clínica de la **EP**. Lograron un diagnóstico de la **EP** con un Área bajo la Curva **ROC**² (**AUC**³) superior a 0.94 para varias variables, y establecieron una conexión relevante entre la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson (**UPDRS**⁴) y las características de las imágenes. Estos hallazgos abrieron la puerta a la exploración de representaciones latentes en la **EP** y al estudio de la progresión de la enfermedad y su sintomatología.

Si bien el enfoque de José Antonio Simón se centró en el uso de **ACP** y técnicas estadísticas, el presente trabajo pretende obtener mejores resultados empleando para ello modelos de aprendizaje profundo auto-supervisados, específicamente autoencoders convolucionales (**CAE**) y autoencoders convolucionales variacionales (**CVAE**). Esta modificación en el enfoque del trabajo ha sido debida a que el uso de estas técnicas más avanzadas tiene el potencial de capturar relaciones más complejas en los datos y mejorar aún más la capacidad de diagnóstico temprano y comprensión de la **EP**.

El trabajo previo de José Antonio Simón proporciona una base sólida para la presente investigación al demostrar la utilidad de los modelos estadísticos como **ACP** en la relación entre representaciones de imágenes y sintomatología clínica en la **EP**. La transición hacia enfoques de aprendizaje profundo en esta investigación busca aprovechar las ventajas de las técnicas más avanzadas para un análisis más completo y preciso en este área de estudio.

¹ Dopamine Transporter Scan (**DaTSCAN**)

² Receiver Operating Characteristic (**ROC**)

³ Area Under the Curve (**AUC**)

⁴ Unified Parkinson's Disease Rating Scale (**UPDRS**)

1.3 OBJETIVOS

Después de haber expuesto la motivación principal que hay detrás de este Trabajo Fin de Grado y de haber contextualizado su enfoque en comparación con investigaciones anteriores, esta sección destaca los principales objetivos, tanto de naturaleza técnica como de naturaleza personal, que se pretenden alcanzar mediante la elaboración del trabajo, así como las metas previstas para la culminación del mismo, en términos tanto académicos como profesionales.

1.3.1 Objetivos principales

En primer lugar, se muestra [Véase [Tabla 1.1](#)] una enumeración de las principales metas y objetivos técnicos que se pretenden alcanzar mediante la realización del presente trabajo.

Objetivo N°	Descripción
1	Contribuir al campo de investigación en el diagnóstico temprano de la EP y en la comprensión de su progresión, brindando información valiosa para futuros estudios e intervenciones clínicas.
2	Aplicar técnicas de reducción de dimensionalidad y visualización de datos con el fin de explorar las interconexiones entre variables latentes y la sintomatología clínica asociada a la EP .
3	Desarrollar con éxito un enfoque basado en modelos de aprendizaje profundo, empleando modelos de redes neuronales como autoencoders convolucionales (CAE) y autoencoders convolucionales variacionales (CVAE), que abarque todas las fases necesarias: desde la conceptualización, investigación y análisis, hasta la especificación, diseño, implementación y validación de los modelos.
4	Adquirir una profunda comprensión y habilidad en el manejo de técnicas de análisis de datos masivos y modelos estadísticos avanzados, incorporando algoritmos como XGBoost , árboles de decisión y otros métodos relevantes para el análisis de datos.
5	Demostrar competencia en la implementación y evaluación de redes neuronales y modelos estadísticos avanzados, haciendo uso de librerías especializadas en aprendizaje profundo y análisis de datos.
6	Desarrollar destrezas en la manipulación de conjuntos de datos clínicos y biomédicos, adquiriendo la capacidad de preprocesar, depurar y transformar datos complejos en formatos apropiados para su análisis posterior.
7	Adquirir habilidades en la interpretación y presentación de resultados de manera clara y comprensible.
8	Desarrollar competencias de colaboración y gestión de versiones en tareas de programación, utilizando un sistema de control de versiones (git y la plataforma GitHub).

Tabla 1.1: Objetivos principales esperados

1.3.2 Objetivos personales esperados

Finalmente, se presentan los objetivos de naturaleza personal que se pretenden alcanzar [Véase [Tabla 1.2](#)], destacando en cada caso las competencias específicas y transversales que puedan estar involucradas en sus logros.

Objetivo N°	Descripción
9	Ampliar el conocimiento sobre las aplicaciones prácticas de técnicas de análisis de datos masivos y modelos estadísticos en el campo de la salud y la medicina, fortaleciendo así el perfil académico y profesional del autor.
10	Adquirir la capacidad de resolver desafíos técnicos y conceptuales de manera autónoma, fomentando el desarrollo del autor como investigador y profesional en el ámbito de la ciencia de datos y la bioinformática.
11	Fortalecer la capacidad de colaboración y trabajo en equipo al interactuar con expertos en el campo de la inteligencia artificial y el análisis de datos, adaptándose a diferentes perspectivas y necesidades para lograr soluciones efectivas.
12	Desarrollar la habilidad de presentar resultados y conclusiones ante audiencias técnicas y no técnicas, demostrando la relevancia y el impacto de la investigación en el diagnóstico y la comprensión de la Enfermedad de Parkinson.
13	Mejorar las competencias en la comunicación escrita y oral, especialmente en la presentación de resultados técnicos y complejos de manera clara y concisa.
14	Cultivar la perseverancia y la capacidad de enfrentar desafíos técnicos y conceptuales, demostrando resiliencia ante los obstáculos que puedan surgir durante la ejecución del proyecto.
15	Complementar la formación académica con formación en el campo de la ciencia de datos, la bioinformática y la inteligencia artificial, y culminar mi etapa de estudiante universitario con éxito, aplicando los conocimientos y las habilidades adquiridas en un proyecto de relevancia científica y social.

Tabla 1.2: Objetivos personales esperados

1.4 ESTRUCTURA DEL TRABAJO

En esta sección se presenta un resumen de los contenidos que se desarrollarán en cada capítulo del presente trabajo. Destacando la relación de cada capítulo con los objetivos esperados expuestos anteriormente.

1. **Capítulo 1:** Este primer capítulo está intencionado para servir al lector como una introducción al trabajo que se ha realizado, de forma que el lector tenga una visión clara del estado del arte, del contenido y el contexto del trabajo, de los objetivos esperados del mismo y la estructura y planificación llevada a cabo.

2. **Capítulo 2:** En este segundo capítulo se presenta el marco teórico de la enfermedad, abordando de manera general la enfermedad de Parkinson y el uso de **DaTSCAN** en neuroimagen. Este capítulo, puramente teórico, está relacionado con el objetivo personal número 15 en cuanto a que se completará la formación del autor con formación en el otros campos como la medicina.
3. **Capítulo 3:** El tercer capítulo presenta el marco teórico de la investigación, introduciendo las nociones básicas sobre redes neuronales artificiales, aprendizaje profundo y **AE**⁵. Este capítulo, al igual que el anterior, está relacionado con el objetivo personal número 15 en cuanto a que se completará la formación del autor con formación en el otros campos como la inteligencia artificial.
4. **Capítulo 4:** En este cuarto capítulo se expone de manera detallada la metodología general llevada a cabo para obtener los resultados finales, haciendo énfasis en el proceso de la creación y entrenamiento de los modelos y en la evaluación de los resultados obtenidos. Este capítulo pretende por tanto contribuir al alcance de los objetivos principales 2, 3, 5, 6 y 8, y de los objetivos personales 10, 11, 14 y 15.
5. **Capítulo 5:** El quinto capítulo está enfocado al análisis de los resultados obtenidos. Para ello se emplean técnicas avanzadas de ciencias de datos y se evaluará la variedad topológica obtenida mediante los modelos entrenados. Por ello, este capítulo contribuirá al alcance de los objetivos principales 1, 4, 5 y 7, y de los objetivos personales 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15.
6. **Capítulo 6:** El último capítulo de este trabajo contiene las conclusiones obtenidas de los resultados alcanzados. En él, se indica el alcance final de los objetivos anteriormente detallados y se plantean diferentes vías futuras, poniéndolas en valor en el contexto inicial del trabajo. Este capítulo pretende por tanto terminar de completar todos los objetivos tanto principales como personales detallados en la sección anterior.

1.5 CONTRIBUCIONES

El presente trabajo representa un esfuerzo significativo en el campo de la **EP** y la aplicación de técnicas de aprendizaje profundo para el análisis de su progresión. Como resultado de esta investigación, se han logrado valiosas contribuciones que se presentan a continuación:

- **Publicación de un artículo científico.** Uno de los logros destacados de este trabajo es la redacción de un artículo científico [2] que ha sido enviado a una revista para su publicación. Este logro no solo refleja el rigor y la profundidad de la investigación llevada a cabo, sino que también demuestra

⁵ Auto Encoder (**AE**)

un compromiso con la difusión del conocimiento en la comunidad académica y profesional.

- **Presentación en un congreso internacional.** Además de ello, el presente trabajo ha sido presentado en el congreso internacional “Advances in Signal Processing and Artificial Intelligence 2023” ([ASPAI](#)), celebrado en Tenerife. La presentación se llevó a cabo a través de un póster titulado *Revealing Patterns of Symptomatology in Parkinson’s Disease: A Latent Space Analysis with 3D Convolutional Autoencoders*”. El póster resume de manera concisa los aspectos clave de la investigación, proporcionando una visión general de la metodología empleada y de los resultados obtenidos. El diseño del póster se encuentra disponible en el [Apéndice A.2](#).

1.6 PLANIFICACIÓN Y DIAGRAMA DE GANTT

Para llevar a cabo con éxito el presente proyecto, se ha planificado todo el trabajo necesario para su elaboración en 4 fases. A continuación se detalla el contenido de cada una de las fases, haciendo énfasis en los procesos que han sido necesarios para la culminación de cada una de ellas y finalmente, se presenta un diagrama de Gantt que muestra la programación temporal de estas etapas:

- **Fase 1: Documentación Previa.** En esta primera fase se abordan aspectos esenciales para el entendimiento y desarrollo del proyecto. Se divide en nueve procesos:
 1. Instalación y documentación del software empleado.
 2. Documentación sobre redes neuronales artificiales y el funcionamiento de diferentes modelos.
 3. Documentación de la librería Pytorch para aprendizaje profundo.
 4. Documentación sobre las librerías Nilearn y Nibabel para procesamiento de imágenes médicas.
 5. Documentación sobre anatomía cerebral, la [EP](#) y el empleo de [DaTSCAN](#).
 6. Documentación y análisis del estado del arte.
 7. Documentación sobre [ACP](#), [AE](#), [CAE](#) y [CVAE](#).
- **Fase 2: Creación de los modelos.** La segunda fase aborda el proceso de diseño e implementación de los modelos de aprendizaje profundo. Esta fase ha sido dividida en ocho procesos:
 1. Descarga y análisis de la base de datos con los datos clínicos de los sujetos y de las imágenes.
 2. Creación del dataset y del dataloader para la carga de los datos de las imágenes **Magnetic Resonance Imaging (MRI)** en 3D.

3. Creación del programa principal. Inicialización de los hiperparámetros de los modelos.
 4. Obtención de los resultados empleando **ACP** para diferentes valores de dimensiones latentes.
 5. Creación del **CAE**.
 6. Creación del **CVAE**.
 7. Depuración del código, ajuste de parámetros y corrección de errores.
 8. Entrenamiento de los modelos con diferentes configuraciones.
- **Fase 3: Análisis de los resultados.** La tercera fase se enfoca en evaluar y discutir los los resultados obtenidos. Se compone de 7 procesos:
 1. Creación del programa para el análisis de los resultados.
 2. Creación del programa para animar el proceso de aprendizaje de los modelos de **AE**.
 3. Representación de la variedad topológica de las imágenes **MRI** en 3 dimensiones.
 4. Análisis y correlación de las variables latentes con la sintomatología de la enfermedad.
 5. Depuración del código y corrección de errores.
 6. Publicación de los resultados.
 7. Presentación de los resultados en formato de póster en el congreso **Advances in Signal Processing and Artificial Intelligence (ASPAI)** 2023.
 - **Fase 4: Memoria y defensa del trabajo.** Esta última fase se enfoca en la presentación y defensa de los resultados del trabajo. Se divide en 3 procesos:
 1. Redacción en $\text{L}^{\text{A}}\text{T}_{\text{E}}\text{X}$ de la memoria del trabajo.
 2. Preparación de la presentación del trabajo para su defensa ante tribunal.
 3. Revisión, corrección de errores e incorporación de contenido en la memoria y la presentación.

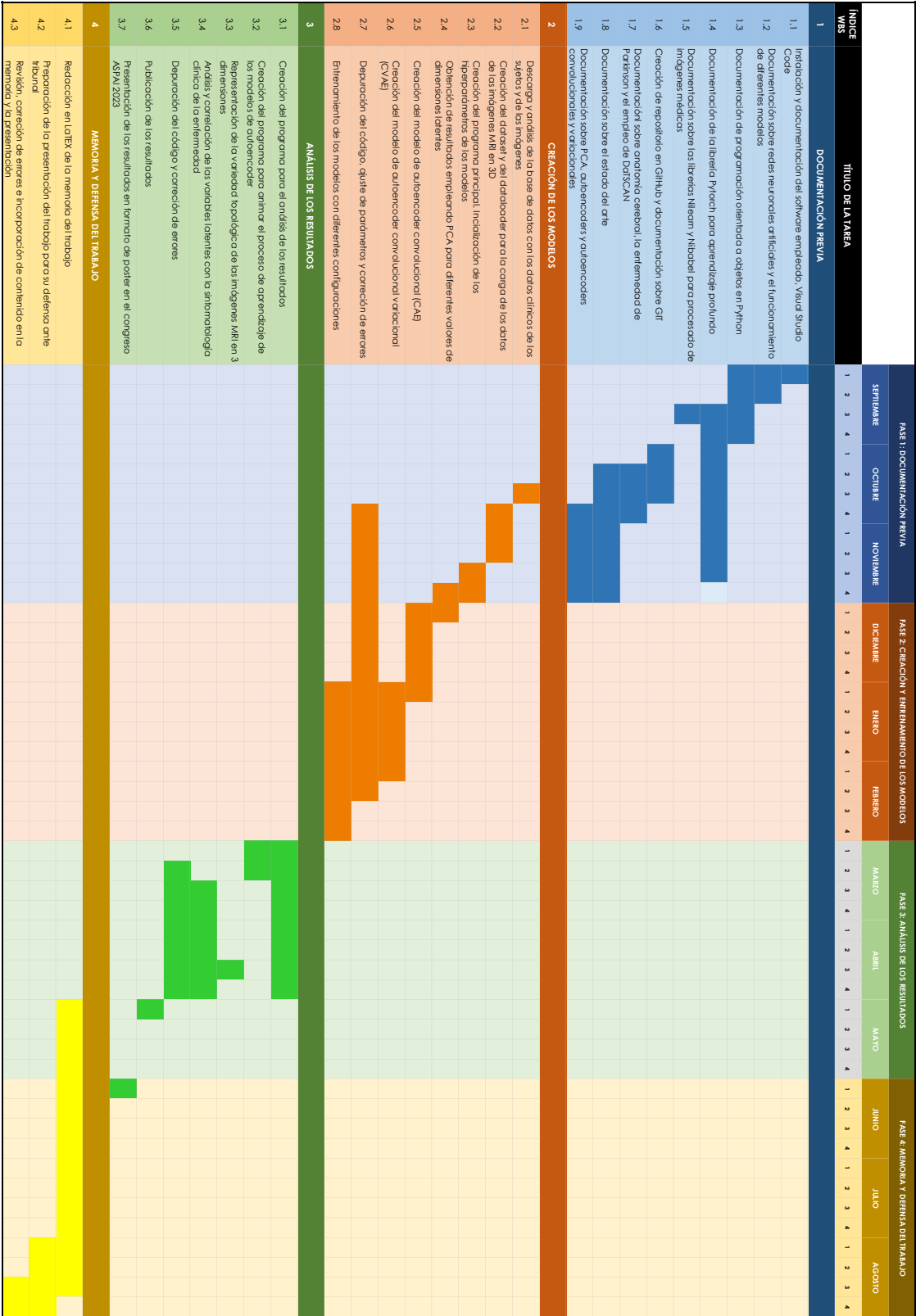


Figura 1.2: Diagrama de Gantt

Parte II

FUNDAMENTO TEÓRICO

Esta segunda parte de la memoria proporciona el fundamento teórico necesario para abordar el trabajo realizado en capítulos posteriores. Se compone de un capítulo dedicado al contexto médico de la enfermedad de Parkinson y un capítulo dedicado a los fundamentos de las redes neuronales artificiales.

2

ENFERMEDAD DE PARKINSON

En el presente capítulo, se introduce el marco teórico esencial que sienta las bases para abordar la investigación en neuroimagen aplicada al diagnóstico de la **EP**. Este capítulo tiene como objetivo proporcionar al lector una comprensión profunda de los aspectos médicos fundamentales relacionados con la **EP**, así como de las tecnologías de neuroimagen relevantes para su estudio.

En primer lugar, se llevará a cabo una descripción del contexto médico en el que se desarrolla la **EP**. Esto incluirá un análisis detallado de la anatomía cerebral relevante, enfocándose en las regiones y estructuras clave que están implicadas en esta enfermedad neurodegenerativa. Además, se detallará la sintomatología clínica característica de la **EP**, lo que permitirá una comprensión más completa de los desafíos que presenta su diagnóstico.

Una parte fundamental de este estudio se centra en el análisis del uso de la técnica de neuroimagen conocida como **DaTSCAN** en el ámbito de la investigación de la **EP**. Se examinará en profundidad cómo esta tecnología de imagenología molecular proporciona información esencial sobre el sistema dopaminérgico, que desempeña un papel central en la patogénesis de la **EP**. Asimismo, se explorarán las aplicaciones prácticas de **DaTSCAN** en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, destacando su relevancia en la detección temprana de la **EP**.

2.1 CONTEXTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En la siguiente sección, se abordará en detalle el trastorno neurológico de la **EP**. Antes de realizar un análisis exhaustivo, se establecerá un contexto mediante la exploración del **Síndrome Parkinsoniano (SP)**, englobando un conjunto de manifestaciones clínicas relacionadas. Posteriormente, se procederá a adentrarse en los aspectos anatómicos cerebrales relevantes para comprender la génesis de esta enfermedad, poniendo un enfoque particular en las regiones neurales de interés. A medida que la sección avance, se examinará con precisión la amplia gama de sintomatología clínica que define a la **EP**, proporcionando una visión completa y rigurosa de sus impactos físicos y neurológicos.

2.1.1 Síndrome Parkinsoniano

El **SP** o Parkinsonismo supone el segundo trastorno neurodegenerativo más común entre la población senil en el mundo, con una prevalencia de entre el 1 y el 3 % de la población mayor de 65 años [10]. A pesar de que actualmente no existe una cura definitiva para el **SP**, un diagnóstico preciso y temprano es esencial para iniciar el tratamiento en las primeras etapas de la enfermedad, lo que puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes [11].

El **SP** no se trata de una única enfermedad, sino que abarca un amplio conjunto de condiciones que comparten síntomas similares, como algunas enfermedades metabólicas, la **Atrofia Multisistémica (AMS)**, la parálisis supra-nuclear progresiva, la degeneración Cortico-Basal u otras toxinas [Véase Figura 3.7][12]. A pesar de ello, la causa más común del **SP** es la **EP**, suponiendo el 75 % de los casos con **SP**. Esto supone en cifras, que más de 6.2 millones de personas están afectadas en el mundo por esta enfermedad [13].

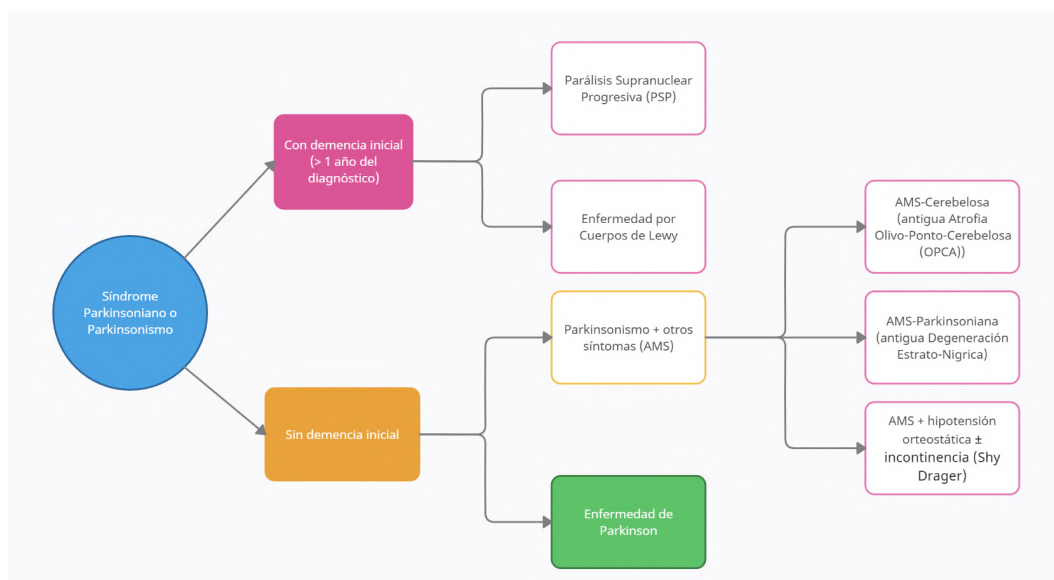


Figura 2.1: Diagnóstico diferencial de los síndromes Parkinsonianos.

2.1.2 Enfermedad de Parkinson idiopática

La **EP** se posiciona como la segunda enfermedad neurodegenerativa de mayor prevalencia, superada únicamente por la enfermedad de Alzheimer. Esta condición afecta de manera más frecuente a los hombres y suele presentar su inicio de síntomas alrededor de los 70-75 años de edad. No obstante, es esencial resaltar que solamente un reducido porcentaje, entre el 5-10 % de los casos, recibe un diagnóstico de **EP** antes de los 40 años, lo cual podría indicar la presencia de

formas genéticas subyacentes de la enfermedad, como se explora en detalle en la [Tabla 2.1](#).

Factores asociados a la enfermedad de Parkinson		
Predisposiciones	Edad (El más importante hasta ahora)	
	Genéticos	Parkina (autosómica recesiva)
		Pardarina (autosómica dominante)
		Sinucleina (autosómica dominante)
		Mutación heterocigótica de la enzima glucocerebrosidasa (relacionada con la enfermedad de Gaucher)
	Ambientales	MPTP: 1-metil-4-senil-1,2,3,6-tetrahidropinidina
		Manganeso
		Pesticidas y herbicidas
	Traumatismo craneoencefálico	
Asociación inversa (papel protector)	Alimentación	Café
		Té
		Tabaco: más relacionado con el tiempo de exposición que con la cantidad

Tabla 2.1: Factores de predisposición asociados a la enfermedad de Parkinson. Esta tabla ha sido obtenida de [14]

La **EP** desencadena una pérdida neuronal en la porción compacta de la sustancia negra, una región cerebral que produce dopamina hacia el núcleo estriado. Cuando el cerebro emite señales para la ejecución de movimientos musculares, como el acto de levantar un brazo, estas señales atraviesan los ganglios basales. En su funcionamiento normal, las neuronas en los ganglios basales liberan neurotransmisores, entre ellos la dopamina, que estimulan a las neuronas siguientes en la vía de conducción para transmitir el impulso. La dopamina desempeña un papel vital en este proceso al intensificar las señales nerviosas dirigidas hacia los músculos.

No obstante, cuando se produce la degeneración de las neuronas en una región específica de los ganglios basales, se traduce en una reducción en la producción de dopamina y una disminución en el número de conexiones entre las neuronas dentro de los ganglios basales. Como resultado, los ganglios basales pierden la capacidad

de controlar eficazmente los movimientos musculares, lo que se manifiesta en síntomas como temblores, movimientos lentos (bradicinesia), una tendencia a la inactividad motora (hipocinesia), problemas de postura y marcha, así como cierta pérdida de coordinación [15].

2.1.3 Anatomía cerebral: Ganglios basales

Los indicios y manifestaciones del Parkinson surgen debido a una alteración en la función de dos zonas de los ganglios basales: la sustancia negra y el cuerpo estriado (compuesto por el núcleo caudado y el putamen) [Figura 2.2]. Estas regiones cerebrales albergan la gran mayoría de la dopamina presente en el cerebro humano.

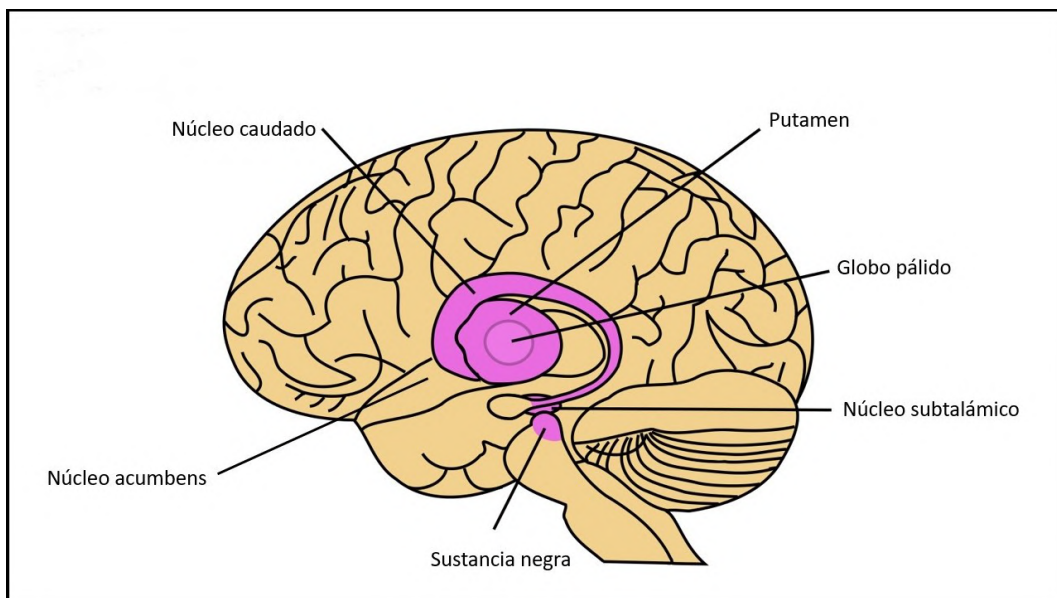


Figura 2.2: Componentes de los ganglios basales. Fuente: [16]

DOPAMINA Y TRANSPORTADORES DOPAMINÉRGICOS

La dopamina es un neurotransmisor esencial en la regulación de una amplia gama de funciones cerebrales, incluyendo la modulación del movimiento, la emoción, la motivación y la cognición. El núcleo caudado y el putamen desempeñan un papel fundamental para el almacenamiento, liberación y recaptura de la dopamina en el cerebro, ya que contienen grandes concentraciones de transportadores de dopamina.

Estos transportadores son proteínas especializadas ubicadas en la membrana de las células nerviosas en el núcleo caudado y el putamen. Su función principal es recoger la dopamina liberada en la sinapsis (el espacio entre las células nerviosas) después de transmitir una señal. Esta recaptura de dopamina es esencial para

mantener un equilibrio adecuado de este neurotransmisor en el cerebro y asegurar una comunicación neuronal precisa.

2.1.4 Sintomatología clínica

La **EP** es una afección neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso central, específicamente a las áreas del cerebro responsables de la regulación del movimiento y otros procesos cognitivos. Se caracteriza principalmente por la presencia de síntomas motores prominentes, que engloban la bradicinesia, los temblores en reposo, la rigidez muscular y la inestabilidad postural.

Además de los síntomas motores, la **EP** conlleva una gama diversa de manifestaciones no motoras, las cuales abarcan alteraciones neuropsiquiátricas y sensoriales [Véase [Tabla 2.2](#)]. Dentro de las manifestaciones neuropsiquiátricas se cuentan la depresión, la ansiedad y los cambios en la cognición, que pueden variar desde dificultades leves en la memoria y la concentración hasta el desarrollo de demencia en etapas avanzadas. En lo que respecta a las alteraciones sensoriales, se pueden presentar disfunciones en la percepción visual y auditiva, así como en la regulación del olfato y el sentido del gusto [17].

Sintomatología clínica de la EP	
Sintomatología motora	Limitación en la supravversión de la mirada
	Hipomimia facial, reducción del parpadeo
	Hipofonía
	Marcha apráxica, festinante y con bloqueos de la marcha según progresa la enfermedad. Reducción del braceo
	Micrografía
Sintomatología no motora	Deterioro cognitivo leve subcortical
	Transtorno de conducta del sueño REM
	Digestiva: estreñimiento, sialorrea
	Urinaria: Incontinencia y nicturia
	Hiposmia
	Depresión y cuadros de ansiedad
	Dolor
	Disautomía: episodios de hipersudoración e hipotensión

Tabla 2.2: Sintomatología clínica asociada a la enfermedad de Parkinson. Esta tabla ha sido obtenida de [14]

Entre las deficiencias motoras destacadas se encuentran las disquinesias, que representan movimientos involuntarios anormales que pueden manifestarse como movimientos rítmicos y repetitivos. Adicionalmente, las distonías representan contracciones musculares involuntarias y sostenidas que resultan dolorosas y pueden ocasionar posturas y movimientos anómalos. Estos síntomas limitan significativamente la capacidad de movilidad de los pacientes, restringiendo su habilidad para realizar tareas cotidianas y comprometiendo su capacidad de comunicación verbal y no verbal.

2.2 DATSCAN

El diagnóstico de la **EP** se basa principalmente en la evaluación clínica, respaldada por pruebas adicionales. Es fundamental distinguir entre la **EP** y otros trastornos similares conocidos como parkinsonismos secundarios. Para lograr esto, se requiere una historia clínica completa y un examen físico exhaustivo [14].

El **DaTSCAN** ha estado en uso en Europa desde el año 2000 y recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos en 2011. Este avanzado escáner posibilita la visualización de la función del transportador de dopamina (**DaT¹**) en el estriado, que incluye el caudado y el putamen, mediante imágenes cerebrales **SPECT**. El agente Ioflupano (^{123}I), más conocido por su nombre comercial, **DaTSCAN**, es un radiofármaco análogo de la cocaína, que se une con una afinidad excepcionalmente alta a los **DaT** presinápticos presentes en el estriado [18].

En casos de **EP**, el **DaTSCAN** suele revelar una disminución en la captación del radiotrazador en las regiones de los ganglios basales, lo que puede ser una característica distintiva que respalda el diagnóstico de la **EP** [Véase Figura 2.3].

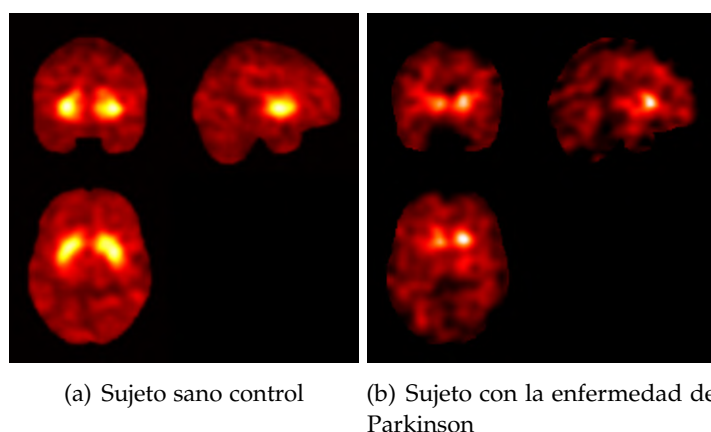


Figura 2.3: Estudio presináptico DaTSCAN. Se aprecia claramente la neurodegeneración en el estriado respecto al sujeto control

¹ Dopamine Transporters (**DaT**)

3

FUNDAMENTOS DE REDES NEURONALES ARTIFICIALES

En el presente capítulo, se introduce el fundamento teórico necesario para el diseño y el desarrollo de los modelos de redes neuronales que serán diseñados e implementados en el [Capítulo 4](#). Se inicia con una introducción de las redes neuronales artificiales, analizando el modelo y los componentes de las unidades de procesamiento elementales.

A continuación, se explica la conexión entre el aprendizaje profundo y las redes neuronales artificiales, proporcionando las bases para las investigaciones subsiguientes. Finalmente, se detalla la estructura y el funcionamiento de los modelos de [AE](#) empleados en este proyecto.

3.1 INTRODUCCIÓN A LAS REDES NEURONALES

En esta sección, se aborda la base teórica que sustenta la aplicación de técnicas de aprendizaje profundo en el análisis de neuroimágenes para la enfermedad de Parkinson. Inicialmente, se exploran los fundamentos de las redes neuronales biológicas, destacando su complejidad y capacidad de comunicación interneuronal. Luego, se establece una transición hacia las redes neuronales artificiales y el aprendizaje profundo, haciendo énfasis en sus algoritmos fundamentales. Finalmente, se introducen los autoencoders convolucionales y los autoencoders variacionales, resaltando su capacidad para extraer patrones sutiles en imágenes y datos clínicos.

3.1.1 Redes neuronales biológicas

Las redes neuronales biológicas son conjuntos altamente complejos de células nerviosas interconectadas que forman el sistema neuronal del cerebro humano. Cada célula individual posee una estructura neuronal básica compuesta por tres elementos esenciales: dendritas, soma y axón. El soma, con forma mayormente esférica y un diámetro típico de entre 5 y 10 micras, es la parte central de la célula [Véase [Figura 3.1](#)].

En el cerebro, que es el órgano que alberga estas células, se estima que hay alrededor de 100 mil millones de neuronas y unas 10 mil conexiones para cada una de ellas [19]. Estas células neuronales se destacan por su capacidad única para comunicarse entre sí, a diferencia de otras células en el cuerpo, ya que pueden

recibir, procesar y transmitir información tanto del organismo como del entorno circundante.

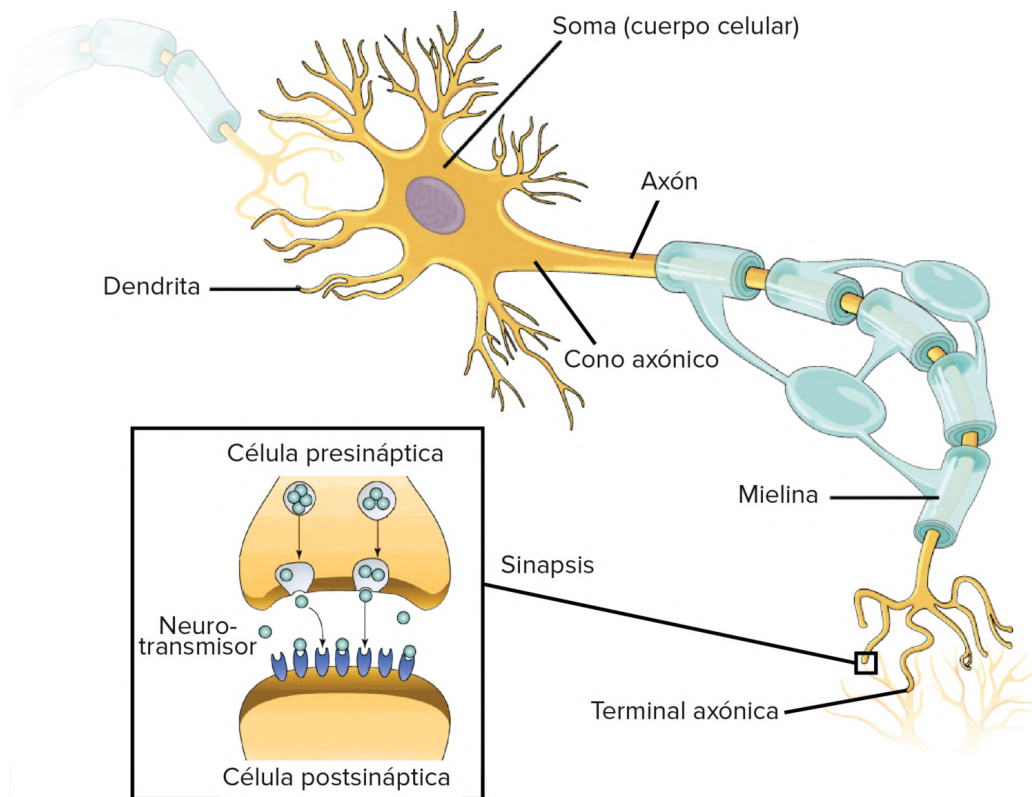


Figura 3.1: Estructura de una neurona biológica. Fuente: [20]

Esta comunicación entre neuronas es fundamental para los procesos de aprendizaje a medida que interactuamos con el mundo exterior. Comienza con la estimulación de los sentidos, lo que desencadena la transmisión de señales electroquímicas desde las dendritas hacia el soma. Aquí, estas señales se procesan y suman, lo que establece un umbral de señal efectivo. Luego, esta señal se transmite a otras neuronas interconectadas a través de los axones. La conexión especializada entre las terminaciones de los axones y las dendritas, llamada sinapsis, facilita esta transmisión mediante la liberación de neurotransmisores.

Sin embargo, el funcionamiento de estas estructuras neuronales a menudo es más complejo de lo descrito anteriormente. En ocasiones, pueden surgir anomalías o variaciones, como la formación de nuevas conexiones neuronales, especialmente en las etapas tempranas de la vida debido a la plasticidad neuronal [21].

3.1.2 Redes neuronales artificiales

Esta capacidad única de comunicación neuronal ha servido como fuente de inspiración para el desarrollo de la **Red Neuronal Artificial (RNA)**, que busca emular,

en cierta medida, los procesos de procesamiento y transmisión de información que ocurren en el cerebro humano.

La implementación de estas redes suele realizarse mediante el uso de dos aproximaciones. La primera usa componentes electrónicos que simulan a las neuronas, pero es una aproximación ineficiente debido a la necesidad de emplear tecnologías muy complejas con un alto coste. La segunda es mucho más eficiente y es la que se empleará en este trabajo. Consiste en crear las redes mediante *software* en ordenadores digitales. Para alcanzar un rendimiento óptimo, estas redes emplean una interconexión amplia de unidades computacionales simples que se denominan neuronas o unidades de procesamiento.

A continuación [Véase [Figura 3.2](#)], se muestra un modelo en el que se muestran los elementos básicos de una neurona artificial, haciendo el paralelismo con los elementos de una neurona biológica.

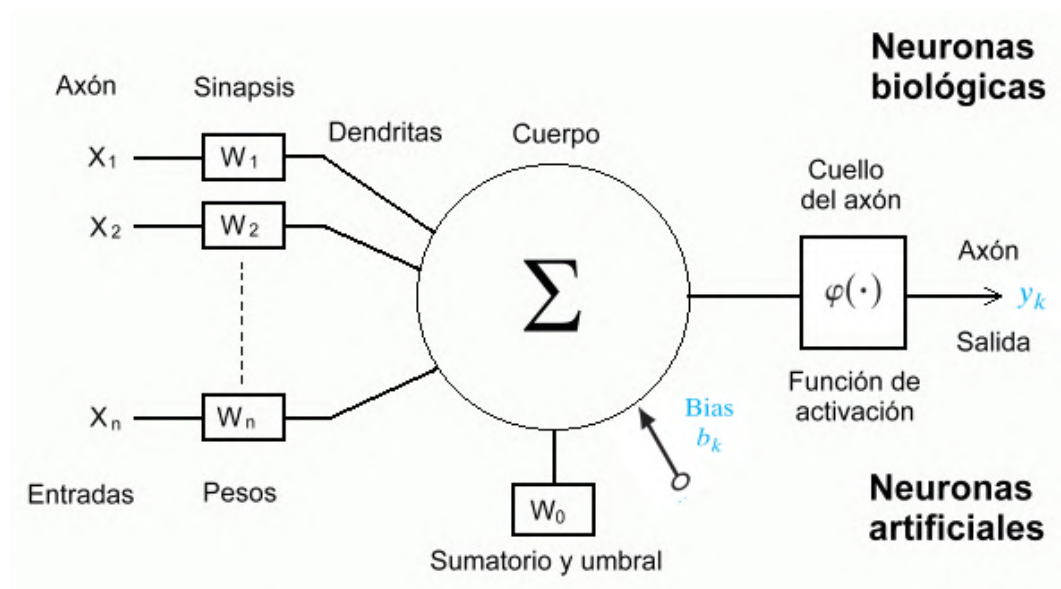


Figura 3.2: Paralelismo entre el modelo de la neurona biológica y la artificial. Fuente: [22]

Una neurona artificial es por tanto, una unidad de procesamiento de información fundamental para la operación de una **RNA**. Cada neurona consta de un determinado número de entradas, que puede provenir tanto de los datos originales como de las salidas resultantes de otras neuronas conectadas dentro de la red neuronal. Cada una de estas entradas se realiza mediante una conexión caracterizada por una ponderación específica conocida como peso, w_n , que se equipara con la eficacia sináptica observada en las neuronas biológicas. Finalmente, en el interior de la neurona, se realiza la agregación de todas las entradas, seguida de una substracción de un valor umbral que posee cada neurona. Como resultado de este proceso, se induce la activación de la neurona.

Este modelo incluye un *bias*, b_k aplicado de forma externa, cuyo efecto es incrementar o decrementar el valor neto de la entrada de la función de activación, la cual será descrita en la siguiente sección.

En términos matemáticos, se puede describir la neurona artificial k mostrada en la [Figura 3.2](#) mediante el siguiente par de ecuaciones:

$$u_k = \sum_{j=1}^m w_k x_j \quad (3.1)$$

y

$$y_k = \phi(u_k + b_k) \quad (3.2)$$

donde x_1, x_2, \dots, x_m son las señales procedentes de los datos de entrada a la neurona; $w_{k1}, w_{k2}, \dots, w_{km}$ son los pesos de la neurona k para cada señal de entrada; u_k es la salida de la función de combinación lineal cuando se alimenta con las señales de entrada; $\phi(\cdot)$ es la función de activación; b_k es el bias; y y_k es la señal de salida de la neurona.

FUNCIÓN DE ACTIVACIÓN

Una pieza fundamental de una neurona artificial es su función de activación. Esta función determina si la neurona se activará o no, lo que a su vez influirá en la propagación de la información a través de la red. En el aprendizaje profundo, las funciones de activación no lineales son esenciales para permitir la modelización de relaciones complejas y no lineales presentes en los datos. Una de las funciones de activación más utilizadas es la función de activación **ReLU**¹:

$$ReLU(x) = \max(0, x) \quad (3.3)$$

Otra función común es la función sigmoide, cuya formula incluye un parámetro ρ para determinar la curvatura y poder actuar como separador más o menos «suave» de las salidas [23]:

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + e^{\frac{-x}{\rho}}} \quad (3.4)$$

Por último, cabe destacar que las neuronas de la red se pueden utilizar sin tener necesariamente una función de activación, lo que se conoce como *activación lineal*, en cuyo caso, la salida de cada neurona es la salida de la [Ecuación 3.1](#).

3.2 INTRODUCCIÓN AL APRENDIZAJE PROFUNDO EN REDES NEURONALES ARTIFICIALES

En el ámbito de la [IA](#), el aprendizaje máquina (*machine learning*) emerge como un subconjunto esencial. Dentro de esta rama, se encuentra el concepto de aprendizaje

¹ Rectified Linear Unit (**ReLU**)

profundo (*deep learning*), el cual a su vez es un subconjunto del aprendizaje máquina [Véase [Figura 3.3](#)].

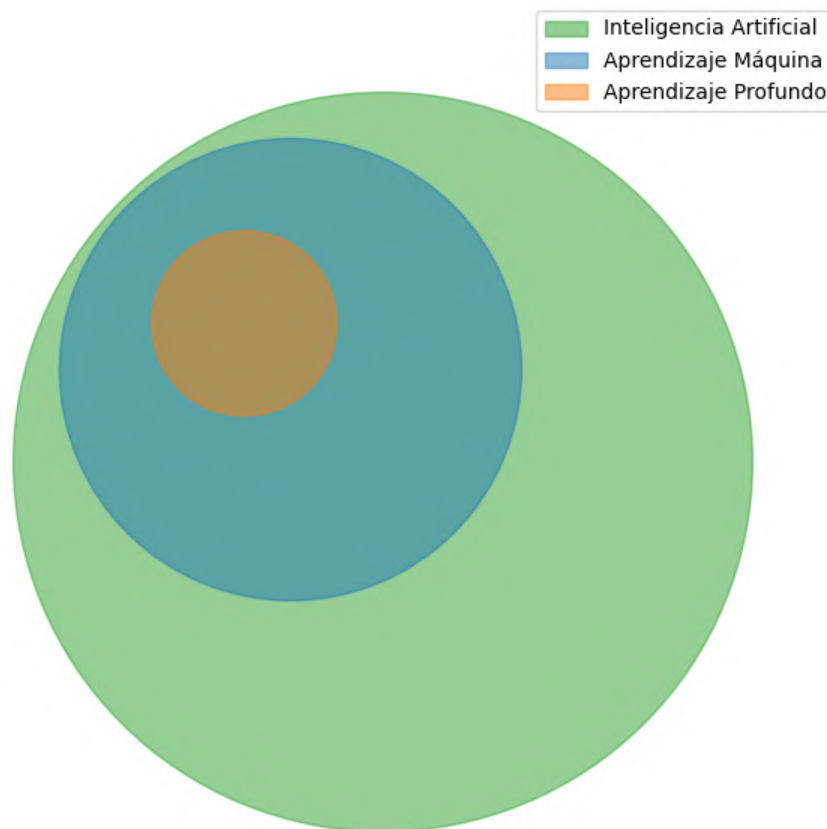


Figura 3.3: Aprendizaje profundo dentro de la IA.

El enfoque del aprendizaje profundo se centra en la creación de modelos de aprendizaje capaces de representar conceptos altamente complejos a partir de aquellos más elementales. A medida que estos modelos evolucionan, establecen automáticamente una jerarquía de conceptos, la cual se origina en nociones simples y se entrelaza progresivamente para formar las ideas de mayor complejidad [24].

Este concepto está estrechamente ligado a la arquitectura de las redes neuronales artificiales y su disposición en múltiples capas. Esta subdisciplina del aprendizaje máquina se caracteriza por el uso de redes neuronales profundas, que técnicamente consisten en una secuencia de capas interconectadas diseñadas para procesar información de manera jerárquica y aprender representaciones cada vez más abstractas de los datos.

La estructura de capas en una red neuronal profunda [Véase [Figura 3.4](#)] juega un papel esencial en el proceso de deep learning. A continuación se describen las capas clave involucradas en este proceso:

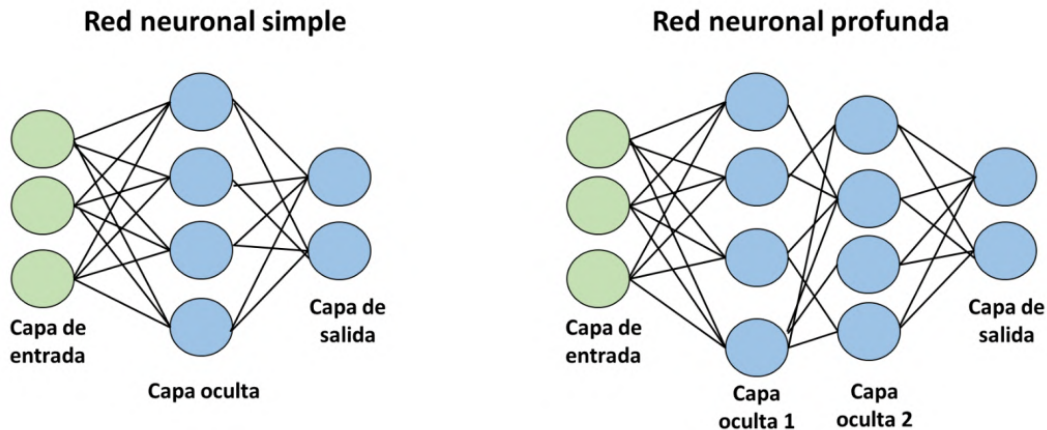


Figura 3.4: Topología de una red neuronal simple y una profunda. Fuente: [25]

- **Capa de entrada:** La primera capa de la red, conocida como capa de entrada, recibe los datos originales que se utilizarán para el análisis. Cada nodo en esta capa representa una característica específica de los datos de entrada, y su función es transmitir esta información a las capas subsiguientes.
- **Capas ocultas:** Las capas ocultas constituyen el núcleo del proceso de deep learning. Son capas intermedias entre la entrada y la salida, y se encargan de realizar transformaciones complejas en los datos. Cada capa oculta está compuesta por múltiples neuronas, las cuales calculan combinaciones ponderadas de las salidas de las neuronas en la capa anterior. La introducción de funciones de activación no lineales en estas neuronas es crucial para capturar relaciones y patrones más profundos en los datos.
- **Capa de salida:** La capa de salida es la última capa de la red y produce los resultados finales o las predicciones. Su estructura varía según el tipo de problema que la red esté abordando.

El proceso de entrenamiento en aprendizaje profundo implica ajustar los pesos y sesgos de las conexiones entre las neuronas en todas las capas de la red. Esto se logra mediante algoritmos de optimización, como el descenso de gradiente, con el objetivo de minimizar una función de pérdidas. A medida que la red se entrena, aprende automáticamente a identificar características y patrones relevantes en los datos, permitiéndole abordar tareas complejas y lograr un rendimiento superior en comparación con métodos tradicionales.

ALGORITMO DE BACKPROPAGATION

La propagación hacia atrás (*backpropagation*) es un algoritmo esencial en el entrenamiento de redes neuronales. En esencia, se basa en el cálculo de gradientes para ajustar los pesos de la red con el objetivo de minimizar la diferencia entre las salidas predichas y las salidas reales en un conjunto de datos de entrenamiento.

La propagación hacia atrás emplea la regla de la cadena para calcular el gradiente de la función de pérdidas con respecto a los pesos de la red en cada capa. Este gradiente indica la dirección en la que deben ajustarse los pesos para reducir el error de predicción.

DESCENSO DEL GRADIENTE

El descenso del gradiente es el método utilizado para optimizar los pesos de la red durante el entrenamiento. El objetivo es encontrar un mínimo local (o global) en la superficie de la función de pérdida, que represente la discrepancia entre las salidas predichas y las salidas reales. El descenso del gradiente actualiza iterativamente los pesos en la dirección opuesta al gradiente de la función de pérdida, permitiendo que la red se ajuste para realizar predicciones más precisas.

La actualización de los pesos w en cada iteración del descenso del gradiente se realiza mediante la fórmula:

$$w_n = w_{n-1} - \eta \cdot \nabla L(w_{n-1})$$

Donde η es la tasa de aprendizaje, un hiperparámetro que determina el tamaño de los pasos de ajuste, y $\nabla L(w_{n-1})$ es el gradiente de la función de pérdidas L con respecto a los pesos w_{n-1} .

En conjunto, la función de activación, la propagación hacia atrás y el descenso del gradiente son los pilares que sustentan el proceso de entrenamiento y ajuste de las redes neuronales en el aprendizaje profundo. Estas técnicas permiten a las redes aprender automáticamente a partir de datos y ajustar sus pesos para capturar patrones complejos y realizar predicciones precisas. En el contexto de este trabajo, estas herramientas serán aplicadas y discutidas durante el diseño de las redes neuronales en el [Capítulo 4](#).

OPTIMIZADOR ADAM

Cabe destacar que existen otros algoritmos como [Adam](#)² o [AdaGrad](#)³, que permiten una convergencia más rápida y óptima, dado que adaptan la tasa de aprendizaje (*learning rate*), según el proceso de aprendizaje del modelo empleado. Sin embargo, el funcionamiento básico de actualización de los pesos sigue siendo el mismo que el anteriormente descrito.

El algoritmo [Adam](#) es un método de optimización ampliamente utilizado en el entrenamiento de redes neuronales. Este algoritmo combina elementos del algoritmo de descenso de gradiente estocástico con adaptación de la tasa de aprendizaje basada en momentos. [Adam](#) mantiene dos momentos exponenciales, el

² Adaptive Moment Estimation ([Adam](#))

³ Adaptive Gradient Algorithm ([AdaGrad](#))

primero relacionado con el gradiente y el segundo con el gradiente cuadrado, lo que le permite ajustar dinámicamente la tasa de aprendizaje para cada parámetro de la red. Esto lo hace altamente eficiente en la convergencia, especialmente en problemas con funciones de costes no estacionarias o con gradientes de diferente magnitud. Además, **Adam** introduce un sesgo de corrección de momento para evitar que los momentos se inicialicen en valores sesgados al comienzo del entrenamiento. Esta combinación de características hace que el algoritmo **Adam** sea una elección popular y efectiva en la optimización de redes neuronales.

3.3 AUTOENCODERS

Los autoencoders son redes neuronales artificiales que se sitúan entre el aprendizaje no supervisado y el supervisado. Se suelen conocer como *autosupervisadas*, dado que utilizan la información de datos de entrada no etiquetados en la función de pérdidas. Su propósito principal es aprender inicialmente representaciones codificadas de los datos y posteriormente generar datos de entrada lo más parecidos posible a partir de esas representaciones aprendidas. En esencia, un **AE** toma los datos de entrada, los codifica en un espacio latente de baja dimensión a través de su red de codificación (*encoder*), y luego los reconstruye en la salida utilizando su red de decodificación (*decoder*) [Véase [Figura 3.5](#)]. Por lo tanto, la salida del **AE** es su predicción para la entrada. Este proceso busca maximizar la información capturada en las representaciones latentes y minimizar el error de reconstrucción entre la entrada original y la reconstrucción generada.

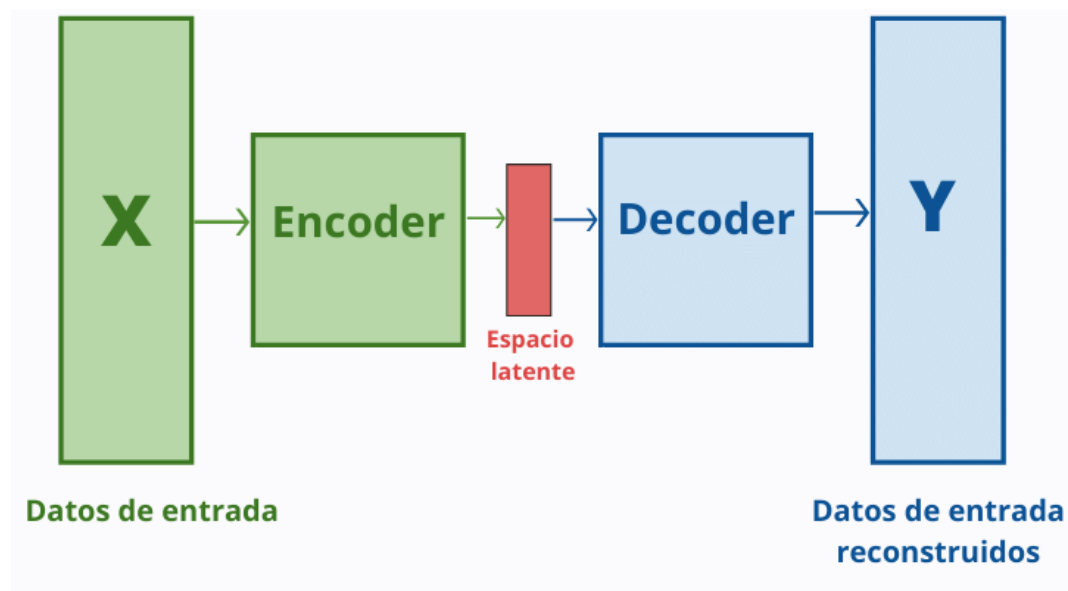


Figura 3.5: Estructura simple de un autoencoder. Fuente: [26]

Las aplicaciones principales de un **AE** abarcan desde la detección de anomalías hasta la reducción de ruido en imágenes o la compresión de las mismas. Esta

última aplicación se da al establecer que la dimensionalidad intermedia sea menor que la dimensionalidad de entrada. Las representaciones ocultas, es decir, las representaciones codificadas, capturan la mayoría de la información contenida en la entrada original, mientras que ocupan menos espacio en términos de dimensiones.

AUTOENCODERS CONVOLUCIONALES

Los modelos de **CAE**, son una particularización de los modelos de **AE** que emplean capas convolucionales excepto para la capa correspondiente al espacio latente, Z [Vease [Figura 3.6](#)]. Este enfoque resulta razonable en algunos contextos ya que las capas convolucionales proporcionan varias ventajas respecto a capas densamente conectadas. Estas ventajas incluyen la capacidad de utilizar conjuntos de imágenes volumétricas de 3 o más dimensiones, así como unos requisitos menores de memoria gracias al uso compartido de parámetros [27].

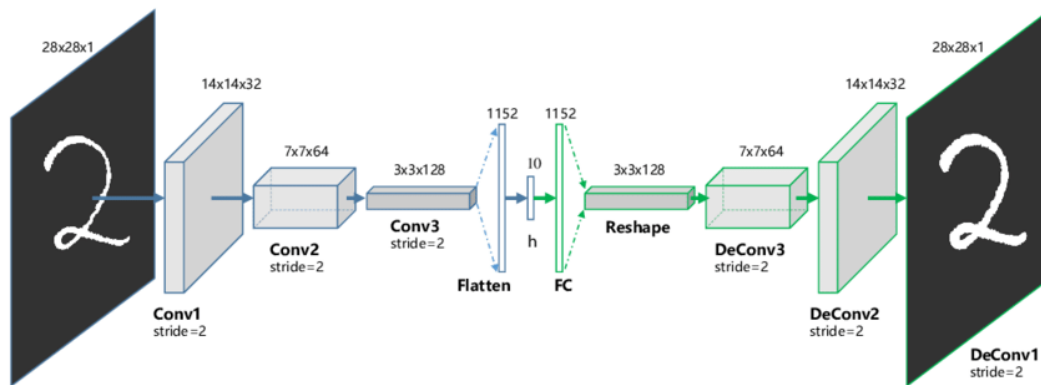


Figura 3.6: Topología de un **CAE** Fuente: [28]

AUTOENCODERS VARIACIONALES

Los **VAE**⁴ son modelos de aprendizaje que unen arquitecturas de redes neuronales con teoría de distribuciones de probabilidad [Véase [Figura 3.7](#)]. Su función principal reside en la construcción de modelos generativos capaces de producir datos sintéticos que exhiben similitud con los patrones inherentes a extensos conjuntos de datos empleados durante su entrenamiento. A menudo, su aplicación se ha dirigido hacia la generación de imágenes que emulan características reconocibles, tales como rostros, vehículos o entornos. No obstante, su aplicabilidad abarca un espectro más amplio, siendo viable su empleo en la generación de diversos tipos de datos, siempre y cuando se cumplan requisitos de adecuación en relación al tamaño y contenido del conjunto de datos reales empleados para el entrenamiento [29].

⁴ Variational AutoEncoder (VAE)

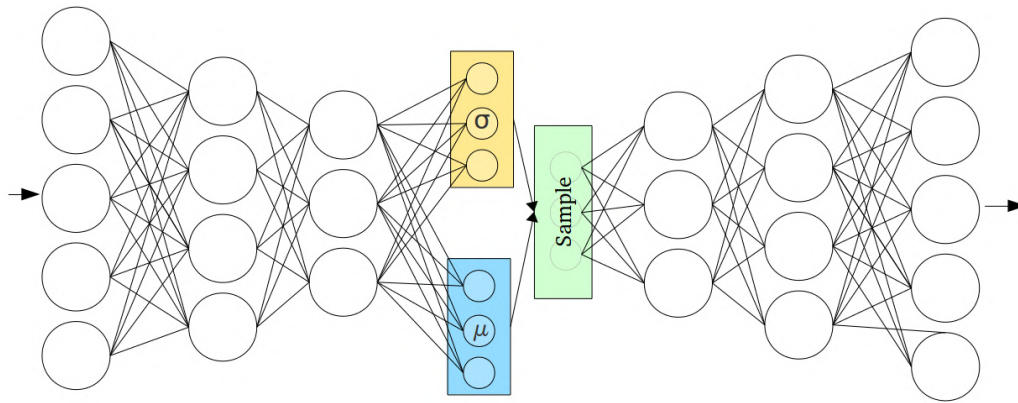


Figura 3.7: Topología de un VAE Fuente: [29]

La diferencia principal frente a los CAE reside en que mientras que los CAE obtienen un espacio latente discreto, los VAE permiten una representación continua en el espacio latente, lo que posibilita la interpolación lineal entre puntos y la exploración fluida de diferentes características.

Esta diferencia fundamental proviene de la forma en que los VAE abordan el proceso de muestreo en el espacio latente. En lugar de asignar directamente un valor discreto a cada punto en el espacio latente, los VAE modelan la distribución latente como una distribución de probabilidad, típicamente una distribución gaussiana. Esto significa que cada punto en el espacio latente está representado por un conjunto de parámetros de distribución, como la media y la desviación estándar. Durante la generación de datos, se muestrean valores de estas distribuciones para obtener puntos en el espacio latente, que luego se decodifican en el espacio de datos para producir muestras sintéticas.

Parte III

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

Esta tercera parte de la memoria detalla todo el proceso técnico desarrollado a lo largo de la elaboración de este trabajo. Se compone de un capítulo dedicado al diseño e implementación de las redes neuronales artificiales y de un segundo capítulo dedicado al análisis de los resultados obtenidos en el que, mediante distintas técnicas de ciencias de datos, se relacionan las variables latentes obtenidas por los modelos con la sintomatología clínica de la enfermedad de Parkinson

4

DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE LOS MODELOS DE AUTOENCODER

En este capítulo, se presenta en detalle el proceso técnico llevado a cabo para lograr los objetivos de esta investigación. Esta etapa es esencial para comprender cómo se abordó la problemática planteada y cómo se aplicaron los conceptos teóricos previamente expuestos en la memoria del trabajo.

4.1 METODOLOGÍA GENERAL

En esta primera sección se realiza una breve descripción de la metodología general llevada a cabo en el trabajo. El objetivo es proporcionar al lector una visión general del proceso llevado a cabo para, en secciones posteriores, realizar una descripción detallada de cada proceso.

El proceso metodológico se divide en varias etapas cruciales:

- **Preprocesado y carga de datos.** En esta fase, se llevaron a cabo acciones para asegurar la calidad y la idoneidad de los datos utilizados en el estudio. Esto incluyó la adquisición de conjuntos de datos relevantes, la limpieza de datos, la normalización y la selección de características pertinentes. Este proceso garantizó que los datos de entrada estuvieran preparados adecuadamente para su posterior procesamiento mediante los modelos de redes neuronales artificiales diseñados.
- **Diseño de los modelos.** Esta etapa incluyó la definición de la arquitectura de las redes neuronales, la selección de hiperparámetros clave y la implementación de los AE. Se prestará especial atención a las decisiones tomadas en cuanto a la estructura de la red, como el número de capas ocultas, el tamaño de las dimensiones latentes y la elección de funciones de activación.
- **Entrenamiento y evaluación de los modelos** En esta etapa crítica del estudio, se llevó a cabo el proceso de entrenamiento de los modelos anteriormente diseñados y se evaluó su capacidad de aprendizaje. Durante esta fase, el objetivo principal no fue la obtención de resultados finales, sino más bien la comprensión de cómo los modelos asimilaban y representaban la información a medida que avanzaban en el entrenamiento. Una herramienta valiosa para esta evaluación fue la creación de animaciones que ilustraban el progreso de los modelos a lo largo del proceso de entrenamiento.
- **Validación y análisis de los resultados** En la última fase de la metodología, que será descrita en detalle en el [Capítulo 5](#), se emplearon herramientas de

análisis de datos, para explorar y establecer relaciones entre las variables latentes generadas por los modelos previamente entrenados y la sintomatología de la EP. Esta etapa se enfocó en la extracción de conocimiento relevante a partir de las representaciones latentes y su aplicación en la caracterización de la enfermedad.

4.2 PREPROCESADO Y CARGA DE DATOS

A continuación, se describirá en detalle el proceso de preparación y del manejo de los datos. Esta fase es esencial para garantizar la calidad y la coherencia de los datos utilizados en la investigación. A través de tres secciones interconectadas, se detallarán los aspectos fundamentales relacionados con el conjunto de datos empleado (dataset), las operaciones de preprocesado aplicadas para optimizarlo y el proceso llevado a cabo para la carga de los datos al entorno de desarrollo en el que se ha desarrollado el proyecto. Estos pasos son esenciales para establecer una base sólida y confiable en la investigación y, en última instancia, contribuyen a la obtención de resultados precisos y significativos.

DATASET

El conjunto de datos empleado ha sido obtenido de la Iniciativa de Marcadores de la Progresión del Parkinson¹ (PPMI, por sus siglas en inglés). A continuación, se presentan los aspectos clave del conjunto de datos:

Se ha empleado el conjunto de datos estandarizado denominado *Original Cohort BL to Year 5*, que incluye a sujetos inicialmente diagnosticados como controles o sujetos afectados por la EP con diversos niveles de gravedad.

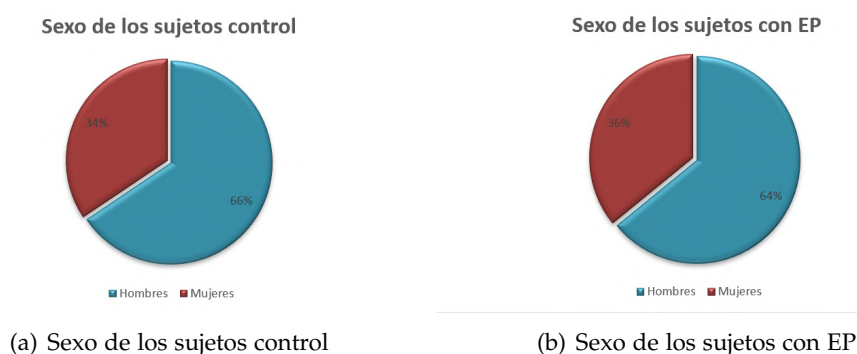


Figura 4.1: Sexo de los sujetos estudiados.

¹ Para obtener la información mas reciente de este estudio visite [PPMI - Parkinson's Progression Markers Initiative](#)

Tras excluir a los sujetos que no contaban con exploraciones **DaTSCAN** disponibles, el grupo de control consta de 101 hombres y 53 mujeres, mientras que el grupo con **EP** incluye a 284 hombres y 159 mujeres [Véase [Figura 4.1](#)]. Estos sujetos fueron seguidos durante un período de hasta 5 años, lo que generó un total de 1399 sesiones de datos disponibles para analizar la progresión de biomarcadores de imagen y su relación con indicadores específicos de progresión de la **EP**.

La sintomatología se evalúa mediante la escala MDS-UPDRS [30], ya sea en su forma agregada (UPDRS -total-) o en sus cuatro componentes:

1. **UPDRS1**: Aspectos no motores de la vida diaria.
2. **UPDRS2**: Aspectos motores de la vida diaria (temblores, marcha, etc.)
3. **UPDRS3**: Examen motor (rigidez, postura, etc.).
4. **UPDRS4**: Complicaciones motoras (discinesia, etc.).

PREPROCESADO DE LOS DATOS

En esta fase del estudio, se llevó a cabo un proceso de preprocesado de los datos para asegurar la calidad y la coherencia antes de su posterior análisis. A continuación, se detallan los procedimientos realizados:

- Se utilizaron exploraciones FPCIT etiquetadas como *Reconstruidas*, las cuales presentan una orientación consistente y tamaños similares, conformando un tamaño de volumen de datos de dimensiones de $91 \times 109 \times 91$.
- En un primer momento se planteó realizar una normalización espacial pero se desestimó la idea de llevar a cabo dicha normalización, dado que previas investigaciones demostraron que su impacto es limitado al emplear arquitecturas de redes neuronales convolucionales (**CNN**² por sus siglas en inglés) [31].
- Para garantizar una homogeneidad en la intensidad de las imágenes, se realizó una normalización de intensidad. Esta consistió en restar la intensidad promedio del fondo y, posteriormente, dividir todas las intensidades de los voxels³ en una región que ocupa partes del cerebelo y el lóbulo occipital.
- Finalmente, con el objetivo de facilitar la convergencia durante el entrenamiento del modelo **CVAE**, se procedió a comprimir los valores de intensidad ubicados en el extremo superior de la distribución mediante una función sigmoide.

² Convolutional Neural Network (**CNN**)

³ Un voxel es la unidad cúbica de la que se componen los objetos tridimensionales. Es el equivalente del píxel en un objeto 2D

CARGA DE LOS DATOS

En esta sección, se detallará el proceso de carga de los datos en el entorno de desarrollo utilizado para llevar a cabo el proyecto de investigación ⁴. Los datos que se han preprocesado previamente, como se describió en la sección anterior, se cargaron en tensores para su posterior análisis y modelado. Los tensores son la estructura de datos que se emplea en la mayor parte de librerías de redes neuronales, ya que permiten la representación de información en múltiples dimensiones, lo que es esencial para realizar operaciones matemáticas necesarias en el aprendizaje profundo.

La carga de datos en el entorno de desarrollo se ha compuesto de los siguientes procesos:

- **Formato de los Datos.** Los datos se almacenan en forma de tensores gestionados por la librería PyTorch. Cada tensor representa una imagen volumétrica tridimensional, con dimensiones de $1 \times 96 \times 128 \times 96$, donde 1 se refiere al número de canales (escala de grises), y las dimensiones restantes indican el tamaño de la imagen tridimensional. Esto asegura que las imágenes estén en un formato adecuado para su procesamiento en modelos de aprendizaje automático.
- **Carga desde el Archivo CSV.** La información relevante sobre cada imagen, como el número de paciente, el año de la exploración, y las medidas relacionadas con la sintomatología de la EP, se cargan desde un archivo CSV⁵. Este archivo CSV actúa como una tabla que vincula cada imagen con los datos clínicos asociados a ella, usando como clave el identificador de sujeto y la sesión en la que se tomaron los datos.
- **Manipulación de los Datos.** Una vez que se cargan las imágenes como tensores y se obtienen los datos asociados desde el archivo CSV, se realiza una serie de operaciones para asegurar que los datos estén listos para su análisis. Esto incluye la normalización de los valores de intensidad de las imágenes, la gestión de valores NaN⁶ en las imágenes, y la expansión de las imágenes mediante el relleno de voxels para que todas tengan las mismas dimensiones.
- **Almacenamiento y Organización.** Los tensores resultantes, junto con los datos asociados, se almacenan y organizan en la memoria del entorno de desarrollo. Esto permite un fácil acceso a los datos para su posterior análisis y modelado.

⁴ El archivo en Python diseñado para tal efecto se encuentra en el [Apéndice A.3](#)

⁵ Comma Separated Values (CSV)

⁶ Not a Number (NaN)

4.3 CREACIÓN DE LOS MODELOS

En esta sección, se detalla el diseño final del modelo **CVAE** utilizado en este trabajo. El **CVAE**, como se detalló en el [Capítulo 3](#), es una variante avanzada de los **AE** que permite la generación de representaciones latentes probabilísticas. Si bien también se diseñó un **CAE**, cuyos detalles completos se encuentran en el [Apéndice A.4.1](#), finalmente se optó por enfocar este proyecto en el **CVAE** debido a la capacidad de representación continua del espacio latente, así como sus propiedades generativas, por lo que esta sección se centrará en el diseño del modelo final del **CVAE** con el que se obtuvieron los resultados.

El script diseñado con la arquitectura completa del modelo del **CVAE** se puede consultar en el [Apéndice A.4.2](#).

El **CVAE** consta de dos componentes esenciales: un codificador y un decodificador. Estas dos partes trabajan de manera conjunta para lograr la compresión y reconstrucción eficiente de los datos 3D. A continuación, se desglosan los aspectos clave del diseño:

DISEÑO DEL CODIFICADOR

El codificador 3D del **CVAE** se ha diseñado para capturar características espaciales en imágenes tridimensionales a diferentes escalas. Esto se logra mediante capas de convolución 3D que aplican filtros tridimensionales a la entrada. El resultado del codificador es por tanto, una representación de menor dimensión, denominada espacio latente, que encapsula las características más relevantes de los datos originales.

La arquitectura del codificador del **CVAE** se compone de cuatro capas convolucionales de tres dimensiones con un tamaño de *kernel* de 3, un *stride* de 2 y un *padding* de 1. Estos parámetros determinan la operación de convolución aplicada a los datos de entrada y desempeñan un papel crucial en la extracción de características espaciales.

Es relevante mencionar que la última capa convolucional, con un total de 294.912 pesos, se encuentra conectada directamente a una capa lineal. Esta capa lineal, con un conjunto masivo de 37.748.736 pesos, juega un papel esencial en la transformación de la representación espacial tridimensional en una forma plana adecuada para la posterior manipulación.

Finalmente, como parte integral de la arquitectura del codificador, se incorporan dos capas lineales adicionales con el propósito de calcular la media, μ , y la desviación estándar, σ , de las D distribuciones Gaussianas multivariadas de las cuales el decodificador extraerá muestras como entradas. Estas distribuciones son fundamentales en el proceso de muestreo que permite la generación de datos a partir del espacio latente.

Esta estructura, en conjunto, conforma un codificador sofisticado y potente que es esencial para el funcionamiento del **CVAE**. Los valores de *padding*, *stride* y *kernel* han sido seleccionados después de una serie de experimentos y pruebas exhaustivas. Estos valores han sido cuidadosamente ajustados a través de diferentes iteraciones, buscando alcanzar un equilibrio óptimo entre la capacidad de capturar características espaciales en imágenes tridimensionales y la eficiencia en el proceso de codificación. La elección de estos parámetros se basa en la obtención de los mejores resultados empíricos, lo que garantiza un rendimiento en la representación y compresión de datos.

A continuación [Véase [Tabla 4.1](#)], se resumen las principales características de las capas empleadas en el codificador, así como los parámetros elegidos para cada una de ellas.

Tipo de capa	Canales de entrada	Canales de salida	Tamaño de kernel	Stride	Padding
Conv3D(1)	1	32	3	2	1
Conv3D(2)	32	64	3	2	1
Conv3D(3)	64	128	3	2	1
Conv3D(4)	128	256	3	2	1
Lineal	$256 \times 6 \times 8$ $\times 6 = 73728$	512	-	-	-
2 x Lineal (μ y σ)	512	D	-	-	-

Tabla 4.1: Arquitectura del codificador del CVAE

DISEÑO DEL DECODIFICADOR

El diseño del decodificador es la parte final de la definición de la arquitectura del modelo **CVAE**. Este se encarga de tomar muestras del espacio latente (generadas a partir de las medias y desviaciones estándar calculadas por el codificador) y reconstruir los datos originales a partir de estas muestras.

Como el objetivo de la red es que el decodificador sea capaz de reconstruir datos lo más parecidos posibles a los datos de entrada originales, el decodificador tiene que tener una estructura similar pero opuesta al codificador anteriormente descrito [Véase [Tabla 4.2](#)]. En concreto, el decodificador diseñado se compone de una primera capa lineal y de 4 capas convolucionales 3D con un tamaño de *kernel* de 3, un *stride* de 2 y un *padding* de 1.

Esta arquitectura garantiza la capacidad del decodificador de generar datos reconstruidos que sean coherentes y similares a los datos originales de entrada, lo que es esencial para el funcionamiento eficaz del **CVAE**.

Tipo de capa	Canales de entrada	Canales de salida	Tamaño de kernel	Stride	Padding
Lineal	D	73728	-	-	-
ConvTransp _{3D(1)}	256	128	3	2	1
ConvTransp _{3D(2)}	128	64	3	2	1
ConvTransp _{3D(3)}	64	32	3	2	1
ConvTransp _{3D(4)}	32	1	3	2	1

Tabla 4.2: Arquitectura del decodificador del CVAE

ARQUITECTURA COMPLETA DEL CVAE

Finalmente, una vez detalladas las arquitecturas tanto del codificador como del decodificador del **CVAE**, la última etapa en la configuración de la arquitectura global de la red neuronal consiste en establecer la conexión entre ambos modelos.

A continuación, se muestra la arquitectura completa del **CVAE** [Véase [Figura 4.2](#)], donde se han identificado y mostrado los parámetros más importantes de ambas arquitecturas del codificador y el decodificador.

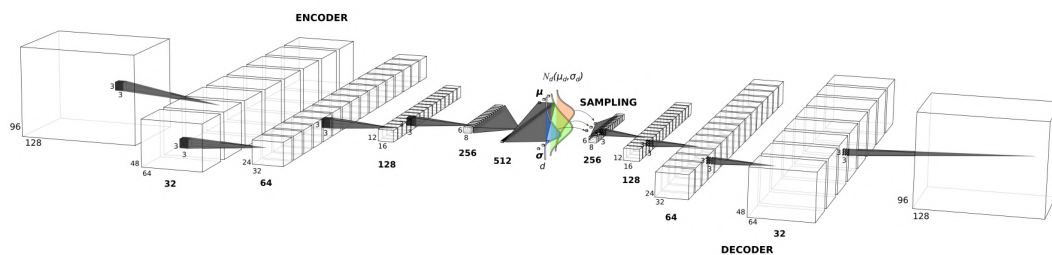


Figura 4.2: Arquitectura completa del CVAE

En esta representación gráfica, se evidencia con precisión cómo el codificador desempeña la tarea de reducir la dimensionalidad de los datos originales. Además, se ilustra el proceso de muestreo de las distribuciones Gaussianas en el espacio latente y, por último, se muestra cómo el decodificador, basándose en esta muestra, efectúa la reconstrucción de los datos originales al llevar a cabo las operaciones inversas correspondientes.

FUNCIÓN DE PÉRDIDAS

La función de pérdida empleada en este modelo **CVAE** se basa en la función de pérdidas del β -VAE, como se propuso en [32]. Esta función de pérdidas, denotada como L_{VAE} , se define de la siguiente manera:

$$L_{VAE} = L_{recon} + \beta \cdot L_{KLD} \quad (4.1)$$

Donde:

- L_{recon} representa el término de error de reconstrucción, que cuantifica la discrepancia entre las intensidades de los voxels originales (x_j) y las salidas correspondientes del decodificador (\hat{x}_j) para todos los voxels (j) en las imágenes.

$$L_{recon} = \sum_j (x_j^2 - \hat{x}_j^2) \quad (4.2)$$

- L_{KLD} denota la Divergencia de Kullback-Leibler (**KLD**⁷). El término **KLD** cuantifica la diferencia entre la distribución latente y una distribución de referencia, generalmente una distribución Gaussiana estándar. Esto permite que el modelo capture características latentes significativas en el espacio latente.

$$L_{KLD} = -\frac{1}{2} \sum_{i=0}^D (1 + \log(\sigma_i^2) - \mu_i^2 - \sigma_i^2) \quad (4.3)$$

El parámetro β controla el equilibrio entre el error de reconstrucción y la Divergencia de Kullback-Leibler. Ajustar β permite regular la importancia relativa de estos dos términos en la función de pérdidas y, en consecuencia, afecta el desentrelazado del espacio latente y la capacidad del modelo para capturar características relevantes en los datos [32].

Durante el entrenamiento, se calcula la pérdida para cada sujeto en el conjunto de datos y se suman para formar las pérdidas totales del lote, *batch loss*. La elección de utilizar la reducción *sum* en el cálculo de la pérdida del lote ha demostrado mejorar la convergencia del entrenamiento y la capacidad del modelo para aprender representaciones significativas de los datos médicos.

CONFIGURACIÓN DE LOS HIPERPARÁMETROS

Durante el proceso de entrenamiento de este modelo, con el cual se han obtenido los resultados que se detallarán en el Capítulo 5, se han utilizado los siguientes hiperparámetros [Véase Tabla 4.3]:

⁷ Kullback-Leibler Divergence (**KLD**)

Número de épocas de entrenamiento	400
Número de dimensiones latentes	3, 8 y 20
Tamaño del lote	16
Valor del parámetro beta	100
Valor del parámetro de normalización	5
Optimizador	Adam

Tabla 4.3: Hiperparámetros empleados en el modelo final

4.4 EVALUACIÓN DEL PROCESO DE ENTRENAMIENTO

Durante el entrenamiento de los **AE**, los modelos fueron alimentados con los datos previamente preprocesados. Para la configuración de los hiperparámetros de los modelos, tales como la tasa de aprendizaje, el tamaño del lote, el número de dimensiones latentes, el número de épocas de entrenamiento, el parámetro beta, entre otros; se llevaron a cabo diversas pruebas preliminares de entrenamiento, con el objetivo de determinar los valores óptimos para la convergencia de los parámetros. Estos ajustes se realizaron con el objetivo de asegurar que las representaciones latentes se adaptaran y mejoraran a medida que más información era procesada.

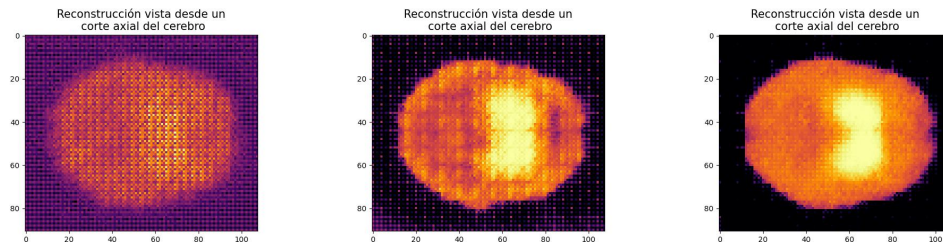
Con el fin de evaluar el proceso de entrenamiento y aprendizaje de la red neuronal, se registraron, en cada época del proceso de aprendizaje, las imágenes reconstruidas por el decodificador. Esto permitió una evaluación subjetiva para determinar si el modelo estaba funcionando de manera apropiada y si se estaba alcanzando la deseada convergencia de los datos. Además, se llevó a cabo un seguimiento continuo de la evolución de la función de pérdidas a lo largo del entrenamiento para garantizar su convergencia hacia valores próximos a cero.

Esta práctica proporcionó una valiosa retroalimentación visual que permitió evaluar de manera directa la calidad de las reconstrucciones y, por lo tanto, la eficacia del modelo. Al observar las imágenes reconstruidas, se pudo detectar de manera inmediata cualquier problema o deterioro en la calidad de las representaciones latentes, lo que condujo a la realización de ajustes precisos en los hiperparámetros.

Además, el seguimiento de la función de pérdidas brinda una métrica objetiva para evaluar la convergencia del modelo durante el entrenamiento. La observación de la tendencia de las pérdidas a lo largo del tiempo permitió determinar si los hiperparámetros seleccionados estaban llevando al modelo hacia la convergencia deseada. En caso contrario, se realizaron modificaciones en estos para mejorar la eficiencia del proceso de aprendizaje y garantizar que las representaciones latentes se estuvieran ajustando adecuadamente.

En primer lugar, se van a mostrar tres secciones axiales de las imágenes volumétricas reconstruidas con un modelo **CAE** [Véase [Figura 4.3](#)], en las cuales se puede apreciar cómo se van ajustando los pesos de las neuronas del modelo para

reconstruir las imágenes originales con tan solo ocho valores discretos (Ya que las dimensiones latentes del modelo se establecieron en 8).



(a) Imagen reconstruida con una época de entrenamiento (b) Imagen reconstruida con dos épocas de entrenamiento (c) Imagen reconstruida con tres épocas de entrenamiento

Figura 4.3: Evaluación de las primeras épocas de entrenamiento del modelo.

Estas imágenes muestran cómo en la primera época del entrenamiento, el modelo tan solo es capaz de identificar el contorno del cerebro y las regiones neuronales de interés. A continuación, en la segunda época del entrenamiento, la imagen reconstruida ya presenta un contorno mucho más definido del cerebro y se observa con claridad como el modelo ha aprendido a identificar dónde se encuentran las regiones cerebrales específicas de esta modalidad de neuroimagen (núcleo caudado y putamen). Finalmente, en la tercera imagen correspondiente con la tercera época del entrenamiento, el modelo ya es capaz de identificar con precisión el contorno del cerebro y de mostrar con claridad las zonas de interés, aunque todavía no es capaz de mostrar ninguna degeneración de estas zonas, como sí que se aprecia en la imagen original correspondiente con un sujeto con una [EP](#) avanzada.

A continuación [Véase [Figura 4.4](#)], se muestran distintas etapas del aprendizaje realizado para el modelo de [CAE](#), en el que se ilustra como a medida que el modelo se va entrenando es capaz de reconstruir de forma más precisa las imágenes originales. Para ello, se proporciona una sección de las imágenes en tres dimensiones, correspondiente con un corte axial del cerebro; una figura en la que se muestra la progresión de la función de pérdidas hasta el momento de la captura de la imagen; y una representación del espacio latente de dos variables, en la que se muestra la posición del sujeto de la imagen en comparación con el resto de sujetos procesados por el modelo.

En estas representaciones, se evidencia de manera nítida la capacidad del modelo para adquirir gradualmente los patrones relevantes presentes en las imágenes originales, lo que se traduce en una reconstrucción cada vez más precisa. Es crucial destacar que la función de pérdidas muestra una rápida convergencia hacia valores cercanos a cero, indicando la eficacia del proceso de aprendizaje.

En las etapas avanzadas del entrenamiento, se hace patente la capacidad del modelo para identificar las regiones cerebrales afectadas por la neurodegeneración. Además, el espacio latente adquiere una mayor definición a medida que progresa el entrenamiento, permitiendo visualizar la posición del sujeto de estudio en relación

con la distribución de dicho espacio latente, revelando su ubicación distante con respecto a la media.

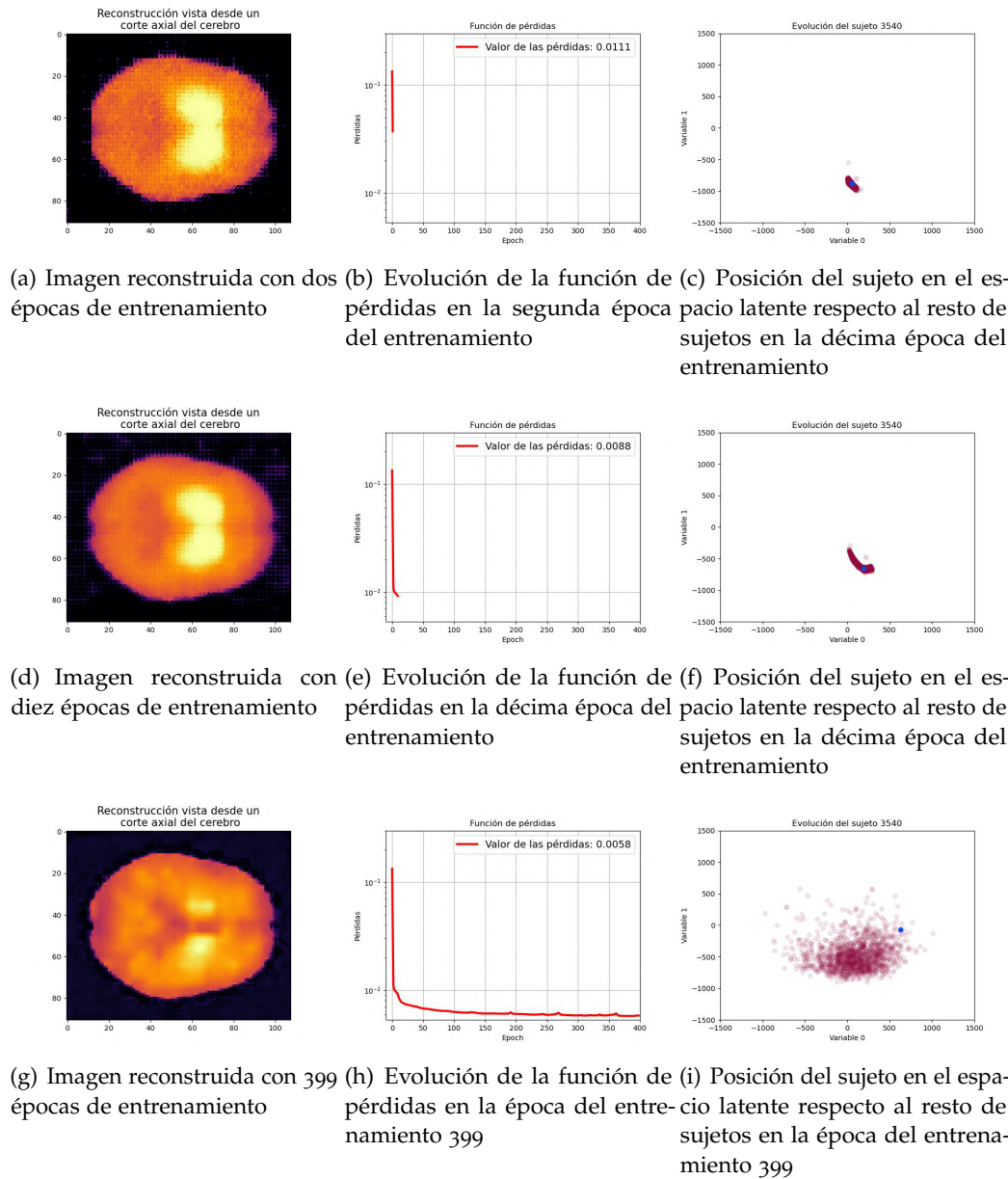


Figura 4.4: Evaluación del entrenamiento del modelo.

Cabe destacar que estas representaciones se han obtenido para un modelo con ocho de dimensiones latentes entrenado con 400 épocas, por lo que a partir de ocho valores reales discretos ha tenido que reconstruir de la mejor manera posible la imagen original.

La fase de entrenamiento y evaluación del aprendizaje proporcionó información esencial sobre la capacidad de los modelos de **AE** para aprender y representar adecuadamente los patrones en los datos de la **EP**.

5

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En el presente capítulo se realiza un análisis de los resultados obtenidos, el cual busca relacionar las variables latentes obtenidas del conjunto de imágenes mediante los modelos de **CVAE**, detallados en el [Capítulo 4](#), con la sintomatología clínica de la **EP**. Los resultados se evalúan empleando dos algoritmos de regresión, **XGBoost** y árboles de decisión (**DT**), para predecir diferentes categorías relacionadas con la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (**UPDRS**).

Para ello, se generaron características adicionales denominadas **K-Means Features (KMF)** para capturar características destacadas de los datos. Los algoritmos de regresión se entrenaron con y sin estas **KMF**, y se utilizó una validación cruzada de 10 pliegues (*10-Fold cross-validation*) para evaluar el rendimiento mediante métricas como el error absoluto medio (**MAE**¹), el error cuadrático medio (**RMSE**²) y el coeficiente de determinación R^2 , revelando la influencia de las características **KMF** en la capacidad predictiva de los modelos. En las siguientes secciones se profundizará en estos resultados para ofrecer una visión más detallada y significativa de las relaciones identificadas.

El **MAE** mide el promedio de la magnitud de los errores en las predicciones, indicando cuán cerca están las estimaciones de los valores reales. El **RMSE** considera tanto la magnitud como la dispersión de los errores, proporcionando una visión completa de la calidad de las predicciones. Por último, el R^2 evalúa la capacidad de los modelos para explicar la variabilidad en los datos, con valores cercanos a 1 indicando un buen ajuste del modelo.

5.1 RESULTADOS OBTENIDOS CON LOS MÉTODOS DE REGRESIÓN

Para lograr el objetivo del proyecto, se emplearon dos metodologías de regresión ampliamente reconocidas y aplicadas tanto en el ámbito médico como en la ciencia de datos: los árboles de decisión (**DT**) y **XGBoost**. Los árboles de decisión se destacan por su simplicidad y capacidad de interpretación, lo que los convierte en una opción ampliamente utilizada en entornos clínicos, donde comprender y explicar los resultados es esencial [33]. En contraste, **XGBoost** es un potente algoritmo de aprendizaje automático que utiliza el enfoque de refuerzo (*boosting*)

¹ Mean Absolute Error (**MAE**)

² Root Mean Square Error (**RMSE**)

para mejorar la precisión de las predicciones, y se ha convertido en un estándar de referencia en análisis de datos complejos [34].

El estudio del rendimiento de los algoritmos de regresión propuestos se ha llevado a cabo considerando tres espacios latentes de distintas dimensiones: 3, 8 y 20. Los resultados de esta evaluación se presentan de manera gráfica en la [Figura 5.1](#), y su análisis revela observaciones de interés significativo.

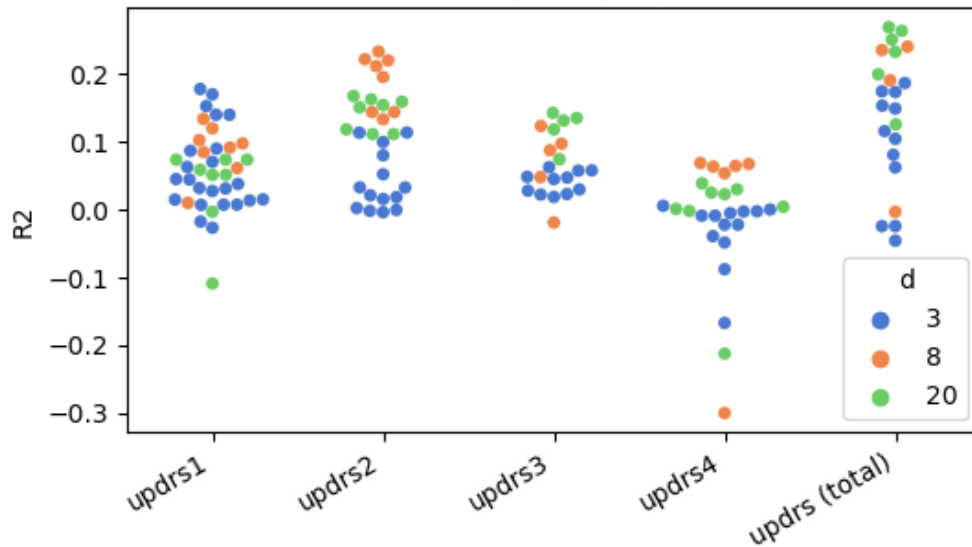


Figura 5.1: Coeficientes de determinación para cada variable objetivo y dimensión del espacio latente

Es importante destacar que, en prácticamente todas las categorías de sintomatología objetivo, así como en los diferentes espacios latentes de dimensiones d , se ha obtenido un coeficiente de determinación, R^2 , que supera el umbral de cero. Esta observación subraya la capacidad de los modelos para explicar y predecir la variabilidad en los datos de sintomatología.

No obstante, al analizar con mayor profundidad los resultados, surge una tendencia cuyas implicaciones son de interés: en líneas generales, las dimensiones latentes más bajas (como 3 o 8) tienden a ser más efectivas cuando se trata de analizar categorías de síntomas individuales. Esto sugiere que, para comprender y predecir de manera precisa síntomas específicos, una representación latente más simple puede ser adecuada y, en algunos casos, incluso más eficaz.

Sin embargo, cuando se focaliza en la variable objetivo correspondiente con la sintomatología global de la enfermedad, denotada *UPDRS-Total-Score*, se revela que el modelo basado en un espacio latente de 20 dimensiones exhibe un rendimiento mucho mejor. En este contexto, el modelo logra un [MAE](#) de 12.21 y un coeficiente de determinación, R^2 , de 0.26. Estos resultados indican que la complejidad intrínseca de la puntuación global de la sintomatología está mejor representada en un espacio latente de mayor dimensionalidad.

Esta observación resalta la complejidad inherente a la evaluación de síntomas compuestos, lo que refleja la interdependencia y la variabilidad en las manifestaciones clínicas de la [EP](#). La capacidad del espacio latente de 20 dimensiones para capturar y representar esta complejidad constituye un indicio de su utilidad en la modelación de la sintomatología global.

En un contexto similar, se puede apreciar que la variable objetivo UPDRS 3, que se enfoca principalmente en los síntomas motores medibles, también experimenta mejoras al ser evaluado en un espacio latente de 20 dimensiones. Esto sugiere que los síntomas motores, al ser una parte esencial de la evaluación clínica, están también más intrínsecamente relacionados con la información capturada en un espacio latente de mayor amplitud.

Variable objetivo	D	Modelo empleado	MAE	RMSE	R^2
UPDRS ₁	3	DT	3.53	4.5	0.15
	8	DT (KMF)	3.58	4.55	0.13
	20	DT (KMF)	3.69	4.71	0.07
UPDRS ₂	3	XGBoost (KMF)	3.96	5.23	0.11
	8	XGBoost (KMF)	3.68	4.86	0.23
	20	XGBoost (KMF)	3.74	5.08	0.16
UPDRS ₃	3	XGBoost (KMF)	10.78	13.11	0.06
	8	XGBoost (KMF)	10.21	12.93	0.09
	20	XGBoost (KMF)	10.03	12.59	0.14
UPDRS ₄	3	DT	0.7	1.44	0
	8	XGBoost	0.62	1.39	0.07
	20	DT (KMF)	0.71	1.43	0.02
UPDRS Total	3	XGBoost (KMF)	13.15	16.42	0.17
	8	XGBoost	12.72	15.75	0.24
	20	XGBoost	12.21	15.51	0.26

Tabla 5.1: Resultados de las regresiones.

En la [Tabla 5.1](#) se detallan los mejores resultados obtenidos para cada combinación de variables objetivo y dimensionalidad del espacio latente D , con sus

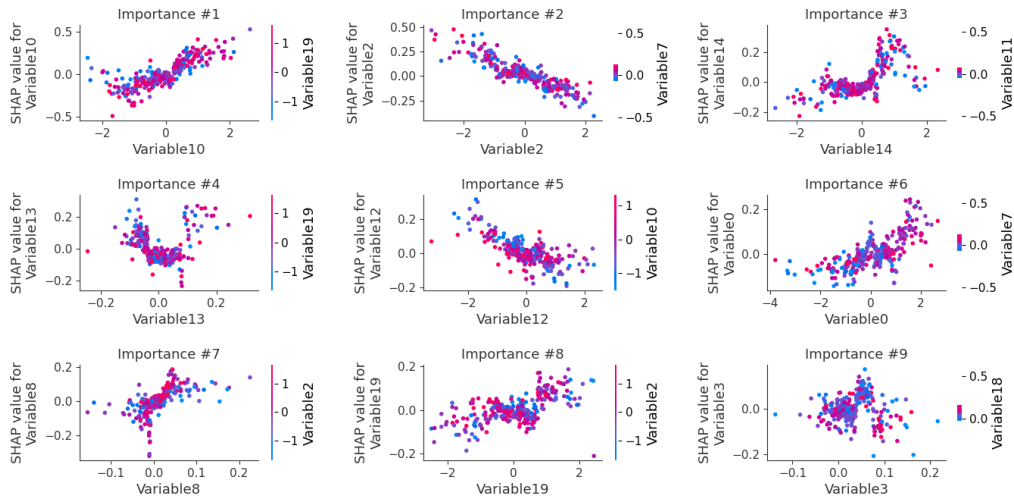


Figura 5.2: Dependencia SHAP del Regresor XGBoost en el espacio de 20 dimensiones

respectivos valores de **MAE**, **RMSE** y R^2 . Estos indicadores son esenciales para evaluar con precisión los modelos de regresión.

5.2 INTERPRETABILIDAD DEL ESPACIO

Los resultados de las regresiones proporcionan evidencia sólida de la capacidad predictiva inherente a la representación del espacio latente del conjunto de imágenes. En el contexto de la validación clínica, la comprensión de los patrones subyacentes capturados por las variables latentes resulta de especial interés. Los árboles de decisión, particularmente adecuados para UPDRS 1, exhiben una naturaleza visual, pero los métodos **XGBoost** presentan desafíos en términos de interpretación debido a su complejidad. En esta coyuntura, se ha empleado la herramienta **SHAP**³ para desentrañar la contribución de cada característica latente a las variables objetivo [35].

SHAP se destaca como una herramienta de vital importancia para cuantificar las contribuciones de las características latentes en un modelo de aprendizaje automático.

La predicción de la sintomatología total (UPDRS - total) ha dado unos resultados de interés especial. Tanto en el espacio de 8 dimensiones como en el de 20 dimensiones, **XGBoost** sobresale al lograr la mayor capacidad predictiva, evaluada mediante R^2 . En consecuencia, las características de mayor relevancia, según la métrica **SHAP**, poseen la capacidad de discernir los patrones que sustentan este alto rendimiento. El análisis **SHAP** del regresor **XGBoost** en el espacio de 20 dimensiones revela el comportamiento que se detalla en la Figura 5.2.

³ SHapley Additive exPlanations (**SHAP**)

Los gráficos de dependencia **SHAP** ilustran cómo el valor **SHAP** de importancia se relaciona con una característica específica, ordenada de mayor a menor importancia. La [Figura 5.2](#) pone de manifiesto que las tres características principales que influyen en la salida del algoritmo son las variables 2, 10 y 0. El esquema de colores refleja los valores de una segunda característica que podría tener un efecto de interacción con la característica que se está representando. Es importante recalcar que estos valores corresponden al primero de los parámetros: la media de la distribución Gaussiana que codifica el patrón para cada sujeto.

En este contexto, se observa una relación prácticamente lineal entre la importancia para la salida del algoritmo y los valores de las variables, lo que sugiere una correlación clara entre ambos.

5.3 EVALUACIÓN DE LA VARIEDAD TOPOLÓGICA

Para visualizar los patrones capturados por las características 2 y 10, se generaron imágenes cerebrales muestreando estas dos características en el intervalo $(-5, 5)$ mediante el decodificador del **CVAE**, ajustando todas las demás características a una media cero. El resultado se presenta en la [Figura 5.3](#).

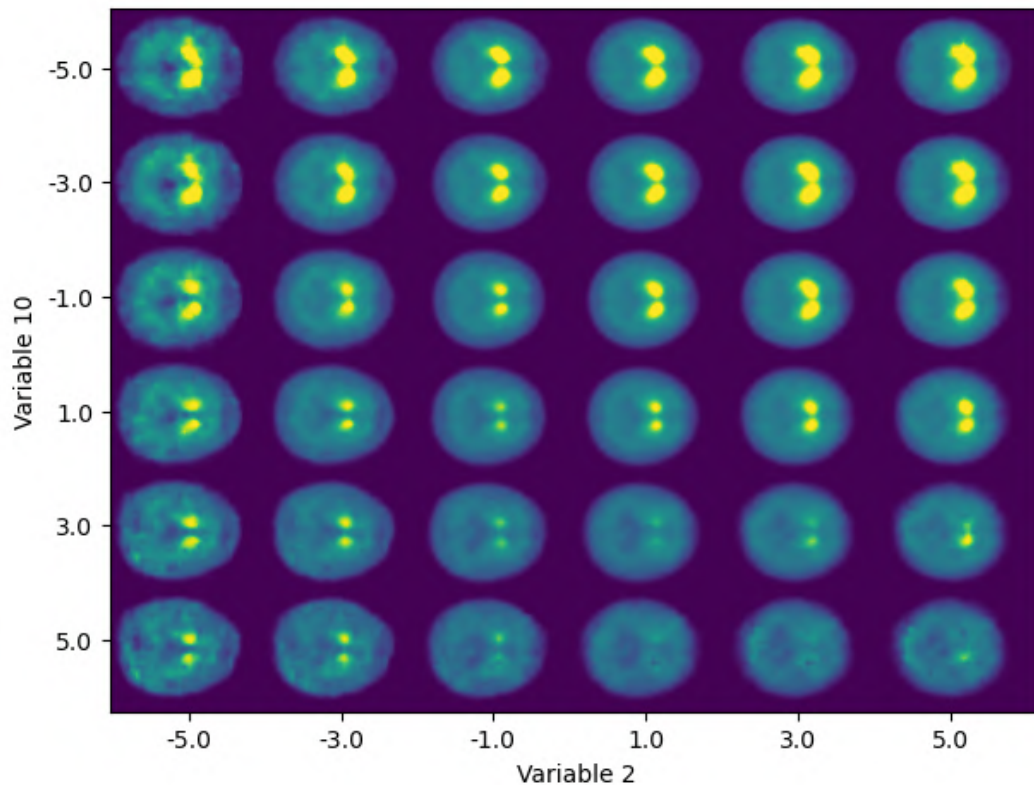


Figura 5.3: Variedad topológica para las variables 2 y 10 del espacio latente de 20 dimensiones del CVAE

La observación detalla que la combinación de las dos variables refleja dos características relevantes de las imágenes: la intensidad general de los estriados, la separación entre ellos y la relación entre la captación en las partes anterior y posterior de los estriados.

Para valores extremos de los parámetros latentes ($|z| > 3$), que están fuera de la distribución original, puede observarse que emergen patrones de alucinación, especialmente para la $\mu_{z2} < -3$, aunque son de utilidad para revelar la complejidad de los patrones modelados por el sistema.

En líneas generales, los patrones de intensidad y separación parecen estar codificados por la variable 10, mientras que la longitud anteroposterior de los estriados se encuentra predominantemente codificada por la variable 2. La intensidad general de captación en los estriados concuerda con el objetivo primordial de FPCIT como biomarcador (como se detalló en el [Capítulo 2](#)), y, por ende, se esperaba. Respecto a los patrones anteroposteriores de los estriados, numerosos estudios que emplearon FDOPA, un marcador dopaminérgico presináptico, informaron de un gradiente anteroposterior distintivo de captación a medida que progresa la enfermedad de Parkinson [36]. Este hallazgo podría representar un marcador de relevancia para evaluar la progresión de la enfermedad. Dado que la importancia [SHAP](#) es más elevada para la variable 2, se presume que su aporte a la modelización de la progresión es más significativo, posiblemente evidenciando una transición más gradual a medida que los síntomas avanzan, en contraposición a la captación global de fármacos, que se relaciona más con la neurodegeneración en etapas tardías.

Parte IV

CONCLUSIONES

La última parte de la memoria contiene las conclusiones finales de los resultados alcanzados. En ella, se indica el alcance final de los objetivos del proyecto y se plantean diferentes vías futuras, poniéndolas en valor en el contexto inicial del trabajo.

6

CONCLUSIONES Y VÍAS FUTURAS

En la presente investigación, se han explorado las aplicaciones de técnicas de aprendizaje profundo, en particular los autoencoders convolucionales variacionales, en la predicción de la sintomatología clínica asociada a la enfermedad de Parkinson. Este trabajo se ha centrado en alcanzar objetivos específicos que ahora se presentan en las conclusiones. Además, se delinean las perspectivas futuras que surgen a partir de los resultados obtenidos, con el propósito de continuar avanzando en la comprensión y el manejo de esta compleja enfermedad.

6.1 CONCLUSIONES FINALES

Este Trabajo Fin de Grado ha culminado en descubrimientos de importancia significativa en el ámbito de la predicción de la sintomatología clínica de la enfermedad de Parkinson, respaldados por la construcción exitosa de un modelo de autoencoder convolucional variacional capaz de procesar imágenes en tres dimensiones, situando así este tipo de modelos en la vanguardia de las investigaciones en este campo.

Para la obtención de los resultados se emplearon dos metodologías ampliamente reconocidas: los árboles de decisión y el algoritmo **XGBoost**. Estas metodologías son fundamentales en la medicina y la ciencia de datos, cada una con sus ventajas y características únicas.

Los resultados de esta investigación revelan hallazgos destacados. En términos generales, se ha evidenciado que las dimensiones latentes de menor magnitud del modelo **CVAE**, como 3 o 8, muestran una mayor eficacia cuando se trata de analizar categorías de síntomas individuales. Esto sugiere que, para comprender y predecir con precisión síntomas específicos, una representación latente más sencilla puede ser apropiada y, en ocasiones, más eficiente.

No obstante, es importante destacar que la construcción y el análisis del **CVAE** ha sido el principal causante de haber obtenido una comprensión más profunda de la relación entre las características latentes y la sintomatología de la **EP**. Este modelo representa un logro significativo en la investigación actual, ya que proporciona una visión única de cómo las características latentes se vinculan con los síntomas clínicos.

Cuando el enfoque se dirige hacia la evaluación de la sintomatología global de la enfermedad, en particular el puntaje total de UPDRS, se ha constatado que un espacio latente con 20 dimensiones exhibe un rendimiento notablemente superior.

Esto implica que la complejidad inherente de la sintomatología global se plasma de manera más efectiva en un espacio latente con mayor dimensionalidad.

Además, la herramienta **SHAP** se ha empleado con el fin de descifrar la contribución de cada característica latente a las variables objetivo, lo que ha permitido una comprensión más profunda de la importancia de cada característica en las predicciones.

Por otro lado, se ha observado que para la predicción de la sintomatología total (UPDRS-Total), **XGBoost** sobresale al alcanzar la mayor capacidad predictiva.

Este trabajo destaca que las variables más relevantes para los algoritmos predictivos indican que el **CVAE** identifica patrones asociados con la intensidad general, la separación de los estriados y las diferencias entre las áreas anterior y posterior de los estriados. Además, se observa que esta última característica es más importante para evaluar la progresión de los síntomas que la primera. Este enfoque brinda una comprensión valiosa de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson y contribuye a una mejor comprensión de la compleja relación entre la enfermedad clínica y los biomarcadores de imágenes.

Por todo ello, esta investigación proporciona pruebas sólidas acerca de la capacidad predictiva de las representaciones latentes en relación con la enfermedad de Parkinson. Los resultados representan un nuevo enfoque para la comprensión de los síntomas individuales, la sintomatología global y la progresión de la enfermedad, lo que representa un avance significativo en la investigación en este campo, y puede tener el potencial de mejorar notablemente la detección temprana y el manejo de esta afección en el futuro.

6.2 ALCANCE DE LOS OBJETIVOS DEL PROYECTO

Los objetivos planteados en este trabajo han sido cumplidos de la siguiente manera:

1. **Contribuir al campo de investigación en el diagnóstico temprano de la EP y en la comprensión de su progresión:** Este objetivo se ha logrado mediante la construcción y análisis de modelos de aprendizaje profundo, que han mostrado relaciones entre las características latentes y la sintomatología clínica de la **EP**.
2. **Aplicar técnicas de reducción de dimensionalidad y visualización de datos:** Se ha cumplido mediante el uso de autoencoders convolucionales y autoencoders convolucionales variacionales. Además se ha empleado la variedad topología para identificar patrones de neurodegeneración relacionados con la sintomatología de la **EP**.
3. **Desarrollar con éxito un enfoque basado en modelos de aprendizaje profundo:** Se ha logrado mediante la implementación y validación de modelos

de autoencoder convolucional variacional para el procesamiento de imágenes en tres dimensiones.

4. **Adquirir competencias en el manejo de técnicas de análisis de datos masivos y modelos estadísticos avanzados:** Se ha logrado a través del uso de algoritmos como **XGBoost** y árboles de decisión en la evaluación de los resultados.
5. **Demostrar competencia en la implementación y evaluación de redes neuronales y modelos estadísticos avanzados:** Se ha logrado mediante la implementación de los modelos de autoencoder convolucional variacional y el análisis y validación de los resultados obtenidos.
6. **Desarrollar habilidades en la manipulación de conjuntos de datos clínicos y biomédicos:** Se ha logrado al preprocesar, depurar y transformar los datos para su posterior análisis, lo que ha sido fundamental en la investigación.
7. **Adquirir habilidades en la interpretación y presentación de resultados:** Este objetivo se ha cumplido mediante la interpretación de los resultados obtenidos de manera clara y comprensible, empleando métricas apropiadas para su evaluación.
8. **Desarrollar competencias de colaboración y gestión de versiones en tareas de programación:** Se han adquirido habilidades en la colaboración con expertos en inteligencia artificial y análisis de datos, y se ha utilizado un sistema de control de versiones (Git y GitHub) para gestionar el desarrollo del proyecto¹.

Los objetivos personales establecidos para este trabajo han abarcado una amplia gama de aspectos, desde el enriquecimiento del conocimiento hasta el fortalecimiento de habilidades esenciales en el campo de la ciencia de datos y la medicina. Al lograrlos, se ha adquirido un profundo entendimiento de las aplicaciones prácticas de las técnicas de análisis de datos en la salud, lo que ha conllevado al enriquecimiento del perfil académico y profesional.

Además, se ha demostrado la capacidad de enfrentar desafíos técnicos y conceptuales de manera independiente, lo que es esencial en la investigación científica. La colaboración con expertos en inteligencia artificial y análisis de datos ha mejorado la habilidad para trabajar en equipo y adaptarse a diversas perspectivas, lo que es valioso tanto en entornos académicos como profesionales. La habilidad desarrollada para comunicar resultados técnicos y complejos de manera clara y concisa es esencial en la divulgación científica y en la presentación de hallazgos ante audiencias diversas.

En conjunto, los objetivos personales han proporcionado una experiencia integral que va más allá de la adquisición de conocimientos y habilidades técnicas, enriqueciendo el perfil y preparando para futuros desafíos en el campo de la ciencia de datos y la medicina.

¹ Repositorio de GitHub creado para este proyecto

6.3 VÍAS FUTURAS

Para continuar avanzando en la investigación sobre la predicción de la sintomatología clínica de la enfermedad de Parkinson, se abren diversas vías futuras de interés. Estas posibles direcciones podrían contribuir a una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes de la enfermedad y mejorar aún más la capacidad predictiva de los modelos.

1. **Identificación de Patrones de Neurodegeneración Específicos:** Sería de gran relevancia explorar si el modelo de autoencoder convolucional variacional es capaz de identificar patrones de neurodegeneración en las imágenes cerebrales que estén directamente relacionados con síntomas individuales de la enfermedad, como temblores o rigidez. Esta investigación podría proporcionar información crucial sobre por qué la neurodegeneración en áreas particulares del cerebro conduce a manifestaciones clínicas específicas.
2. **Exploración del uso de Procesos Gaussianos:** En la actualidad, los procesos gaussianos se encuentran en la vanguardia de las investigaciones en aprendizaje automático y análisis de datos. Sería interesante investigar cómo se pueden aplicar procesos gaussianos para relacionar las variables latentes obtenidas del **CVAE** con la sintomatología de la enfermedad de Parkinson. Esta metodología podría ofrecer una visión más completa de la relación entre las características latentes y los síntomas clínicos.
3. **Aplicación en Estudios Longitudinales:** Extender el uso del modelo **CVAE** a estudios longitudinales podría permitir un seguimiento más detallado de la progresión de la enfermedad. Esto ayudaría a identificar patrones de cambios en las imágenes cerebrales y su relación con la evolución de los síntomas con el tiempo.
4. **Interacción con Biomarcadores Moleculares:** Explorar la interacción entre las características latentes del **CVAE** y los biomarcadores moleculares relacionados con la enfermedad de Parkinson podría proporcionar una comprensión más completa de los procesos biológicos subyacentes. Esto podría contribuir a identificar nuevas oportunidades para la investigación y el desarrollo de estrategias de tratamiento.

Parte V

APÉNDICE

A.1 PRESUPUESTO

La elaboración de este proyecto ha requerido del tiempo y del esfuerzo tanto de un profesional del sector ejerciendo como tutor, como del autor del presente texto. Todo ello contando con la ayuda de un equipo físico y una serie de herramientas de *software* que han habilitado la realización del trabajo.

Es por ello, que se ha decidido realizar una estimación del presupuesto que debería de esperarse de un proyecto de este tipo. Basando el resultado obtenido en una estimación de las horas empleadas por un desarrollador de Software junior para su elaboración, el coste estimado del servicio de consultoría por parte del tutor del proyecto, el coste del equipo empleado y un balance energético.

Recursos Humanos		
Recurso	Descripción	Coste (€)
Ingeniero de Software Junior	15 horas/semana durante 52 semanas a 20 €/hora	15,600
Ingeniero de Software Senior	3 horas/semana durante 52 semanas a 40 €/hora	6,240
Balance Energético		
Recurso	Descripción	Coste (€)
Consumo energético del ordenador a máxima potencia	130 vatios/hora	
Duración del procesamiento a máxima potencia	90 horas	
Precio promedio de la electricidad en España	0.1417€ por kWh	
Coste de la energía eléctrica		1053
Recursos de Hardware		
Recurso	Descripción	Coste (€)
Portátil con gráfica RTX 3060	1 unidad	1,500
Presupuesto Total		24,393

Tabla A.1: Presupuesto del proyecto

Finalmente se muestra un gráfico circular en el que se observa el porcentaje del presupuesto total destinado a cada componente del proyecto.

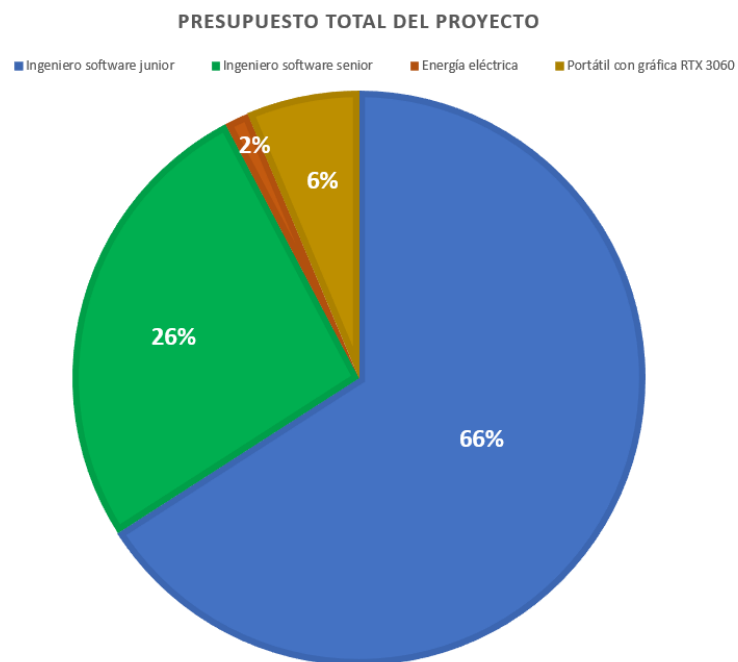


Figura A.1: Gráfica circular con el porcentaje destinado a cada elemento del presupuesto

A.2 PÓSTER PRESENTADO EN EL CONGRESO ASPAI 2023



Revealing Patterns of Symptomatology in Parkinson's Disease: A Latent Space Analysis with 3D Convolutional Autoencoders

E. Delgado de las Heras, E.J. Martínez-Murcia*, I.A. Illán, C. Jiménez-Mesa, D. Castillo-Barnes, J. Ramírez, J.M. Górriz
Dpt. Signal Theory, Networking and Communications. University of Granada (Spain)

1. INTRODUCTION

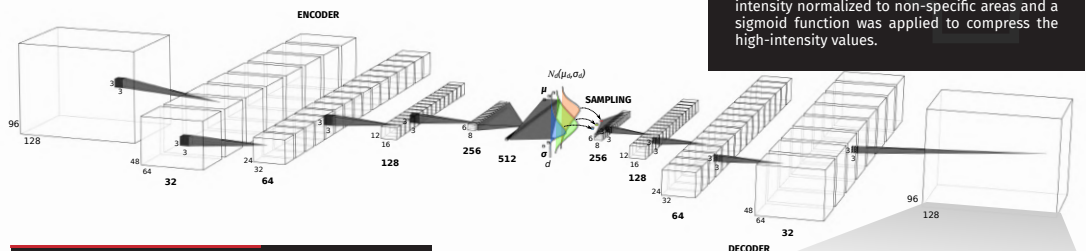
Parkinson's disease (PD) affects more than 6.2 million people worldwide. It is characterized by a loss of dopamine-producing neurons in the brain, causing tremors, rigidity, and cognitive decline among other symptoms. Iofupane I-123 binds to the presynaptic dopamine transporters (DaTs), allowing to visualize and quantify DaT concentration at the striata,

which is key to characterize PD in SPECT imaging. Early detection and monitoring of PD progression could be tackled by modelling a self-supervised, low-dimensional representation of a FPCIT dataset, which enables us to longitudinally compare images and identify patterns of change that are indicative of neurodegeneration.

2. METHODOLOGY

This work proposes a novel approach to detect and quantify subtle changes in DaT concentration and distribution in the brain using 3D convolutional variational AEs (CVAEs). The composite variables of the latent space are then modelled using Decision Trees and XGBoost regression, and the spaces are interpreted through visualization and SHAP.

2.2 3D CONVOLUTIONAL VAE



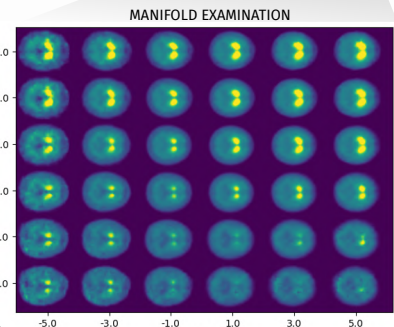
2.1 DATASET

Data used for this work was obtained from the Parkinson's Progression Markers Initiative. Specific cohort from the PPMI database that follows individuals diagnosed with PD and Healthy Control subjects (HC) during 5 years, recording symptomatology via the MDS-UPDRS scale. All the Iofupane I-123 SPECT scans have been intensity normalized to non-specific areas and a sigmoid function was applied to compress the high-intensity values.

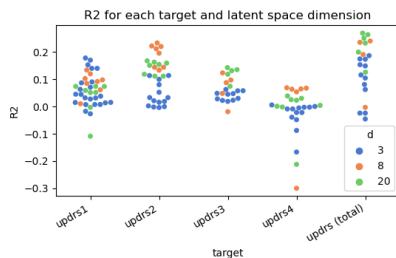
2.3. EVALUATION

- Use the μ parameters of the latent distribution $N(\mu, \sigma^2)$ as features.
- **K-Means features (KMF)** are generated to capture important data characteristics.
- Regression using **Decision Trees (DT)** and **XGBoost**.
- Performance metrics such as **Mean Absolute Error (MAE)**, **Root Mean Squared Error (RMSE)**, and coefficient of determination **R2** are computed using 10-fold cross-validation.
- Shapley Additive exPlanations (SHAP) is applied to the outputs of each system.

- **R2>0** for almost all target UPDRS categories and d-dimensional latent spaces.
- Low latent dimensionality (3, 8) is generally for individual perceived symptomatology (UPDRS 1, 2 and 4).
- **UPDRS - total** is better accounted for by the 20-D model (MAE = 12.21, R2=0.26), pointing at higher complexity of the composite and stronger relationship with FPCIT patterns.
- **UPDRS 3**, more dependent on measured motor symptoms, benefits from the 20-D space.



3. RESULTS



Target	D	Model	MAE	RMSE	R2
updrs1	3	DT	3.53	4.5	0.15
	8	DT (KMF)	3.58	4.55	0.13
	20	DT (KMF)	3.69	4.71	0.07
updrs2	3	XGB (KMF)	3.96	5.23	0.11
	8	XGB (KMF)	3.68	4.86	0.23
	20	XGB (KMF)	3.74	5.08	0.16
updrs3	3	XGB (KMF)	10.78	13.11	0.06
	8	XGB (KMF)	10.21	12.93	0.09
	20	XGB (KMF)	10.03	12.59	0.14
updrs4	3	DT	0.7	1.44	0
	8	XGB	0.62	1.39	0.07
	20	DT (KMF)	0.71	1.43	0.02
updrs (total)	3	XGB (KMF)	13.15	16.42	0.17
	8	XGB	12.72	15.75	0.24
	20	XGB	12.21	15.51	0.26

For top performing 20-D XGB model of UPDRS (total), SHAP reveals:

- top-3 features that contribute to the output of the algorithm are latent variables 2, 10 and 0.
- Approx. linear dependency between importance to the algorithm output and values of the latent variables.
- Composition of variables 2 and 10 accounts for relevant characteristics of Iofupane SPECT imaging: the general intensity of the striata, the separation between them and the uptake ratio between its anterior and posterior parts.
- Anterior-posterior uptake ratio more related to progression in the first symptoms. Average intensity for the automatic diagnosis of PD.

5. CONCLUSIONS

- The latent features of trained CVAEs are related to different aspects of the MDS-UPDRS scale with R2>0.20.
- Best performance for UPDRS (total) with latent variables 2 and 10.
- Anterior/Posterior ratio are more related to progression of the first symptoms. Average striatal intensity for the diagnosis of PD.

This work paves the way for exploratory analysis of links between neuroimaging patterns and neurological disorders in an hypothesis-free environment.

Full paper link:



*jesusmartinez@ugr.es. Signal Processing and Biomedical Applications (SiPBA).

Presented at the ASPAI 2023 Conference (Tenerife, Spain)

Figura A.2: Póster presentado en ASPAI 2023

A.3 CLASE DESARROLLADA EN PYTHON PARA LA CARGA DE DATOS

```

1
2 import numpy as np
3 import nibabel as nib
4 import torch
5 from torch.utils.data import Dataset
6 from torch.utils.data import DataLoader
7 import pandas as pd
8 import torch.nn.functional as F
9 from image`norms import integral`norm
10 import matplotlib.pyplot as plt
11
12 # DATASET:
13 class ImageDataset(Dataset):
14
15     def __init__(self, ruta='C:/TFG/IMAGENES`TFG/', norm=50):
16
17         database = pd.read`csv(ruta+'dataset`nuevo.csv')
18         files = list(ruta+database["file"])
19         self.files = files
20         self.database = database
21         self.norm = norm
22
23     def __len__(self):
24         return len(self.files)
25
26     def __load`img`as`array`(self, idx):
27         file = nib.load(self.files[idx])
28         array= file.get`fdata`()
29         array[np.isnan(array)] = 0
30         array = array/self.norm #Normalizacion de los valores de
31                                intensidad
32         return array
33
34     def __getitem__(self, idx):
35         array = self.__load`img`as`array`(idx)
36         image = torch.from`numpy`(array.astype('float32'))
37         image = F.pad(input=image, pad=(0,5,0,19,0,5), mode='
38                        constant', value=0)
39         image = torch.reshape(image, (1,96,128,96))
40         patno = self.database["PATNO"].to`numpy`() .astype('int16')[
41                                idx]
42         year = self.database["YEAR"].to`numpy`() .astype('int16')[
43                                idx]
44         #Sintomatologia:
45         tremor = self.database["tremor"].to`numpy`() .astype('int16'
46                                ) [idx]

```

```

42 tremor'on = self.database["tremor'on"].to'numpy().astype('
    int16')[idx]
43 updrs'totscore'on = self.database["updrs'totscore'on"].
    to'numpy().astype('int16')[idx]
44 updrs1'score = self.database["updrs1'score"].to'numpy().
    astype('int16')[idx]
45 updrs2'score = self.database["updrs2'score"].to'numpy().
    astype('int16')[idx]
46 updrs3'score = self.database["updrs3'score"].to'numpy().
    astype('int16')[idx]
47 updrs4'score = self.database["updrs4'score"].to'numpy().
    astype('int16')[idx]
48 ptau = self.database["ptau"].to'numpy().astype('int16')[
    idx]
49 asyn = self.database["asyn"].to'numpy().astype('int16')[
    idx]
50 rigidity = self.database["rigidity"].to'numpy().astype('
    int16')[idx]
51 rigidity'on = self.database["rigidity'on"].to'numpy().
    astype('int16')[idx]
52 nhyl = self.database["NHyl"].to'numpy().astype('int16')[idx]
53 nhyl'on = self.database["NHyl'ON"].to'numpy().astype('int16'
    )[idx]
54 apprdx = self.database["APPRDX"].to'numpy().astype('int16'
    )[idx]
55 return image, patno, year, tremor, tremor'on,
    updrs'totscore'on, updrs1'score, updrs2'score,
    updrs3'score, updrs4'score, ptau, asyn, rigidity,
    rigidity'on, nhyl, nhyl'on, apprdx
56 class ImageDatasetNuevo(ImageDataset):
57     # Esto es una clase que hereda de ImageDataset
58     def __init__(self, ruta='C:/TFG/IMAGENES/TFG/', norm=
    integral'norm, normkws={'method': 'median'}):
59
60         database = pd.read'csv(ruta+'dataset'novisimo.csv')
61         files = list(ruta+database["file"])
62         self.files = files
63         self.database = database
64         assert callable(norm) # comprueba que norm sea una funcion
65         self.norm = norm
66         self.normkws = normkws
67
68     def __load'img'as'array__(self, idx):
69         file = nib.load(self.files[idx])
70         array= np.squeeze(file.get'fdata())
71         array[np.isnan(array)] = 0
72         array = self.norm(array, **self.normkws)
73         return array

```

Script A.1: Clase implementada para crear el cargador de datos

A.4 CREACIÓN DE LOS MODELOS

A.4.1 Diseño del modelo de Autoencoder Convolutacional

```

1
2 class CAE3D(nn.Module):
3
4     def __init__(self, encoded_space_dim, fc2_input_dim):
5         super().__init__()
6
7         self.encoder_CAE = nn.Sequential(
8             ### Seccion Convolutacional
9             nn.Conv3d(1, 8, 3, stride=2, padding=1), #Conv3d(
              canales de input, canales de output, tamano kernel,
              etc.)
10            nn.ReLU(True), #Deja pasar solo los valores >0
11            nn.Conv3d(8, 16, 3, stride=2, padding=1),
12            nn.BatchNorm3d(16), #Restringe los valores de las
              salidas
13            nn.ReLU(True),
14            nn.Conv3d(16, 32, 3, stride=2, padding=0),
15            nn.ReLU(True),
16            ### Capa de aplanado
17            nn.Flatten(start_dim=1),
18            ### Seccion Lineal
19            nn.Linear(11*15*11*32, 128),
20            nn.ReLU(True),
21            nn.Linear(128, encoded_space_dim)
22        )
23
24        self.decoder_CAE = nn.Sequential(
25            ### Seccion Lineal
26            nn.Linear(encoded_space_dim, 128),
27            nn.ReLU(True),
28            nn.Linear(128, 11*15*11*32),
29            nn.ReLU(True),
30            ### Capa de desaplanado
31            nn.Unflatten(dim=1, unflattened_size=( 32, 11, 15, 11)
              ),
32            ### Capa de convoluci n transpuesta
33            nn.ConvTranspose3d( 32, 16, 3, stride=2,
              output_padding=0),
34            nn.BatchNorm3d(16),
35            nn.ReLU(True),
36            nn.ConvTranspose3d(16, 8, 3, stride=2, padding=1,
              output_padding=1),
37            nn.BatchNorm3d(8),
38            nn.ReLU(True),
39            nn.ConvTranspose3d(8, 1, 3, stride=2, padding=1,
              output_padding=1)

```

```

40         )
41
42     def encode(self, x):
43         z = self.encoder.CAE(x)
44         return z
45
46     def decode(self, z):
47         x = torch.sigmoid(self.decoder.CAE(z))
48         return x
49
50     def forward(self, x):
51         z = self.encode(x)
52         x = self.decode(z)
53         return x

```

Script A.2: Clase implementada para crear el modelo del CAE

A.4.2 Diseño del modelo del Autoencoder Convolucional Variacional

```

1  class Conv3DVAEEncoder(nn.Module):
2      def __init__(self, latent_dim=20):
3          super(Conv3DVAEEncoder, self).__init__()
4
5          # Encoder
6          self.conv1 = nn.Conv3d(1, 32, kernel_size=3, stride=2,
7                                   padding=1)
8          self.conv2 = nn.Conv3d(32, 64, kernel_size=3, stride=2,
9                                   padding=1)
10         self.conv3 = nn.Conv3d(64, 128, kernel_size=3, stride=2,
11                                   padding=1)
12         self.conv4 = nn.Conv3d(128, 256, kernel_size=3, stride=2,
13                                   padding=1) # 294 912 pesos
14         self.fc1 = nn.Linear(256 * 6 * 8 * 6, 512) # 37 748 736
15                                   pesos
16         self.fc2_mean = nn.Linear(512, latent_dim)
17         self.fc2_logvar = nn.Linear(512, latent_dim)
18
19     def forward(self, x):
20         # Encode
21         x = F.relu(self.conv1(x))
22         x = F.relu(self.conv2(x))
23         x = F.relu(self.conv3(x))
24         x = F.relu(self.conv4(x))
25         x = x.view(-1, 256 * 6 * 8 * 6)
26         x = F.relu(self.fc1(x))
27         z_mean = self.fc2_mean(x)
28         z_logvar = self.fc2_logvar(x)
29         z = self.reparameterize(z_mean, z_logvar)
30         return z, z_mean, z_logvar

```



```

26
27     def reparameterize(self, mu, logvar):
28         std = torch.exp(0.5 * logvar)
29         eps = torch.randn_like(std)
30         z = mu + eps * std
31         return z
32
33     def kl_loss(self, mu, logvar, reduction='sum'):
34         kl_batch = -0.5 * torch.sum(1 + logvar - mu.pow(2) -
35                                     logvar.exp(), dim=1)
36         if reduction=='sum':
37             return kl_batch.sum()
38         else:
39             return kl_batch.mean()
40
41 class Conv3DVAEDecoder(nn.Module):
42     def __init__(self, latent_dim=20):
43         super(Conv3DVAEDecoder, self).__init__()
44
45         # Decoder
46         self.fc1 = nn.Linear(latent_dim, 256 * 6 * 8 * 6)
47         self.conv1 = nn.ConvTranspose3d(256, 128, kernel_size=3,
48                                         stride=2, padding=1, output_padding=1)
49         self.conv2 = nn.ConvTranspose3d(128, 64, kernel_size=3,
50                                         stride=2, padding=1, output_padding=1)
51         self.conv3 = nn.ConvTranspose3d(64, 32, kernel_size=3,
52                                         stride=2, padding=1, output_padding=1)
53         self.conv4 = nn.ConvTranspose3d(32, 1, kernel_size=3,
54                                         stride=2, padding=1, output_padding=1)
55
56     def forward(self, x):
57         # Decode
58         x = F.relu(self.fc1(x))
59         x = x.view(-1, 256, 6, 8, 6)
60         x = F.relu(self.conv1(x))
61         x = F.relu(self.conv2(x))
62         x = F.relu(self.conv3(x))
63         x = F.sigmoid(self.conv4(x))
64         return x
65
66     def recon_loss(self, targets, predictions, reduction='sum'):
67         r_loss = F.mse_loss(predictions, targets, reduction=
68                             reduction)
69
70         return r_loss
71
72 class Conv3DVAE(nn.Module):
73     def __init__(self, encoder, decoder, latent_dim=20):
74         """ Estructura de 3D VAE convolucional
75
76         Args:

```

```

71         encoder (nn.Module): cualquier tipo de encoder que
           devuelva z, z`mean y z`logvar, y tenga una funcion
           kl`loss().
72         decoder (nn.Module): cualquier tipo de decoder que
           devuelva x`recon y tenga funcion recon`loss()
73         latent`dim (int, optional): Dimension del espacio
           latente. Defaults to 20.
74     """
75     super(Conv3DVAE, self).__init__()
76     self.latent`dim = latent`dim
77
78     self.encode = encoder(latent`dim)
79     self.decode = decoder(latent`dim)
80
81     def forward(self, x):
82         # Encode
83         z, z`mean, z`logvar = self.encode(x)
84
85         # Decode
86         x`recon = self.decode(z)
87
88         return z, z`mean, z`logvar, x`recon
89
90     def loss`function(self, x, x`recon, z`mean, z`logvar, beta=1.,
91                       reduction='sum'):
92         """Funcion de perdidas
93
94         Args:
95             x (torch.Tensor): Imagen original
96             x`recon (`type`): Imagen reconstruida
97             z`mean (`type`): Parametro u de la distribucion Z
98             z`logvar (`type`): Parametro log-varianza de la
99                 distribucion Z
100             beta (`type`, optional): Coeficiente para beta-VAE.
101                 Defaults to 1..
102             reduction (str, optional): Reduccion de la funcion de
103                 perdida. Defaults to 'sum'.
104
105         Returns:
106             `type`: Perdida total (con suma de beta), error de
107                 reconstruccion y kl-loss
108         """
109         kl`loss = self.encode.kl`loss(z`mean, z`logvar, reduction=
110             reduction)
111         recon`loss = self.decode.recon`loss(x, x`recon, reduction=
112             reduction)
113         return recon`loss + beta*kl`loss, recon`loss, kl`loss

```

Script A.3: Clase implementada para crear el modelo del CVAE

BIBLIOGRAFÍA

- [1] «El Modelo de Redes Neuronales». En: *Página web de IBM* (2021). Accedido el 10 de junio de 2023. URL: <https://www.ibm.com/docs/es/spss-modeler/saas?topic=networks-neural-model>.
- [2] E. Delgado de las Heras, F. J. Martínez-Murcia, I. A. Illán, C. Jiménez-Mesa, D. Castillo-Barnes, J. Ramírez y J. M. Górriz. *Revealing Patterns of Symptomatology in Parkinson's Disease: A Latent Space Analysis with 3D Convolutional Autoencoders*. 2023. arXiv: [2305.07038](https://arxiv.org/abs/2305.07038) [eess.IV].
- [3] Jose Antonio Simón-Rodríguez, Francisco Jesús Martínez-Murcia, Javier Ramírez, Diego Castillo-Barnes y Juan Manuel Górriz. «Modelling the Progression of the Symptoms of Parkinsons Disease Using a Nonlinear Decomposition of 123I FP-CIT SPECT Images». En: *Artificial Intelligence in Neuroscience: Affective Analysis and Health Applications*. Ed. por José Manuel Ferrández Vicente, José Ramón Álvarez-Sánchez, Félix de la Paz López y Hojjat Adeli. Cham: Springer International Publishing, 2022, págs. 104-113. ISBN: 978-3-031-06242-1.
- [4] Neil Oxtoby y Daniel Alexander. «Imaging plus X: multimodal models of neurodegenerative disease». En: *Current opinion in neurology* 30 (mayo de 2017). DOI: [10.1097/WCO.0000000000000460](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000460).
- [5] Geoffrey E. Hinton, Simon Osindero y Yee-Whye Teh. «A Fast Learning Algorithm for Deep Belief Nets». En: *Neural Computation* 18.7 (jul. de 2006), págs. 1527-1554. ISSN: 0899-7667. DOI: [10.1162/neco.2006.18.7.1527](https://doi.org/10.1162/neco.2006.18.7.1527). eprint: <https://direct.mit.edu/neco/article-pdf/18/7/1527/816558/neco.2006.18.7.1527.pdf>. URL: <https://doi.org/10.1162/neco.2006.18.7.1527>.
- [6] Kiran Raja, Raghavendra Ramachandra, Vinay Vemuri y Christoph Busch. «Smartphone based visible iris recognition using deep sparse filtering». En: *Pattern Recognition Letters* 57 (mayo de 2015). DOI: [10.1016/j.patrec.2014.09.006](https://doi.org/10.1016/j.patrec.2014.09.006).
- [7] Koval Igor, Neil Oxtoby, Sara Garbarino et al. *Disease Progression Modelling*. Online. Accedido el 19 de junio de 2023. URL: <https://disease-progression-modelling.github.io/pages/main.html>.
- [8] R Baumgartner, L Ryner, W Richter, R Summers, M Jarmasz y R Somorjai. «Comparison of two exploratory data analysis methods for fMRI: fuzzy clustering vs. principal component analysis». En: *Magnetic Resonance Imaging* 18.1 (2000), págs. 89-94. ISSN: 0730-725X. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(99\)00102-2](https://doi.org/10.1016/S0730-725X(99)00102-2). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X99001022>.

- [9] M. López, J. Ramírez, J.M. Górriz, I. Álvarez, D. Salas-Gonzalez, F. Segovia, R. Chaves, P. Padilla y M. Gómez-Río. «Principal component analysis-based techniques and supervised classification schemes for the early detection of Alzheimer's disease». En: *Neurocomputing* 74.8 (2011). Selected Papers from the 3rd International Work-Conference on the Interplay between Natural and Artificial Computation (IWINAC 2009), págs. 1260-1271. ISSN: 0925-2312. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2010.06.025>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925231210003759>.
- [10] Thomas Eckert y Christine Edwards. «The application of network mapping in differential diagnosis of parkinsonian disorders». En: *Clinical Neuroscience Research* 6.6 (2007). Neural Networks in the Imaging of Neuropsychiatric Diseases, págs. 359-366. ISSN: 1566-2772. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cnr.2007.05.001>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1566277207000023>.
- [11] Francisco J. Martínez-Murcia, Juan Manuel Górriz y Javier Ramírez. «Computer-Aided Diagnosis in Neuroimaging». En: *Computer-aided Technologies*. Ed. por Razvan Udrioiu. Rijeka: IntechOpen, 2016. Cap. 7. DOI: [10.5772/64980](https://doi.org/10.5772/64980). URL: <https://doi.org/10.5772/64980>.
- [12] Francisco J. Martínez-Murcia. «Computer-Aided Diagnosis in Neuroimaging». En: *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada, 2017. Cap. 1. URL: <https://www.fjmartinezmurcia.es/portfolio/tesis-doctoral/>.
- [13] V.L. Feigin, A.A. Abajobir, K.H. Abate et al. «Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015.» En: *The Lancet Neurology*. 16.11 (2017), págs. 877-897.
- [14] Francisco Javier Fernandez Jara, Cristina Batz Colvee et al. *Manual CTO de Medicina y Cirugía. Tomo Neurología*. CTO editorial; 12ª edición, 2021. ISBN: 8418866446.
- [15] Hector A. Gonzalez-Usigli. *Enfermedad de Parkinson - Trastornos Neurológicos*. 2023. URL: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/trastornos-del-movimiento-y-cerebelosos/enfermedad-de-parkinson>.
- [16] Elisa Molina. *Ganglios basales*. Online. Accedido el 5 de junio de 2023. 2023. URL: <https://www.neuropsicologiaycerebro.com/ganglios-basales-2>.
- [17] Jiménez Ángel Luis. *Cifras Globales del Párkinson*. Online. Accedido el 3 de junio de 2023. 2022. URL: https://www.consalud.es/pacientes/datos-globales-parkinson_116359_102.html.
- [18] Isis Gayed, Usha Joseph, Mina Fanous, David Wan, Mya Schiess, William Ondo y Kyoung-Sook Won. «The Impact of DaTscan in the Diagnosis of Parkinson Disease». En: *Clinical Nuclear Medicine* 40.5 (2015). ISSN: 0363-9762. URL: https://journals.lww.com/nuclearmed/fulltext/2015/05000/the_impact_of_datscan_in_the_diagnosis_of.4.aspx.

- [19] Diego Andres Restrepo Leal, Julie Pauline Vilorio Porto y Carlos Arturo Robles Algarin. *El camino a las redes neuronales artificiales*. es. Editorial Unimagdalena, 2021, pág. 205. ISBN: 9789587464306. URL: <https://elibro.net/es/lc/ugr/titulos/222347>.
- [20] Fisioterapiasolyluz. *Dendrita: La Conexión Esencial de la neurona*. Online. Accedido el 12 de junio de 2023. 2023. URL: <https://fisioterapiasolyluz.es/dendrita/>.
- [21] Xavier Basogain. «Redes neuronales artificiales y sus aplicaciones». En: *Dpto. Ingeniería de Sistemas y Automática, Escuela Superior de Ingeniería Bilbao. Open Course Ware.[En línea]* (2008). URL: https://ocw.ehu.eus/pluginfile.php/40137/mod_resource/content/1/redes_neuro/contenidos/pdf/libro-del-curso.pdf.
- [22] A. Requena, R. Quintanilla, J.M. Bolarín, A. Vázquez, A. Bastida, J. Zúñiga y L.M. Tomás. «Nuevas Tecnologías y Contaminación de Atmósferas, para PYMEs». En: VI-3-4 (s.f.), pág. 3.
- [23] Anna Bosch Rue, Jordi Casas Roma y Toni Lozano Bagen. *Deep learning: principios y fundamentos*. es. Editorial UOC, 2019, pág. 259. ISBN: 9788491806578. URL: <https://elibro.net/es/lc/ugr/titulos/126167>.
- [24] Anna Bosch Rue, Jordi Casas Roma y Toni Lozano Bagen. *Deep learning: principios y fundamentos*. es. Editorial UOC, 2019, pág. 259. ISBN: 9788491806578. URL: <https://elibro.net/es/lc/ugr/titulos/126167>.
- [25] Redacción KeepCoding. *¿Qué es una red neuronal en deep learning?* Online. Accedido el 4 de junio de 2023. 2022. URL: <https://keepcoding.io/blog/red-neuronal-en-deep-learning/>.
- [26] Ruben Canadas. *Autoencoders: Qué son, Arquitectura y sus aplicaciones*. Online. Accedido el 10 de junio de 2023. 2022. URL: <https://abdatum.com/tecnologia/autoencoders>.
- [27] Francisco J. Martinez-Murcia, Andres Ortiz, Juan-Manuel Gorriz, Javier Ramirez y Diego Castillo-Barnes. «Studying the Manifold Structure of Alzheimer's Disease: A Deep Learning Approach Using Convolutional Autoencoders». En: *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 24.1 (2020), págs. 17-26. doi: [10.1109/JBHI.2019.2914970](https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2914970).
- [28] Paula Romero Jure. *Autoencoder convolucional*. Online. Accedido el 15 de junio de 2023. 2021. URL: <https://jovian.com/paula-rj/autoencoder-convolucional>.
- [29] Fernando Sancho Caparrini y Windmill Web Work. *Variational Autoencoder*. Online. Accedido el 14 de junio de 2023. URL: <http://www.cs.us.es/~fsancho/?e=232>.
- [30] Christopher G. Goetz et al. «Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results». English (US). En: *Movement Disorders* 23.15 (nov. de 2008), págs. 2129-2170. ISSN: 0885-3185. doi: [10.1002/mds.22340](https://doi.org/10.1002/mds.22340).

- [31] Francisco J Martínez-Murcia, Juan M Gorriz, Javier Ramirez y Andres Ortiz. «Convolutional Neural Networks for Neuroimaging in Parkinson's Disease: Is Preprocessing Needed?» En: *International journal of neural systems* (2018), págs. 1850035-1850035. DOI: [10.1142/s0129065718500351](https://doi.org/10.1142/s0129065718500351).
- [32] Irina Higgins, Loïc Matthey, Arka Pal, Christopher P. Burgess, Xavier Glorot, Matthew M. Botvinick, Shakir Mohamed y Alexander Lerchner. «beta-VAE: Learning Basic Visual Concepts with a Constrained Variational Framework». En: *International Conference on Learning Representations*. 2016. URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:46798026>.
- [33] Juan E. Arco, Andrés Ortiz, Javier Ramírez, Francisco J. Martínez-Murcia, Yu-Dong Zhang y Juan M. Górriz. «Uncertainty-driven ensembles of multi-scale deep architectures for image classification». En: *Information Fusion* 89 (2023), págs. 53-65. ISSN: 1566-2535. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2022.08.010>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1566253522001038>.
- [34] Tianqi Chen y Carlos Guestrin. «XGBoost: A Scalable Tree Boosting System». En: *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. KDD '16. San Francisco, California, USA: Association for Computing Machinery, 2016, 785-794. ISBN: 9781450342322. DOI: [10.1145/2939672.2939785](https://doi.org/10.1145/2939672.2939785). URL: <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>.
- [35] Scott M Lundberg y Su-In Lee. «A Unified Approach to Interpreting Model Predictions». En: *Advances in Neural Information Processing Systems* 30. Ed. por I. Guyon, U. V. Luxburg, S. Bengio, H. Wallach, R. Fergus, S. Vishwanathan y R. Garnett. Curran Associates, Inc., 2017, págs. 4765-4774. URL: <http://papers.nips.cc/paper/7062-a-unified-approach-to-interpreting-model-predictions.pdf>.
- [36] Vijay Dhawan, Yilong Ma, Vandhana Pillai, Phoebe Spetsieris, Thomas Chaly, Abdelfatihe Belakhlef, Claude Margouleff y David Eidelberg. «Comparative Analysis of Striatal FDOPA Uptake in Parkinson's Disease: Ratio Method Versus Graphical Approach». En: *Journal of Nuclear Medicine* 43.10 (2002), págs. 1324-1330. ISSN: 0161-5505. eprint: <https://jnm.snmjournals.org/content/43/10/1324.full.pdf>. URL: <https://jnm.snmjournals.org/content/43/10/1324>.